

Laboratório Nacional de Computação Científica  
Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional

**Modelagem Computacional dos Sistemas Cardiovascular,  
Respiratório e Autônomo**

Por

**Paulo Roberto Trenhago**

PETRÓPOLIS, RJ - BRASIL

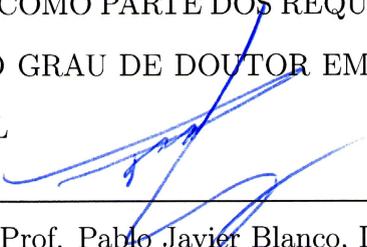
JULHO DE 2013

MODELAGEM COMPUTACIONAL DOS SISTEMAS  
CARDIOVASCULAR, RESPIRATÓRIO E AUTONÔMICO

Paulo Roberto Trenhago

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO LABORATÓRIO NACIONAL  
DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECES-  
SÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM  
MODELAGEM COMPUTACIONAL

Aprovada por:



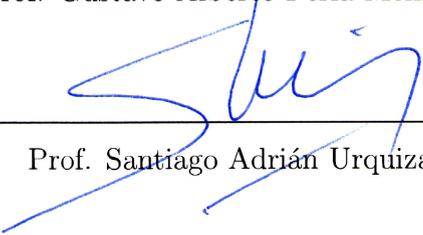
---

Prof. Pablo Javier Blanco, D.Sc.  
(Presidente)



---

Prof. Gustavo Alberto Perla Menzala, Ph.D.



---

Prof. Santiago Adrián Urquiza, D.Sc.



---

Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva, D.Sc.

PETRÓPOLIS, RJ - BRASIL  
JULHO DE 2013

T792m Trenhago, Paulo Roberto

Modelagem computacional dos sistemas cardiovascular, respiratório e autonômico / Paulo Roberto Trenhago. -- Petrópolis, RJ : Laboratório Nacional de Computação Científica, 2013.

xli, 293p. : il. ; 29 cm.

Orientadores: Pablo Javier Blanco e Raul Antonino Feijóo.

Tese (doutorado) – Laboratório Nacional de Computação Científica, 2013.

1. Bioengenharia 2. Modelagem de sistemas biológicos 3. Fisiologia cardiovascular 4. Fisiologia respiratória I. Javier Blanco, Pablo II. Antonino Feijóo, Raul III. LNCC / MCT. IV. Título.

*CDD 610.28*

Life can only be understood going  
backwards, but it must be lived going  
forwards.

*(Fonte: Kierkegaard in Dynamic Programming and Optimal Control)*

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a meu pai Cláudio  
Trenhago, a minha mãe Cláudia Verônica  
Trenhago e aos meus irmãos Daniel Júnior  
Trenhago e Carlos Alberto Trenhago.

# Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu orientador Dr. Pablo Javier Blanco por sua dedicada orientação e paciência que viabilizou a conclusão desta tese. Agradeço ao Professor Dr. Raúl Antonino Feijóo por sua colaboração no desenvolvimento dos tópicos referentes ao trabalho e pela ajuda e conselhos durante as fases dos cursos e do trabalho na tese. Também agradeço ao Professor Jauvane C. Oliveira pela ajuda e disponibilização de recursos para a realização das simulações computacionais necessárias a geração dos resultados apresentados nesta tese. Agradeço aos professores e funcionários da pós-graduação do LNCC que colaboraram com a minha formação na obtenção do grau de Doutor em Ciências. Agradeço ao Professor Luciano Gonçalves Fernandes por suas sugestões feitas a este trabalho. Também quero agradecer aos amigos Rodrigo Daniele, Eduardo Krempser da Silva e Douglas Santiago pela amizade e apoio durante o período do mestrado e doutorado. Por fim, agradeço a Éllen dos Santos Corrêa pela companhia, ajuda e presença em todos os momentos e agradeço também aos colegas de trabalho do Laboratório de Hemodinâmica Computacional pelo apoio.

Resumo da Tese apresentada ao LNCC/MCT como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

## MODELAGEM COMPUTACIONAL DOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR, RESPIRATÓRIO E AUTONÔMICO

Paulo Roberto Trenhago

Julho , 2013

**Orientador:** Pablo Javier Blanco, D.Sc

**Co-orientador:** Raul Antonino Feijóo, D.Sc.

O objetivo do presente trabalho é desenvolver um modelo matemático para simular computacionalmente os sistemas cardiovascular e respiratório e alguns de seus principais mecanismos de controle. A motivação para abordar este problema foi aumentar o espectro de cenários cardiovasculares que podem ser simulados, visando uma possível análise da variabilidade hemodinâmica em modelos multi-escala. A tese apresenta dois modelos do sistema cardiovascular autorregulado. O primeiro modelo que apresentaremos é uma descrição completa a parâmetros condensados dos sistemas cardiovascular, respiratório e pulmonar acoplados aos modelos de controle local do fluxo sanguíneo, controle da pressão arterial e controle dos níveis de dióxido de carbono e oxigênio dissolvidos no sangue. O segundo modelo é uma formulação multiescala do sistema cardiovascular, o qual emprega: modelos a parâmetros condensados para os componentes: veias, coração, circulação pulmonar e circulação periférica; uma descrição unidimensional do escoamento de sangue na árvore arterial e, ainda, uma pequena região do cérebro a qual tem o escoamento modelado no espaço tridimensional. Com o modelo a parâmetros condensados estudamos o comportamento geral dos sistemas através das seguintes simulações numéricas: redução do volume de sangue, alterações na composição dos gases atmosféricos e prática de exercícios leves a moderados. O modelo mul-

tiescala foi empregado para a simulação de insuficiência na valva aórtica junto com a presença de um aneurisma cerebral. Os dados obtidos das simulações numéricas com o modelo a parâmetros condensados mostraram-se qualitativamente coerentes quando comparados com dados publicados provenientes de experimentos com animais e humanos. Por fim, o modelo multiescala autorregulado revelou que a variabilidade hemodinâmica proveniente da ação do mecanismo de controle da pressão arterial apresenta papel importante no estabelecimento do ambiente hemodinâmico local. Este é o primeiro trabalho a levar em consideração os mecanismos de controle na definição das condições hemodinâmicas no contexto de simulações computacionais do escoamento em pacientes específicos.

Abstract of Thesis presented to LNCC/MCT as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Sciences (D.Sc.)

**COMPUTATIONAL MODELING OF THE CARDIOVASCULAR,  
RESPIRATORY AND AUTONOMIC SYSTEMS**

Paulo Roberto Trenhago

July, 2013

**Advisor:** Pablo Javier Blanco, D.Sc

**Co-advisor:** Raul Antonino Feijóo, D.Sc.

The purpose of this study is to build a mathematical model to simulate computationally the in human cardiovascular and respiratory systems taking into account some control mechanisms. The motivation to work in this field is to increase the range of cardiovascular scenarios able to be reproduced through models, and also to analyze the hemodynamic variability in multiscale models. This thesis presents two models of the cardiovascular system with self-regulation. The first model is a full lumped parameter model coupling the following the following systems: cardiovascular, pulmonary and respiratory together with local control blood flow, blood pressure control and control of the levels of carbon dioxide and oxygen dissolved in blood. The second model is a multiscale formulation of the cardiovascular system with baroreflex mechanism. Lumped models for components: veins, heart, pulmonary and peripheral circulation and one-dimensional description of blood flow in the arterial tree and a three-dimensional description for one small region of the brain. With the lumped parameters model we study the general behavior in numerical simulations by means of the following disturbances: blood volume reduction, changes of gases composition in atmospheric and run physical exercise like submaximal cycle ergometer exercise test. The multiscale model was used to simulate aortic valve failure together with the presence of a brain aneurysm.

The data obtained from numerical simulations with the lumped parameter model is qualitatively consistent when compared with published data from experiments with animals and humans. Finally, the multiscale model, with self-regulation revealed that hemodynamic variability due to the action of control mechanisms has important role in the definition of local hemodynamics. This thesis is the first work to demonstrate the importance of the control mechanisms in the definition of hemodynamic conditions in the context of computational patient-specific blood flow simulations.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	Acerca do sistema cardiovascular e respiratório e seu controle . . . . .	1
1.2	Modelagem computacional . . . . .	6
1.3	Modelagem do sistema cardiorrespiratório com controle . . . . .	7
1.4	Breve revisão histórica . . . . .	13
1.5	Motivação . . . . .	18
1.6	Objetivos . . . . .	19
1.7	Contribuições desta tese . . . . .	20
1.8	Organização do texto da tese . . . . .	21
1.8.1	Descrição dos capítulos . . . . .	21
1.8.2	Estruturação dos apêndices . . . . .	23
1.9	Produção científica desta tese . . . . .	23
<b>2</b>	<b>Modelo do sistema cardiovascular a parâmetros condensados</b>	<b>25</b>
2.1	Estrutura funcional . . . . .	26
2.2	Modelo matemático . . . . .	28
2.2.1	Representação condensada do sistema . . . . .	29
2.2.2	Equações para descrever os fluxos de sangue . . . . .	32
2.2.3	Equações para descrever o volume de sangue . . . . .	34
2.2.4	Equações para descrever a pressão do sangue . . . . .	36
2.2.5	Modelo do coração de elastância variável . . . . .	38
2.2.6	Estimação dos parâmetros do modelo . . . . .	39

2.2.7	Ajuste da condição inicial . . . . .	41
2.3	Aproximação numérica do modelo . . . . .	41
2.3.1	Discretização temporal das equações lineares . . . . .	42
2.3.2	Equações não lineares . . . . .	42
2.3.3	Solução do sistema não linear . . . . .	43
2.4	Resultados numéricos . . . . .	44
2.4.1	Traçados teóricos do ciclo cardíaco . . . . .	44
2.4.2	Erro de discretização . . . . .	48
<b>3</b>	<b>Modelo do sistema respiratório a parâmetros condensados</b>	<b>51</b>
3.1	Aspectos fisiológicos básicos . . . . .	51
3.1.1	Pulmões . . . . .	51
3.1.2	Transporte de CO <sub>2</sub> via sangue . . . . .	54
3.1.3	Transporte de O <sub>2</sub> via sangue . . . . .	56
3.1.4	Metabolismo celular . . . . .	57
3.2	Modelo matemático . . . . .	58
3.2.1	Mecânica pulmonar . . . . .	58
3.2.2	Transporte e difusão dos gases no pulmão . . . . .	60
3.2.3	Transporte dos gases via sangue . . . . .	63
3.2.4	Cálculo do pH no sangue . . . . .	67
3.2.5	Funções de dissociação dos gases no sangue . . . . .	69
3.3	Aproximação numérica do modelo . . . . .	72
3.3.1	Discretização temporal das equações do pulmão . . . . .	72
3.3.2	Equações de transporte no sangue . . . . .	72
3.3.3	Cálculo do pH, curvas de dissociação e tangentes . . . . .	74
3.3.4	Solução do problema da mecânica pulmonar . . . . .	78
3.3.5	Solução do problema de transporte de gases . . . . .	78
3.4	Resultados numéricos . . . . .	79
3.4.1	Traçados teóricos das curvas de dissociação e pH . . . . .	79
3.4.2	Traçados do modelo cardiorrespiratório sem pulmão . . . . .	80

3.4.3	Traçados do modelo cardiopulmonar com pulmão . . . . .	85
3.4.4	Erro de discretização e custo computacional . . . . .	89
<b>4</b>	<b>Modelagem dos mecanismos de controle</b>	<b>91</b>
4.1	Controle do sistema cardiopulmonar . . . . .	91
4.1.1	Sistema nervoso autônomo . . . . .	92
4.1.2	Controle de curto prazo da pressão arterial . . . . .	93
4.1.3	Controle da pressão parcial dos gases no sangue . . . . .	94
4.1.4	Controle local do fluxo sanguíneo . . . . .	96
4.2	Modelo matemático . . . . .	96
4.2.1	Sensores ou vias aferentes . . . . .	98
4.2.2	Sistema nervoso autônomo simpático . . . . .	105
4.2.3	Sistema nervoso autônomo parassimpático . . . . .	107
4.2.4	Vias eferentes ou atuadores . . . . .	108
4.2.5	Depressão ventilatória central . . . . .	115
4.2.6	Controle local do fluxo de sangue . . . . .	116
4.3	Aproximação numérica do modelo . . . . .	120
4.4	Integração com o modelo do sistema cardiopulmonar . . . . .	120
4.5	O problema acoplado . . . . .	122
4.6	Método numérico . . . . .	123
<b>5</b>	<b>Testes do modelo cardiopulmonar autorregulado</b>	<b>126</b>
5.1	Simulação de hemorragia . . . . .	126
5.1.1	Comportamento do sistema cardiovascular . . . . .	127
5.1.2	Comportamento do sistema respiratório . . . . .	132
5.1.3	Papel dos diferentes mecanismos de controle . . . . .	138
5.2	Simulações de hipóxia no ar atmosférico . . . . .	140
5.2.1	Resposta geral do modelo . . . . .	140
5.2.2	Comportamento do sistema cardiovascular . . . . .	141
5.2.3	Comportamento do sistema respiratório . . . . .	147

5.2.4	Papel dos diferentes mecanismos de controle . . . . .	152
5.2.5	Influência do modelo da depressão ventilatória central . . . .	154
5.3	Simulações de hipercapnia . . . . .	155
5.3.1	Comportamento do sistema cardiovascular e ventilação . . . .	156
5.3.2	Dinâmica dos gases CO <sub>2</sub> e O <sub>2</sub> no ar inspirado e expirado . .	159
5.3.3	Comportamento do sistema respiratório . . . . .	161
5.3.4	Papel dos diferentes mecanismos de controle . . . . .	163
5.4	Simulações de exercícios . . . . .	164
5.4.1	Comportamento do sistema cardiovascular . . . . .	168
5.4.2	Comportamento do sistema respiratório . . . . .	172
5.4.3	Papel dos diferentes mecanismos de controle . . . . .	176
5.5	Comentários finais . . . . .	178
<b>6</b>	<b>Modelo do sistema cardiovascular multiescala autorregulado</b>	<b>180</b>
6.1	Descrição do modelo . . . . .	182
6.1.1	Principais características do modelo . . . . .	182
6.1.2	Modelo cardiovascular multiescala com circulação fechada . .	184
6.1.3	Modelo para a parte aferente do barorreflexo . . . . .	184
6.1.4	Modelo para o sistema nervoso autônomo . . . . .	187
6.1.5	Modelo para a parte eferente do barorreflexo . . . . .	187
6.2	Calibração dos parâmetros . . . . .	189
6.2.1	Parâmetros do modelo cardiovascular multiescala . . . . .	189
6.2.2	Parâmetros para o modelo do sistema barorreflexo . . . . .	189
6.3	Aproximação numérica . . . . .	191
6.4	Testes do modelo multiescala com barorreflexo . . . . .	193
6.4.1	Simulação de hemorragia . . . . .	193
6.4.2	Simulação de insuficiência da valva aórtica . . . . .	199
6.4.3	Discussões . . . . .	204

<b>7</b>	<b>Conclusão</b>	<b>212</b>
7.1	Resumo dos resultados alcançados . . . . .	212
7.2	Trabalhos futuros . . . . .	215

	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>217</b>
--	-----------------------------------	------------

## Apêndice

<b>A</b>	<b>Modelo do sistema cardiovascular</b>	<b>236</b>
A.1	Parâmetros dos modelos . . . . .	236
A.2	Condição inicial . . . . .	238
A.3	Estrutura do sistema de equações . . . . .	240
A.3.1	Matriz do sistema cardiovascular $\mathbf{A}_c^{n+1,k}$ . . . . .	240
A.3.2	Vetor de estados do sistema cardiovascular $\mathbf{x}_c^{n+1,k+1}$ . . . . .	243
A.3.3	Vetor termo independente $\mathbf{b}_c^n$ . . . . .	244
<b>B</b>	<b>Modelo do sistema respiratório</b>	<b>247</b>
B.1	Parâmetros para o modelo do pH . . . . .	247
B.2	Parâmetros para as curvas de dissociação . . . . .	247
B.3	Parâmetros para o modelo do pulmão . . . . .	248
B.4	Parâmetros para o sistema respiratório . . . . .	248
B.5	Condição inicial para o sistema respiratório . . . . .	249
B.6	Estrutura do sistema de equações . . . . .	250
B.6.1	Matriz do modelo do pulmão $A_p$ e $b_p^n$ . . . . .	250
B.6.2	Matriz do sistema respiratório $\mathbf{A}_r^{n+1,k}$ . . . . .	250
B.6.3	Vetor de estados do sistema respiratório $\mathbf{x}_r^{n+1,k+1}$ . . . . .	252
B.6.4	Vetor termo independente $\mathbf{b}_r^n$ . . . . .	253
B.7	Código em Fortran para as curvas de dissociação e pH . . . . .	256
B.8	Tabela de pH . . . . .	272

<b>C</b>	Parâmetros para os mecanismos de controle	<b>276</b>
C.1	Sensores periféricos . . . . .	276
C.2	Resposta dos quimiorreceptores centrais . . . . .	277
C.3	Sistema nervoso central . . . . .	277
C.4	Sistema eferente . . . . .	278
C.5	Controle da ventilação . . . . .	279
C.6	Depressão ventilatória central . . . . .	280
C.7	Exercício . . . . .	280
C.8	Equações para o controlador . . . . .	280
C.8.1	Barorreceptores . . . . .	280
C.8.2	Receptores de estiramento pulmonar . . . . .	281
C.8.3	Quimiorreceptores periféricos . . . . .	281
C.8.4	Quimiorreceptores centrais . . . . .	281
C.8.5	Sistema autônomo simpático . . . . .	282
C.8.6	Sistema autônomo parassimpático . . . . .	282
C.8.7	Atuadores no modelo do sistema cardiovascular . . . . .	283
C.8.8	Controle da amplitude e período respiratório . . . . .	286
C.8.9	Controladores locais de fluxo de sangue . . . . .	287
C.8.10	Depressão ventilatória central . . . . .	288
<b>D</b>	Parâmetros para o modelo multiescala	<b>289</b>
D.1	Topologia dos segmentos da rede arterial . . . . .	289
D.2	Caracterização dos segmentos arteriais . . . . .	290
D.3	Parâmetros para os terminais <i>Windkessel</i> . . . . .	292
D.4	Parâmetros para o modelo do sistema venoso . . . . .	292
D.5	Parâmetros para a circulação pulmonar . . . . .	292
D.6	Parâmetros para o modelo de válvulas . . . . .	293
D.7	Parâmetros para o modelo do coração . . . . .	293

# Lista de Figuras

## Figura

1.1	Modelos do sistema cardiovascular humanos com diferente grau de detalhe quanto à caracterização espacial das quantidades de interesse, adaptado de [122]. . . . .	9
2.1	Visão simplificada do sistema cardiovascular humano: $RA/RV$ átrio e ventrículo direito e $LA/LV$ átrio e ventrículo esquerdo. Adaptado de [71]. . . . .	27
2.2	Arranjo série e paralelo da circulação: $GI$ circulação gastro intestinal, $VCS$ veia cava superior e $VCI$ veia cava inferior. Adaptado de [71]. . . . .	28
2.3	Diagrama de blocos do modelo do sistema cardiovascular humano: $RA$ átrio direito, $RV$ ventrículo direito, $LA$ átrio esquerdo, $LV$ ventrículo esquerdo, $PA$ artérias pulmonares, $PP$ capilares pulmonares, $PV$ veias pulmonares, $SA$ artérias sistêmicas e $VC$ veia cava. . . . .	29
2.4	Um modelo do sistema cardiovascular humano representado através de um circuito com analogia elétrica $RLC$ . Modificado e estendido de [144]. . . . .	31
2.5	Um segmento do diagrama que representa um percurso fechado. . . . .	33
2.6	Um segmento genérico do diagrama que representação um nó. . . . .	35

2.7	Simulação de um ciclo cardíaco: $P_{sa}$ pressão arterial sistêmica, $P_{lv}$ pressão no ventrículo esquerdo, $P_{la}$ pressão no átrio esquerdo, $P_{vc}$ pressão venosa central, $V_{lv}$ volume no ventrículo esquerdo, $Q_{Aov}$ fluxo na raiz da aorta. (a) Modelo descrito neste capítulo; (b) Modelo de [141]. . . . .	45
2.8	Diagrama de pressão e volume dos ventrículos: (a) Modelo descrito neste capítulo; (b) Resultados do modelo de [141]. . . . .	48
2.9	Comportamento da aproximação numérica: (a) erro relativo e convergência linear; (b) tempo de simulação para um ciclo cardíaco, ambiente de execução baseado em software livre (traço azul) e ambiente proprietário (traço vermelha). . . . .	49
3.1	Esquema simplificado do pulmão: (a) região de condução e (b) região de intercâmbio gasoso. . . . .	52
3.2	Diagrama do circuito elétrico equivalente para o modelo mecânico do pulmão. . . . .	59
3.3	Modelo de dois compartimentos para explicar a convecção. . . . .	61
3.4	Diagrama dos compartimentos do sistema respiratório: conexões em vermelho: sangue rico em oxigênio e pobre em gás carbônico, e em azul: sangue pobre em oxigênio e rico em gás carbônico. . . . .	64
3.5	Curvas de dissociação do gás carbônico no sangue e pH: (a) curvas teóricas de dissociação do $CO_2$ ; (b) variação do pH do sangue em função do $CO_2$ . . . . .	79
3.6	Dissociação do gás oxigênio no sangue: (a) curvas teóricas de dissociação do $O_2$ ; (b) saturação da hemoglobina por $O_2$ , modelo de [20].	80
3.7	Curvas das pressões parciais de $CO_2$ nos compartimentos de transporte e capilares pulmonares: (a) modelo respiratório de [20]; (b) modelo cardiorrespiratório com fluxo de sangue pulsátil aqui proposto.	82

3.8	Curvas de pressão parcial de $\text{CO}_2$ nos compartimentos dos órgãos: (a) modelo respiratório de [20]; (b) modelo cardiorrespiratório com fluxo de sangue pulsátil aqui proposto. . . . .	83
3.9	Curvas das pressões parciais de $\text{O}_2$ nos compartimentos de transporte e capilares pulmonares: (a) modelo respiratório de [20]; (b) modelo cardiorrespiratório com fluxo de sangue pulsátil aqui proposto. . . .	83
3.10	Curvas de pressão parcial de $\text{O}_2$ nos compartimentos dos órgãos: (a) modelo respiratório de [20]; (b) modelo cardiorrespiratório com fluxo de sangue pulsátil aqui proposto. . . . .	84
3.11	Curvas de pressão parcial de $\text{CO}_2$ do modelo com pulmão: (a) vasos arteriais sistêmicos, venosos sistêmicos e circulação pulmonar; (b) capilares sistêmicos. . . . .	86
3.12	Curvas de pressão parcial de $\text{O}_2$ do modelo com pulmão: (a) vasos arteriais sistêmicos, venosos sistêmicos e circulação pulmonar; (b) capilares sistêmicos. . . . .	86
3.13	Curvas de pressão parcial de $\text{CO}_2$ e $\text{O}_2$ para os capilares pulmo- nares $P_{pp}$ , artérias sistêmicas $P_{as}$ , tecido muscular $P_{mp}$ e veia cava $P_{vc}$ dos modelos com pulmão (linha contínua) e sem pulmão (linha tracejada): (a) comportamento do $\text{CO}_2$ ; (b) comportamento do $\text{O}_2$ . . . . .	87
3.14	Perfil das pressões $\text{CO}_2$ e $\text{O}_2$ no modelo do pulmão e os correspon- dentes traçados de $\text{O}_2$ nos capilares pulmonares e nas veias pulmona- res no sangue para o modelo do sistema cardiovascular e respiratório. . . . .	88
3.15	Comportamento dos volumes de ar no modelo do pulmão, compar- timentos de transporte $V_0$ e difusão $V_1$ . . . . .	88
3.16	Comportamento da aproximação numérica: (a) erro relativo e con- vergência linear; (b) tempo de simulação para 1 ciclo cardíaco, am- biente de execução baseado em software livre (traço azul) e ambiente proprietário (traço vermelha). . . . .	89
4.1	Visão geral dos mecanismos de controle do sistema cardiorrespiratório. . . . .	97

4.2	Diagrama de blocos dos barorreceptores carotídeos. . . . .	98
4.3	Diagrama de blocos do modelo para os receptores de estiramento pulmonar. . . . .	100
4.4	Diagrama de blocos do modelo para os quimiorreceptores periféricos.	101
4.5	Diagrama de blocos da estrutura dos quimiorreceptores centrais. . .	104
4.6	Diagrama de blocos do modelo do sistema simpático central. . . . .	106
4.7	Diagrama de blocos do controlador parassimpático central. . . . .	108
4.8	Diagrama de blocos do modelo dos atuadores: controle das resistências periféricas $R_p$ , volumes venosos $V_{un}$ e contratilidade do coração $E_{max}$ . . . . .	109
4.9	Diagrama de blocos do mecanismo eferente para controle do período cardíaco. . . . .	111
4.10	Diagrama de blocos do controlador da ventilação pulmonar. . . . .	113
4.11	Diagrama de blocos para o modelo da depressão ventilatório central.	116
4.12	Diagrama de blocos do controlador de fluxo local para o compartimento do tecido cerebral. . . . .	117
4.13	Diagrama de blocos do controlador de fluxo local para o compartimento dos tecidos musculares e coronárias. . . . .	119
4.14	Integração dos mecanismos de controle no modelo do sistema cardi-orrespiratório: aferências em azul, eferências em vermelho e controladores locais destacados em verde. . . . .	121
5.1	Comportamento da pressão arterial média em simulações de hemorragia de 10%. . . . .	128
5.2	Comparação entre as principais quantidades hemodinâmicas durante as hemorragias. Pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FC e resistência periférica total R. . . . .	129
5.3	Atividade eferente do sistema nervoso autônomo na fase estacionária após diferentes níveis de hemorragia. . . . .	130

5.4	Comparação entre as principais quantidades hemodinâmicas durante as hemorragias sem controle local de fluxo de sangue. . . . .	131
5.5	Distribuição do volume de sangue no estado de repouso no modelo cardiorrespiratório. . . . .	132
5.6	Redistribuição do volume de sangue no estado estacionário após as hemorragias. . . . .	133
5.7	Perfil dos gases no pulmão em uma simulação de hemorragia de 20%.134	
5.8	Débito cardíaco, débito pulmonar e ventilação pulmonar na simulação de hemorragia 20%: (a) relação $\dot{V}/Q_p$ traçado vermelho e eixo da esquerda e frequência cardíaca FC em azul eixo da direita; (b) débito cardíaco Q e débito pulmonar $Q_p$ . . . . .	135
5.9	Comportamento da ventilação pulmonar durante as simulações de hemorragia. . . . .	135
5.10	Fluxo de oxigênio para os tecidos nas simulações de hemorragias. Gráficos em vermelho modelo autorregulado e em azul modelo sem mecanismo de autorregulação, linha tracejada é o consumo na condição de repouso. . . . .	137
5.11	Análise de sensibilidade do efeito da ausência dos diferentes atuadores na simulação de hemorragia de 10%: pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, pressão parcial de gás carbônico no cérebro $P_{b,CO_2}$ e pressão parcial de oxigênio no cérebro $P_{b,O_2}$ . . . . .	139
5.12	Variações nas atividades aferentes no modelo do sistema nervoso autônomo após as hemorragias: Barorreceptores carotídeos $f_{ab}$ , sensores de estiramento pulmonar $f_{ab}$ e quimiorreceptores periféricos $f_{ac}$ . . . . .	139
5.13	Redução de $O_2$ atmosférico para 76 mmHg (100 ml/L): traçado em vermelho saturação da Hb com modelo de controle e em azul a saturação da Hb no modelo em malha aberta; em verde o débito cardíaco do sistema em malha fechada. . . . .	141

5.14	Aumento da pressão arterial em reposta à condição de hipóxia. . . .	142
5.15	Comparação entre as principais quantidades hemodinâmicas durante hipóxia grupo instrumentado. Pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FC e resistência periférica total R. . . . .	143
5.16	Comparação entre as principais quantidades hemodinâmicas durante hipóxia, grupo intacto. Pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FC e resistência periférica total R.	144
5.17	Variações na resistência periférica muscular durante hipóxia: (a) resultado das ações do controle autonômico e local; (b) ação apenas do controle autonômico. . . . .	145
5.18	Atividade eferente do sistema nervoso autônomo tomados a 25 minutos do início do experimento de hipóxia: vasos periféricos $f_{sp}$ , vasos venosos $f_{sv}$ , fibra simpática do coração $f_{sh}$ , fibra parassimpática do coração $f_V$ . . . . .	146
5.19	Redistribuição do volume 25 minutos depois do início da hipóxia. . .	146
5.20	Comportamento da ventilação e da pressão parcial de CO <sub>2</sub> no ar dos alvéolos durante experimentos de hipóxia em humanos [40]. . .	148
5.21	Comportamento da ventilação e da pressão parcial de CO <sub>2</sub> no ar dos alvéolos durante uma simulação de hipóxia. . . . .	149
5.22	Comportamento da ventilação predito pelo modelo computacional no grupo intacto para diferentes níveis de hipóxia. . . . .	150
5.23	Fluxo de oxigênio para os tecidos nas simulações de hipóxia. Gráficos em vermelho modelo autorregulado e em azul modelo sem mecanismo de autorregulação, linha tracejada é o consumo na condição de repouso. . . . .	152

5.24	Variações nas atividades aferentes no modelo do sistema nervoso autônomo nas simulações de hipóxia: Barorreceptores carotídeos $f_{ab}$ , sensores de estiramento pulmonar $f_{ap}$ e quimiorreceptores periféricos $f_{ac}$ . . . . .	153
5.25	Análise de sensibilidade do efeito da ausência dos diferentes atuadores na simulação de hipoxia de 76 mmHg: pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, pressão parcial de gás carbônico no cérebro $P_{bp,CO_2}$ e pressão parcial de oxigênio no cérebro $P_{bp,O_2}$ . . . . .	154
5.26	Comportamento da ventilação pulmonar durante simulações de hipóxia no ar atmosférico a 76 mmHg. . . . .	155
5.27	Variações nas principais quantidades hemodinâmicas durante simulações de hipercapnia. Pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FC e resistência periférica total R. . . . .	157
5.28	Variações na ventilação pulmonar durante simulações de hipercapnia.	158
5.29	Variações nos níveis de ativação das fibras eferentes do modelo do sistema nervoso autônomo durante simulações de hipercapnia e hipercapnia (6,3%)+ hipóxia (7%) destacado com o símbolo (*). . . . .	158
5.30	Redistribuição dos volumes de sangue nos compartimentos do modelo na durante hipercapnia e hipercapnia + hipóxia (6,3%*). . . . .	159
5.31	Dinâmica dos gases dada pelo modelo no compartimento de transporte do pulmão na condição de hipercapnia 4,7% e hipóxia 16%. . . . .	160
5.32	Dados experimentais em humano obtido por [3] durante hipercapnia 4,7% e hipóxia 16%. . . . .	160
5.33	Análise de sensibilidade dos diferentes mecanismos de controle durante hipercapnia em 4%. $\dot{V}$ sem controle da ventilação pulmonar, PAM pressão arterial média, DC débito cardíaco, $P_{bp}CO_2$ pressão de dióxido de carbono compartimento do cerebral e $P_{bp}O_2$ pressão de oxigênio compartimento do cerebral. . . . .	164

5.34	Resposta dos sensores periféricos na condição de hipercapnia e hipercapnia + hipóxia destacada por (*).	165
5.35	Alterações no ponto de operação dos barorreceptores durante simulações de exercícios.	166
5.36	Metabolismo celular no modelo do sistema cardiorrespiratório: traçado em azul consumo de $O_2$ durante simulação de exercício e traçado em vermelho consumo teórico de $O_2$ em repouso.	168
5.37	Variações nas principais quantidades hemodinâmicas durante simulações de exercícios e dados coletados de experimentos com humanos: Pressão arterial média (PAM), débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC) e resistência periférica total (R).	169
5.38	Comportamento dinâmico da pressão arterial média $P_{as}$ , frequência cardíaca $H$ e débito cardíaco $Q$ durante teste ergométrico com carga de 75 Watts: (a) modelo proposto neste trabalho, (b) dados experimentais (pontos) e regressão via modelo de [2] (linhas).	170
5.39	Redistribuição dos volumes de sangue no modelo durante simulações de exercícios.	171
5.40	Atividade do sistema de controle autônomo nas simulações de exercícios: Fibra eferente do simpático que inerva os vasos periféricos sistêmicos $f_{sp}$ , fibra eferente para os vasos venosos $f_{sv}$ , fibra eferente do simpático ligadas ao coração $f_{sh}$ e fibra do parassimpático $f_V$ .	172
5.41	Alterações no fluxo ventilatório durante simulações de exercícios no modelo e dados experimentais mensurados em humanos.	173
5.42	Dinâmica dos gases no pulmão durante simulação de exercícios com carga de 75W. $P_{0,CO_2}$ e $P_{0,O_2}$ pressões dos gases $CO_2$ e $O_2$ no compartimento de transporte, $P_{1,CO_2}$ e $P_{1,O_2}$ pressões dos gases no compartimento dos alvéolos.	175
5.43	Transporte e consumo de oxigênio no modelo durante simulações de exercícios.	176

5.44	Análise de sensibilidade dos mecanismos de controle durante simulações de exercícios em bicicleta ergométrica a 75W. Todos mecanismos ativos (intacto), efeito cronotrópico desativado (FC), controle das resistências periféricas inativo ( $R_p$ ), ajuste dos volumes venosos de referência inoperante ( $V_{un}$ ), ausência de controle local das resistências periféricas (Local), sem ajuste da ventilação (Ventilação), desativação do “reset”. PAM pressão arterial média, DC débito cardíaco, PmCO2 pressão de dióxido de carbono no compartimento circulação muscular, PmO2 pressão de oxigênio no compartimento circulação muscular, PbCO2 pressão de dióxido de carbono no compartimento circulação do cérebro, PbO2 pressão de oxigênio no compartimento circulação do cérebro. . . . .	177
5.45	Nível de atividade nas fibras aferentes dos mecanismos autonômicos periféricos na condição de exercício. Atividade dos barorreceptores $f_{ab}$ , dos receptores pulmonares $f_{ap}$ e quimiorreceptores das carótidas $f_{ac}$ . . . . .	178
6.1	Diagrama do modelo do sistema cardiovascular multiescala com circulação fechada e mecanismos de controle da pressão arterial. . . .	183
6.2	Comportamento das respostas simpática $n_s$ (linha contínua) e parasimpáticas (linha tracejada) em função dos níveis de pressão média. Adaptado de [31] . . . . .	190
6.3	Comportamento estático normalizado dos atuadores em relação à pressão arterial média: (a) frequência cardíaca, [77] pontos em $\mathbf{x}$ , [11] linha tracejada e [48] linha reta contínua; (b) elastância máxima, dados experimentais de [134] pontos; (c) resistências periféricas, [48] linha sólida $\mathbf{x}$ , [23] linha tracejada $\mathbf{x}$ , [124] linha sólida + e (d) complacência venosa dados experimentais [124] pontos. Adaptado de [31]	191
6.4	Atividade simpática durante as simulação de hemorragia no modelo multiescala. . . . .	195

6.5	Ações do modelo barorreflexo sobre o modelo multiescala na condição de hemorragia: (a) controle da frequência cardíaca; (b) ajuste da elastância máxima do ventrículo esquerdo. . . . .	196
6.6	Pressão no arco aórtico antes, durante e depois do episódio hemorrágico. Na coluna da esquerda, comparam-se o cenário normal contra dois episódios hemorrágicos e na coluna da direita o caso hemorrágico agudo é comparado com e sem o controle barorreflexo. . . . .	197
6.7	Pressão e fluxo na artéria aorta abdominal durante e após a hemorragia. Os traçados superiores mostram a evolução ao longo de toda a simulação e as figuras na parte inferior ilustram detalhe quando o estado de equilíbrio é atingido. . . . .	198
6.8	Pressão e fluxo na artéria carótida comum durante e após a hemorragia. Os traçados superiores mostram a evolução ao longo de toda a simulação e as figuras na parte inferior ilustram detalhe quando o estado de equilíbrio é atingido. . . . .	198
6.9	Detalhe da evolução da atividade simpática (à esquerda) e da frequência cardíaca (à direita) na simulação de insuficiência na valva aórtica e controle ativo. . . . .	200
6.10	Diagrama pressão-volume para o ventrículo esquerdo nos três casos de interesse (à esquerda), a evolução do pulso de pressão no arco aórtico durante as simulações (superior direito) e detalhes do pulso de pressão após o sistema atingir um novo estado de equilíbrio periódico (inferior direito). . . . .	201
6.11	Pressão e fluxo de sangue próximo ao aneurisma cerebral: À esquerda o comportamento da pressão e à direita o fluxo. . . . .	202
6.12	Velocidade do sangue em dois planos do aneurisma em cinco instantes de tempo para os três casos de interesse. O corte em azul considera o plano transversal no corpo do aneurisma enquanto o corte destacado em vermelho é um plano longitudinal do aneurisma.	205

6.13	Linhas de corrente no interior do aneurismas. . . . .	206
6.14	Índices WSS e OSI no aneurisma cerebral associados a insuficiência da valva aórtica em modelos com e sem mecanismos de autorregulação.	207
6.15	Comportamento da pressão arterial no modelo quando submetido a hipovolemia: (a) modelo multiescala; (b) modelo a parâmetros condensados. . . . .	208
6.16	Dados da literatura para o comportamento do pulso de pressão e diagrama PV do ventrículo esquerdo na insuficiência na valva aórtica. Pressão arterial PA, pressão no ventrículo esquerdo PVE, pressão no átrio esquerdo e ventrículo esquerdo VE. Adaptado de [71]. . . .	209
D.1	Conexão dos segmentos de vasos no modelo 1D. . . . .	289

# Lista de Tabelas

## Tabela

3.1	Distribuição de $\text{CO}_2$ no sangue, segundo [35] . . . . .	55
5.1	Concentrações em mmol/L e pressões parciais de $\text{O}_2$ para as simulações de hemorragia no sangue e ar dos alvéolos. . . . .	136
5.2	Concentrações em mmol/L e pressões parciais de $\text{CO}_2$ para as simulações de hemorragia no sangue e ar dos alvéolos. . . . .	136
5.3	$[\text{O}_2]$ em mmol/L e $P_{\text{O}_2}$ nos tecidos para as simulações de hemorragia. . . . .	137
5.4	$[\text{CO}_2]$ em mmol/L e $P_{\text{CO}_2}$ nos tecidos para as simulações de hemorragia. . . . .	137
5.5	Concentrações de $\text{O}_2$ em mmol/L e $P_{\text{O}_2}$ para as simulações de hipóxia no sangue e no ar dos alvéolos. . . . .	150
5.6	Concentrações de $\text{O}_2$ em mmol/L e $P_{\text{O}_2}$ nos tecidos para as simulações de hipóxia. . . . .	151
5.7	Concentrações de $\text{CO}_2$ em mmol/L e $P_{\text{CO}_2}$ para as simulações de hipóxia no sangue e no ar dos alvéolos. . . . .	151
5.8	Concentrações de $\text{CO}_2$ em mmol/L e $P_{\text{CO}_2}$ nos tecidos para as simulações de hipóxia. . . . .	151
5.9	Concentrações de $\text{CO}_2$ em mmol/L e $P_{\text{CO}_2}$ no sangue e no ar dos alvéolos para as simulações de hipercapnia. . . . .	162
5.10	Concentrações de $\text{CO}_2$ em mmol/L e $P_{\text{CO}_2}$ nos tecidos para as simulações de hipercapnia. . . . .	162

5.11	Concentrações de $O_2$ em mmol/L e $P_{O_2}$ no sangue e no ar dos alvéolos para as simulações de hipercapnia. . . . .	162
5.12	Concentrações de $O_2$ em mmol/L e $P_{O_2}$ nos tecidos para as simulações de hipercapnia. . . . .	163
5.13	Concentrações de $O_2$ em mmol/L e $P_{O_2}$ para as simulações de exercícios no sangue e no ar dos alvéolos. . . . .	173
5.14	Concentrações de $O_2$ em mmol/L e $P_{O_2}$ nos tecidos para as simulações de exercícios. . . . .	174
5.15	Concentrações de $CO_2$ em mmol/L e $P_{CO_2}$ para as simulações de exercício no sangue e no ar dos alvéolos. . . . .	174
5.16	Concentrações de $CO_2$ em mmol/L e $P_{CO_2}$ nos tecidos para as simulações de exercício. . . . .	175
6.1	Equações para o modelo o sistema cardiovascular multiescala. . . . .	185
6.2	Notação empregada nas equações de balanço Tabela 6.1. . . . .	186
6.3	Tempos característicos $\tau_i, i \in \mathcal{E}$ , para os diferentes atuadores. . . . .	190
6.4	Parâmetros para os atuadores normalizados com respeito ao valor basal. . . . .	190
6.5	Valores mínimos e máximos normalizados para os atuadores. . . . .	191
A.1	Parâmetros para o modelo de elastância variável. . . . .	236
A.2	Parâmetros para o modelo condensado do sistema cardiovascular. . . . .	237
A.3	Condição inicial para o modelo do sistema cardiovascular. . . . .	238
B.1	Parâmetros para o modelo do pH. . . . .	247
B.2	Parâmetros para as funções de dissociação de $CO_2$ e $O_2$ . . . . .	247
B.3	Parâmetros para o modelo do sistema pulmonar. . . . .	248
B.4	Parâmetros para o modelo do sistema respiratório. . . . .	248
B.5	Condição inicial para o modelo do sistema respiratório. . . . .	249
B.6	Valor do pH em função da concentração de $CO_2$ . . . . .	272
C.1	Parâmetros para os barorreceptores. . . . .	276

C.2	Parâmetros para os sensores de estiramento pulmonar. . . . .	276
C.3	Parâmetros para os quimiorreceptores periféricos. . . . .	276
C.4	Parâmetros para a resposta do sistema nervoso central. . . . .	277
C.5	Parâmetros para o sistema nervoso simpático. . . . .	277
C.6	Parâmetros para o sistema nervoso parassimpático. . . . .	278
C.7	Parâmetros para os atuadores das resistências periféricas. . . . .	278
C.8	Parâmetros para os atuadores das veias. . . . .	278
C.9	Parâmetros para os atuadores do controle ionotrópico. . . . .	279
C.10	Parâmetros para os atuadores do controle cronotrópico. . . . .	279
C.11	Parâmetros para o mecanismo de controle da ventilação pulmonar. .	279
C.12	Parâmetros para a depressão ventilatória central. . . . .	280
C.13	Parâmetros para o ajuste do metabolismo em exercícios físicos. . . .	280
D.1	Parâmetros geométricos e mecânicos dos segmentos arteriais. . . . .	290
D.2	Parâmetros dos terminais <i>Windkessel</i> correspondente a cada um dos segmentos arteriais finais. . . . .	292
D.3	Parâmetros utilizados no modelo 0D para a circulação venosa sistê- mica. . . . .	292
D.4	Parâmetros para os compartimentos que descrevem a circulação pul- monar. . . . .	292
D.5	Parâmetros utilizados no modelo das válvulas cardíacas para a con- dição normal. . . . .	293

# Lista de Siglas e Abreviaturas

- $\alpha$ : coeficiente viscoelástico da parede das câmaras cardíacas
- $\alpha_{CO_2}$ : coeficiente de solubilidade do  $CO_2$
- $\alpha_{O_2}$ : coeficiente de solubilidade do  $O_2$
- $A$ : área do lume do vaso sanguíneo ou tubo de condução de ar
- Aov: valva aórtica
- $\gamma_{qr}$ : quociente respiratório (  $\dot{V}_{O_2}/\dot{V}_{CO_2}$  )
- $C$ : complacência dos vasos sanguíneos (*compliance* em inglês)
- $C_0$ : complacência para o compartimento de transporte de ar relativo ao modelo do pulmão
- $C_1$ : complacência para o compartimento dos alvéolos
- $c_{a,CO_2}$ : concentração de todas as formas de dióxido de carbono no sangue arterial
- $c_{a,O_2}$ : concentração de todas as formas de oxigênio no sangue arterial
- $c_b$ : vetor concentração total das espécies dióxido de carbono e oxigênio no sangue no compartimento de interesse
- $C_{bp}$  ou Cbp: complacência das arteríolas/capilares do cérebro
- $C_{bv}$  ou Cbv: complacência das veias da circulação cerebral
- $c_{DPG}$ : concentração no sangue de 2,3-difosfoglicerato
- $C_{ep}$  ou Cep: complacência das arteríolas/capilares circulação extra-esplâncica
- $C_{ev}$  ou Cev: complacência das veias da circulação extra-esplâncica
- $c_{Hb}$ : concentração total de hemoglobina monomérica no sangue
- $C_{hp}$  ou Chp: complacência das artérias coronarianas
- $C_{hv}$  ou Chv: complacência das veias coronarianas

- $CLR$ : ambiente de execução independente de linguagem (*Common Language Runtime* em inglês)
- $[CO_2]$ : concentração de dióxido de carbono na forma de gás dissolvido
- $C_{mp}$  ou  $C_{mp}$ : complacência das arteríolas/capilares dos músculos
- $C_{mv}$  ou  $C_{mv}$ : complacência das veias da circulação muscular
- $C_{pa}$  ou  $C_{pa}$ : complacência das artérias pulmonares
- $C_{pp}$  ou  $C_{pp}$ : complacência dos capilares pulmonares
- $C_{pv}$  ou  $C_{pv}$ : complacência das veias pulmonares
- $C_{sa}$  ou  $C_{sa}$ : complacência das artérias sistêmicas
- $C_{sp}$  ou  $C_{sp}$ : complacência das arteríolas/capilares circulação esplâncnica
- $C_{sv}$  ou  $C_{sv}$ : complacência das veias da circulação esplâncnica
- $c_t$ : vetor concentração das espécies dióxido de carbono e oxigênio no tecido biológico no compartimento de interesse
- $C_{vc}$  ou  $C_{vc}$ : complacência nas veias cavas inferior/superior
- $c_{v,CO_2}$ : concentração de todas as formas de dióxido de carbono no sangue venoso
- $c_{v,O_2}$ : concentração de todas as formas de oxigênio no sangue venoso
- $\Delta t$ : espaçamento no tempo utilizado para discretização temporal
- $DC$ : débito cardíaco
- $DPG$ : composto químico 2,3-difosfoglicerato
- $E$ : módulo da elasticidade de *Young*
- $E_N$ : elastâncias para o modelo das câmaras cardíacas,  $N \in \{ra, rv, la, lv\}$
- $E_A$ : elastância máxima da câmara cardíaca
- $E_B$ : nível de elastância basal
- $EDO$  ou  $EDOs$ : equações diferenciais ordinárias
- $EDP$  ou  $EDPs$ : equações diferenciais parciais
- $EF$ : fração de volume ejetado
- $E_{la}$  ou  $E_{la}$ : elastância do átrio esquerdo
- $E_{lv}$  ou  $E_{lv}$ : elastância do ventrículo esquerdo

- $E_{O_2}$ : coeficiente de extração de oxigênio para um determinado tipo de tecido biológico
- $E_{ra}$  ou Era: elastância do átrio direito
- $E_{rv}$  ou Erv: elastância do ventrículo direito
- $f_0$ : frações dos gases dióxido de carbono e oxigênio no compartimento de transporte no modelo do pulmão
- $f_1$ : frações dos gases dióxido de carbono e oxigênio no compartimento dos alvéolos
- $f_{ab}$ : frequências de disparo na fibra aferente dos barorreceptores
- $f_{ac}$ : frequências de disparo nos quimiorreceptores periféricos
- $f_{ap}$ : frequências de disparo na fibra aferente do receptor de estiramento pulmonar
- FC: frequência cardíaca
- $f_e$ : frações dos gases dióxido de carbono e oxigênio na atmosfera padrão
- $f_{sh}$ : frequência de ativação na fibra simpática eferente que inerva o coração
- $f_{sp}$ : frequências de ativação na fibra eferente simpática que inervam os vasos periféricos: circulações esplâncnica, extra-esplâncnica e muscular
- $f_{sv}$ : frequências de ativação fibra nervosa simpática eferente para os vasos venosos: circulações esplâncnica, extra-esplâncnica e muscular
- *Fuzzy*: lógica difusa ou lógica nebulosa
- $f_v$ : frequência de ativação na fibra parassimpática eferente que inerva o coração
- $H$ : frequência cardíaca
- $H^+$ : quantidade de íons de hidrogênio livres no sangue
- $h$ : espessura da parede do vaso sanguíneo
- Hb: hemoglobina monomérica
- $\kappa$ : matriz diagonal contendo os coeficientes de permeabilidade para membrana hemato pulmonar
- $\kappa_{CO_2}$ : coeficiente de permeabilidade da membrana hemato pulmonar para o  $CO_2$
- $\kappa_{O_2}$ : coeficiente de permeabilidade da membrana hemato pulmonar para o  $O_2$
- $\ell$ : comprimento de um vaso sanguíneo ou soma de segmentos de vasos
- $L$ : indutância hidráulica de um segmento de vaso ou conjunto de vasos
- LAov ou  $L_{Aov}$ : indutância hidráulica valva aórtica

- LCK: lei das correntes de *Kirchhoff*
- $L_{Miv}$  ou LMiv: indutância hidráulica valva mitral
- $L_{pa}$  ou Lpa: indutância das artérias pulmonares
- $L_{Puv}$  ou LPuv: indutância hidráulica valva pulmonar
- $L_{pv}$  ou Lpv: indutância das veias pulmonares
- $L_{sa}$  ou Lsa: indutância nas artérias sistêmicas
- LTK: lei das tensões de *Kirchhoff*
- $L_{Trv}$  ou LTrv: indutância hidráulica valva tricúspide
- $L_{vc}$  ou Lvc: indutância nas veias cavas inferior/superior
- $\mu$ : viscosidade do sangue
- $\mu_{SNA}$ : ponto de operação (*set point* em inglês) para o modelo do barorreflexo do Capítulo 6
- $\mathcal{M}$ : vetor fonte das espécies de dióxido de carbono e oxigênio
- Miv: valva mitral
- $M_{m,CO_2}$ : produção de dióxido de carbono por unidade de tempo no tecido muscular
- $M_{m,O_2}$ : consumo de oxigênio por unidade de tempo no tecido muscular
- OSI: oscilações nas tensões de cisalhamento na parede interna do vaso sanguíneo
- $\rho$ : densidade do sangue
- $\rho_w$ : fator de conversão linear entre potência do exercício aeróbico e consumo de oxigênio
- $P$ : pressão de sangue, ar ou gás
- $P_0$ : pressão no compartimento de transporte referente ao pulmão
- $P_1$ : pressão no compartimento dos alvéolos no modelo do pulmão
- $\mathbf{P}_A$ : vetor pressão parcial dos gases no compartimento dos alvéolos
- PAM ou  $PAM$ : pressão arterial média
- $P_b$ : valor da pressão do sangue mensurado pelos barorreceptores igual a  $P_{sa}$
- $P_{bp}$  ou Pbp: pressão nas arteríolas/capilares do cérebro
- $P_{bp,O_2}$ : pressão parcial de oxigênio no sangue do compartimento dos capilares da circulação do cérebro

- $P_{bv}$  ou Pbv: pressão nas veias da circulação cerebral
- $P_c$ : pressão na entrada dos capilares sistêmicos
- $P_{cp}$ : vetor pressão parcial dos gases no compartimento dos capilares pulmonares
- $P_{ep}$  ou Pep: pressão nas arteríolas/capilares circulação extra-esplâncica
- $P_{ev}$  ou Pev: pressão nas veias da circulação extra-esplâncica
- $P_{ex}$ : pressão de referência ou pressão no exterior dos vasos, coração ou pulmão
- pH: cologaritmo de base 10 de  $H^+$  ( $\text{pH} = -\log_{10}[H^+]$ )
- $P_{hp}$  ou Php: pressão nas coronárias
- $P_{hv}$  ou Phv: pressão nas veias coronarianas
- $P_i$ : vetor pressão parcial dos gases dióxido de carbono e oxigênio no fluxo de sangue que entra no compartimento
- PID: controlador proporcional integral derivativo
- $P_{la}$  ou Pla: pressão do sangue no átrio esquerdo
- $P_{lv}$  ou Prv: pressão do sangue no ventrículo esquerdo
- $P_{mp}$  ou Pmp: pressão nas arteríolas/capilares dos músculos
- $P_{mv}$  ou Pmv: pressão nas veias da circulação muscular
- $P_n$ : nível de pressão arterial considerada adequada pelo barorreflexo (*set point* em inglês)
- $P_o$ : vetor pressão parcial dos gases dióxido de carbono e oxigênio no compartimento de interesse
- $P_{pa}$  ou Ppa: pressão do sangue nas artérias pulmonares
- $P_{pp}$  ou Ppp: pressão do sangue nos capilares pulmonares
- $P_{pv}$  ou Ppv: pressão do sangue nas veias pulmonares
- $P_{ra}$  ou Pra: pressão do sangue no átrio direito
- $P_{rv}$  ou Prv: pressão do sangue no ventrículo direito
- $P_{sa}$  ou Psa: pressão do sangue nas artérias sistêmicas
- $P_{sa,CO_2}$ : pressão parcial de dióxido de carbono no sangue do compartimento artérias sistêmicas
- $P_{sa,O_2}$ : pressão parcial de oxigênio no sangue do compartimento artérias sistêmicas

- $P_{sp}$  ou Psp: pressão nas arteríolas/capilares circulação esplâncnica
- $P_{sv}$  ou Psv: pressão nas veias da circulação esplâncnica
- Puv: valva pulmonar
- $P_{vc}$  ou Pvc: pressão do sangue nas veias cavas inferior/superior
- $Q$ : fluxo ou vazão de sangue, ar ou gás (*flow* em inglês)
- $Q_{Aov}$  ou QAov: fluxo de sangue pela valva aórtica
- $Q_{bp}$  ou Qbp: fluxo de sangue para fora das arteríolas/capilares do cérebro
- $Q_{bpi}$  ou Qbpi: fluxo de sangue para dentro das arteríolas/capilares do cérebro
- $Q_{bv}$  ou Qbv: fluxo de sangue pelas veias da circulação cerebral
- $Q_{ep}$  ou Qep: fluxo de sangue para fora das arteríolas/capilares circulação extra-esplâncnica
- $Q_{ev}$  ou Qev: fluxo de sangue pelas veias da circulação extra-esplâncnica
- $Q_{epi}$  ou Qepi: fluxo de sangue para dentro das arteríolas/capilares circulação extra-esplâncnica
- $Q_{he}$ : fluxo hemorrágico
- $Q_{hp}$  ou Qhp: fluxo de sangue para fora das coronárias
- $Q_{hpi}$  ou Qhpi: fluxo de sangue para dentro das coronárias
- $Q_{hv}$  ou Qhv: fluxo de sangue pelas veias coronarianas
- $Q_i$ : fluxo de sangue para dentro de um determinado compartimento
- $Q_{Miv}$  ou QMiv: fluxo de sangue pela valva mitral
- $Q_{mp}$  ou Qmp: fluxo de sangue para fora das arteríolas/capilares dos músculos
- $Q_{mpi}$  ou Qmpi: fluxo de sangue para dentro das arteríolas/capilares dos músculos
- $Q_{mv}$  ou Qmv: fluxo de sangue pelas veias da circulação muscular
- $Q_o$ : fluxo de sangue para fora do compartimento
- $Q_p$ : fluxo de sangue através dos pulmões região de troca gasosa  $Q_p < Q$
- $Q_{pa}$  ou Qpa: fluxo de sangue na saída das artérias pulmonares
- $Q_{pp}$  ou Qpp: fluxo de sangue na saída dos capilares pulmonares
- $Q_{ps}$  ou Qps: fluxo de sangue no desvio pulmonar
- $Q_{Puv}$  ou QPuv: fluxo de sangue pela valva pulmonar

- $Q_{pv}$  ou  $Q_{pv}$ : fluxo de sangue na saída das veias pulmonares
- $Q_{sa}$  ou  $Q_{sa}$ : fluxo de sangue para fora das artérias sistêmicas
- $Q_{sp}$  ou  $Q_{sp}$ : fluxo de sangue para fora das arteríolas/capilares circulação esplâncica
- $Q_{spi}$  ou  $Q_{spi}$ : fluxo de sangue para dentro das arteríolas/capilares circulação esplâncica
- $Q_{sv}$  ou  $Q_{sv}$ : fluxo de sangue pelas veias da circulação esplâncica
- $Q_{Trv}$  ou  $Q_{Trv}$ : fluxo de sangue pela valva tricúspide
- $Q_{vc}$  ou  $Q_{vc}$ : fluxo de sangue pelas veias cavas inferior/superior
- $R$ : resistência hidráulica para um compartimento genérico ou resistência periférica total
- $R_p$ : resistência periférica total
- $\mathcal{R}$ : constante para os gases perfeitos
- $r$ : raio do lume do vaso sanguíneo
- $R_0$ : resistência à passagem do ar no pulmão, compartimento de transporte
- $R_1$ : resistência à passagem do ar no pulmão, compartimento dos alvéolos
- $R_{Aov}$  ou  $RAov$ : resistência na valva aórtica
- $R_{bp}$  ou  $R_{bp}$ : resistência das arteríolas/capilares do cérebro
- $R_{bp}$ : resistência à passagem do sangue relativa à circulação cerebral
- $R_{bv}$  ou  $R_{bv}$ : resistência nas veias da circulação cerebral
- $R_{ep}$  ou  $Rep$ : resistência nas arteríolas/capilares relativa à circulação extra-esplâncica
- $R_{ep}$ : resistência à passagem do sangue relativa à circulação extra-esplâncica
- $R_{ev}$  ou  $Rev$ : resistência nas veias da circulação extra-esplâncica
- $R_{hp}$  ou  $R_{hp}$ : resistência da circulação coronariana
- $R_{hp}$ : resistência à passagem do sangue relativa à circulação coronariana
- $R_{hv}$  ou  $R_{hv}$ : resistência nas veias coronarianas
- $RLC$ : esquema de um circuito elétrico ou hidráulico com os componentes  $R$ ,  $L$  e  $C$
- $R_{Miv}$  ou  $RMiv$ : resistência na valva mitral
- $R_{mp}$ : resistência à passagem do sangue relativa à circulação muscular
- $R_{mv}$  ou  $R_{mv}$ : resistência nas veias da circulação muscular
- $R_{pa}$  ou  $R_{pa}$ : resistência nas artérias pulmonares

- $R_{pp}$  ou Rpp: resistência nos capilares pulmonares
- $R_{ps}$  ou Rps: resistência nos vasos para desvio pulmonar
- $R_{Puv}$  ou RPuv: resistência na valva pulmonar
- $R_{pv}$  ou Rpv: resistência nas veias pulmonares
- $R_{sa}$  ou Rsa: resistência nas artérias sistêmicas
- $R_{sp}$  ou Rsp: resistência nas arteríolas/capilares da circulação esplâncnica
- $R_{sv}$  ou Rsv: resistência nas veias da circulação esplâncnica
- $R_{Trv}$  ou RTrv: resistência na valva tricúspide
- $R_{vc}$  ou Rvc: resistência nas veias cavas inferior/superior
- $S$ : força de contração dos ventrículos
- $s1$ : sensor que monitora a pressão parcial de oxigênio no fluxo de sangue para dentro do compartimento das veias do cérebro
- $s2$ : sensor que monitora o volume de ar máximo do pulmão na inspiração
- $s3$ : sensor que monitora a pressão do sangue
- $s4$ : sensor que monitora a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
- $s5$ : sensor que monitora a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
- $SCV$ : sistema cardiovascular
- $SNC$ : sistema nervoso central
- $S_{O_2}$ : saturação da hemoglobina por oxigênio
- $sV_T$ : sensor de estiramento pulmonar igual a  $V_T$
- $T$ : período cardíaco
- $\tilde{t}$ : tempo a contar do início do teste de exercício
- $T_{ar}$ : temperatura do ar em Kelvin
- $T_b$ : temperatura do sangue em graus Celsius
- $T_R$ : período respiratório
- Trv: valva tricúspide
- $U_m$ : gerador de pressão externa no modelo do pulmão
- $U_t$ : gerador de pressão interna no modelo do pulmão

- $V$ : volume de sangue ou ar
- $\dot{V}$ : ventilação pulmonar ( fluxo de ar/unidade de tempo )
- $V_b$ : volume de sangue no compartimento de interesse
- $V_{bp}$  ou  $V_{bp}$ : volume de sangue nas arteríolas/capilares do cérebro
- $V_{bv}$  ou  $V_{bv}$ : volume de sangue nas veias circulação cerebral
- $\dot{V}_{CO_2}$ : produção total de dióxido de carbono por unidade de tempo
- $V_d$ : volume do ventrículo no final da diástole
- $\dot{V}_E$ : volume de ar expirado por unidade de tempo
- $V_{ed}$ : volume no final da diástole
- $V_{ep}$  ou  $V_{ep}$ : volume de sangue nas arteríolas/capilares da circulação extra-esplâncica
- $V_{ev}$  ou  $V_{ev}$ : volume de sangue nas veias da circulação extra-esplâncica
- $V_{hp}$  ou  $V_{hp}$ : volume de sangue nas coronárias
- $V_{hv}$  ou  $V_{hv}$ : volume de sangue nas veias coronarianas
- $V_{la}$  ou  $V_{la}$ : volume de sangue no átrio esquerdo
- $V_{lv}$  ou  $V_{lv}$ : volume de sangue no ventrículo esquerdo
- $V_{mp}$  ou  $V_{mp}$ : volume de sangue nas arteríolas/capilares dos músculos
- $V_{mv}$  ou  $V_{mv}$ : volume de sangue nas veias circulação muscular
- $\dot{V}_{O_2}$ : consumo total de oxigênio por unidade de tempo
- $V_{pa}$  ou  $V_{pa}$ : volume de sangue nas artérias pulmonares
- $V_{pp}$  ou  $V_{pp}$ : volume de sangue nos capilares pulmonares
- $V_{pv}$  ou  $V_{pv}$ : volume de sangue nas veias pulmonares
- $V_{ra}$  ou  $V_{ra}$ : volume de sangue no átrio direito
- $V_{rv}$  ou  $V_{rv}$ : volume de sangue no ventrículo direito
- $V_s$ : débito sistólico
- $V_{sa}$  ou  $V_{sa}$ : volume de sangue nas artérias sistêmicas
- $V_{sp}$  ou  $V_{sp}$ : volume de sangue nas arteríolas/capilares da circulação esplâncica
- $V_{sv}$  ou  $V_{sv}$ : volume de sangue nas veias da circulação esplâncica
- $V_t$ : volume de tecido biológico no compartimento de interesse

- $V_T$ : volume total de ar deslocado pelo pulmão na inspiração ou expiração, e está relacionado com o estiramento do máximo do pulmão
- $\dot{V}_T$ : volume de ar total, inspirado ou expirado por unidade de tempo
- $V_{unbp}$  ou  $Vunbp$ : volume de sangue nas arteríolas/capilares do cérebro na pressão de referência
- $V_{unbv}$  ou  $Vunbv$ : volume de sangue nas veias circulação cerebral na pressão de referência
- $V_{unep}$  ou  $Vunep$ : volume de sangue nas arteríolas/capilares da circulação extra-esplâncica na pressão de referência
- $V_{unev}$  ou  $Vunev$ : volume de sangue nas veias da circulação extra-esplâncica na pressão de referência
- $V_{unhp}$  ou  $Vunhp$ : volume de sangue nas coronárias na pressão de referência
- $V_{unhv}$  ou  $Vunhv$ : volume de sangue nas veias coronarianas na pressão de referência
- $V_{unla}$  ou  $Vunla$ : volume de sangue no átrio esquerdo na pressão de referência
- $V_{unlv}$  ou  $Vunlv$ : volume de sangue no ventrículo esquerdo na pressão de referência
- $V_{unmp}$  ou  $Vunmp$ : volume de sangue nas arteríolas/capilares dos músculos na pressão de referência
- $V_{unmv}$  ou  $Vunmv$ : volume de sangue nas veias circulação muscular na pressão de referência
- $V_{unpa}$  ou  $Vunpa$ : volume do sangue nas artérias pulmonares na pressão de referência
- $V_{unpp}$  ou  $Vunpp$ : volume de sangue nos capilares pulmonares na pressão de referência
- $V_{unpv}$  ou  $Vunpv$ : volume de sangue nas veias pulmonares na pressão de referência
- $V_{unra}$  ou  $Vunra$ : volume de sangue no átrio direito na pressão de referência
- $V_{unrv}$  ou  $Vunrv$ : volume de sangue no ventrículo direito na pressão de referência
- $V_{unsa}$  ou  $Vunsa$ : volume de sangue nas artérias sistêmicas na pressão de referência
- $V_{unsp}$  ou  $Vunsp$ : volume de sangue nas arteríolas/capilares da circulação esplâncica na pressão de referência
- $V_{unsv}$  ou  $Vunsv$ : volume de sangue nas veias da circulação esplâncica na pressão de referência

- $V_{unvc}$  ou  $V_{unvc}$ : volume de sangue nas veias cavas inferior/superior na pressão de referência
- $V_{vc}$  ou  $V_{vc}$ : volume de sangue nas veias cavas inferior/superior
- $W$ : potência (trabalho realizado por unidade de tempo)
- $WSS$ : tensão de cisalhamento na parede interna do vaso
- $\mathbf{x}$ : vetor quantidade das massas de dióxido de carbono e oxigênio para um determinado compartimento do modelo do sistema respiratório
- $x_{HbCO}$ : fração de hemoglobina ligada a monóxido de carbono
- $x_{Hbf}$ : fração de hemoglobina fetal
- $x_{Hi}$ : hemoglobina glicada ou glicosilada (HbA1c)

# Capítulo 1

## Introdução

A seguir serão introduzidos conceitos básicos relacionados ao problema que desejamos abordar assim como a contextualização da literatura relacionada com a modelagem computacional e simulação numérica de sistemas fisiológicos. Em particular, citaremos alguns dos desenvolvimentos na área da modelagem dos mecanismos de controle de ação rápida dos sistemas cardiovasculares e respiratório de forma a apresentar claramente qual a contribuição desta tese neste contexto. Por último, serão abordados os pontos em aberto da literatura nos quais o presente trabalho pretende contribuir.

### **1.1 Acerca do sistema cardiovascular e respiratório e seu controle**

Iniciaremos realizando uma breve introdução ao funcionamento dos sistemas cardiovascular, respiratório e a importância dos mecanismos de controle de ação rápida sobre estes sistemas.

O sistema cardiovascular é a via de transporte para levar os nutrientes necessários a todas as células e remover os subprodutos gerados nos processos metabólicos. O veículo de transporte é o sangue composto de duas fases principais: o plasma e os glóbulos vermelhos chamados de eritrócitos. O plasma tem grande capacidade para transportar com eficiência quase todas as substâncias menos o oxigênio o qual necessita de um transportador específico: a hemoglobina. No sangue temos ainda elementos que estão relacionadas com o reparo de pequenas rupturas nas próprias

vias de transporte, os vasos, e também há elementos com a função de defender o organismo contra microrganismos invasores. A via de transporte é composta de uma rede de canais complacentes ao longo de todo o corpo, e de uma bomba capaz de gerar pressão para que o sangue circule pelo organismo continuamente auxiliado pela elasticidade dos vasos arteriais.

A via de transporte composta de vasos sanguíneos exibe primariamente um arranjo em série composto de dois ramos, a circulação sistêmica e a circulação pulmonar, onde os dois extremos são conectados por duas bombas com regimes de trabalhos sincronizado que mantêm o fluxo predominantemente em apenas um dos sentidos. A circulação sistêmica opera em um nível de pressão maior do que a circulação pulmonar sendo a responsável pela perfusão de todos os órgãos inclusive o pulmão por meio das artérias brônquicas. Esta característica da circulação sistêmica exige muitas ramificações dispostas em paralelo para otimizar a distribuição dos nutrientes. Por sua vez, a circulação pulmonar é responsável por manter o fluxo de sangue através dos pulmões para que neles ocorra a troca de dióxido de carbono por oxigênio com o ar atmosférico. A rede de vasos sistêmicos é mais extensa do que a rede de vasos pulmonares exigindo uma potência diferenciada das respectivas bombas. Neste trabalho nós não consideramos a existência do sistema linfático que é um sistema circulatório secundário encontrado em todos os órgãos exceto o cérebro, medula e tecidos não vascularizados.

Em ambos os circuitos ou circulações, sistêmica e pulmonar, há pelo menos três tipos de vasos segundo a estrutura constitutiva e a função desempenhada, artérias, capilares e veias. As artérias são vasos de grande calibre constituídos de três camadas de tecido biológico: interna, média e externa. Esses vasos têm como função levar o sangue até os capilares continuamente mesmo que a bomba apresente um regime pulsátil. Para desempenharem essa função as artérias possuem na camada média grande quantidade de músculo liso além de uma lâmina de fibras elásticas que amortecem as oscilações no fluxo. Os capilares são vasos muito finos constituídos de uma única camada de tecido, a túnica interna, onde um eritrócito

para passar sofre pequenas deformações. Entre os capilares e o tecido biológico, ou entre os capilares e o ar dos alvéolos ocorrem as trocas gasosas envolvendo o dióxido de carbono e o oxigênio. O intercâmbio de substâncias entre os capilares e os tecidos não está limitado aos gases mencionados, na prática muitas substâncias precisam ser transportadas ou removidas dos tecidos. Por fim, temos as veias que são vasos também com três camadas de tecido porém a camada de músculo liso é delgada e não apresentam lâmina elástica. A função desses vasos é fechar o circuito hidráulico até a bomba. Devido ao baixo nível de pressão venosa, diversas veias localizadas em pontos estratégicos possuem válvulas para impedir o refluxo.

O coração é o elemento central do sistema cardiovascular responsável pelo trabalho de movimentar o sangue. Ele é constituído de quatro câmaras ou cavidades, divididas em duas metades: o lado direito e o lado esquerdo. O lado direito bombeia sangue para o pulmão e o lado esquerdo impulsiona o sangue para todos os outros tecidos. No coração o sangue venoso não se mistura com o sangue arterial. Cada lado do coração possui um átrio e um ventrículo. Os átrios recebem o sangue das veias e auxiliam no enchimento dos ventrículos, os ventrículos possuem espessas paredes de músculo cardíaco que ao se contraírem ejetam o sangue para a rede de vasos arteriais. As valvas cardíacas (conjunto de válvulas), localizadas nas saídas dos átrios e dos ventrículos, evitam que o sangue retorne aos átrios ou ventrículos em ambos os lados do coração. O regime de bombeamento de sangue é pulsátil, pois se trata de um músculo que contrai e estende em função da ativação elétrica das células que o compõem.

O sistema respiratório é composto por vários subsistemas que permitem a todas as células do organismo extrair grandes quantidades de energia da glicose através de um complicado processo bioquímico de oxidação que produz dióxido de carbono e água. Nos mamíferos, caso o oxigênio não alcance uma determinada porção de tecido suas células inevitavelmente irão à morte. Para suprir adequadamente todas as células do organismo existe um complexo sistema que extrai oxigênio do ar atmosférico e, com o auxílio do sistema cardiovascular, distribui

por todos os tecidos esse nutriente. Esse mesmo sistema também se encarrega de transportar para fora do organismo o dióxido de carbono gerado no processo de oxidação, pois seu acúmulo também é letal para o organismo. Portanto, para manter o bom funcionamento do organismo em diferentes condições fisiológicas, o sistema respiratório deve operar coordenadamente com o sistema cardiovascular. Isto é garantido, em parte, pelas ações do sistema nervoso autônomo sobre esses dois sistemas.

A taxa de consumo de oxigênio, e conseqüentemente a produção de dióxido de carbono, depende do tipo de tecido, da função que ele desempenha e da condição fisiológica à qual ele está submetido, isto é, uma porção de músculo consome mais oxigênio quando contrai e distende do que quando se encontra em repouso. Na maioria dos órgãos o fluxo de perfusão de sangue é ajustado segundo a necessidade metabólica de oxigênio e outros nutrientes e/ou controlado pelo acúmulo de dióxido de carbono. Se as demandas de oxigênio não puderem ser mantidas com o aumento da perfusão ou pelos ajustes do sistema nervoso autônomo, a atividade metabólica será reduzida para manter o equilíbrio entre o fluxo de entrada de oxigênio e o consumo do mesmo.

O oxigênio fisicamente dissolvido no sangue não é suficiente para satisfazer as demandas metabólicas, mesmo na condição de repouso, e a quantidade de dióxido de carbono produzida é maior que a capacidade de dissociação física no sangue. Para contornar essas limitações existem substâncias no sangue, como a hemoglobina, a qual reage quimicamente, e de forma reversível, com o oxigênio formando oxi-hemoglobina e aumentando assim a quantidade de oxigênio que pode ser transportada pelo sangue. A hemoglobina também promove as reações químicas que convertem o dióxido de carbono em íons bicarbonato que possui maior solubilidade no plasma, outra porção de dióxido de carbono se combina com as proteínas dissolvidas no sangue e uma fração de hemoglobina livre pode se combinar com o dióxido de carbono formando a desoxi-hemoglobina. Para o oxigênio, o percentual fisicamente dissolvido no sangue é somente de 0,3% e para o dióxido

de carbono temos 5%. Logo é evidente que para transportar oxigênio e dióxido de carbono pelo sangue de forma eficiente são necessários subsistemas bioquímicos ou proteínas transportadoras.

Além da respiração celular e dos mecanismos de transporte, o sistema respiratório em grandes organismos deve ter uma extensa superfície para realizar as trocas dos gases entre o sangue e o ar atmosférico. Em humanos adultos essa superfície pode alcançar uma área equivalente a  $100 \text{ m}^2$  [152], mas apresenta um volume compacto localizado dentro do organismo, o que reduz a perda de água por evaporação e apresenta um ambiente seguro, livre de partículas e microrganismos nocivos. Esta estrutura é o pulmão, o qual pode ser dividido funcionalmente em uma região de condução de ar (nariz, laringe, traqueia e bronquíolos) e outra região de intercâmbio gasoso (os alvéolos). O ar entra e sai dos pulmões devido ao gradiente de pressão imposto por um músculo abdominal que pode ser controlado conscientemente. O ritmo respiratório e a capacidade de estiramento máxima do pulmão são ajustados pelo sistema nervoso autônomo para manter uma relação adequada entre o fluxo de ar e o fluxo de sangue.

O sistema cardiovascular e respiratório são controlados principalmente pelo sistema nervoso autônomo. A integração de um comando central permite que o sistema cardiorrespiratório (sistemas cardiovascular e respiratório acoplados) possa adaptar-se rapidamente as mudanças de demanda do organismo. Por exemplo, quando uma pessoa se exercita, os músculos consomem mais nutrientes (oxigênio e glicose) e produzem mais resíduos metabólicos que precisam ser removidos (i.e. dióxido de carbono e ácido láctico). O sistema nervoso pode ajustar a frequência cardíaca e a força de contração do coração, contrair ou dilatar os vasos arteriais ou venosos e ajustar a ventilação nos pulmões ou forçar os rins a aumentar ou diminuir o volume de sangue por alteração da fração de água. As ações de comando podem alcançar seus alvos através de informações codificadas em pulsos de ativação (i.e. impulsos elétricos) nas vias nervosas eferentes que inervam o coração, os vasos sanguíneos e os rins, ou através de substâncias liberadas na corrente sanguínea

por células especiais, reunidas ou não em glândulas, comandadas também pelo sistema nervoso através de pulsos de ativação. A primeira via é em geral de ação mais rápida e melhor localizada. Por fim, para que o sistema nervoso controle o sistema cardiovascular são necessários sensores e fibras nervosas aferentes que monitoram o estado do sistema cardiovascular, o estado do pulmão e de outros sistemas associados e as transmitem ao cérebro. Em resumo, o sistema autônomo tem por função prover condições de funcionamento tais que os objetivos fisiológicos dos sistemas cardiovascular e respiratório sejam alcançados.

Os mecanismos de controle do sistema cardiovascular de ação rápida representam um dos focos desta tese. Nós consideramos que um determinado mecanismo é de ação rápida quando o tempo para início de uma resposta não ultrapassa um minuto. Exemplos de alguns desses mecanismos são: o barorreflexo, o quimiorreflexo, o reflexo cardiopulmonar e o controle local de fluxo de sangue. O barorreflexo é responsável por manter o controle da pressão arterial média. Já o quimiorreflexo opera de modo a manter as concentrações de oxigênio e dióxido de carbono dentro dos valores adequados através de um ajuste global nos sistemas cardiovascular e respiratório. O controle local do fluxo de sangue é um mecanismo auxiliar que ajusta o fluxo de perfusão em locais específicos. Por fim, o estiramento pulmonar é responsável por manter uma relação adequada entre o fluxo de ar nos pulmões e o fluxo de sangue nos capilares pulmonares.

## **1.2 Modelagem computacional**

A modelagem computacional e a simulação numérica, no sentido dado ao longo deste trabalho, é um ramo da ciência que complementa à física, a matemática e a computação, e está voltado primariamente à solução de problemas em engenharia. Porém a utilidade de suas técnicas não é limitada à engenharia, de fato, estas podem ser úteis para o estudo da fenomenologia de problemas complexos em áreas tão distintas como as ciências exatas, biológicas, humanas, econômicas e climáticas. Basicamente, a modelagem computacional e a simulação numérica

consistem na transformação de um problema real, cujo comportamento desejamos estudar e compreender, em outro problema aproximado que pode ser transferido ao computador para que ele encontre uma solução. Para avaliar a qualidade de um dado modelo é necessário conhecer o problema original e todas as hipóteses e considerações realizadas na construção do modelo matemático e computacional em questão. Finalmente, a validação ocorre quando se contrastam os resultados do modelo com medições experimentais. Entretanto, na própria construção de um modelo encontram-se muitos desafios científicos a serem contornados antes de se efetuar uma validação final.

Para a obtenção da solução de um determinado problema via modelagem computacional e simulação numérica é necessário uma sequência de trabalho intelectual que exige envolvimento de uma equipe multidisciplinar. Inicialmente é necessário entender o problema e escrever um conjunto de equações que descreva a dinâmica do sistema formulado como relações matemáticas entre as variáveis do problema e parâmetros que caracterizam o sistema em questão. Na maioria das vezes é necessário analisar à luz da matemática o sistema de equações, a fim de determinar se existe solução para o problema e se esta solução é única. Por sua vez, o sistema de equações deve ser transformado, através de um processo denominado discretização, em outro sistema composto de relações algébricas entre as variáveis e os parâmetros que aproxime o problema original de forma consistente. Além de consistente o novo sistema precisa ser robusto o suficiente para contornar as limitações da representação dos números e equações no computador. Logo, deve-se codificar o sistema de equações algébricas no computador através de linguagens de programação específicas. Por fim, os dados gerados pelo computador precisam ser analisados através de algum mecanismo de visualização.

### **1.3 Modelagem do sistema cardiorrespiratório com controle**

Semelhante a todos os problemas da mecânica dos fluidos, o escoamento de sangue no sistema cardiovascular é governado pelas leis da conservação da massa

e da conservação do momento. Diferentemente das redes de tubulações rígidas comumente utilizadas na engenharia hidráulica, os vasos sanguíneos devem ser considerados como estruturas complacentes (i.e. tubos flexíveis). Essa característica peculiar influencia significativamente a dinâmica do fluxo de sangue, e exige a utilização de equações adicionais denominadas de equações constitutivas obtidas a partir do conhecimento das propriedades biomecânicas dos tecidos biológicos que compõem os vasos.

A primeira classificação que podemos realizar sobre os modelos do sistema cardiovascular é acerca da capacidade de prever comportamentos instantâneos ou médios. Isto é, o modelo pode representar a dinâmica do sistema na escala do ciclo cardíaco, sendo capaz de prover informação do que ocorre ao longo das mudanças contínuas dos estados sistólico para diastólico, ou pode representar escalas maiores no tempo o que implica em homogenizar o que acontece em um ciclo cardíaco e dar atenção somente aos fenômenos dinâmicos do sistema que representam as alterações ao longo de várias dezenas ou centenas de ciclos cardíacos. Devido ao nosso interesse em simular o caráter pulsátil do sistema, vamos nos deter aos modelos que são capazes de representar os fenômenos nas escalas de tempo menores ao tempo relativo ao batimento do coração.

Considerando o problema da modelagem do sistema cardiovascular no domínio do tempo, podemos classificar os modelos segundo a descrição espacial empregada para o escoamento do sangue. Segundo esse critério, uma primeira divisão encontrada na literatura considera a existência, ou não, de uma descrição espacial das quantidades de interesse. Os modelos que não consideram as variações no espaço são chamados de modelos de compartimentos, ou modelos a parâmetros condensados ou ainda modelos zero dimensionais (0D). Nestes modelos, onde as variáveis fundamentais (pressão, fluxo e volume) assumem distribuição uniforme dentro de um compartimento particular, objetivando simular o comportamento de tais variáveis hemodinâmicas em uma dada entidade vascular (órgão, vaso ou um segmento de vaso) ao longo do tempo. Em contrapartida, a classe de modelos a pa-

râmetros distribuídos fornece uma caracterização tanto no espaço como no tempo das variáveis de interesse e são modelos subdivididos nas categorias 1D, 2D e 3D conforme a dimensão do domínio onde o modelo estará matematicamente definido, segundo as ilustrações da Figura 1.1.

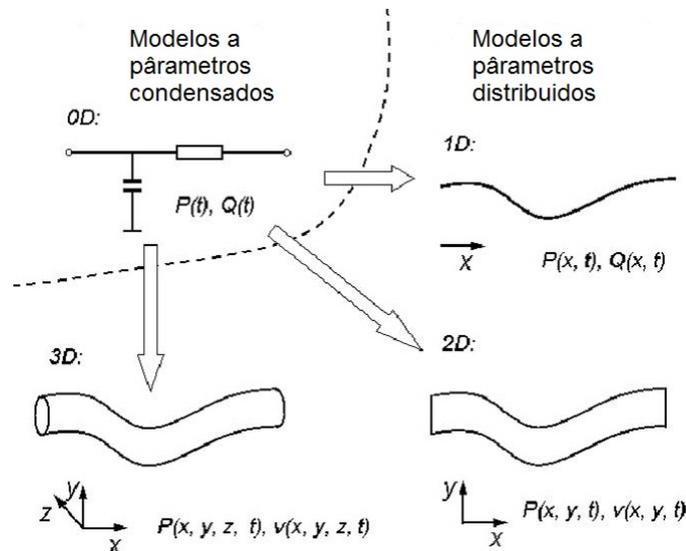


Figura 1.1: Modelos do sistema cardiovascular humanos com diferente grau de detalhe quanto à caracterização espacial das quantidades de interesse, adaptado de [122].

Os modelos 0D são formulados matematicamente como um conjunto de equações diferenciais ordinárias (EDOs). Para cada entidade vascular considerada (um único segmento arterial, um arranjo de vasos ou inclusive uma câmara cardíaca) são atribuídas duas equações diferenciais: uma que representa a conservação da massa e a outra relacionada com a conservação do momento linear. Estas equações são escritas como relações entre as variáveis pressão  $P(t)$  e fluxo  $Q(t)$ . Essas duas EDOs são complementadas por uma equação algébrica (às vezes pode ser uma EDO) que relaciona o volume de sangue com a pressão em um determinado compartimento. Como dito, outra denominação para os modelos do sistema cardiovascular 0D é modelos a parâmetros condensados devido à representação simplificada das propriedades hidráulicas que caracterizam a um vaso, ou segmento dele, em função dos parâmetros: resistência  $R$ , complacência  $C$  e indutância hidráulica  $L$ . Estes conceitos serão revistos em detalhes ao longo desse texto.

Por outro lado, a propagação de ondas de pressão e fluxo na rede de vasos sanguíneos é um dos problemas mais desafiadores e motivadores no estudo da modelagem do sistema cardiovascular. Para isto, os modelos 1D são formulados através de um conjunto de equações diferenciais parciais onde as variáveis de interesse descrevem as variações da pressão do fluido  $P(t, x)$ , o fluxo de sangue  $Q(t, x)$  e a área transversal dos vasos  $A(t, x)$ , tanto do tempo,  $t$ , como no espaço tomado na direção axial do vaso, que identificamos por  $x$ . Para isso são necessárias três equações diferenciais a derivadas parciais (EDPs): duas equações derivam das equações que descrevem a conservação da massa e conservação do momento e, novamente, uma equação constitutiva que relaciona a área do vaso com a pressão do fluido. Os detalhes sobre estas equações juntamente com a descrição geométrica da rede vascular associada serão tratados na parte final deste trabalho. Os modelos 2D e 3D fornecem informações muito detalhadas sobre o escoamento no espaço e as interações de forças entre o fluido e as paredes do vaso. Porém, o custo envolvido nestas simulações faz com que sua utilização esteja restrita a pequenas regiões do sistema cardiovascular. Esta visão corresponde a uma decomposição do problema em múltiplas escalas, e será empregada na parte final desta tese.

A respeito dos modelos para o transporte dos gases, pode-se traçar um paralelo com os modelos hemodinâmicos. Neste caso, temos as equações de balanço de massa que descrevem o transporte das substâncias de interesse (no presente trabalho dióxido de carbono e oxigênio) e as equações de dissociação para obter as correspondentes pressões parciais. Dependendo do modelo, mais equações podem ser necessárias para relacionar quantidades de interesse adicionais (glicose, pH, etc.). No caso dos modelos 0D, temos EDOs que descrevem as transferências de massa entre os compartimentos, enquanto que para modelos 1D temos EDPs que descrevem o transporte de massa no domínio considerado. Neste trabalho, quando utilizarmos modelos 0D para o sistema cardiovascular também serão empregados modelos 0D para o sistema respiratório. Já no caso de modelos 1D do sistema respiratório, este tópico ainda é um tema em aberto na literatura e também escapa

ao escopo deste trabalho. Em todos os casos, os modelos do sistema cardiovascular fornecem aos modelos do sistema respiratório o mecanismo de transporte convectivo através de quantidades como o fluxo de sangue (modelos 0D) ou a velocidade do sangue (modelos 1D e 3D).

Quando consideramos uma integração de um modelo do sistema respiratório a um modelo do sistema cardiovascular alguns requisitos devem ser atendidos. Em relação ao modelo do sistema cardiovascular é necessário que este seja um modelo fechado, isto é, o sangue deve ser transportado do pulmão até os tecidos e dos tecidos ele deve retornar ao pulmão sempre passando pelo coração. Há, a necessidade de descrever tanto os capilares sistêmicos quanto os capilares pulmonares e ainda para modelos a parâmetros condensados é necessário uma variável de estado para descrever o comportamento do volume de sangue em todos os capilares sanguíneos, vasos sanguíneos e coração. No caso da representação 0D o modelo do sistema cardiovascular deve definir as variáveis de estado pressão  $P$ , fluxo de sangue  $Q$ , e volume de sangue  $V$  em todos os compartimentos. O modelo do sistema respiratório deve conter um modelo para o pulmão capaz de descrever o comportamento das variáveis de estado pressão parcial de gás carbônico  $P_{A,CO_2}$  e pressão parcial de gás oxigênio  $P_{A,O_2}$  no interior dos alvéolos pulmonares, e funções para calcular a dissociação destes gases no sangue e suas respectivas inversas, assim como também um modelo para descrever tanto o consumo de oxigênio quanto a produção de dióxido de carbono nos tecidos biológicos. Em algumas abordagens, como a do presente trabalho, o pH do sangue também é uma variável de estado. Ainda, pela inclusão do pulmão o sistema a parâmetros condensados necessita de pelo menos mais dois compartimentos: o compartimento dos alvéolos pulmonares e o compartimento de transporte responsável por transferir o ar atmosférico para dentro e para fora do compartimento dos alvéolos.

Os mecanismos de controle para o sistema cardiorrespiratório podem ser modelados através técnicas de identificação de sistemas ou pela engenharia de controle. A identificação de sistemas é a maneira mais usual para a modelagem de

mecanismos de controle do sistema cardiovascular que consiste em encontrar uma função que relaciona a dinâmica do sinal de entrada com a dinâmica do sinal de saída em um bloco de interesse. Os blocos podem ser um sensor, um atuador ou um bloco intermediário relacionado com o controle de uma quantidade específica do sistema cardiorrespiratório, como por exemplo a pressão arterial. Os mecanismos de controle obtidos por essa técnica são, em geral, uma composição entre uma relação estática do tipo sigmoide, logarítmica ou exponencial em série com uma dinâmica de primeira ordem. O grande inconveniente de se trabalhar com a identificação de sistemas é a necessidade do acesso ao sistema real para a obtenção de leituras dos sinais de entrada e dos sinais de saída de forma simultânea, o que nem sempre é possível realizar. Alternativamente é possível desenvolver um controlador específico para cada tipo de perturbação sobre o sistema (hemorragia, hipóxia, hipercapnia, exercício, etc) apenas com as informações de equilíbrio dos estados das quantidades para o estado “normal” e “perturbado”. Nestes casos a trajetória do sistema entre os estados de equilíbrio segue uma regra fisiológica, por exemplo, minimizando um critério como o gasto de energia para ir de um estado a outro. Também é possível incorporar um controlador do tipo PID (i.e. proporcional, integral e derivativo) que poderá atender bem as demandas para níveis leves de perturbações mas pode se apresentar insatisfatório quando as perturbações são mais severas pois, em geral, ele traz o sistema para o ponto de equilíbrio original custe o que custar (i.e. saturando os atuadores se necessário). Esse tipo de controlador é a opção mais artificial do ponto de vista fisiológico, porém seu desempenho pode ser melhorado quando adicionam-se regras de controle baseadas em conhecimento fisiológico tornando o controlador mais complexo, exemplos são os controladores PID dotados de uma lógica *Fuzzy* ou os controladores PID de ganho escalonado.

## 1.4 Breve revisão histórica

Em 1628 William Harvey [57] descreve a anatomia e o funcionamento dos átrios, ventrículos, artérias, veias e válvulas. Ele afirmava que a única função do coração era bombear sangue e demonstrou a partir de experimentos que o trajeto do sangue no corpo é circular. No final do século XVIII Antoine Laurent Lavoisier teve a intuição de que o calor animal resultava de uma combustão interna e lenta consumindo o oxigênio do ar inspirado e liberando gás carbônico [42, 107]. Lavoisier atribuiu a cor vermelha do sangue arterial à presença de oxigênio e a cor escura do sangue venoso ao gás carbônico. Porém, Lavoisier acreditava que a combustão se desse nos pulmões. Joseph Louis Lagrange, um contemporâneo de Lavoisier, demonstrou com base em cálculos matemáticos que se a combustão ocorresse somente nos pulmões, a produção de calor seria tão intensa que danificaria o parênquima pulmonar e defendeu a ideia de que o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico se daria em todos os órgãos, realizando-se nos pulmões apenas a troca de gases [42].

Stephen Hales em 1733 observou que apesar da ação pulsátil do coração o fluxo de sangue é relativamente suave nas artérias sistêmicas [55]. Em 1899 Otto Frank formulou matematicamente esse princípio introduzindo o modelo Windkessel [45]. Esse modelo é a base para toda uma série de modelos a parâmetros condensados (i.e. modelos 0D) em que as propriedades distribuídas das artérias são condensadas em um pequeno número de parâmetros com um significado físico específico. Uma formulação através de equações matemáticas de um modelo para o sistema circulatório humano foi introduzido por [49], onde o efeito do coração é descrito pela lei de *Starling* [130] na forma linear  $W = SV_d$ , onde  $W$  é o trabalho do ventrículo,  $S$  é a força de contração e  $V_d$  é o volume do ventrículo no final da diástole, e as equações para os vasos são formuladas segundo as hipóteses de Otto Frank, porém a natureza pulsátil da circulação foi ignorada. O fenômeno pulsátil foi incluído no trabalho de [151] o qual apresentava circulação fechada incluído os efeitos viscosos e inerciais do sangue, assim como o efeito complacente dos vasos,

possuía dois ventrículos modelados por funções variantes no tempo para descrever a complacência dessas câmaras cardíacas, incorporava também a descrição parcial do mecanismo de regulação da pressão arterial e as simulações eram realizadas através de um computador analógico.

Um registro de simulação do sistema respiratório com mecanismo de controle através de um computador digital é o trabalho de [50]. Nesse trabalho o autor apresenta um modelo de transporte para o oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio que inclui as funções de dissociação dos gases e a dependência do pH do sangue. Tanto os fluxos de sangue quanto os fluxos de ar no sistema não apresentam característica pulsátil e são autorregulados pelo modelo de controle incorporado. O fluxo ventilatório depende da concentração de íons de hidrogênio  $H^+$  no fluido cérebrospinal, os níveis de  $H^+$  e a pressão parcial de oxigênio  $P_{O_2}$  no sangue arterial, mensurados pelos quimiorreceptores das carótidas e o fluxo de sangue depende da diferença nas concentrações de oxigênio e dióxido de carbônico arterial/venoso. Esse modelo foi reformulado por [139] que apresentou um modelo global para os sistemas cardiovascular e respiratório, incluindo testes com controladores lineares e não lineares, desenvolvido à luz da teoria de controle ótimo.

Segundo o texto [56] da Associação Americana de Fisiologia, Guyton, Lindsey e Kaufmann [53] são considerados os pioneiros a aplicarem os princípios da engenharia e análise de sistemas para entender os mecanismos de regulação do sistema cardiovascular. Esses autores não estavam limitados ao campo teórico, pois paralelamente desenvolviam trabalhos experimentais com cães a fim de verificarem suas hipóteses. Sua contribuição mais expressiva no âmbito da modelagem computacional dos mecanismos de controle do sistema cardiovascular foi o trabalho [52], sendo conhecido também como o primeiro modelo de grande escala computacional. Basicamente o trabalho é um diagrama composto de diversos blocos multiplicadores, divisores, somadores, integradores entre outros blocos funcionais. As conexões entre os blocos representam, em geral, as quantidades fisiológicas. Existe neste modelo uma descrição da dinâmica pulmonar e um rudimentar sistema respiratório.

Ainda, o modelo integra muitos dos fatores responsáveis pela regulação da pressão arterial e do fluxo de sangue no organismo. Os agentes reguladores incluem os mecanismos relacionados aos hormônios (renina, angiotensina, aldosterona e hormônio diurético), parâmetros do coração (efeito cronotrópico e efeito inotrópico), eletrólitos e controle local do fluxo de sangue. Porém, não temos informações claras sobre os métodos usados por Guyton para executar suas simulações, a pesar do trabalho [59] mencionar a existência de um código em Fortran no laboratório de Guyton. Possivelmente por volta de 1966 ele deveria utilizar computadores analógicos migrando para os sistemas digitais à medida que os computadores tornaram-se mais populares. A publicação mais recente de uma alteração de Guyton nesse trabalho é datada de 1990 [51].

Dando continuidade à cronologia do desenvolvimento dos modelos para o sistema cardiovascular humano, vamos destacar o trabalho de [119]. Este trabalho apresentava um modelo a parâmetros distribuídos com 47 regiões vasculares, capaz de descrever as variáveis de interesse  $P(t, x)$ ,  $Q(t, x)$  e  $A(t, x)$ . Essas variáveis são registradas em 14 pontos diferentes e a solução do sistema é feita através de um esquema de diferenças finitas com auxílio de um computador digital. A contribuição deste trabalho foi resolver a simulação incluindo o termo área transversal dos vasos  $A(t, x)$  como uma variável dependente e introduzir uma aproximação para os termos convectivos tornando, assim o sistema não linear. Os parâmetros físicos e geométricos para os vasos foram obtidos da literatura e os vasos foram considerados como constituídos por uma membrana elástica. Os resultados obtidos apresentavam uma melhor consistência com dados experimentais quando comparado com trabalhos anteriores tais como [97, 105, 128, 153] que utilizavam modelos lineares para escoamento pulsátil e computadores analógicos.

Outro trabalho de relevância na modelagem do sistema cardiovascular empregando modelos a parâmetros distribuídos foi [1]. Nesse trabalho o sistema arterial é composto de 128 segmentos uniformes e elásticos com dimensões anatomicamente realísticas. O arranjo da rede de vasos é estruturado segundo critérios observados

na arquitetura da árvore arterial humana. A contribuição desse trabalho é o detalhamento da rede arterial e a simulação das condições fisiopatológicas semelhantes à arteriosclerose e uma estenose na artéria femoral. Na parte final deste trabalho, este modelo de 128 segmentos artérias é empregado como base para construir o modelo de sistema cardiorrespiratório a parâmetros distribuídos com mecanismos de controle da pressão arterial média.

Outra categoria de modelos do sistema cardiovascular são os modelos multiescala. Tipicamente a hemodinâmica local de interesse é estudada empregando-se segmentos de vasos arteriais provenientes de pacientes específicos por meio do processamento de imagens. Esses segmentos no espaço 3D são então conectados, através de regras matemáticas de acoplamento, com modelos 1D ou 0D. A motivação para o desenvolvimento de modelos multiescala é o elevado custo computacional envolvido na solução da hemodinâmica no espaço 3D. Para resolver um sistema multiescala é necessário obter simultaneamente a solução do conjunto de equações diferenciais ordinárias correspondente aos compartimentos do modelo e do conjunto de equações diferenciais parciais correspondentes aos modelos 1D e modelos 3D (caso houver). Modelos computacionais multiescala são recentes, pois requerem computadores de grande porte além de um tratamento numérico mais sofisticado. Os trabalhos pioneiros desta classe de modelos são [44] que introduziu o acoplamento de modelos 1D e 3D e posteriormente [140] que foi o primeiro trabalho a publicar simulações com acoplamento de um modelo 3D em uma rede arterial 1D completa do sistema cardiovascular.

No tema da modelagem dos modelos de controle dos sistemas cardiovascular e respiratório. Franz Kappel influenciado pela hipótese da otimização evolutiva dos sistemas biológicos apresenta no trabalho [63] um controlador ótimo linear quadrático para um modelo do sistema cardiovascular com fluxo não pulsátil que emulava o efeito do barorreflexo, detalhes sobre controladores ótimos para sistemas biológicos podem ser encontrados em [135]. Posteriormente, uma aluna de Franz Kappel estende esse modelo incluindo o sistema respiratório e reformula o

controlador ótimo para influir as ações do quimiorreceptor sem desenvolver um modelo para os pulmões [139]. Neste trabalho ainda mantém-se o regime não pulsátil da pressão e do escoamento do sangue. Recentemente, outra tese orientada por F. Kappel propõe e desenvolve um modelo do sistema cardiovascular humano a fluxo pulsátil com um modelo de controle ótimo linear quadrático apenas para o barorreflexo [34].

Exemplos de outros controladores, formulados segundo critérios da engenharia, como os sistemas PID e PID *Fuzzy* aplicados em modelos do sistema cardiovascular são [19, 155], respectivamente. Esse tipo de controlador, utilizado muito na indústria, é simples, eficiente e fácil de implementar. O controlador do tipo PID não apresenta relação alguma com os sistemas fisiológicos mas nos sistemas PID *Fuzzy* é possível adicionar regras conhecidas forçando assim o controlador a se comportar de forma semelhante ao controlador fisiológico real. Neste trabalho, não se pode deixar de citar o trabalho [99] que estudou o comportamento da pressão arterial e seus mecanismos de controle durante a mudança de postura, e o trabalho [101] que apresenta uma formulação alternativa, não linear, para os sensores do barorreflexo.

Outro pesquisador que contribuiu significativamente para a modelagem dos mecanismos de controle do sistema cardiovascular foi o Professor Mauro Ursino da Universidade de Bologna na Itália. Por mais de uma década ele publicou formulações matemáticas para vários dos mecanismos de controle do sistema cardiovasculares como barorreflexo, quimiorreflexo periférico e central, controle local do fluxo de sangue, sensores de estiramento pulmonar e depressão ventilatória central. Todos esses trabalhos formam a base para esta tese e a descrição detalhada sobre os sistemas será abordado ao longo do trabalho, e as referências correspondentes serão dadas ao longo do curso deste trabalho.

## 1.5 Motivação

A motivação principal para o desenvolvimento deste trabalho é a possibilidade de se obter respostas mais realistas nas simulações computacionais do sistema cardiovascular diante de perturbações internas e externas ao sistema. Entre as perturbações podemos citar as hemorragias, estenoses, alterações nas valvas cardíacas, variações na composição dos gases atmosféricos, mudanças na postura corporal e alterações nas taxas metabólicas dos músculos, dentre outros. Os modelos do sistema cardiovascular sem modelos de autorregulação não são capazes de predizerem satisfatoriamente o comportamento do sistema real nas condições acima mencionadas, mesmo os modelos multiescalas complexos. Isto limita a aplicabilidade dos modelos do sistema cardiovascular sem mecanismos de autorregulação a simulações onde o paciente apresenta uma situação estática, em geral a situação de repouso. Dessa forma, a inclusão dos mecanismos de controle nos modelos computacionais do sistema cardiovascular permite estender as situações fisiológicas e fisiopatológicas que podem ser abordadas através de simulações numéricas.

Ao incluirmos à abordagem multiescala (empregando, por exemplo modelos 1D, ou modelos 1D e 3D) é possível conhecer como se modificam as condições de fluxo sanguíneo de forma diferenciada em todo o corpo humano. Sem dúvidas, isto abre possibilidades para se estudar, por exemplo, as mudanças que ocorrem no escoamento sanguíneo em artérias de interesse detalhado no espaço tridimensional, ou mudanças em índices cardiovasculares de interesse quando a condição de repouso é perturbada. Por exemplo, a possibilidade de se estudar as interações de forças entre o sangue e as paredes do vaso em aneurismas cerebrais ou abdominais, durante os ajustes nas variáveis controladas do modelo para compensar os efeitos das perturbações. As perturbações podem ser simulações de exercício físicos ou uma rápida mudança de postura corporal. As aplicações vão além destes exemplos, porém estes dois casos representam situações na qual os modelos existentes e descritos na literatura forneceriam predições pouco coerentes com as respostas do sistema real. Assim, desenvolver um modelo suficientemente detalhado com um

ou mais mecanismos de autorregulação é a principal motivação do presente trabalho. visando a melhora da capacidade de predição do modelo acerca das variáveis cardiovasculares.

## 1.6 Objetivos

O objetivo geral desta tese é desenvolver e implementar um modelo do sistema cardiorrespiratório em circuito fechado que descreve os fenômenos hemodinâmicos na escala de tempo do ciclo cardíaco com um sistema de autorregulação que simula as ações dos mecanismos de controle fisiológicos barorreflexo, quimiorreflexo periférico, quimiorreflexo central, controle local do fluxo de sangue nos músculos e no cérebro, controle da ventilação pulmonar, reflexo por estiramento pulmonar e depressão ventilatória central.

Em relação aos objetivos específicos os mesmos são:

- (1) Desenvolver e testar um modelo do sistema cardiovascular humano a parâmetros condensados multicompartimento que descreva o carácter pulsátil da circulação tendo como incógnitas: pressão do sangue  $P$ , fluxo de sangue  $Q$  e volume de sangue  $V$ .
- (2) Desenvolver um modelo do sistema respiratório multicompartimento com as seguintes incógnitas: pressão parcial de dióxido de carbono  $P_{CO_2}$  e pressão parcial de oxigênio  $P_{O_2}$ , além das variáveis respectivas as concentrações desses gases e ao pH do sangue. Acoplar esse modelo ao modelo do sistema cardiovascular do item anterior, compartimento a compartimento e comparar a solução do sistema cardiorrespiratório proposto com os dados de um modelo do sistema respiratório encontrado na literatura.
- (3) Desenvolver um modelo simplificado dos pulmões com mecânica ventilatória e modelo de transporte de gás. Acoplar o modelo mecânico do pulmão ao modelo mecânico da circulação, item 1, a nível de capilares pulmonares e acoplar o modelo de transporte de gás do pulmão ao modelo do sistema

respiratório, item 2, também a nível de capilares pulmonares. Confrontar o comportamento desse modelo quando comparado com o modelo do item 2 que não apresenta modelo de pulmão.

- (4) Desenvolver e acoplar aos modelos descritos nos itens anteriores um modelo de autorregulação capaz de simular algumas das ações dos mecanismos de controle fisiológicos presentes no sistema cardiorrespiratório humano tais como: controle da pressão arterial média, controle do fluxo de sangue e controle dos níveis dos gases dióxido de carbono e oxigênio no modelo.
- (5) Verificar o comportamento do sistema cardiorrespiratório autorregulado diante das perturbações de redução do volume de sangue, alterações na composição dos gases atmosféricos e elevações nas taxas metabólicas no compartimento relacionado com a circulação muscular periférica.
- (6) Incorporar um modelo de controle para a pressão arterial e acoplá-lo ele a um modelo multiescala 0D-1D-3D de circulação fechada e verificar como a presença desse controlador interfere na hemodinâmica local de um vaso arterial no espaço 3D quando se produzem perturbações globais no sistema.

## 1.7 Contribuições desta tese

Uma das contribuições científicas é o desenvolvimento de um sistema cardiorrespiratório autorregulado a parâmetros condensados de fluxo de sangue e ar pulsátil, com circulação de sangue fechada, sistema respiratório multi-compartimento que inclui um modelo de pulmão e modelo para as funções de dissociação dos gases. A outra contribuição diz respeito ao estudo da influência do barorreflexo no comportamento das tensões de cisalhamento na parede de um aneurisma cerebral durante a insuficiência da valva aórtica. Até o presente momento estes dois pontos estavam em aberto na literatura, sendo que os modelos que iremos apresentar são os primeiros a incorporar tais capacidades.

## 1.8 Organização do texto da tese

Este texto está dividido em sete capítulos e mais quatro apêndices. Os Capítulos 2, 3 e 4 descrevem os aspectos teóricos e os detalhes da construção de um modelo a parâmetros condensados para o sistema cardiorrespiratório humano incluindo os mecanismos de controle como o barorreflexo, o quimiorreflexo, o controle da ventilação e o ajuste dos fluxos de sangue nos músculos e tecido cerebral. Os resultados do modelo do sistema cardiorrespiratório a parâmetros condensados são apresentados no Capítulo 5. No Capítulo 6 apresentamos um modelo alternativo para o barorreflexo e seu acoplamento a um modelo cardiovascular multiescala 0D-1D-3D com circulação fechada. O Capítulo 7 é dedicado à conclusão. A organização do conteúdo dos capítulos e apêndices é descrita a seguir.

### 1.8.1 Descrição dos capítulos

**Capítulo 1:** Esta introdução.

**Capítulo 2:** Neste capítulo são detalhados todos os aspectos relevantes à modelagem do sistema cardiovascular humano a parâmetros condensados. Iniciando por uma descrição fisiológica passando pela formulação das equações matemáticas e a transformação do problema para uma forma discreta possível de ser resolvida por um computador. Além disso, são apresentados resultados numéricos comparando-os com resultados encontrados na literatura.

**Capítulo 3:** Este capítulo contém uma descrição completa de um modelo a parâmetros condensados para o sistema respiratório humano que inclui um modelo de pulmão além de descrever o acoplamento ao sistema cardiovascular do Capítulo 2, formando assim um modelo cardiorrespiratório. Serão apresentadas a formulação matemática e a correspondente discretização temporal de todas as equações envolvidas. Na parte de resultados numéricos são comparados os resultados obtidos através das simulações numéricas com um modelo de referência mais simples que

constituiu a base para o sistema respiratório desta tese. Também são apresentados resultados sobre a convergência do método numérico escolhido e o custo computacional para resolver o sistema cardiovascular do Capítulo 2 acoplado com o modelo do sistema respiratório deste capítulo.

**Capítulo 4:** Neste capítulo apresentamos as bases fisiológicas e matemáticas que adotamos para modelar os mecanismos autonômicos e locais que controlam a circulação de sangue e o fluxo de ar nos pulmões. O controlador que é integrado aos modelos apresentados no Capítulo 2 e no Capítulo 3 é construído com base em trabalhos já publicados. Os mecanismos de controle contemplados são: barorreflexo, reflexo por estiramento pulmonar, quimiorreflexo central e periférico, controle local da circulação e depressão ventilatória central.

**Capítulo 5:** Neste capítulo expõem-se os resultados do modelo cardiorrespiratório com mecanismos de autorregulação resultante da combinação de todos os modelos descritos nos Capítulos 2, 3 e 4. Os resultados analisados, derivados de simulações numéricas, visam estudar o impacto de perturbações externas e internas no sistema. Entre as perturbações consideradas temos hipovolemia, hipóxia, hipercapnia e exercício físico. Em cada um dos casos estudados os dados das simulações são comparadas com dados extraídos da literatura.

**Capítulo 6:** Este capítulo apresenta resumidamente um modelo multiescala 0D-1D-3D com circulação fechada e em detalhes um outro modelo para o barorreflexo. Esse novo modelo do barorreflexo é acoplado ao modelo do sistema cardiovascular multiescala permitindo a simulação de perturbações como hipovolemia, estenoses e insuficiência nas valvas cardíacas. O desempenho desse conjunto de modelos é comparado com o modelo cardiorrespiratório com controlador multivariáveis detalhado nos capítulos 2, 3 e 4 em simulações de hemorragias. Uma análise da hemodinâmica em um aneurisma cerebral obtido das imagens médicas de um pa-

cientista específico diante da condição patológica de insuficiência na valva aórtica é realizada empregando-se o modelo do sistema cardiovascular multiescala 0D-1D-3D.

**Capítulo 7:** Este capítulo destina-se à conclusão da tese.

### 1.8.2 Estruturação dos apêndices

**Apêndice A:** Listagem dos parâmetros, de todas as equações na forma discreta e da condição inicial para o sistema cardiovascular descrito no Capítulo 2.

**Apêndice B:** Listagem dos parâmetros, de todas as equações na forma discreta e a condição inicial para o sistema respiratório, incluindo pulmão, descrito no Capítulo 3.

**Apêndice C:** Listagem dos parâmetros, de todas as equações na forma discreta dos mecanismos de controle descritos no Capítulo 4.

**Apêndice D:** Caracterização dos segmentos arteriais e outros parâmetros envolvidos na modelagem 3D-1D-0D do sistema cardiovascular apresentado no Capítulo 6.

### 1.9 Produção científica desta tese

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho parte dos resultados obtidos foram publicações em periódicos internacionais, capítulos de livros, e ainda divulgados através de apresentações em congressos dentro da comunidade científica. Finalmente estão sendo preparados dois manuscritos para serem submetidos em periódicos de renome.

- (1) Blanco, P.J., Trenhago, P.R., Fernandes, L.G. and Feijóo, R.A. (2012),  
On the integration of the baroreflex control mechanism in a heterogene-

ous model of the cardiovascular system. *Int. J. Numer. Meth. Biomed. Engng.*, Volume 28, Número 4, Páginas 412-433, Abril de 2012. doi: 10.1002/cnm.1474;

- (2) Blanco, P.J., Maranhão, S.W., Queiroz, R.A.B., Trenhago, P.R., Fernandes, L.G. and Feijóo, R.A.. Trends in the computational modeling and numerical simulation of the cardiovascular system. In: Raúl A. Feijóo; Artur Ziviani; Pablo J. Blanco. (Org.). *Scientific Computing Applied to Medicine and Healthcare. Current State and Future Trends at the INCT-MACC the National Institute of Science and Technology for Medicine Assisted by Scientific Computing*, 1ed. Petrópolis: Instituto Nacional de Computação Científica, 2012, v. 1, p. 29-78. ISBN 978-85-99961-17-9;
- (3) Trenhago, P.R., Blanco, P.J., Fernandes, L.G. and Feijóo, R.A. (2012), Modelagem Computacional dos Mecanismos Neurais de Controle do Sistema Cardiovascular Humano, XVI Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Goiânia-GO;
- (4) Fernandes, L.G., Trenhago, P.R., Blanco, P.J. and Feijóo, R.A., Integration of the baroreflex control mechanism in a heterogeneous model of the cardiovascular system, Meeting Abstracts, *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, March 29, 2012 26:905.14;

# Capítulo 2

## Modelo do sistema cardiovascular a parâmetros condensados

Todas as células vivas necessitam de energia para desenvolverem suas atividades biológicas. Para obterem energia as células requerem aporte de substratos metabólicos e algum mecanismo capaz de remover os produtos originados pelo metabolismo celular, gás carbônico e ácido láctico. Os organismos compostos apenas de uma célula podem realizar o intercâmbio de substâncias diretamente com o ambiente através dos processos de difusão e transporte celular. Em organismos multicelulares, muitas de suas células possuem capacidade limitada ou não conseguem realizar intercâmbio de substâncias com o ambiente externo, simplesmente por não terem contato para fora do organismo. No entanto, o intercâmbio com o meio externo deve ocorrer para que as células desempenhem suas funções. Para contornar isso nos organismos maiores, como nos humanos, existe um sofisticado sistema para transportar as substâncias metabólicas entre as células e o ambiente externo. Este transporte é realizado por um fluido complexo, o sangue, mantido em constante circulação através de uma rede de vasos sanguíneos por meio do coração, que age como uma bomba neste sistema. O conjunto formado pelo sangue, vasos e coração é denominado como sistema cardiovascular ou sistema circulatório.

## 2.1 Estrutura funcional

O sistema cardiovascular *SCV* pode ser dividido didaticamente em dois componentes principais: o coração e os vasos sanguíneos.

O coração pode ser visto funcionalmente como duas bombas, lado direito e lado esquerdo, com as circulações pulmonar e sistêmica situadas entre as duas bombas, como mostrado no circuito fechado da Figura 2.1. A circulação pulmonar constitui o fluxo de sangue nos vasos limitado entre o coração e o pulmão cuja função está relacionada com as trocas dos gases dissolvidos no sangue e no ambiente externo. A circulação sistêmica é constituída de todos os outros vasos relacionados com o transporte de nutrientes a todos os órgãos e a correspondente remoção dos produtos resultantes do metabolismo. O lado direito do coração está dividido em dois compartimentos ou câmaras cardíacas: o átrio direito e o ventrículo direito. O átrio direito recebe sangue pobre em oxigênio ( $O_2$ ) e rico em gás carbônico ( $CO_2$ ) (i.e. sangue venoso) da circulação sistêmica e o ventrículo direito bombeia este sangue através do pulmão onde acontecem as trocas de  $CO_2$  e  $O_2$  entre o sangue e o ar contido nos alvéolos. O lado esquerdo também é composto de um átrio e um ventrículo. O sangue que vem do pulmão através das veias pulmonares entra no átrio esquerdo e através deste é levado até o ventrículo esquerdo. O ventrículo esquerdo ejeta o sangue para dentro da aorta, um vaso de grosso calibre, que distribui o sangue rico em  $O_2$  (i.e. sangue arterial) para todos os órgãos via um sistema de vasos arteriais. Nos órgãos, estes vasos se ramificam em pequenos vasos até formar os denominados capilares sanguíneos, ou capilares sistêmicos, que são os constituintes das redes microcirculatórias onde acontece o intercâmbio de substâncias entre o sangue e as células. Por fim, o fluxo de sangue vindo dos capilares sistêmicos desemboca nas veias sistêmicas que retornam o sangue para o átrio direito, fechando o circuito.

Ao se analisar mais detalhadamente o arranjo dos componentes do sistema cardiovascular humano percebemos dois pontos importantes. Primeiro, os lados direito e esquerdo do coração separados pelas circulação pulmonar e circulação sis-

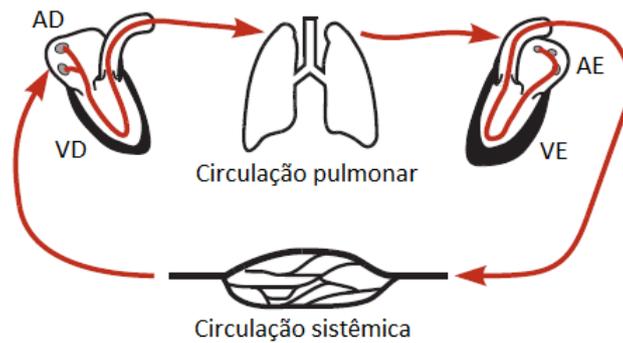


Figura 2.1: Visão simplificada do sistema cardiovascular humano:  $RA/RV$  átrio e ventrículo direito e  $LA/LV$  átrio e ventrículo esquerdo. Adaptado de [71].

têmica, estão em série um com outro, veja a Figura 2.1. Esta configuração exige que o volume de sangue ejetado por unidade de tempo seja igual para os dois lados do coração. A existência de diferenças, por menor que seja, deslocará a relação de volume de sangue entre a circulação pulmonar e a sistêmica causando danos ao sistema orgânico. Porém, existe um mecanismo intrínseco ao coração que garante desempenho uniforme aos dois ventrículos, o mecanismo *Frank-Starling* [71]. Por outro lado, a maioria dos órgãos recebe sangue da aorta, portanto podemos entender a circulação através destes leitos vasculares como um sistema de interconexões em paralelo conforme a ilustração da Figura 2.2. Esta organização em paralelo tem implicações hemodinâmicas significativas, pois previne que mudanças no fluxo de sangue em um órgão afetem significativamente o fluxo de sangue em outros órgãos.

O coração é composto de um tecido biológico especializado denominado músculo cardíaco que impõe um regime pulsátil ao fluxo de sangue bombeado para os vasos arteriais. Já a parede das artérias é formada de uma espessa camada de tecido que é capaz de amortecer parte das oscilações na pressão e no fluxo imposto pelo coração garantindo assim um escoamento uniforme através dos capilares sanguíneos. Essa capacidade de deformação dos vasos e acumulação de sangue é definida como complacência, que é a propriedade dos vasos que mantém o fluxo para os capilares sanguíneos mesmo nos períodos de diástole. Outro fenômeno físico que

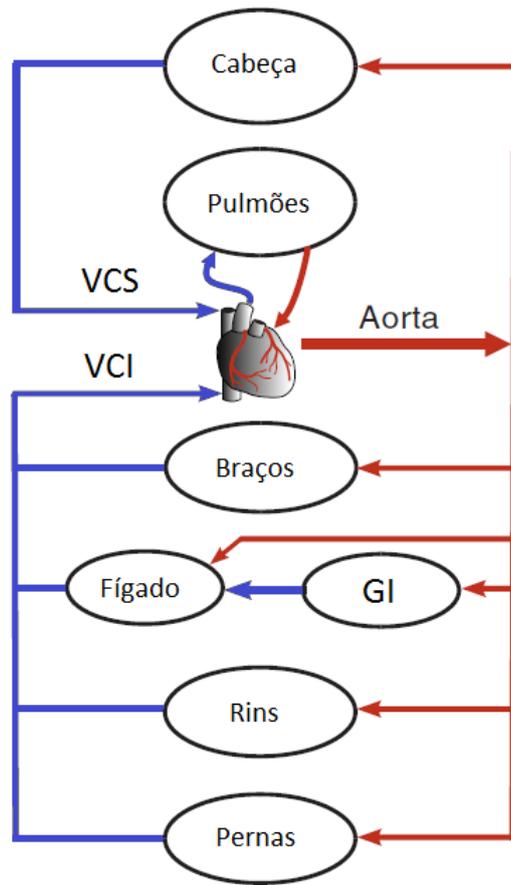


Figura 2.2: Arranjo série e paralelo da circulação: *GI* circulação gastro intestinal, *VCS* veia cava superior e *VCI* veia cava inferior. Adaptado de [71].

se manifesta a partir do caráter pulsátil do fluxo, é o efeito da inércia do sangue que afeta o escoamento, contribuindo na determinação das características na propagação das ondas de pressão e fluxo ao longo da rede de vasos arteriais, e portanto tendo implicações no aspecto destas curvas em função do tempo.

## 2.2 Modelo matemático

Como em qualquer processo de modelagem, é essencial determinar claramente qual parte ou quais aspectos do sistema real queremos representar pelo modelo. Esse princípio nos guiará na escolha da estrutura do modelo e da matemática associada na caracterização do sistema. O objetivo do nosso processo de modelagem é a descrição das reações do sistema cardiovascular e respiratório sobre um período de 2 a 3 horas, sendo que para a maioria dos casos um período de 3 a

5 minutos é suficiente para analisarmos o comportamento dos mecanismos de controle de ação rápida do sistema cardiovascular. Para nossos propósitos é necessário que o modelo do sistema cardiovascular nos forneça os valores de pressão  $P$ , volume  $V$  e fluxo de sangue  $Q$  no coração, nas artérias pulmonares, capilares pulmonares, veias pulmonares, artérias sistêmicas, circulação periférica e veias sistêmicas. A Figura 2.3 ilustra um diagrama em blocos do modelo proposto.

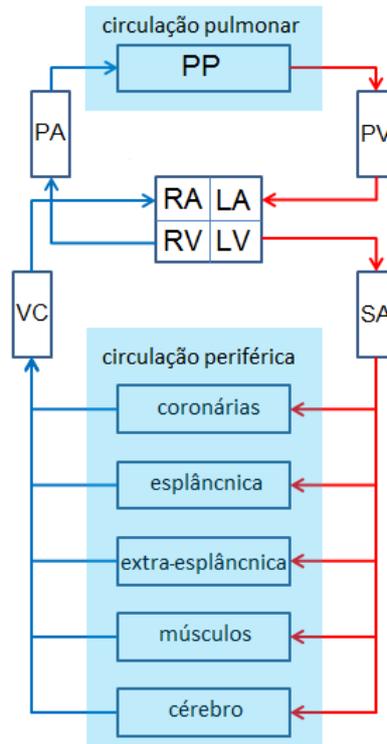


Figura 2.3: Diagrama de blocos do modelo do sistema cardiovascular humano:  $RA$  átrio direito,  $RV$  ventrículo direito,  $LA$  átrio esquerdo,  $LV$  ventrículo esquerdo,  $PA$  artérias pulmonares,  $PP$  capilares pulmonares,  $PV$  veias pulmonares,  $SA$  artérias sistêmicas e  $VC$  veia cava.

### 2.2.1 Representação condensada do sistema

Conforme a introdução no Capítulo 1, existem distintas formas de modelar o escoamento do sangue em tubos deformáveis, a qual é uma abordagem para modelar a circulação em vasos arteriais e venosos. O tratamento mais simples consiste em condensar a fenomenologia que tem lugar em um segmento ou em um arranjo de vasos em uma entidade definida como compartimento. Esta estratégia tem sido

largamente utilizada na literatura devido à simplicidade no tratamento matemático e numérico do problema [2, 52, 58, 96, 106, 113, 141]. A desvantagem desta forma de representação é que muitos dos parâmetros não possuem um significado físico direto, ou não estão relacionados com um determinado fenômeno de forma bem definida. Esta discussão será adiada para o Capítulo 6 onde apresentaremos uma melhora do modelo da rede arterial que permite uma modelagem mais detalhada da circulação sanguínea na rede de vasos arteriais. Na Figura 2.3 temos uma das possíveis representações em bloco de distintas partes do sistema cardiovascular humano, onde por meio de um único bloco se pode representar a árvore arterial dedicada ao transporte do sangue até os órgãos (bloco *SA*), assim como também os capilares pulmonares (bloco *PP*). As propriedades biomecânicas resultantes do agrupamento dos vasos que formam um compartimento podem ser caracterizadas por alguns poucos parâmetros como resistência hidráulica  $R$ , inércia que é análoga à indutância elétrica  $L$  e a complacência, análoga à capacitância elétrica  $C$ . Através desta abordagem podemos criar um modelo de todo o sistema cardiovascular humano, descrevendo-o inteiramente por uma rede de resistências, capacitâncias e indutâncias interligados que representam as principais propriedades hidráulicas do sistema cardiovascular biológico. Os modelos a compartimentos também são chamados de modelos zero dimensionais ( $0D$ ) por não proverem uma descrição espacial das quantidades de interesse [122] e conseqüentemente a modelagem matemática do sistema ser feita por equações diferenciais ordinárias (*EDOs*). Um exemplo de rede *RLC* para representar um modelo do sistema cardiovascular pode ser vista na Figura 2.4, desenhada com base nos trabalhos de [10, 17, 144] onde cada bloco (retângulos em amarelo) representa um compartimento. O texto abreviado na cor preta representa os parâmetros e em vermelho as variáveis de estado que descrevem o comportamento do modelo como função do tempo. Com efeito, estamos interessados em reproduzir os aspectos pulsáteis que as quantidades fisiológicas de relevância possuem devido a que várias doenças cardiovasculares estão relacionadas as características locais do escoamento na escala de tempo do

ciclo cardíaco. Portanto, nos modelos que apresentaremos levaremos isto em consideração. Esse tipo de modelo é capaz de prever com razoável grau de acurácia o

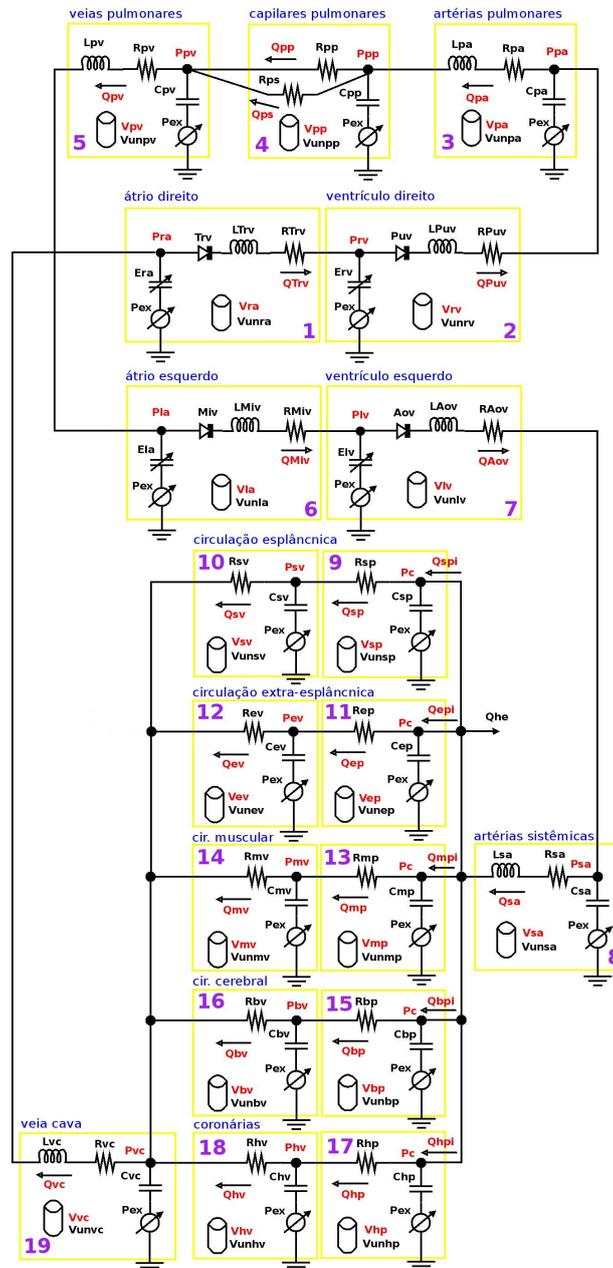


Figura 2.4: Um modelo do sistema cardiovascular humano representado através de um circuito com analogia elétrica  $RLC$ . Modificado e estendido de [144].

comportamento médio observado a partir de medições realizadas em uma população, além de responder adequadamente elevando a pressão em resposta ao aumento da resistência ou do volume nos compartimentos, possibilitando assim o estudo dos mecanismos de controle do sistema cardiovascular. De fato, qualquer modelo do sistema cardiovascular, por exemplo aquele ilustrado na Figura 2.4, pode ser

acoplado a uma descrição matemática do sistema nervoso central (*SNC*) para o estudo dos efeitos do *SNC* no sistema circulatório. Neste caso podemos estudar os distintos pontos de conexão entre os modelos do *SNC* e do *SCV*, e investigar os efeitos locais e globais das interações entre eles. Como dito na introdução, um dos objetivos deste trabalho é acoplar os modelos dos sistemas cardiovascular, respiratório, pulmonar e alguns de seus mecanismos de controle bem estabelecidos e analisar os impactos destas interações na circulação quando o sistema for submetido a perturbações. Com efeito, e como salientado na introdução, o intuito da integração destes sistemas é aumentar a capacidade de predição dos modelos do sistema cardiovascular, permitindo a possibilidade de simular cenários cardiovasculares mais gerais e realistas além da condição fisiologia de repouso.

O modelo ilustrado na Figura 2.4 é matematicamente formulado em termos de um circuito elétrico equivalente. A pressão do fluido  $P$  é caracterizada pela tensão elétrica, o fluxo de sangue  $Q$  pela corrente elétrica e o volume de sangue  $V$  pela carga elétrica. A complacência dos vasos sanguíneos  $C$  desempenha o papel do capacitor elétrico, a resistência hidráulica  $R$  é a resistência elétrica, os efeitos devido à inércia do escoamento sanguíneo  $L$  é a indutância elétrica, as valvas cardíacas são modeladas por meio de diodos e a elastância variável  $E_N$  pode ser vista como o um gerador de tensão pulsátil relacionado a característica pulsátil da circulação sanguínea.

### 2.2.2 Equações para descrever os fluxos de sangue

Através da *lei das tensões de Kirchhoff* (LTK) é possível deduzir uma expressão matemática geral para os fluxos de sangue em cada um dos 19 compartimentos do diagrama da Figura 2.4. Segundo a LTK “para *qualquer* rede de parâmetros concentrados, para *qualquer* de seus percursos fechados, e a *qualquer* instante, a soma algébrica das tensões de braço ao longo de *qualquer* percurso fechado é zero”. Vamos tomar então um segmento genérico do diagrama da Figura 2.4 ilustrado na Figura 2.5. Note que o segmento escolhido apresenta maior semelhança com

os compartimentos 3, 5, 8 e 19 sendo que os demais compartimentos podem ser entendidos como casos particulares destes.

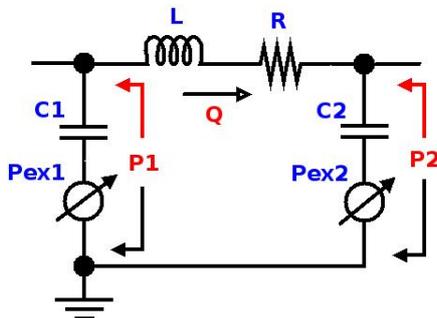


Figura 2.5: Um segmento do diagrama que representa um percurso fechado.

Aplicando-se a LTK à malha da Figura 2.5 onde  $P$  representa a pressão do fluido e respeitando-se as convenções para os sinais, obtemos a seguinte relação entre as pressões em cada componente da malha.

$$P_L + P_R + P_{C2} + P_{ex2} - P_{ex1} - P_{C1} = 0 \quad (2.1)$$

Pela teoria básica de circuitos elétricos podemos escrever a relação acima em termos dos fluxos e dos potenciais de modo que:

$$L \frac{dQ}{dt} + RQ + P_{C2} + P_{ex2} - P_{ex1} - P_{C1} = 0 \quad (2.2)$$

Uma escolha que adotamos para a modelagem foi representar os valores de pressão do sangue em cada compartimento como sendo a soma entre a pressão externa  $P_{ex}$  e a diferença de pressão das extremidades do vaso  $P_C$ , logo a variável de estado  $P$  para pode ser escrita como  $P_1 = P_{C1} + P_{ex1}$  e  $P_2 = P_{C2} + P_{ex2}$ . Substituindo-se estas expressões na equação (2.2) e rearranjando os termos obtemos a expressão que relaciona o fluxo de sangue  $Q$  com o gradiente de pressão  $\Delta P$  para um compartimento genérico

$$L_N \frac{dQ_N}{dt} + R_N Q_N = P_N - P_{N+1} \quad (2.3)$$

onde  $N$  é o índice para o compartimento sob análise e  $N + 1$  representa o compartimento imediatamente a seguir.

Os compartimentos 4 e 9 a 18 e a variável de estado  $Q_{ps}$  são casos particulares da equação (2.3) onde o parâmetro  $L_N$  é igual a *zero*. Por simplicidade, nós incluímos os efeitos de inércia do sangue apenas nos compartimentos onde a aceleração do sangue é significativa como ocorre nas câmaras do coração e nos vasos de maior calibre.

Para as câmaras do coração, compartimentos 1, 2, 6 e 7, há uma restrição sobre o sentido do fluxo de sangue imposto pelas valvas tricúspide (*Trv*), pulmonar (*Puv*), mitral (*Miv*) e aórtica (*Aov*) respectivamente. No diagrama da Figura 2.4 elas estão representadas pelos símbolos de diodos elétricos. A função de um diodo ideal é permitir o fluxo em um dos sentido e bloqueá-lo totalmente no sentido inverso. Incluindo-se essa restrição ao fluxo  $Q_N$  na equação (2.3) obtemos a seguinte expressão para os fluxos das câmaras cardíacas compartimentos (1, 2, 6, 7)

$$\begin{cases} L_N \frac{d}{dt} Q_N + R_N Q_N = P_N - P_{N+1} & \text{se } P_N \geq P_{N+1} \\ Q_N = 0 & \text{se } P_N < P_{N+1} \end{cases} \quad (2.4)$$

O leitor com experiência em mecânica pode notar que existe uma outra forma de chegarmos na equação (2.3), que é através do tratamento da equação de conservação do momento linear [32] através de uma discretização espacial.

### 2.2.3 Equações para descrever o volume de sangue

As equações que descrevem as variações dos volumes de sangue, em qualquer compartimento do diagrama da Figura 2.4, são obtidas através da *Lei das Correntes de Kirchhoff* (LCK) e do princípio de conservação local da carga elétrica. Segundo a LCK temos “para *qualquer* circuito elétrico condensado, para *qualquer* de seus nós, e a *qualquer* instante a soma algébrica de todas as correntes de braço entrando e saindo de um nó é *zero*”. Vamos tomar um nó qualquer do diagrama da Figura 2.4 interno a um dos compartimentos. Conforme a Figura 2.6, usando a LCK para o

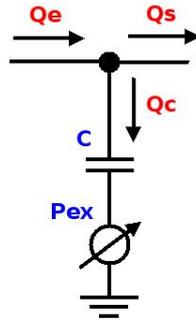


Figura 2.6: Um segmento genérico do diagrama que representação um nó.

nó representado nesta figura, obtemos a expressão

$$Q_e - Q_s - Q_c = 0, \quad (2.5)$$

onde  $Q_e$  é a corrente de entrada no nó que pode ser entendido como o fluxo de entrada no compartimento,  $Q_s$  é o fluxo de saída do compartimento e  $Q_c$  é o fluxo no capacitor  $C$ .

O princípio de conservação local da carga elétrica estabelece uma relação entre a taxa de variação da carga elétrica de um capacitor e a corrente elétrica que o atravessa como segue

$$\frac{dV}{dt} = Q_c, \quad (2.6)$$

onde  $V$  é a carga elétrica sobre o capacitor  $C$  da Figura 2.6. Usando a equação (2.6) em (2.5) e generalizando para todos os compartimentos temos

$$\frac{dV_N}{dt} = Q_{N-1} - Q_N. \quad (2.7)$$

Por analogia temos que  $V_N$  é o volume total de sangue para cada compartimento,  $Q_{N-1}$  representa o fluxo de sangue que entra no compartimento e  $Q_N$  é o fluxo de sangue que sai. Em outras palavras, a variação do volume de sangue em um compartimento é igual ao fluxo de sangue que entra menos o fluxo de sangue que sai (lei da conservação da massa).

## 2.2.4 Equações para descrever a pressão do sangue

Utilizando a definição de capacitância elétrica é possível deduzir uma expressão que relaciona o potencial elétrico com a quantidade de cargas elétricas armazenadas em um capacitor. Analogamente, podemos relacionar a pressão do sangue com o volume de sangue para cada um dos compartimentos ilustrados no diagrama da Figura 2.4, exceto para as câmaras cardíacas, como indicado a seguir

$$V_{str} = CP_c \quad (2.8)$$

$$V - V_{un} = C(P - P_{ex}) \quad (2.9)$$

$$P_N - P_{ex} = \frac{1}{C_N} (V_N - V_{un,N}) \quad (2.10)$$

onde  $V_{str}$  é o volume de sangue sob pressão,  $P_c$  é a diferença de pressão nos terminais do capacitor  $C$  e  $V_{un}$  é o volume do compartimento  $N$  na pressão de referência  $P_{ex}$ .

Para as câmaras cardíacas (compartimentos 1, 2, 6 e 7) uma abordagem usual, ver por exemplo [32], consiste em assumir que a relação entre a pressão isométrica e o volume da câmara cardíaca é linear tanto na sístole quanto na diástole. Usado a mesma estrutura da equação (2.10) e substituindo-se o termo capacitância  $C_N$  pelo inverso da elastância  $E_N = 1/C_N$  obtemos a seguinte expressão

$$P_N - P_{ex} = E_N (V_N - V_{un,N}), \quad N = 1, 2, 6, 7. \quad (2.11)$$

onde  $E_N$  é uma função do tempo a ser definida e que caracteriza a contração e relaxação das correspondentes câmaras cardíacas. Outros autores consideram que a relação entre a pressão isométrica e o volume é uma função linear na sístole e exponencial na diástole [141]. Porém, neste trabalho optamos pela relação proposta por [89], que adiciona um termo na equação que depende da taxa de variação do volume, e que está relacionado com a propriedade de dissipação viscosa da parede da câmara cardíaca [103], como segue

$$P_N - P_{ex} = E_N (V_N - V_{un,N}) + \alpha_N |P_N| \frac{dV_N}{dt}, \quad (2.12)$$

ou seja

$$P_N - P_{ex} = E_N (V_N - V_{un,N}) + \alpha_N |P_N| (Q_{N-1} - Q_N). \quad (2.13)$$

onde  $\alpha_N$  é um parâmetro relativo ao comportamento viscoelástico da câmara cardíaca. Juntando-se as equações (2.10) e (2.13) obtemos todas as funções que descrevem o comportamento da pressão do sangue em todos os compartimentos exceto  $P_c$  que é a pressão na entrada dos capilares sistêmicos, faltando assim apenas mais uma equação para completar a descrição do sistema.

Para os compartimentos 9, 10, 11, 12 e 13 a equação (2.10) também é válida, mas a variável de estado associada é o volume do respectivo compartimento e não a pressão. A pressão na entrada destes compartimentos é a mesma  $P_c(t)$  que para os compartimentos 9, 10, 11, 12 e 13, e uma outra equação pode ser derivada a partir da equação (2.10), se considerarmos tais compartimentos como sendo uma única entidade, assim sendo temos que

$$P - P_{ex} = \frac{1}{C} (V - V_{un}), \quad (2.14)$$

$$\frac{d}{dt} (P - P_{ex}) = \frac{d}{dt} \left( \frac{1}{C} (V - V_{un}) \right) \quad (2.15)$$

supondo ainda que  $V_{un}$  é invariante no tempo para estes compartimentos, logo

$$\frac{dP}{dt} - \frac{dP_{ex}}{dt} = \frac{1}{C} \frac{dV}{dt} \quad (2.16)$$

e usando a lei de conservação local das cargas, equação (2.7), obtemos

$$\frac{dP}{dt} = \frac{1}{C} (Q_e - Q_s) + \frac{dP_{ex}}{dt}, \quad (2.17)$$

onde  $C$  é a capacitância total,  $Q_e$  é o fluxo de entrada total de cargas e  $Q_s$  é o fluxo total de saída de cargas. Utilizando a lei de associação de capacitores em paralelo e a LCK na equação (2.17) temos que a complacência total para os

compartimento 9, 10, 11, 12 e 13 é  $C_T = C_{sp} + C_{ep} + C_{mp} + C_{bp} + C_{hp}$  e pela LCK temos que o fluxo total de saída para os cinco compartimentos em questão é  $Q_s = Q_{sp} + Q_{ep} + Q_{mp} + Q_{bp} + Q_{hp}$ . Com as devidas substituições temos que

$$\frac{dP_c}{dt} = \frac{1}{\sum_{j \in J} C_j} \left( Q_{sa} - Q_{he} - \sum_{j \in J} Q_j \right) + \frac{dP_{ex}}{dt}, \quad J = \{sp, ep, mp, bp, hp\} \quad (2.18)$$

onde o índice  $sp$  representa a circulação periférica esplâncnica,  $ep$  a extra-esplâncnica,  $mp$  a muscular,  $bp$  a circulação cerebral e  $hp$  a circulação coronariana. A quantidade  $Q_{he}$  descreve um fluxo dos compartimentos sem retorno para qualquer outro compartimento, caracterizando uma possível hemorragia ou infusão de sangue no sistema. Com a equação (2.18) concluimos o conjunto das 59 equações necessárias para a simulação computacional do modelo ilustrado pelo diagrama da Figura 2.4.

### 2.2.5 Modelo do coração de elastância variável

Além do conjunto de equações descrito acima precisamos descrever o funcionamento das contrações do coração. Para a função de ativação do coração usaremos um modelo de elastância variável proposto em [89]. A elastância é o termo relacionado com o inverso da capacitância ou complacência  $E_N = 1/C_N$ , e é um parâmetro do modelo que depende do tempo. Este tipo de abordagem é uma alternativa largamente utilizada na modelagem do sistema cardiovascular, como visto em [32, 113, 131, 141]. Estes trabalhos também reportam resultados contra os quais serão realizadas comparações e verificações do modelo aqui proposto. A função de elastância de cada câmara, denominada de  $E_{ch}(t)$ , é uma função do tempo dada por

$$E_{ch}(t) = E_A e(t) + E_B, \quad ch \in \{ra, la, rv, lv\}. \quad (2.19)$$

onde  $E_A$  e  $E_B$  são respectivamente os valores máximos e mínimos para a elastância e  $e(t)$  é uma função normalizada, denominada função de ativação. O índice  $ch$  refere-se a cada uma das câmaras, átrio direito  $ra$ , átrio esquerdo  $la$ , ventrículo

direito  $rv$  e ventrículo esquerdo  $lv$ . Os valores de  $E_A$  e  $E_B$  são diferentes para as quatro câmaras. Para os ventrículos a função  $e(t)$ , denominada  $e_v(t)$ , é definida como

$$e_{xv}(t) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left[ 1 - \cos \left( \pi \frac{t}{T_{ivc}} \right) \right] & 0 \leq t \leq T_{ivc} \\ \frac{1}{2} \left[ 1 + \cos \left( \pi \frac{(t-T_{ivc})}{T_{ivr}} \right) \right] & T_{ivc} < t \leq T_{ivc} + T_{ivr} \\ 0 & T_{ivc} + T_{ivr} < t \leq T \end{cases} \quad (2.20)$$

onde  $x \in \{l, r\}$ ,  $l$  faz referência ao ventrículo esquerdo e  $r$  ao ventrículo direito. O parâmetro  $T_{ivc}$  é a duração da contração,  $T_{ivr}$  é o tempo de relaxamento do ventrículo e  $T$  é o tempo de duração do ciclo cardíaco. Já para os átrios a função  $e(t)$ , denominada  $e_a(t)$ , está definida por

$$e_{xa}(t) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left[ 1 + \cos \left( \pi \frac{t+T-t_{iar}}{T_{iar}} \right) \right] & 0 \leq t \leq t_{iar} + T_{iar} - T \\ 0 & t_{iar} + T_{iar} - T < t \leq t_{iac} \\ \frac{1}{2} \left[ 1 - \cos \left( \pi \frac{(t-t_{iac})}{T_{iac}} \right) \right] & t_{iac} < t \leq t_{iac} + T_{iac} \\ \frac{1}{2} \left[ 1 + \cos \left( \pi \frac{(t-t_{iar})}{T_{iar}} \right) \right] & t_{iac} + T_{iac} < t \leq T \end{cases} \quad (2.21)$$

onde  $x \in \{l, r\}$ ,  $l$  é o índice para o átrio esquerdo e  $r$  para o direito. Os parâmetros  $T_{iac}$  e  $T_{iar}$  são respectivamente o tempo de duração da contração e do relaxamento do átrio. O parâmetro  $t_{iac}$  é o instante em que o átrio inicia a contração e  $t_{iar}$  é o início do relaxamento. A periodicidade da função normalizada  $e(t)$  é o elemento que proporcionará o caráter pulsátil da circulação em nosso modelo.

### 2.2.6 Estimação dos parâmetros do modelo

Os parâmetros  $R$ ,  $C$  e  $L$ , no caso dos segmentos, são estimados através das propriedades biomecânicas dos vasos sanguíneos e do sangue. A resistência  $R$  mede o quanto os vasos se opõem à passagem do sangue, devido principalmente à dissipação viscosa, sendo proporcional ao comprimento do vaso  $\ell$  e inversamente proporcional à quarta potência do raio do vaso, isto é,  $1/r^4$ , vamos supor também

que a viscosidade do sangue  $\mu$  é constante. Assim a resistência hidrodinâmica  $R$  para um vaso arterial é dada pela lei de *Poiseuille* [46] ou equação de *Hagen-Poiseuille* [35],

$$R = \frac{8\mu\ell}{\pi r^4}. \quad (2.22)$$

Entretanto, quando se deseja determinar o valor de  $R$  em um compartimento que representa um conjunto de vasos, não há um comprimento bem definido, nem um raio fixo. Nestes casos, o parâmetro  $R$  perde relação com as propriedades físicas da entidade que está sendo modelada, e devemos recorrer ao conhecimento fisiológico e a dados previamente publicados na literatura da área para determinar este parâmetro.

Em mecânica dos fluidos, o uso do termo complacência é mais comum do que capacitância. A complacência é uma medida relacionada com a capacidade de deformação e acumulação de sangue no sistema devido à deformação dos vasos. A complacência é proporcional ao raio  $r^3$ , e responde, para um único vaso, à seguinte expressão [154]

$$C = \frac{3\ell\pi r^3}{2Eh} \quad (2.23)$$

onde  $E$  é o módulo de Young, ou módulo de elasticidade efetivo da parede do vaso e  $h$  é a espessura da parede do vaso. Novamente, neste caso a relação entre o parâmetro e as características dos vasos se perde quando estamos analisando um arranjo de segmentos arteriais ou venosos, e é onde o conhecimento fisiológico e os dados retirados da literatura nos ajudarão na calibração do modelo.

A indutância  $L$  é um termo que representa a inércia do sangue [154]. Ela mede a variação da resistência dos vasos às mudanças no fluxo de sangue. Para um único segmento, esta é proporcional a  $1/r^2$ , e proporcional ao comprimento  $\ell$

do vaso, mais especificamente tem-se

$$L = \frac{\rho \ell}{\pi r^2} \quad (2.24)$$

onde  $\rho$  é a densidade do sangue. Um comentário análogo aos realizados anteriormente vale neste caso.

Os parâmetros de  $R$ ,  $L$  e  $C$  para o modelo ilustrado na Figura 2.4 foram extraídos de modelos previamente publicados na literatura da área, sendo que seus valores nominais juntamente com as correspondentes referências bibliográficas estão reportados no Apêndice A, nas Tabelas A.1 e A.2.

### 2.2.7 Ajuste da condição inicial

A condição inicial para o modelo foi ajustada seguindo um critério simples. Esse foi: distribuir o volume de sangue total de acordo com dados da literatura [32], e ajustar as pressões e os fluxos em cada compartimento com valores médios obtidos também da literatura [2, 32, 144]. Note que o volume de sangue se conserva e que o valor da pressão arterial média (PAM) depende do volume total de sangue, o que requer cuidado no ajuste do volume inicial. Uma condição inicial consistente para o modelo pode ser encontrada no Apêndice A, Tabela A.3.

## 2.3 Aproximação numérica do modelo

O conjunto de 59 equação foi numericamente resolvido através de um método de discretização temporal implícito com convergência linear. Em particular, as equações diferenciais ordinárias foram aproximadas pelo método de diferenças finitas *Euler implícito* de primeira ordem e as relações não lineares são resolvidas através de um método iterativo de ponto fixo. O sistema de equações algébricas resultante é resolvido mediante um método direto. Por fim, implementamos um código computacional capaz de executar em um computador pessoal permitindo a simulações e a coleta de dados de longos períodos de tempo (i.e. dezenas de milhares de ciclos cardíacos).

### 2.3.1 Discretização temporal das equações lineares

Aplicando um esquema de diferenças finitas de primeira ordem e implícito na equação (2.3) obtemos a seguinte relação algébrica

$$L_N \frac{Q_N^{n+1} - Q_N^n}{\Delta t} + R_N Q_N^{n+1} = P_N^{n+1} - P_{N+1}^{n+1} \quad (2.25)$$

onde o índice  $n$  representa o instante de tempo anterior, no qual conhecemos os valores de todas as variáveis de estado do sistema, e o índice  $n + 1$  é o instante de tempo seguinte no qual queremos encontrar a solução para o sistema. Para se obter uma representação matricial das equações que compõem o sistema, rearranjamos a equação (2.25) conforme a equação (2.26). Repetindo-se o processo para as equações (2.7), (2.10) e (2.18) obtemos o conjunto de relações abaixo

$$\left( \frac{L_N}{\Delta t} + R_N \right) Q_N^{n+1} - P_N^{n+1} + P_{N-1}^{n+1} = \frac{L_N}{\Delta t} Q_N^n \quad (2.26)$$

$$\frac{1}{\Delta t} V_N^{n+1} - Q_{N-1}^{n+1} + Q_N^{n+1} = \frac{1}{\Delta t} V_N^n \quad (2.27)$$

$$C_N P_N^{n+1} - V_N^{n+1} = C_N P_{ex} - V_{un,N} \quad (2.28)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{\Delta t} P_c^{n+1} - \frac{1}{C_T} Q_{sa}^{n+1} + \frac{1}{C_T} \sum_{j \in J} Q_j^{n+1} &= \frac{1}{\Delta t} P_c^n - \frac{1}{C_T} Q_{he}(t_{n+1}) \\ &+ \frac{d}{dt} P_{ex}(t_{n+1}) \end{aligned} \quad (2.29)$$

onde  $C_T = \sum_{j \in J} C_j$ ,  $J = \{sp, ep, mp, bp, hp\}$ .

### 2.3.2 Equações não lineares

Os compartimentos relativos às câmaras cardíacas concentram as equações não lineares que descrevem o comportamento das pressões e dos fluxos de sangue. Para a equação (2.13) obtemos a seguinte relação algébrica ao aplicarmos a discretização pelo método de *Euler implícito*

$$\begin{aligned} P_N^{n+1} - E_N(t_{n+1}) V_N^{n+1} - \alpha_N |P_N^{n+1}| Q_{N-1}^{n+1} + \alpha_N |P_N^{n+1}| Q_N^{n+1} \\ = P_{ex} - E_N(t_{n+1}) V_{un,N} \end{aligned} \quad (2.30)$$

resultando em uma expressão não linear. A linearização destes termos foi obtida através da técnica de ponto fixo, que consiste em uma sequência de iterações  $k$  para cada instante de tempo  $n + 1$  até que um critério de convergência seja alcançado. Aplicando uma técnica de ponto fixo no terceiro e no quarto termo da equação (2.30), utilizando o valor da pressão da iteração anterior, as relações não lineares em  $n + 1$  tornam-se lineares na iteração corrente, denominada pelo índice  $k + 1$ , conforme

$$\begin{aligned} P_N^{n+1,k+1} - E_N(t_{n+1})V_N^{n+1,k+1} - \alpha_N|P_N^{n+1,k}|Q_{N-1}^{n+1,k+1} + \alpha_N|P_N^{n+1,k}|Q_N^{n+1,k+1} \\ = P_{ex} - E_N(t_{n+1})V_{un,N} \end{aligned} \quad (2.31)$$

onde  $n + 1, k + 1$  indicam a iteração corrente no passo de tempo atual,  $k$  é a iteração anterior e o critério de convergência tem a forma  $|x^{n+1,k+1} - x^{n+1,k}| < \epsilon$ , onde  $x$  é o vetor de variáveis de estado e  $\epsilon$  é uma tolerância pré-definida.

As relações algébricas para as valvas do coração apresentam também características não lineares. Porém de natureza distinta das equações acima, pois a função que descreve o fluxo é definida por partes o que exige a troca permanente dos coeficientes relativos às equações dos fluxos das câmaras cardíacas na matriz do sistema, conforme esquema da equação (2.32). Aplicando novamente um método de ponto fixo, avaliando a desigualdade das pressões na iteração anterior, obtemos a seguinte equação linearizada

$$\begin{cases} \left( \frac{L_N}{\Delta t} + R_N \right) Q_N^{n+1,k+1} - P_N^{n+1,k+1} + P_{N+1}^{n+1,k+1} = \frac{L_N}{\Delta t} Q_N^n & \text{se } P_N^{n+1,k} \geq P_{N+1}^{n+1,k} \\ Q_N^{n+1,k+1} = 0 & \text{se } P_N^{n+1,k} < P_{N+1}^{n+1,k} \end{cases} \quad (2.32)$$

### 2.3.3 Solução do sistema não linear

As equações acima formam um sistema não linear composto de 59 equações e 59 variáveis de estado (i.e. incógnitas). Tomando-se as expressões na formulação

discreta final temos o sistema linear equivalente

$$\mathbf{A}_c^{n+1,k} \mathbf{x}_c^{n+1,k+1} = \mathbf{b}_c^n \quad (2.33)$$

onde para cada passo de tempo  $n$ , sucessivas iterações de ponto-fixo são avaliadas até que o critério de convergência satisfaça  $|\mathbf{x}_c^{n+1,k} - \mathbf{x}_c^{n+1,k+1}| < \epsilon_c$ . Detalhes das estruturas de  $\mathbf{A}_c^{n+1,k}$ ,  $\mathbf{x}_c^{n+1,k+1}$  e  $\mathbf{b}_c^n$  estão no Apêndice A, Seção A.3.1, Seção A.3.2 e Seção A.3.3 respectivamente. Para a resolução deste sistema de equações empregamos um método direto de eliminação de Gauss.

Para lidar com as não linearidades da mecânica das valvas cardíacas é necessário reajustar os valores para os fluxos das válvulas entre uma e outra iteração do sistema (2.33). Após resolver o sistema, deve ser feita uma verificação nos valores das variáveis de estado que representam o fluxo nas valvas tricúspide, pulmonar, mitral e aórtica. Aquela que apresentar um valor do gradiente de pressão menor do que zero o fluxo é ajustado para zero.

## 2.4 Resultados numéricos

Nesta seção apresentaremos alguns resultados obtidos com este modelo, dando evidências do correto funcionamento do mesmo por meio da comparação dos resultados com o conhecimento do domínio. Ainda, apresentaremos resultados relacionados com a aproximação numérica e a implementação computacional.

### 2.4.1 Traçados teóricos do ciclo cardíaco

Em primeiro lugar, contrastaremos o modelo com os resultados mais básicos que se encontram nos textos de fisiologia clássicos. Estes textos costumam trazer um diagrama que ilustra os eventos de caráter global que têm lugar durante um ciclo cardíaco completo [35, 71, 86]. Na Figura 2.7(a) temos os resultados de uma simulação realizada com o modelo apresentado acima e que podem ser confrontadas com os dados obtidos por um modelo de referência bem aceito na literatura [141], os quais estão ilustrados na Figura 2.7(b). Os traçados da figura abaixo também

são consistentes com o atlas de fisiologia [35] página 191.

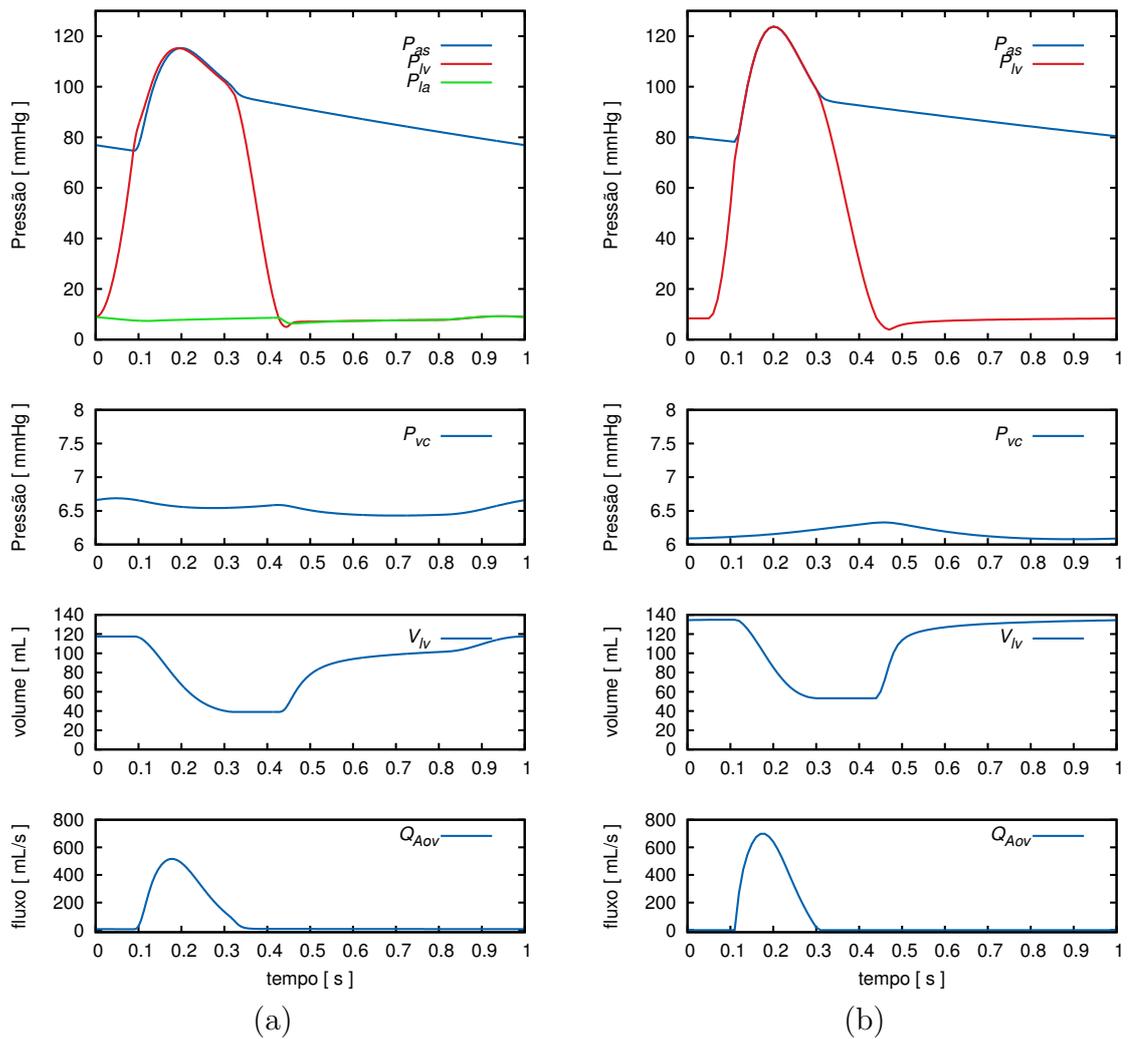


Figura 2.7: Simulação de um ciclo cardíaco:  $P_{sa}$  pressão arterial sistêmica,  $P_{lv}$  pressão no ventrículo esquerdo,  $P_{la}$  pressão no átrio esquerdo,  $P_{vc}$  pressão venosa central,  $V_{lv}$  volume no ventrículo esquerdo,  $Q_{Aov}$  fluxo na raiz da aorta. (a) Modelo descrito neste capítulo; (b) Modelo de [141].

Comparando os resultados obtidos da simulação Figura 2.7(a) com os traçados encontrados em [35], assim como também de outras publicações clássicas da área como por exemplo [86], percebemos que o modelo proposto é capaz de prever o comportamento das principais variáveis do sistema com um alto grau de acurácia. Aqui vale a pena frisar que a grande variabilidade inter-indivíduo impede total ajuste entre os resultados. O objetivo aqui é observar a evolução das quantidades fisiológicas de interesse e estar em condições de prever a sensibilidade do sistema perante perturbações, sejam as mesmas causadas por doenças ou

por outras perturbações, tais como variação das condições externas do ambiente, perturbações internas, ou produzidas por procedimentos cirúrgicos. Em referência às limitações do presente modelo, observe-se que o traçado da pressão  $P_{sa}$  não demonstra a existência da incisura dicrótica. Isto é devido a que no modelo da válvula aórtica não se permite refluxo no momento do fechamento da valva (veja o gráfico de  $Q_{Aov}$ ), e ainda os fenômenos de propagação de ondas no sistema cardiovascular são lineares. Isto será retomado no Capítulo 6 onde trabalharemos com um modelo mais sofisticado de valva e de circulação sistêmica no qual estes fenômenos serão contemplados. Com uma comparação entre os dois traçados de  $P_{sa}$  da Figura 2.7 percebemos que próximo da marca de 0,1 segundos há um atraso em  $P_{sa}$  em relação a  $P_{lv}$  no gráfico da esquerda. Esta diferença é, em parte, devido à reatância indutiva introduzida pelo parâmetros  $L_{Aov}$  no caso do nosso modelo e pela diferença entre os dois modelos de coração. Em [35], página 191, é possível verificar a existência de um pequeno atraso no tempo no pulso de pressão da raiz da aorta quando comparado à curva de pressão do ventrículo esquerdo. Esse atraso é também capturado pelo modelo proposto neste capítulo o que não acontece com o modelo [141]. De qualquer forma, isso não afeta significativamente o desempenho geral do sistema em termos do débito cardíaco e a média das pressões sistólica e diastólica na raiz da aorta.

No segundo gráfico da Figura 2.7(a), de cima para baixo, o traçado da pressão venosa central  $P_{vc}$  parece estar acima do valor esperado se comparado com o traçado reportado em [35], porém devemos considerar que este valor corresponde ao valor de pressão no final das veias e início da veia cava, e mais, este valor depende também da média da pressão no átrio direito, que por sua vez depende do modelo de elastância utilizado no coração. Entretanto também em [35], página 204, descreve-se que a pressão venosa central pode varia entre 0 e 9 mmHg sendo considerado uma anomalia quando este valor ultrapassa 15 mmHg. Por último, quando comparados o modelo apresentado neste capítulo e o modelo apresentado em [141] com [35], o modelo que apresenta maior coerência é o aqui desenvolvido, devido a

que este modelo é um modelo de átrios ativos, enquanto que em [141] os átrios são modelados por meio de compartimentos passivos (elastâncias constantes).

Os traçado dos volumes  $V_{lv}$  na Figura 2.7 diferem sutilmente no volume máximo e no perfil da curva no intervalo 0,5 a 0,9 segundos. Em relação ao volume máximo, a diferença recai na escolha de determinados parâmetros e no modelos de elastâncias. Já a diferença no perfil, aproximadamente entre 0,8 e 0,9 segundos acontece devido à contração do átrio esquerdo causando elevação no volume do ventrículo esquerdo. Pelo fato de termos empregado um modelo de átrio ativo, nosso modelo apresenta um gráfico de volume mais consistente com [35]. Para os dois modelos, as curvas de fluxo na raiz da aorta  $Q_{Aov}$  são equivalentes, lembrando que em nenhum dos modelos há uma descrição de refluxo nas valvas. A inclusão do efeito de refluxo é relativamente simples porém tornaria a modelagem de um sistema respiratório associado mais complexa. Como dito, isto é adiado para o Capítulo 6.

As curvas pressão-volume ( $PV$ ) clássicas para os ventrículos esquerdo e direito, geradas a partir dos resultados das simulações são apresentados na Figura 2.8. O débito sistólico ( $V_s$ ) é de 80,13 ml e a frequência cardíaca é de 1,0 Hz, fornecendo um débito cardíaco de 4.8078 L/min. A fração de volume ejetado ( $EF = V_s/V_d$ ) pelo ventrículo esquerdo é de 0,67, onde  $V_d$  é o volume do ventrículo no fim da diástole. O valor  $EF$  está um pouco acima daquele encontrado em [32], onde  $EF = 0,57$ , e no modelo de referência 2.8(b), onde temos um  $EF = 0,6$ , porém o débito sistólico é praticamente idêntico. Há uma outra diferença no comportamento do diagrama  $PV$  do ventrículo esquerdo na fase de abertura da valva aórtica entre os gráficos (a) e (b) da Figura 2.8 devido à diferença do modelo de coração empregado. Em [141] se propõe uma função linear do volume na sístole e exponencial na diástole além da resistência variável para a valva aórtica. Neste caso o modelo de [141] tem um comportamento mais próximo à curva típica  $PV$  encontrada nos textos de fisiologia, porém a diferença é pouco significativa e entra largamente dentro da variabilidade das quantidades fisiológicas encontrada entre

diferentes indivíduos.

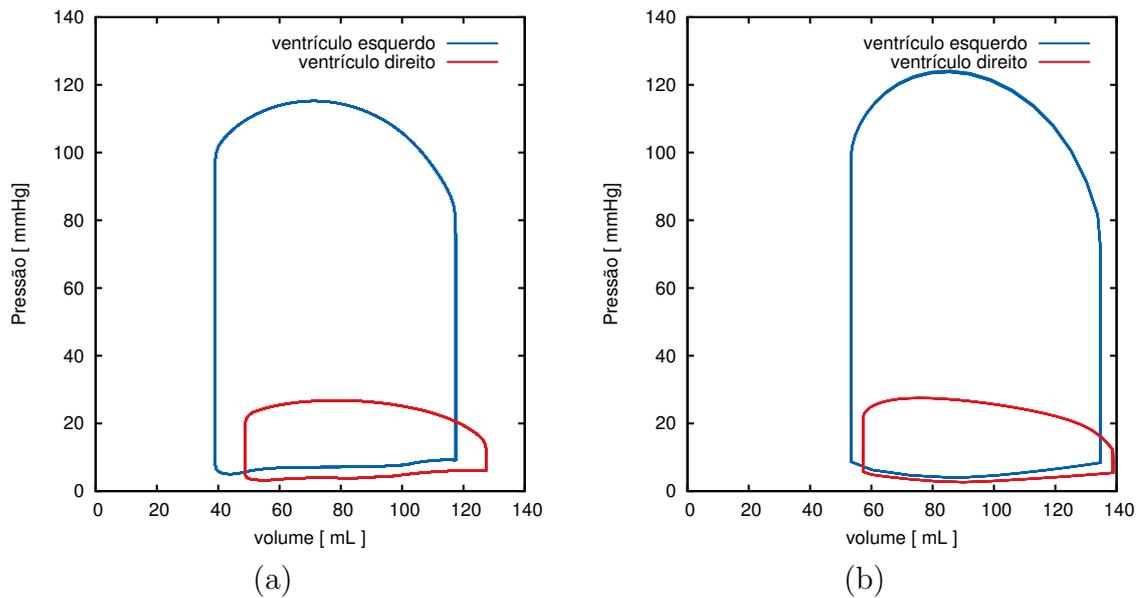


Figura 2.8: Diagrama de pressão e volume dos ventrículos: (a) Modelo descrito neste capítulo; (b) Resultados do modelo de [141].

#### 2.4.2 Erro de discretização

A qualidade das aproximações numéricas para um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares depende, em nosso caso, do passo de tempo  $\Delta t$  escolhido para discretizar a evolução temporal do sistema e da tolerância de convergência das iterações de ponto fixo. Considerando que temos fixado a tolerância de convergência para um valor suficientemente pequeno, o único parâmetro numérico que resta é o passo de tempo. Reduzir o passo de tempo implica reduzir o erro por um lado e aumentar o custo computacional por outro. Em referência à convergência, devido ao método empregado espera-se uma convergência linear da solução para alguma solução de referência, assim como um aumento linear do custo computacional à medida que  $\Delta t$  for reduzido. Para estudar estes aspectos de índole numérica e prática, realizamos cinco simulações com  $\Delta t \in \{10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}\}$ . Assumimos como referência a solução obtida com  $\Delta t = 10^{-6}$  e confrontamos contra esta os outros resultados. Como métrica foi utilizada a norma do máximo para a diferença encontrada entre as matrizes

que armazenam em cada vetor coluna a solução em cada instante de tempo, então  $\text{erro}_k = \|(X_{ij}^{\Delta t=10^{-k}} - X_{ij}^{\Delta t=10^{-6}})\|_{\infty} / \|X_{ij}^{\Delta t=10^{-6}}\|_{\infty}$ ,  $k = -2, -3, -4, -5$ , onde  $i$  e  $j$  representam respectivamente a linha e coluna nas matrizes de soluções  $X^{\Delta t=k}$  e  $l$  é o instante de tempo da variável de estado equivalente na matriz solução de referência  $X^{\Delta t=10^{-6}}$ . A curva que relaciona o erro de discretização com o passo de tempo, para as três variáveis relativas ao átrio direito, encontra-se na Figura 2.9(a) juntamente com os respectivos custos computacionais para cada caso, na Figura 2.9(b). Na obtenção destes resultados a tolerância de convergência foi escolhida como sendo  $\epsilon_c = 10^{-6}$ .

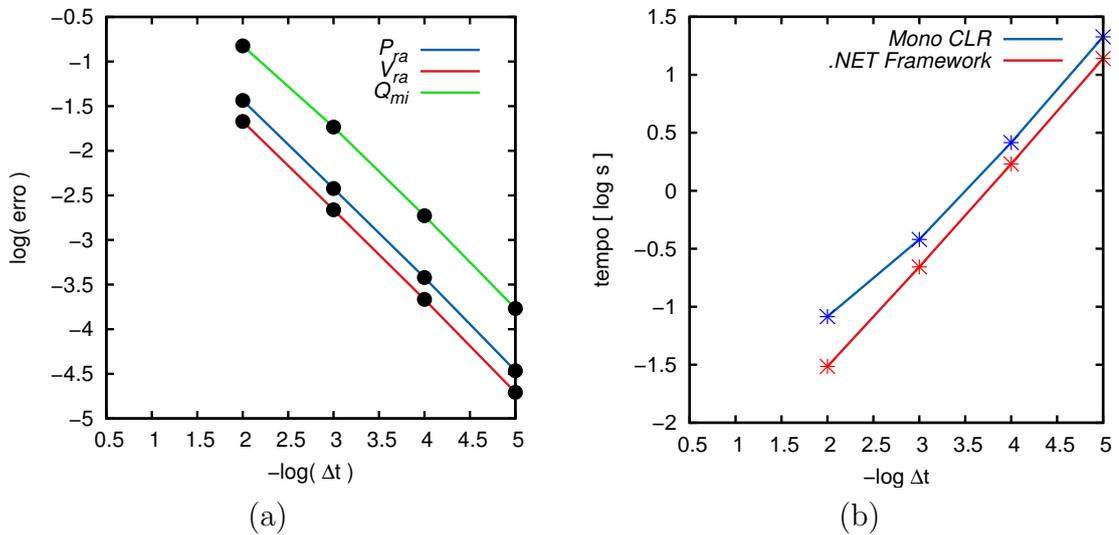


Figura 2.9: Comportamento da aproximação numérica: (a) erro relativo e convergência linear; (b) tempo de simulação para um ciclo cardíaco, ambiente de execução baseado em software livre (traço azul) e ambiente proprietário (traço vermelha).

Com o auxílio dos experimentos constatou-se que os erros se concentram nas variáveis de estado relativas aos fluxos de sangue nas valvas cardíacas, traçado verde na Figura 2.9. Com base nos resultados do gráfico da Figura 2.9(a) foi escolhido  $\Delta t = 10^{-3}$  que proporciona um erro na norma do máximo de 1,8% em relação à solução de referência. Além disso experimentamos dois ambientes computacionais para compilar e executar o código. Um dos compiladores é uma solução baseada em software livre<sup>1</sup> que executa todas as operações necessárias para obter a solução

<sup>1</sup> Compilador e máquina virtual Mono <http://www.mono-project.com>

de um ciclo cardíaco em 0,31 segundos enquanto utilizando a solução comercial<sup>2</sup> as mesmas operações são realizadas em 0,18 segundos. Essas marcas incluem também o tempo gasto para a realização das tarefas de gravação em disco e outras funções que informam ao usuário o estado do andamento da simulação.

Os resultados numéricos ilustrados na Figura 2.9 nos mostram que o erro cai linearmente na mesma ordem que reduzimos o passo de tempo  $\Delta t$ . Se voltarmos à Seção 2.3 podemos comprovar que as formas discretas para as equações diferenciais são todas de primeira ordem, e que os erros obtidos nos experimentos numéricos possuem comportamento típico de uma aproximação de primeira ordem. Embora outros métodos de mais alta ordem possam ser empregados na prática, adotamos o método implícito de primeira ordem pois o mesmo é o que exige menos regularidade da solução e ao mesmo tempo é robusto devido à discretização temporal pelo método implícito. Métodos de mais alta ordem, explícitos ou implícitos, requerem maior regularidade, enquanto que no modelo sob estudo tal regularidade pode ser um fator crítico devido ao comportamento não diferenciável das valvas cardíacas. Esta é de fato a justificativa para o dito acima a respeito do maior erro encontrado no fluxo das valvas.

---

<sup>2</sup> Microsoft Visual Studio e Microsoft .NET <http://www.microsoft.com/net>

# Capítulo 3

## Modelo do sistema respiratório a parâmetros condensados

O sistema respiratório é também responsável, junto com o sistema cardiovascular, pela transferência dos gases oxigênio e dióxido de carbono entre os tecidos biológicos e o ar atmosférico. O gás carbônico  $\text{CO}_2$  que é produzido pelo metabolismo celular é transportado através do sangue até os pulmões, onde ele é expelido para a atmosfera, e o oxigênio  $\text{O}_2$ , necessário aos processos bioquímicos de geração de energia, é extraído do ar atmosférico no pulmão e carregado pelo sangue até os tecidos biológicos. Didaticamente podemos dividir o sistema respiratório em três partes: a parte pulmonar onde acontece o intercâmbio dos gases entre sangue e ar atmosférico, os mecanismos de transporte dos gases via o sangue e o metabolismo celular.

### 3.1 Aspectos fisiológicos básicos

Nesta seção apresentaremos algumas das noções básicas sobre os principais aspectos da fisiologia do sistema respiratório dando ênfase aos detalhes relevantes à modelagem matemática do ponto de vista abordado no presente trabalho.

#### 3.1.1 Pulmões

A principal função do pulmão é prover uma grande superfície de contato entre o sangue e o ar atmosférico em um volume relativamente compacto e de

forma segura. Em termos funcionais, o pulmão pode ser dividido em duas regiões com funções distintas: uma região responsável pelo transporte (as vias aéreas) do ar entre o meio externo e uma região de intercâmbio gasoso (compartimento de troca ou alvéolos), que é uma zona onde ocorrem as trocas dos gases entre o ar contido nos alvéolos e o sangue dos capilares pulmonares através de uma barreira biológica seletiva. Um esquema simplificado do pulmão pode ser visto na Figura 3.1, junto com alguns valores típicos para os volumes e fluxos de ar [152].

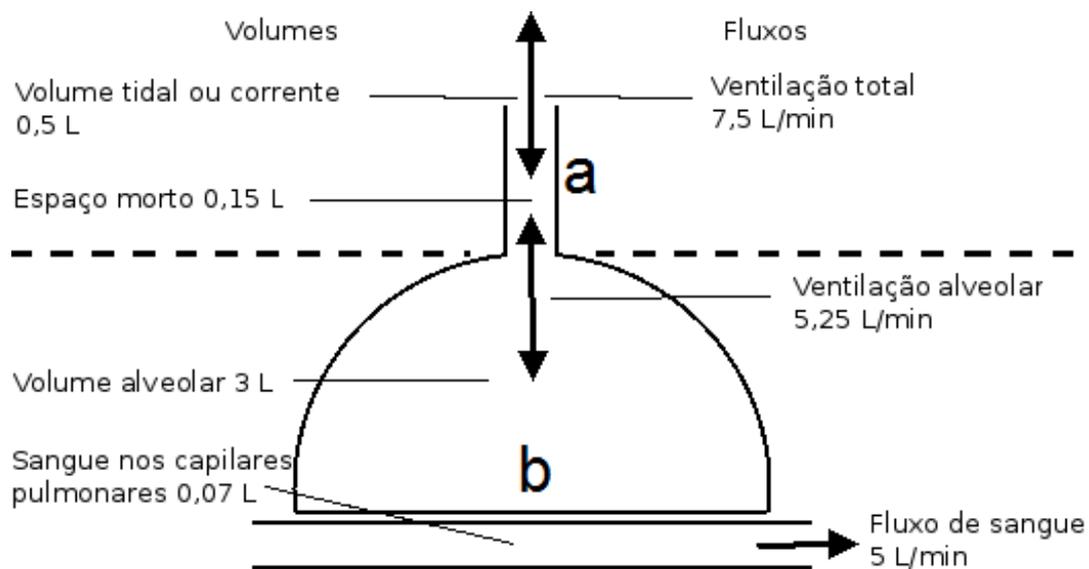


Figura 3.1: Esquema simplificado do pulmão: (a) região de condução e (b) região de intercâmbio gasoso.

O ciclo respiratório é dividido nas fases de inspiração e expiração. Durante a inspiração as vias aéreas conduzem para dentro do pulmão, através de um gradiente de pressão gerado pelo diafragma, cerca de 0,5 litros de ar por ciclo respiratório, cujo período denominamos de  $T_R$ , e a expiração constitui o processo inverso quando o ar é expelido para fora do organismo. Esta quantidade de ar inspirada ou expirada por unidade de tempo é denominada de ventilação total ou volume minuto, que é denotada por  $\dot{V}_T$  podendo ser expressa como o volume expirado por unidade de tempo, que é denotado por  $\dot{V}_E$ . Durante o repouso, em humanos  $\dot{V}_E$  é mantido abaixo de 8 L/min, sendo que a ventilação alveolar é aproximadamente 2/3 da ventilação total. O consumo de oxigênio em repouso é de 0,3 L/min e a eliminação de gás carbônico 0,25 L/min. A manutenção do ciclo respiratório é garantida

pela variação no gradiente de pressão, que possui um padrão oscilatório específico controlado pelo cérebro. Em humanos, a pressão interna do compartimento de troca é controlada pelo diafragma, que é um músculo abdominal capaz de gerar nos alvéolos diferenças de pressão negativa e positiva em relação à pressão atmosférica. Segundo [152] o gradiente de pressão pulmonar necessário para manter um fluxo de ar de 1,0 L/s é de apenas 2,2 mmHg.

No compartimento de troca o oxigênio e o gás carbônico se movimentam do ar para o sangue e do sangue para o ar respectivamente, por meio de um fenômeno de difusão passiva de uma região de alta pressão parcial<sup>3</sup> para uma outra de baixa pressão parcial. Considera-se que este fenômeno de difusão dos gases através da membrana alvéolo/capilar segue a lei de *Fick*. Esta barreira é extremamente delgada, sua espessura é menor que  $0,3 \mu\text{m}$  e com uma área de superfície de troca na faixa de 50 a  $100 \text{ m}^2$  alocada em um espaço volumétrico de aproximadamente 4 L [152]. Esta proeza é alcançada pelo modo como o compartimento de troca é estruturado, existem mais de 300 milhões de pequenos sacos, os alvéolos, com diâmetro de 0,33 mm envoltos em uma rede de capilares sanguíneos com diâmetros típicos de  $10 \mu\text{m}$  que é o suficiente apenas para passar um eritrócito por vez. O equilíbrio entre as pressões parciais de  $\text{O}_2$  entre o interior dos alvéolos e o sangue dos capilares pulmonares é alcançado em  $1/3$  do tempo em que o eritrócito fica exposto, e a pressão parcial de equilíbrio é de  $P_{\text{O}_2} = 100 \text{ mmHg}$  que promove uma saturação de até 99% da hemoglobina (Hb). Para o  $\text{CO}_2$  o equilíbrio entre as pressões parciais é de  $P_{\text{CO}_2} = 40 \text{ mmHg}$  e ocorre mais rápido. A difusão dos gases nos tecidos biológicos é medida pelo coeficiente de *Krogh* que para o  $\text{CO}_2$  é  $K_{\text{CO}_2} \approx 2,5 \cdot 10^{-16} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$  [35], enquanto que para o  $\text{O}_2$  é aproximadamente 23 vezes menor, [35].

---

<sup>3</sup> A pressão parcial de um gás no ar é obtida pela multiplicação de sua concentração pela pressão à qual está submetido. Por exemplo: pressão parcial de  $\text{O}_2$  na atmosfera padrão é de 159 mmHg, onde a concentração de oxigênio no ar é 20,93% e a pressão atmosférica ao nível do mar é 760 mmHg.

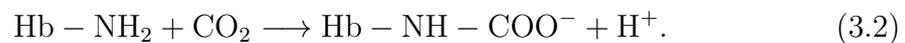
### 3.1.2 Transporte de CO<sub>2</sub> via sangue

O dióxido de carbono CO<sub>2</sub> é um produto final do metabolismo energético das células. O CO<sub>2</sub> é produzido no interior das células e através da difusão atinge os capilares sanguíneos adjacentes. No sangue, uma pequena porção do CO<sub>2</sub> permanece dissolvida na forma de gás seguindo a lei de *Henry*, enquanto o resto é convertido em íons bicarbonato HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e resíduos de carbonato de hemoglobina Hb – NH – COO<sup>-</sup> através de reações químicas catalizadas pela enzima anidrase carbônica (*Carbonic anhydrase*). O sangue circulante carregado com as formas de CO<sub>2</sub> chega aos capilares pulmonares através do átrio direito e das artérias pulmonares, e então o CO<sub>2</sub> nas formas combinadas é convertido em gás que difunde para dentro dos alvéolos pulmonares, sendo posteriormente expirado para a atmosfera.

Íons H<sup>+</sup> são liberados quando o CO<sub>2</sub> é convertido em HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e Hb – NH – COO<sup>-</sup> pelos eritrócitos na periferia o que reduz o pH do sangue e conseqüentemente dos tecidos. A formação do bicarbonato segue a reação química a baixo:



Esta reação ocorre dentro do eritrócito e cerca de três-quartos dos íons HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> formados são transportados para fora das células por transportadores ativos secundários. A formação do carbonato de hemoglobina também ocorre nos eritrócito e segue a expressão:



Para evitar que as reações químicas (3.1) e (3.2) alcancem rapidamente o equilíbrio, os íons H<sup>+</sup> devem ser removidos por algum mecanismo. Com efeito, a hemoglobina possui maior afinidade aos íons H<sup>+</sup> do que ao O<sub>2</sub>, pelo que ela funciona como um tampão (*buffer*) que absorve os H<sup>+</sup> em excesso promovendo a liberação de mais O<sub>2</sub> nos capilares sistêmicos. O mecanismo de captura/liberação de H<sup>+</sup> em troca do O<sub>2</sub> pela hemoglobina é chamado de *efeito Haldane*.

A Tabela 3.1 a seguir resume as formas e as quantidades de  $\text{CO}_2$  encontrados no sangue arterial e venoso.

Tabela 3.1: Distribuição de  $\text{CO}_2$  no sangue, segundo [35]

Unidades em mmol/L, ( 1 mmol = 22,26 mL $\text{CO}_2$ )				
	$\text{CO}_2$ dissolvido	$\text{HCO}_3^-$	Carbonato	Total
<b>Sangue arterial:</b>				
Plasma*	0,7	13,2	0,1	14,0
Eritrócito**	0,5	6,5	1,1	8,1
Sangue	1,2	19,7	1,2	22,1
<b>Sangue venoso misturado</b>				
Plasma*	0,8	14,3	ca. 0,1	15,2
Eritrócito**	0,6	7,2	1,4	9,2
Sangue	1,4	21,5	1,5	24,4
<b>Diferenças artério-venosa de <math>\text{CO}_2</math> no sangue</b>				
	0,2	1,8	0,3	2,3
<b>Porcentagem da diferença artério-venosa total</b>				
	9%	78%	13%	100%

\*Aprox. 0,55 L plasma/L de sangue ; \*\* ca. 0,45 L eritrócito/L de sangue

Nos capilares pulmonares os íons  $\text{HCO}_3^-$  dissolvidos no plasma são transportados para dentro dos eritrócitos e as reações químicas (3.1) e (3.2) sofrem reversão e o  $\text{CO}_2$  na forma de gás difunde para os alvéolos através da barreira hemato capilar. Como as reações (3.1) e (3.2) ocorrem de forma reversa elas usam como substrato o  $\text{H}^+$  que é suprido pela hemoglobina que conseqüentemente se transforma em oxi-hemoglobina.

A pressão parcial de  $\text{CO}_2$ , ( $P_{\text{CO}_2}$ ), é o principal fator que determina a concentração de  $\text{CO}_2$  no sangue em condições fisiológicas normais. A fração de  $\text{CO}_2$  denominada  $[\text{CO}_2]$  é a quantidade de gás carbônico dissolvido no plasma, sendo diretamente proporcional a  $P_{\text{CO}_2}$ , e pode ser calculada pela lei de *Henry* como segue

$$[\text{CO}_2] = \alpha_{\text{CO}_2} P_{\text{CO}_2} \quad [ \text{mmol/L pasma} ], \quad (3.3)$$

onde  $\alpha_{\text{CO}_2}$  é o coeficiente de solubilidade. Já a relação entre a concentração de  $\text{CO}_2$  e a  $P_{\text{CO}_2}$  nos eritrócitos exhibe um comportamento complexo não linear pois a capacidade de formação de bicarbonato e carbonato é limitada, entre outros

fatores, pela quantidade de hemoglobina não saturada com  $O_2$ . A relação entre a concentração total de  $CO_2$  e  $P_{CO_2}$  é conhecida como curva de dissociação do  $CO_2$ . A Figura 3.5 na Seção 3.4.1 ilustra uma curva teórica que relaciona o total de dióxido de carbônico presente no sangue, denominado  $c_{CO_2}$ , em função da  $P_{CO_2}$  obtida a partir de alguns modelos matemáticos propostos.

### 3.1.3 Transporte de $O_2$ via sangue

O transporte de  $O_2$  através do sangue é feito quase exclusivamente pela hemoglobina (Hb), cerca de 98,6%, e o restante é carregado dissolvido no plasma. A Hb é uma proteína tetramérica e cada uma destas subunidades são chamadas de grupo Heme. Cada uma das subunidades Heme pode ligar-se reversivelmente a uma molécula de  $O_2$ .

A quantidade de grupos Heme ligados ao oxigênio depende da pressão parcial de  $O_2$ , ( $P_{O_2}$ ), e a relação entre a saturação da Hb e os valores de  $P_{O_2}$  é descrita através de uma curva de saturação da Hb. A quantidade total de  $O_2$  dissolvida no sangue em função da  $P_{O_2}$  é chamada de curva de dissociação do oxigênio. Essa relação entre  $P_{O_2}$  e concentração de  $O_2$  no sangue depende em parte do pH que por sua vez depende da pressão parcial de gás carbônico  $P_{CO_2}$ , da temperatura do sangue T, da concentração de Hb no sangue e da quantidade de 2,3-difosfoglicerato (DPG). O DPG é um composto orgânico produzido pelo organismo que exerce efeito sobre a afinidade da Hb ao oxigênio, acelerando a liberação de  $O_2$  pela hemoglobina ao passar pelos capilares sistêmicos. O deslocamento da curva de dissociação do  $O_2$  devido à variação do pH por conta da  $P_{CO_2}$  é chamado de efeito *Bohr*. Na Seção 3.4.1, a Figura 3.6 ilustra os gráficos para as curvas teóricas de dissociação do oxigênio no sangue e saturação da hemoglobina em função do pH do sangue.

### 3.1.4 Metabolismo celular

Uma outra parte importante para o modelo do sistema respiratório é o entendimento da respiração celular que ocorre em todos os tecidos biológicos. De maneira simplificada, a respiração celular consiste em um processo metabólico para aquisição de energia que consome oxigênio e carboidratos e produz energia, gás carbônico, água e outras substâncias. No sistema cardiorrespiratório o pulmão fornece uma fonte de  $O_2$  e um sorvedouro para o  $CO_2$  enquanto os tecidos biológicos do organismo consomem  $O_2$  e produzem  $CO_2$ .

Através da lei de *Fick* o consumo de oxigênio de um dado órgão,  $\dot{V}_{O_2}$  em L/min, pode ser calculado como a diferença entre a massa de  $O_2$  no sangue arterial, isto é,  $Qc_{a,O_2}$ , e o volume restante de  $O_2$  no sangue venoso por unidade de tempo, ou seja  $Qc_{v,O_2}$ , onde  $Q$  é o fluxo de sangue no órgão (L/min),  $c_{a,O_2}$  e  $c_{v,O_2}$  são as concentrações de oxigênio (L  $O_2$ /L sangue), e portanto resulta

$$\dot{V}_{O_2} = Q[c_{a,O_2} - c_{v,O_2}], \quad (3.4)$$

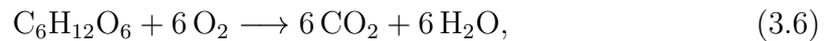
onde os índices  $a$  e  $v$  referem-se às concentrações nas arteríolas e nas vénulas respectivamente. Podemos manipular a equação (3.4) dividindo-a por  $Qc_{a,O_2}$  obtendo-se uma equação mais simples que mede a fração de oxigênio extraído denominado ( $E_{O_2}$ ), a qual depende de cada órgão em particular, isto é

$$E_{O_2} = (c_{a,O_2} - c_{v,O_2})/c_{a,O_2}. \quad (3.5)$$

Como informado, o coeficiente  $E_{O_2}$  varia de acordo com o tipo de órgão, da função que ele desempenha e do regime fisiológico a ele imposto. Valores típicos para uma condição de repouso são: pele 0,04 (4%), rim 0,07; cérebro, fígado e músculo esquelético 0,3 (calculado) e miocárdio 0,6 [35]. Durante uma condição de exercício extremo os músculos esqueléticos podem alcançar um coeficiente de extração de oxigênio de 0,9 [35]. O consumo total de oxigênio  $\dot{V}_{O_2}$  depende de muitos fatores e uma estimativa para um adulto não atleta em repouso é de  $\dot{V}_{O_2} = 0,3$  L/min

podendo alcançar facilmente o valor de  $\dot{V}_{O_2} = 2,8$  L/min para uma condição de exercício extremo [35].

A relação entre a taxa de consumo total de oxigênio  $\dot{V}_{O_2}$  e a produção de gás carbônico  $\dot{V}_{CO_2}$  é denominada de quociente respiratório  $\gamma_{qr} = \dot{V}_{O_2}/\dot{V}_{CO_2}$  que depende do tipo de dieta ingerida pelo indivíduo. Para uma dieta a base de glicose pura temos um  $\gamma_{qr} = 1,0$ , ilustrado pela equação de oxidação da glicose



e para um dieta exclusiva de gorduras, como por exemplo o tripalmitato de glicerol ou tripalmitina, teríamos um  $\gamma_{qr} = 0,7$ , oxidado segundo a reação química



Para um dieta balanceada composta de proteínas, carboidratos e gordura poderia se esperar um  $\gamma_{qr}$  na faixa 0,8 a 0,9. O valor típico é 0,84 conforme [35].

## 3.2 Modelo matemático

### 3.2.1 Mecânica pulmonar

Este modelo descreve o comportamento da pressão do ar  $P$ , volume de ar  $V$  e fluxo de ar  $Q$  no compartimento de transporte (laringe, traqueia e bronquíolos), indexado pelo índice subscrito 0, e no compartimento de trocas gasosas (alvéolos) indexado por 1. De modo equivalente ao feito no Capítulo 2 para o sistema cardiovascular, o modelo mecânico para o pulmão pode ser derivado através de um esquema de circuito elétrico equivalente sob as hipóteses de fluxo de ar laminar e fluido incompressível. Embora o regime faça com que a hipótese de incompressibilidade seja adequada, o escoamento no pulmão tende a ser turbulento devido ao alto número de Reynolds. Porém, por simplicidade vamos assumir que a turbulência não influi no desempenho final do pulmão. Modelos mais complexos levando em conta os efeitos da turbulência poderiam ser introduzidos no modelo aqui proposto

em uma etapa posterior, porém esse não é um dos objetivos deste trabalho. Com estas considerações vamos construir um modelo mecânico seguindo o diagrama ilustrado na Figura 3.2 capaz de fornecer os valores médios de pressão, volume e fluxo para as duas regiões de interesse do pulmão relacionados ao ar.

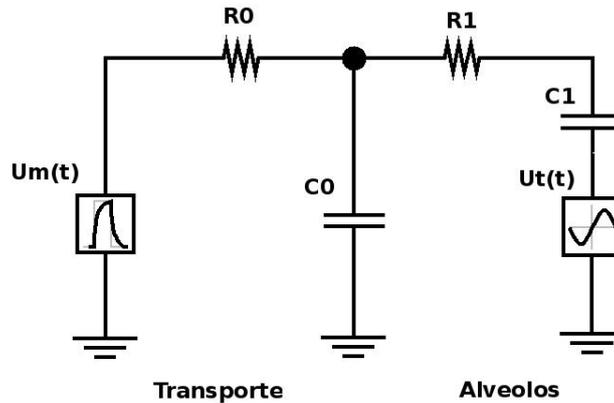


Figura 3.2: Diagrama do circuito elétrico equivalente para o modelo mecânico do pulmão.

O modelo do pulmão está dividido em dois compartimentos: o compartimento de transporte e o de trocas gasosas. No compartimento de transporte temos os componentes  $R_0$  e  $C_0$  que caracterizam respectivamente a resistência imposta à passagem do ar e a complacência das vias aéreas, mais uma fonte de pressão  $U_m$  que pode ser usada para simular o comportamento de um respirador externo ou alterações na pressão externa. No compartimento de trocas gasosas,  $R_1$  mede à resistência ao fluxo de ar para dentro dos alvéolos e  $C_1$  a complacência total dos alvéolos. Nesse compartimento  $U_t$  é o gerador de pressão responsável pela variação no gradiente de pressão entre os dois compartimentos e esta, relacionado com a pressão pleural.

Através da teoria de circuitos elétricos e algumas manipulações algébricas podemos chegar ao sistema de equações que governa as pressões nos compartimentos de transporte  $P_0$  e de troca  $P_1$  escritas a seguir

$$\frac{dP_0}{dt} = \frac{1}{R_0 C_0} \left[ U_m - P_0 - \frac{R_0}{R_1} (P_0 - P_1 - U_t) \right], \quad (3.8)$$

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{1}{R_1 C_1} (P_0 - P_1 - U_t), \quad (3.9)$$

e os volumes e fluxos podem ser obtidos com auxílio das expressões algébricas  $V_i = C_i \Delta P_i + V_{0,i}$  e  $Q_i = \Delta P_i / R_i$ , com  $i = 0, 1$ , e sendo  $V_{0,i}$  o volume na pressão de referência  $P_{atm} = 760$  mmHg para cada um dos compartimentos,  $i = 0, 1$ .

### 3.2.2 Transporte e difusão dos gases no pulmão

Para uma completa descrição do pulmão, mesmo para um modelo simples, é necessário que o mesmo forneça as pressões parciais dos gases  $P_{CO_2}$  e  $P_{O_2}$  nas diferentes regiões do pulmão mapeadas no modelo. Por um lado, considere que as transferências das massas dos gases  $CO_2$  e  $O_2$  entre a atmosfera, compartimento de transporte e compartimento de troca se dá exclusivamente por convecção. Por outro lado, assumimos que o intercâmbio das massas de gases entre o ar dos alvéolos do compartimento de troca e o sangue contido no compartimento dos capilares pulmonares (veja o bloco 4 na Figura 2.4 e na Figura 3.4) é realizado por difusão. Se tratarmos separadamente esses fenômenos, e recorrendo à lei da conservação da massa, da teoria dos gases perfeitos e a primeira lei da difusão de *Fick* é possível construir um modelo simples para descrever o comportamento dos gases no pulmão.

#### 3.2.2.1 Fenômeno de convecção

A massa total de um determinado gás, denotada por  $\mathbf{x}$ , em um dado recipiente pode ser expressa como o produto da fração do espaço que o gás ocupa, denotada por  $\mathbf{f}$ , pela quantidade de moléculas do gás  $n$  para uma unidade de volume

$$\mathbf{x} = \mathbf{f}n \quad (3.10)$$

onde  $\mathbf{x}$  e  $\mathbf{f}$  são vetores em  $\mathbb{R}^2$  cuja primeira coordenada representa o gás carbônico e a segunda o oxigênio, isto é  $\mathbf{x} = (x_{CO_2}, x_{O_2})$ .

Derivando a equação (3.10) em função do tempo obtemos a seguinte relação

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \frac{d\mathbf{f}}{dt}n + \mathbf{f}\frac{dn}{dt} \quad (3.11)$$

Quando um compartimento, contendo uma determinada mistura de gases  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  e  $\text{N}_2$  é conectado a um outro compartimento  $j$  com diferentes composições desses mesmos gases, conforme ilustrado na Figura 3.3, na presença de convecção, ocorrem fenômenos físicos que afetam as frações dos gases contidos em pelo menos um dos compartimentos.

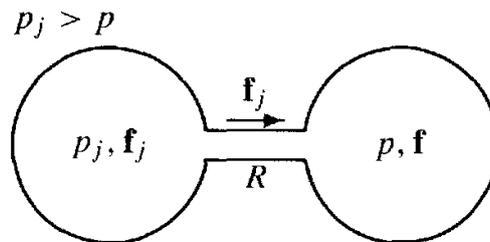


Figura 3.3: Modelo de dois compartimentos para explicar a convecção.

O fluxo de ar para fora de um compartimento  $j$  não altera a mistura de gás deste compartimento  $j$ , assim a composição química do volume de ar ali é sempre a mesma, e portanto nesse caso  $\frac{df_j}{dt} = 0$ . No compartimento que recebe o fluxo de ar, com uma mistura distinta de gases, ocorrem variações nas massas dos gases  $\mathbf{x}$  que seguem a relação

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}_j \frac{dn}{dt} \quad (3.12)$$

onde  $\mathbf{f}_j$  é o vetor das frações nos gases no fluxo de entrada. Usando a equação (3.12) e a lei de conservação da massa podemos relacionar as taxas de variação na quantidade de moléculas dos gases com a vazão de entrada. Assim sendo, considerando que a vazão está relacionada com a pressão através de uma relação linear dada por uma resistência hidrodinâmica  $R$ , temos

$$\mathbf{f}_j \frac{dn}{dt} = \mathbf{f}_j \frac{P_j - P}{R} \quad (3.13)$$

Inserindo  $\frac{d\mathbf{x}}{dt}$  e  $\frac{dn}{dt}$  das equações (3.12) e (3.13) na equação (3.11), e isolando o termo  $\frac{d\mathbf{f}}{dt}$  obtemos

$$\frac{d\mathbf{f}}{dt} = \frac{(\mathbf{f}_j - \mathbf{f})(P_j - P)}{nR} \quad (3.14)$$

onde a quantidade de moléculas  $n$  dos gases segue a teoria dos gases perfeitos

$$PV = n\mathcal{R}T. \quad (3.15)$$

Substituindo  $n$  na equação (3.14), e generalizando para os dois compartimentos, temos

$$\frac{d\mathbf{f}}{dt} = \frac{(\mathcal{R}T)I_+(P_j - P)(\mathbf{f}_j - \mathbf{f})}{RPV} \quad (3.16)$$

onde  $I_+(\cdot)$  é uma função definida por partes como indicado abaixo, que mantém fixos os valores das frações dos gases quando há apenas fluxo de saída do compartimento, ou seja.

$$I_+(x) = \begin{cases} x & \text{se } x \geq 0 \\ 0 & \text{se } x < 0 \end{cases} \quad (3.17)$$

### 3.2.2.2 Difusão na membrana hemato pulmonar

No modelo proposto para o sistema respiratório há uma interface entre os compartimentos 4 e 21, ver Figura 3.4, onde ocorrem as transferências de massa dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  entre o sangue e o ar exclusivamente por difusão através de uma interface de difusão. O intercâmbio de gás é governado pela primeira lei da difusão de *Fick* onde o fluxo de massa é proporcional ao gradiente de pressão parcial

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \kappa(\mathbf{P}_{cp} - \mathbf{P}_A) \quad (3.18)$$

onde  $\mathbf{x}$  representa as massas dos gases no ar dentro dos alvéolos,  $\mathbf{P}_A = (P_{A,\text{CO}_2}, P_{A,\text{O}_2})$  é a pressão parcial dos respectivos gases no ar dos alvéolos,  $\mathbf{P}_{cp} = (P_{cp,\text{CO}_2}, P_{cp,\text{O}_2})$  é a pressão parcial dos gases dissolvidos no sangue do lado dos capilares pulmonares e  $\kappa$  é uma matriz diagonal com coeficientes que representam a permeabilidade da membrana hemato pulmonar  $\kappa_{\text{CO}_2}$  e  $\kappa_{\text{O}_2}$ , isto é

$$\kappa = \begin{pmatrix} \kappa_{\text{CO}_2} & 0 \\ 0 & \kappa_{\text{O}_2} \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

### 3.2.2.3 Equações de transporte dos gases no pulmão

Consideramos que as frações de gás carbônico e oxigênio no ar  $\mathbf{f}_e = (f_{e,CO_2}, f_{e,O_2})$  permaneçam inalteradas, e desprezamos os efeitos de difusão dos gases durante o transporte do ar entre os compartimentos dos alvéolos e o compartimento de transporte (laringe, traqueia e bronquíolos) e deste para a atmosfera. Ainda, considerando fluxo laminar e regime de escoamento incompressível para o ar nas condições impostas no modelo de pressão, ver Seção 3.2.1, temos que

$$\frac{d\mathbf{f}_0}{dt} = \frac{\mathcal{R}T}{\tilde{P}_0(C_0P_0 + V_{00})} \left( \frac{I_+(U_m - P_0)(\mathbf{f}_e - \mathbf{f}_0)}{R_0} + \frac{I_+(P_1 - P_0)(\mathbf{f}_1 - \mathbf{f}_0)}{R_1} \right), \quad (3.20)$$

$$\frac{d\mathbf{f}_1}{dt} = \frac{\mathcal{R}T}{\tilde{P}_1(C_1P_1 + V_{01})} \left( \frac{I_+(P_0 - P_1 - U_t)(\mathbf{f}_0 - \mathbf{f}_1)}{R_1} + \kappa(\mathbf{P}_{cp} - (\tilde{P}_1 + U_t)\mathbf{f}_1) \right), \quad (3.21)$$

onde  $\tilde{P}_0 = P_0 + P_{\text{atm}}$  e  $\tilde{P}_1 = P_1 + P_{\text{atm}}$ .

### 3.2.3 Transporte dos gases via sangue

Uma das contribuições desse trabalho é representar através das variáveis de estado do modelo o transporte das massas dos gases  $CO_2$  e  $O_2$  no sangue para todas as regiões vasculares descritas no modelo cardiovascular associado, conforme ilustração na Figura 3.4.

O modelo de transporte é todo descrito em termos das pressões parciais dos gases  $CO_2$  e  $O_2$  nos 21 compartimentos. Isto é representado pelo vetor de estados do sistema respiratório  $\mathbf{y}(t) = (P_{1,CO_2}; P_{1,O_2}; \dots; P_{21,CO_2}; P_{21,O_2}) \in \mathbb{R}^{42}$ . Nos compartimentos relativos ao pulmão, 20 e 21, onde o fluido de transporte é o ar, os valores de pressão parcial dos gases são obtidos por meio das equações (3.8), (3.9), (3.20) e (3.21). Para os demais compartimentos, 1 a 20, onde o fluido que transporta as espécies de gases é o sangue, a relação entre as pressões parciais e as respectivas concentrações é mais complexa exigindo um modelo para descrever esse mapea-

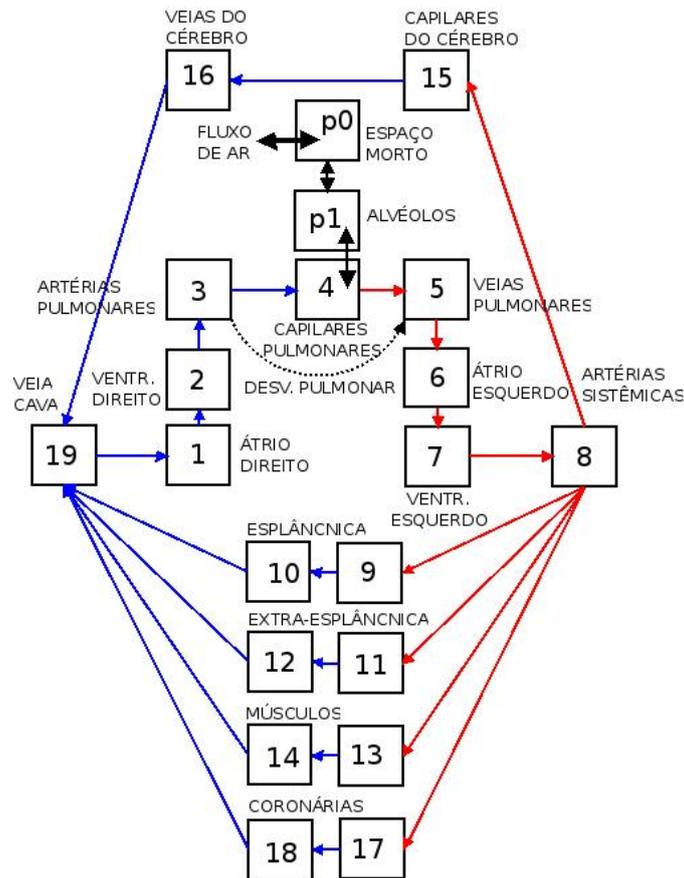


Figura 3.4: Diagrama dos compartimentos do sistema respiratório: conexões em vermelho: sangue rico em oxigênio e pobre em gás carbônico, e em azul: sangue pobre em oxigênio e rico em gás carbônico.

mento.

Funcionalmente os compartimentos 1 a 19 podem ser divididos em três tipos distintos: transporte puro, transporte e difusão nos capilares sanguíneos sistêmicos e transporte e difusão nos capilares pulmonares. As equações para os três tipos são descritas na sequência desse texto.

### 3.2.3.1 Transporte dos gases no coração, artérias e veias

Para os compartimentos câmaras cardíacas, 1, 2, 6 e 7, veias pulmonares, 3, artérias pulmonares, 5, artérias sistêmicas, 8, e veias sistêmicas, 10, 12, 14, 16, 18 e 19 ilustrados na Figura 3.4 assumimos transporte puro desprezando qualquer efeito de difusão.

A equação vetorial para esse tipo de transporte é derivada com auxílio do

princípio físico da conservação da massa. Supondo que os gases são transportados conjuntamente e de forma independente, temos que as taxas de variação das massas, representado por  $\mathbf{x}$ , no compartimento são iguais aos fluxos de massa que entram no compartimento  $Q_i \mathbf{c}_i$  menos os fluxos de massa que saem do compartimento  $Q_o \mathbf{c}_o$ .

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = Q_i \mathbf{c}_i - Q_o \mathbf{c}_o \quad (3.22)$$

onde  $i$  e  $o$  são os índices respectivos às quantidades na entrada (*input*) e na saída (*output*) do compartimento analisado,  $Q$  é o fluxo de sangue, e os vetores massa e concentração são definidos por  $\mathbf{x} = [x_{CO_2}, x_{O_2}]^T$  e  $\mathbf{c} = [c_{CO_2}, c_{O_2}]^T$ , respectivamente.

A quantidade de massa  $\mathbf{x}$  pode ser escrita como o produto entre o volume de sangue  $V_b$  e as concentrações  $\mathbf{c}$

$$\frac{d}{dt}(V_b \mathbf{c}_o) = Q_i \mathbf{c}_i - Q_o \mathbf{c}_o. \quad (3.23)$$

Aplicando a regra do produto na equação (3.23) obtemos

$$V_b \frac{d\mathbf{c}_o}{dt} = Q_i \mathbf{c}_i - Q_o \mathbf{c}_o - \mathbf{c}_o \frac{dV_b}{dt}, \quad (3.24)$$

$$V_b \frac{d\mathbf{c}_o}{dt} = Q_i \mathbf{c}_i - Q_o \mathbf{c}_o - \mathbf{c}_o (Q_i - Q_o), \quad (3.25)$$

$$\frac{d\mathbf{c}_o}{dt} = \frac{Q_i}{V_b} (\mathbf{c}_i - \mathbf{c}_o). \quad (3.26)$$

Porém a concentração dos gases  $\mathbf{c}$  no fluxo de sangue que entra (índice subscrito  $i$ ) ou no fluxo de sangue que sai do compartimento (índice subscrito  $o$ ) são funções que dependem das pressões parciais  $\mathbf{P} = [P_{CO_2}, P_{O_2}]^T$ . Logo o vetor que representa a concentração se apresenta na forma  $\mathbf{c} = [c_{CO_2}(\mathbf{P}), c_{O_2}(\mathbf{P})]^T$ . Também devemos observar que existe uma função  $\mathbf{c}$  para descrever a concentração dos gases no sangue  $\mathbf{c}_b$  e outra para calcular a concentração dos gases nos tecidos  $\mathbf{c}_t$ . Essas funções serão apresentadas na Seção 3.2.5.

Utilizando a regra da cadeia na equação (3.26) obtemos uma expressão que

descreve o comportamento das pressões parciais dos gases em função do fluxo de sangue e da concentração na entrada do compartimento

$$\frac{\partial \mathbf{c}_{b,o}}{\partial \mathbf{P}_o} \frac{d\mathbf{P}_o}{dt} = \frac{Q_i}{V_b} (\mathbf{c}_{b,i} - \mathbf{c}_{b,o}), \quad (3.27)$$

$$\frac{d\mathbf{P}_o}{dt} = \left[ V_b \frac{\partial \mathbf{c}_b}{\partial \mathbf{P}} \right]_{\mathbf{P}=\mathbf{P}_o}^{-1} Q_i (\mathbf{c}_{b,i} - \mathbf{c}_{b,o}), \quad (3.28)$$

e na forma expandida temos

$$\begin{bmatrix} \frac{dP_{o,CO_2}}{dt} \\ \frac{dP_{o,O_2}}{dt} \end{bmatrix} = \frac{Q_i}{V_b} \begin{bmatrix} \frac{\partial c_{b,CO_2}}{\partial P_{CO_2}} & \frac{\partial c_{b,CO_2}}{\partial P_{O_2}} \\ \frac{\partial c_{b,O_2}}{\partial P_{CO_2}} & \frac{\partial c_{b,O_2}}{\partial P_{O_2}} \end{bmatrix}_{\mathbf{P}=\mathbf{P}_o}^{-1} \begin{bmatrix} c_{b,CO_2}(\mathbf{P}_i) - c_{b,CO_2}(\mathbf{P}_o) \\ c_{b,O_2}(\mathbf{P}_i) - c_{b,O_2}(\mathbf{P}_o) \end{bmatrix} \quad (3.29)$$

onde  $c_{b,CO_2}$  e  $c_{b,O_2}$  são funções para o cálculo das concentrações dos gases dissolvidos no sangue em função das pressões parciais dos gases.

### 3.2.3.2 Transporte e difusão dos gases nos capilares pulmonares

O compartimento relativo aos capilares pulmonares possui, além da função de transportar o sangue, também a função de executar as trocas gasosas entre o modelo de transporte e o modelo pulmonar. A equação para esse compartimento é facilmente obtida, de maneira análoga à (3.28), pela inclusão de um termo de difusão segundo a lei de *Fick*

$$\frac{d\mathbf{P}_o}{dt} = \left[ V_b \frac{\partial \mathbf{c}_b}{\partial \mathbf{P}} \right]_{\mathbf{P}=\mathbf{P}_o}^{-1} [Q_i (\mathbf{c}_b(\mathbf{P}_i) - \mathbf{c}_b(\mathbf{P}_o)) + \kappa(\mathbf{P}_A - \mathbf{P}_o)] \quad (3.30)$$

onde  $\mathbf{P}_i$  é o vetor que contém os valores das pressões parciais dos gases no sangue dos capilares pulmonares,  $\mathbf{P}_o$  representa as pressões parciais na saída do compartimento,  $V_b$  é o volume de sangue no compartimento,  $Q_i$  é o fluxo de sangue na entrada nos capilares,  $\mathbf{P}_A$  é o vetor de pressões parciais dos gases no ar dos alvéolos e  $\kappa$  é a mesma matriz utilizada na Equação (3.19).

### 3.2.3.3 Transporte e difusão dos gases nos capilares sistêmicos

Os compartimentos dos capilares sanguíneos sistêmicos relativos aos órgãos são, 9, 11, 13, 15 e 17, ilustrados na Figura 3.4. Tais compartimentos são constituídos por dois compostos diferentes ou duas fases distintas: tecido e sangue. O volume de tecido, denominado  $V_t$ , em cada compartimento é considerado constante enquanto para o volume de sangue, denominado  $V_b$ , admitem-se variações. A fim de simplificar o modelo vamos assumir a existência de um equilíbrio instantâneo entre as pressões parciais dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  entre as fases tecido e sangue dentro de um mesmo compartimento.

Em um compartimento contendo duas fases, a quantidade total de massa de uma determinada substância é a soma das massas dissolvidas em cada uma das fases, isto é  $\mathbf{x} = V_t \mathbf{c}_t + V_b \mathbf{c}_b$ . Aplicando esse princípio de homogenização à equação (3.22), adicionado-se o termo que representa as fontes dos gases  $\mathbf{M}$  e manipulando-a adequadamente, temos a seguinte expressão na forma vetorial

$$\frac{d\mathbf{P}_o}{dt} = \left[ V_t \frac{\partial \mathbf{c}_t}{\partial \mathbf{P}} + V_b \frac{\partial \mathbf{c}_b}{\partial \mathbf{P}} \right]_{\mathbf{P}=\mathbf{P}_o}^{-1} [Q_i (\mathbf{c}_b(\mathbf{P}_i) - \mathbf{c}_b(\mathbf{P}_o)) + \mathbf{M}] \quad (3.31)$$

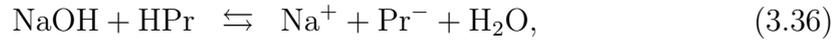
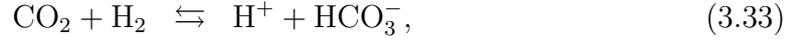
onde  $\mathbf{P}_i$  representa as pressões parciais dos gases no sangue arterial,  $\mathbf{P}_o$  representa as pressões parciais na saída do compartimento,  $Q_i$  é o fluxo de sangue através do leito periférico e  $\mathbf{c}_t$  é uma função vetorial para o cálculo das concentrações dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  dissolvidos no tecido biológico. O vetor  $\mathbf{M}$  descreve a taxa de produção de  $\text{CO}_2$ ,  $M_{\text{CO}_2}$ , e a taxa de consumo de  $\text{O}_2$ ,  $M_{\text{O}_2}$ , que são parâmetros do modelo, isto é

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} M_{\text{CO}_2} \\ -M_{\text{O}_2} \end{pmatrix}. \quad (3.32)$$

### 3.2.4 Cálculo do pH no sangue

O modelo para realizar o cálculo do pH utilizado neste trabalho é baseado em quatro reações químicas reversíveis todas envolvendo o átomos de hidrogênio [18].

As reações químicas que constituem o modelo são:



as quais descrevem as relações de equilíbrio entre  $[\text{HCO}_3^-]$ ,  $P_{\text{CO}_2}$  e o pH além de suas dependências ácido-base com os tampões (*buffer*). Pr representa a quantidade total de proteínas dissolvidas no sangue.

Para caracterizar completamente o sistema, é necessário relacionar as concentrações das espécies químicas em função das constantes de equilíbrio para os ácidos fracos, equacionar a conservação das cargas e realizar o balanço de massa no espaço de estados. Portanto, temos as seguintes relações

$$K_{a,\text{CO}} = \frac{[\text{HCO}_3^-][\text{H}^+]}{[\text{CO}_2]}, \quad (3.37)$$

$$K_{a,\text{Pr}} = \frac{[\text{Pr}^-][\text{H}^+]}{[\text{HPr}]}, \quad (3.38)$$

$$[\text{H}^+] + [\text{Na}^+] = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Pr}^-], \quad (3.39)$$

$$c_{b,\text{CO}_2} = [\text{CO}_2] + [\text{HCO}_3^-], \quad (3.40)$$

$$[\text{NaOH}]_0 = [\text{Na}^+], \quad (3.41)$$

$$[\text{HPr}]_0 = [\text{Pr}^-] + [\text{HPr}], \quad (3.42)$$

onde  $K_{a,\text{CO}}$  e  $K_{a,\text{Pr}}$  representam as constantes de dissociação do ácido carbônico e do ácido proteico, respectivamente.

As equações acima definem o sistema algébrico não linear onde temos seis incógnitas, quatro concentrações iniciais e duas constantes de equilíbrio. Este sistema pode ser reduzido a um polinômio de terceiro grau em  $[\text{H}^+]$  se combinarmos as condições iniciais e as constantes de equilíbrio, conforme [20], e assim chegamos

ao seguinte

$$0 = [\text{H}^+]^3 + a_2[\text{H}^+]^2 + a_1[\text{H}^+] + a_0, \quad (3.43)$$

$$a_2 = K_{a,\text{Pr}} + [\text{NaOH}]_0 + K_{a,\text{CO}}, \quad (3.44)$$

$$a_1 = K_{a,\text{CO}}([\text{NaOH}]_0 - c_{b,\text{CO}_2}) + K_{a,\text{Pr}}(K_{a,\text{CO}} + [\text{NaOH}]_0 - [\text{HPr}]_0), \quad (3.45)$$

$$a_0 = K_{a,\text{CO}}K_{a,\text{Pr}}([\text{NaOH}]_0 - [\text{HPr}]_0 - c_{b,\text{CO}_2}). \quad (3.46)$$

O polinômio (3.43) admite três soluções para um dado valor de entrada  $c_{b,\text{CO}_2}$ , que podem estar no plano complexo, entretanto é possível provar a existência de uma única solução real positiva admissível na faixa fisiológica [20].

### 3.2.5 Funções de dissociação dos gases no sangue

Os modelos escolhidos para representar os comportamentos das curvas de dissociação do gás carbônico e do oxigênio no sangue derivam originalmente dos trabalhos de [126, 127] utilizados por [20]. Embora este seja um modelo com uma complexidade alta, os parâmetros envolvidos possuem sentido fisiológico, ao contrário das formulações de [94] ou as funções simples propostas por [2].

#### 3.2.5.1 Função de dissociação para o gás carbônico

De acordo com [20], a concentração total de  $\text{CO}_2$  no sangue,  $c_{b,\text{CO}_2}$ , é uma soma ponderada entre as concentrações de  $\text{CO}_2$  nos eritrócitos  $c_{\text{CO}_2}^{\text{Eri}}$  e no plasma  $c_{\text{CO}_2}^{\text{Pla}}$

$$c_{b,\text{CO}_2} = \varphi_{b,\text{CO}_2}(\mathbf{P}, \text{pH}(c_{b,\text{CO}_2})) = c_{\text{CO}_2}^{\text{Eri}} \frac{c_{\text{Hb}}}{c_{\text{Hb}}^{\text{Eri}}} + c_{\text{CO}_2}^{\text{Pla}} \left( 1 - \frac{c_{\text{Hb}}}{c_{\text{Hb}}^{\text{Eri}}} \right), \quad (3.47)$$

onde  $c_{\text{Hb}}$  é um parâmetro que determina a concentração de hemoglobina. A concentração total de  $\text{CO}_2$  nos eritrócitos,  $c_{\text{CO}_2}^{\text{Eri}}$ , é a soma das concentrações de bicarbonato  $[\text{HCO}_3^-]$  e do  $\text{CO}_2$  dissolvido nos eritrócitos, isto é

$$c_{\text{CO}_2}^{\text{Eri}} = [\text{HCO}_3^-] + \alpha_{\text{CO}_2}^{\text{Eri}} P_{\text{CO}_2}, \quad (3.48)$$

onde  $\alpha_{CO_2}^{Eri}$  é o coeficiente de dissociação de *Henry* para o  $CO_2$  nos eritrócitos. Se  $K_a$  é a constante de equilíbrio da reação (3.1) e  $[CO_2] = \alpha_{CO_2} P_{CO_2}$ , então temos que

$$[HCO_3^-] = \frac{K_a}{[H^+]} \alpha_{CO_2}^{Eri} P_{CO_2}. \quad (3.49)$$

Usando a igualdade  $K_a/[H^+] = 10^{pH-pK}$  na equação acima obtemos

$$[HCO_3^-] = \alpha_{CO_2}^{Eri} P_{CO_2} 10^{pH-pK}. \quad (3.50)$$

E combinando as equações (3.50) e (3.48) obtemos a concentração total de  $CO_2$  nos eritrócitos

$$c_{CO_2}^{Eri} = \alpha_{CO_2}^{Eri} P_{CO_2} \left( 1 + 10^{pH^{Eri}-pK^{Eri}} \right), \quad (3.51)$$

e de forma análoga, é possível calcular a concentração de  $CO_2$  no plasma

$$c_{CO_2}^{Pla} = \alpha_{CO_2}^{Pla} P_{CO_2} \left( 1 + 10^{pH-pK^{Pla}} \right) \quad (3.52)$$

onde  $\alpha_{CO_2}^{Pla}$  é a constante de dissociação de *Henry* do  $CO_2$  no plasma. E os valores de pH e pK (cologaritmo da constante de dissociação) nos eritrócitos e no plasma são dados por:

$$pK^{Eri} = 6,125 - \log_{10} \left( 1 + 10^{pH^{Eri}-7,84-0,06S_{O_2}} \right), \quad (3.53)$$

$$pH^{Eri} = 7,19 + 0,77(pH - 7,4) + 0,035(1 - S_{O_2}), \quad (3.54)$$

$$pK^{Pla} = 6,125 - \log_{10} \left( 1 + 10^{pH-8,7} \right), \quad (3.55)$$

e  $S_{O_2}$  é a saturação do oxigênio na hemoglobina tratado em detalhes a seguir.

### 3.2.5.2 Função de dissociação para o oxigênio

O modelo matemático que descreve a curva de dissociação do oxigênio foi obtida dos trabalhos [20, 21, 127] obtida empiricamente. Nesse modelo a concen-

tração total de oxigênio no sangue,  $c_{b,O_2}$ , é a soma do oxigênio dissolvido com a quantidade de hemoglobina saturada com oxigênio ou oxi-hemoglobina:

$$c_{b,O_2} = \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}, \text{pH}(c_{b,CO_2})) = \alpha_{O_2}P_{O_2} + c_{Hb}S_{O_2} \quad (3.56)$$

onde  $\alpha_{O_2}$  é a constante de solubilidade,  $P_{O_2}$  é pressão parcial de  $O_2$ ,  $c_{Hb}$  é a concentração de hemoglobina no sangue e  $S_{O_2}$  é a fração de hemoglobina saturada com oxigênio.

A saturação da hemoglobina é expressa como uma função do espaço de parâmetros: pressão dos gases  $P_{CO_2}$  e  $P_{O_2}$ , da temperatura do sangue  $T$ , do pH do sangue, da concentração de 2,3-fosfoglicerato  $c_{DPG}$  e das frações de hemoglobina fetal  $x_{Hbf}$ , hemoglobina glicada  $x_{Hi}$  além da fração de carbonil-hemoglobina  $x_{HbCO}$  que é a Hb ligada de forma irreversível ao monóxido de carbono. Assim, o modelo está composto pelas seguintes expressões para o cálculo da saturação da hemoglobina

$$S_{O_2}(\mathbf{P}) = \frac{1}{1 + e^{-y(\mathbf{P})}} \quad (3.57)$$

$$y(\mathbf{P}) = 1,875 + x(\mathbf{P}) - x_0(\mathbf{P}) + h(\mathbf{P}) \tanh(0,5343(x(\mathbf{P}) - x_0(\mathbf{P}))) \quad (3.58)$$

$$h(\mathbf{P}) = 3,5 + a(\mathbf{P}) \quad (3.59)$$

$$x(\mathbf{P}) = \log_{10}(P_{O_2}/kPa) \quad (3.60)$$

$$x_0(\mathbf{P}) = 1,946 + a(\mathbf{P}) + 0,055(T/^\circ\text{C} - 37) \quad (3.61)$$

$$\begin{aligned} a(\mathbf{P}) = & -0,72(\text{pH}(c_{b,CO_2}(\mathbf{P})) - 7,4) + 0,09 \log_{10}(P_{CO_2}/5,33kPa) \\ & + (0,07 - 0,03x_{Hbf})(c_{DPG}/\text{mol}/l - 5) \\ & - 0,368x_{HbCO} - 0,174x_{Hi} - 0,28x_{Hbf} \end{aligned} \quad (3.62)$$

onde  $\mathbf{P}$  é o vetor das pressões parciais dos gases  $CO_2$  e  $O_2$ .

### 3.3 Aproximação numérica do modelo

#### 3.3.1 Discretização temporal das equações do pulmão

As equações da mecânica pulmonar e do modelo de trocas gasosas no pulmão são discretizadas pelo esquema de Euler implícito, idêntico ao utilizado nas equações diferenciais ordinárias apresentadas no Capítulo 2, desde que as incógnitas relativas ao sistema de pressões de ar sejam resolvidas anteriormente em cada passo de tempo. Assim o seguinte esquema geral pode ser aplicado nas equações (3.8), (3.9), (3.20) e (3.21)

$$\frac{du}{dt} = h(p, g, u) \longrightarrow \frac{u^{n+1} - u^n}{\Delta t} = h(p, g^{n+1}, u^{n+1}) \quad (3.63)$$

onde  $u \in \{P_0, P_1, f_0, CO_2, f_0, O_2, f_1, CO_2, f_1, O_2\}$  e  $h = h(p, g, u)$  é uma função do espaço de parâmetros  $p$ , das fontes de pressão externas  $g = (U_m, U_t)$ , e da própria incógnita  $u$ , de acordo com o lado direito das equações (3.8), (3.9), (3.20) e (3.21).

#### 3.3.2 Equações de transporte no sangue

As equações de transporte dos gases no sangue apresentam características não lineares e a utilização do esquema implícito na discretização também implica na utilização de um método de ponto fixo para levar o sistema não linear a um equilíbrio.

##### 3.3.2.1 Transporte puro

As equações de governo para os compartimentos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 18, 16, 19 foram discretizadas como segue

$$\frac{V_b^{n+1} \mathbf{J}_b^{n+1, k}}{\Delta t} \mathbf{P}_o^{n+1, k+1} = \frac{V_b^{n+1} \mathbf{J}_b^{n+1, k}}{\Delta t} \mathbf{P}_o^n + Q_i^{n+1} \left( \mathbf{c}_b(\mathbf{P}_i^{n+1, k}) - \mathbf{c}_b(\mathbf{P}_o^{n+1, k}) \right), \quad (3.64)$$

onde  $\mathbf{P}_o^{n+1, k+1}$  é o vetor que contém os valores para as pressões de  $CO_2$  e  $O_2$  a ser determinado,  $\mathbf{P}_i^{n+1, k}$  é o valor conhecido, da iteração anterior, do vetor das pressões

parciais dos gases no sangue que entram no compartimento através do fluxo  $Q_i^{n+1}$ ,  $V_b^{n+1}$  é o volume de sangue no compartimento para o instante de tempo  $n + 1$ . As quantidades  $Q_i^{n+1}$  e  $V_b^{n+1}$  são conhecidos após ter resolvido o sistema cardiovascular em um passo anterior (ver Capítulo 2).  $\mathbf{J}_b^{n+1,k}$  é a matriz jacobiana das função de dissociação dos gases avaliada na iteração anterior do passo de tempo atual

$$\mathbf{J}_b = \begin{bmatrix} \frac{\partial c_{b,CO_2}}{\partial P_{CO_2}} & \frac{\partial c_{b,CO_2}}{\partial P_{O_2}} \\ \frac{\partial c_{b,O_2}}{\partial P_{CO_2}} & \frac{\partial c_{b,O_2}}{\partial P_{O_2}} \end{bmatrix}. \quad (3.65)$$

### 3.3.2.2 Capilares pulmonares

Para o compartimento dos capilares pulmonares, bloco 4 da Figura 3.4, temos a seguinte forma discreta

$$\left( \frac{V_b^{n+1} \mathbf{J}_b^{n+1,k}}{\Delta t} + \kappa \right) \mathbf{P}_o^{n+1,k+1} - \kappa \mathbf{P}_A^{n+1,k+1} = \frac{V_b^{n+1} \mathbf{J}_b^{n+1,k}}{\Delta t} \mathbf{P}_o^n + Q_i^{n+1} \left( \mathbf{c}_b(\mathbf{P}_i^{n+1,k}) - \mathbf{c}_b(\mathbf{P}_o^{n+1,k}) \right) \quad (3.66)$$

onde  $\mathbf{P}_o^{n+1,k+1}$  representa o vetor com as pressões parciais dos gases  $CO_2$  e  $O_2$  no compartimento dos capilares pulmonares a serem determinadas,  $\mathbf{P}_A$  é o vetor das pressões parciais dos gases no ar dos alvéolos, e  $\mathbf{P}_i$ ,  $Q_i$ ,  $V_b$  foram introduzidos anteriormente e  $\kappa$  é a matriz dos coeficientes de difusão para a membrana hematoalveolar da (3.19).

### 3.3.2.3 Capilares sistêmicos

No modelo aqui construído, os capilares sistêmicos são descritos pelos compartimentos 9, 11, 12, 15, 17, de acordo com a Figura 3.4. Nesses compartimentos o esquema para a discretização das equações é o seguinte

$$\frac{\tilde{\mathbf{J}}_{bt}^{n+1,k}}{\Delta t} \mathbf{P}_o^{n+1,k+1} = \frac{\tilde{\mathbf{J}}_{bt}^{n+1,k}}{\Delta t} \mathbf{P}_o^n + Q_i^{n+1} \left( \mathbf{c}_b(\mathbf{P}_i^{n+1,k}) - \mathbf{c}_b(\mathbf{P}_o^{n+1,k}) \right) + \mathbf{M}, \quad (3.67)$$

onde  $\mathbf{P}_o^{n+1,k+1}$  é o vetor de pressões parciais de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  nos compartimentos relativos aos capilares sistêmicos,  $\tilde{\mathbf{J}}_{bt} = V_b \mathbf{J}_b + V_t \mathbf{J}_t$ , sendo  $\mathbf{J}_b$  dada pela equação (3.65) e  $\mathbf{J}_t$  como segue

$$\mathbf{J}_t = \begin{bmatrix} \frac{\partial c_{t,\text{CO}_2}}{\partial P_{\text{CO}_2}} & \frac{\partial c_{t,\text{CO}_2}}{\partial P_{\text{O}_2}} \\ \frac{\partial c_{t,\text{O}_2}}{\partial P_{\text{CO}_2}} & \frac{\partial c_{t,\text{O}_2}}{\partial P_{\text{O}_2}} \end{bmatrix}. \quad (3.68)$$

### 3.3.3 Cálculo do pH, curvas de dissociação e tangentes

Nesta seção detalharemos o cálculo do pH no sangue, das pressões parciais dos gases a partir das curvas de dissociação e das derivadas destas curvas de dissociação.

#### 3.3.3.1 Cálculo do pH

O pH é o logaritmo negativo da concentração de íons de hidrogênio, e seu valor é necessário para o cálculo das concentrações de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  no sangue em função das pressões parciais desses gases. No modelo, o pH do sangue é obtido a partir da concentração total de dióxido de carbono no sangue:

$$\text{pH}(c_{b,\text{CO}_2}) = -\log([\text{H}^+]), \quad (3.69)$$

e a concentração de íons de hidrogênio  $[\text{H}^+]$  é obtida pela solução do polinômio

$$0 = [\text{H}^+]^3 + a_2[\text{H}^+]^2 + a_1(c_{b,\text{CO}_2})[\text{H}^+] + a_0(c_{b,\text{CO}_2}). \quad (3.70)$$

Se fixamos a concentração de  $\text{CO}_2$  podemos definir uma nova função que depende apenas de  $[\text{H}^+]$

$$g([\text{H}^+]) = [\text{H}^+]^3 + a_2[\text{H}^+]^2 + a_1[\text{H}^+] + a_0. \quad (3.71)$$

Aplicando-se o método de *Newton-Raphson* podemos encontrar as raízes do polinômio  $g([\text{H}^+]) = 0$ , por sucessivas aproximações através da expressão

$$[\text{H}^+]^{m+1} = [\text{H}^+]^m - \frac{g([\text{H}^+]^m)}{g'([\text{H}^+]^m)} \quad (3.72)$$

até que  $|g([\text{H}^+]^{m+1}) - g([\text{H}^+]^m)| < \epsilon_{pH}$ . Onde  $\epsilon_{pH}$  é o critério de convergência e o valor inicial da concentração de íons  $[\text{H}^+]$ ,  $[\text{H}^+]^0$ , é escolhido próximo ou dentro da faixa fisiológica. Detalhes da implementação estão dados no Apêndice B, Seção B.7, linhas 75 e 649.

### 3.3.3.2 Cálculo da concentração de $\text{CO}_2$

Um dos problemas do modelo para as curvas de dissociação é encontrar o valor de  $c_{b,\text{CO}_2}$ . Segundo [20], pag. 80, a solução existe e uma aproximação pode ser obtida pela seguinte equação implícita

$$c_{b,\text{CO}_2} = \varphi_{b,\text{CO}_2}(\mathbf{P}, \text{pH}(c_{b,\text{CO}_2})), \quad \mathbf{P} = (P_{\text{CO}_2}, P_{\text{O}_2}). \quad (3.73)$$

Aplicando-se o método de *Newton-Raphson* para um  $\mathbf{P}$  fixo obtemos a sequência de iterações

$$c_{b,\text{CO}_2}^{m+1} = c_{b,\text{CO}_2}^m - \frac{\varphi_{b,\text{CO}_2}(\text{pH}(c_{b,\text{CO}_2}^m)) - c_{b,\text{CO}_2}^m}{\varphi'_{b,\text{CO}_2}(\text{pH}(c_{b,\text{CO}_2}^m)) - 1} \quad (3.74)$$

até que  $|c_{b,\text{CO}_2}^{m+1} - c_{b,\text{CO}_2}^m| < \epsilon_{\text{CO}_2}$ . Onde o termo  $\varphi'_{b,\text{CO}_2}(\text{pH}(c_{b,\text{CO}_2}^m))$  é obtido numericamente conforme código linha 387, Apêndice B, Seção B.7. A condição inicial pode ser  $c_{b,\text{CO}_2}^0 = 22 \text{ mmol/L}$ , ou qualquer valor na faixa fisiológica pode ser usado.

Com o valor de  $c_{b,\text{CO}_2}$  e do pH as concentrações de  $\text{CO}_2$  nos eritrócitos, no plasma e nos tecidos podem ser obtidas explicitamente. A concentração de dióxido de carbono nos eritrócitos é calculada pela equação (3.51) e no plasma pela equação (3.52). Para os tecidos assumimos o mesmo valor da concentração no plasma sanguíneo.

### 3.3.3.3 Cálculo da concentração de $\text{O}_2$

As concentrações de oxigênio nos eritrócitos e no plasma são obtidas diretamente quando conhecemos o valor do pH. No plasma e nos tecidos a concentração é obtida pela lei de *Henry* da solubilidade dos gases, a concentração total no sangue é calculada pela equação (3.56). Para os eritrócitos a concentração é calculada

através da saturação (3.57). Assumimos também para o oxigênio o equilíbrio entre a concentração do plasma sanguíneo e dos tecido biológicos.

### 3.3.3.4 Cálculo da tangente $\mathbf{J}_b$

O outro problema relacionado com as curvas de dissociação é encontrar as derivadas parciais,  $\frac{\partial \mathbf{c}_b}{\partial \mathbf{P}}$ . Mesmo sem uma função explícita para  $c_{b,CO_2}$ , podemos encontrar estas derivadas analiticamente através da diferenciação de uma função implícita. Generalizando e reordenando a equação (3.73) para os dois gases temos

$$\mathbf{F}(\mathbf{P}, \mathbf{c}_b(\mathbf{P})) = \mathbf{0}, \quad (3.75)$$

e na forma expandida

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} F_1 \\ F_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}, \text{pH}(c_{b,CO_2})) - c_{b,CO_2} \\ \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}, \text{pH}(c_{b,CO_2})) - c_{b,O_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (3.76)$$

A diferenciação é dada por

$$\frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{P}} + \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{c}_b} \frac{\partial \mathbf{c}_b}{\partial \mathbf{P}} = \mathbf{0}. \quad (3.77)$$

Isolando o termo  $\frac{\partial \mathbf{c}_b}{\partial \mathbf{P}}$  quando  $\frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{c}_b}$  é avaliado em  $(\mathbf{P}, \mathbf{c}_b)$  temos

$$\frac{\partial \mathbf{c}_b}{\partial \mathbf{P}} = \left( \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{c}_b} \right)^{-1} \left( - \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{P}} \right). \quad (3.78)$$

As derivadas de  $\mathbf{F}$  com respeito  $\mathbf{c}_b$  são

$$\begin{aligned} \left[ \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{c}_b} \right] &= \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,CO_2}} - 1 & \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,O_2}} \\ \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,CO_2}} & \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,O_2}} - 1 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,CO_2}} - 1 & 0 \\ \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,CO_2}} & -1 \end{bmatrix}, \end{aligned} \quad (3.79)$$

e a inversa tem a seguinte forma

$$\left[ \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{c}_b} \right]^{-1} = \begin{bmatrix} A_b & 0 \\ \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,CO_2}} A_b & -1 \end{bmatrix}, \quad (3.80)$$

onde

$$A_b = \left( \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,CO_2}} - 1 \right)^{-1}. \quad (3.81)$$

Inserindo a equação (3.80) em (3.78) temos

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbf{c}_b}{\partial \mathbf{P}} &= - \begin{bmatrix} A_b & 0 \\ \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,CO_2}} A_b & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial P_{CO_2}} & \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial P_{O_2}} \\ \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial P_{CO_2}} & \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial P_{O_2}} \end{bmatrix} \\ &= - \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial P_{CO_2}} A_b & \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial P_{O_2}} A_b \\ \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial P_{CO_2}} B - \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial P_{CO_2}} & \frac{\partial \varphi_{b,CO_2}}{\partial P_{O_2}} B - \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial P_{O_2}} \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (3.82)$$

onde

$$B = \frac{\partial \varphi_{b,O_2}}{\partial \text{pH}} \frac{\partial \text{pH}}{\partial c_{b,CO_2}} A_b. \quad (3.83)$$

Por fim, todas as derivadas dessa seção são obtidas analiticamente e detalhes sobre a sua forma estão no código do Apêndice B, Seção B.7.

### 3.3.3.5 Cálculo da tangente $\mathbf{J}_t$

As técnicas utilizadas na seção anterior também se aplicam ao cálculo de  $\mathbf{J}_t$ . Porém, nos tecidos a dissociação do oxigênio independe do dióxido de carbono e do pH. Além disso, a dissociação do  $\text{CO}_2$  é independente do  $\text{O}_2$ . Logo a matriz  $\frac{\partial \mathbf{c}_t}{\partial \mathbf{P}}$  é

$$\frac{\partial \mathbf{c}_t}{\partial \mathbf{P}} = - \begin{bmatrix} \frac{\partial \varphi_{t,CO_2}}{\partial P_{CO_2}} A_t & 0 \\ 0 & -\frac{\partial \varphi_{t,O_2}}{\partial P_{O_2}} \end{bmatrix}, \quad (3.84)$$

onde  $\varphi_{t,CO_2}$  e  $\varphi_{t,O_2}$  são as funções de dissociação de  $CO_2$  e  $O_2$  nos tecidos e  $A_t$  é definida como segue

$$A_t = \left( \frac{\partial \varphi_{t,CO_2}}{\partial pH} \frac{\partial pH}{\partial c_{t,CO_2}} - 1 \right)^{-1}. \quad (3.85)$$

### 3.3.4 Solução do problema da mecânica pulmonar

As equações que descrevem o comportamento da pressão do ar no pulmão, equações (3.8) e (3.9) discretizadas segundo o esquema numérico equação (3.63), resultam no seguinte sistema linear

$$\mathbf{A}_p \mathbf{x}_p^{n+1} = \mathbf{b}_p^n. \quad (3.86)$$

Onde o índice subscrito  $p$  indica que o sistema linear corresponde ao pulmão,  $n+1$  é o passo de tempo atual e  $n$  o passo de tempo anterior. Mais detalhes sobre as estruturas de  $\mathbf{A}_p$ ,  $\mathbf{x}_p^{n+1}$  e  $\mathbf{b}_p^n$  podem ser vistos no Apêndice B, Seção B.6.1.

### 3.3.5 Solução do problema de transporte de gases

O sistema não linear que descreve as pressões parciais dos gases nos 21 compartimentos é formado por 42 equações: 10 equações do tipo transporte e difusão nos tecidos (equação (3.67)), 2 expressões de transporte e difusão no pulmão (expressão (3.66)), 26 equações de transporte puro (equação (3.64)) e 4 para descrever os gases nos compartimentos pulmonares (versão discretizada das equações (3.20) e (3.21)). A solução é via iterações de ponto-fixo até que um critério de convergência seja satisfeito, repetindo-se o processo para cada instante de tempo  $n$ . Com essa técnica numérica o problema não linear é transformado em uma forma linear como segue

$$\mathbf{A}_r^{n+1,k} \mathbf{x}_r^{n+1,k+1} = \mathbf{b}_r^n. \quad (3.87)$$

Para maiores detalhes sobre as estruturas de  $\mathbf{A}_r^{n+1,k}$ ,  $\mathbf{x}_r^{n+1,k+1}$  e  $\mathbf{b}_r^n$  consulte o Apêndice B, Seção B.6.2.

### 3.4 Resultados numéricos

#### 3.4.1 Traçados teóricos das curvas de dissociação e pH

Nesta seção mostraremos os resultados numéricos gerados pela implementação computacional dos modelos para as curvas de dissociação. Parte dos resultados são comparados com os resultados de outros modelos teóricos propostos por [2] e [129], no último caso o modelo foi empregado também em [146].

Na Figura 3.5(a) temos o comportamento da dissociação do gás carbônico no sangue em função da pressão parcial desse gás para distintos modelos incluindo detalhes sobre o efeito *Haldane*. A Figura 3.5(b) ilustra o comportamento do pH do sangue em função da concentração de CO<sub>2</sub>.

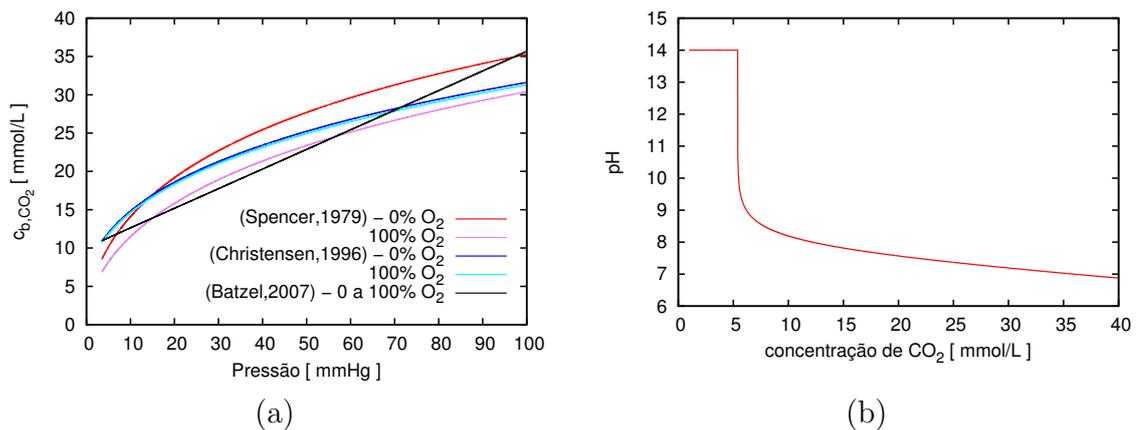


Figura 3.5: Curvas de dissociação do gás carbônico no sangue e pH: (a) curvas teóricas de dissociação do CO<sub>2</sub>; (b) variação do pH do sangue em função do CO<sub>2</sub>.

As curvas da dissociação de CO<sub>2</sub> no sangue obtidas pelo modelo empírico de [129] (linhas vermelha e magenta), reproduzem melhor o efeito *Haldane* porém os traçados obtidos não representam soluções de um modelo com sentido fisiológico, pois são apenas regressões não lineares de dados fornecidos por outro modelo [98]. Os traçados em azul e ciano, [20], foram obtidos pela solução das equações da Seção 3.2.5.1 e apresentam um modesto efeito *Haldane*. Por último, o traçado na cor preta corresponde ao trabalho de [2], e representa uma regressão linear das curvas de dissociação do CO<sub>2</sub>.

Para as curvas de dissociação do oxigênio no sangue há um melhor consenso

entre os modelos conforme ilustra a Figura 3.6(a). Os modelos de [129], linhas vermelha e magenta, e de [20], linhas azul e ciano, são muito próximas e ambos reproduzem bem o efeito *Bohr*<sup>4</sup>. Já o modelo de [2] não contempla esse fenômeno. A figura 3.6(b) ilustra o comportamento da saturação da Hb em função da pressão parcial de O<sub>2</sub>.

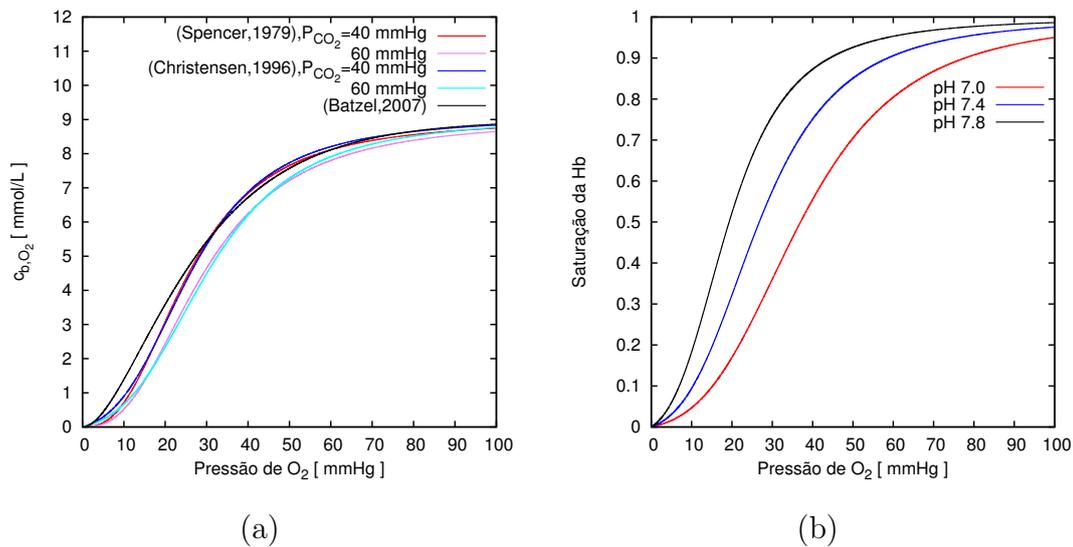


Figura 3.6: Dissociação do gás oxigênio no sangue: (a) curvas teóricas de dissociação do O<sub>2</sub>; (b) saturação da hemoglobina por O<sub>2</sub>, modelo de [20].

### 3.4.2 Traçados do modelo cardiorrespiratório sem pulmão

Nesta seção ilustraremos alguns gráficos que representam a solução do modelo respiratório aqui proposto acoplado ao modelo do sistema cardiovascular humano descrito no capítulo anterior. Os resultados obtidos aqui são comparados com aqueles reportados em [20], salientando que neste último trabalho os fluxos de sangue e volumes de sangue são parâmetros fixos, não havendo acoplamento a um modelo do sistema cardiovascular que apresente o caráter pulsátil da circulação como feito neste trabalho.

Antes de apresentarmos os resultados é necessário detalhar as condições simuladas. Nestes primeiros testes removemos a influência do modelo do pulmão

<sup>4</sup> Aumento da tendência do oxigênio deixar a hemoglobina devido ao aumento da concentração do dióxido de carbônico.

no modelo do sistema respiratório e cardiovascular. Para isso foram fixados os valores de pressão parcial de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  no ar dos alvéolos em  $P_{\text{CO}_2} = 40\text{mmHg}$  e  $P_{\text{O}_2} = 100\text{mmHg}$ , elevando os coeficientes de permeabilidades da membrana hematopulmonar  $\kappa = 75000 \text{ mmol/s/mmHg}$  forçando assim a condição de equilíbrio fisiológico para os gases na circulação arterial. As taxas metabólicas para os tecidos foram calculadas em função dos coeficientes de extração de oxigênio. Para o coração utilizamos  $E_{h,\text{O}_2} = 0,6$  e para os demais tecidos  $E_{p,\text{O}_2} = 0,3$ , e o coeficiente respiratório é  $\dot{V}_{\text{CO}_2}/\dot{V}_{\text{O}_2} = 0,84$ . A condição inicial para as pressões dos gases, em todos os compartimentos contendo sangue, foi de  $75 \text{ mmHg}$  para ambos os gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$ , o que representa um ponto distante da condição fisiológica de equilíbrio.

Os objetivos destas simulações são os seguintes: (a) verificar possíveis diferenças entre a implementação de referência do sistema respiratório e o modelo cardiorrespiratório acoplado aqui construído, (b) determinar a condição de equilíbrio do modelo e (c) relacionar os valores obtidos com o estado fisiológico real do sistema cardiorrespiratório humano.

Na Figura 3.7(a) temos o comportamento do modelo do sistema respiratório em relação ao  $\text{CO}_2$  nos compartimentos pulmonares, câmaras do coração, sistema arterial e veia cava obtido pelo modelo de [20] e na Figura 3.7(b) os valores relativos ao modelo cardiorrespiratório proposto aqui. Para a notação empregada nos índices veja a Figura 2.4 ou a Tabela B.5 no Apêndice B.

Analisando a Figura 3.7 é possível observar a existência de diferenças principalmente nos perfis das curvas de pressão parcial de  $\text{CO}_2$  no átrio esquerdo  $P_{la,\text{CO}_2}$ , no ventrículo esquerdo  $P_{lv,\text{CO}_2}$  e nas artérias sistêmicas  $P_{sa,\text{CO}_2}$ . As flutuações nessas curvas estão relacionadas com a pulsatilidade do escoamento de sangue. Quando o fluxo de sangue é zero a concentração de  $\text{CO}_2$  se mantém inalterada dentro do compartimento, e quando há fluxo de sangue com uma concentração de  $\text{CO}_2$  diferente da concentração dentro do compartimento há variações na concentração interna até que a mesma se iguale à concentração no fluxo de entrada. Logo, se o fluxo de entrada é pulsátil a variação da concentração também será.

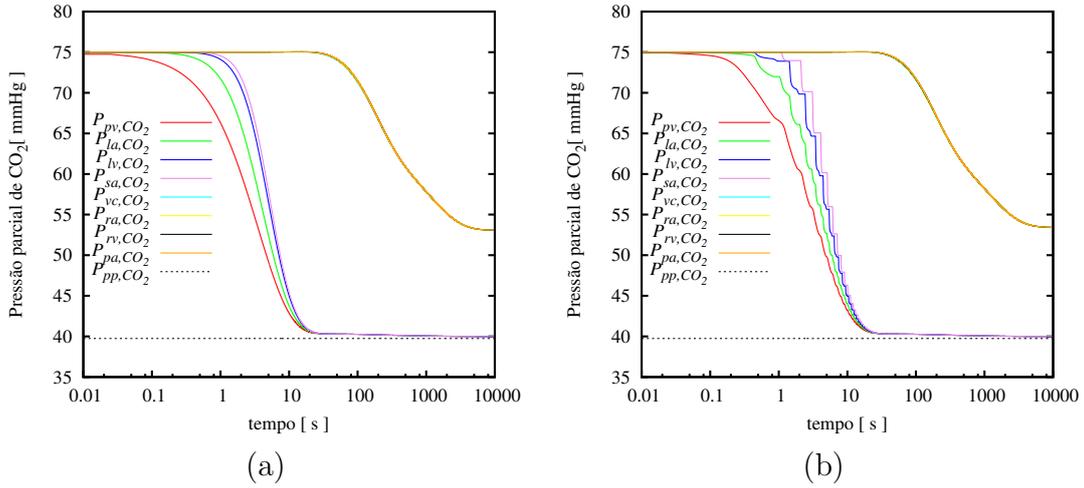


Figura 3.7: Curvas das pressões parciais de  $\text{CO}_2$  nos compartimentos de transporte e capilares pulmonares: (a) modelo respiratório de [20]; (b) modelo cardiorespiratório com fluxo de sangue pulsátil aqui proposto.

Em relação ao comportamento geral, incluído o ponto de estabilidade alcançado para os dois modelos, não temos diferenças significativas e os valores de equilíbrio estão muito próximos da condição fisiológica de repouso reportada em [35], que corresponde a um valor de pressão parcial de  $\text{CO}_2$  arterial de 40 mmHg e venosa de 53 mmHg. Note que a concentração de equilíbrio para as variáveis com os índices  $vc, ra, rv$  e  $pa$  é um valor mais alto pois os capilares sistêmicos se comportam como uma fonte de  $\text{CO}_2$ .

Na Figura 3.8 está ilustrado o comportamento do  $\text{CO}_2$  nos compartimentos arteríolas/capilares (linhas cheias) e nas veias dos tecidos biológicos (linha tracejada). A diferença visual se concentra nos traçados correspondentes ao coração (curva com índice  $hp$ ) que apresenta oscilações na Figura 3.8(b) ausentes na Figura 3.8(a). Esse comportamento pode ser explicado pela alta taxa de produção de  $\text{CO}_2$  imposto no compartimento das coronárias e os volumes relativamente baixos de tecido quanto de sangue aliado a um fluxo de sangue proporcionalmente baixo e com característica pulsátil. Note o efeito semelhante, porém de menor intensidade, nos tecidos biológicos do cérebro (curva com índice  $bp$ ) na marca de 10 segundos. Quanto aos pontos de equilíbrio temos que a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  no coração, na condição de repouso, é de aproximadamente 68 mmHg e nos demais tecidos é de

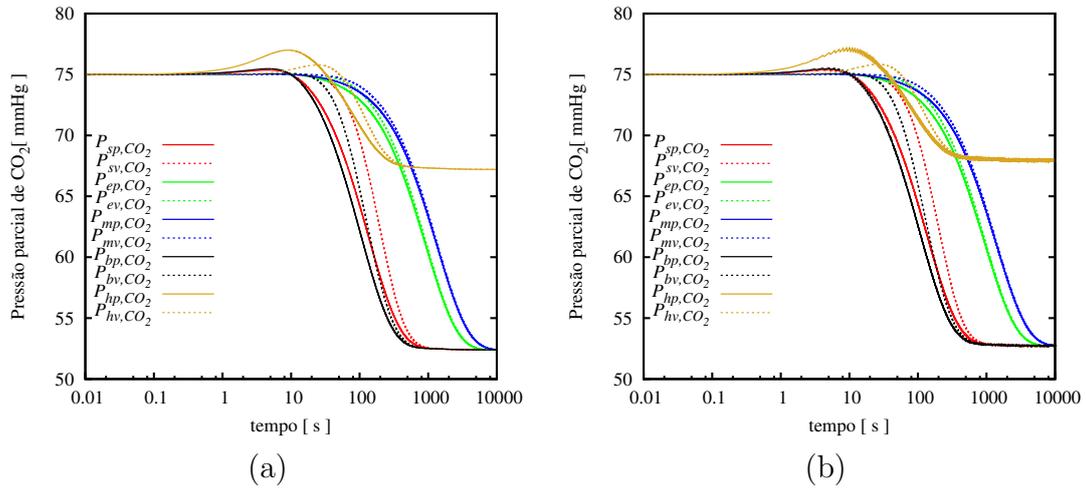


Figura 3.8: Curvas de pressão parcial de  $\text{CO}_2$  nos compartimentos dos órgãos: (a) modelo respiratório de [20]; (b) modelo cardiorespiratório com fluxo de sangue pulsátil aqui proposto.

aproximadamente 53 mmHg. Esses dois valores são consequências de dois valores distintos para o coeficiente de extração de oxigênio utilizado no modelo.

As Figuras 3.9 e 3.10 ilustram o comportamento para os dois modelos que estamos comparando, em relação ao oxigênio, e para os mesmos compartimentos arteriais e venosos discutidos no parágrafo anterior. Na Figura 3.9 se apresentam

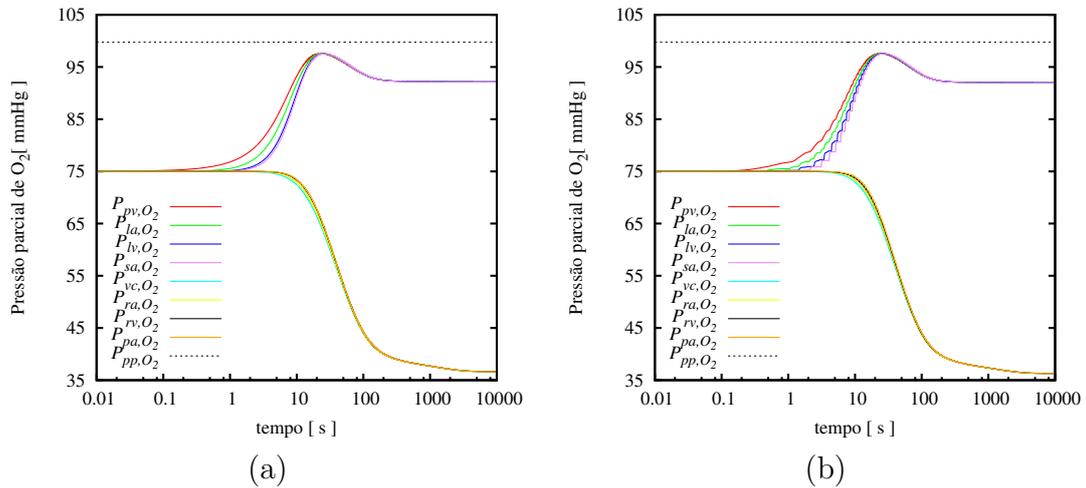


Figura 3.9: Curvas das pressões parciais de  $\text{O}_2$  nos compartimentos de transporte e capilares pulmonares: (a) modelo respiratório de [20]; (b) modelo cardiorespiratório com fluxo de sangue pulsátil aqui proposto.

as trajetórias para os dois sistemas até atingirem o estado estacionário. Os pontos de equilíbrio para a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial é de aproxima-

damente 92 mmHg e para a circulação venosa é de 37 mmHg, lembrando que o consumo total de oxigênio é de 304 mL/min. Estes valores estão um pouco abaixo do esperado segundo o Atlas de Fisiologia [35] página 107 que informa um valor de 95 mmHg para o oxigênio no sangue arterial e de 40 mmHg no sangue venoso. As oscilações nos traçados  $P_{la,O_2}$ ,  $P_{lv,O_2}$  e  $P_{sa,O_2}$  seguem a mesma hipótese para o dióxido de carbono nesses compartimentos.

Por fim, a Figura 3.10 traz o comportamento das variáveis de estado para o oxigênio nos compartimentos relativos aos tecidos biológicos. Ali podemos perceber dois pontos distintos de equilíbrio para os valores de pressão parcial de  $O_2$  relacionados diretamente aos dois valores para os coeficientes de extração de oxigênio, 0,6 para o coração e 0,3 para os demais órgãos o que demonstra uma resposta consistente dos modelos. No gráfico da Figura 3.10(b) percebemos que existem

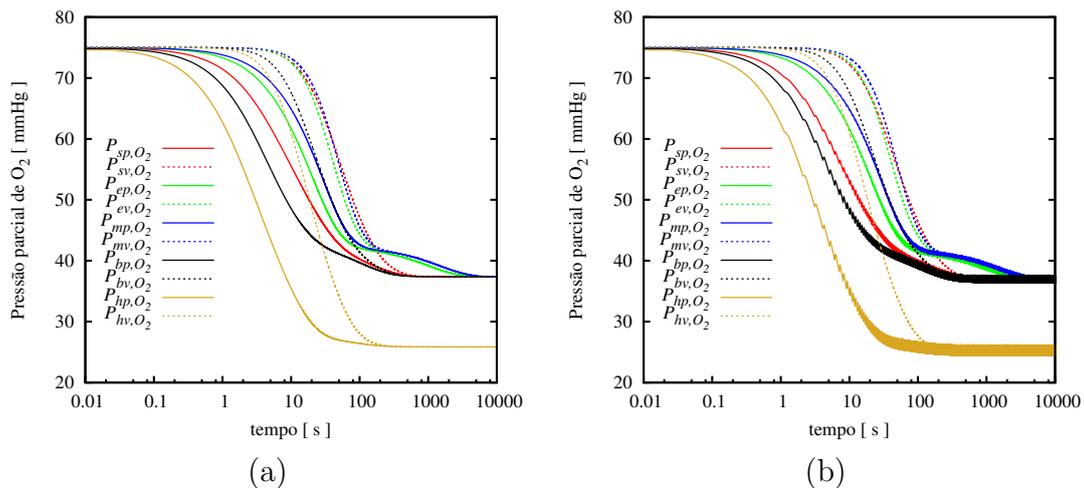


Figura 3.10: Curvas de pressão parcial de  $O_2$  nos compartimentos dos órgãos: (a) modelo respiratório de [20]; (b) modelo cardiorespiratório com fluxo de sangue pulsátil aqui proposto.

oscilações proporcionalmente maiores nas pressões parciais de  $O_2$  em relação às existentes nas de  $CO_2$  em todos os compartimentos relativos às arteríolas/capilares e que aparecem muito atenuadas nos respectivos compartimentos venosos. Para uma referência sobre os índices veja a Figura 3.4. Isso se deve ao fato da concentração total de  $O_2$  no sangue ser aproximadamente 1/3 da concentração molar de  $CO_2$  e do fluxo de sangue apresentar elevada pulsatilidade na entrada dos

compartimentos arteríolas/capilares.

### 3.4.3 Traçados do modelo cardiorrespiratório com pulmão

Os resultados desta seção foram obtidos com três sistemas acoplados: o modelo do sistema cardiovascular, o modelo do sistema respiratório e o modelo do pulmão. As condições do experimento numérico são iguais aos da simulação que gerou os resultados da Seção 3.4.2 porém o valor da membrana hemato pulmonar assume um valor padrão com significado físico mais realista que no caso anterior (Apêndice B, Seção B.4). A principal diferença é a presença do pulmão o qual é responsável por estabelecer o equilíbrio entre os gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  dissolvidos no ar dos alvéolos e no volume de sangue no compartimento dos capilares pulmonares.

A Figura 3.11(a) apresenta os traçados para o dióxido de carbono nos vasos arteriais sistêmicos, vasos venosos sistêmicos e circulação pulmonar obtidos com o modelo cardiorrespiratório acoplado ao modelo do pulmão. Esses traçados são comparáveis aos dados ilustrados nas Figuras 3.7(a) e 3.7(b). As diferenças mais significativas são que no modelo com pulmão temos uma característica pulsátil na pressão parcial de  $\text{CO}_2$  no compartimento dos capilares pulmonares imposta pelo fenômeno de inspiração e expiração. Temos também uma dinâmica mais lenta em todas as curvas de  $\text{CO}_2$  devido à presença da barreira hemato pulmonar que limita a saída do dióxido de carbono do sistema. O modelo prediz um comportamento coerente pois o valor de equilíbrio para o  $\text{CO}_2$  na circulação venosa é muito próximo ao valor encontrado nos traçados da Figura 3.7. Nos tecidos, o comportamento do dióxido de carbono (Figura 3.11(b)) apresenta uma dinâmica mais lenta, porém compatível com os dados das Figuras 3.8(a) e 3.8(b).

Os traçados dos níveis de oxigênio correspondentes aos vasos arteriais sistêmicos, vasos venosos sistêmicos e circulação pulmonar estão na Figura 3.12(a) e para os capilares sistêmicos na Figura 3.12(b). Comparando esses dados com as Figuras 3.9(a) e 3.9(b) percebemos novamente a pulsatilidade na pressão parcial de  $\text{O}_2$  nos capilares pulmonares devido à periodicidade da inspiração e expiração e

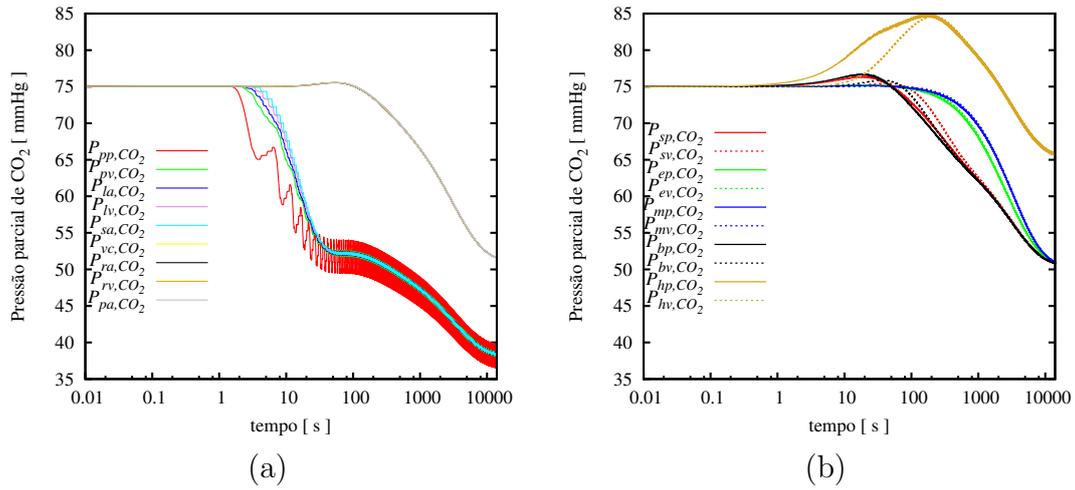


Figura 3.11: Curvas de pressão parcial de CO<sub>2</sub> do modelo com pulmão: (a) vasos arteriais sistêmicos, venosos sistêmicos e circulação pulmonar; (b) capilares sistêmicos.

uma dinâmica um pouco mais lenta em todas as outras variáveis. Porém, o comportamento dos sistemas em relação ao O<sub>2</sub> nos vasos não difere qualitativamente entre os modelos, e o comportamento do O<sub>2</sub> na circulação periférica é muito similar ao encontrado na Figura 3.10 mesmo com o modelo do pulmão acoplado, pois a barreira hemato pulmonar não constitui um limitante para a saturação da hemoglobina por oxigênio no compartimento dos capilares pulmonares.

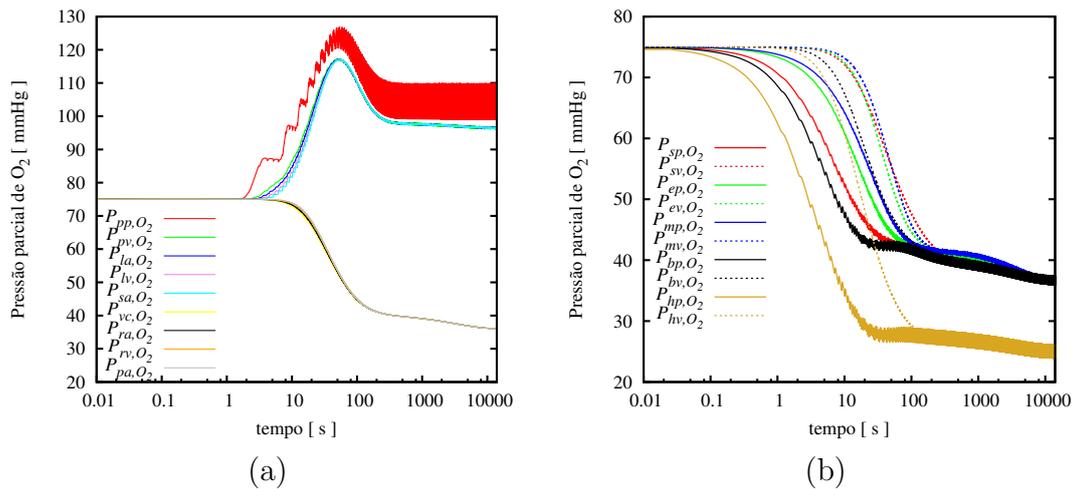


Figura 3.12: Curvas de pressão parcial de O<sub>2</sub> do modelo com pulmão: (a) vasos arteriais sistêmicos, venosos sistêmicos e circulação pulmonar; (b) capilares sistêmicos.

Na Figura 3.13 temos em detalhes o comportamento dos gases CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>

nos capilares pulmonares, artérias sistêmicas, tecido muscular e veia cava para os modelos cardiorrespiratórios com e sem sistema pulmonar. A diferença mais ex-

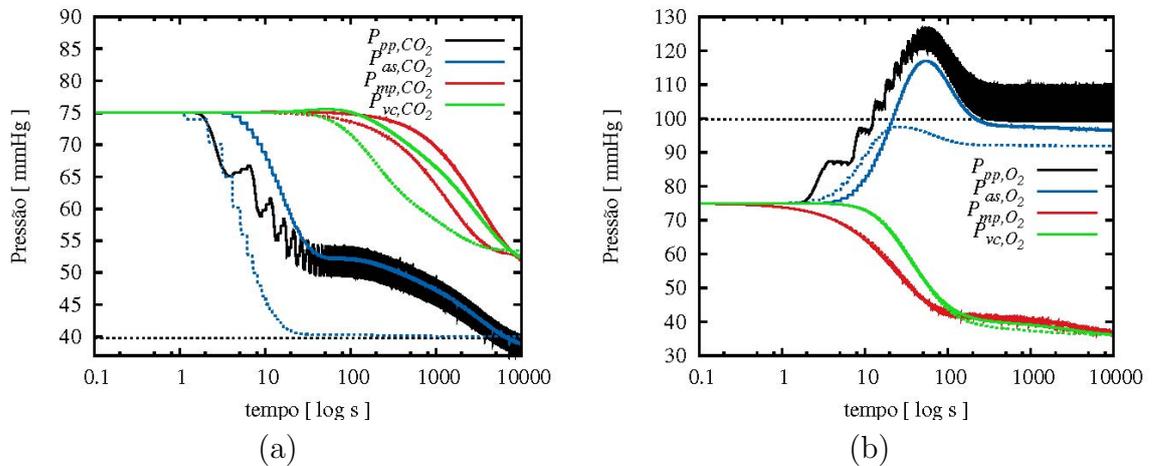


Figura 3.13: Curvas de pressão parcial de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> para os capilares pulmonares  $P_{pp}$ , artérias sistêmicas  $P_{as}$ , tecido muscular  $P_{mp}$  e veia cava  $P_{vc}$  dos modelos com pulmão (linha contínua) e sem pulmão (linha tracejada): (a) comportamento do CO<sub>2</sub>; (b) comportamento do O<sub>2</sub>.

pressiva está nos traçados dos capilares pulmonares para ambos os gases  $P_{pp,CO_2}$  e  $P_{pp,O_2}$ . Para os dois modelos é esperado um equilíbrio das pressões parciais de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> entre o compartimento dos capilares pulmonares e o compartimento dos alvéolos. Porém no modelo sem pulmão as pressões dos gases são mantidas inalteradas e o compartimento dos capilares pulmonares equilibra com o valor prescrito. Já no modelo com pulmão as pressões parciais dos dois gases nos compartimentos alvéolos e pulmão dependem tanto das pressões parciais dos gases na atmosfera quanto das pressões desses mesmos gases no sangue do compartimento dos capilares pulmonares. Isso também explica por que a dinâmica, no modelo com pulmão, sofre um retardo, assim como as oscilações em  $P_{pp,CO_2}$  e  $P_{pp,O_2}$ , as quais são devidas aos períodos de inspiração e expiração.

Detalhes das pressões parciais para o gás carbônico e o oxigênio nos dois compartimentos do pulmão e o estado do oxigênio nos capilares pulmonares e nas veis pulmonares estão nos traçados da Figura 3.14. No compartimento de transporte do pulmão as pressões dos gases oscilam entre os valores encontrados na atmosfera e dentro dos alvéolos, traçados vermelho (CO<sub>2</sub>) e verde (O<sub>2</sub>) com

transições suaves no início da expiração e início da inspiração. Na Figura 3.15 estão ilustradas as correspondentes variações dos volumes do compartimento de transporte  $V_0$  e do compartimento alveolar  $V_1$ .

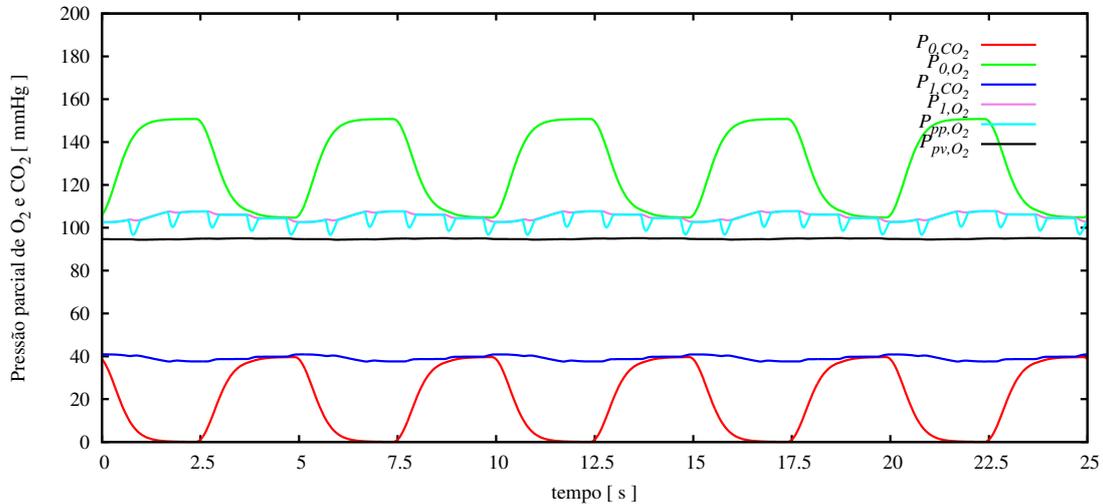


Figura 3.14: Perfil das pressões  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  no modelo do pulmão e os correspondentes traçados de  $\text{O}_2$  nos capilares pulmonares e nas veias pulmonares no sangue para o modelo do sistema cardiovascular e respiratório.

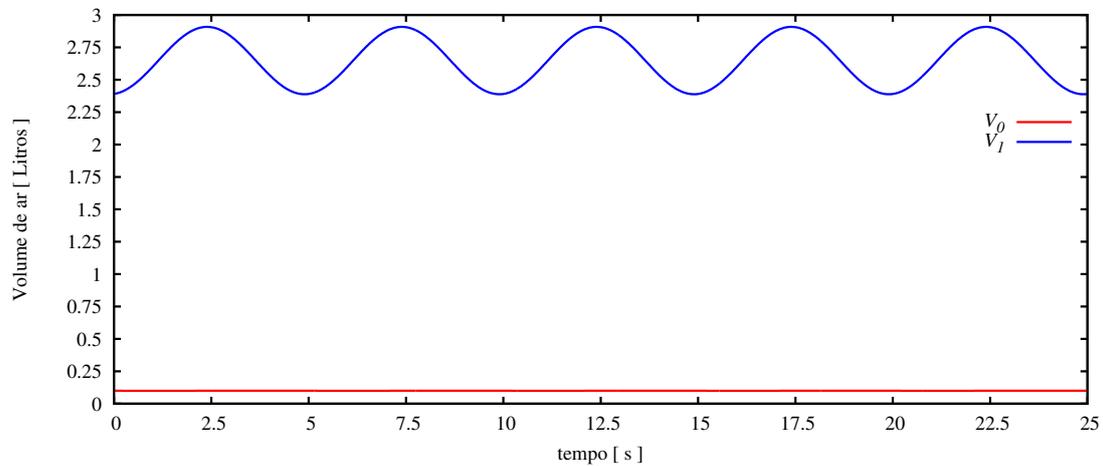


Figura 3.15: Comportamento dos volumes de ar no modelo do pulmão, compartimentos de transporte  $V_0$  e difusão  $V_1$ .

Voltando à Figura 3.13, vemos os traçados em azul,  $P_{1,\text{CO}_2}$ , e magenta  $P_{1,\text{O}_2}$  que representam a pressão parcial do  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  no interior dos alvéolos do modelo, respectivamente. Note que as oscilações são muito atenuadas, comportamento típico esperado. O traçado em ciano,  $P_{pp,\text{O}_2}$  representa a pressão parcial do oxigênio

no sangue dos capilares pulmonares. Observe que esse traçado apresenta duas componentes oscilatórias: uma relacionada com o período respiratório e a outra apresenta uma pulsatilidade igual à do período cardíaco. Se tomarmos um período dessa oscilação constatamos que a perturbação dura aproximadamente 1/3 do período, o que indica que este é o tempo necessário para que as pressões de oxigênio no ar dos alvéolos e no sangue dos capilares se equilibrem.

### 3.4.4 Erro de discretização e custo computacional

O estudo do erro de discretização e os respectivos custos computacionais podem ser vistos na Figura 3.16. Na Figura 3.16(a) temos o comportamento do erro para quatro escolhas de  $\Delta t$  no cálculo das pressões parciais dos gases no sistema respiratório e no pulmão. E na Figura 3.16(b) o tempo necessário requerido para calcular um ciclo cardíaco completo (i.e. a quinta parte de um ciclo respiratório) para uma implementação na linguagem C# executando em dois ambientes computacionais distintos: software livre e ambiente proprietário *.NET Framework*<sup>®</sup>. A metodologia para a obtenção destes resultados é análoga à apresentada no capítulo anterior e consiste em avaliar o erro relativo máximo de cada sistema.

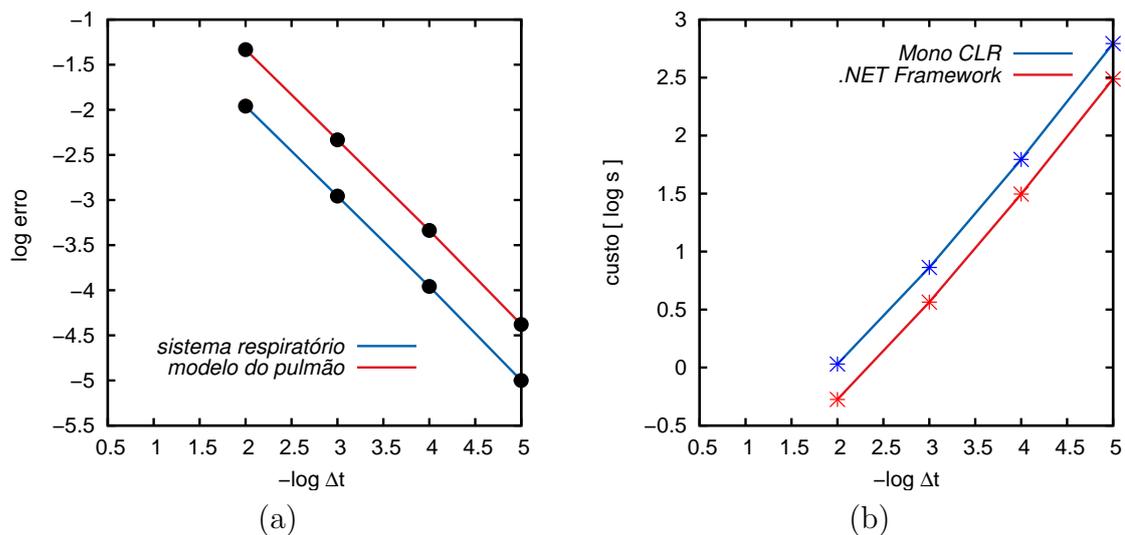


Figura 3.16: Comportamento da aproximação numérica: (a) erro relativo e convergência linear; (b) tempo de simulação para 1 ciclo cardíaco, ambiente de execução baseado em software livre (traço azul) e ambiente proprietário (traço vermelha).

Para o sistema respiratório os erros se concentraram na variável de estado  $P_{hp,O_2}$  e no pulmão na variável  $f_{0,CO_2}$ . Em relação a  $P_{hp,O_2}$ , a explicação pode estar no fato de que o compartimento do coração apresenta um volume de tecido e sangue relativamente baixo quando comparado com os outros compartimentos e além disso ele apresenta proporcionalmente alta taxa de consumo de  $O_2$ . Para  $f_{0,CO_2}$  a explicação é a mesma, pois o compartimento de transporte do ar no pulmão é o que apresenta um menor volume quando comparado com o compartimento dos alvéolos. Esses volumes maiores de sangue ou ar é que determinam as constantes de tempo das equações e conseqüentemente o comportamento suave da solução. Também é observado que os maiores erros foram encontrados na variável que representa o gás com menor concentração.

Os custos computacionais ilustrados nos gráficos da Figura 3.16(b) mostram que a solução do sistema cardiorrespiratório é cerca de 10 vezes mais cara do que a solução apenas do sistema cardiovascular. Adotamos o valor  $\Delta t = 10^{-3}$ , sendo o mesmo utilizado para os três modelos: modelo do pulmão, do sistema cardiovascular e sistema respiratório. Por fim, temos que a utilização do ambiente *.NET Framework*<sup>®</sup> reduz o tempo total de cálculo em 50% quando comparado com o ambiente *Mono CLR*.

# Capítulo 4

## Modelagem dos mecanismos de controle

Neste capítulo abordaremos a modelagem de alguns dos mecanismos autonômicos neurais de controle do sistema cardiovascular e respiratório de resposta rápida mais conhecidos do ponto de vista fisiológico, e os mecanismos de ação local de controle do fluxo de sangue para o cérebro, músculos e coração dependentes das concentrações de  $O_2$  e  $CO_2$  no sangue.

### 4.1 Controle do sistema cardiorrespiratório

Nos organismos podem ocorrer mudanças das condições internas, ambientais ou alterações nas demandas metabólicas exigindo ajustes no desempenho dos sistemas cardiovascular e respiratório de maneira a continuar atendendo as necessidades fisiológicas. Alguns exemplos dessas perturbações são: variações no volume de sangue, envelhecimento, enfermidades, alterações na composição dos gases atmosféricos, oscilações na temperatura ambiente, mudanças rápidas de postura, sono ou repouso, aumento nas taxas metabólicas para a realização de trabalho ou exercícios físicos, dentre outros. O controle dos sistemas cardiovascular e respiratório é de responsabilidade do sistema nervoso autônomo, podendo ser auxiliado por mecanismos locais de controle distribuídos ao longo de todo o corpo e que operam independentemente e de forma específica a cada tipo de órgão.

#### 4.1.1 Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo consiste de três partes principais, a saber: a parte dos sensores (parte aferente), o sistema nervoso central, e a parte motora ou atuadores (parte eferente). A função dos sensores é detectar alterações nos estados do organismo ou alterações nas quantidades biológicas monitoradas, por exemplo, o nível da pressão do sangue arterial, e enviar continuamente essas informações ao centro de comando. O sistema nervoso central está formado em parte por uma região do cérebro e da medula espinhal. O cérebro é capaz de interpretar as informações vindas dos sensores, armazená-las e processá-las, e determinar para cada um dos órgãos qual a melhor ação em resposta aos estímulos detectados pelos sensores. Por fim temos os atuadores que geralmente são porções de tecido muscular ou glândulas aptas a receberem os sinais transmitidos pelas vias eferentes do sistema nervoso e ajustar seus estados em resposta aos comandos codificados pelas frequências de ativação nas fibras nervosas.

O sistema nervoso autonômico é formado por duas partes distintas segundo diferenças anatômicas e funcionais: o sistema simpático e o sistema parassimpático. Esses sistemas operam em um nível de subconsciência sendo influenciados constantemente pela atividade consciente do sistema nervoso central. A maioria dos órgãos recebe inervação de ambos os sistemas, exceto os vasos sanguíneos, e em geral onde o simpático é estimulador, o parassimpático tem ação inibitória, e vice-versa. Por exemplo, a estimulação do simpático acelera o ritmo cardíaco, ao passo que a estimulação das fibras parassimpáticas diminui esse ritmo. Outra diferença aqui relevante, entre esses sistemas, é que as ações do parassimpático são mais breves e mais localizadas do que os estímulos do sistema simpático.

A maioria dos vasos sanguíneos está restrita aos estímulos do sistema simpático. Nas pequenas artérias e arteríolas a estimulação das fibras simpáticas provoca vasoconstrição o que aumenta a resistência hidráulica de toda a rede arterial e conseqüentemente reduz o fluxo de sangue através desses vasos. A estimulação simpática nas veias promove uma vasoconstrição que provoca o deslocamento de

parte do volume de sangue armazenado nos vasos venoso para a circulação arterial. Combinando os efeitos do aumento das resistências periféricas e o deslocamento de parte do volume venoso para o coração e sistema arterial, ocorre um acentuado aumento da pressão arterial média, fenômeno que se dá em condições de deslocamento do sistema à hipotensão devido a perturbações. O sistema parassimpático tem pouca ou nenhuma influência sobre os vasos sanguíneos afetando apenas na dilatação de alguns vasos da face e do abdome

Por sua vez, o ritmo respiratório é gerado por grupos de neurônios localizados na medula oblongada e na medula cervical, local também denominado de centro respiratório. Nestes locais grupos de neurônios inspiratórios e expiratórios separados espacialmente atuam alternadamente, resultando na determinação dos períodos de inspiração e expiração. Desses grupos de neurônios se estendem fibras nervosas que inervam os músculos respiratórios localizados no abdome, o diafragma. Sensores respiratórios ou receptores envolvidos no circuito de controle respiratório monitoram constantemente os níveis das pressões parciais dos gases no ar inspirado, no fluido cérebro espinhal e no sangue, enquanto que sensores mecânicos registram as atividades dos músculos respiratórios e o estiramento do pulmão.

#### **4.1.2 Controle de curto prazo da pressão arterial**

A pressão arterial sistêmica é controlada por um mecanismo denominado de barorreflexo. Corpos de neurônios sensíveis ao estiramento das paredes dos vasos sanguíneos, causado pelas variações na pressão transmural, estão localizados em ambas as artérias carótidas e no arco aórtico. Esses sensores mensuram o valor e a taxa de variação da pressão arterial e enviam tais informações codificadas em trens de pulsos através dos nervos vago **X** e glossofaríngeos **IX** até o núcleo do trato solitário localizado no cérebro. O núcleo do trato solitário, a medula ventrolateral caudal e a medula ventrolateral rostral determinam a resposta eferente simpática que seguirá pela medula espinhal até o coração e vasos sanguíneos. Além disso,

o núcleo do trato solitário juntamente com o núcleo ambíguo ajustam o nível de ativação das fibras eferentes parassimpáticas que inervam o coração também via nervo **X**.

Desvios na pressão arterial provocam estímulos nos circuitos neurais do barorreflexo que responde rapidamente através de um mecanismo de realimentação negativa que tenta restituir imediatamente o valor da pressão arterial a um nível normal de operação. Por exemplo, uma queda no valor da pressão arterial, devido a fatores internos ou externos, reduz o nível de ativação das fibras aferentes nos sensores das carótidas e na aorta ascendente. A redução no nível de ativação dos sensores é processada no cérebro que aumenta o nível de ativação nas fibras eferentes simpáticas e reduz a frequência de ativação da via eferente parassimpática. Primeiramente ocorre um rápido aumento na frequência cardíaca devido à redução da excitação do sistema parassimpático e na sequência um novo aumento da frequência cardíaca e da força de contração do coração causado pelo aumento da atividade simpática eferente no coração. Por sua vez o aumento da atividade simpática causa vasoconstrição nas pequenas artérias e veias aumentando assim a resistência periférica total e deslocando para a circulação arterial parte do sangue armazenado nas veias. Todos esses efeitos combinados provocam o aumento da pressão arterial restituindo seu valor para um ponto normal de operação que pode ser o mesmo valor antes da perturbação ou um valor próximo. Se a pressão aumentar os fenômenos listados acima ocorrem ao reverso a fim de reduzirem o valor da pressão arterial.

#### **4.1.3 Controle da pressão parcial dos gases no sangue**

As pressões parciais de dióxido de carbono e de oxigênio, e a concentração de  $H^+$  no sangue são monitorados por células especializadas, denominadas de quimiorreceptores periféricos, as quais estão localizadas nas artérias. Essas mesmas quantidades também são monitoradas pelos quimiorreceptores centrais localizados no bulbo, a parte mais antiga do cérebro. A função primária dos circuitos neurais

de controle envolvidos com esses sensores é o ajuste das atividades cardiovasculares e respiratórias a fim de manter os valores da pressão parcial de dióxido de carbono, da pressão parcial de oxigênio e o pH no sangue arterial em uma faixa fisiológica admissível.

Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nas artérias carótidas e no arco aórtico e desempenham funções semelhantes. Os receptores nas carótidas exibem aumento da atividade quando há redução da pressão parcial de oxigênio, elevação da pressão parcial de dióxido de carbono ou redução do pH. O limiar inferior para uma ativação dos quimiorreceptores, via redução do teor de oxigênio, é um valor de pressão parcial de oxigênio no sangue esta abaixo de 80 mmHg [71]. Qualquer valor de pressão parcial dióxido de carbono acima de 40 mmHg ou pH abaixo de 7,4 [71] também provoca aumento da atividade nas fibras aferentes quimiorreceptoras. O sinal das fibras aferentes do quimiorreflexo é levado até o núcleo do trato solitário, localizado no bulbo pelos nervos vago e glossofaríngeo.

Os quimiorreceptores centrais são encontrados no bulbo nas regiões responsáveis pelo controle dos sistemas cardiovascular e respiratório. Esses sensores tornam-se mais ativos quando a pressão de dióxido de carbono aumenta no tecido nervoso ou quando o pH se reduz. Em geral, esses sensores não respondem diretamente à queda da pressão parcial de oxigênio.

Como mencionado na literatura [35, 71], a resposta do sistema de controle ao aumento da atividade dos quimiorreceptores quando ocorre uma redução, por exemplo, de 21% para 10% da concentração de oxigênio no ar atmosférico provoca aumento da atividade respiratória e aumento da pressão arterial causado pelo aumento da frequência cardíaca e vasoconstrição. Entretanto, se por algum motivo as mudanças na amplitude e na frequência respiratória estiverem bloqueadas, a resposta simpática será acompanhada de uma ativação do parassimpático que reduzirá a frequência cardíaca. No caso da hipercapnia <sup>5</sup> a influência deste controle sobre o sistema cardiovascular manifesta-se através de mudanças nas condições de

---

<sup>5</sup> Aumento do teor de dióxido de carbono no ar ou no sangue.

ventilação pulmonar.

#### **4.1.4 Controle local do fluxo sanguíneo**

Os tecidos e os órgãos possuem a habilidade de regular seu próprio fluxo de sangue. Essa capacidade intrínseca para controlar o fluxo de sangue é denominada de “regulação local” e pode ocorrer independentemente de qualquer influência neuro-humoral.

Os mecanismos responsáveis pela regulação local do fluxo podem se originar dos próprios vasos sanguíneos, dos tecidos no entorno dos vasos ou podem ser desencadeados por fatores mecânicos. Os tecidos biológicos podem produzir substâncias capazes de atuar nos vasos sanguíneos provocando relaxamento ou contração nas camadas de músculos lisos desses vasos. Entre essas substâncias vasoativas produzidas pelos tecidos temos o  $\text{CO}_2$ , produzido pelo metabolismo celular que possui ação vasodilatadora. O  $\text{O}_2$  também tem papel importante na regulação do fluxo sanguíneo local. Reduções na concentração de oxigênio no tecido provocam também a vasodilatação o que aumenta o fluxo de sangue. Outros exemplos de substâncias vasoativas são: adenosina, ácido láctico, fosfato inorgânico, íons potássio, íons de hidrogênio e óxido nítrico. Nesse trabalho nos concentraremos apenas nos efeitos provocados pelos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$ .

## **4.2 Modelo matemático**

Modelos matemáticos dos mecanismos de controle para os sistemas cardiovascular e respiratório com sentido fisiológico e que operem em malha fechada requerem um grande esforço numérico e computacional para a integração efetiva dos mesmos. Um dos primeiros modelos a contemplar, mesmo que de forma muito simplificada, interações entre os três sistemas operando em malha fechada foi o trabalho de [50] que incluía detalhes químicos do transporte de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$ , regulação do fluxo de sangue e controle simplificado da ventilação em resposta às variações nas pressões parciais de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  no sangue. Posteriormente seguiram-se os tra-

balhos de [69, 136] que adicionaram ao controlador outras não linearidades e o efeito da depressão ventilatória central. Porém o intuito do trabalho era estudar as propriedades de estabilidade da modelagem do sistema e não avaliar a capacidade preditiva do modelo diante de perturbações nas quantidades das variáveis relacionadas aos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$ . Outros esforços importantes nesse tema foram os trabalhos dos pesquisadores [2, 95, 118].

O controlador, e parte do sistema cardiovascular, utilizado neste capítulo foram adotados e adaptados aos nossos propósitos com base nos trabalhos de [94, 141, 144, 145, 146, 147]. Uma visão geral dos mecanismos contemplados está ilustrada na Figura 4.1. Esse conjunto de mecanismos foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir um comportamento próximo do observado nos sistemas fisiológicos humanos quando sujeitos as perturbações de hipovolemia, hipóxia, hipercapnia e exercício aeróbicos.

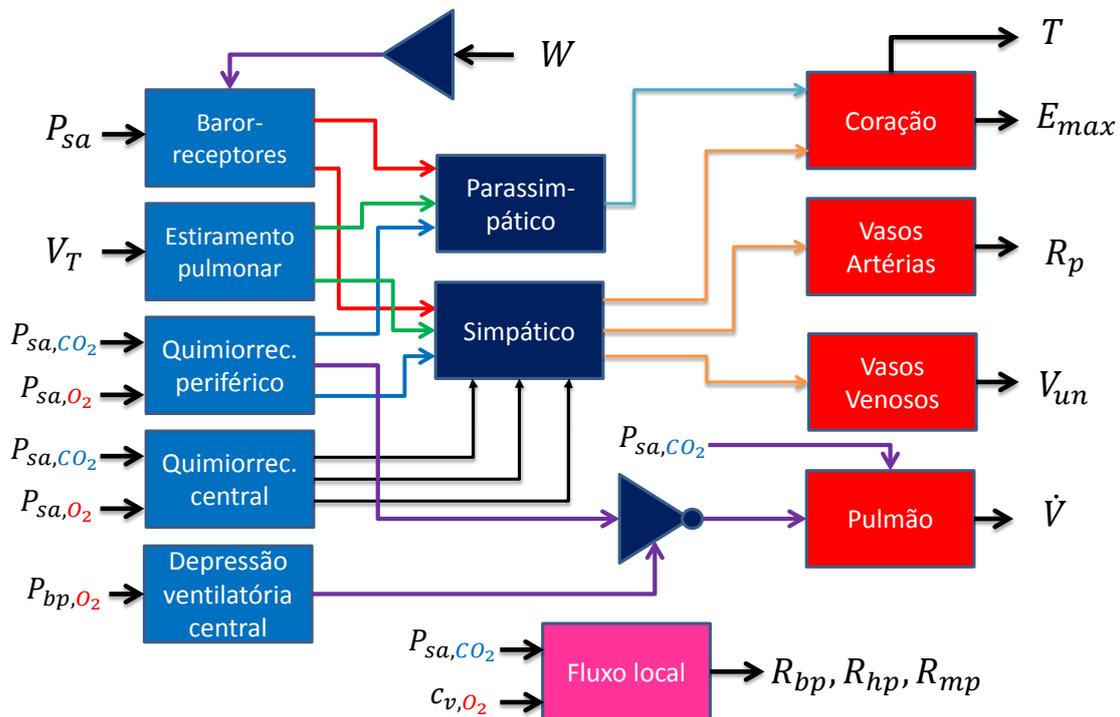


Figura 4.1: Visão geral dos mecanismos de controle do sistema cardiorrespiratório.

Na Figura 4.1 a cor azul indica que o bloco é um modelo para os sensores,

azul escuro é o sistema nervoso autônomo, em vermelho temos os atuadores e em magenta o controle local do fluxo sanguíneo. Esse modelo exhibe múltiplas vias independentes de controle por retroalimentação que inclui os circuitos fechados: barorreflexo, estiramento pulmonar - fibras A, quimiorreflexo periférico e quimiorreflexo central. Nesta figura,  $P_{sa}$  é a pressão arterial pulsátil,  $V_T$  é o incremento máximo do volume pulmonar,  $P_{sa,CO_2}$  e  $P_{sa,O_2}$  são as pressões parciais dos gases na circulação arterial,  $c_{v,O_2}$  é a concentração de  $O_2$  na entrada das vênulas,  $T$  é o período cardíaco,  $E_{max}$  é a força de contração máxima do coração,  $R_p$  é a resistência periférica,  $V_{un}$  é o volume de referência nas vênulas,  $\dot{V}$  é a ventilação do pulmão (volume de ar inspirado ou expirado por minuto). Finalmente,  $R_{bp}$ ,  $R_{hp}$  e  $R_{mp}$  são as resistências relativas aos compartimentos das arteríolas/capilares do cérebro, coração e músculos, respectivamente.

#### 4.2.1 Sensores ou vias aferentes

##### 4.2.1.1 Barorreceptores

O modelo matemático para os sensores do barorreflexo usado no presente trabalho foi publicado em [141, 144] que foi desenvolvido através de técnicas para a identificação de sistemas com base nos dados experimentais de [16]. Basicamente o modelo é descrito como um arranjo de elementos que apresenta uma dinâmica linear de primeira ordem composto por dois filtros, Figura 4.2, em série com uma relação estática representada por uma função sigmoide, ilustrada na mesma Figura. Note que este modelo de barorreceptor inclui as respostas fisiológicas estáticas e

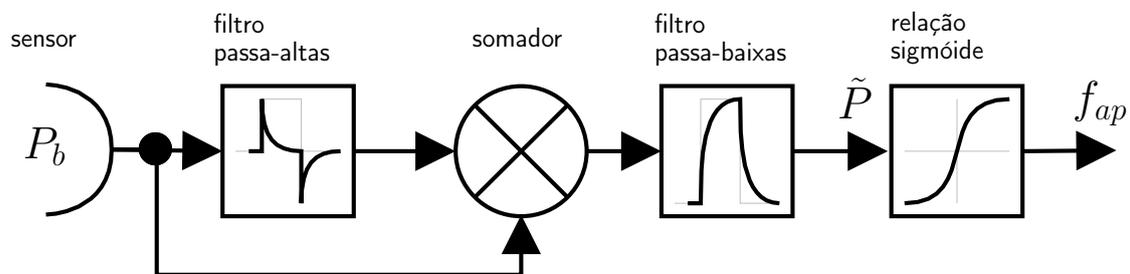


Figura 4.2: Diagrama de blocos dos barorreceptores carotídeos.

dinâmicas dos sensores de pressão localizados nos seios carotídeos. Em outras

palavras, ele é sensível tanto ao valor pressão quanto à taxa de variação da mesma. A composição entre as respostas estática e dinâmica é realizada pelo somador ilustrado na Figura 4.2. Outro trabalho importante que deu suporte a esse modelo foi o trabalho de [79] que descobriu como codificar o estado da pressão arterial em pulsos de ativação da fibra aferente e invocou o barorreflexo.

A equação que descreve o comportamento dos quatro primeiros blocos da Figura 4.2 se encontra abaixo

$$\tau_{p,b} \frac{d\tilde{P}}{dt} + \tilde{P} = P_b + \tau_{z,b} \frac{dP_b}{dt}, \quad (4.1)$$

onde  $\tau_{p,b}$  e  $\tau_{z,b}$  são as constantes de tempo para os polos e zeros do bloco linear,  $P_b$  é a pressão arterial medida pelo sensor,  $\tilde{P}$  é a variável de saída do bloco da dinâmica linear com a mesma dimensão da pressão. E para o bloco estático temos a seguinte expressão matemática

$$f_{ab} = \frac{f_{ab,min} + f_{ab,max} \exp\left(\frac{\tilde{P} - P_n}{\mathcal{K}_{ab}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{\tilde{P} - P_n}{\mathcal{K}_{ab}}\right)}, \quad (4.2)$$

onde  $f_{ab}$  é a frequência de ativação (ou frequência dos picos) na fibra aferente,  $f_{ab,max}$  e  $f_{ab,min}$  são respectivamente os níveis de saturação máximos e mínimos para a frequência de disparos da fibra,  $P_n$  é o valor da pressão no ponto central da função sigmoide que representa a média do valor normal e  $\mathcal{K}_{ab}$  é um parâmetro com a mesma dimensão da pressão relativo à inclinação da curva sigmoide no ponto central.

Os valores adotados no modelo proposto nesta tese para os parâmetros envolvidos estão dados no Apêndice C, Tabela C.1.

#### 4.2.1.2 Receptores de estiramento pulmonar

Neste modelo, a atividade dos receptores de estiramento é uma função linear da variação no volume do pulmão, também chamado de volume corrente ou volume *tidal*  $V_T$ . O comportamento destes sensores é modelado através de uma relação

linear de  $V_T$ , Figura 4.3, em série com uma dinâmica linear de primeira ordem conforme Figura 4.3 representado pelo filtro passa-baixas. As equações correspon-

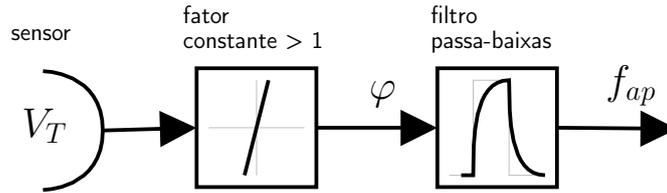


Figura 4.3: Diagrama de blocos do modelo para os receptores de estiramento pulmonar.

dentos aos blocos são respectivamente

$$\varphi = G_{ap}V_T, \quad (4.3)$$

$$\frac{df_{ap}}{dt} = \frac{1}{\tau_p}(-f_{ap} + \varphi), \quad (4.4)$$

onde  $V_T$  é o incremento do volume do pulmão,  $G_{ap}$  é um fator de ganho constante,  $\tau_p$  é a constante de tempo para a resposta aferente dos sensores de estiramento e  $f_{ap}$  é a atividade da fibra aferente desses sensores que é enviada ao cérebro para o processamento.

Com base nos trabalhos experimentais de [67, 102] foi possível estimar o valor para o ganho  $G_{ap}$  do modelo e os dados obtidos por [54, 115] combinados com o trabalho de [141] forneceram o valor para a constante de tempo  $\tau_p$ . Segundo essa abordagem, moderados níveis de estiramento pulmonar provocam taquicardia e vasodilatação. Os valores estimados dos parâmetros estão descritos na Tabela C.2 no, Apêndice C.

#### 4.2.1.3 Quimiorreceptores periféricos

As expressões matemáticas para os receptores periféricos situados nas artérias carótidas, os quais são sensíveis aos níveis das pressões parciais de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$ , foram retiradas do trabalho de [94]. Esse modelo inclui uma função estática não linear das quantidades  $P_{\text{CO}_2}$  e  $P_{\text{O}_2}$  arranjado em série com uma dinâmica linear

de primeira ordem. A Figura 4.4 ilustra o diagrama de blocos do modelo para os quimiorreceptores periféricos.

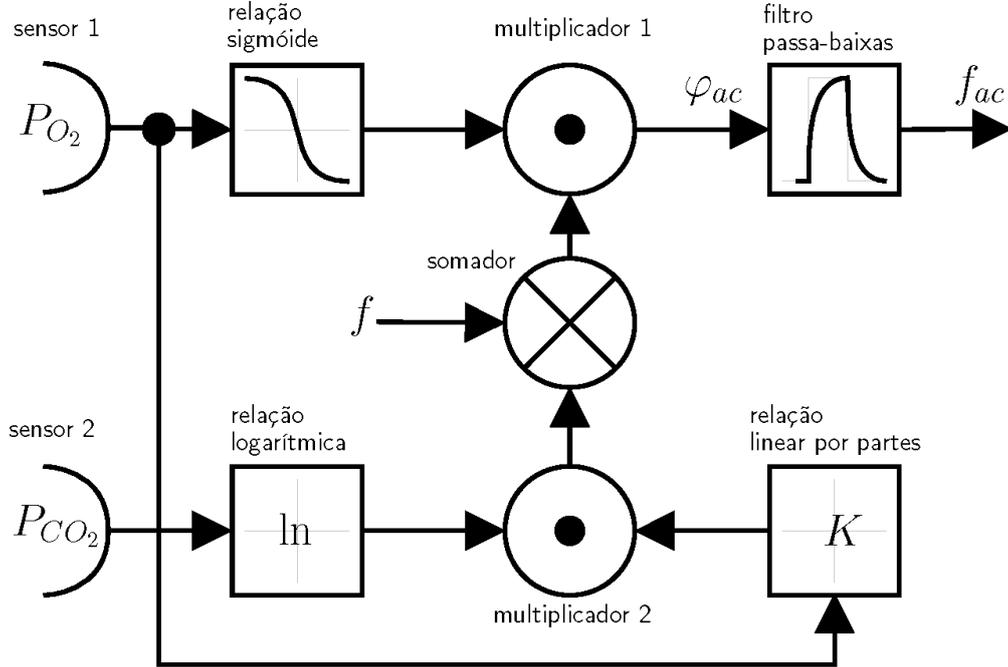


Figura 4.4: Diagrama de blocos do modelo para os quimiorreceptores periféricos.

O modelo apresenta uma composição não linear entre as quantidades  $P_{CO_2}$  e  $P_{O_2}$ . A níveis constantes de  $P_{CO_2}$  a atividade estática dos quimiorreceptores exibe uma tendência semelhante a uma função sigmoide com um nível de saturação elevado [4], e que pode ser reproduzido com uma combinação de funções exponenciais da variável  $P_{O_2}$ . A resposta estática às variações de  $P_{CO_2}$ , para valores fixos de  $P_{O_2}$ , segue um comportamento semelhante a uma curva logarítmica com baixo limiar. De acordo com os experimentos de [43, 82] esse valor de limiar aumenta quando a hipóxia aumenta. Por fim, a resposta estática composta dos quimiorreceptores periféricos exibe um comportamento multiplicativo entre as funções de  $CO_2$  e  $O_2$ , conforme [43, 81, 82, 83]. As equações para descrever a ação deste mecanismo são

$$\varphi_{ac} = \frac{f_{ac,max} + f_{ac,min} \exp\left(\frac{P_{sa,O_2} - \tilde{P}_{ac,O_2}}{\kappa_{ac}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,O_2} - \tilde{P}_{ac,O_2}}{\kappa_{ac}}\right)} \left[ K \ln\left(\frac{P_{sa,CO_2}}{P_{sa,CO_2n}}\right) + f \right], \quad (4.5)$$

onde o fator  $K$  é definido como

$$K = \begin{cases} K_H & \text{se } P_{sa,O_2} > 80 \\ K_H - 1.2 \cdot \left( \frac{P_{sa,O_2} - 80}{30} \right) & \text{se } 40 \leq P_{sa,O_2} \leq 80 \text{ ,} \\ K_H + 1.6 & \text{se } P_{sa,O_2} < 40 \end{cases} \quad (4.6)$$

e para o bloco dinâmico do filtro passa-baixas temos,

$$\frac{df_{ac}}{df} = \frac{1}{\tau_{ac}} (-f_{ac} + \varphi_{ac}), \quad (4.7)$$

onde  $f_{ac}$  é a frequência de disparo da fibra aferente dos quimiorreceptores que leva as informações sobre o estado das variáveis  $P_{sa,CO_2}$  e  $P_{sa,O_2}$  de forma codificada ao cérebro,  $f_{ac,max}$  e  $f_{ac,min}$  são níveis de saturação máximo e mínimo,  $\tilde{P}_{ac,O_2}$  é a pressão parcial de  $O_2$  no ponto central da curva sigmoide,  $\mathcal{K}_{ac}$  é um parâmetro com a mesma dimensão da pressão relativo à inclinação da curva no ponto central,  $P_{sa,CO_2n}$  é o valor basal da pressão parcial de  $CO_2$  no sangue arterial, e  $f$  e  $K_H$  são parâmetros constantes. Por último,  $\tau_{ac}$  é a constante de tempo para os sensores. Os valores estimados para estes parâmetros estão descritos no Apêndice C, Tabela C.3.

#### 4.2.1.4 Quimiorreceptores centrais

O modelo para a resposta do sistema nervoso central também é originária do trabalho [94]. O presente modelo assume que alterações nas pressões parciais de  $CO_2$  e  $O_2$  no cérebro podem afetar a atividade simpática através da modulação da resposta eferente por meio do deslocamento no ponto de operação, ou simplesmente ajuste do *offset*, na equação que descreve o nível de ativação eferente do sistema simpático, ver Seção 4.2.2 a seguir. A resposta deste mecanismo de controle pode ser decomposta em uma componente estática e uma dinâmica linear de primeira ordem.

Vários resultados experimentais sugerem que o efeito da hipóxia no sistema nervoso central, na unidade simpática, é insignificante. Entretanto [72] apresenta indícios de que quando esta pressão parcial no tecido cerebral é reduzida abaixo de

um determinado valor e, em seguida a mesma aumenta, ocorre uma resposta que afeta a atividade eferente simpática que regula o sistema cardiorrespiratório. De acordo com os dados do trabalho mencionado e os experimentos de [38], o limiar para este valor de pressão parcial que afeta a atividade simpática cardíaca é alto, ficando entre 50 mmHg e 60 mmHg, e para o controle dos vasos periféricos o limiar é mais baixo, cerca de 35 mmHg a 40 mmHg. Através de uma função sigmoide em série com um filtro passa-baixas é possível representar bem os dados experimentais citados acima.

A resposta típica do sistema nervoso central é, via de regra, que a hipocapnia pode reduzir a pressão arterial e a resistência periférica total independentemente da leitura dos barorreceptores ou quimiorreceptores periféricos, e o efeito oposto ocorre durante a hipercapnia. Experimentos sugerem que o termo de *offset* da atividade simpática, o valor de  $\theta$  na equação (4.12) abaixo, depende linearmente das variações de  $P_{CO_2}$ . Os fatores que relacionam os níveis de  $P_{CO_2}$  com os estados das arteríolas, vênulas e coração escolhidos por [94] foram obtidos pela análise dos dados experimentais de [38, 90]. As constantes de tempo para esse mecanismo de controle que responde aos níveis de  $CO_2$  foram determinadas através dos dados publicados por [92].

A Figura 4.5 apresenta um diagrama de blocos que ilustra o funcionamento dos quimiorreceptores centrais. O diagrama representa uma construção genérica e na prática nós utilizamos três desses arranjos: um para modular a resposta eferente do simpático para o coração, índice subscrito  $h$  nas equações (4.8) e (4.9); e dois para os vasos sendo um para as vênulas, índice subscrito  $v$ , e outro para as resistências periféricas, índice subscrito  $p$ .

Para modelar a resposta em relação ao oxigênio temos as seguintes equações:

$$\omega_{sj} = \frac{\chi_{sj}}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,O_2} - \dot{P}_{sj,O_2}}{\mathcal{K}_{isc,sj}}\right)}, \quad j = p, v, h, \quad (4.8)$$

$$\frac{d\Delta\theta_{sj,O_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{isc}} (-\Delta\theta_{sj,O_2} + \omega_{sj}), \quad j = p, v, h, \quad (4.9)$$

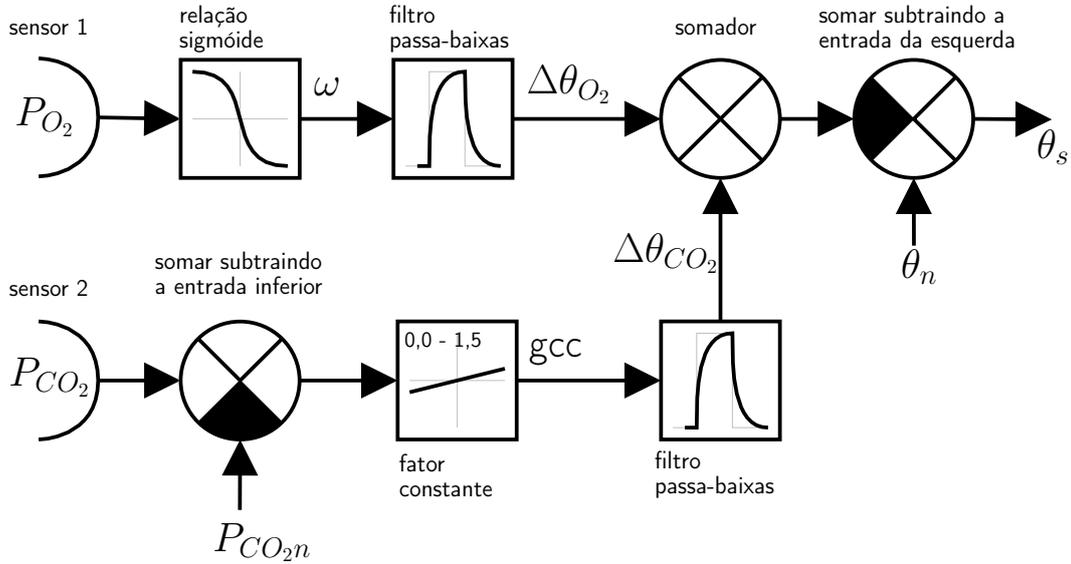


Figura 4.5: Diagrama de blocos da estrutura dos quimiorreceptores centrais.

onde  $\omega$  descreve o comportamento estático, o subíndice  $s$  denota que a resposta é parte do sistema autônomo simpático, o subíndice  $j$  especifica qual canal eferente é afetado:  $p$  - resistências periféricas,  $v$  - volume venoso e  $h$  - contratilidade e frequência cardíaca. Cada canal eferente tem um conjunto distinto parâmetros:  $\chi_{sj}$  é o nível de saturação da resposta a hipóxia,  $\tilde{P}_{sj,O_2}$  é o valor de  $P_{O_2}$  no ponto central da função sigmoide,  $\mathcal{K}_{isc,sj}$  é um parâmetro com a mesma dimensão da pressão parcial relativo ao grau de inclinação da função estática no ponto central, e  $\tau_{isc}$  é a constante de tempo do mecanismo. Finalmente,  $\Delta\theta_{sj,O_2}$  representa as mudanças no termo de *offset* da equação (4.12) causadas pela hipóxia no sistema nervoso central.

A dependência do termo de *offset* em relação a  $P_{CO_2}$  também inclui uma resposta estática linear em série com um filtro passa-baixas conforme a equação abaixo, que reproduz bem os dados experimentais obtidos por [90, 91, 92]

$$\frac{d\Delta\theta_{sj,CO_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{cc}} [-\Delta\theta_{sj,CO_2} + g_{ccsj} \cdot (P_{a,CO_2} - P_{a,CO_2n})], \quad j = p, v, h, \quad (4.10)$$

onde o subíndice  $j = \{p, v, h\}$  tem o mesmo significado que nas equações (4.8) e (4.9),  $P_{sa,CO_2n}$  é o valor basal de  $P_{sa,CO_2}$ ,  $\tau_{cc}$  é a constante de tempo, e  $\Delta\theta_{sj,CO_2}$  representa a contribuição nas variações do *offset* dos quimiorreceptores centrais

quando há variações em  $P_{a,CO_2}$  no sistema nervoso central.

Por fim, o *offset* é calculado por uma combinação linear entre as duas respostas, como segue

$$\theta_{sj} = \theta_{sjn} - (\Delta\theta_{sj,O_2} + \Delta\theta_{sj,CO_2}), \quad j = p, v, h, \quad (4.11)$$

onde  $\theta_{sjn}$  representa o valor do termo de *offset* na condição basal, isto é, na condição normal (normocapnia e normóxia).

Os valores adotados para todos os parâmetros que governam o modelo dos quimiorreceptores centrais estão descritos no Apêndice C, Tabela C.4.

#### 4.2.2 Sistema nervoso autônomo simpático

A via simpática eferente neste modelo compreende as fibras simpáticas que inervam os vasos periféricos arteriais, as vênulas e o coração. Neste modelo assume-se que as atividades eferentes simpáticas são funções de decaimento mono exponenciais da soma ponderada das informações aferentes dos barorreceptores, quimiorreceptores periféricos e receptores de estiramento pulmonar e, além disso, que as respostas do simpático podem ser moduladas pelos quimiorreceptores centrais. A Figura 4.6 ilustra o diagrama em blocos para descrever a resposta desse sistema.

Para uma completa descrição do sistema simpático são necessárias três equações, uma para cada canal simpático eferente tratado separadamente (i.e., inervações das arteríolas, vênulas e coração). Na figura abaixo o índice subscrito  $s$  denota que a resposta é do simpático e  $j = h, p, v$ , onde  $h$ ,  $p$  e  $v$  são usados para distinguir as atividades simpáticas para o coração, resistências periféricas e veias, respectivamente.

Segundo [94] o peso da contribuição  $W_{b,sj}$  foi obtido da análise do trabalho de [150]. Os valores para os pesos  $W_{c,sp}$  e  $W_{c,sv}$  derivam dos experimentos publicados [29, 30, 62], os quais relatam que a ativação dos quimiorreceptores aórticos e carotídeos por hipóxia causa aumento de 60% a 70% na resistência sistêmica total. Ao passo que o trabalho de [65] constatou um aumento médio de 11 batimentos

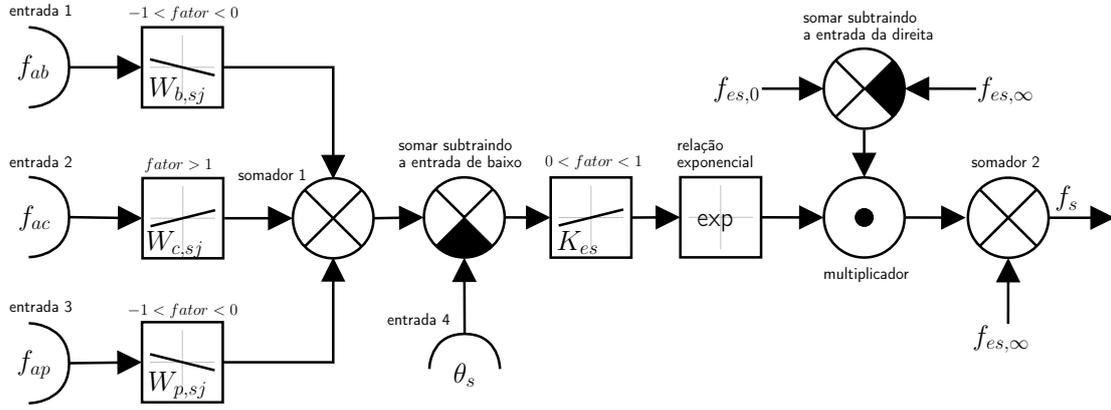


Figura 4.6: Diagrama de blocos do modelo do sistema simpático central.

por minuto quando os quimiorreceptores aórticos foram estimulados, fornecendo assim uma estimativa para  $W_{c,sh}$ . Entretanto, os dados de [28, 29] são contraditórios, exibindo primariamente uma redução da frequência cardíaca mediada pelo nervo vago quando os quimiorreceptores carotídeos foram estimulados, sendo adotado nesse trabalho a hipótese de que a ativação dos sensores pela hipóxia causa taquicardia e aumento da resistência periférica. Os pesos para as conexões dos receptores de estiramento pulmonar que afetam as vias simpáticas eferentes para os vasos  $W_{p,sp}$  e  $W_{p,sv}$  foram obtidos dos dados de [27] que mostraram uma progressiva diminuição da resistência sistêmica total quando o volume tidal aumenta. O valor para  $W_{p,sh}$  é zero pois muitos autores relatam que a ação do estiramento pulmonar sobre o coração é devido principalmente à atividade da via eferente parassimpática. Com estas considerações, o modelo da atividade simpática resulta em

$$f_{sj} = \begin{cases} f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \times \\ \quad \times \exp\{\mathcal{K}_{es}[W_{b,sj}f_{ab} + W_{c,sj}f_{ac} + W_{p,sj}f_{ap} - \theta_{sj}]\} & \text{se } f_{sj} < f_{es,max} \\ f_{es,max} & \text{se } f_{sj} \geq f_{es,max}, \end{cases} \quad (4.12)$$

para  $j = p, v, h$ . Ainda,  $f_{sj}$  é a frequência de ativação da via eferente do simpático, denotado pelo índice subscrito  $s$ , para cada canal eferente  $j$  ( $j = h, p, v$ , onde  $h$ ,  $p$  e  $v$  são usados para distinguir as atividades simpáticas para o coração, resistências periféricas e veias, respectivamente);  $f_{ab}$ ,  $f_{ac}$  e  $f_{ap}$  são as ativi-

dades das fibras aferentes do barorreceptores, quimiorreceptores periféricos e estiramento pulmonar dadas pelos respectivos modelos das vias aferentes descritos nas Seções 4.2.1.1, 4.2.1.2 e 4.2.1.3. Os parâmetros  $W_{b,sj}$ ,  $W_{c,sj}$ ,  $W_{p,sj}$  são os pesos sinápticos correspondentes, e  $\theta_{sj}$  ( $j = h, p, v$ ) são os termos de *offset* cujos valores são oriundos dos quimiorreceptores centrais, conforme descrito no modelo da Seção 4.2.1.4. Finalmente,  $\mathcal{K}_{es}$ ,  $f_{es,\infty}$ ,  $f_{es,0}$  e  $f_{es,max}$  são parâmetros constantes ( $f_{es,\infty} < f_{es,0} < f_{es,max}$ );  $f_{es,max}$  é o nível de saturação para a atividade simpática.

Os valores dos parâmetros para as expressões acima estão apresentados no Apêndice C, Tabela C.5.

### 4.2.3 Sistema nervoso autônomo parassimpático

A atividade parassimpática eferente cresce exponencialmente de forma monotônica até atingir um nível de saturação em resposta ao aumento da atividade aferente dos barorreceptores [66]. Na literatura fisiológica há relatos que a estimulação dos quimiorreceptores provoca redução na frequência cardíaca (i.e. bradicardia) a níveis de 20% a 30% [29, 65], enquanto que [54] reporta que receptores de estiramento pulmonares, quando estimulados, provocam aumento na frequência cardíaca (i.e. taquicardia). Assumindo que a atividade parassimpática aumenta linearmente com os quimiorreceptores periféricos e diminui linearmente com a atividade dos receptores de estiramentos então podemos modelar a resposta do sistema parassimpático como descrito pelo diagrama da Figura 4.7.

Note que há apenas uma equação para descrever o comportamento do sistema parassimpático pois a atividade do parassimpático afeta apenas o período cardíaco em nosso modelo. Desta maneira, o modelo da atividade parassimpática é o seguinte

$$f_v = \frac{f_{ev,0} + f_{ev,\infty} \exp\left(\frac{f_{ab} - f_{ab,0}}{\mathcal{K}_{ev}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{f_{ab} - f_{ab,0}}{\mathcal{K}_{ev}}\right)} + W_{c,v} \times f_{ac} - W_{p,v} \times f_{ap} - \theta_v, \quad (4.13)$$

onde  $f_v$  é a frequência de disparos na fibra eferente do nervo vago,  $\mathcal{K}_{ev}$ ,  $f_{ev,\infty}$  e  $f_{ev,0}$

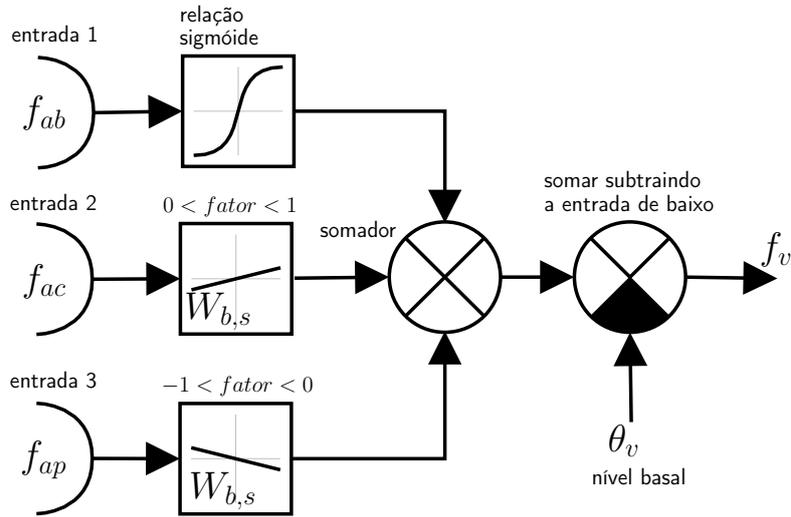


Figura 4.7: Diagrama de blocos do controlador parassimpático central.

são parâmetros constantes com  $f_{ev,\infty} > f_{ev,0}$ ,  $f_{ab,0}$  é o valor médio de  $f_{ab}$  obtido pela equação (4.2) para uma pressão arterial média na condição normal,  $W_{c,v}$  e  $W_{p,v}$  são os pesos sinápticos de valores constantes, ajustados para reproduzir dados experimentais, e  $\theta_v$  é o nível basal que é fixo para esse componente.

Novamente, os valores adotados para os parâmetros existentes nestas expressões estão apresentados no Apêndice C, Tabela C.6.

#### 4.2.4 Vias eferentes ou atuadores

O modelo de controle inclui cinco diferentes pontos de interação do controlador com os sistemas cardiovascular e respiratório. São quatro conjuntos de parâmetros ajustáveis para o sistema cardiovascular: resistências periféricas, volume venoso na pressão de referência, contratilidade do coração e período cardíaco. Por sua vez, no sistema respiratório temos o ajuste da ventilação por meio do controle da amplitude e da frequência respiratória.

##### 4.2.4.1 Resistências, volumes venosos e contratilidade do coração

Segundo [141] as respostas dos atuadores para controle das resistências, volumes venosos de referência, e as elastâncias das câmaras cardíacas comandadas pelo sistema simpático incluem latência, uma função logarítmica monotônica estática,

e um filtro passa-baixas. A Figura 4.8 ilustra em um diagrama de blocos o comportamento desses atuadores. Para controlar o sistema cardiovascular detalhado no Capítulo 2 são necessários oito destes blocos de comando.

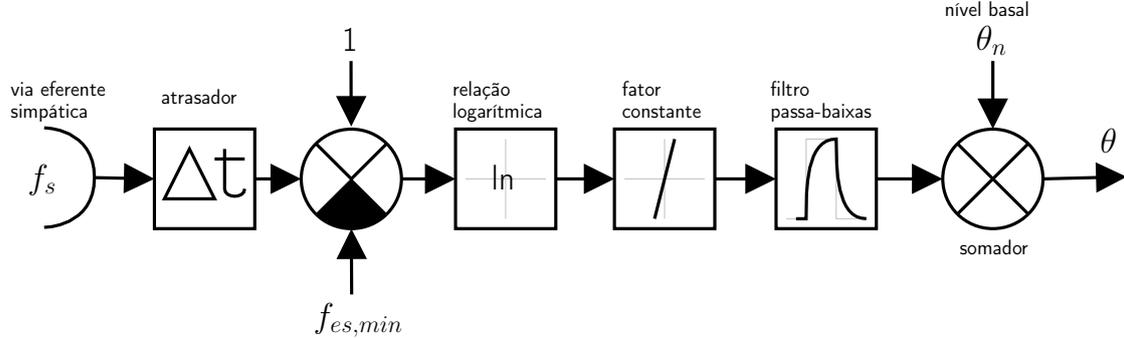


Figura 4.8: Diagrama de blocos do modelo dos atuadores: controle das resistências periféricas  $R_p$ , volumes venosos  $V_{un}$  e contratilidade do coração  $E_{max}$ .

O modelo matemático correspondente é o seguinte

$$\sigma_\theta = \begin{cases} G_\theta \ln [f_{sj}(t - D_\theta) - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sj} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sj} < f_{es,min} \end{cases} \quad (4.14)$$

$$\frac{d\Delta\theta}{dt} = \frac{1}{\tau_\theta} (-\Delta\theta + \sigma_\theta) \quad (4.15)$$

$$\theta(t) = \Delta\theta(t) + \theta_0 \quad (4.16)$$

onde  $f_{sj}$  é o sinal de comando vindo das fibras eferentes do sistema simpático (subíndice  $s$ ) para cada canal eferente (índice subscrito  $j = h, p, v$ );  $D_\theta$  é o tempo de atraso característico de cada atuador indicado pelo índice  $\theta = R_{sp}, R_{ep}, R_{mp}, V_{unsv}, V_{unev}, V_{unmv}, E_{maxrv}, E_{maxlv}$ ;  $G_\theta$  e  $\tau_\theta$  são parâmetros que determinam os ganhos dos blocos estáticos e as constantes de tempo dos blocos dinâmicos, respectivamente;  $f_{es,min}$  é o limite inferior da atividade simpática eferente; e  $\theta_0$  são os valores basais para cada parâmetro controlado.

Os parâmetros para cada atuador são considerados separadamente e obtidos por análise dos dados obtidos de trabalhos experimentais citados a seguir.

*Contratilidade.* O parâmetro  $G_\theta$  foi obtido com base nos trabalhos de [116, 134] que sugerem um deslocamento de aproximadamente 33% na função (pressão

no final da diástole)/(volume do ventrículo esquerdo) quando a pressão, a nível das carótidas, baixa de 200 mmHg para 50 mmHg em cão vagotomizado. Uma porcentagem igual foi assumida para o ventrículo direito. Os parâmetros  $D_\theta$  e  $\tau_\theta$  foram estimados por [78] através da formulação de uma função de transferência, operando em malha aberta, que reproduzisse os dados experimentais também em cão vagotomizado.

*Resistências.* O fator de ganho do bloco estático  $G_\theta$  foi calibrado segundo os dados experimentais de [108, 124] que reportaram aumento de 200% a 210% na resistência sistêmica total quando a pressão arterial nas carótidas baixa de 200 mmHg para 50 mmHg em animais vagotomizados. Porém, os autores [12, 64] sugerem que a faixa de variação das resistências esplâncnicas são de apenas 70%, e portanto o ganho dos atuadores das resistências esplâncnicas é menor. A constante de tempo  $\tau_\theta$  foi obtida do trabalho de [142] e a latência pura  $D_\theta$  da análise dos experimentos de [37].

*Volume venoso.* Os trabalhos [123, 124, 125] reportam que as variações totais no volume venoso sistêmico são de aproximadamente 15 ml/Kg. E dados experimentais obtidos por [12, 36] sugerem que a ativação do barorreflexo provoca a redução de 10 ml/Kg no volume venoso da circulação esplâncnica. Assumindo-se que o controle do volume esplâncnico é mais efetivo então podemos considerar que o ganho do fator na função logarítmica  $G_\theta$  para a circulação extra-esplâncnica é metade do ganho da relação para a circulação esplâncnica. Conforme relato dos autores [114, 125] o tempo de atraso e a constante de tempo para esse mecanismo são aproximadamente de duas a três vezes maiores do que os exibidos pelo controle das resistências.

Os valores adotados para os parâmetros dos atuadores estão apresentados no Apêndice C, Tabelas C.7 a C.9.

#### 4.2.4.2 Período cardíaco

O controle do período cardíaco é mais complexo do que o controle dos vasos ou da própria contratilidade do coração porque envolve uma combinação entre as atividades eferentes dos sistemas simpático e parassimpático. O modelo utilizado que descreve o balanço entre as vias eferentes está ilustrado no diagrama da Figura 4.9. Se assume, na condição de equilíbrio ou estacionária, que o período decresce com a frequência das fibras simpáticas de acordo com uma relação logarítmica monotônica. Por outro lado, apoiado nos resultados apresentados em [104], é assumido que o período cardíaco aumenta linearmente com a frequência de ativação nas fibras eferentes do parassimpático. Além disso, essas duas vias eferentes de controle do período cardíaco são caracterizadas por uma latência pura e uma dinâmica de primeira ordem.

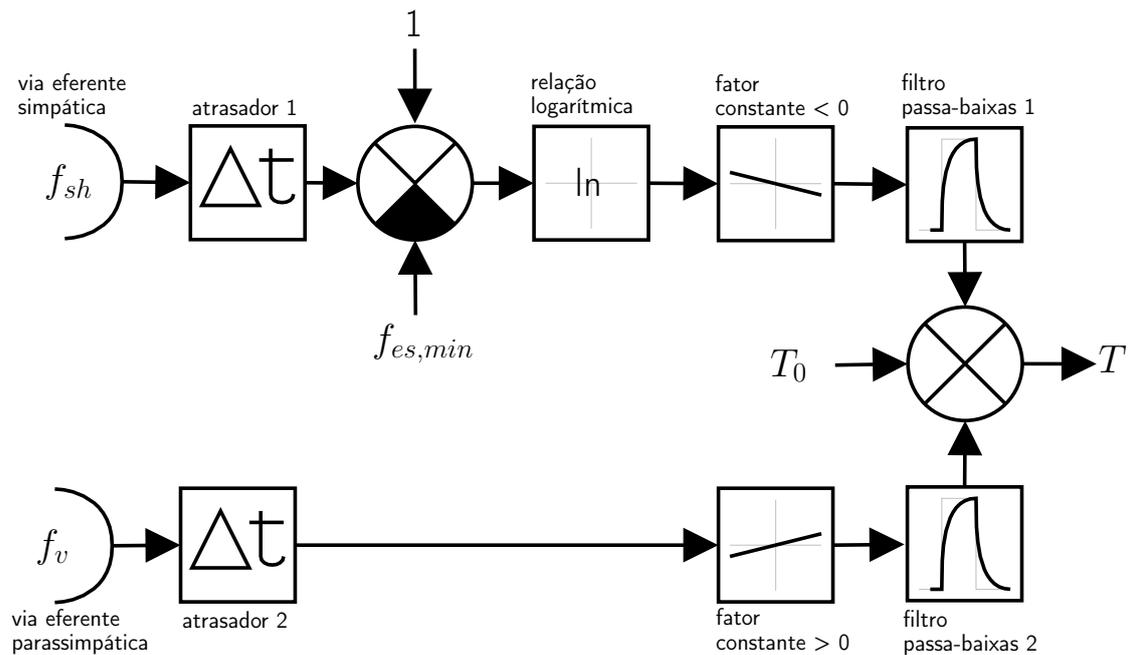


Figura 4.9: Diagrama de blocos do mecanismo eferente para controle do período cardíaco.

As respostas estática e dinâmica ao comando da via eferente simpática similar

aos atuadores apresentados anteriormente estão descritas pelas seguintes equações

$$\sigma_{T,s} = \begin{cases} G_{T,s} \ln [f_{sh}(t - D_{T,s}) - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sh} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sh} < f_{es,min} \end{cases}, \quad (4.17)$$

$$\frac{d\Delta T_s}{dt} = \frac{1}{\tau_{T,s}} (-\Delta T_s + \sigma_{T,s}), \quad (4.18)$$

onde  $f_{sh}$  é a frequência de ativação da fibra nervosa simpática que inerva o coração,  $D_{T,s}$  é a latência da ação do simpático sobre o coração,  $G_{T,s}$  é o fator de ganho do mecanismo,  $\tau_{T,s}$  é a constante de tempo para a ação do simpático no coração,  $\sigma_{T,s}$  é a saída do bloco estático e  $\Delta T_s$  é a saída do bloco dinâmico.

A contribuição do sistema autônomo parassimpático no controle do período cardíaco é modelado por uma resposta linear estática e uma dinâmica de primeira ordem conforme.

$$\sigma_{T,v} = G_{T,v} f_v (t - D_{T,v}), \quad (4.19)$$

$$\frac{d\Delta T_v}{dt} = \frac{1}{\tau_{T,v}} (-\Delta T_v + \sigma_{T,v}). \quad (4.20)$$

Onde  $f_v$  é a frequência de ativação da fibra parassimpática eferente,  $D_{T,v}$  é a latência pura do mecanismo de controle através do parassimpático,  $G_{T,v}$  é o ganho do bloco linear,  $\sigma_{T,v}$  é a saída do bloco linear;  $\tau_{T,v}$  é a constante de tempo para a ação do parassimpático e  $\Delta T_v$  é a saída do bloco dinâmico da resposta do parassimpático.

Resultados experimentais indicam que a interação entre os dois mecanismos eferentes, simpático e parassimpático, para o controle da frequência cardíaca é significativamente do tipo não linear. Porém o trabalho de [141] demonstrou que o modelo aqui apresentado reproduz bem os dados coletados por [87] quando uma relação linear é utilizada para combinar as respostas das vias eferentes simpática  $f_{sh}$  e parassimpática  $f_v$ . Segundo o autor, os efeitos da não linearidade observados nos dados, podem ser atribuídos meramente a uma relação inversa semelhante à dependência da frequência cardíaca em função do período (i.e.,  $H = 1/T$ ). Assim

sendo, temos que o período cardíaco é obtido como segue

$$T = \Delta T_s + \Delta T_v + T_0 \quad (4.21)$$

onde  $T_0$  é o período cardíaco basal observado na ausência de qualquer atividade em ambas as fibras eferentes.

Os parâmetros adotados para o modelo de controle do período cardíaco estão no Apêndice C, Tabela C.10.

#### 4.2.4.3 Ventilação pulmonar

A ventilação pulmonar no modelo proposto, denotada por  $\dot{V}$ , é controlada pela atividade dos quimiorreceptores periféricos e da pressão parcial de  $\text{CO}_2$  no sangue arterial. Na maioria dos casos fisiológicos a relação que determina a ventilação total é uma interação linear entre as contribuições dos quimiorreceptores. Esse mecanismo de controle também inclui latências e dinâmicas de primeira ordem passa-baixas conforme diagrama de blocos ilustrado na Figura 4.10.

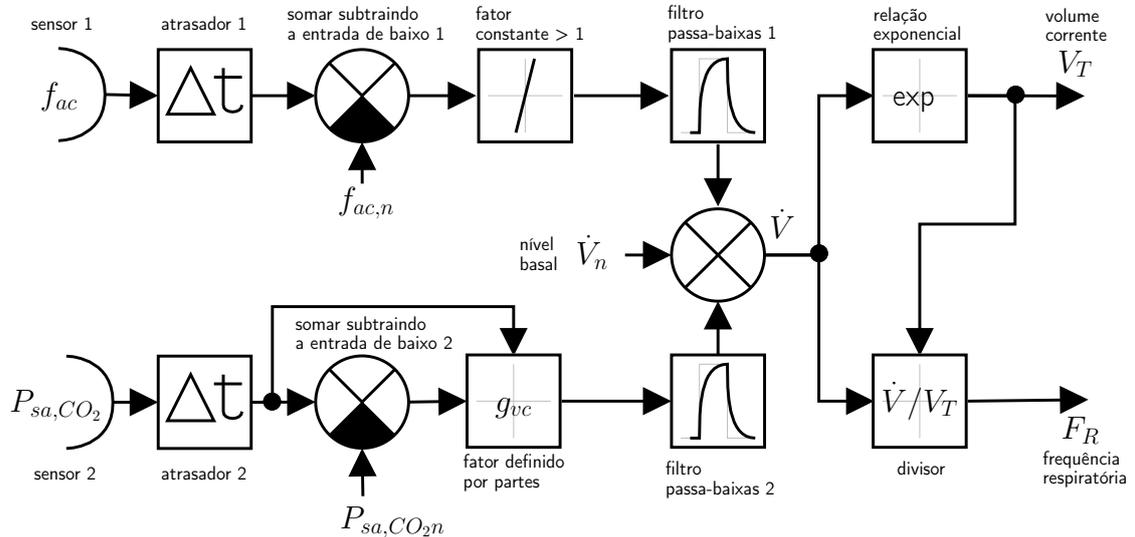


Figura 4.10: Diagrama de blocos do controlador da ventilação pulmonar.

O efeito aditivo citado em [94] e [24] pode ser escrito matematicamente como

$$\dot{V} = \dot{V}_n + \Delta \dot{V}_p + \Delta \dot{V}_c, \quad (4.22)$$

onde  $\dot{V}$  denota a ventilação total do pulmão,  $\dot{V}_n$  é o nível de ventilação normal na condição de repouso,  $\Delta\dot{V}_p$  está relacionado com as mudanças na ventilação induzidas pelos quimiorreceptores periféricos, e  $\Delta\dot{V}_c$  é a variação devido à contribuição dos quimiorreceptores centrais específicos.

As contribuições dos quimiorreceptores periféricos, que incluem uma interação não linear multiplicativa entre as leituras de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  nos sensores e seguem a relação

$$\frac{d\Delta\dot{V}_p}{dt} = \frac{1}{\tau_{V_p}} \left\{ -\Delta\dot{V}_p + g_{V_p} [f_{ac}(t - D_{V_p}) - f_{ac,n}] \right\}, \quad (4.23)$$

onde  $f_{ac}$  é a frequência de ativação da fibra aferente dos quimiorreceptores periféricos,  $g_{V_p}$  é o fator de ganho constante estimado através da análise dos dados de [111], o termo de atraso  $D_{V_p}$  e a constante de tempo  $\tau_{V_p}$ , utilizados, foram obtidas dos trabalhos de [3, 25, 26, 136]. Por último,  $f_{ac,n}$  é o valor basal na fibra aferente dos quimiorreceptores periféricos quando não há perturbações.

Assumindo-se que as mudanças na pressão de dióxido de carbono na superfície da medula são proporcionais às variações de  $P_{\text{CO}_2}$  no sangue arterial e considerando-se resposta linear, latência e dinâmica de primeira ordem passa-baixas temos a seguinte formulação para a resposta dos quimiorreceptores centrais

$$\frac{d\Delta\dot{V}_c}{dt} = \frac{1}{\tau_{V_c}} \left\{ -\Delta\dot{V}_c + g_{V_c} [P_{sa,\text{CO}_2}(t - D_{V_c}) - P_{sa,\text{CO}_2n}] \right\}, \quad (4.24)$$

onde  $P_{sa,\text{CO}_2}$  é a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  no sangue arterial,  $P_{sa,\text{CO}_2n}$  é o nível normal de  $\text{CO}_2$  no sangue arterial,  $g_{V_c}$  é o ganho linear que apresenta dois valores distintos durante hipercapnia ( $g_{V_{ch}}$  se  $P_{sa,\text{CO}_2} > P_{sa,\text{CO}_2n}$ ) e hipocapnia ( $g_{V_{cl}}$  se  $P_{sa,\text{CO}_2} \leq P_{sa,\text{CO}_2n}$ ) obtidos pelas análises do trabalho de [41], a latência  $D_{V_c}$  e a constante de tempo  $\tau_{V_c}$  foram extraídos do trabalho de [112].

O ajuste da ventilação,  $\dot{V}$ , pode ser realizado tanto pela alteração da amplitude do estiramento pulmonar,  $V_T$ , quanto pela mudança na frequência respiratória,  $F_R$  ou ambos. Dados clínicos em humanos, [39, 60, 111, 112], sugerem que durante níveis moderados de hipóxia ou hipercapnia a alteração na ventilação é

provocada exclusivamente por mudanças em  $V_T$ . Entretanto, alterações severas nas composições de  $\text{CO}_2$  ou  $\text{O}_2$  provocam também alterações em  $F_R$ . É possível estabelecer uma relação entre  $V_T$  e  $\dot{V}$  através de uma expressão obtida empiricamente [94], como segue.

$$V_T = 0.15 \left( \dot{V} + 1 \right)^{0.65}. \quad (4.25)$$

E finalmente, a frequência respiratória pode ser obtida pela seguinte relação

$$F_R = \dot{V}/V_T. \quad (4.26)$$

Os valores dos parâmetros nas diferentes expressões apresentadas nesta seção podem ser vistos no Apêndice C, na Tabela C.11.

#### 4.2.5 Depressão ventilatória central

Uma formulação complementar para o controle da ventilação pulmonar inclui o efeito da depressão ventilatória central (DVC). De acordo com o esse fenômeno teríamos que o ganho do quimiorreflexo periférico, parâmetro  $g_{V_p}$  na equação (4.23) é modulado pela hipóxia cerebral [146]. No presente modelo assumimos que a DVC provoca atenuações no ganho do mecanismo dos quimiorreceptores periféricos afetando a ventilação  $\dot{V}$ , como segue,

$$\dot{V} = \left( \dot{V}_n + \alpha_H \Delta \dot{V}_p + \Delta \dot{V}_c \right) H \left[ \dot{V}_n + \alpha_H \Delta \dot{V}_p + \Delta \dot{V}_c \right], \quad (4.27)$$

onde  $\alpha_H$  é o termo que representa o efeito da DVC (definido a seguir), e  $H[\cdot]$  é a função *Heaviside* incluída para evitar ventilação negativa durante uma forte inibição da ventilação pelo mecanismo de controle.

O efeito da DVC inclui uma resposta linear por partes em série com uma dinâmica de primeira ordem, um filtro passa-baixas conforme diagrama ilustrado na Figura 4.11. E as equações matemáticas para descrever o comportamento da

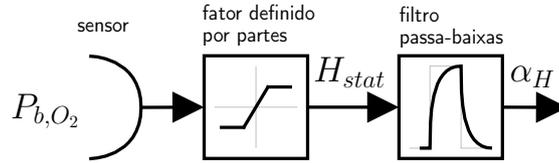


Figura 4.11: Diagrama de blocos para o modelo da depressão ventilatório central.

DVC estão a seguir

$$\begin{aligned}
 H_{stat} &= \begin{cases} 1 + G_H [(\theta_{Hmin} - P_{b,O_2,0})/P_{b,O_2,0}] & \text{se } P_{b,O_2} < \theta_{Hmin} \\ 1 + G_H [(P_{b,O_2} - P_{b,O_2,0})/P_{b,O_2,0}] & \text{se } \theta_{Hmin} \leq P_{b,O_2} \leq \theta_{Hmax} \\ 1 + G_H [(\theta_{Hmax} - P_{b,O_2,0})/P_{b,O_2,0}] & \text{se } P_{b,O_2} > \theta_{Hmax} \end{cases} \quad (4.28) \\
 \frac{d\alpha_H}{dt} &= \frac{1}{\tau_H} (-\alpha_H + H_{stat}), \quad (4.29)
 \end{aligned}$$

onde  $P_{b,O_2,0}$  é a pressão parcial de  $O_2$  no cérebro na condição basal,  $P_{b,O_2}$  é a pressão parcial no tecido cerebral. Os demais parâmetros  $G_H$ ,  $\tau_H$ ,  $\theta_{Hmin}$  e  $\theta_{Hmax}$  são escolhidos para reproduzir os dados experimentais observados na literatura [40, 47, 68].

Os valores adotados para os parâmetros estão indicados no Apêndice C, Tabela C.12.

#### 4.2.6 Controle local do fluxo de sangue

No modelo de controle aqui utilizado as resistências das circulações do cérebro, coronária e musculares são ajustadas diretamente pelas variações de  $CO_2$  e  $O_2$  à nível do tecido. Qualitativamente, tanto o excesso de  $CO_2$  quanto a redução do  $O_2$  no nível do tecido provoca vasodilatação que conseqüentemente reduz o valor das resistências nos leitos citados. Efeitos de vasoconstrição são observados quando os valores de  $CO_2$  reduzem e a quantidade de  $O_2$  aumenta.

A resposta do estado das resistências dos vasos em função do oxigênio é modelada como uma relação linear com fator de ganho constante em série com um filtro passa-baixas, independentemente do território vascular. Os valores estimados para os fatores de ganho e as constantes de tempo foram obtidas por [144] através

dos trabalhos de [75]. Em relação às respostas dos vasos causadas pelas variações locais de  $\text{CO}_2$  há uma distinção entre o comportamento estático não linear exibido pelas circulações do cérebro e dos músculos, conforme detalhado a seguir.

#### 4.2.6.1 Circulação cerebral

O efeito do  $\text{CO}_2$  na resistência da circulação cerebral pode ser descrito através de uma relação estática não linear, uma relação sigmoide, e uma dinâmica de primeira ordem como um filtro passa-baixas. Em relação ao oxigênio é adotada uma função linear em série com um filtro passa-baixas. Este modelo responde satisfatoriamente quando comparado com os dados de [110]. Um diagrama de blocos para esse mecanismo de controle pode ser visto na Figura 4.12.

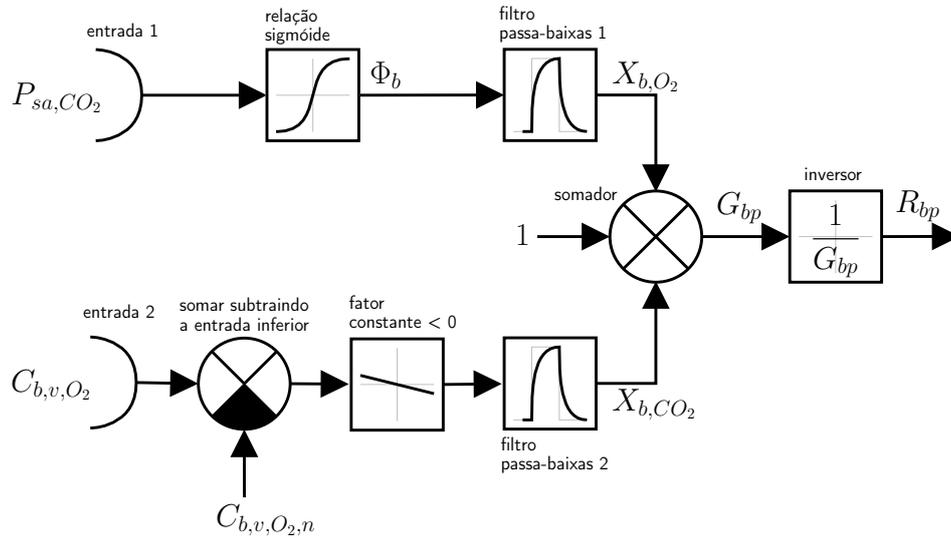


Figura 4.12: Diagrama de blocos do controlador de fluxo local para o compartimento do tecido cerebral.

As equações que descrevem a dinâmica do controle local na região do cérebro são as seguintes

$$\Phi_b = \frac{A + \frac{B}{1+C \exp[D \log(P_{sa,CO_2})]}}{A + \frac{B}{1+C \exp[D \log(P_{sa,CO_2n})]}} - 1, \quad (4.30)$$

$$\frac{dX_{b,CO_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{CO_2}} [-X_{b,CO_2} + \Phi_b], \quad (4.31)$$

Onde  $P_{sa,CO_2}$  é o valor da pressão parcial de gás carbônico no sangue das artérias

do cérebro e  $P_{sa,CO_2n}$  é o valor basal na condição normal.

Dados experimentais obtidos por [75] sugerem que as variações na resistência da circulação cerebral em função da concentração venosa de  $O_2$  podem ser descritas por uma relação estática linear em série com um filtro passa-baixas da seguinte forma

$$\frac{dX_{b,O_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{O_2}} [-X_{b,O_2} - g_{b,O_2} (c_{b,v,O_2} - c_{b,v,O_2n})], \quad (4.32)$$

onde  $c_{b,v,O_2}$  é a concentração de  $O_2$  no sangue das vênulas ou veias do cérebro e  $c_{b,v,O_2n}$  é o valor na condição normal.

Assumindo-se uma interação aditiva e independente dos efeitos provocados pelo  $CO_2$  e  $O_2$  nos vasos temos que a variação na condutância hidráulica proposta por [94] é

$$G_{bp} = G_{bpn} (1 + X_{b,O_2} + X_{b,CO_2}), \quad (4.33)$$

onde  $G_{bpn}$  é o valor nominal da condutância hidráulica no estado fisiológico normal. Finalmente, a resistência total do conjunto arteríolas/capilares para o cérebro é obtida pela relação entre a condutância e resistência

$$R_{bp} = \frac{1}{G_{bp}}. \quad (4.34)$$

#### 4.2.6.2 Circulação coronariana e muscular

Neste modelo, o efeito do  $CO_2$  nas coronárias ( $R_{hp}$ ) e nas resistências periféricas musculares ( $R_{mp}$ ) é modelado através de uma relação sigmoide estática, distinta do controle para a circulação do cérebro, com níveis de saturação mínimos e máximos em série com uma dinâmica de primeira ordem passa-baixas. E a resposta ao  $O_2$  segue as mesmas premissas que para o controlador do fluxo de sangue para o cérebro. Um diagrama de blocos ilustrando esses componentes está na Figura 4.13 abaixo.

Para descrever a resposta desse controlador às possíveis variações de pressão

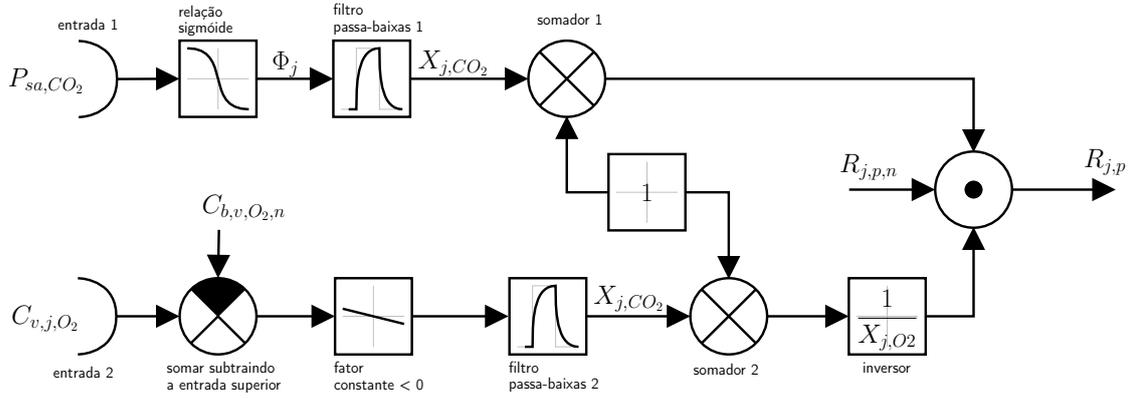


Figura 4.13: Diagrama de blocos do controlador de fluxo local para o compartimento dos tecidos musculares e coronárias.

parcial de  $\text{CO}_2$  no sangue arterial temos,

$$\Phi_j = \frac{1 - \exp\left(\frac{P_{sa,CO_2} - P_{sa,CO_2n}}{\mathcal{K}_{j,CO_2}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,CO_2} - P_{sa,CO_2n}}{\mathcal{K}_{j,CO_2}}\right)}, \quad j = h, m \quad (4.35)$$

$$\frac{dX_{j,CO_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{CO_2}} [-X_{j,CO_2} + \Phi_j], \quad j = h, m. \quad (4.36)$$

Para a função estática das coronárias,  $j = h$ , os parâmetros foram obtidos dos dados de [13], e para a relação sigmóide para a circulação muscular de [74, 109, 133]. As constantes de tempo foram extraídas do trabalho [143].

Nestes casos, as resistências respondem às variações locais de  $\text{O}_2$  segundo a mesma formulação da resposta dos vasos do cérebro, como segue

$$\frac{dX_{j,O_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{O_2}} [-X_{j,O_2} - g_{j,O_2} (c_{v,j,O_2} - c_{v,j,O_2n})], \quad j = h, m \quad (4.37)$$

onde o valor do ganho  $g_{h,O_2}$  foi obtido dos trabalhos [33, 72] e o parâmetro  $g_{m,O_2}$  estimado segundo dados experimentais de [73]. Para determinar a constante de tempo  $\tau_{O_2}$  foi assumido o mesmo valor atribuído ao controle do fluxo no cérebro.

Finalmente, a composição dos efeitos causados pelo  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  é feita conforme a seguinte equação [94]

$$R_{jp} = R_{jpn} \frac{1 + X_{j,CO_2}}{1 + X_{j,O_2}}, \quad j = h, m, \quad (4.38)$$

onde  $R_{hpn}$  é um parâmetro fixo que representa o valor basal da resistência das coronárias e  $R_{mpn}$  é o valor das resistências periféricas musculares imposto pelo controle do sistema nervoso autônomo.

### 4.3 Aproximação numérica do modelo

O modelo matemático que caracteriza completamente os mecanismos de controle apresentados pode ser dividido em dois conjuntos de equações. Um conjunto de expressões algébricas não lineares diretamente computáveis e outro composto de equações diferenciais ordinárias que necessitam de um processo de discretização. Todo o conjunto de equações diferenciais apresentadas neste capítulo foi discretizado pelo método de Euler implícito seguindo a forma geral dada abaixo

$$\frac{du}{dt} = f(p, u, t) \longrightarrow \frac{u^{n+1} - u^n}{\Delta t} = f(p, u^{n+1}, t_{n+1}). \quad (4.39)$$

Na equação (4.1) a derivada do lado direito da equação foi aproximada por diferenças finitas de primeira ordem.

### 4.4 Integração com o modelo do sistema cardiorrespiratório

A integração do sistema de controle no modelo do sistema cardiorrespiratório é realizado através de conexões com os modelos dos sensores e dos atuadores que é parte do modelo de controle. Na Figura 4.14 as conexões com os mecanismos de controle são destacadas em cores. As linhas em cor azul são as aferências do controlador central e em vermelho as eferências. Os detalhes em verde indicam que os respectivos compartimentos são dotados de mecanismos locais de ajuste do fluxo de sangue. Compartimentos numerados de 1 a 19 são partes do sistema cardiovascular e os compartimentos p0 e p1 são os compartimentos do pulmão.

Na Figura 4.14 s1 representa o sensor do mecanismo de controle para a depressão ventilatória central que monitora constantemente o valor da pressão parcial de oxigênio nas veias do cérebro e modifica o ganho dos quimiorreceptores periféricos no ajuste da ventilação pulmonar, se necessário. O sensor s2 mede cons-

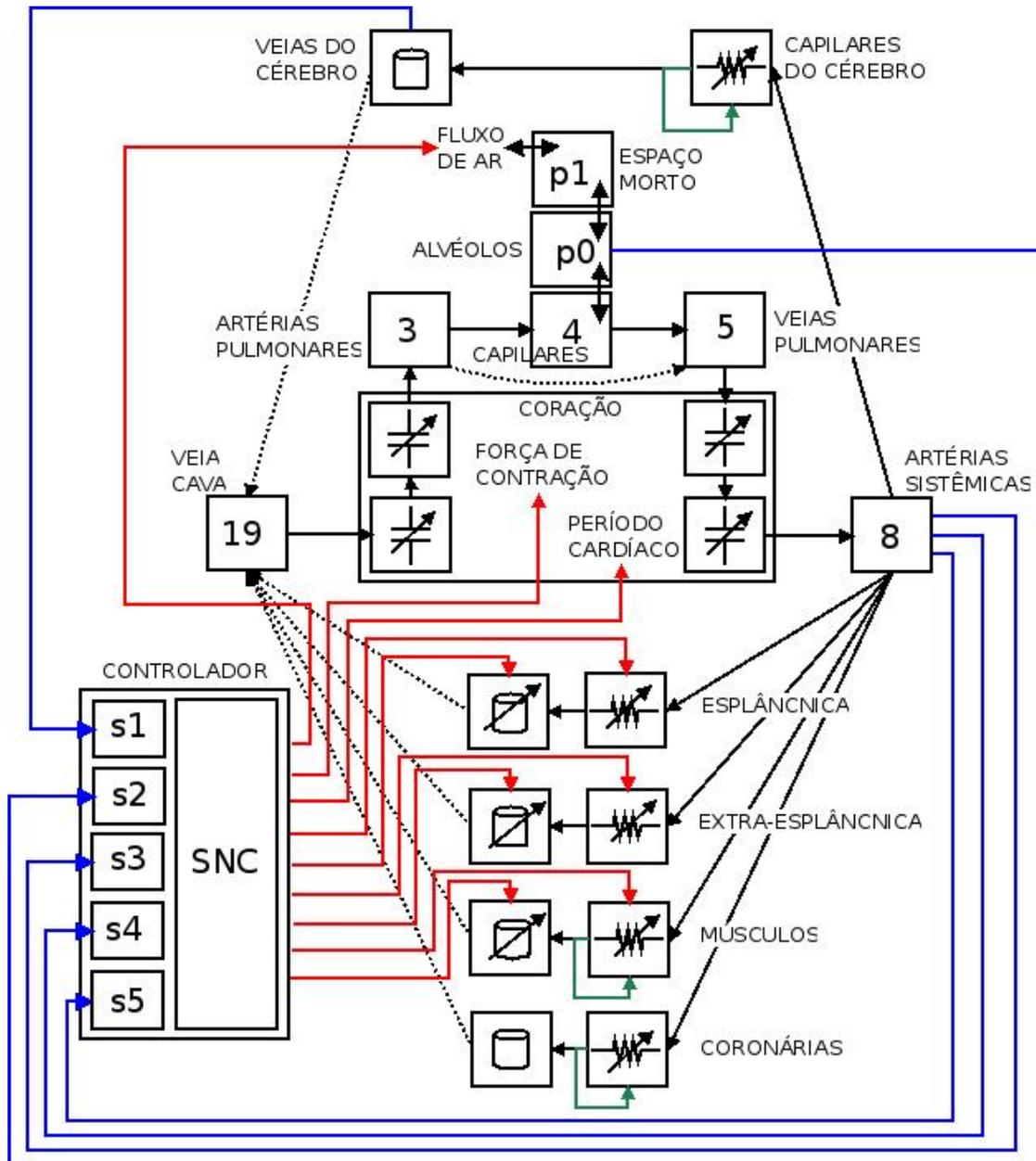


Figura 4.14: Integração dos mecanismos de controle no modelo do sistema cardi-respiratório: aferências em azul, eferências em vermelho e controladores locais destacados em verde.

tantemente o volume de ar que entra e sai do pulmão e ajusta o período cardíaco via canal eferente parassimpático, regula as resistências periféricas e o volume de referência das veias dos territórios vasculares esplâncnicos, extra-esplâncnicos e musculares e não interfere na contratilidade do coração nem no fluxo de ar no pulmão. Já o sensor  $s3$  afeta todo o sistema cardiovascular, ele mede o valor e a taxa de variação da pressão arterial média e controla o período cardíaco, a força

de contração do coração, as resistências periféricas dos leitos vasculares das circulações esplâncnicas, extra-esplâncnicas e musculares e ajusta também os volumes de referência do sistema venoso. Porém,  $s_3$  não interfere no controle do fluxo de ar no pulmão.

Os valores dos sensores  $s_4$  e  $s_5$  alimentam tanto as entradas do quimiorreflexo periférico quanto do quimiorreflexo central. O sensor  $s_4$  monitora a pressão parcial de dióxido de carbono e o sensor  $s_5$  mensura a pressão parcial de oxigênio sendo que essas leituras são realizadas no único compartimento arterial existente no modelo. Variações nessas quantidades monitoradas provocam alterações nos parâmetros de funcionamento do sistema cardiovascular e respiratório. O motivo porque o quimiorreflexo central utilize os estados dos gases dissolvidos no sangue do compartimento arterial é seguir a formulação proposta no trabalho [94] o que está de acordo com o observado, pois a pressão desses gases nos tecidos do cérebro está correlacionada com as concentrações desses gases no sangue arterial.

#### 4.5 O problema acoplado

A forma de acoplamento entre os sistemas cardiorrespiratório, pulmonar e controladores pode ser escrito como dois sistemas de equações diferenciais nas variáveis  $\mathbf{x}$  e  $\mathbf{z}$ , e uma relação algébrica conforme:

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} = \mathcal{F}(\mathbf{x}, \mathbf{p}_x, Q_{he}, \mathbf{f}_e, W, \mathbf{u}), & t \geq 0 \\ \mathbf{u} = h(\mathbf{z}), \\ \dot{\mathbf{z}} = \mathcal{R}(\mathbf{z}, \mathbf{p}_z, g(\mathbf{x})). \end{cases} \quad (4.40)$$

Onde  $\mathbf{x}$  é o vetor de estados para o sistema  $\mathcal{F}$  que inclui as variáveis de estado dos sistemas cardiovascular, pulmonar e respiratório e que apresenta características não lineares. Esse sistema é escrito também em função dos parâmetros fixos  $\mathbf{p}_x$ , dos parâmetros variáveis  $Q_{he}$  relacionado ao fluxo hemorrágico,  $\mathbf{f}_e$  é um vetor que contém as frações dos gases na atmosfera e  $W$  é a taxa de exercício a qual o sistema está submetido.

O outro sistema  $\mathcal{R}$  sobre o vetor de estados  $\mathbf{z}$  é a formulação geral do controlador onde o vetor  $\mathbf{p}_z$  são os parâmetros do controlador e  $g(\cdot)$  é uma função de medida relacionada aos sensores que monitoram o estado de algumas das variáveis do sistema  $\mathcal{F}$ . As equações diferenciais do controlador são todas lineares e o mapeamento das variáveis de estado que vão afetar o sistema  $\mathcal{F}$  é dado pela lei de controle é  $\mathbf{u}$ .

Para facilitar a solução do problema nós optamos por dividir o sistema acoplado  $\mathcal{F}$  em três subsistemas semi-acoplados. Foram separados as partes correspondentes aos sistemas cardiovascular, mecânica pulmonar e sistema respiratório conforme o seguinte esquema:

$$\mathbf{x}(t) = (\mathbf{x}_c, \mathbf{x}_p, \mathbf{x}_r), \quad (4.41)$$

$$\mathbf{x}_c = (P_{la}, V_{la}, Q_{miv}, \dots, P_{vc}, V_{vc}, Q_{vc}), \quad (4.42)$$

$$\mathbf{x}_p = (P_0, P_1), \quad (4.43)$$

$$\mathbf{x}_r = (P_{la,CO_2}; P_{la,O_2}; \dots; P_{0,CO_2}; P_{1,O_2}). \quad (4.44)$$

Onde  $\mathbf{x}_c$  são as variáveis hemodinâmicas: pressão, volume e fluxo nos 19 compartimentos do modelo do sistema cardiovascular;  $\mathbf{x}_p$  são as pressões do ar nos dois compartimentos do modelo do pulmão e  $\mathbf{x}_r$  são as pressões parciais dos gases nos 21 compartimentos do modelo do sistema respiratório.

#### 4.6 Método numérico

Para obtermos uma solução aproximada do modelo do sistema cardiorrespiratório acoplado ao modelo do pulmão e a todos os mecanismos de controle é necessário realizar uma sequência de operações que deve ser executada para cada intervalo de tempo discreto conforme indicado a seguir.

*Fornecer a condição inicial*

$$\mathbf{IC} \rightarrow \mathbf{x}_p^{n=0}, \mathbf{x}_r^{n=0}, \mathbf{x}_c^{n=0}, \mathbf{z}^{n=0}, \mathbf{u}^{n=0} \quad (4.45)$$

*Passo 1:*

O estado atual do controlador, identificado por  $\mathbf{z}^{n+1}$  onde o índice sobrescrito  $n+1$  faz referência à marca de tempo atual, é obtido através dos estados no passo de tempo anterior  $n$  dos modelos dos sistemas pulmonar  $\mathbf{x}_p^n$ , respiratório  $\mathbf{x}_r^n$  e cardiovascular  $\mathbf{x}_c^n$  por meio da função de medida  $g(\cdot)$  além do estado anterior do controlador  $\mathbf{z}^n$  e do estado anterior dos parâmetros controlados  $\mathbf{u}^n$  ou seja:

$$\begin{aligned}\mathbf{z}^{n+1} &= \mathcal{R}(\mathbf{z}^n; \mathbf{u}^n; g(\mathbf{x}_p^n, \mathbf{x}_r^n, \mathbf{x}_c^n)) \\ \mathbf{u}^{n+1} &= h(\mathbf{z}^{n+1-N_u}).\end{aligned}$$

Onde  $N_u$  é um vetor que define os atrasos característicos para o início das ações de cada atuador.

*Passo 2:*

Resolver a mecânica pulmonar através do sistema de equações (3.86) sujeita ao valor da frequência e amplitude respiratória computadas pelo controlador  $\mathbf{u}$  no instante de tempo atual equação (ver (4.46)), cuja dependência ocorre por meio do gerador de pressão pleural  $U_t$ , sendo portanto:

$$\mathbf{x}_p^{n+1} = [\mathbf{A}_p]^{-1} \mathbf{b}_p^n(U_t^{n+1}(\mathbf{u}^{n+1})). \quad (4.46)$$

*Passo 3:*

Calcular o estado atual do sistema cardiovascular definido pela equação (2.33) com base na solução da mecânica pulmonar equação (4.46) e das ações do controlador  $\mathbf{u}$  no instante de tempo atual de forma iterativa até alcançar a convergência desejada, isto é:

$$\mathbf{x}_c^{n+1,k+1} = [\mathbf{A}_c^{n+1,k}(\mathbf{u}^{n+1})]^{-1} \mathbf{b}_c^n(\mathbf{x}_p^{n+1}, \mathbf{u}^{n+1}, Q_{he}^{n+1}), \quad (4.47)$$

$$\|\mathbf{x}_c^{n+1,k+1} - \mathbf{x}_c^{n+1,k}\|_\infty \leq \epsilon \quad (4.48)$$

onde  $Q_{he}$  é o parâmetro para simular um fluxo hemorrágico quando for necessário

um cenário de testes de redução do volume de sangue em tempo de execução.

*Passo 4:*

Encontrar a solução do sistema respiratório definido pela equação (3.87) através de iterações até atingir o critério de convergência estabelecido e sujeito aos estados atuais do modelo do sistema cardiovascular, equação (4.47), do modelo do pulmão equação, (4.46), e alguns parâmetros que podem ser perturbados externamente:

$$\mathbf{x}_r^{n+1,k+1} = [\mathbf{A}_r^{n+1,k}(\mathbf{x}_p^{n+1}, \mathbf{x}_c^{n+1})]^{-1} \mathbf{b}_r^n(\mathbf{x}_p^{n+1}, \mathbf{x}_c^{n+1}, \mathbf{f}_e^{n+1}, W^{n+1}), \quad (4.49)$$

$$\|\mathbf{x}_r^{n+1,k+1} - \mathbf{x}_r^{n+1,k}\|_\infty \leq \epsilon \quad (4.50)$$

onde  $\mathbf{f}_e$  é o vetor com as concentrações dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  na atmosfera e  $W$  é a carga de exercício aplicada ao modelo no caso em que esta condição exista. Para avançar na malha do tempo basta repetir os passos 1,2,3 e 4 em cada passo de tempo de interesse.

No próximo capítulo apresentaremos os resultados de algumas simulações com a inclusão de perturbações no decorrer dos experimentos numéricos e os resultados obtidos serão comparados com dados da literatura.

# Capítulo 5

## Testes do modelo cardiorrespiratório autorregulado

Para estudar o comportamento do modelo computacional do sistema cardiorrespiratório acoplado com os mecanismos de controle propostos no capítulo anterior foram realizadas simulações que incluem perturbações em alguns dos parâmetros externos e internos. As perturbações externas são alterações nas concentrações dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  atmosféricos. Já as perturbações internas são a redução do volume de sangue provocada por uma situação de hemorragia e alterações na taxa metabólica dos músculos semelhante ao que ocorre no estado de exercício aeróbico. As simulações ocorrem por um prazo mínimo de doze minutos. Os dois primeiros minutos representam a condição de repouso e após esses dois minutos ocorre uma perturbação, disparada por um evento pré-programado, que dependendo do caso pode se estender até o término da simulação. Durante os experimentos as quantidades fisiológicas de todos os modelos são registradas continuamente. Os dados coletados são comparados com dados experimentais quando disponíveis.

### 5.1 Simulação de hemorragia

Quatro simulações de hemorragia foram executadas e os resultados de duas destas são comparados com dados experimentais provenientes da literatura. Foram analisados os efeitos da rápida redução no volume sanguíneo em 10%, 15% e 20% do valor nominal total (540 ml, 810 ml, 1080 ml), a fluxo constante durante um pe-

ríodo de sessenta segundos. Para a hemorragia de 10% realizamos duas simulações: uma com todos os mecanismos de controle atuando sobre o sistema cardiorrespiratório e outra com os mecanismos de controle inoperantes, ou seja, o sistema de controle processa as informações vindas dos sensores mas não corrige os estados dos atuadores, em outras palavras, malha de controle aberta. Esses experimentos têm como objetivo avaliar a diferença no comportamento da pressão arterial média na presença e ausência dos mecanismos de controle. Os resultados da simulação de redução de 10% do volume foram comparados com os dados experimentais de [61] obtidos de 18 cães intactos e não anestesiados. Para o caso de hemorragia de 20% utilizamos para comparação o trabalho experimental de [80] realizado com 13 cães com nervo vago intacto e anestesiados. Por fim, a simulação de hemorragia de 15% ilustra uma situação intermediária entre os outros experimentos cujos resultados ajudam a entender a sensibilidade no comportamento global de todos os sistemas operando em malha fechada.

### 5.1.1 Comportamento do sistema cardiovascular

Inicialmente verificamos as ações de todos os mecanismos de controle sobre as algumas variáveis hemodinâmicas diante a redução de 10% no volume de sangue. A Figura 5.1 ilustra o comportamento da pressão arterial média descrita pelo modelo do sistema cardiovascular com e sem a presença do sistema de controle. Durante os dois primeiros minutos o volume de sangue permanece constante a 5400 mL, no minuto seguinte ocorre a drenagem do sangue através de um fluxo constante a 9 mL/s na junção entre os compartimentos artérias sistêmicas e arteríolas/capilares indicado por  $Q_{he}$  na Figura 2.4, e após 1 minuto a hemorragia cessa e então o volume de sangue permanece constante a 4860 mL o resto do tempo. Note que qualitativamente o comportamento da pressão arterial média é semelhante, porém os valores finais são significativamente distintos indicando que o modelo de controle está efetivamente predizendo um melhor comportamento do sistema em função da hipotensão causada pela hemorragia ou hipovolemia. No caso do modelo com

controle a queda da pressão arterial média é de 15.3%, enquanto que no modelo sem controle a queda é de 27.4%. Veja também que a partir de 2 minutos a pressão arterial média não se altera mais.

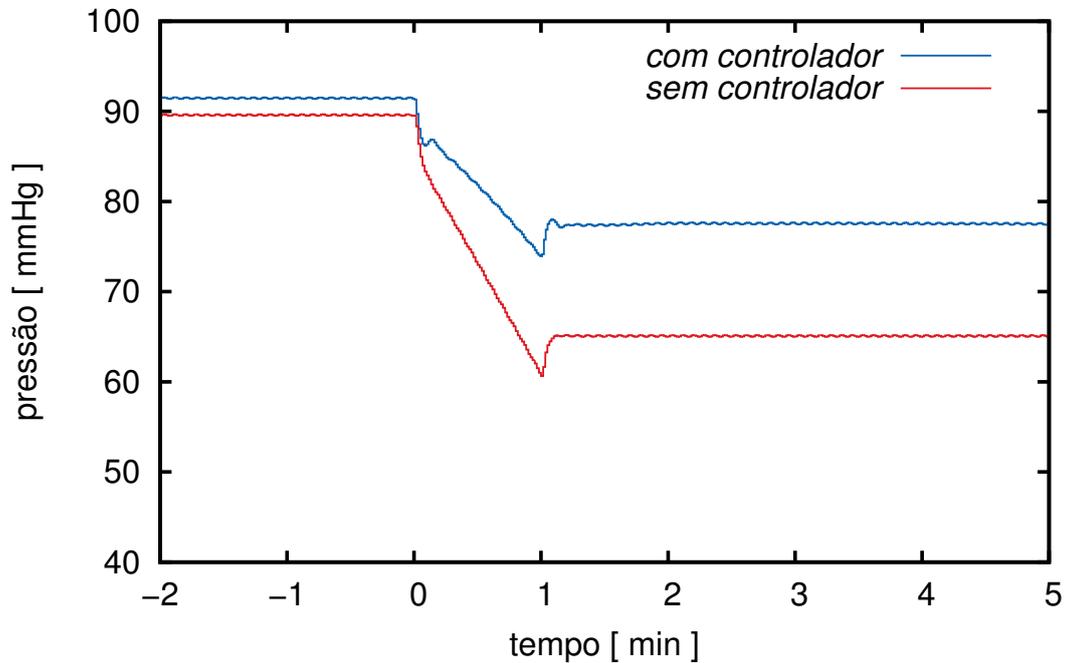


Figura 5.1: Comportamento da pressão arterial média em simulações de hemorragia de 10%.

A comparação entre os resultados obtidos das simulações e os dados experimentais para as principais quantidades hemodinâmicas estão ilustrados na Figura 5.2. Os dados do modelo computacional foram tomados aos 10 minutos após o início das perturbações. As medidas de referência [80] foram realizadas entre 8 e 14 minutos e para [61] são os valores médios entre duas aferições, uma tomada a 1 e outra a 2 minutos após o término da hemorragia.

Assumindo-se que as respostas do barorreflexo do cão e do humano sejam equivalentes e com base apenas nos dados obtidos, constatamos que apenas o débito cardíaco (DC) é quantitativamente consistente entre o modelo computacional e os dados experimentais. Entretanto é possível encontrar alguns indícios no processo de modelagem que poderiam explicar as diferenças encontradas na variação da pressão arterial média (PAM), no ganho da frequência cardíaca (FC) e no comportamento da resistência periférica total (R).

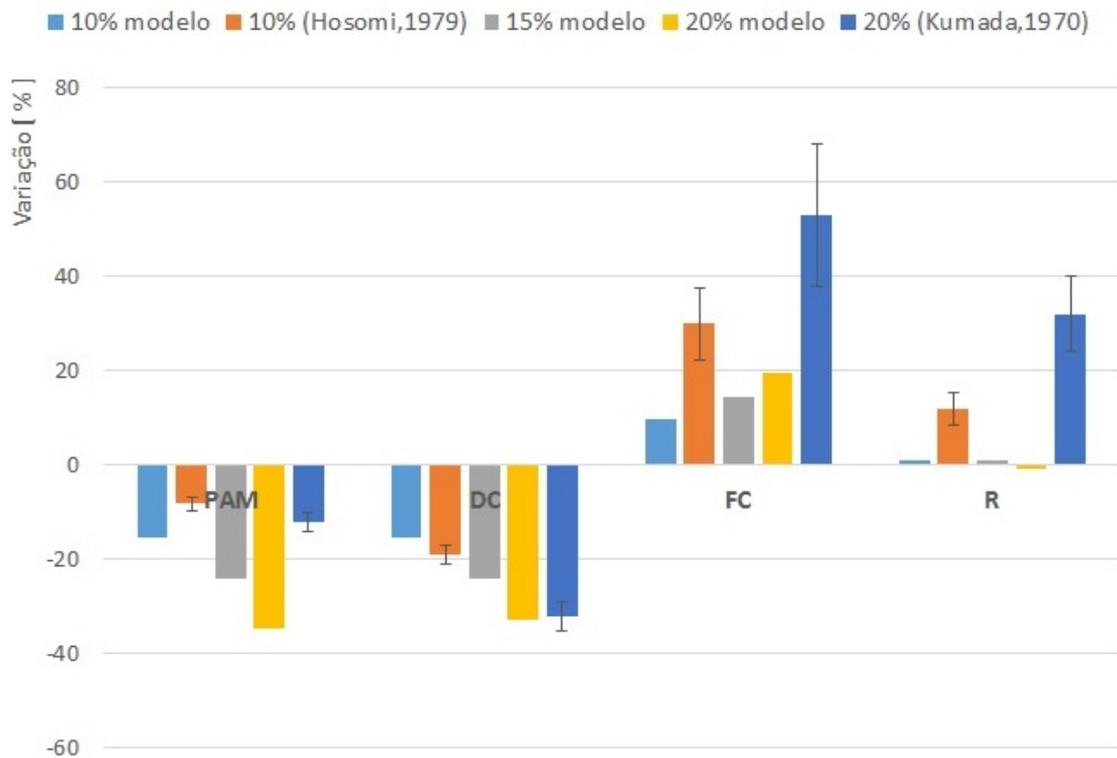


Figura 5.2: Comparação entre as principais quantidades hemodinâmicas durante as hemorragias. Pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FC e resistência periférica total R.

É sabido que as variações tanto na PAM quanto no DC são consequências diretas das alterações na frequência cardíaca e na resistência periférica total. Observe novamente na Figura 5.2 que caso o modelo computacional apresentasse um aumento de FC e R conforme os dados experimentais a PAM provavelmente estaria também dentro do valor esperado mantendo o DC a níveis aceitáveis. Portanto devemos encontrar os fatores que possam explicar o baixo ganho do controle do efeito cronotrópico (i.e. ajuste da frequência cardíaca) e a supressão no aumento da resistência periférica.

Uma primeira hipótese para explicar em parte o comportamento discrepante da resistência periférica total é a competição entre os efeitos de vasoconstrição provocado pelo sistema nervoso simpático e o efeito vasodilatador provocado pela elevação na concentração de  $\text{CO}_2$  ou redução de  $\text{O}_2$  incorporados no modelo computacional. Outras hipóteses que poderiam explicar as diferenças tanto em R quanto da FC seriam: a contribuição dos barorreceptores aórticos, e as ações da liberação

de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) pelas glândulas adrenal na circulação, o que provoca taquicardia e aumento da força de contração do coração e vasoconstrição<sup>6</sup>. Outros fenômenos relacionados com o modelo do metabolismo também podem ser responsáveis por estas diferenças. Por último, uma escolha inadequada de parâmetros do controlador também pode ser responsável por esta discrepância. Os dados presentes na Figura 5.3 sugerem que há aumento da atividade eferente simpática para os vasos periféricos,  $f_{sp}$ , ver Figura 5.2, porém os mecanismos de controle locais das resistências periféricas dominam sobre o sistema nervoso simpático mantendo assim a resistência total periférica praticamente inalterada, como será visto posteriormente. Ao desativar os mecanismos locais de controle temos variações de +4.65%, +7.45% e +9.86% no valor nominal da resistência periférica total para os níveis de hemorragia de 10%, 15% e 20% respectivamente conforme os dados da Figura 5.4.

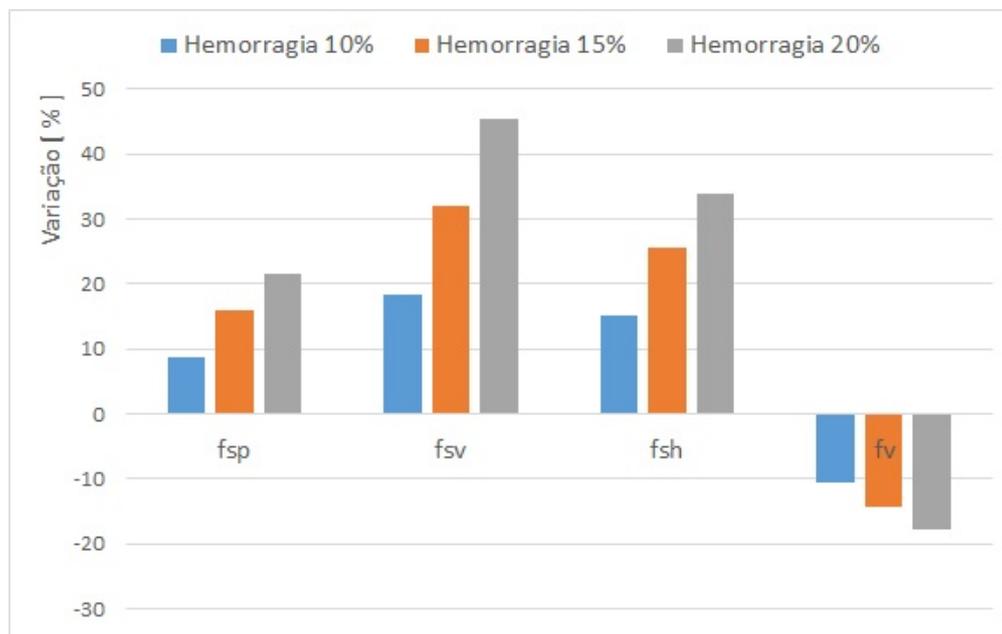


Figura 5.3: Atividade eferente do sistema nervoso autônomo na fase estacionária após diferentes níveis de hemorragia.

Além das hipóteses levantadas anteriormente, a queda acentuada na pressão arterial durante as simulações poderia ter causa em uma redistribuição não realista do volume de sangue após os eventos de hemorragias. Na Figura 5.5 temos um

<sup>6</sup> Em alguns leitos vasculares a epinefrina pode causar vasodilatação.

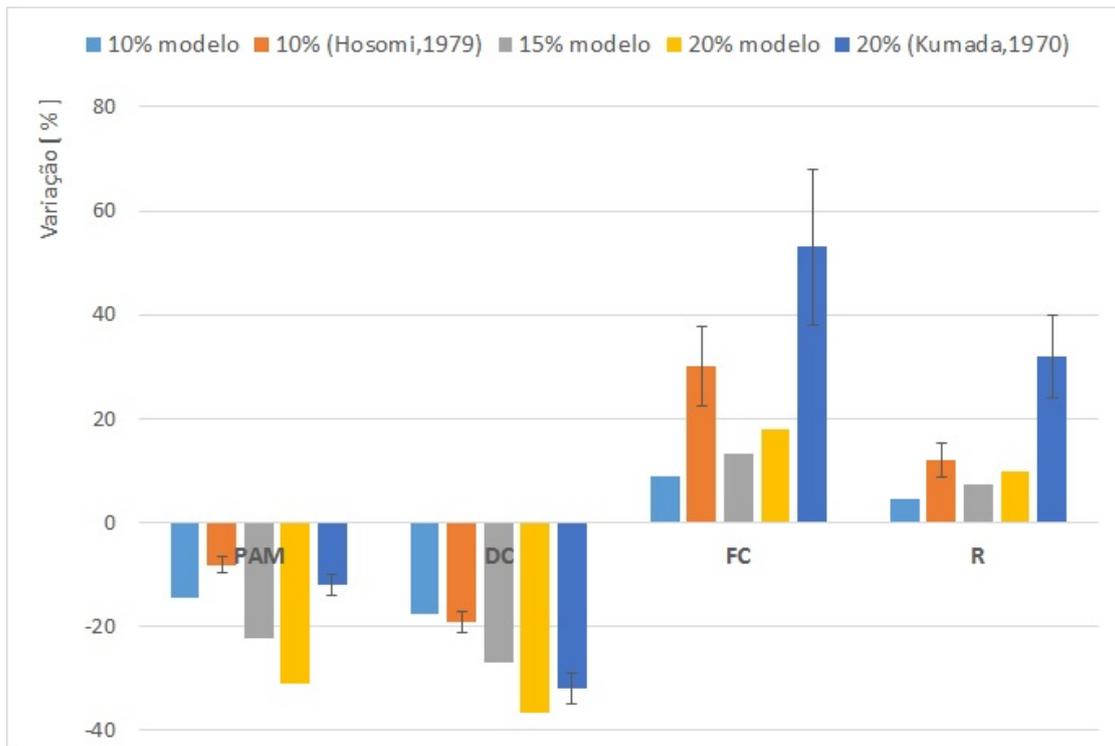


Figura 5.4: Comparação entre as principais quantidades hemodinâmicas durante as hemorragias sem controle local de fluxo de sangue.

gráfico que ilustra a distribuição do volume de sangue no modelo para a condição de repouso, e a Figura 5.6 fornece as variações ocorridas nas frações de volumes devido aos efeitos das hemorragias tomados após 10 minutos do início das perturbações. Até o momento não dispomos de dados de experimentos para contrastar os dados obtidos com as simulações em relação a redistribuição dos volumes de sangue. Porém, alguns textos de fisiologias atribuem ao sistema venoso a capacidade de repositório de sangue e que esse volume de sangue poderia ser deslocado para o coração, circulação pulmonar ou circulação arterial conforme necessidade.

Com o auxílio dos resultados da Figura 5.6 é fácil verificar que à medida que o volume total de sangue se reduz temos um deslocamento nas frações de sangue das câmaras cardíacas, circulação pulmonar e artérias para os compartimentos das arteríolas/capilares. Além disso, a fração de volume de sangue venoso permanece praticamente inalterada. Para prevenir a queda de pressão deveria haver migração de parte do volume de sangue venoso, principalmente da circulação esplâncnica, para as câmaras do coração e artérias sistêmicas [120], o que não foi observado

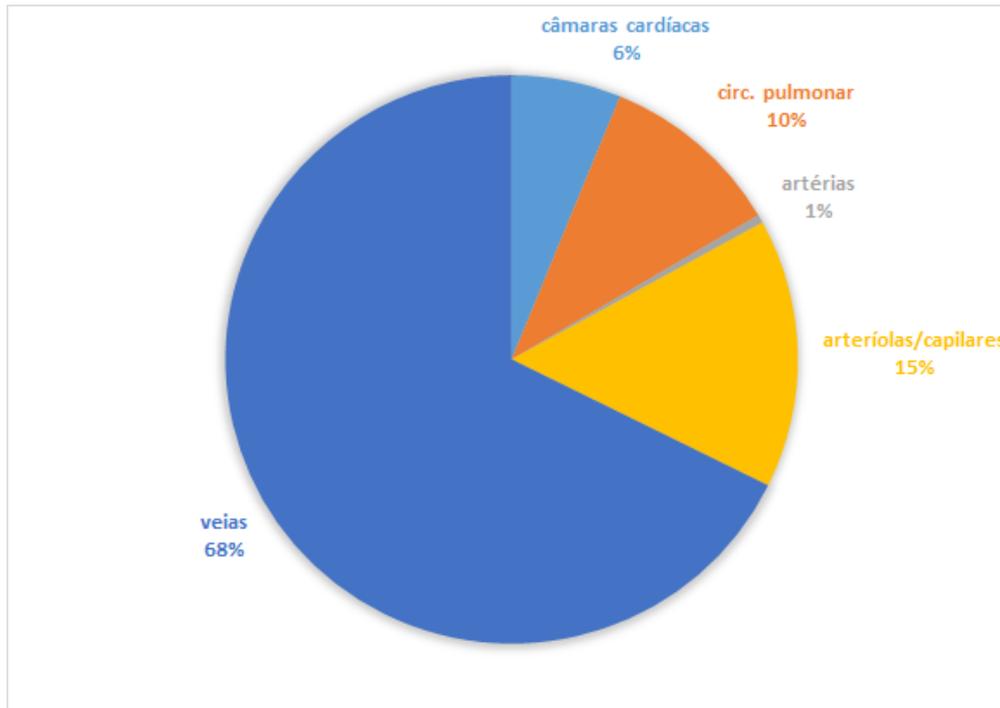


Figura 5.5: Distribuição do volume de sangue no estado de repouso no modelo cardiorrespiratório.

no modelo para os experimentos numéricos de hemorragia realizados. Entretanto a atividade simpática eferente para os vasos venoso,  $f_{sv}$ , apresenta substancial aumento conforme o esperado e a Figura 5.3, embora o efeito sobre o volume de sangue ainda seja baixo.

### 5.1.2 Comportamento do sistema respiratório

Os níveis de pressão parcial dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  nos dois compartimentos do pulmão resumem o estado geral do sistema respiratório. A Figura 5.7 ilustra o comportamentos desses gases para a simulação de hemorragia de 20% nos compartimentos pulmonares de transporte  $P_0$  (faringe, laringe e traqueia), de trocas gasosas  $P_1$  (alvéolos) e a pressão parcial de oxigênio no sangue das veias pulmonares,  $P_{pv,O_2}$ . Nesses traçados podemos observar que ocorre uma pequena redução dos níveis de todos os gases no pulmão, sendo mais evidente em  $P_{pv,O_2}$  (traçado na cor ciano). Na Tabela 5.1, encontramos que a redução em  $P_{sa,O_2}$  é da ordem de 4 mmHg (97 mmHg para 93 mmHg) o que representa menos de 0.4 % na con-

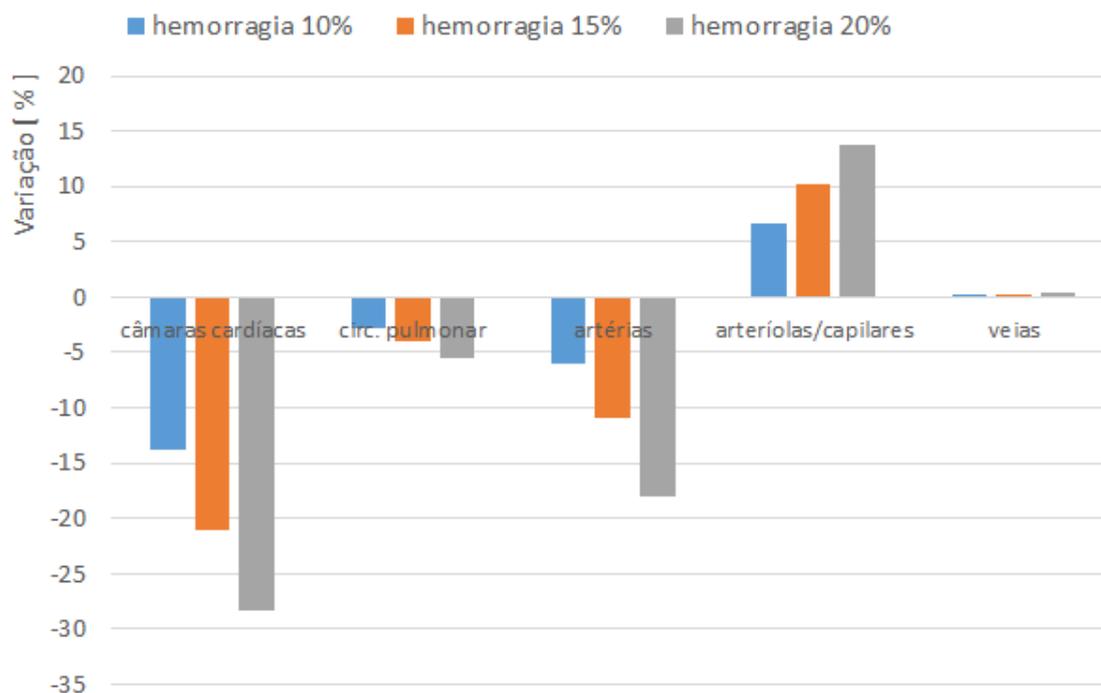


Figura 5.6: Redistribuição do volume de sangue no estado estacionário após as hemorragias.

centração ou na saturação da hemoglobina<sup>7</sup> por  $O_2$ , portanto é uma diferença desprezível.

Na Figura 5.7 podemos observar uma oscilação, entre os tempos 1 e 2 minutos, em  $P_{1,O_2}$  (traçado em cor magenta) que representa a pressão parcial de oxigênio no compartimento alveolar. Essa variação vem acompanhada da alteração na pressão parcial de oxigênio exalado (limite inferior da linha verde) e também da redução no limite superior do traçado de  $P_{0,CO_2}$  que representa a pressão parcial de  $CO_2$  exalado. Além disso, temos a redução do valor médio da pressão parcial de  $CO_2$  no ar dos alvéolos, de acordo com a Tabela 5.2. A oscilação no traçado de  $P_{1,O_2}$  é resultado da alteração na relação ventilação pulmonar/débito pulmonar cuja dinâmica está ilustrada na Figura 5.8(a). Esse fenômeno ocorre porque o fluxo hemorrágico reduz a pressão arterial média o que induz rápida resposta do barorreflexo via desativação da fibra eferente parassimpática, aumentando assim o débito pulmonar pela elevação da frequência cardíaca (traçado azul

<sup>7</sup> A saturação da hemoglobina pode ser obtida dividindo-se o valor da concentração de  $O_2$  encontrados nas tabelas pela concentração de hemoglobina que é 9 mmol/L para o modelo.

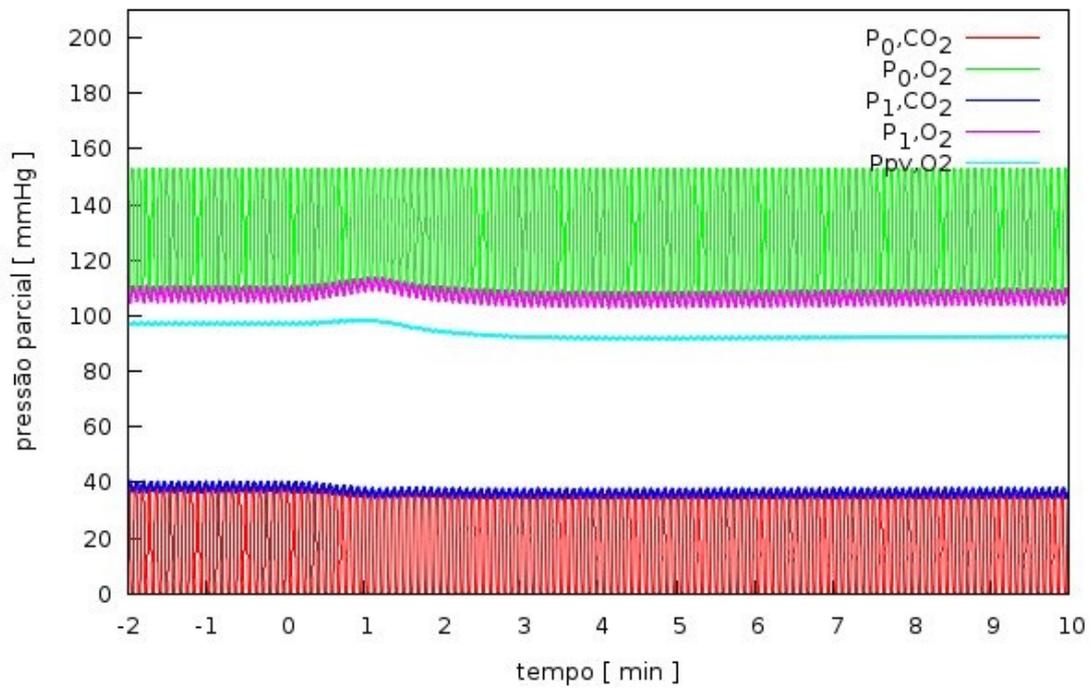


Figura 5.7: Perfil dos gases no pulmão em uma simulação de hemorragia de 20%.

na Figura 5.8(a)) e conseqüentemente a relação  $\dot{V}/Q$  no pulmão aumenta, traçado vermelho do mesmo gráfico. Na sequência o retorno venoso menor provoca uma redução do fluxo pulmonar aumentando consideravelmente o valor da relação fluxo de ar/fluxo de sangue no pulmão,  $\dot{V}/Q$ , reduzindo assim o conteúdo de  $CO_2$  do sangue arterial. Mas a redução do débito cardíaco induz também um aumento na concentração de  $CO_2$  nos tecidos e conseqüentemente no sangue venoso, obrigando agora o quimiorreflexo a aumentar a ventilação pulmonar para manter o equilíbrio entre o consumo e a produção dos gases. A dinâmica da ventilação pulmonar está ilustrada na Figura 5.9.

Em relação às variações nas concentrações de gás carbônico passados 10 minutos dos eventos de hemorragia não foram constatadas diferenças expressivas no sangue arterial ou no ar dos alvéolos. No entanto, a hemorragia produz uma maior mudança na condição do sangue venoso, conforme mostrado na Tabela 5.1. Para os tecidos, os dados relativos aos níveis dos gases estão nas Tabelas 5.3 e 5.4. Uma observação preliminar sobre o comportamento do  $CO_2$  no sangue e nos tecidos, para esse modelo computacional, não revela uma dependência desse gás com os

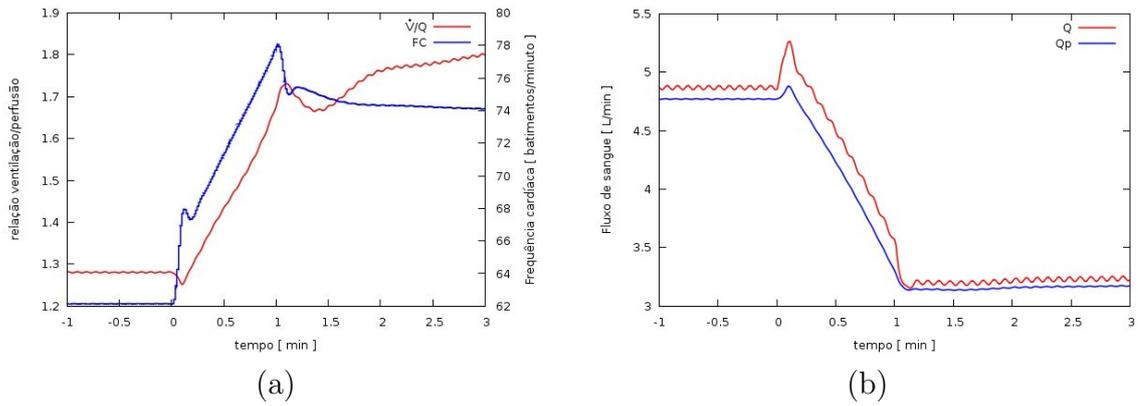


Figura 5.8: Débito cardíaco, débito pulmonar e ventilação pulmonar na simulação de hemorragia 20%: (a) relação  $\dot{V}/Q_p$  traçado vermelho e eixo da esquerda e frequência cardíaca FC em azul eixo da direita; (b) débito cardíaco  $Q$  e débito pulmonar  $Q_p$ .

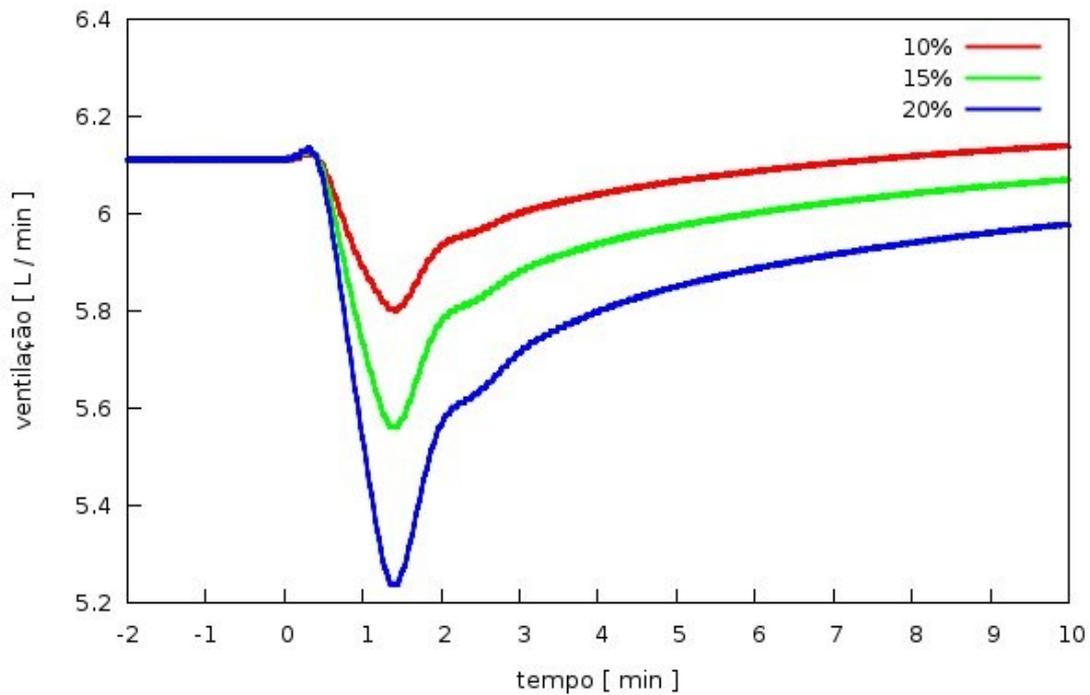


Figura 5.9: Comportamento da ventilação pulmonar durante as simulações de hemorragia.

níveis de hemorragia testados mesmo com uma taxa metabólica constante.

Os dados obtidos das simulações para as concentrações de oxigênio tomados na fase estacionária após 10 minutos do início das hemorragias são apresentados na Tabela 5.1 para o sangue e para o ar dos alvéolos, enquanto que na Tabela 5.3 esses resultados são dados para os tecidos biológicos. Na Tabela 5.3 temos dois

Tabela 5.1: Concentrações em mmol/L e pressões parciais de O<sub>2</sub> para as simulações de hemorragia no sangue e ar dos alvéolos.

	normal	após 10 minutos do início da hemorragia		
		10%	15%	20%
Sang. arterial	8.82 (97 mmHg)	8.82 (96 mmHg)	8.81 (94 mmHg)	8.79 (93 mmHg)
Veia cava	6.07 (37 mmHg)	5.56 (34 mmHg)	5.19 (32 mmHg)	4.69 (30 mmHg)
Ar alveolar	6.34 (108 mmHg)	6.25 (106 mmHg)	6.21 (105 mmHg)	6.19 (105 mmHg)

Tabela 5.2: Concentrações em mmol/L e pressões parciais de CO<sub>2</sub> para as simulações de hemorragia no sangue e ar dos alvéolos.

	normal	após 10 minutos do início da hemorragia		
		10%	15%	20%
Sang. arterial	22.94 (39 mmHg)	22.68 (38 mmHg)	22.58 (37 mmHg)	22.46 (37 mmHg)
Veia cava	25.29 (52 mmHg)	25.44 (52 mmHg)	25.57 (53 mmHg)	25.74 (54 mmHg)
Ar alveolar	2.27 (39 mmHg)	2.27 (39 mmHg)	2.24 (38 mmHg)	2.19 (37 mmHg)

\*Os valores de pH no sangue podem ser determinados através da Tabela B.6 Apêndice B.

grupos de compartimentos: o grupo dotado de controladores locais dependentes da concentração venosa de O<sub>2</sub> e da pressão arterial de CO<sub>2</sub> que são o miocárdio, tecido cerebral e muscular; e as circulações esplâncnicas e extra-esplâncnicas cujas resistências são comandadas apenas pelo sistema nervoso autônomo. Com a redução do débito cardíaco temos uma redução proporcionalmente maior no fluxo de sangue através dos capilares não autorregulados. Esse comportamento tem como consequência o aumento do coeficiente de extração de oxigênio nesses territórios levando a uma maior redução do conteúdo de oxigênio do sangue venoso, como observado nas linhas 4 e 5 da Tabela 5.3. Aliando esse fenômeno com a capacidade limitada de transporte de O<sub>2</sub> pelo sangue poderíamos inferir uma maior dependência entre o débito cardíaco e a concentração de O<sub>2</sub> nos tecidos do que com o CO<sub>2</sub>. Note que a concentração venosa central de O<sub>2</sub> baixa 22.7% para uma hemorragia de 20% (linha 2, Tabela 5.1) mas a concentração de O<sub>2</sub> arterial se mantém (linha 1, Tabela 5.1) porque ao passar pelo pulmão a hemoglobina é saturada de O<sub>2</sub> e não há comprometimento do transporte de oxigênio do pulmão para os tecidos sob as condições simuladas.

Na Figura 5.10 temos o fluxo de oxigênio para os tecidos nas simulações de hemorragia. Os dados obtidos indicam que o sistema autorregulado é hábil em manter o fluxo de oxigênio para os tecidos mesmo diante uma hipovolemia de 20%

Tabela 5.3:  $[O_2]$  em mmol/L e  $P_{O_2}$  nos tecidos para as simulações de hemorragia.

	normal	após 10 minutos do início da hemorragia		
		10%	15%	20%
Miocárdio	0.03447 (26 mmHg)	0.0329 (25 mmHg)	0.032 (24 mmHg)	0.0306 (23 mmHg)
Cérebro	0.0489 (37 mmHg)	0.0462 (35 mmHg)	0.0446 (34 mmHg)	0.0425 (32 mmHg)
Músculos	0.04968 (38 mmHg)	0.0473 (36 mmHg)	0.0459 (35 mmHg)	0.0441 (34 mmHg)
Tec. esplâncnico	0.04965 (38 mmHg)	0.0452 (34 mmHg)	0.0423 (32 mmHg)	0.0386 (29 mmHg)
Tec. extra-espl.	0.05002 (38 mmHg)	0.0441 (34 mmHg)	0.0403 (31 mmHg)	0.0355 (27 mmHg)

Tabela 5.4:  $[CO_2]$  em mmol/L e  $P_{CO_2}$  nos tecidos para as simulações de hemorragia.

	normal	após 10 minutos do início da hemorragia		
		10%	15%	20%
Miocárdio	31.93 (66 mmHg)	31.88 (66 mmHg)	31.9 (66 mmHg)	31.95 (67 mmHg)
Cérebro	29.89 (51 mmHg)	29.92 (52 mmHg)	29.98 (52 mmHg)	30.09 (53 mmHg)
Músculos	29.83 (51 mmHg)	29.81 (51 mmHg)	29.81 (51 mmHg)	29.81 (51 mmHg)
Tec. esplâncnico	29.81 (51 mmHg)	30.04 (52 mmHg)	30.27 (54 mmHg)	30.59 (56 mmHg)
Tec. extra-espl.	29.8 (51 mmHg)	29.9 (52 mmHg)	29.96 (52 mmHg)	30 (53 mmHg)

(barras em vermelho) o que não ocorre com o modelo sem mecanismos de controle (barras em azul). Para reduções de volume igual ou maior a 15% a ausência do controlador não supre a necessidade basal de oxigênio.

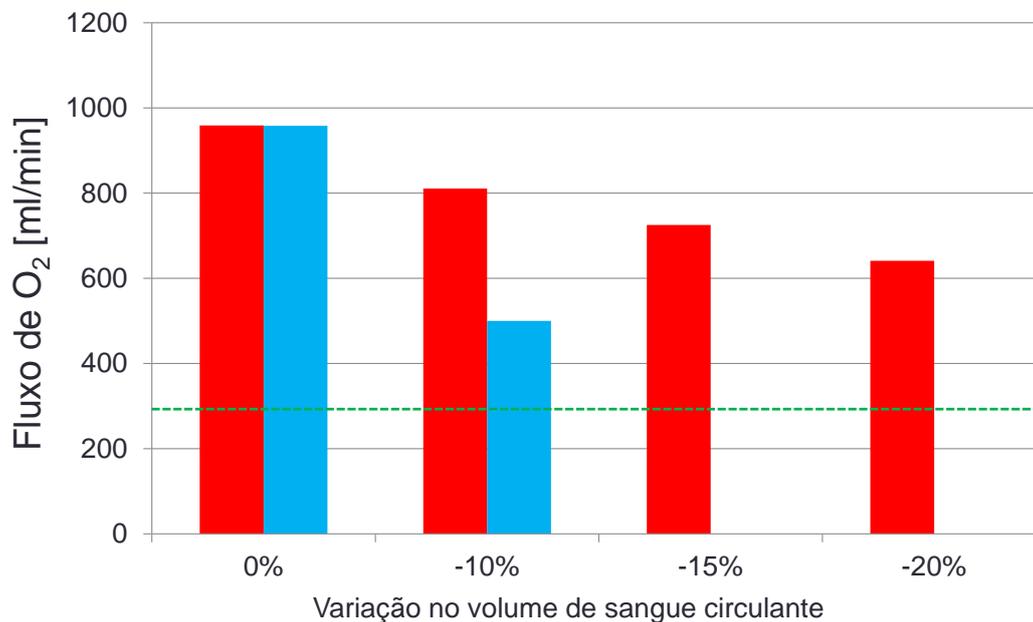


Figura 5.10: Fluxo de oxigênio para os tecidos nas simulações de hemorragias. Gráficos em vermelho modelo autorregulado e em azul modelo sem mecanismo de autorregulação, linha tracejada é o consumo na condição de repouso.

### 5.1.3 Papel dos diferentes mecanismos de controle

Uma análise de sensibilidade das respostas dos diferentes mecanismos de controle na condição de hemorragia 10% está representada na Figura 5.11. Nessa análise o efeito de cada um dos atuadores foi suprimido individualmente mantendo todos os demais mecanismos ativos. Por exemplo na legenda da figura: *Basal* - significa que todos os mecanismos estão operantes, *resistências* - o controle das resistência foi desativado mantendo os outros, *local* - significa que o mecanismos de controle do fluxo local foi suprimido e *ventilação* - o controle da ventilação foi inativado e os outros itens seguem a mesma lógica. Os resultados sugerem que durante a hemorragia o controle do volume venoso de referência apresenta maior importância na manutenção da pressão arterial média, do débito cardíaco e conseqüentemente dos níveis de pressão parcial dos gases no cérebro. Em relação à pressão arterial média os mecanismos que se mostraram menos eficientes foram o controle da ventilação, os controles autonômicos e locais das resistências periféricas e a variação na força de contração do coração (efeito ionotrópico). E os atuadores com menos importância na manutenção dos níveis de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> no cérebro são o controle da ventilação e o efeito ionotrópico.

A Figura 5.12 representa as atividades aferentes dos barorreceptores das carótidas, dos quimiorreceptores periféricos e do sensor de estiramento pulmonar nos estados estacionário e 10 minutos após as perturbações que simulam os eventos hemorrágicos. Esses gráficos indicam uma grande redução da atividade dos barorreceptores devido à diminuição no valor da pressão arterial, uma pequena desativação dos quimiorreceptores periféricos induzida pelas leves baixas nas pressões parciais de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> arterial e alterações desprezíveis no sensor de estiramento pulmonar. Mesmo não dispondo de dosagens dos gases no sangue, tecidos e ar dos pulmões, é possível concluir que o modelo do sistema cardiorrespiratório e os mecanismos de controle do modelo são capazes de manter a homeostasia em relação aos gases CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> diante das simulações das perturbações de redução de volume em 10%, 15% e 20% realizadas.

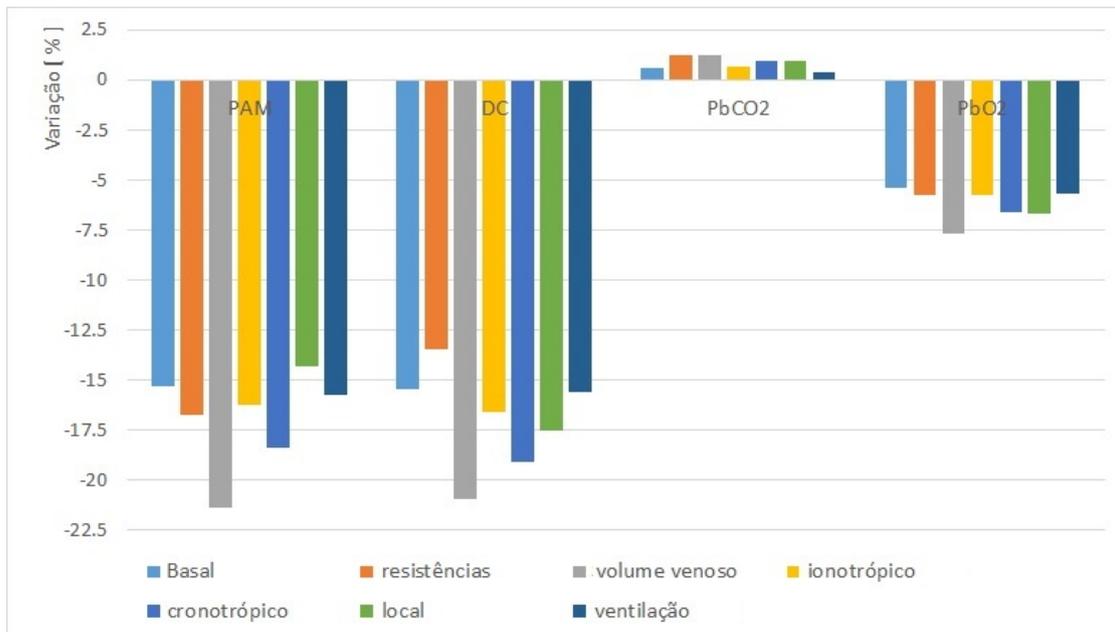


Figura 5.11: Análise de sensibilidade do efeito da ausência dos diferentes atuadores na simulação de hemorragia de 10%: pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, pressão parcial de gás carbônico no cérebro  $P_{b,CO_2}$  e pressão parcial de oxigênio no cérebro  $P_{b,O_2}$ .

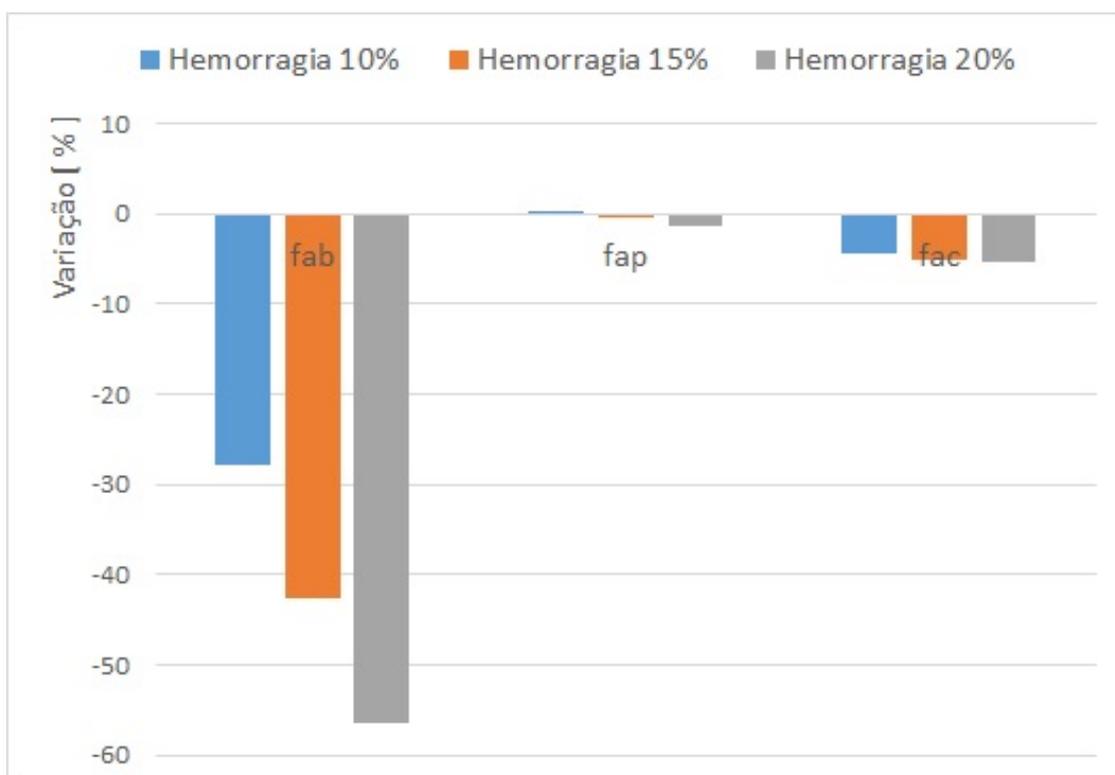


Figura 5.12: Variações nas atividades aferentes no modelo do sistema nervoso autônomo após as hemorragias: Barorreceptores carotídeos  $f_{ab}$ , sensores de estiramento pulmonar  $f_{ap}$  e quimiorreceptores periféricos  $f_{ac}$ .

## 5.2 Simulações de hipóxia no ar atmosférico

Para estudar a resposta do sistema diante as perturbações de redução de oxigênio foram realizados dois grupos de simulações com três experimentos computacionais por grupo. No primeiro grupo a pressão parcial dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  no sangue arterial foi controlada externamente para reproduzir parte dos experimentos de [72] realizadas em cães conscientes cronicamente instrumentados. E no segundo grupo de simulações nós não interferimos no funcionamento interno do modelo apenas ajustamos para baixo o nível de oxigênio atmosférico e alguns dos dados obtidos foram comparados com os experimentos de hipóxia sustentada em humanos [40]. Além dessas simulações realizamos outras para avaliarmos as diferenças de comportamento do modelo cardiorrespiratório com e sem mecanismos de controle atuando e também para estudar a sensibilidade de cada um dos mecanismos eferentes de controle.

### 5.2.1 Resposta geral do modelo

A resposta à condição de hipóxia afeta tanto o sistema cardiovascular quanto o pulmão. Nestas simulações foi reduzido de 153 mmHg (20%) para 76 mmHg (10%) a pressão parcial de oxigênio atmosférico entre o intervalo de 0 a 26 minutos e após esse período, a pressão de oxigênio foi restituída a 153 mmHg. O comportamento da dinâmica do débito cardíaco e da saturação da hemoglobina durante a hipóxia com e sem a presença dos mecanismos de controle encontram-se na Figura 5.13. Para a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  atmosférico adotamos o valor constante 0 mmHg durante todo o tempo de simulação.

Os resultados apresentados na Figura 5.13 mostram que a resposta do controlador reduz a queda na saturação por oxigênio da hemoglobina e aumenta o débito cardíaco. Se analisarmos o fluxo de sangue na raiz da aorta juntamente com a concentração e a saturação da hemoglobina no sistema com e sem mecanismos de controle, podemos estimar o fluxo de oxigênio para os tecidos durante as simulações de hipóxia. Na simulação em malha aberta o fluxo de sangue se mantém constante

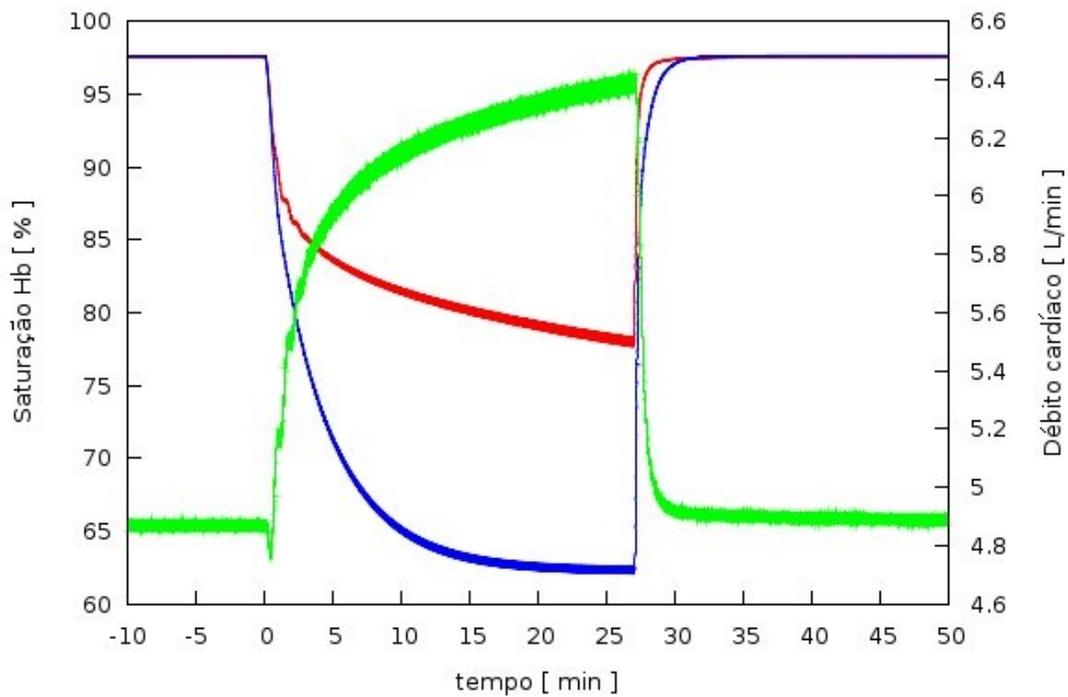


Figura 5.13: Redução de  $O_2$  atmosférico para 76 mmHg (100 ml/L): traçado em vermelho saturação da Hb com modelo de controle e em azul a saturação da Hb no modelo em malha aberta; em verde o débito cardíaco do sistema em malha fechada.

igual 4,7 L/min e a saturação da Hb cai para 62,1% aos 25 minutos o que representa um fluxo de oxigênio de 0,585 L/min para uma concentração de 9 mmol/L de Hb no sangue. Em malha fechada, o débito cardíaco alcança 6,39 L/min e a saturação de Hb é de 78,6%, tomados a 25 minutos do início da perturbação, o que produz um fluxo de oxigênio de 1,008 L/min. O nível basal deste modelo, com oxigênio atmosférico em 20% e todos os mecanismos de controle acionados, é de 0,956 L/min de fluxo de oxigênio, note que o consumo total de oxigênio para o modelo é de 0,304 L/min. Assim é possível concluir que o modelo responde adequadamente para a manutenção do fluxo de oxigênio para o experimento mencionado acima, ao custo do aumento da pressão arterial conforme a Figura 5.14.

## 5.2.2 Comportamento do sistema cardiovascular

Para compararmos as respostas do sistema cardiovascular com os dados experimentais reportados em [72] foi necessário fixar as pressões parciais dos gases  $CO_2$

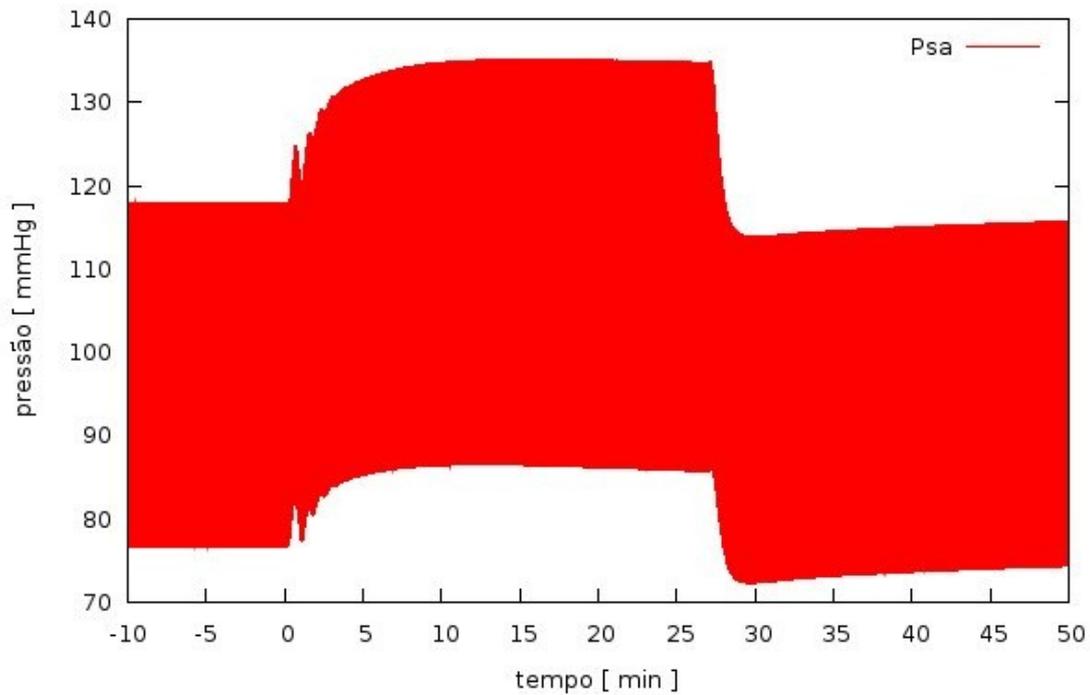


Figura 5.14: Aumento da pressão arterial em reposta à condição de hipóxia.

e  $O_2$  no sangue das veias pulmonares. A variável  $P_{pv,CO_2}$  foi fixada em 40 mmHg e para o  $O_2$  foram realizadas três simulações com os valores  $P_{pv,O_2} \in \{28, 50, 80\}$  mmHg, onde  $P_{pv,O_2} = 80$  mmHg representa o estado normal de referência ou estado de controle. Os dados relativos à pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FR e resistência periférica total R das simulações com  $P_{pv,O_2} = 28$  mmHg e  $P_{pv,O_2} = 50$  mmHg foram comparados com a simulação de controle  $P_{pv,O_2} = 80$  mmHg, sendo todos avaliados após 25 minutos. As simulações iniciaram com os valores de pressão parcial dos gases predeterminadas. A Figura 5.15 ilustra os resultados obtidos conjuntamente com os dados experimentais.

A análise comparativa dos resultados mostra boa coerência entre os dados obtidos dos experimentos com animais e os provenientes das simulações computacionais exceto para a frequência cardíaca, conforme Figura 5.15. Os valores da pressão arterial média foram obtidos de 19 cães intactos e conscientes tomados entre 10 e 20 minutos do início da perturbação e quando comparado com o nosso modelo computacional verifica-se equivalência qualitativa e quantitativa para hi-

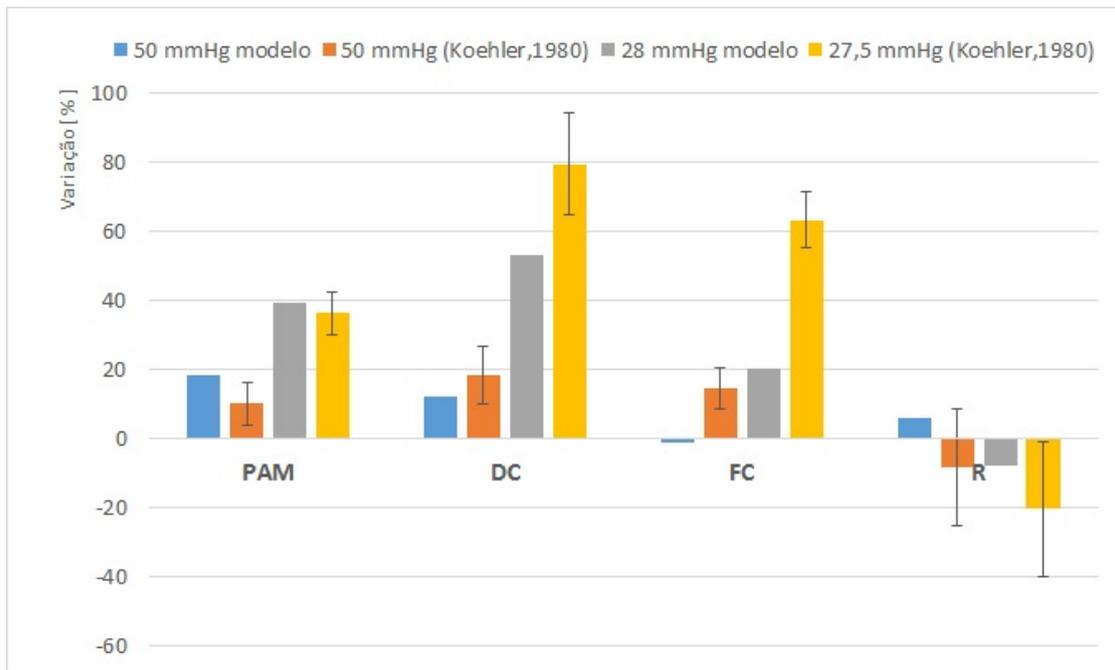


Figura 5.15: Comparação entre as principais quantidades hemodinâmicas durante hipóxia grupo instrumentado. Pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FC e resistência periférica total R.

póxia de 27,5 mmHg e uma sutil diferença na hipóxia de 50 mmHg. Em relação ao débito cardíaco temos uma diferença significativa para hipóxia 27,5 mmHg porém a discrepância entre os resultados é baixa. Já a frequência cardíaca apresenta diferença qualitativa e quantitativa para a hipóxia 50 mmHg, onde os experimentos com animais revelam aumento de 15% e os dados da simulação reportam redução de 1%. Na hipóxia de 27,5 mmHg a frequência cardíaca mostra aumento tanto nos dados do modelo animal quanto do modelo computacional mas no modelo computacional o aumento é menor. Por fim, a comparação entre as variações das resistências periféricas não apresentou diferenças significativas.

No segundo grupo, as simulações de hipóxia foram realizadas pela alteração da concentração de  $O_2$  no ar inspirado, e as variações em PAM, DC, FC e R para as pressões 114 mmHg (fração de  $O_2$  atmosférico 15%), 76 mmHg (10%) e 38 mmHg (5%) de  $O_2$  no ar estão ilustradas na Figura 5.16. Esses valores de pressão parcial de  $O_2$  no ar provocam as seguintes pressões parciais de  $O_2$  no sangue: 70,8 mmHg; 39,7 mmHg e 13,1 mmHg respectivamente, tomados a 25 minutos

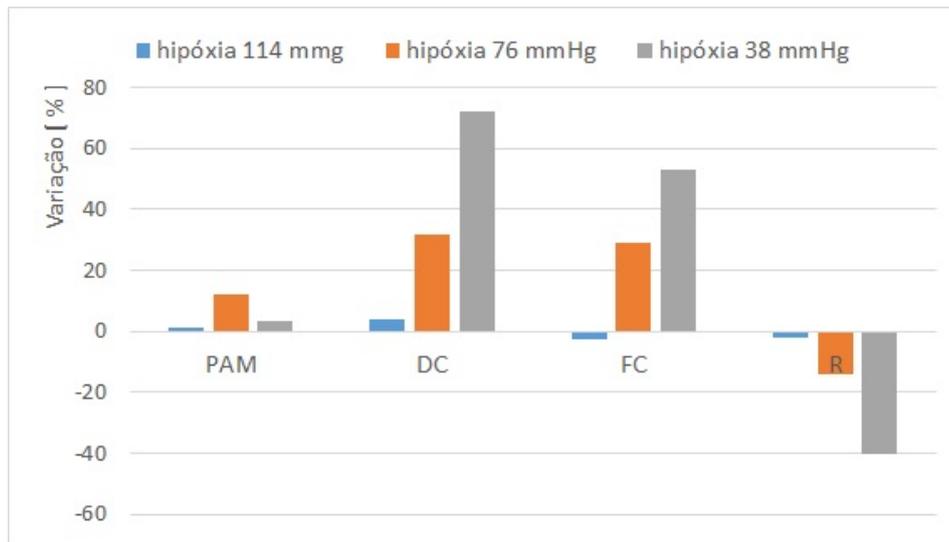


Figura 5.16: Comparação entre as principais quantidades hemodinâmicas durante hipóxia, grupo intacto. Pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FC e resistência periférica total R.

do início das perturbações. A pressão normal de  $O_2$  no ar atmosférico adotado para nossos experimentos é de 153 mmHg. Veja que o modelo de controle aumenta consideravelmente o débito cardíaco devido à elevação da frequência e à redução da resistência periférica total. Entretanto, a pressão arterial média apresenta um comportamento distinto com característica não monotônica provavelmente causada pela competição entre os vários mecanismos de controle, assim como também pelo efeito combinado de redução de resistência periférica e aumento do débito cardíaco em proporções diferentes para os diferentes cenários.

Para entender melhor o comportamento da pressão arterial média durante a hipóxia vamos analisar o comportamento das resistências dos vasos periféricos dos músculos. Na Figura 5.17(a) temos os traçados de  $R_{mp}$  para os referidos níveis de hipóxia considerando o efeito combinado do ajuste do controle via sistema simpático eferente e controle local. A linha em cor verde na Figura 5.17(a) nos informa que a hipóxia 38 mmHg provoca uma diminuição muito mais acentuada da resistência muscular periférica do que as perturbações de 114 mmHg e 76 mmHg. Considerando que a circulação muscular está em paralelo com os demais compartimentos periféricos, temos que essa queda afeta drasticamente a resistência peri-

férica total. Na Figura 5.17(b) temos os registros das contribuições no ajuste da resistência muscular apenas do sistema autonômico. As diferenças entre os valores das resistências dadas pela Figura 5.17(a) e pela Figura 5.17(b) são as variações provocadas pelo controle local dependente do  $\text{CO}_2$  e do  $\text{O}_2$ . O comportamento não monotônico observado na pressão arterial média, Figura 5.16, provocado pela hipóxia 38 mmHg é devido à grande redução da concentração de oxigênio no tecido muscular.

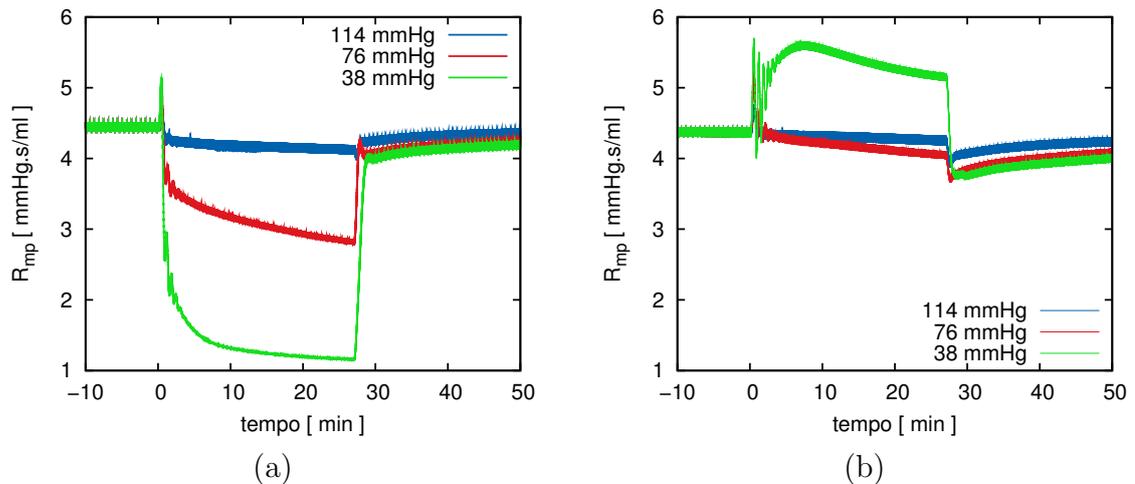


Figura 5.17: Variações na resistência periférica muscular durante hipóxia: (a) resultado das ações do controle autonômico e local; (b) ação apenas do controle autonômico.

As variações nos níveis de ativação eferente no modelo computacional referentes aos estados da Figura 5.16 se encontram na Figura 5.18. Os gráficos desta figura mostram elevado aumento na atividade eferente simpática para o coração para os níveis de hipóxia 76 mmHg e 38 mmHg, e considerável aumento na atividade eferente para os vasos periféricos e venoso para a hipóxia de 38 mmHg. Se voltarmos à Figura 5.15 é possível concluir que o aumento da atividade eferente causa uma modesta elevação da pressão arterial média durante hipóxia 38 mmHg devido à interferência do controle local das resistências periféricas.

Variações nos volumes de sangue para os distintos compartimentos do modelo são apresentadas na Figura 5.19. O volume de sangue no coração se reduz aproximadamente 6% durante simulação da hipóxia a 76 mmHg ocasionado por

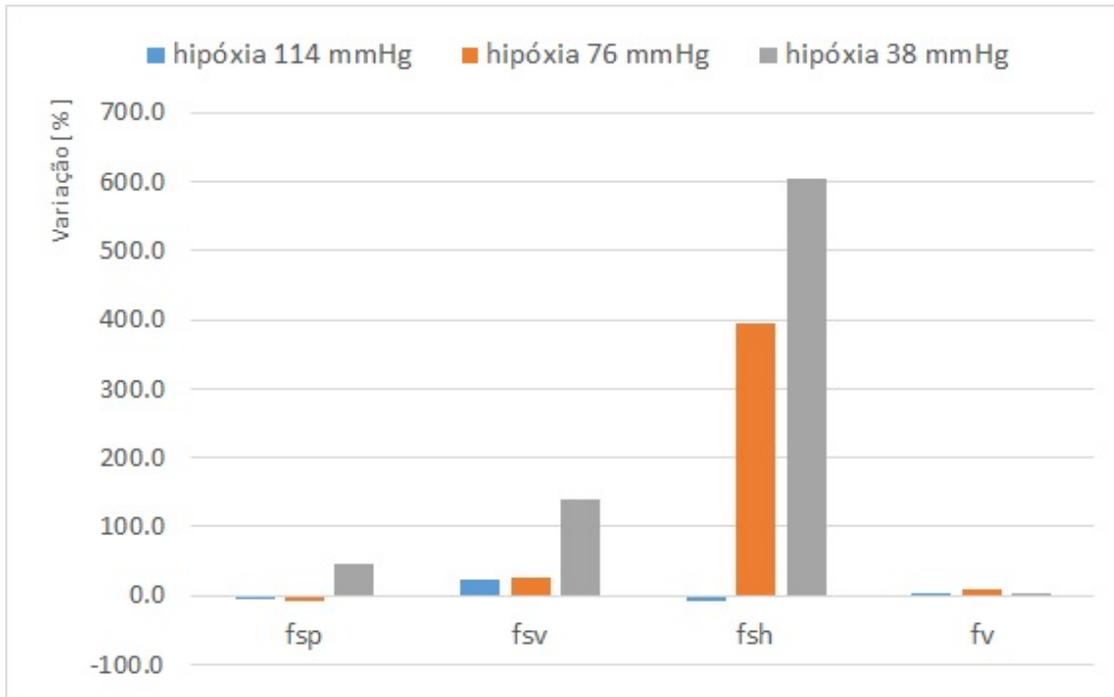


Figura 5.18: Atividade eferente do sistema nervoso autônomo tomados a 25 minutos do início do experimento de hipóxia: vasos periféricos  $f_{sp}$ , vasos venosos  $f_{sv}$ , fibra simpática do coração  $f_{sh}$ , fibra parassimpática do coração  $f_v$ .

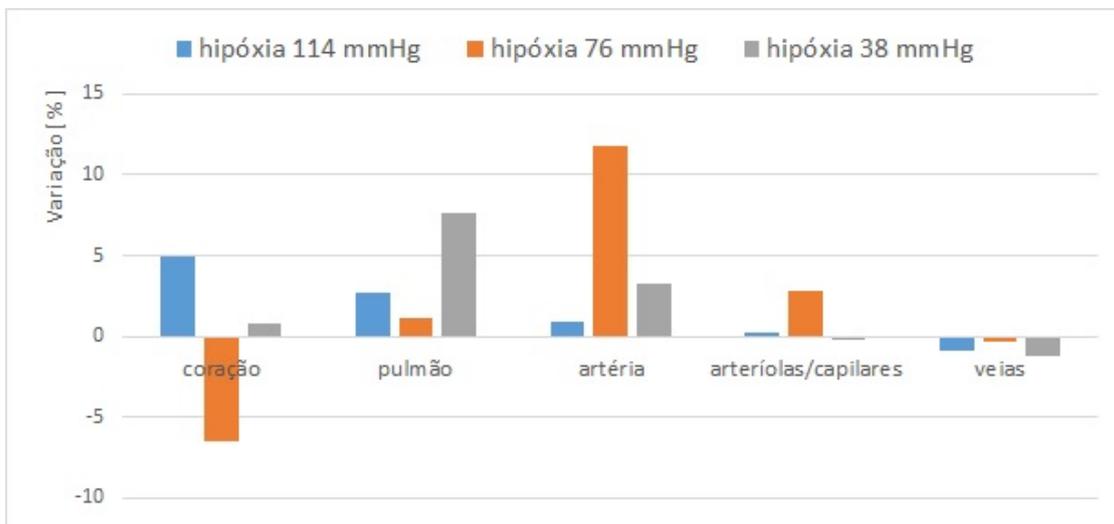


Figura 5.19: Redistribuição do volume 25 minutos depois do início da hipóxia.

uma menor variação do volume de sangue nas veias devido ao baixo nível de atividade na fibra simpática eferente que comanda as veias,  $f_{sv}$ , conforme ilustrado na Figura 5.18. Note a redução de sangue nas veias e no coração provocam aumento do volume de sangue nas circulação pulmonar e arterial.

### 5.2.3 Comportamento do sistema respiratório

Nesta seção apresentaremos uma comparação das simulações do segundo grupo com os dados experimentais de [40], coletados de humanos submetidos à condição de hipóxia sustentada. Aqui também tabularemos os valores das concentrações dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  em diferentes regiões vasculares do modelo computacional para o sistema cardiorrespiratório quando submetido a perturbações de hipóxia. Apresentaremos no final desta seção uma análise da sensibilidade para os atuadores.

A resposta típica obtida por [40] de um conjunto de 20 adultos submetidos a hipóxia sustentada por 25 minutos está ilustrada na Figura 5.20. No experimento os indivíduos recebiam uma mistura de gases adequada para manter a saturação da hemoglobina próxima a  $80 \pm 2\%$  enquanto registravam-se continuamente a saturação da hemoglobina, a ventilação pulmonar e a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  no ar exalado. Uma simulação computacional com o modelo aqui proposto, em condições semelhantes, observa-se na Figura 5.21.

Temos uma diferença nas condições para os experimentos em humanos e os numéricos. No modelo computacional a saturação da Hb atinge a faixa  $80 \pm 2\%$  aos 6 minutos do início da perturbação enquanto nos experimentos em humanos o tempo necessário é metade. Isso se deve ao fato de que no trabalho de [40] a fração de oxigênio inspirada era ajustada se necessário para manter a saturação de Hb no nível desejado o que não foi realizado na simulação. Após os 6 minutos iniciais a saturação de Hb no modelo encontra-se dentro do desejado pelos 20 minutos posteriores.

Os dados obtidos da simulação revelam que há diferenças entre as respostas da ventilação e da pressão de gás carbônico nos alvéolos. O ajuste da ventilação no modelo computacional é baixo quando comparado ao sistema biofísico real sob estudo. Entretanto, as oscilações iniciais e o comportamento decrescente da ventilação estão preditos pelo modelo. Detalhes do comportamento da ventilação para diferentes níveis de hipóxia estão ilustrados na Figura 5.22.

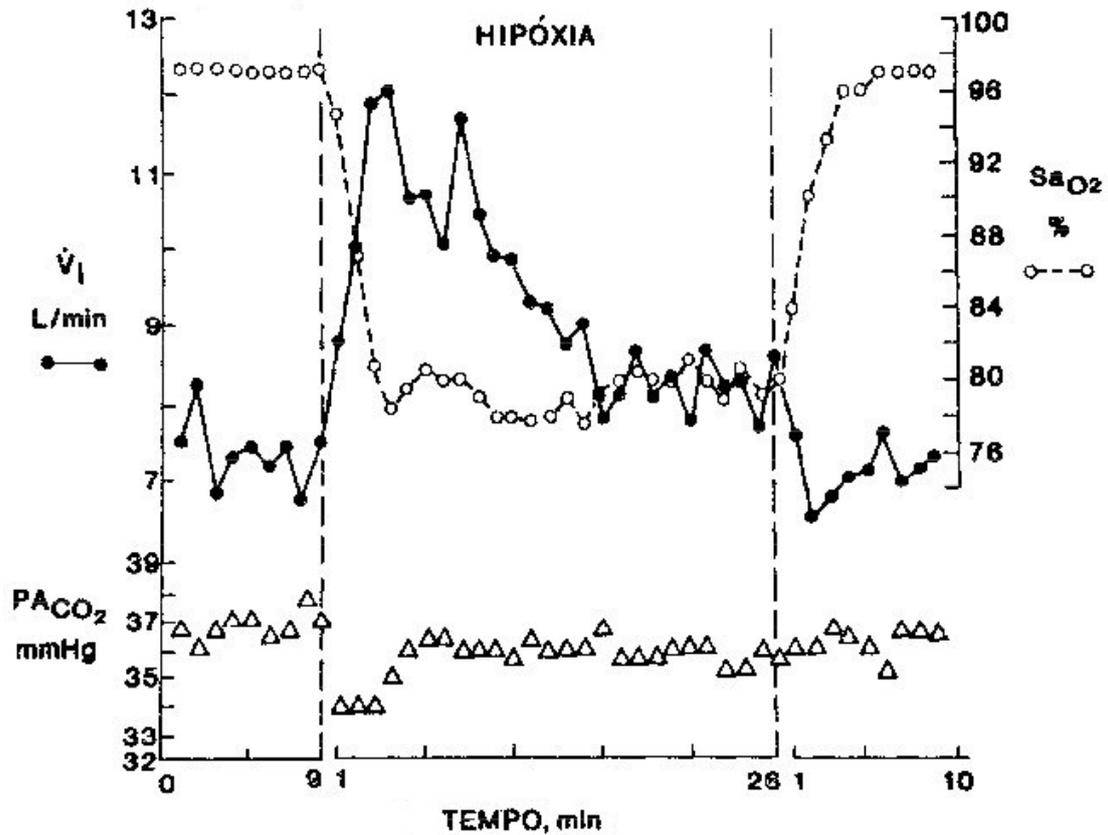


Figura 5.20: Comportamento da ventilação e da pressão parcial de  $CO_2$  no ar dos alvéolos durante experimentos de hipóxia em humanos [40].

O comportamento da pressão parcial de  $CO_2$  nos alvéolos também é distinto. No sistema cardiorrespiratório real ela cai abruptamente permanecendo poucos minutos em um nível pouco abaixo do normal, subindo rápido a taxa constante até um valor próximo ao que estava antes da perturbação após 6 minutos do início da perturbação. No modelo computacional  $P_{A,CO_2}$  cai também muito rapidamente nas frações de minutos após a perturbação e na sequência continua a reduzir lentamente até que a ventilação volte ao valor normal (ver Figura 5.21).

Uma análise mais detalhada do comportamento da ventilação no modelo computacional releva que o ajuste é suficiente para manter o fluxo de oxigênio nos tecidos, conforme relatado na Seção 5.2.1. Se tomarmos os valores relativos do aumento no fluxo de ar a 26 minutos do início das perturbações temos incremento próximo a 17% nos dados de [40] e 23% no modelo computacional. De qualquer

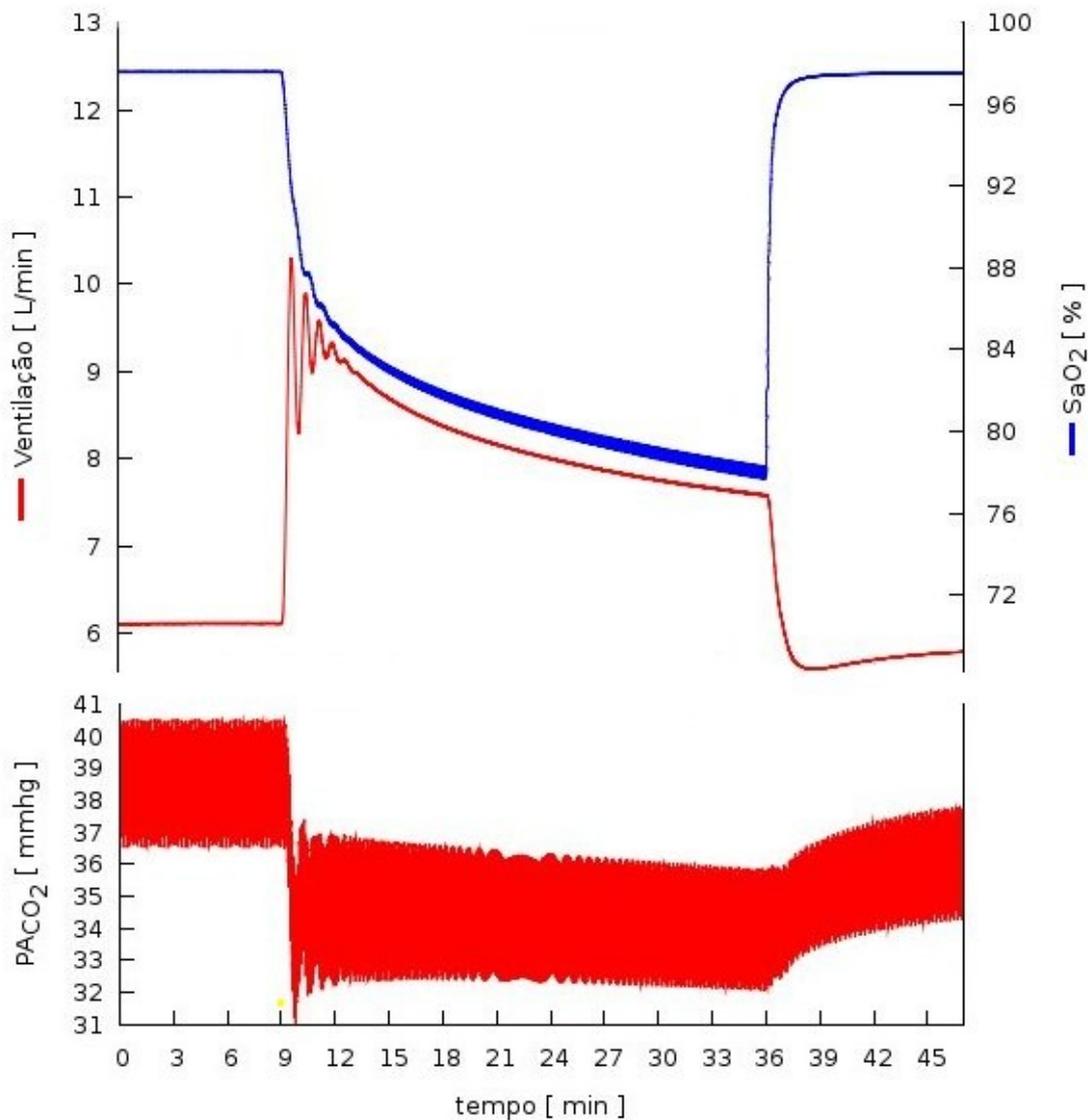


Figura 5.21: Comportamento da ventilação e da pressão parcial de CO<sub>2</sub> no ar dos alvéolos durante uma simulação de hipóxia.

maneira nós não modelamos todos os mecanismos relacionados ao controle dos gases, e circuitos relacionados a sensores de oxigênio no ar localizados na traqueia e outros circuitos no cérebro, o que poderia explicar as diferenças encontrada na dinâmica do ajuste da ventilação.

As diferenças na dinâmica da pressão parcial de CO<sub>2</sub> no ar dos alvéolos  $P_{A,CO_2}$  entre o modelo computacional e o sistema real pode ter explicação em um possível no aumento do tempo de expiração e redução do tempo de inspiração o que poderiam elevar os valores de  $P_{A,CO_2}$ . Na Figura 5.21 a pressão parcial de gás carbônico nos alvéolos é estimada através da mensuração desse gás no ar expirado,

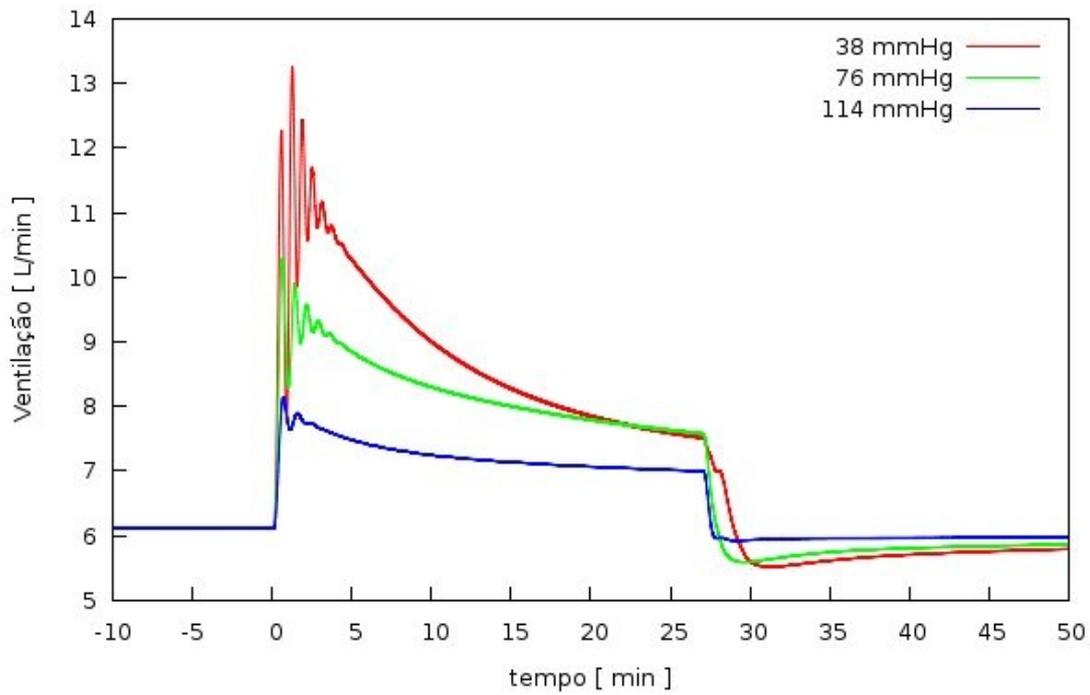


Figura 5.22: Comportamento da ventilação predito pelo modelo computacional no grupo intacto para diferentes níveis de hipóxia.

e o valor considerado é tomado no fim de cada evento de expiração.

Na Tabela 5.5 temos as concentrações de oxigênio no sangue e no ar dos alvéolos e na Tabela 5.6 os valores deste gás nos tecidos. Os dados mostram que tanto nos compartimentos arteriais e venosos quanto nos compartimentos dos tecidos com mecanismos de autorregulação sofrem menor redução no conteúdo de oxigênio do que nos compartimentos esplâncnicos, extra-esplâncnicos e ar dos alvéolos. As reduções de até 76 mmHg no oxigênio atmosférico (i.e. redução de 50%) são bem toleradas pelo sistema, pois se preserva a concentração de oxigênio no sangue arterial e venoso. Isto já não é observado na simulação de hipóxia 38 mmHg.

Tabela 5.5: Concentrações de  $O_2$  em mmol/L e  $P_{O_2}$  para as simulações de hipóxia no sangue e no ar dos alvéolos.

	normal	após 25 minutos do início da hipóxia		
	159 mmHg	114 mmHg	76 mmHg	38 mmHg
Sang. arterial	8.8199 (97 mmHg)	8.5378 (71 mmHg)	7.0499 (40 mmHg)	1.6037 (13 mmHg)
Veia cava	6.0745 (37 mmHg)	5.8721 (35 mmHg)	4.9479 (29 mmHg)	0.5078 (7 mmHg)
Ar alveolar	6.4121 (109 mmHg)	4.3226 (74 mmHg)	2.3317 (40 mmHg)	0.8171 (14 mmHg)

Tabela 5.6: Concentrações de  $O_2$  em mmol/L e  $P_{O_2}$  nos tecidos para as simulações de hipóxia.

	normal	após 25 minutos do início da hipóxia		
	159 mmHg	114 mmHg	76 mmHg	38 mmHg
Miocárdio	0.03446 (26 mmHg)	0.03219 (24 mmHg)	0.02869 (22 mmHg)	0.0029 (2 mmHg)
Cérebro	0.04889 (37 mmHg)	0.04512 (34 mmHg)	0.03768 (29 mmHg)	0.0079 (6 mmHg)
Músculos	0.04968 (38 mmHg)	0.04784 (36 mmHg)	0.04153 (32 mmHg)	0.0127 (10 mmHg)
Tec. esplâncnico	0.04965 (38 mmHg)	0.04615 (35 mmHg)	0.03685 (28 mmHg)	0.0013 (1 mmHg)
Tec. extra-espl.	0.05002 (38 mmHg)	0.04615 (36 mmHg)	0.03789 (29 mmHg)	0.00098 (0.8 mmHg)

Para o dióxido de carbono é constatado também reduções nas concentrações em todos os compartimentos exceto nos compartimentos periféricos não autorregulados na simulação de hipóxia 38 mmHg. A Tabela 5.7 resume os dados de concentração de  $CO_2$  no sangue e no ar dos alvéolos, e a Tabela 5.8 as concentrações de  $CO_2$  nos tecidos. Essa diminuição é resultado do aumento não apenas da ventilação mas também do débito cardíaco que provoca maior extração de  $CO_2$ . O aumento da concentração nos territórios esplâncnicos e extra-esplâncnicos é provocado pela redução nos fluxos de sangue para estas regiões devido ao aumento das resistências hidráulicas, comandadas pelas eferências do sistema nervoso simpático e também pela redução das resistências das outras regiões periféricas, veja Figura 5.18.

Tabela 5.7: Concentrações de  $CO_2$  em mmol/L e  $P_{CO_2}$  para as simulações de hipóxia no sangue e no ar dos alvéolos.

	normal	após 25 minutos do início da hipóxia		
	159 mmHg	114 mmHg	76 mmHg	38 mmHg
Sang. arterial	22.95 (40 mmHg)	22.2251 (35 mmHg)	21.9953 (34 mmHg)	21.9357 (33 mmHg)
Veia cava	25.2913 (52 mmHg)	24.6787 (48 mmHg)	24.0718 (44 mmHg)	23.4441 (40 mmHg)
Ar alveolar	2.2234 (38 mmHg)	2.1448 (36 mmHg)	2.0855 (35 mmHg)	1.9319 (33 mmHg)

\*Os valores de pH no sangue podem ser determinados através da Tabela B.6 Apêndice B.

Tabela 5.8: Concentrações de  $CO_2$  em mmol/L e  $P_{CO_2}$  nos tecidos para as simulações de hipóxia.

	normal	após 25 minutos do início da hipóxia		
	159 mmHg	114 mmHg	76 mmHg	38 mmHg
Miocárdio	31.9254 (66 mmHg)	31.1374 (61 mmHg)	29.8462 (52 mmHg)	27.47 (41 mmHg)
Cérebro	29.8918 (51 mmHg)	29.1564 (47 mmHg)	28.2751 (43 mmHg)	26.9242 (38 mmHg)
Músculos	29.8289 (51 mmHg)	29.2629 (48 mmHg)	28.3236 (43 mmHg)	26.6409 (37 mmHg)
Tec. esplâncnico	29.8122 (51 mmHg)	29.0346 (47 mmHg)	28.4172 (44 mmHg)	28.3374 (46 mmHg)
Tec. extra-espl.	29.7976 (51 mmHg)	29.0346 (47 mmHg)	28.6326 (45 mmHg)	28.7891 (48 mmHg)

Na Figura 5.23 temos o fluxo de oxigênio para os tecidos nas simulações de hipóxia, estendendo os dados reportados na Seção 5.2.1 deste capítulo. Os resultados obtidos indicam que o sistema autorregulado é eficiente em manter o fluxo de oxigênio para os tecidos redução de até 50% no teor de oxigênio no ar atmosférico. Para uma pressão parcial de 38 mmHg de O<sub>2</sub> no ar o modelo com controle (barras em vermelho) ainda consegue captar e transportar o nível basal necessário para o modelo, porém simulações com esse teor no modelo sem sistema de autorregulado (barras em azul) não é possível.

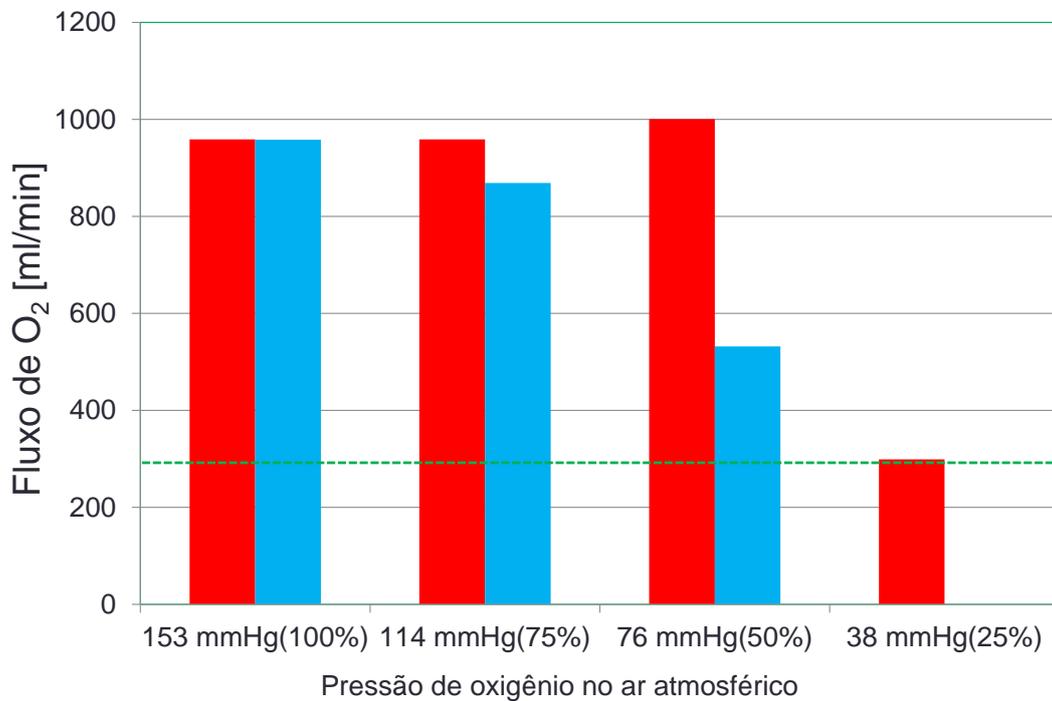


Figura 5.23: Fluxo de oxigênio para os tecidos nas simulações de hipóxia. Gráficos em vermelho modelo autorregulado e em azul modelo sem mecanismo de autorregulação, linha tracejada é o consumo na condição de repouso.

#### 5.2.4 Papel dos diferentes mecanismos de controle

Nesta seção apresentaremos os dados relativos às atividades aferentes dos sensores periféricos e a análise de sensibilidade para os atuadores.

Os dados de atividade dos sensores aferentes avaliados a 25 minutos do início da perturbação de redução de oxigênio atmosférico estão ilustrados na Figura 5.24.

Esses dados revelam, como esperado, uma maior atividade nos quimiorreceptores e também ativação dos receptores de estiramento pulmonar. Para o barorreceptor temos ativação para hipóxia 114 mmHg e 76 mmHg, mas a hipóxia 38 mmHg gera uma desativação mesmo com a elevação da pressão arterial média, Figura 5.16. Porém a derivada da pressão arterial média é negativa como mostrado na Figura 5.17.

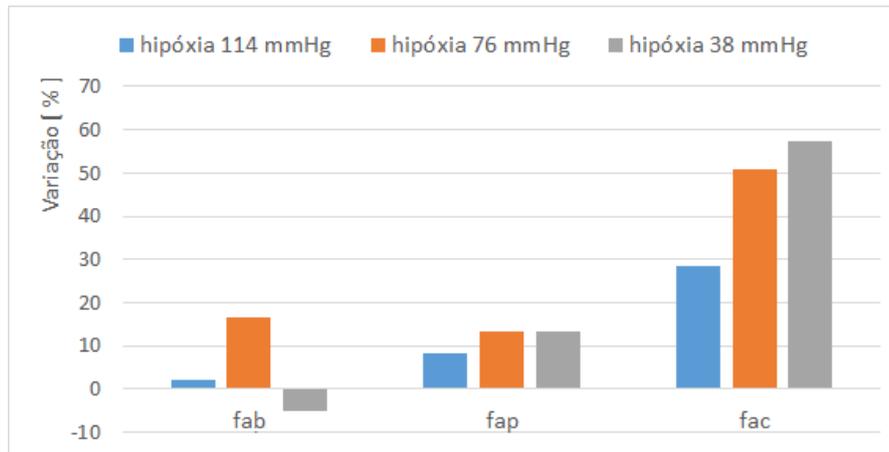


Figura 5.24: Variações nas atividades aferentes no modelo do sistema nervoso autônomo nas simulações de hipóxia: Barorreceptores carotídeos  $f_{ab}$ , sensores de estiramento pulmonar  $f_{ap}$  e quimiorreceptores periféricos  $f_{ac}$ .

Uma análise de sensibilidade das respostas dos diferentes mecanismos de controle na condição de hipoxia 76 mmHg está representada na Figura 5.25. Essa análise foi conduzida seguindo a mesma metodologia usada na análise de sensibilidade dos atuadores em condição de hipóxia suprimindo individualmente os atuadores e mantendo todos os demais mecanismos ativos. Pelos resultados obtidos percebe-se que o controle da ventilação é o mecanismo mais importante para manter a oxigenação do tecido cerebral, além de prevenir o aumento da pressão arterial do débito cardíaco na condição de hipoxia.

Quando consideramos uma taxa metabólica constante, a manutenção do equilíbrio do gás oxigênio nos tecidos está relacionada com a quantidade de oxigênio que chega nesse tecido. Se o conteúdo de oxigênio no sangue arterial diminui devido à redução da fração atmosférica de  $O_2$  sem um correspondente ajuste no desempenho da captação e transporte desse gás é razoável pensarmos que a reação do sistema

cardiovascular em aumentar o débito cardíaco pode manter, até certo limite, o fluxo de oxigênio para os tecidos. Portanto, o comportamento do modelo quando o atuador da ventilação é desativado, ilustrado na Figura 5.25, é condizente com a hipótese apresentada.

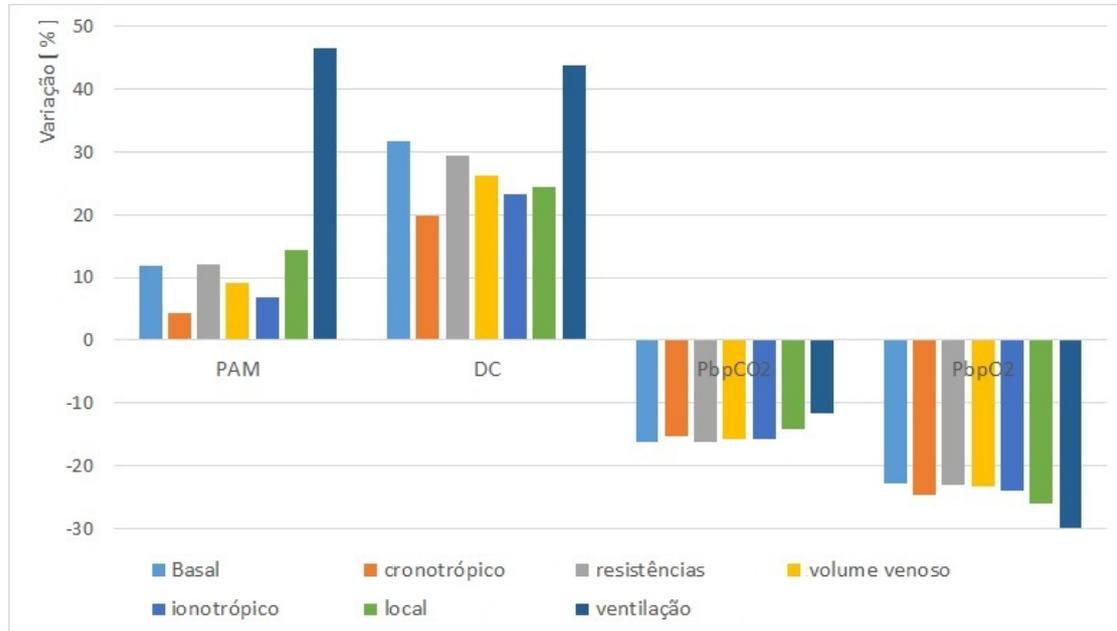


Figura 5.25: Análise de sensibilidade do efeito da ausência dos diferentes atuadores na simulação de hipoxia de 76 mmHg: pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, pressão parcial de gás carbônico no cérebro  $P_{bp,CO_2}$  e pressão parcial de oxigênio no cérebro  $P_{bp,O_2}$ .

### 5.2.5 Influência do modelo da depressão ventilatória central

No capítulo anterior nós apresentamos duas formulações para o controle da ventilação com base na atividade dos quimiorreceptores periféricos e no teor de  $CO_2$  no sangue arterial. Uma formulação mais simples Equação 4.22 e uma que inclui um fenômeno da depressão ventilatória central Equação 4.27. Na Figura 5.26 temos o comportamento da ventilação durante um experimento de hipoxia para as duas formulações. Os dados obtidos demonstram que o modelo de controle da ventilação que incorpora a DVC apresenta maior estabilidade, traçado em cor vermelha na figura quando comparado com o modelo de controle sem DVC, traçado em cor azul.

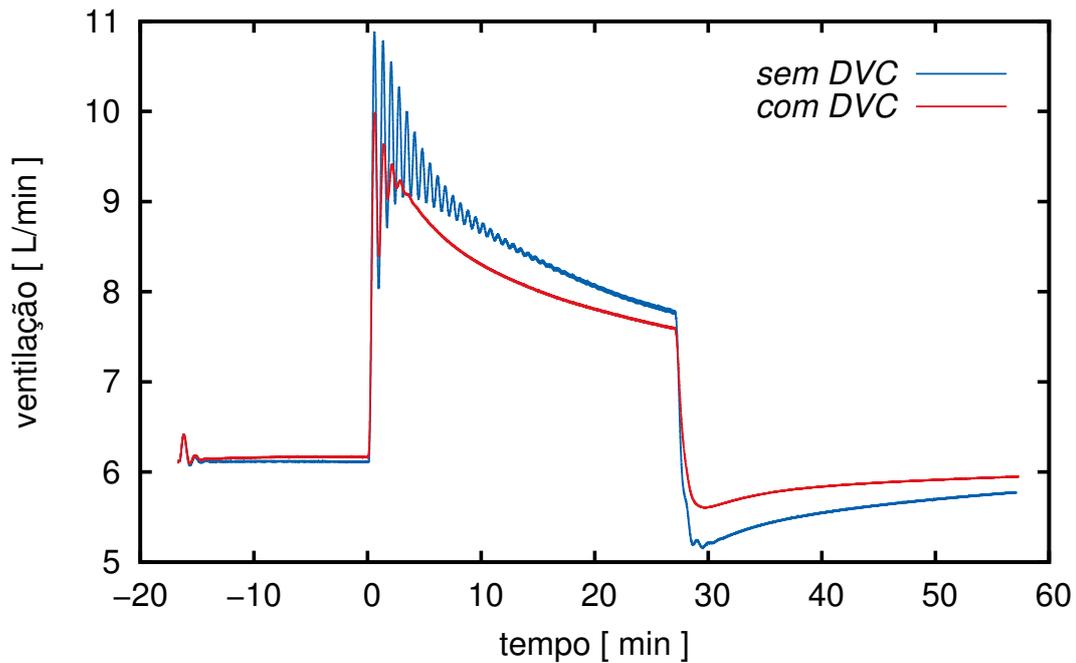


Figura 5.26: Comportamento da ventilação pulmonar durante simulações de hipóxia no ar atmosférico a 76 mmHg.

### 5.3 Simulações de hipercapnia

O modelo implementado também é sensível à perturbação de gás carbônico no ar atmosférico. Neste sentido, avaliamos a capacidade de resposta dos sistemas cardiovascular, respiratório e pulmonar, assim como as curvas de dissociação, através de cinco simulações numéricas considerando os conteúdos de 2%, 3%, 4%, 4,8% e 6,3% de  $\text{CO}_2$  no ar inspirado. Duas simulação adicionais foram realizadas com  $\text{CO}_2$  atmosférico a 4,7% com redução da concentração de  $\text{O}_2$  no ar inspirado a 16% e outra simulação com as frações de  $\text{CO}_2$  a 6,3% e  $\text{O}_2$  em 7% no ar inspirado. Os dados de ventilação e concentrações dos gases no ar exalado, obtidos nas simulações de 4,8% e 4,7% foram contrastados com os dados medidos em humanos submetidos a condições experimentais semelhantes e publicados por [3]. Os experimentos numéricos com o símbolo \* fazem referência à simulações de hipóxia e hipercapnica simultaneamente. As simulações com hipercapnia a 4% forneceram também dados para a análise de sensibilidade para os distintos mecanismos de controle.

### 5.3.1 Comportamento do sistema cardiovascular e ventilação

Quando ocorre apenas um aumento da concentração externa de gás carbônico a consequência imediata é a redução do desempenho do pulmão em relação à extração de  $\text{CO}_2$  do sangue porque o gradiente desse gás na interface dos alvéolos fica reduzido. Diante dessa perturbação o organismo possui duas ações distintas, ou combinações delas, para manter o nível de  $\text{CO}_2$  no sangue em um nível aceitável fisiologicamente: aumento da ventilação, o que eleva o desempenho do pulmão ou redução do débito cardíaco com redução da taxa metabólica. Ou seja, aumentar a relação ventilação/perfusão nos capilares pulmonares. Em nosso modelo a produção de  $\text{CO}_2$  na condição de repouso é fixa, logo nos experimentos computacionais deveríamos esperar variações significativas na ventilação ou no fluxo circulante de sangue.

Um outro cenário possível é a hipercapnia, por aumento da concentração de  $\text{CO}_2$  na atmosfera, vir acompanhada de uma redução no teor de oxigênio atmosférico. Nessa condição reduz-se a eficiência da eliminação de  $\text{CO}_2$  e também a captação de  $\text{O}_2$  no pulmão devido à redução do gradiente dos dois gases na membrana hemato pulmonar. A reação esperada para o modelo, com taxa metabólica fixa, é o aumento tanto da ventilação quanto do débito cardíaco pois a redução na saturação da hemoglobina por  $\text{O}_2$  requer um aumento na vazão de sangue para os tecidos a fim de manter o mesmo fluxo de oxigênio. Evidentemente que o cenário apresentado neste parágrafo e no anterior não são válidos para quaisquer níveis de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  atmosférico, mas são comportamentos admissíveis para as variações leves a moderadas desses dois gases.

Como resultados destas perturbações no modelo, as variações nas principais quantidades hemodinâmicas estão ilustradas nos gráficos da Figura 5.27, e as correspondentes alterações nos fluxos de ar no pulmão encontram-se na Figura 5.28. Os dados da Figura 5.27 mostram que a pressão arterial média, a frequência cardíaca e a resistência periférica total apresentam comportamento monotônico crescente, enquanto o DC mantém-se praticamente constante exibindo

leve tendência à diminuição, para as perturbações na concentração atmosférica de  $\text{CO}_2$  em 2%,3%,4% e 6.3%. Note também que a ventilação pulmonar aumenta proporcionalmente em resposta ao aumento do  $\text{CO}_2$  no ar, veja Figura 5.28. Quando a hipercapnia de 6,3% é acompanhada de hipóxia a 7%, coluna azul escuro Figura 5.27, temos variações muito expressivas no débito cardíaco, na pressão arterial, na resistência periférica e ventilação pulmonar. Porém, observa-se uma menor variação da frequência cardíaca.

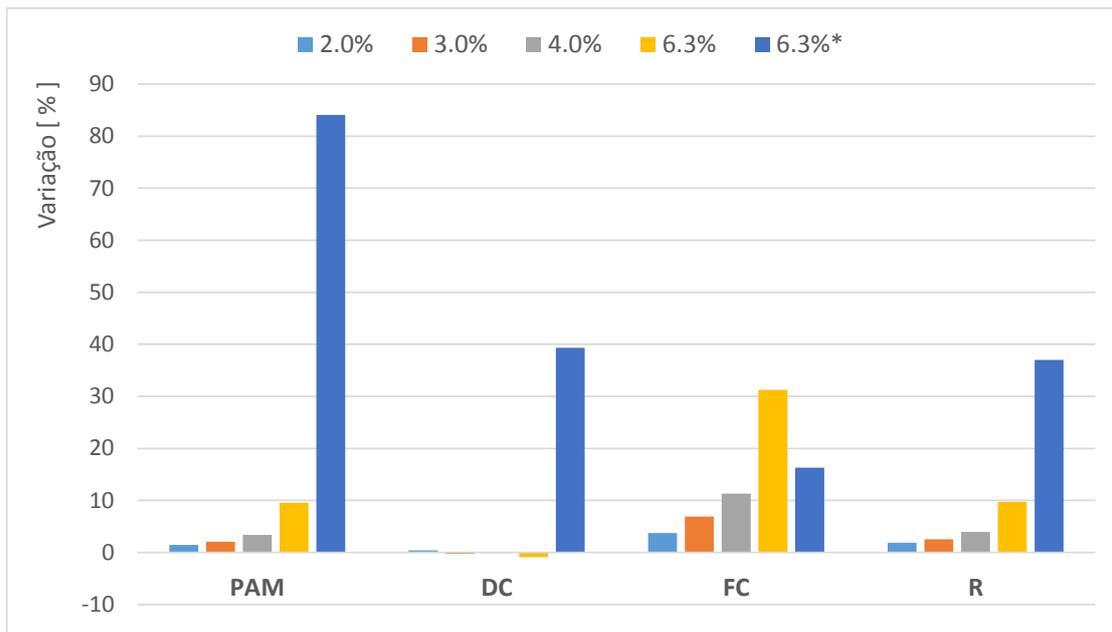


Figura 5.27: Variações nas principais quantidades hemodinâmicas durante simulações de hipercapnia. Pressão arterial média PAM, débito cardíaco DC, frequência cardíaca FC e resistência periférica total R.

Na Figura 5.29 temos os níveis de ativação nas fibras eferentes para o modelo do sistema autonômico simpático e parassimpático para comandar as resistências dos vasos periféricos, volumes venosos de referência e desempenho do coração. O efeito provocado pela hipercapnia conjugada com hipóxia provoca um aumento em  $f_{sp}$  cerca de 14 vezes mais intenso do que apenas uma hipercapnia da mesma intensidade, Figura 5.18. Essa resposta tem origem na formulação adotada para os quimiorreceptores periféricos, como pode ser visto na Equação (4.5), onde os efeitos relativos às medidas de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  dissolvidos no sangue exibem um comportamento não linear multiplicativo.

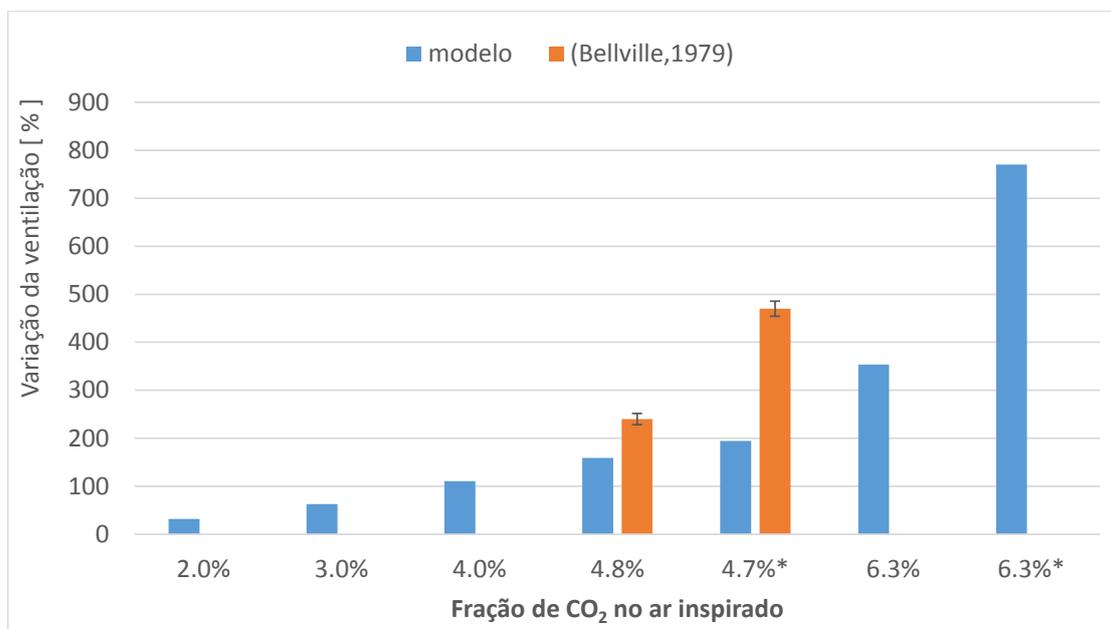


Figura 5.28: Variações na ventilação pulmonar durante simulações de hipercapnia.

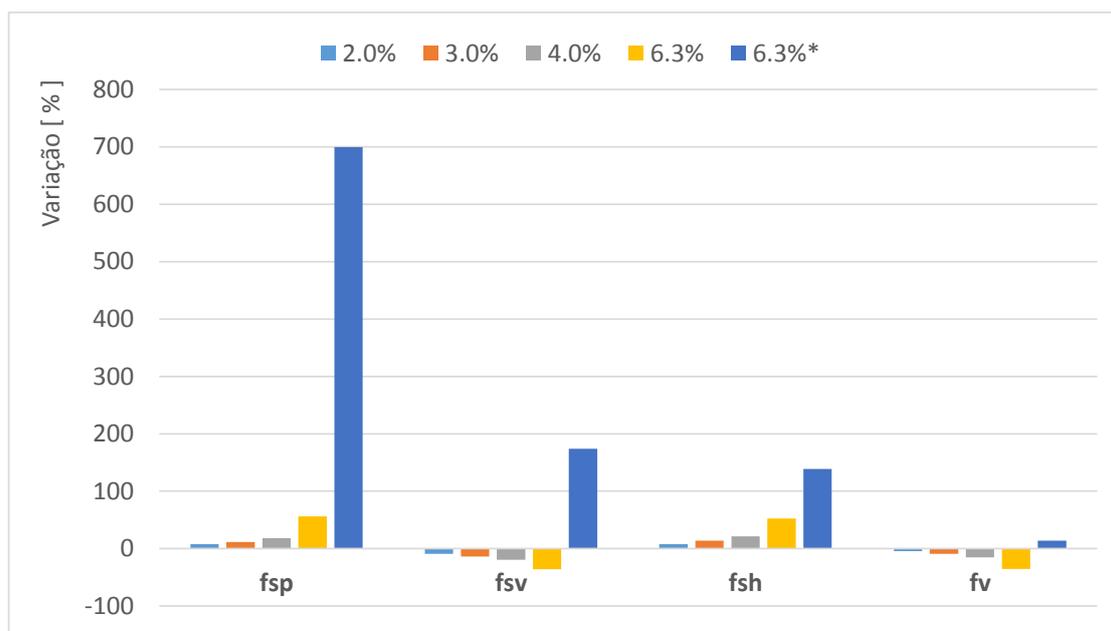


Figura 5.29: Variações nos níveis de ativação das fibras eferentes do modelo do sistema nervoso autônomo durante simulações de hipercapnia e hipercapnia (6,3%)+ hipóxia (7%) destacado com o símbolo (\*).

Para finalizar esta seção temos na Figura 5.30 os efeitos causados pela hipercapnia isolada 2%, 3%, 4% e 6,3%, e hipercapnia acompanhada de hipóxia, 6,3% de CO<sub>2</sub> e 7% de O<sub>2</sub> no ar inspirado, denotado por 6,3%\*. As diferenças expressivas se concentram nas simulações de hipercapnia conjugada com hipóxia onde temos

maior redistribuição nos volumes dos compartimentos e ações completamente distintas para os volumes das veias, câmaras cardíacas e circulação pulmonar. Essas diferentes alterações estão relacionadas à necessidade do aumento do débito cardíaco durante a hipóxia, como comentado anteriormente.

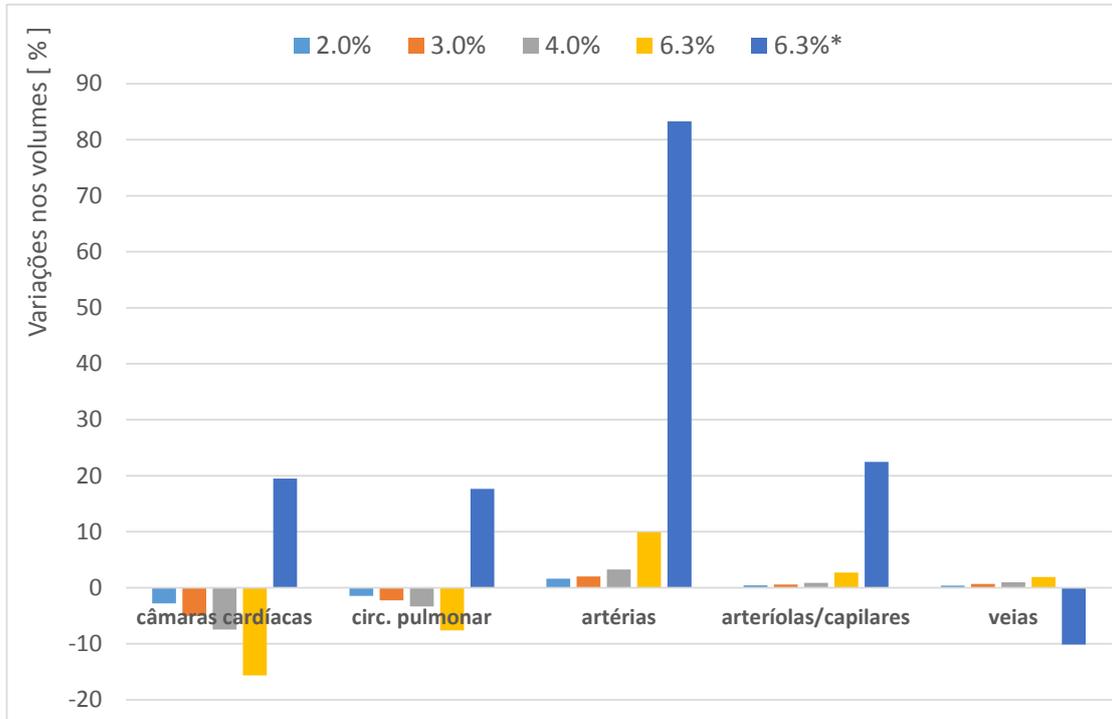


Figura 5.30: Redistribuição dos volumes de sangue nos compartimentos do modelo na durante hipercapnia e hipercapnia + hipóxia (6,3%\*).

### 5.3.2 Dinâmica dos gases CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> no ar inspirado e expirado

A dinâmica dos gases CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> para a simulação com concentração de gás carbônico em 4,7% e nível de oxigênio em 16% no ar inspirado está na Figura 5.31 e um experimento correspondente realizado por [3] em humanos é ilustrado na Figura 5.32. Para o traçado de CO<sub>2</sub>, em ambas as figuras, o limite inferior é imposto ao sistema (ar inspirado) e o limite superior (ar expirado) representam a resposta do organismo ou do modelo que depende do funcionamento do pulmão e do conteúdo de CO<sub>2</sub> presente no sangue venoso. No caso do oxigênio, traçado em vermelho na Figura 5.31 e gráfico superior na Figura 5.32, o limite superior é a concentração fornecida aos sistemas e o limite inferior é a correspondente resposta,

a qual depende também do desempenho do pulmão e do nível residual de oxigênio no sangue venoso.

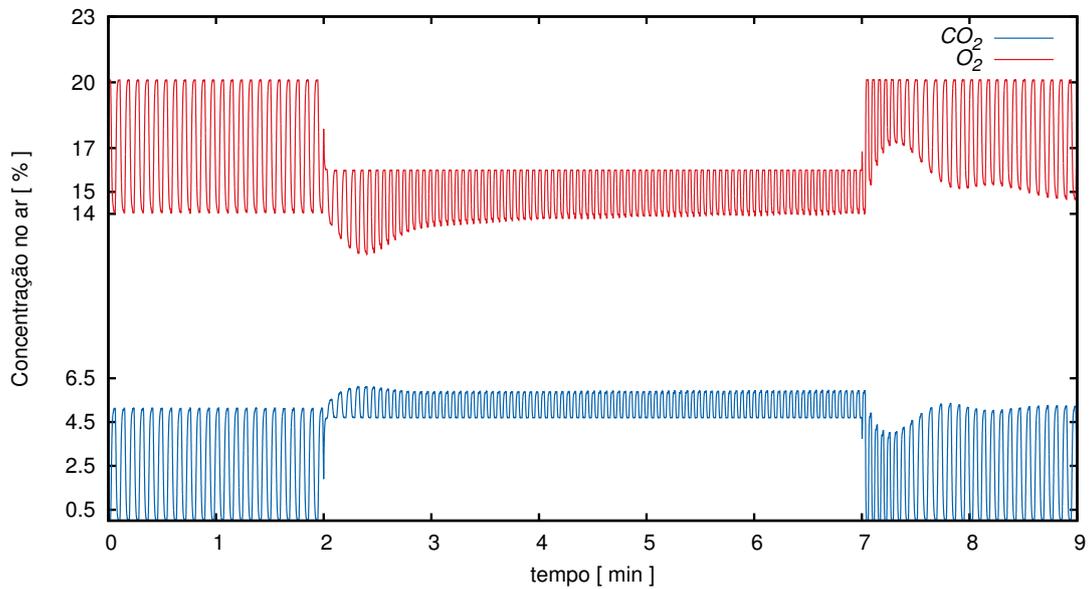


Figura 5.31: Dinâmica dos gases dada pelo modelo no compartimento de transporte do pulmão na condição de hipercapnia 4,7% e hipóxia 16%.

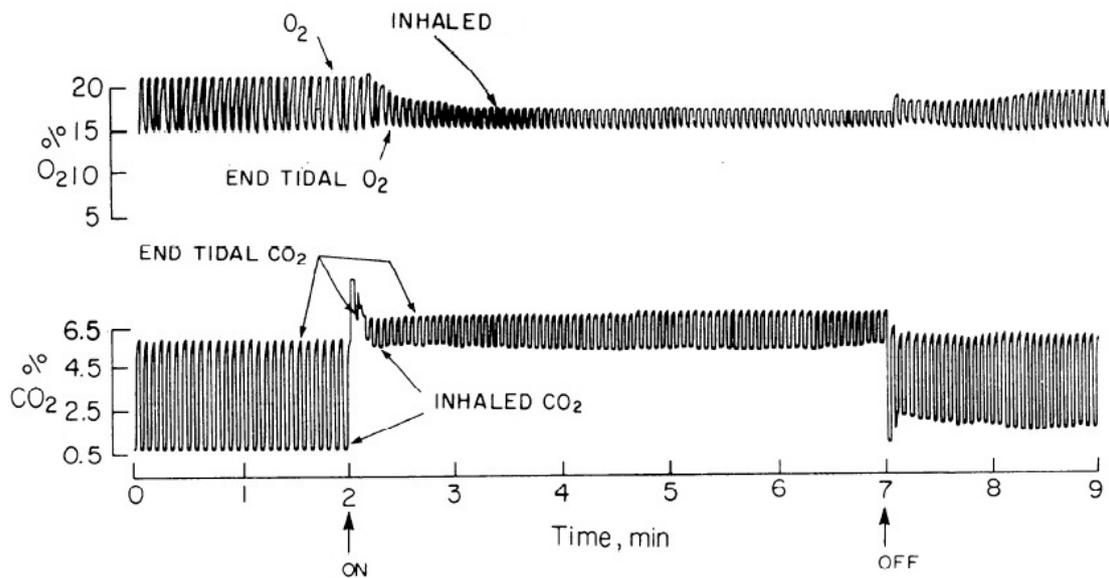


Figura 5.32: Dados experimentais em humano obtido por [3] durante hipercapnia 4,7% e hipóxia 16%.

Ao compararmos os resultados preditos pelo modelo desenvolvido neste trabalho com os dados provenientes das medidas em humanos para a dinâmicas dos

gases inspirados e expirados observa-se uma boa coerência entre os resultados experimentais e os gerados por nosso modelo. Entretanto, existem diferenças tanto no início quanto no fim das perturbações nas variáveis de estados dos gases  $O_2$  e  $CO_2$  expelidos. Na marca dos dois minutos quando a perturbação é introduzida o modelo computacional responde com uma oscilação nas concentrações de ambos os gases e nos dados medidos temos uma oscilação apenas no  $CO_2$ . Porém, a redução no teor de oxigênio no modelo é feita de forma abrupta enquanto no experimento a transição é suave e ocorre no intervalo de 2 até 3 minutos. No fim da perturbação, na marca dos 7 minutos as concentrações dos gases voltam ao normal e oscilações relativamente maiores ocorrem na fração do  $O_2$  no modelo computacional. Essas oscilações podem estar relacionadas com os tempos de atrasos e constantes de tempo dos mecanismos de controle da ventilação. Em nosso modelo, tanto o ajuste na amplitude quanto da frequência respiratório só pode ser efetuado no início de cada ciclo respiratório o que introduz um retardo longo no controle do pulmão. Talvez as variações ocorridas no início da perturbação também tenham origem nessa limitação, pelo menos em parte.

### **5.3.3 Comportamento do sistema respiratório**

Os dados sobre as concentrações e as respectivas pressões parciais de  $CO_2$  e  $O_2$  ao longo dos compartimentos do modelo cardiorrespiratório para as simulações de hipercapnia em 3%, 4% e 6,3% estão resumidos nas tabelas a seguir.

Na Tabela 5.9 temos os valores de concentração e pressão parcial de  $CO_2$  no sangue arterial, no sangue venoso e no ar dos alvéolos e a Tabela 5.10 traz as concentrações desse gás nos tecidos com as respectivas pressões parciais. Todos os valores encontrados nas duas tabelas revelam que para os níveis atmosféricos de 3% a 6,3% de  $CO_2$  existe uma elevação dessa substância em todos os compartimentos mesmo com todos os mecanismos de controle operacionais. Neste contexto, destaca-se o compartimento do coração por apresentar a maior elevação na concentração de dióxido de carbono.

Tabela 5.9: Concentrações de  $\text{CO}_2$  em mmol/L e  $P_{\text{CO}_2}$  no sangue e no ar dos alvéolos para as simulações de hipercapnia.

$P_{\text{atm},\text{CO}_2}$	após 10 minutos do início da hipercapnia			
	0% (0 mmHg)	3% (22.8 mmHg)	4% (30.4 mmHg)	6.3% (47.9 mmHg)
Sang. arterial	22.9142 (39 mmHg)	23.6593 (43 mmHg)	23.9985 (45 mmHg)	23.3046 (52 mmHg)
Veia cava	25.2927 (52 mmHg)	25.7199 (54 mmHg)	25.9181 (56 mmHg)	26.5728 (60 mmHg)
Ar alveolar	2.2486 (38 mmHg)	2.4414 (41 mmHg)	2.5565 (44 mmHg)	3.0525 (52 mmHg)

\*Os valores de pH no sangue podem ser determinados através da Tabela B.6 Apêndice B.

Tabela 5.10: Concentrações de  $\text{CO}_2$  em mmol/L e  $P_{\text{CO}_2}$  nos tecidos para as simulações de hipercapnia.

$P_{\text{atm},\text{CO}_2}$	após 10 minutos do início da hipercapnia			
	0% (0 mmHg)	3% (22.8 mmHg)	4% (30.4 mmHg)	6.3% (47.9 mmHg)
Miocárdio	31.9258 (66 mmHg)	32.5581 (70 mmHg)	32.836 (72 mmHg)	33.7796 (80 mmHg)
Cérebro	29.8922 (51 mmHg)	30.5224 (55 mmHg)	30.8062 (57 mmHg)	31.8432 (63 mmHg)
Músculos	29.8305 (51 mmHg)	30.0423 (52 mmHg)	30.1387 (53 mmHg)	30.3524 (54 mmHg)
Tec. esplâncnico	29.8129 (51 mmHg)	30.5381 (55 mmHg)	30.8667 (57 mmHg)	32.0428 (65 mmHg)
Tec. extra-espl.	29.8004 (51 mmHg)	30.0922 (51 mmHg)	30.2262 (53 mmHg)	30.5385 (55 mmHg)

Em relação ao comportamento do oxigênio no modelo cardiorrespiratório constatamos também aumento na concentração, e conseqüentemente na pressão parcial, em praticamente todos os compartimentos exceto no compartimento extra-esplâncnico para hipercapnia 6,3%, conforme indicado pelos dados da Tabela 5.11 e da Tabela 5.12. Esse aumento pode estar relacionado com o deslocamento da curva de dissociação do oxigênio para a direita (i.e. efeito *Bohr*) causado pela redução do pH do sangue devido ao aumento do teor de dióxido de carbono na circulação. O aumento da ventilação contribui pouco para esse aumento de  $\text{O}_2$  pois a quantidade de oxigênio transportada pelo sangue é limitada pela quantidade de hemoglobina e praticamente não há variações no débito cardíaco.

Tabela 5.11: Concentrações de  $\text{O}_2$  em mmol/L e  $P_{\text{O}_2}$  no sangue e no ar dos alvéolos para as simulações de hipercapnia.

$P_{\text{atm},\text{CO}_2}$	após 10 minutos do início da hipercapnia			
	0% (0 mmHg)	3% (22.8 mmHg)	4% (30.4 mmHg)	6.3% (47.9 mmHg)
Sang. arterial	8.8220 (97 mmHg)	8.8953 (112 mmHg)	8.9150 (117 mmHg)	8.9393 (126 mmHg)
Veia cava	6.0744 (37 mmHg)	6.1450 (38 mmHg)	6.1714 (39 mmHg)	6.1752 (40 mmHg)
Ar alveolar	6.3589 (108 mmHg)	7.5144 (128 mmHg)	7.8863 (134 mmHg)	8.4739 (144 mmHg)

Por fim a verificação experimental em humanos dos valores de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  em diferentes locais do organismo nas condições de hipercapnia aqui descritas pode

Tabela 5.12: Concentrações de  $O_2$  em mmol/L e  $P_{O_2}$  nos tecidos para as simulações de hipercapnia.

$P_{atm,CO_2}$	após 10 minutos do início da hipercapnia			
	0% (0 mmHg)	3% (22.8 mmHg)	4% (30.4 mmHg)	6.3% (47.9 mmHg)
Miocárdio	0.0345 (26 mmHg)	0.03668 (28 mmHg)	0.03771 (28 mmHg)	0.04152 (32 mmHg)
Cérebro	0.0489 (37 mmHg)	0.05222 (40 mmHg)	0.05377 (41 mmHg)	0.05969 (46 mmHg)
Músculos	0.0497 (38 mmHg)	0.05020 (38 mmHg)	0.05040 (38 mmHg)	0.05031 (38 mmHg)
Tec. esplâncnico	0.0496 (38 mmHg)	0.05177 (39 mmHg)	0.05267 (40 mmHg)	0.05487 (42 mmHg)
Tec. extra-espl.	0.0500 (38 mmHg)	0.05063 (39 mmHg)	0.05079 (39 mmHg)	0.04931 (38 mmHg)

ser impraticável pois o dióxido de carbono é potencialmente perigoso. Segundo a agência *NIOSH*<sup>8</sup> uma fração de 2,5% de  $CO_2$  atmosférico é considerado o limiar tóxico. Acima desse valor ele pode provocar sensação de falta de ar, dor de cabeça, queda da pressão arterial e elevação da frequência cardíaca sendo considerada letal uma exposição a 9% por 5 minutos. Se voltarmos à Figura 5.27 e à Figura 5.28 podemos verificar que o modelo eleva a frequência cardíaca e a ventilação em resposta à hipercapnia conforme descrição nos relatórios da *NIOSH* porém, no modelo proposto ocorre uma sutil elevação da pressão arterial média.

### 5.3.4 Papel dos diferentes mecanismos de controle

Seguindo o mesmo protocolo de simulação para testes de hemorragia e hipóxia, foram realizadas diferentes simulações para hipercapnia 4% desativando de forma individualizada cada um dos atuadores e o resultado está ilustrado na Figura 5.33. Os dados da figura reforçam a tese de que o ajuste da ventilação pulmonar é o mecanismo mais importante para minimizar os efeitos do aumento da fração de gás carbônico no ar inspirado. Outros destaques são: a supressão da ventilação, do controle cronotrópico ou do controle local do fluxo de sangue provocam redução do débito cardíaco.

Para finalizar a seção sobre as simulações de hipercapnia e hipercapnia combinada com hipóxia apresentamos na Figura 5.34 o comportamento das atividades dos sensores periféricos. Observe que o nível de atividade dos quimiorreceptores periféricos,  $f_{ac}$ , não apresentam ativação e sim uma leve desativação para os níveis

<sup>8</sup> National Institute for Occupational Safety and Health, registro RTECS #: FF6400000

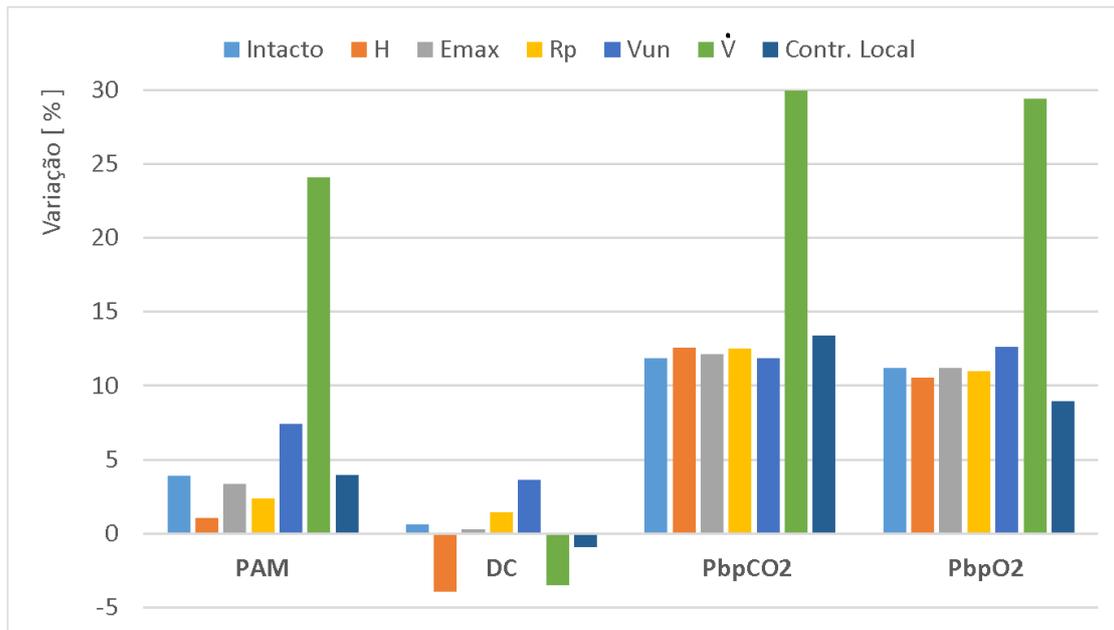


Figura 5.33: Análise de sensibilidade dos diferentes mecanismos de controle durante hipercapnia em 4%.  $\dot{V}$  sem controle da ventilação pulmonar, PAM pressão arterial média, DC débito cardíaco, PbpCO<sub>2</sub> pressão de dióxido de carbono compartimento do cerebral e PbpO<sub>2</sub> pressão de oxigênio compartimento do cerebral.

de 2%, 3% e 4% de CO<sub>2</sub> no ar. Logo, os ajustes nos atuadores da ventilação e do sistema cardiovascular são comandados pelos quimiorreceptores centrais e pelo sistema nervoso central que apresenta uma maior sensibilidade ao CO<sub>2</sub>. Veja que todos os sensores estão mensurando os níveis de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> dissolvidos no sangue após o sangue passar pelo pulmão e efetuar as trocas gasosas. Porém, quando há sobreposição nas perturbações de hipercapnia e hipóxia ocorre forte elevação na atividade dos quimiorreceptores periféricos. A medida que o desempenho do pulmão aumenta temos maior atividade dos receptores de estiramento pulmonar  $f_{ap}$ . Por fim o barorreceptor ( $f_{ab}$ ) é significativamente ativado durante hipercapnia de 6,3%.

#### 5.4 Simulações de exercícios

A condição de exercício físico pode impor forte estresse em muitos sistemas fisiológicos incluído o sistema cardiovascular, respiratório e pulmão. Para manter o organismo em um ponto estável de equilíbrio, ou próximo dele, diferente daquele

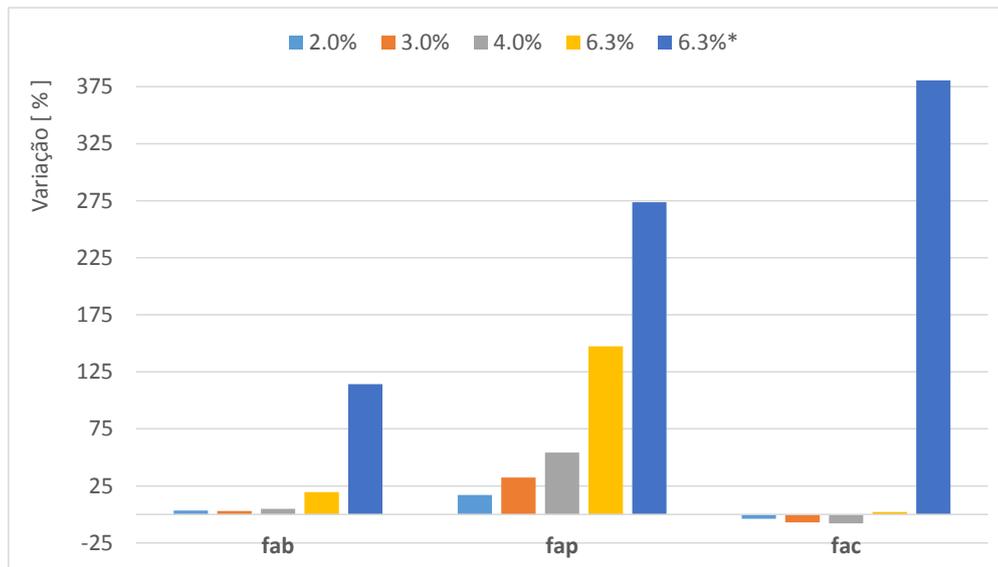


Figura 5.34: Resposta dos sensores periféricos na condição de hipercapnia e hiper-capnia + hipóxia destacada por (\*).

encontrado na condição de repouso, e que permita a manutenção do desempenho no exercício, são necessárias ações coordenadas dos mecanismos de controle. O centro primário de controle é o sistema nervoso central, onde temos os mecanismos de controle por retroalimentação e o controle por antecipação, também denominado controle por pré-alimentação. Esses mecanismos são capazes de modificar o desempenho do coração, do pulmão e ajustar o diâmetro dos vasos das regiões periféricas e venosas por meio de códigos de ativação nas fibras eferentes e através de sinais químicos transportados pelo sangue.

Nas simulações de hemorragia, hipóxia e hipercapnia os mecanismos de controle são todos do tipo retroalimentação. Para o caso das simulações de exercício optamos pela inclusão de um mecanismo de controle por antecipação que modifica o ponto de operação dos barorreceptores para que o sistema cardiovascular opere em uma pressão arterial maior do que aquela ajustada para a condição de repouso. Esse mecanismo pode ser relacionado com a hipótese de “reset” do barorreceptor durante exercício. As alterações no ponto de operação dos barorreceptores para a condição de repouso e para as cargas de exercício 25W, 75W e 125W encontram-se na Figura 5.35. Sendo que estes pontos de operação são ajustados pelo modelo de forma automática.

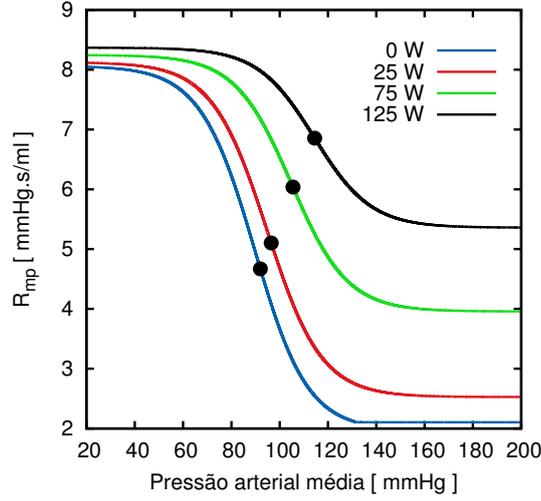


Figura 5.35: Alterações no ponto de operação dos barorreceptores durante simulações de exercícios.

A lei de ajuste para o “reset” segue um critério linear relacionado com a carga de exercício. Esse critério linear foi construído para forçar a coerência entre os dados de pressão do modelo aqui proposto com os dados experimentais de [149], Figura 5.37. As equações de ajuste dos parâmetros  $P_n$ ,  $f_{ab,min}$  e  $f_{ab,max}$  são:

$$P_n = P_{n,r} + (P_{n,ex} - P_{n,r})(1 - \exp(-\tilde{t}/\tau_{ab})), \quad (5.1)$$

$$f_{ab,max} = f_{ab,max,r} + (f_{ab,max,ex} - f_{ab,max,r})(1 - \exp(-\tilde{t}/\tau_{ab})), \quad (5.2)$$

$$f_{ab,min} = f_{ab,min,r} + (f_{ab,min,ex} - f_{ab,min,r})(1 - \exp(-\tilde{t}/\tau_{ab})). \quad (5.3)$$

Note que existe uma constante de tempo  $\tau_{ab}$  responsável por tornar as mudanças dos parâmetros suave. O parâmetro  $\tilde{t}$  é o tempo medido a partir do início do exercício. Os parâmetros  $P_{n,ex}$ ,  $f_{ab,min,ex}$  e  $f_{ab,max,ex}$  são determinados através de uma combinação dos valores basais na condição de repouso  $P_{n,r}$ ,  $f_{ab,min,r}$  e  $f_{ab,max,r}$  (listados no Apêndice C, Seção C.7) e a partir de mais um fator que depende da

carga de exercício  $W$ , como segue

$$P_{n,ex} = P_{n,r} + 0.18W, \quad (5.4)$$

$$f_{ab,min,ex} = f_{ab,min,r} - 0.0152W, \quad (5.5)$$

$$f_{ab,max,ex} = f_{ab,max,r} - 0.2312W. \quad (5.6)$$

Uma amostra do efeito desse mecanismo sobre o sistema cardiorrespiratório será apresentada no final desta seção através de uma análise de sensibilidade.

Além do ajuste antecipado nos parâmetros de controle da pressão arterial, as simulações de exercícios necessitam de alterações nas taxas metabólicas, de forma a simular o aumento no consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono. Um trabalho pioneiro de modelagem do sistema cardiovascular e respiratório capaz de simular uma condição de exercício com carga de 75W foi proposto por [139] e abordado com menos detalhes em [2]. Neste trabalho se descreve uma maneira de ajustar a taxa metabólica em função da carga de exercício em uma bicicleta ergométrica conforme a seguinte expressão

$$M_{m,O_2} = M_{m,O_2,r} + (M_{m,O_2,ex} - M_{m,O_2,r})(1 - \exp(-\tilde{t}/\tau_{ex})), \quad (5.7)$$

$$M_{m,CO_2} = \gamma_{qr}M_{m,O_2}, \quad (5.8)$$

onde o consumo de oxigênio na condição de exercício é  $M_{m,O_2,ex} = M_{m,O_2,r} + \rho_w W$ ,  $M_{m,O_2,r}$  é o consumo de oxigênio no estado de repouso,  $\gamma_{qr}$  é o coeficiente respiratório e  $\tau_{ex}$  é a constante de tempo que determina como ocorre a mudança do metabolismo.

Na Figura 5.36 temos o comportamento do metabolismo geral para o modelo durante uma simulação de exercício com carga de 75W. As oscilações na Figura 5.36 são devido ao fluxo pulsátil de oxigênio que chega no compartimento dos tecidos. No modelo do sistema cardiovascular utilizado neste trabalho se condensam compartimentos vascular arteríolas e capilares em um único compartimento causando esse efeito de oscilação quando o termo de restrição Equação B.1 no Apêndice B

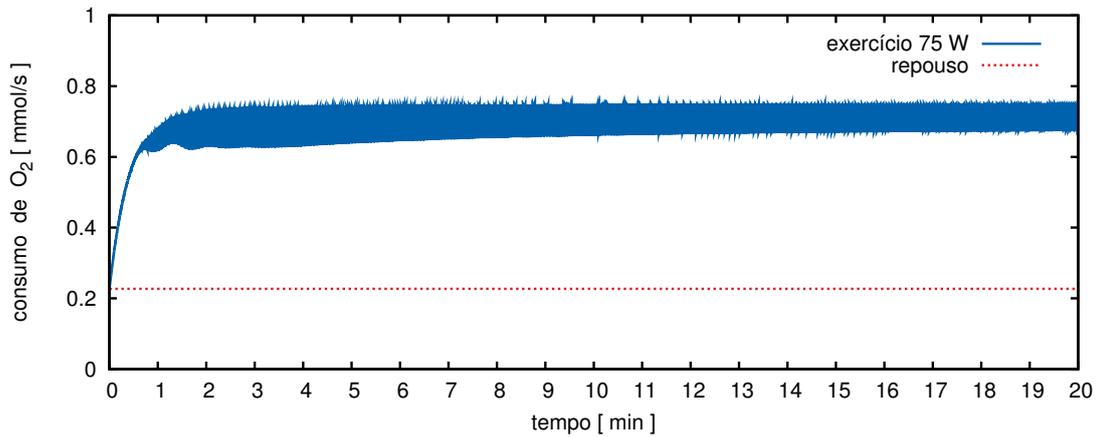


Figura 5.36: Metabolismo celular no modelo do sistema cardiorrespiratório: traçado em azul consumo de O<sub>2</sub> durante simulação de exercício e traçado em vermelho consumo teórico de O<sub>2</sub> em repouso.

é utilizado para restringir o consumo de oxigênio quando a concentração tender a zero.

#### 5.4.1 Comportamento do sistema cardiovascular

As alterações em alguns dos estados do sistema cardiovascular decorridos 6 minutos do início da perturbação que simula as condições de exercício em bicicleta ergométrica com cargas de 25W, 75W e 125W são mostrados na Figura 5.37. Nesta figura também temos os dados experimentais relacionados, obtidos da publicação [149]. Em relação à capacidade preditiva do modelo podemos observar que o modelo não se ajusta bem aos dados experimentais em termos quantitativos com exceção da PAM. Porém a equivalência da pressão arterial média foi adotada para a construção do modelo da resposta do controlador pré-alimentado. Mas se analisarmos do ponto de vista da equivalência qualitativa nós obtemos resultados coerentes exceto para o comportamento da resistência na condição de carga de 25W. Note que tanto o débito cardíaco, frequência cardíaca e resistência periférica respondem com uma intensidade de variação abaixo da esperada mas o débito cardíaco e a frequência cardíaca seguem a tendência encontrada nos dados experimentais. Essas discrepâncias podem ser atribuídas a muitos fatores por nós desconhecidos, como por exemplo: modelo de “reset” inadequado ou falha na escolha dos parâmetros,

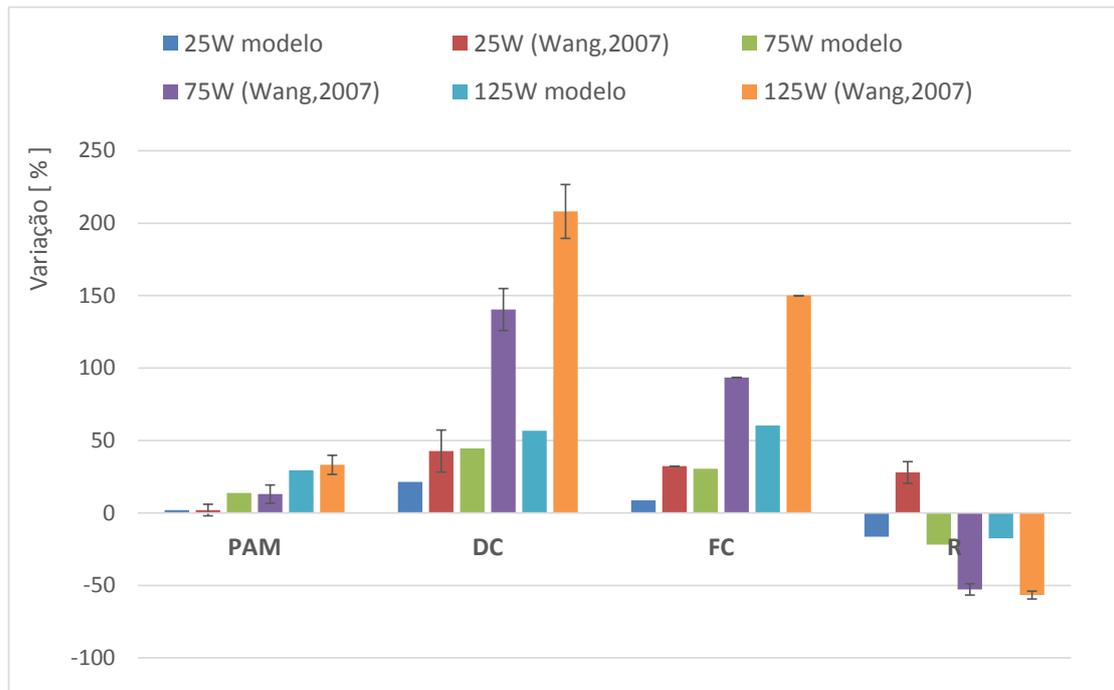


Figura 5.37: Variações nas principais quantidades hemodinâmicas durante simulações de exercícios e dados coletados de experimentos com humanos: Pressão arterial média (PAM), débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC) e resistência periférica total (R).

circuitos de controle humorais não introduzidos no modelo e outros mecanismos de realimentação ou pré-alimentação de controle que não foram considerados neste trabalho.

Uma comparação da dinâmica das quantidades pressão arterial média, frequência cardíaca e débito cardíaco entre o modelo aqui proposto e os dados provenientes de um experimento em humanos está apresentada na Figura 5.38. A Figura 5.38(a) representa os dados gerados por nosso modelo e a Figura 5.38(b) os dados experimentais retirados do trabalho [2] e representados pelas nuvens de pontos. As linhas que se ajustam aos pontos são obtidas por um modelo do sistema cardiorrespiratório com escoamento de sangue constante e sem modelo de pulmão nem modelo de transporte dos gases. Ainda, para a construção do modelo de controle foi necessário estimar todos os estados do modelo na condição de repouso e na condição de exercício com carga de 75W. Em outras palavras, trata-se de um modelo específico para a condição de exercício.

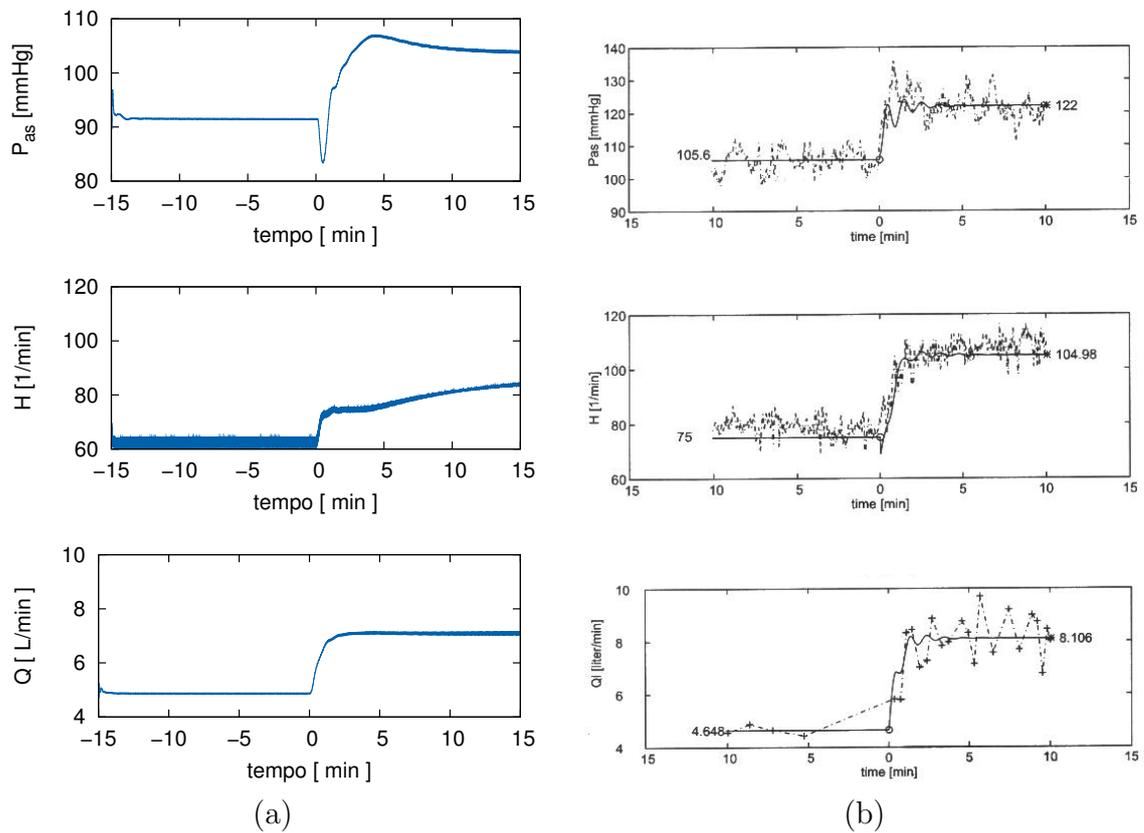


Figura 5.38: Comportamento dinâmico da pressão arterial média  $P_{as}$ , frequência cardíaca  $H$  e débito cardíaco  $Q$  durante teste ergométrico com carga de 75 Watts: (a) modelo proposto neste trabalho, (b) dados experimentais (pontos) e regressão via modelo de [2] (linhas).

Iniciamos a análise pela pressão arterial média, simbolizada por  $P_{as}$  nessa figura. No modelo, a pressão arterial média sobe 13 mmHg enquanto os dados experimentais exibem um aumento de 16,5 mmHg se consideramos a regressão representada na Figura 5.38(b) por uma linha sólida. Entretanto há ruído nas medidas e além disso existe uma tendência de redução de  $P_{as}$  entre 0 e 10 minutos também presente em nosso modelo. A queda abrupta registrada na pressão arterial média entre 0 e 1 minutos no modelo é devida à redução da resistência periférica dos músculos causada pela redução da concentração de  $O_2$  e a elevação do teor  $CO_2$  local. Como esse efeito é local sua ação é muito rápida. Os dados experimentais não exibem tal comportamento.

Comparações entre a dinâmica da frequência cardíaca e do débito cardíaco obtidas através das simulações e os provenientes de experimentos com humanos

apresentados em [2] relevam que o modelo proposto responde com menor elevação da frequência cardíaca e conseqüentemente a mesma diferença ocorre em relação ao débito cardíaco. Entretanto, a direção na qual os mecanismos conduzem o estado do sistema cardiovascular e cardiorrespiratório é consistente com os experimentos.

As variações nos volumes de sangue causados pelos ajustes dos controladores para as simulações de exercícios estão na Figura 5.39 e as mudanças nos níveis de ativação do modelo para o sistema simpático eferentes estão na Figura 5.40. As variações nos volumes apresentam uma transferência de parte do volume de sangue da circulação venosa para todos os outros compartimentos do modelo, a qual é uma ação desejada para elevar a pressão arterial média. Em relação aos níveis de ativação das fibras eferentes o comportamento apresentado é uma resposta típica para a necessidade de elevação da frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco. Os canais eferentes  $f_{sh}$  e  $f_v$  que controlam o coração apresentam um comportamento linear com a intensidade do exercício.



Figura 5.39: Redistribuição dos volumes de sangue no modelo durante simulações de exercícios.

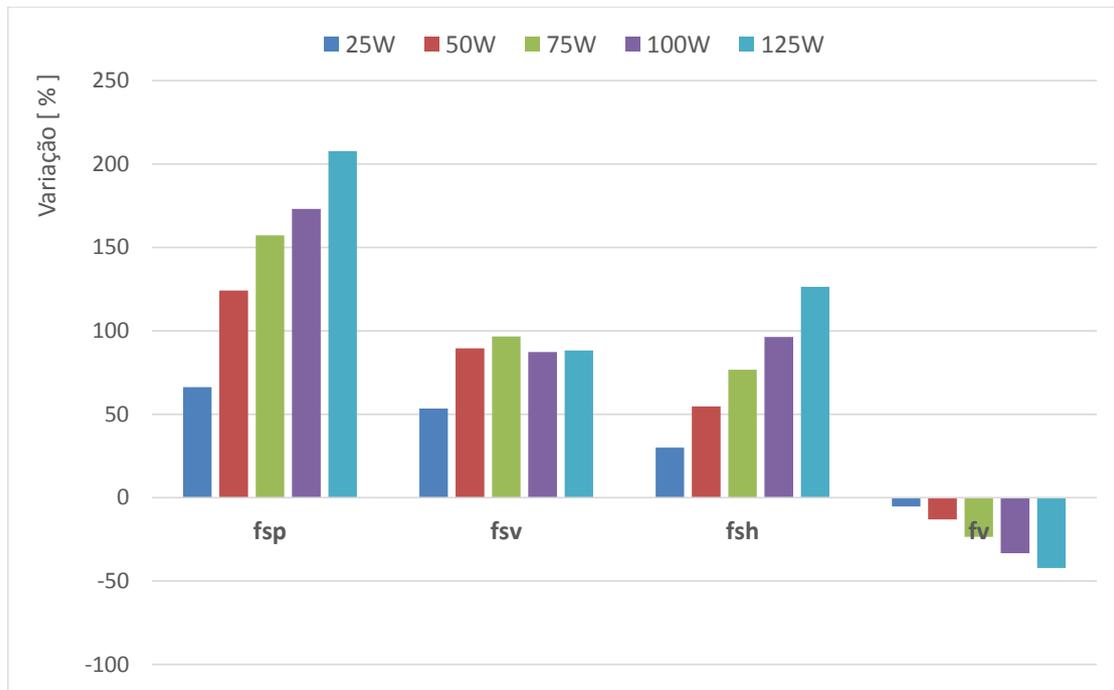


Figura 5.40: Atividade do sistema de controle autônomo nas simulações de exercícios: Fibra eferente do simpático que inerva os vasos periféricos sistêmicos  $f_{sp}$ , fibra eferente para os vasos venosos  $f_{sv}$ , fibra eferente do simpático ligadas ao coração  $f_{sh}$  e fibra do parassimpático  $f_v$ .

#### 5.4.2 Comportamento do sistema respiratório

As modificações realizadas pelos mecanismos de controle no sistema respiratório provocadas pelas diferentes cargas de exercícios incluem aumento da ventilação pulmonar, redução da concentração de oxigênio e aumento de dióxido de carbono no sangue venoso.

Na Figura 5.41 temos as variações na ventilação pulmonar para algumas das cargas tomadas a 6 e a 45 minutos do início da condição de exercício obtidas por simulações do modelo proposto juntamente com dados dos experimentos de [149] tomados a 6 minutos. Para a carga de 25W o modelo ajusta adequadamente a ventilação, já para 75W e 125W temos um ajuste proporcionalmente menor do que o esperado.

Os dados sobre o estado do oxigênio no sangue arterial e venoso, e no ar dos alvéolos estão na Tabela 5.13 e as concentrações de oxigênio nos tecidos são resumidas na Tabela 5.14. Conforme esperado o conteúdo de oxigênio reduz no



Figura 5.41: Alterações no fluxo ventilatório durante simulações de exercícios no modelo e dados experimentais mensurados em humanos.

sangue venoso, com exceção do caso quando a carga de exercício sobe para 125W. A concentração de oxigênio no tecido muscular também se reduz significativamente a medida que a carga de exercício aumenta. Em termos de concentração de oxigênio, o sangue arterial e os tecidos do coração, cérebro, tecidos do compartimento esplâncnico e extra-esplâncnico sofrem pouca alteração.

Tabela 5.13: Concentrações de  $O_2$  em mmol/L e  $P_{O_2}$  para as simulações de exercícios no sangue e no ar dos alvéolos.

	Repouso	após 6 minutos do início do exercício		
		25W	75W	125W
Sang. arterial	8.822 (97 mmHg)	8.689 (83 mmHg)	8.647 (81 mmHg)	8.727 (89 mmHg)
Veia cava	6.074 (37 mmHg)	4.414 (29 mmHg)	2.609 (23 mmHg)	<b>2.738</b> (25 mmHg)
Ar alveolar	6.359 (108 mmHg)	5.636 (96 mmHg)	5.969 (102 mmHg)	6.737 (115 mmHg)

O comportamento quantitativamente discrepante observado para as simulações de 75W e 125W quanto ao ajuste da frequência cardíaca e débito cardíaco pode ser explicado em parte à substancial redução de oxigênio no compartimento muscular. Existe uma restrição no modelo quanto ao consumo de oxigênio em um determinado órgão, Apêndice B, Seção B.6.2, equação (B.1). Esta restrição

Tabela 5.14: Concentrações de  $O_2$  em mmol/L e  $P_{O_2}$  nos tecidos para as simulações de exercícios.

	Repouso	após 6 minutos do início do exercício		
		25W	75W	125W
Miocárdio	0.0345 (26 mmHg)	0.0347 (26 mmHg)	0.0362 (28 mmHg)	0.0382 (29 mmHg)
Cérebro	0.0489 (37 mmHg)	0.0487 (37 mmHg)	0.0511 (39 mmHg)	0.0552 (42 mmHg)
Músculos	0.0496 (38 mmHg)	0.0305 (23 mmHg)	0.0044 (3 mmHg)	0.0015 (1 mmHg)
Tec. esplâncnico	0.0496 (38 mmHg)	0.0464 (35 mmHg)	0.0466 (36 mmHg)	0.04998 (38 mmHg)
Tec. extra-espl.	0.05 (38 mmHg)	0.0432 (33 mmHg)	0.0407 (31 mmHg)	0.04292 (33 mmHg)

foi imposta inicialmente para evitar que a concentração assumisse valores iguais ou menor que zero. Porém, existe uma relação fisiológica entre concentração e consumo de oxigênio [146], página 461. Quando a concentração de  $O_2$  no músculo atinge 0,0044 mmol/L o consumo metabólico sofre queda de 18% no valor imposto pela equação (5.7) e para 0,0015 a queda é de 40%.

O dióxido de carbono ao longo do sistema cardiovascular e no ar dos alvéolos para a condição de repouso e exercícios com cargas de 25W, 75W e 125W estão nas tabelas a seguir. As concentrações de  $CO_2$  no sangue arterial, venoso e no ar dos alvéolos se encontram na Tabela 5.15 onde percebemos que o teor de  $CO_2$  aumenta em todos os compartimentos sendo a elevação mais expressiva no sangue venoso. Nos tecidos também temos aumento em todos os compartimentos com maior intensidade no compartimento muscular, veja Tabela 5.16. Note porém que nos compartimentos com tecidos: cérebro, miocárdio, tecidos esplâncnico e extra-esplâncnicos a variação é baixa, o que sinaliza que os mecanismos de controle estão agindo em função de manter a quantidade de dióxido de carbono próxima ao valor normal.

Tabela 5.15: Concentrações de  $CO_2$  em mmol/L e  $P_{CO_2}$  para as simulações de exercício no sangue e no ar dos alvéolos.

	Repouso	após 6 minutos do início do exercício		
		25W	75W	125W
Sang. arterial	22.914 (39 mmHg)	23.179 (40 mmHg)	23.617 (43 mmHg)	24.087 (45 mmHg)
Veia cava	25.293 (52 mmHg)	26.169 (57 mmHg)	28.297 (72 mmHg)	30.406 (89 mmHg)
Ar alveolar	2.248 (38 mmHg)	2.333 (40 mmHg)	2.359 (40 mmHg)	2.409 (41 mmHg)

\*Os valores de pH no sangue podem ser determinados através da Tabela B.6 Apêndice B.

A dinâmica dos gases no pulmão na condição de exercício 75W pode ser

Tabela 5.16: Concentrações de  $\text{CO}_2$  em mmol/L e  $P_{\text{CO}_2}$  nos tecidos para as simulações de exercício.

	Repouso	após 6 minutos do início do exercício		
		25W	75W	125W
Miocárdio	31.9258 (66 mmHg)	31.9952 (66 mmHg)	32.2056 (68 mmHg)	32.555 (70 mmHg)
Cérebro	29.8922 (51 mmHg)	30.0071 (52 mmHg)	30.197 (53 mmHg)	30.4725 (55 mmHg)
Músculos	29.8305 (51 mmHg)	31.2501 (62 mmHg)	34.4985 (89 mmHg)	38.2506 (130 mmHg)
Tec. esplâncnico	29.8128 (51 mmHg)	30.2286 (51 mmHg)	30.6039 (56 mmHg)	30.8536 (58 mmHg)
Tec. extra-espl.	29.8004 (51 mmHg)	29.9837 (52 mmHg)	30.1456 (53 mmHg)	30.2581 (54 mmHg)

observada na Figura 5.42. Os resultados mostram que a pressão de dióxido de carbono no pulmão permanece quase estável durante os primeiros 10 minutos. Já para o oxigênio, passado 1 minuto temos uma queda na pressão parcial de aproximadamente 30% que retorna lentamente a um valor próximo do normal aos 10 minutos. Essa recuperação na pressão de oxigênio se deve principalmente ao incremento na ventilação e no débito cardíaco. O comportamento da dinâmica dos gases no pulmão permite-nos inferir que existe um ponto de equilíbrio para o sistema, dentro da faixa fisiológica admissível, que iguale o consumo e produção dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$ .

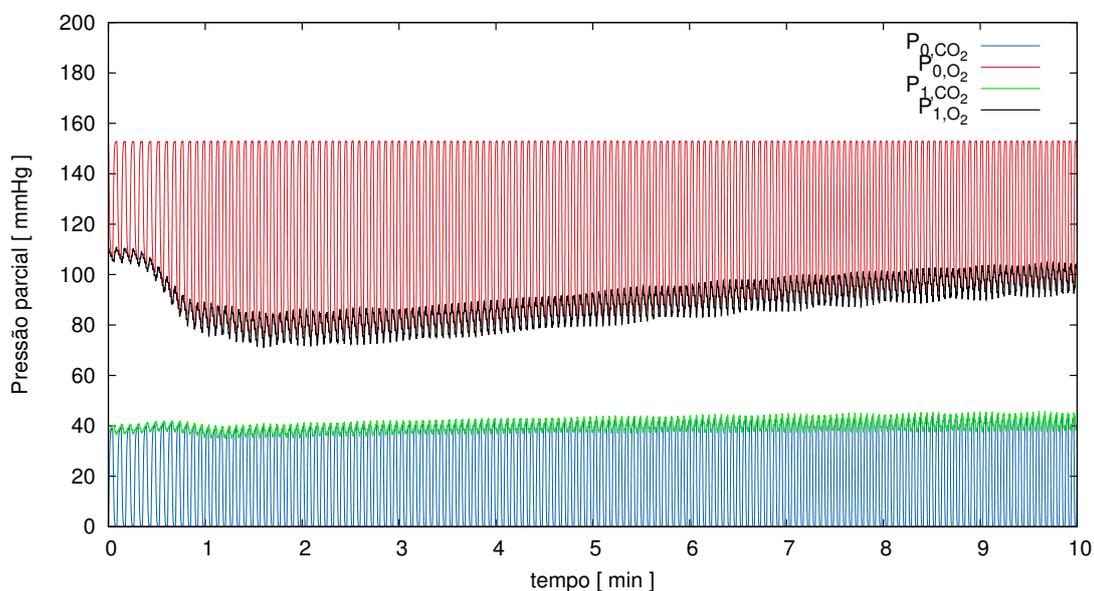


Figura 5.42: Dinâmica dos gases no pulmão durante simulação de exercícios com carga de 75W.  $P_{0,\text{CO}_2}$  e  $P_{0,\text{O}_2}$  pressões dos gases  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  no compartimento de transporte,  $P_{1,\text{CO}_2}$  e  $P_{1,\text{O}_2}$  pressões dos gases no compartimento dos alvéolos.

Na Figura 5.43 temos o fluxo de oxigênio para os tecidos e taxa de consumo

de oxigênio durante as simulações de exercícios. Os resultados demonstram que o modelo captura bem o comportamento de elevar a captação e transporte de oxigênio no modelo em resposta ao aumento do consumo de oxigênio. Porém, para uma carga simulada de 125W o transporte de oxigênio não atende a demanda.

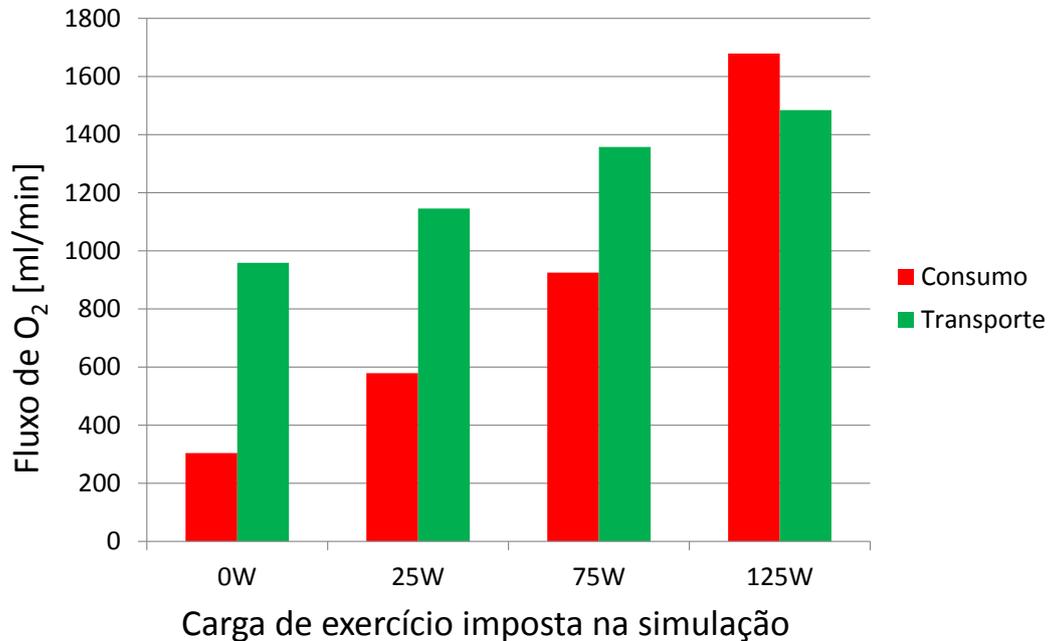


Figura 5.43: Transporte e consumo de oxigênio no modelo durante simulações de exercícios.

### 5.4.3 Papel dos diferentes mecanismos de controle

Nesta seção vamos apresentar oito simulações com carga de exercício de 75W. Em cada uma destas simulações desativamos apenas um dos seguintes mecanismos de controle: efeito cronotrópico FC, controle das resistências periféricas  $R_p$ , ajuste do volume venoso  $V_u$ , efeito ionotrópico  $E_{max}$ , controle local, controle da ventilação e ajuste pré-alimentado de “reset”. Os dados obtidos são confrontados com uma outra simulação onde todos os mecanismos de controle estão operacionais. Os resultados encontram-se na Figura 5.44.

Diferentemente das análises de sensibilidade para hemorragia, hipóxia e hipercapnia apresentamos também os valores de concentração para os gases no com-

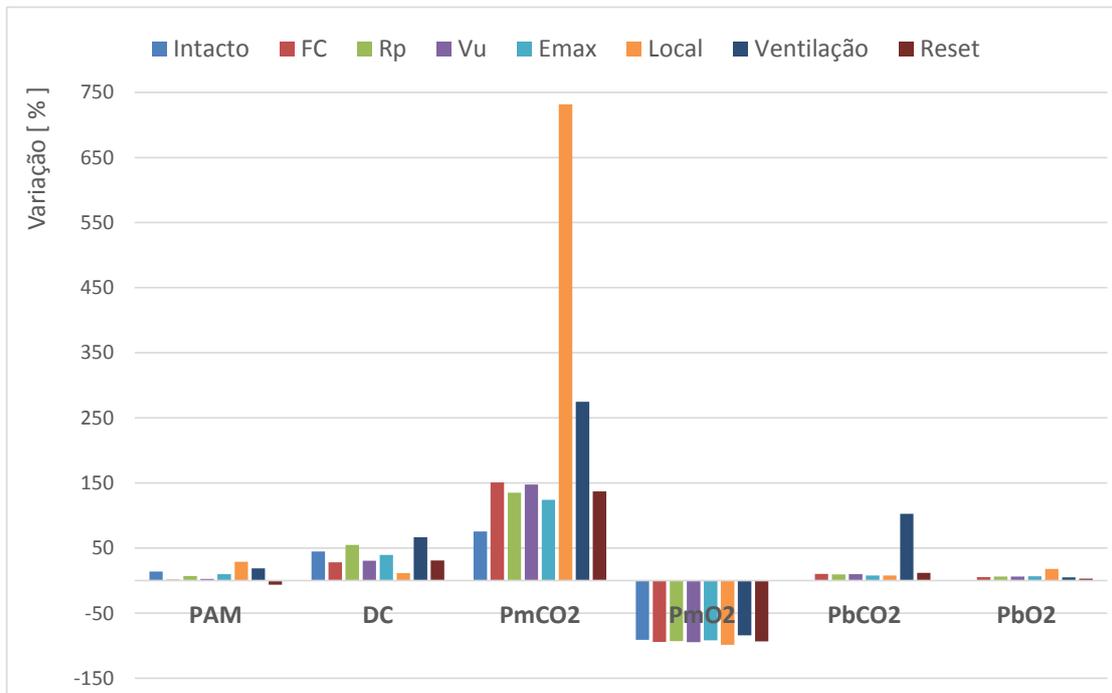


Figura 5.44: Análise de sensibilidade dos mecanismos de controle durante simulações de exercícios em bicicleta ergométrica a 75W. Todos mecanismos ativos (intacto), efeito cronotrópico desativado (FC), controle das resistências periféricas inativo ( $R_p$ ), ajuste dos volumes venosos de referência inoperante ( $V_{un}$ ), ausência de controle local das resistências periféricas (Local), sem ajuste da ventilação (Ventilação), desativação do “reset”. PAM pressão arterial média, DC débito cardíaco, PmCO<sub>2</sub> pressão de dióxido de carbono no compartimento circulação muscular, PmO<sub>2</sub> pressão de oxigênio no compartimento circulação muscular, PbCO<sub>2</sub> pressão de dióxido de carbono no compartimento circulação do cérebro, PbO<sub>2</sub> pressão de oxigênio no compartimento circulação do cérebro.

partimento dos músculos. Os resultados provenientes das simulações realizadas demonstram claramente que os dois mecanismos mais importantes para manter a pressão de dióxido de carbono baixa nos músculos são o controle local das resistências periféricas e a ventilação. Para a manutenção do CO<sub>2</sub> em um nível baixo no cérebro o mecanismo mais relevante é o controle da ventilação. Em relação ao mecanismo que altera o modo de operação do barorreflexo, observamos que a pressão arterial média sofre redução quando esse controle é removido, o débito cardíaco reduz e a pressão parcial de CO<sub>2</sub> no tecido muscular aumenta.

Por fim temos na Figura 5.45 as variações nas atividades das fibras aferentes dos receptores que medem a pressão arterial  $f_{ab}$ , o estiramento pulmonar  $f_{ap}$  e desvios nas pressões parciais dos gases CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> no sangue arterial. As desativações

em  $f_{ab}$  são consequências da mudança do ponto de operação dos barorreceptores pois a pressão arterial não cai, mas sobe a medida que a carga de exercício aumenta. Esse é um comportamento artificial sem relação com o sistema real. O sensor de estiramento pulmonar apresenta incremento de atividade acompanhando o aumento do volume do pulmão. Os quimiorreceptores periféricos  $f_{ac}$  também mostram elevação de atividade pois ocorre um aumento do  $\text{CO}_2$ , dissolvido no sangue arterial e redução de  $\text{O}_2$  (Tabela 4.15, Tabela 5.15 e Tabela 5.13, respectivamente).

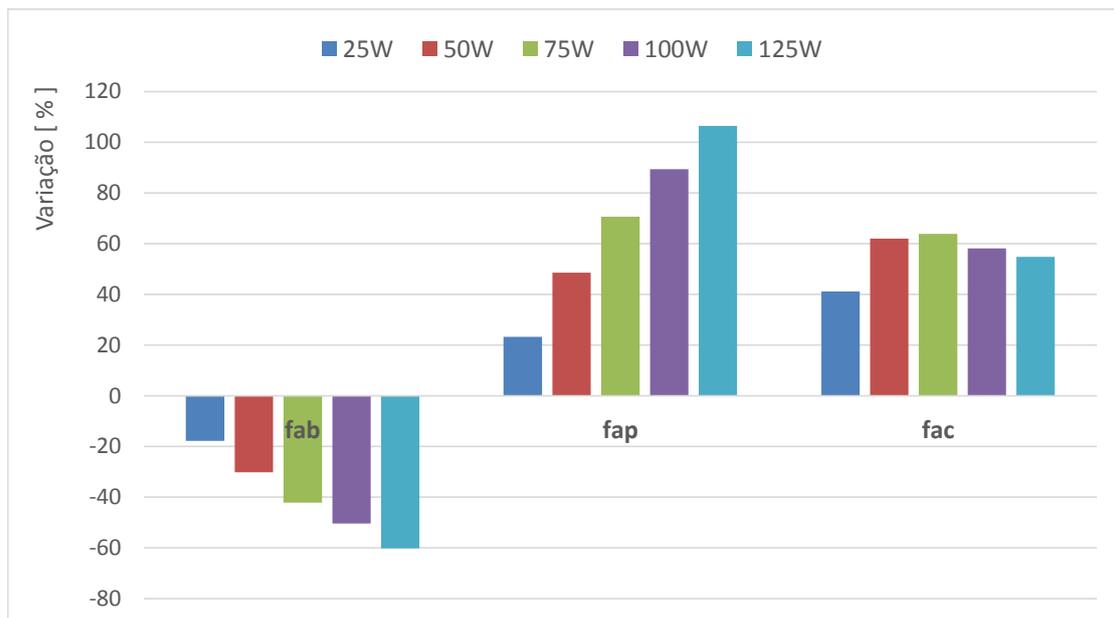


Figura 5.45: Nível de atividade nas fibras aferentes dos mecanismos autonômicos periféricos na condição de exercício. Atividade dos barorreceptores  $f_{ab}$ , dos receptores pulmonares  $f_{ap}$  e quimiorreceptores das carótidas  $f_{ac}$ .

## 5.5 Comentários finais

É importante mencionar aqui que os resultados apresentados para todos os resultados numéricos realizados com o modelo proposto neste trabalho foram obtidos fixando os parâmetros que governam o problema. Isto é, os parâmetros adotados são independentes do tipo de condição à qual está sujeita o modelo. Embora esta restrição seja muito alta, o comportamento do modelo para este único conjunto de valores para os parâmetros nas diferentes situações estudadas (simulação de diferentes níveis de hemorragias, simulação de hipóxia, simulação de hipercapnia

e simulações de diferentes níveis de exercícios) foi avaliado como excelente, permitindo capturar na maioria das situações estudadas o comportamento qualitativo (e muitas vezes quantitativo) esperado para o sistema cardiorrespiratório sob controle.

O comportamento único do sistema proposto aqui, quando comparado com os sistemas existentes na literatura (especificamente elaborados para atender cada situação e que não integram os sistemas fisiológicos levados em conta no presente modelo e muito menos todos os mecanismos de controle propostos) nos permite vislumbrar a possibilidade de efetuar uma pequena adaptação destes parâmetros para as diferentes situações de forma a aumentar a concordância dos resultados. Em outras palavras, em lugar de termos um modelo a parâmetros constantes podemos caminhar na direção de um modelo com parâmetros que são função do próprio estado em que se encontram os sistemas integrados. Isso somente é viável tendo em vista que o presente modelo a parâmetros constantes representa adequadamente o funcionamento do sistema nas diferentes situações estudadas.

# Capítulo 6

## Modelo do sistema cardiovascular multiescala autorregulado

O objetivo do presente capítulo é descrever a integração de um modelo matemático do mecanismo para o controle da pressão arterial em um modelo multiescala (3D-1D-0D) do sistema cardiovascular humano. Esse modelo é composto de uma descrição do tipo 1D para a árvore arterial, uma rede a parâmetros condensados do tipo 0D para modelar as circulações venosa, cardíaca e pulmonar e, representações 3D de eventuais segmentos de artérias de paciente específico cujos detalhes geométricos são obtidos de imagens médicas. A descrição mais detalhada da topologia da rede arterial e da circulação periférica, permitem ao controlador obter aferições da pressão arterial em pontos precisos e agir através dos atuadores de forma mais localizada ao longo do arranjo de vasos. Apresentaremos aqui dois exemplos de simulações numéricas com o modelo do sistema cardiovascular multiescala dotado de um controlador que imita as ações do barorreflexo. O primeiro teste consiste na simulação de hemorragias na artéria aorta abdominal onde analisaremos as ações do barorreflexo sobre o sistema cardiovascular. Um segundo conjunto de experimentos foi configurado para o estudo das alterações no comportamento da hemodinâmica local em um aneurisma cerebral durante a perturbação de insuficiência da válvula aórtica quando o controle da pressão arterial está ativado.

Uma pergunta que queremos responder é o que acontece com a hemodinâmica global e local durante as perturbações de redução de volume que ativam os

mecanismos de controle e a consequente modificação no estado do sistema. No caso do estudo da hemodinâmica local de vasos arteriais específicos o interesse está, por exemplo, nas possíveis variações no comportamento de índices tais como: tensão de cisalhamento na parede do vaso (WWS) e as oscilações nas tensões de cisalhamento (OSI) ao longo de um ciclo cardíaco. No caso particular aqui estudado trata-se de um segmento arterial da vasculatura cerebral contendo um aneurisma sacular. Estas variações são causadas pelo modelo do barorreflexo que leva o sistema cardiovascular para um ponto de equilíbrio periódico para compensar parte da distorção na pressão arterial provocada pela insuficiência da valva aórtica. Uma motivação para o estudo é uma provável correlação dos valores desses índices hemodinâmicos com a ruptura de aneurismas [93, 121].

Este modelo possui duas características inovadoras: tanto o controle dos vasos periféricos quanto a avaliação da pressão arterial são localizados nas regiões anatômicas correspondentes. O controle das resistências periféricas sistêmicas, ao longo de todo o sistema, pode ser executado individualmente para os diferentes leitos periféricos, possibilitando excluir, por exemplo, regiões como a circulação cerebral a qual não é controlada pelo barorreflexo. As medidas da pressão arterial são realizadas em três diferentes locais: aorta ascendente, bifurcação carótida esquerda e bifurcação carótida direita. Primeiramente, apresentaremos os resultados das simulações de hemorragia, em níveis leve e moderado, na artéria aorta abdominal para observar como as quantidades hemodinâmicas globais são afetadas pela ação do modelo de controle barorreflexo. Em seguida, analisaremos os dados de simulações de uma doença na valva aórtica, mais especificamente a insuficiência aórtica, e analisaremos a hemodinâmica local em um modelo geométrico 3D de um aneurisma cerebral obtido de imagens médicas. Vamos comparar os índices WSS e OSI obtidos a partir das simulações com o modelo do barorreflexo ativo e inativo.

Esta classe de modelo cardiovascular multiescala 3D-1D-0D com circulação fechada acoplado com um modelo de controle que simula as ações dos mecanismos fisiológico barorreflexo, representa um passo pioneiro no estudo da resposta hemo-

dinâmica a perturbações em tempo de execução semelhantes às aquelas provocadas nas simulações do Capítulo 4. Vale a pena mencionar que o foco aqui está em demonstrar, pela primeira vez, a ação do controle na hemodinâmica global e local que ocorre em um modelo multiescala.

## **6.1 Descrição do modelo**

O modelo do sistema cardiovascular multiescala utilizado faz parte dos trabalhos desenvolvidos no LNCC e detalhes sobre o modelo estão disponíveis em [6, 7]. A incorporação do barorreflexo no modelo multiescala citado foi desenvolvido como parte desta tese de doutorado. A seguir descreveremos sucintamente o modelo de circulação fechada do sistema cardiovascular com foco na descrição das equações usadas para modelar as ações do mecanismo de controle barorreflexo originária do trabalho [31]. Este modelo de barorreflexo está baseado em uma formulação distinta do trabalho apresentado no Capítulo 4.

### **6.1.1 Principais características do modelo**

O modelo topológico da rede arterial 1D utilizado é descrito em [1] e um esquema geral pode ser visto no Apêndice D. As regiões vasculares periféricas são modeladas através de terminais do tipo *Windkessel* seguindo os trabalhos [119, 132]. A circulação venosa é dividida em duas regiões, a parte superior e parte inferior, e estas regiões convergem para o átrio direito como descrito em [89]. As quatro câmaras cardíacas e a circulação pulmonar também são derivados do trabalho de [89]. Para as quatro valvas cardíacas, o modelo foi inspirado em [76]. Mais detalhes sobre o modelo cardiovascular completo podem ser encontrados em [7].

Na Figura 6.1, temos um esquema com todos os subsistemas presentes no modelo. Observe que, além das partes ilustradas, qualquer modelo geométrico de um vaso arterial 3D paciente específico pode ser incorporado como parte do modelo global. As equações de cada componente do modelo serão apresentadas nas seções a seguir. Cada vaso arterial terminal 1D (sem bifurcações na direção distal), é

conectado a um elemento terminal do tipo *Windkessel* que descreve a circulação periférica da região correspondente. O conjunto de todos os terminais *Windkessel* é formado de 61 elementos sendo o conjunto denotado por  $\mathcal{W}$ , onde podemos identificar um subconjunto de terminais que correspondem à perfusão do cérebro  $\mathcal{W}_b$ , o qual contém 8 elementos. O conjunto  $\mathcal{W} \setminus \mathcal{W}_b$ , com os outros 53 elementos que não participam da vascularização do cérebro, é o subconjunto de terminais periféricos têm seus valores de resistências modificados pelo controlador. Além disso, o conjunto de compartimentos venosos que sofrerá ajuste nos valores das complacências é denotado por  $\mathcal{V}$  e contém 6 elementos (vênulas, veias e veias cavas). Finalmente, as quatro câmaras cardíacas respondem ao controle do barorreflexo através de alterações nas funções de elastâncias onde são modificados os parâmetros relacionados ao período cardíaco e à contratilidade máxima, este conjunto é denotado por  $\mathcal{C}$ .

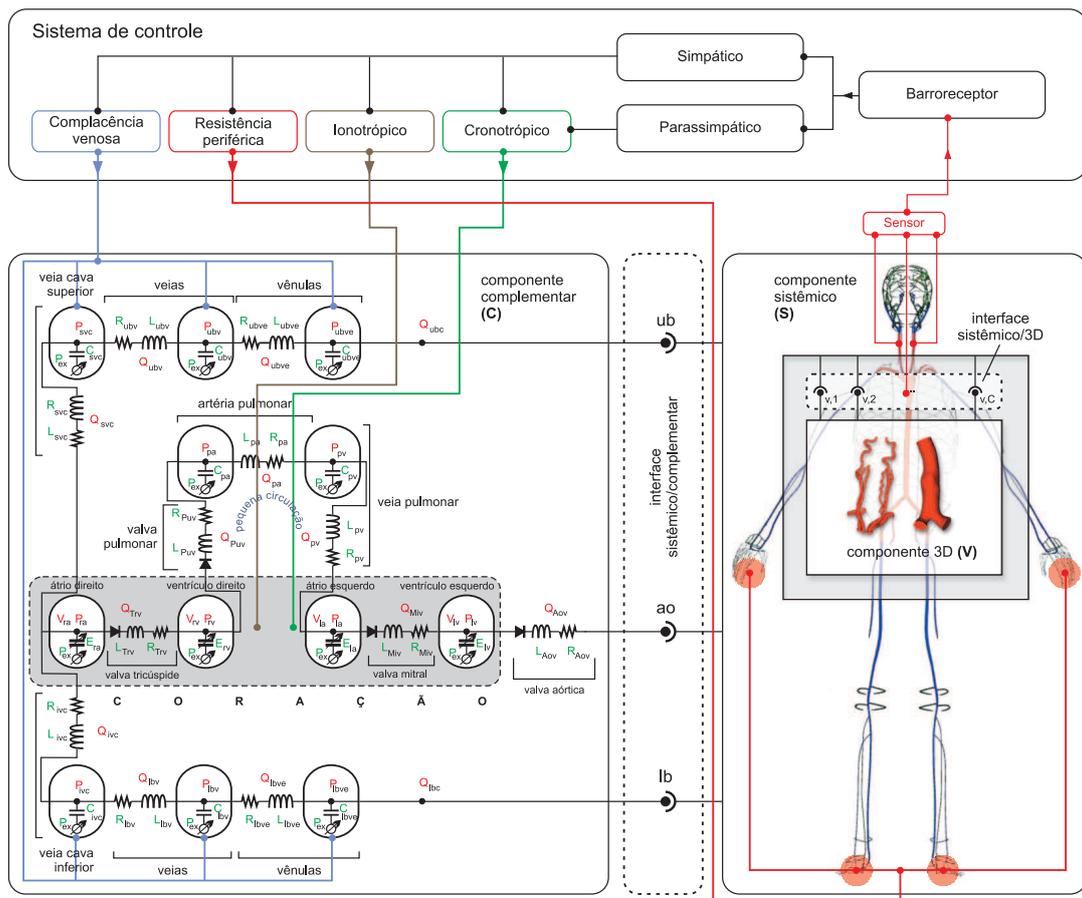


Figura 6.1: Diagrama do modelo do sistema cardiovascular multiescala com circulação fechada e mecanismos de controle da pressão arterial.

### 6.1.2 Modelo cardiovascular multiescala com circulação fechada

As equações para descrever o modelo multiescala do sistema cardiovascular que utilizamos como base para integrar o modelo de controle barorreflexo estão resumidas na Tabela 6.1. Nessa tabela estão listadas as entidades vasculares utilizadas e suas correspondentes equações de balanço. A notação associada aos termos das equações é fornecida na Tabela 6.2.

As entidades vasculares agrupam-se nos seguintes conjuntos:

- Circulação arterial 1D: conjunto  $\mathcal{I}$  constituído por 128 elementos
- Circulação periférica 0D: conjunto  $\mathcal{W}$  constituído de 61 elementos
- Circulação venosa 0D: conjunto  $\mathcal{V}$  constituído de 6 elementos
- Circulação pulmonar 0D: conjunto  $\mathcal{P}$  constituído de 2 elementos
- Câmaras cardíacas 0D: conjunto  $\mathcal{C}$  constituído de 4 elementos
- Válvulas cardíacas 0D: conjunto  $\mathcal{T}$  constituído de 4 elementos
- Vasos de pacientes específicos 3D: conjunto  $\mathcal{S}$  tantos quantos necessários
- Superfície interna dos vasos 3D: conjunto  $\Gamma_s$  tantos quantos necessários

Nas junções (i.e. bifurcações entre as artérias) adotam-se como restrições a continuidade da pressão do fluido e a lei de conservação da massa. Essa mesma regra de continuidade é utilizada na interfaces entre o modelo da circulação arterial unidimensional com os terminais *Windkessel*.

### 6.1.3 Modelo para a parte aferente do barorreflexo

Para o presente trabalho, assume-se que tanto os sensores de pressão localizados no arco aórtico (indicado por  $aa$ ) quanto aqueles localizados em ambas as artérias carótidas esquerda e direita, indicados por  $lc$  e  $rc$  respectivamente, são idênticos e operam da mesma forma nas condição fisiológicas e patológicas aqui testadas. Por simplicidade, o nível de ativação da fibra nervosa aferente anexado a

Tabela 6.1: Equações para o modelo o sistema cardiovascular multiescala.

Componente	Equações de balanço	Conjunto
Circulação arterial [1, 70]	$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \beta \frac{Q^2}{A} \right) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} - f_r \frac{\rho \pi D  \bar{u}  \bar{u}}{8\rho}$ $\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0$ $P = P_o + \frac{h_o E_e}{R_o} \left( \sqrt{\frac{A}{A_o}} - 1 \right) + \frac{K h_o}{R_o} \frac{1}{2\sqrt{A A_o}} \frac{dA}{dt}$	$\mathcal{I}$
Circulação periférica [132]	$\frac{1}{R_c R_a C_a} \left[ R_a C_a \frac{d}{dt} (P_i - P_o) + (P_i - P_o) - (R_c + R_a) Q_i \right]$ $\frac{dQ_i}{dt} = Q_i = Q_o$	$\mathcal{W}$
Circulação Venosa/ Pulmonar [89]	$L \frac{dQ_o}{dt} + R Q_o = P_i - P_o$ $C \frac{d}{dt} (P_i - P_{ex}) = Q_i - Q_o$	$\mathcal{V}/\mathcal{P}$
Câmaras cardíacas [89]	$P_i - P_{ex} = (E_A e(t) + E_B)(V_{ch} - V_{0,ch}) + \alpha_{ch}  P_i  \frac{dV_{ch}}{dt}$ $e_v(t) = \begin{cases} \frac{1}{2} [1 - \cos(\pi \frac{t}{T_{vc}})] & 0 \leq t \leq T_{vc} \\ \frac{1}{2} [1 + \cos(\pi \frac{(t-T_{vc})}{T_{vr}})] & T_{vc} < t \leq T_{vc} + T_{vr} \\ 0 & T_{vc} + T_{vr} < t \leq T \end{cases}$ $e_a(t) = \begin{cases} \frac{1}{2} [1 + \cos(\pi \frac{(t+T-t_{ar})}{T_{ar}})] & 0 \leq t \leq t_{ar} + T_{ar} - T \\ 0 & t_{ar} + T_{ar} - T < t \leq t_{ac} \\ \frac{1}{2} [1 - \cos(\pi \frac{(t-t_{ac})}{T_{ac}})] & t_{ac} < t \leq t_{ac} + T_{ac} \\ \frac{1}{2} [1 + \cos(\pi \frac{(t-t_{ar})}{T_{ar}})] & t_{ac} + T_{ac} < t \leq T \end{cases}$ $\frac{dV_{ch}}{dt} = Q_i - Q_o$	$\mathcal{C}$
Válvulas cardíacas [76]	$L \frac{dQ_o}{dt} + R Q_o + B  Q_o  Q_o = \Xi (P_i - P_o)$ $\Xi = \frac{(1 - \cos \theta)^4}{(1 - \cos \theta_{max})^4}$ $I \frac{d^2 \theta}{dt^2} + k_F \frac{d\theta}{dt} = k_P (P_i - P_o) + k_Q Q_o \cos \theta + \begin{cases} k_V Q_o \sin(2\theta) & \text{if } P_i \geq P_o \\ 0 & \text{if } P_i < P_o \end{cases}$ $\theta = \begin{cases} \theta_{min} & \text{if } \theta < \theta_{min} \\ \theta_{max} & \text{if } \theta > \theta_{max} \end{cases}$	$\mathcal{T}$
Vasos específicos [140]	$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \rho (\mathbf{u} - \mathbf{v}) \nabla \mathbf{u} - \mu \Delta \mathbf{u} + \nabla P = 0$ $\text{div } \mathbf{u} = 0$ $P - P_o = \frac{E_e h_o}{R_o^2} \delta + \frac{K h_o}{R_o^2} \frac{d\delta}{dt}$ $\mathbf{w} = \delta \mathbf{n}$ $\mathbf{v} = \frac{\partial \mathbf{w}}{\partial t}$ $Q_c = \int_{\Gamma_c} \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} d\Gamma_c$ $P_c = ((P\mathbf{I} - \mu(\nabla \mathbf{u})^s) \mathbf{n}) _{\Gamma_c}$ $\sigma = -P\mathbf{I} + 2\mu(\nabla \mathbf{u})^s$	$\mathcal{S}$
Índices WSS e OSI [5]	$\tau_w = \sigma \cdot \mathbf{n}$ $\text{WSS} = \int_0^T  \tau_w  dt$ $\text{OSI} = \frac{1}{2} \left[ 1 - \frac{ \int_0^T \tau_w dt }{\int_0^T  \tau_w  dt} \right]$	$\Gamma_s$

esses três locais é uma função do valor médio da pressão arterial durante um ciclo

Tabela 6.2: Notação empregada nas equações de balanço Tabela 6.1.

$Q$	fluxo de sangue	$P$	pressão do sangue
$\tilde{u}$	velocidade média do sangue	$A$	área do lume
$\rho$	densidade do sangue	$\mu$	viscosidade do sangue
$f_r$	fator fricção de Darcy	$\beta$	fator aceleração convectiva
$R$	raio do vaso	$h$	espessura da parede do vaso
$E$	módulo de Young	$K$	módulo da viscoelasticidade
$(\cdot)_o$	valor de referência para $(\cdot)$	$R_c$	resistência dos capilares
$R_a$	resistência das arteríolas	$C_a$	complacência das arteríolas
$(\cdot)_i$	valor da entrada $(\cdot)$ modelo 0D	$(\cdot)_o$	valor da saída $(\cdot)$ modelo 0D
$L$	impedância hidráulica	$R$	resistência hidráulica
$C$	complacência hidráulica	$P_{ex}$	pressão externa de referencia
$V_{ch}$	volume da câmara	$V_{0,ch}$	volume de referência da câmara
$E_A$	elastância máxima	$E_B$	elastância basal
$e_v$	função de ativação dos ventrículos	$e_a$	função de ativação dos átrios
$\alpha_{ch}$	coeficiente de viscoelasticidade	$T$	período cardíaco
$T_{vc}$	período de contração ventricular	$T_{vr}$	período de relaxam. ventricular
$T_{ac}$	período de contração atrial	$T_{ar}$	período de relaxam. atrial
$B$	coeficiente do efeito convectivo	$\Xi$	coeficiente de orifício
$\theta$	ângulo de abertura	$I$	momento de inércia
$k_F$	coeficiente de atrito	$k_P$	coeficiente da pressão
$k_Q$	coeficiente momento de inércia	$k_V$	coef. momento por vórtices
$\theta_{min}$	ângulo de abertura mínimo	$\theta_{max}$	ângulo de abertura máximo
$\mathbf{u}$	velocidade do sangue	$\mathbf{v}$	velocidade de referência ALE
$\delta$	componente normal a deformação	$\mathbf{w}$	deformação da parede
$\mathbf{n}$	normal a parede	$\Gamma_c$	interface de acoplamento 3D-1D
$(\cdot)_c$	valor de $(\cdot)$ na interface $\Gamma_c$		

cardíaco, que é

$$f_{a,x} = \frac{1}{T} \int_{-T}^0 P_{sa,x} dt, \quad (6.1)$$

onde  $f_{a,x}$  é a frequência de ativação das fibras aferentes,  $T$  é o período cardíaco e  $P_{sa,x}$  é a pressão em um ponto no segmento de vaso 1D que representa a artéria correspondente, onde  $x \in \{aa, lc, rc\}$ . Dessa forma, o nível de ativação na fibra aferente para um dado ciclo cardíaco é uma função da pressão arterial média computada na janela de tempo correspondente ao ciclo cardíaco anterior  $(-T, 0)$ .

Finalmente, a frequência de ativação na fibra aferente que representa os barorreceptores enviada para o sistema nervoso central é calculada da seguinte forma

$$f_a = \frac{1}{3} (f_{a,aa} + f_{a,lc} + f_{a,rc}), \quad (6.2)$$

ou seja, a informação que chega ao modelo do sistema nervoso autônomo é a média simples dos níveis de ativação dos três sensores.

#### 6.1.4 Modelo para o sistema nervoso autônomo

A média dos valores mensurados pelos sensores do barorreflexo é aplicada, como entrada, a duas funções que vão simular as respostas dos sistemas nervosos simpático e parassimpático. Esse modelo é representado através de funções sigmóides simples e complementares [32]. Assim, as atividades simpáticas e parassimpática ( $n_s$  e  $n_p$  respectivamente) são descritas pelas expressões a seguir

$$n_s = \frac{1}{1 + \left(\frac{f_a}{\mu_{SNA}}\right)^\nu} \quad (6.3)$$

$$n_p = \frac{1}{1 + \left(\frac{f_a}{\mu_{SNA}}\right)^{-\nu}} \quad (6.4)$$

onde  $\mu_{SNA}$  é a frequência de ativação da fibra aferente de referência para a condição normal de pressão arterial e  $\nu$  é um parâmetro relativo ao grau de inclinação das funções  $n_s$  e  $n_p$  no ponto de inflexão ou ponto central.

#### 6.1.5 Modelo para a parte eferente do barorreflexo

As respostas eferentes são calculadas através de uma equação diferencial ordinária de primeira ordem como em [32] onde a resposta estática é apenas uma relação linear. O mesmo modelo é empregado para todos os atuadores representado por diferentes órgãos inervados pelo sistema autonômico. Essas equação dependem da combinação linear entre as atividades do sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático cuja representação matemática é

$$\frac{d}{dt}x_i = \frac{1}{\tau_i} (-x_i + \sigma_i^b(f_a)) \quad i \in \mathcal{E}, \quad (6.5)$$

onde o índice  $i$  pertence ao conjunto  $\mathcal{E} = \{H, E_{A,x}, R_{a,y}, R_{c,y}, C_{v,z}\}$  dos parâmetros comandados pelo barorreflexo. Entre os elementos do conjunto temos:  $H$  é

frequência cardíaca,  $E_{A,x}$  é o valor máximo para a função de elastância das câmaras cardíacas  $x \in \mathcal{C} = \{RA, RV, LA, LV\}$ ,  $R_{a,y}$  e  $R_{c,y}$  representam as resistências das arteríolas e capilares, respectivamente, exceto os terminais do cérebro,  $y \in \mathcal{W} \setminus \mathcal{W}_b$ ,  $C_{v,z}$  representa as complacências venosas sistêmicas dos compartimentos  $z \in \mathcal{V}$ . A constante de tempo característica para cada elemento controlado é denotada por  $\tau_i$  onde  $i \in \mathcal{E}$ . Além disso, temos que

$$\sigma_i^b(f_a) = \alpha_i n_s - \beta_i n_p + \gamma_i \quad i \in \mathcal{E}, \quad (6.6)$$

onde  $\alpha_i$  e  $\beta_i$  são os pesos para as influências das atividades simpáticas e parasimpáticas para o atuador  $i$ ,  $i \in \mathcal{E}$ , e  $\gamma_i$  é o nível de ativação basal relacionado ao atuador quando o sistema nervoso autônomo é desconectado.

Os atuadores envolvidos no controle do modelo multiescala descrito na Seção 6.1.2 são de quatro tipos distintos, destacados por distintas cores na Figura 6.1. Em cada câmara cardíaca, é ajustada a frequência cardíaca  $H$  (Figura 6.1 caixa e conector em verde) e a força de contração dos átrios e ventrículos (Figura 6.1 caixa e conector na cor marrom), a qual é definida pelo parâmetro  $E_A$  relacionado com o valor máximo das funções de elastâncias. Em outras palavras, o ajuste de  $H$  é relativo fisiologicamente com o efeito cronotrópico e as alterações em  $E_A$  são relacionadas ao efeito ionotrópico. No modelo 1D todos os segmentos dos vasos terminais são acoplados à circulação periférica sistêmica correspondente, este conjunto foi indicado por  $\mathcal{W}$  (conjunto de terminais de *Windkessel*). Neste conjunto, o subconjunto controlável é o conjunto  $\mathcal{W} \setminus \mathcal{W}_b$  (Figura 6.1 caixa e conector em vermelho), consistindo de 53 elementos, lembrando que os vasos para perfusão do cérebro não são inervados pelo sistema nervoso autônomo. Finalmente, a rede venosa sistêmica é descrita por 6 compartimentos (vênulas da parte inferiores do corpo, vênulas da parte superiores do corpo, veias da parte inferior, veias da parte superior, veia cava inferior e veia cava superior), que formam o conjunto  $\mathcal{C}$ , os quais estão sujeitos às ações do barorreflexo por meio do controle dos parâmetros relacionados à complacência dos vasos (Figura 6.1 caixa e conector em azul claro).

## 6.2 Calibração dos parâmetros

### 6.2.1 Parâmetros do modelo cardiovascular multiescala

Os parâmetros para o modelo do sistema cardiovascular foram obtidos diretamente ou indiretamente dos trabalhos [1, 76, 89, 132]. Para mais detalhes consulte [6, 7]. Uma lista completa de todos os parâmetros para o modelo cardiovascular multiescala utilizado aqui está no Anexo D.

### 6.2.2 Parâmetros para o modelo do sistema barorreflexo

O processo de calibração dos parâmetros foi realizado seguindo uma abordagem em malha aberta com o intuito de reproduzir dados experimentais. Em primeiro lugar, foram determinados os parâmetros  $\mu_{sna}$  e  $\nu$  correspondente ao sistema nervoso central. Em segundo lugar, determinamos as constantes de tempo características  $\tau_i$ ,  $i \in \mathcal{E}$ . Em terceiro lugar, os parâmetros  $\alpha_i$ ,  $\beta_i$  e  $\gamma_i$ ,  $i \in \mathcal{E}$  foram calibrados através de dados fisiológicos sobre os níveis de saturação e limiar de cada atuador.

Para o valor de  $\mu_{SNA}$  adotamos  $\mu_{SNA} = 94,3$  mmHg ( $125733$  dyn/cm<sup>2</sup>), que no modelo multiescala corresponde ao valor da pressão arterial média do modelo cardiovascular multiescala na condição de equilíbrio e em situação fisiológica normal. Para o valor  $\nu$  foi considerado  $\nu = 7$  o qual reproduzia as curvas de  $n_s$  e  $n_p$  encontradas em [31]. As respostas do sistema nervoso autônomo dado pelas expressões (6.3) e (6.4) são caracterizadas pelas curvas normalizadas ilustradas na Figura 6.2.

As constantes de tempo características para cada mecanismo de atuação  $\tau_i$ ,  $i \in \mathcal{E}$  foram extraídas de [138]. Esses valores estão listados na Tabela 6.3.

Os valores dos parâmetros  $\alpha_i$ ,  $\beta_i$  e  $\gamma_i$ ,  $i \in \mathcal{E}$  para os componentes  $H = \frac{1}{T}$ ,  $E_{A,x}$ ,  $x \in \mathcal{C}$ ,  $R_{a,y}$ ,  $R_{c,y}$ ,  $y \in \mathcal{W} \setminus \mathcal{W}_b$  e  $C_{v,z}$ ,  $z \in \mathcal{V}$  são reportados na forma normalizada com respeito ao valor basal ou de equilíbrio do correspondente parâmetro na Tabela 6.4 ( $i^b$  denota o valor basal, ou valor de equilíbrio para o atuador  $i$ ). Esses parâmetros foram determinados através dos valores mínimos e máximos admiti-

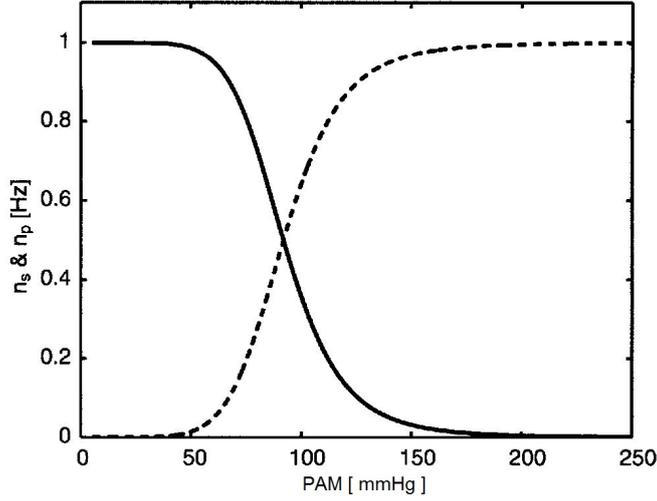


Figura 6.2: Comportamento das respostas simpática  $n_s$  (linha contínua) e parasimpáticas (linha tracejada) em função dos níveis de pressão média. Adaptado de [31]

Tabela 6.3: Tempos característicos  $\tau_i$ ,  $i \in \mathcal{E}$ , para os diferentes atuadores.

Atuador ( $i \in \mathcal{E}$ )	$\tau_i$ [s]
$H$	4.0
$E_{A,x}$ , $x \in \mathcal{C}$	10.0
$R_{a,y}$ , $R_{c,y}$ , $y \in \mathcal{W} \setminus \mathcal{W}_b$	15.0
$C_{v,z}$ , $z \in \mathcal{V}$	30.0

dos fisiologicamente por [31] e baseados nos dados da Figura 6.3. Na Tabela 6.5 listamos os valores assim calculados.

Tabela 6.4: Parâmetros para os atuadores normalizados com respeito ao valor basal.

Atuador ( $i \in \mathcal{E}$ )	$\alpha_i/i^b$	$\beta_i/i^b$	$\gamma_i/i^b$
$H$	1.15	0.34	0.59
$E_{A,x}$ , $x \in \mathcal{C}$	0.4	0	0.8
$R_{a,y}$ , $R_{c,y}$ , $y \in \mathcal{W} \setminus \mathcal{W}_b$	0.8	0	0.6
$C_{v,z}$ , $z \in \mathcal{V}$	-0.2	0	1.1

A modificação da frequência cardíaca  $H$  implica também na alteração do período cardíaco  $T$  que afeta diretamente os tempos característicos que definem as funções de ativação das elastâncias, que são  $T_{vc}$ ,  $T_{vr}$ ,  $t_{ar}$ ,  $T_{ar}$ ,  $t_{ac}$  e  $T_{ac}$  (Ver Tabela 6.1). Isto é realizado pelo redimensionamento destas quantidades respeitando-se a mesma proporção aplicada na alteração do período  $T$ .

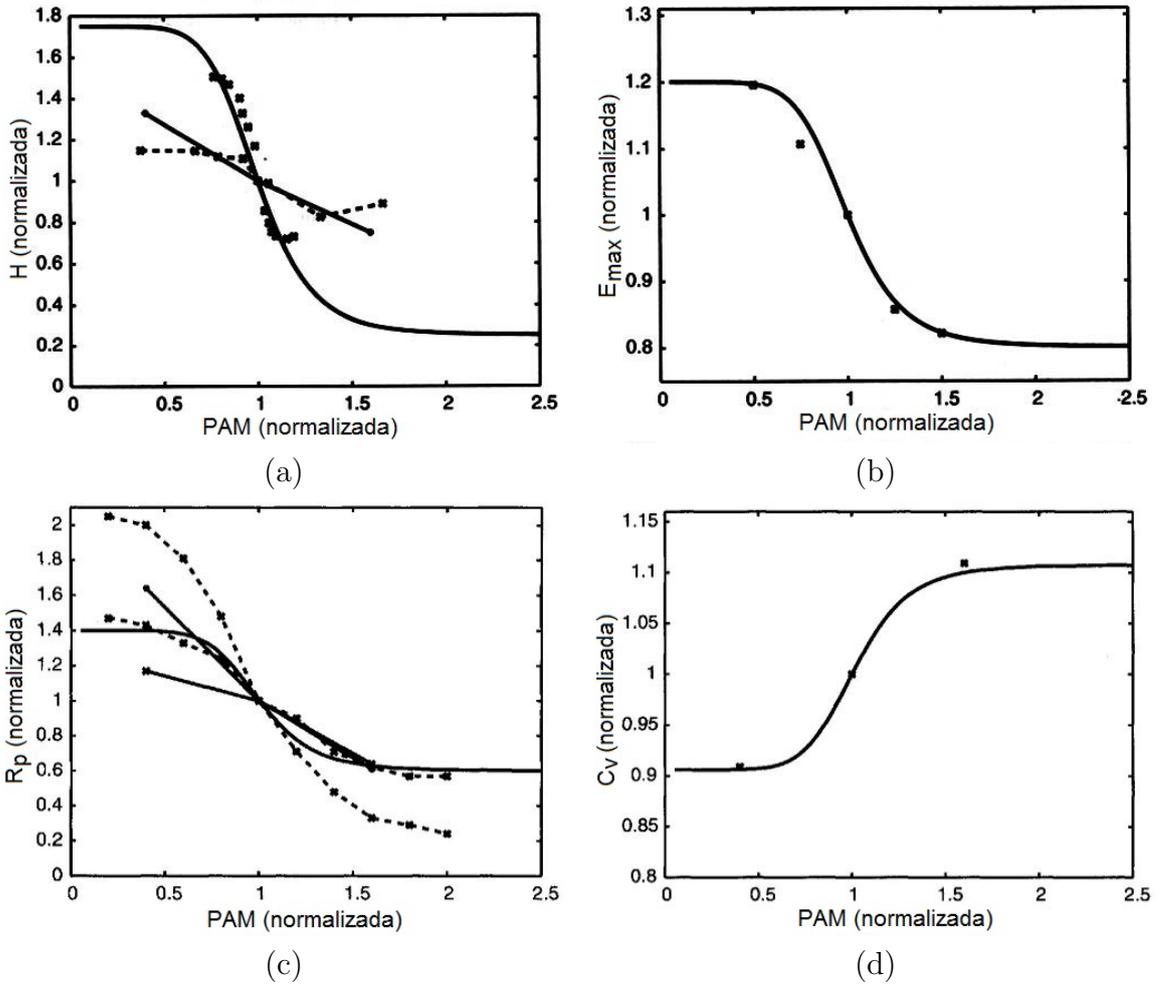


Figura 6.3: Comportamento estático normalizado dos atuadores em relação à pressão arterial média: (a) frequência cardíaca, [77] pontos em  $\mathbf{x}$ , [11] linha tracejada e [48] linha reta contínua; (b) elastância máxima, dados experimentais de [134] pontos; (c) resistências periféricas, [48] linha sólida  $\mathbf{x}$ , [23] linha tracejada  $\mathbf{x}$ , [124] linha sólida  $+$  e (d) complacência venosa dados experimentais [124] pontos. Adaptado de [31]

Tabela 6.5: Valores mínimos e máximos normalizados para os atuadores.

Parâmetro normalizado	Limiar	Saturação
$H^b/H$	0.25	1.75
$E_{A,x}^b/E_{A,x}$ , $x \in \mathcal{C}$	0.80	1.20
$R_{a,y}^b/R_{a,y}$ , $R_{c,y}^b/R_{c,y}$ , $y \in \mathcal{W} \setminus \mathcal{W}_b$	0.60	1.40
$C_z^b/C_z$ , $z \in \mathcal{V}$	0.90	1.10

### 6.3 Aproximação numérica

A discretização espacial dos problemas 1D e 3D é feita via o método de elementos finitos. Para o modelo 1D, o sistema de equações é reescrito ao longo das

funções características e termos de estabilização GLS (*Galerkin Least Square*) são incorporados para contornar os problemas devido à natureza predominantemente convectiva do problema. Para o modelo 3D a formulação de elemento finitos também requer um método de estabilização para tratar a convecção dominante, neste caso foi utilizado SUPG (*Streamline Upwind Petrov-Galerkin*). Por fim o problema de interação fluido (sangue) e estrutura (parede arterial) é resolvido monoliticamente por meio de uma abordagem simples considerando a estrutura como anéis independentes cuja posição varia com a pressão através de uma equação diferencial ordinária. O leitor interessado pode encontrar os detalhes destas técnicas em [8, 140].

No tempo, a discretização de todas as equações (casos 0D, 1D e 3D) é realizada via um método implícito de diferenças finitas de segunda ordem. Todas as não-linearidades do problema são tratadas usando-se iterações de *Picard*. O problema originalmente acoplado é transformado em um problema de interface usando uma abordagem de decomposição de domínios desenvolvida especificamente para este tipo de modelagem multiescala [84]. Tal problema de interface é resolvido através do método iterativo de *Broyden* como apresentado em [5, 9, 85].

O acoplamento entre o problema de hemodinâmica e o controle barorreflexo é efetuado de forma explícita. Quando um ciclo cardíaco termina os valores de pressão média mensurados pelos barorreceptores são combinados e utilizados para computar as atividades simpática  $n_s$  e parassimpática  $n_p$ . Após o cálculo de  $n_s$  e  $n_p$  esses valores são utilizados para a atualização dos valores dos atuadores. Esses novos estados dos atuadores vão influenciar o sistema cardiovascular no ciclo cardíaco seguinte onde seus valores permanecerão constante durante todo o ciclo cardíaco corrente. Dessa forma, os cálculos necessários para a avaliação do estado do controlador são executados após a conclusão de cada um dos ciclos cardíacos.

A simulação do modelo cardiovascular multiescala com barorreflexo segue um processo de três etapas:

- (1) alterar as condições do sistema, parte 1D-0D, de acordo com o cenário

fisiológico;

- (2) executar a simulação somente com os componentes 1D-0D até o barorreflexo encontrar um ponto de equilíbrio no sistema;
- (3) habilitar o acoplamento do modelo 3D dentro do sistema de 1D-0D e executar três ciclos cardíacos para simular a hemodinâmica local correspondente a esse novo ponto de equilíbrio.

Ao fazer isso estamos supondo que a evolução do mecanismo de controle para o modelo do sistema multiescala (3D-1D-0D) coincide com a evolução do sistema 1D-0D. Ou seja, a presença do segmento 3D não tem influência para o cálculo do novo ponto de equilíbrio, determinado pelo barorreflexo. Isso é razoável pois o segmento 3D incluído não é pequeno, e sua influência na hemodinâmica global pode ser desprezada. Tal hipótese pode não ser válida quando segmentos 3D maiores forem incorporados, como por exemplo a artéria aorta inteira.

Para a discretização das equações diferenciais ordinárias relativas à formulação dos atuadores foi utilizado o método de Euler explícito. O esquema genérico da discretização temporal pelo método Euler utilizado nas equações de controle é

$$\frac{du}{dt} = f(p, u, t) \longrightarrow \frac{u^{n+1} - u^n}{\Delta T} = f(p, u^n, t_n). \quad (6.7)$$

## 6.4 Testes do modelo multiescala com barorreflexo

### 6.4.1 Simulação de hemorragia

A simulação de hemorragia na aorta abdominal é realizada pela adição de um terminal extra, no segmento de vaso de interesse, para induzir uma saída de fluxo sanguíneo que é uma função da resistência do terminal e da pressão do sangue no segmento 1D que correspondente à aorta abdominal. Isso pode ser visto como a imposição de uma pequena ruptura no vaso. Neste experimento quatro casos são considerados (i) o caso normal (sem hemorragia), (ii) um episódio de hemorragia leve (chamado de hemorragia leve), (iii) um episódio de hemorragia

moderada (chamado de hemorragia moderada ou hemorragia moderada controle ativo) e (iv) um episódio de hemorragia moderada, suprimindo as ações de controle do barorreflexo (hemorragia moderada controle inativo). Então, nos casos (i) a (iii) o barorreflexo está agindo sobre o sistema cardiovascular e no caso (iv) o barorreflexo está desabilitado. A perda de volume de sangue no caso (ii) é de 135 ml e nos casos (iii)-(iv) é de 370 ml.

Os eventos hemorrágicos iniciam-se no instante de tempo  $t_s = 10$  s e terminam no  $t_e = 20$  s. As simulações vão até  $t_T = 45$  s, tempo suficiente para que o modelo do sistema cardiovascular e o mecanismo de controle alcancem um novo estado de equilíbrio.

Quando qualquer episódio hemorrágico ocorre, o volume de sangue no modelo do sistema cardiovascular diminui e conseqüentemente provoca uma redução nos níveis de pressão arterial. Os sensores do barorreflexo detectam esse evento e aumentam o nível de atividade na fibra aferente simpática. Esse aumento da atividade aferente  $f_a$  eleva o valor de  $n_s$  segundo a equação (6.3), como visto na Figura 6.4 e conseqüentemente há uma diminuição da atividade parassimpática  $n_p$ . Note que não existe atraso entre o início do episódio hemorrágico e o aumento de  $n_s$ . A atividade simpática se mantém elevada durante o processo hemorrágico, que ocorre entre 10 e 20 segundos, sendo esse valor muito próximo da saturação para o caso da hemorragia moderada, traçado em cor azul da Figura 6.4. Quando a hemorragia cessar, o sistema nervoso simpático terá que estabilizar o estado do sistema cardiovascular em um novo ponto de equilíbrio mantendo novamente os níveis de  $n_s$  e  $n_p$  constantes porém em um valor mais elevado do que na condição fisiológica anterior à hemorragia para compensar em parte a redução da pressão arterial. Observe que, diferentemente do caso de hemorragia moderada, no caso da hemorragia leve a atividade simpática cai momentaneamente abaixo do valor de equilíbrio padrão,  $n_s = 0,5$ , quando a hemorragia for contida. Porém, o comportamento qualitativo de  $n_s$  é semelhante ao da hemorragia moderada.

O aumento da atividade simpática eferente afeta os vasos sanguíneos e o co-

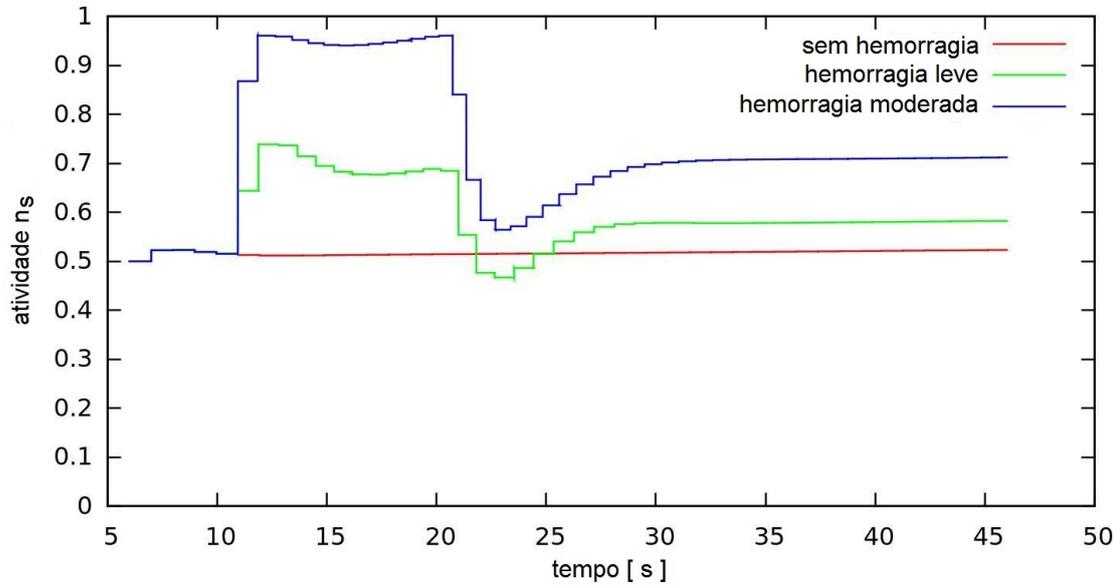


Figura 6.4: Atividade simpática durante as simulação de hemorragia no modelo multiescala.

ração e produz aumento na pressão arterial. Nos vasos sanguíneos arteriais, mais especificamente arteríolas e capilares sistêmicos, ocorre um aumento dos parâmetros relacionados à resistência hidráulica. Para os vasos venosos, o aumento da atividade simpática provoca redução no valor do parâmetro da complacência a fim de reduzir o volume de sangue nas veias (lembre que no modelo venoso usado neste capítulo onde não existe o parâmetro volume de referência para ser controlado). Sobre o coração, o aumento da atividade simpática aumenta a frequência cardíaca e a força de contração (Figura 6.5) o que resulta em um aumento da pressão arterial. Todos esses efeitos contribuem para a elevação da pressão arterial média.

Ao analisarmos as dinâmicas dos traçados da Figura 6.4 e da Figura 6.5 é possível notar os atrasos característicos entre as variações em  $n_s$  e a resposta final do modelo no componente do coração. Isto é manifestado em decorrência das constantes de tempo característica a cada órgão ( $\tau_i$ ,  $i \in \mathcal{E}$ , Tabela 6.3). Após cessar a hemorragia o sistema requer aproximadamente 15 segundos para atingir um novo estado de equilíbrio para a pressão arterial média onde as atividades simpáticas eferentes, frequência cardíaca e força de contração do coração possuem valores mais

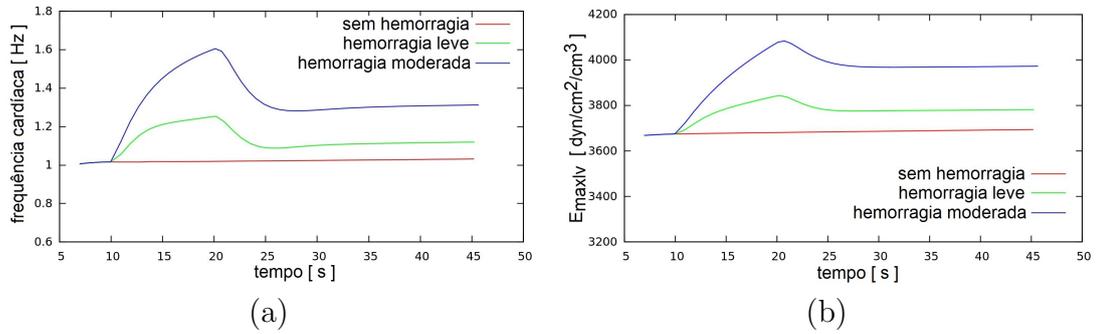


Figura 6.5: Ações do modelo barorreflexo sobre o modelo multiescala na condição de hemorrhagia: (a) controle da frequência cardíaca; (b) ajuste da elastância máxima do ventrículo esquerdo.

elevados. Porém o valor da pressão arterial média não é totalmente restaurado para o nível normal anterior à hemorrhagia pois a atividade na fibra aferente do barorreflexo permanece acima de  $n_s > 0.5$  conforme ilustra a Figura 6.4. Isso é necessário pois um valor normal de  $n_s$  não provoca resposta nos atuadores, logo este modelo não pode restaurar por completo a pressão arterial. Ele pode apenas reduzir a queda na pressão arterial causado pela diminuição do volume de sangue.

Na Figura 6.6 temos a evolução da pressão na aorta ascendente: antes, durante e depois do episódio hemorrágico. O caso normal sem hemorrhagia é comparado com os cenários de hemorrhagia leve e moderada na coluna da esquerda, e na coluna da direita estão ilustrados os traçados de pressão para os casos de hemorrhagia moderada nas situações com modelo do barorreflexo habilitado e desabilitado. Na parte superior da figura a pressão é mostrada durante a simulação inteira, enquanto as figuras abaixo enfatizam os detalhes dos pulsos de pressão quando o sistema foi restaurado para um estado periódico de equilíbrio. Observe a falta de sensibilidade da pressão diastólica mínima com o evento hemorrágico, quando o controle está ativado. Outro fenômeno particular é observado na incisura dicrótica (reentrância no pulso de pressão próxima à crista dos picos), que se torna mais acentuada nos episódios hemorrágicos, enquanto que isto não ocorre quando as ações do barorreflexo são suprimidas, como pode ser visto no canto inferior direito da Figura 6.6. Portanto, a presença do controlador altera tanto o valor da pressão arterial média quanto a forma do pulso de pressão durante e após a hemorrhagia.

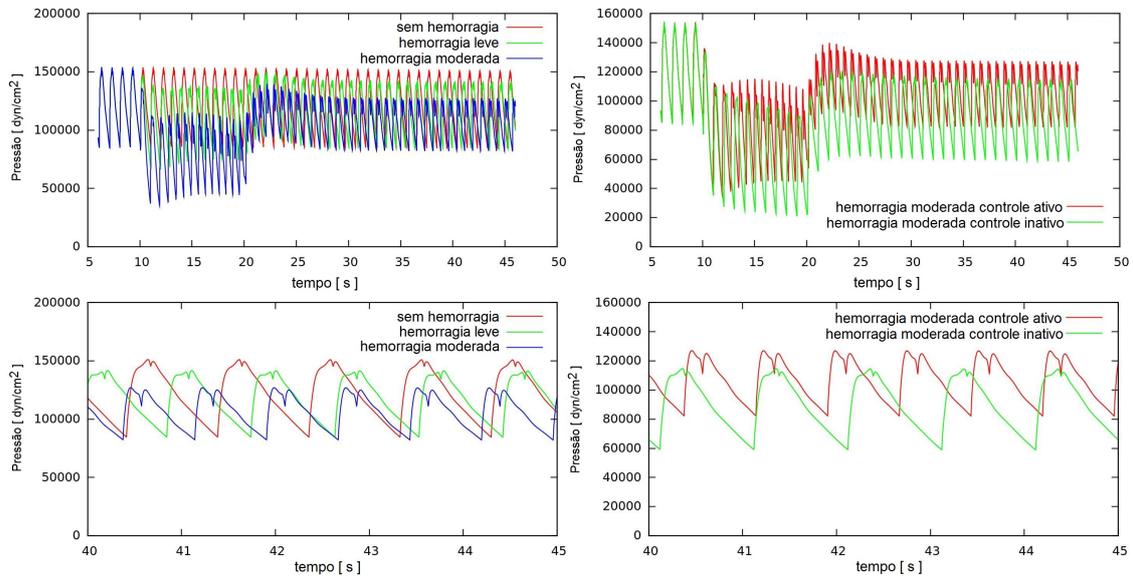


Figura 6.6: Pressão no arco aórtico antes, durante e depois do episódio hemorrágico. Na coluna da esquerda, comparam-se o cenário normal contra dois episódios hemorrágicos e na coluna da direita o caso hemorrágico agudo é comparado com e sem o controle barorreflexo.

Distintamente do modelo 0D apresentado nos capítulos anteriores, o modelo 1D do sistema arterial fornece dados de pressão e fluxo ao longo de toda a rede de vasos arteriais para cada instante de tempo. Na Figura 6.7 temos os traçados de pressão e fluxo na artéria aorta da região abdominal e na Figura 6.8 os traçados, para os mesmos instantes de tempo, que representam a pressão e fluxo na artéria carótida comum. Os gráficos na parte superior representam o estado da variável de interesse durante toda a simulação e a parte inferior da figura temos em detalhes a pressão e o fluxo quando um novo estado de equilíbrio é alcançado após a hemorragia. Também é possível notar o aumento da incisura dicrótica nos traçados de pressão (linha azul, Figura 6.7 e Figura 6.8 gráficos à esquerda) da aorta abdominal e da carótida comum quando o modelo é submetido a um fluxo hemorrágico mais intenso.

Durante a hemorragia, o fluxo de sangue se concentra na região da aorta abdominal, aumentando significativamente o fluxo de sangue através desta artéria, como se vê na parte superior direita da Figura 6.7. Isto é razoável pois o escoamento ocorre preferencialmente pelo terminal que apresenta menor resistência à passagem

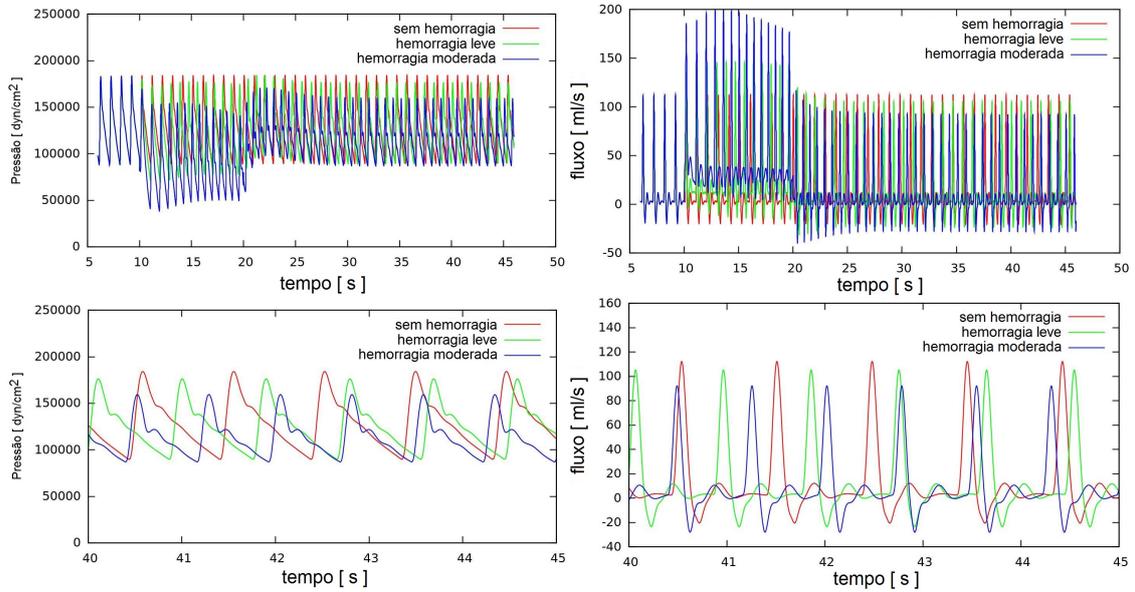


Figura 6.7: Pressão e fluxo na artéria aorta abdominal durante e após a hemorragia. Os traçados superiores mostram a evolução ao longo de toda a simulação e as figuras na parte inferior ilustram detalhe quando o estado de equilíbrio é atingido.

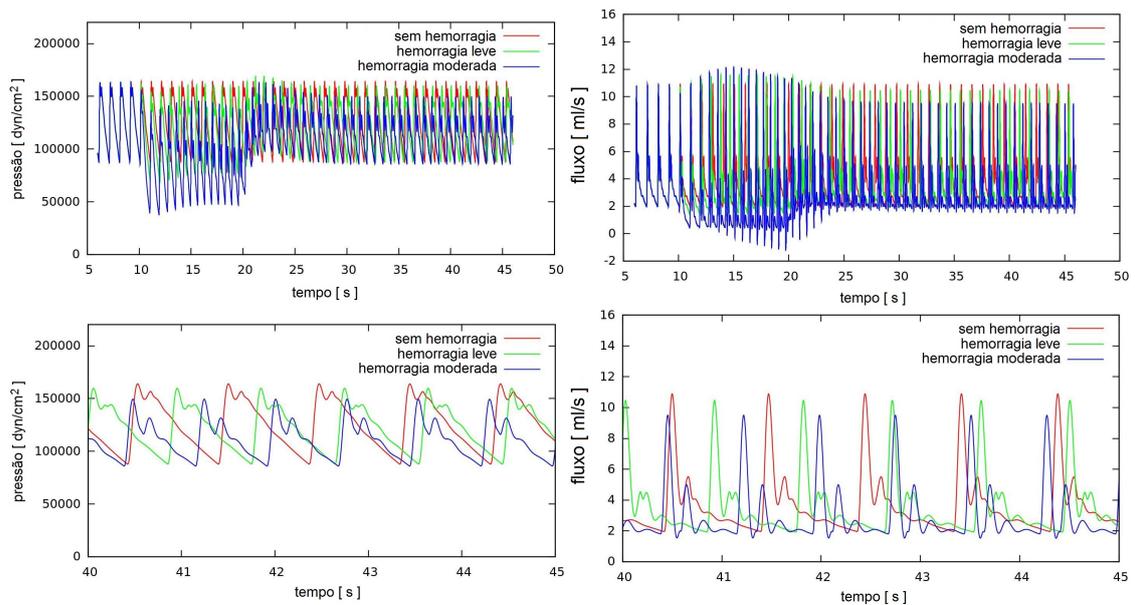


Figura 6.8: Pressão e fluxo na artéria carótida comum durante e após a hemorragia. Os traçados superiores mostram a evolução ao longo de toda a simulação e as figuras na parte inferior ilustram detalhe quando o estado de equilíbrio é atingido.

do sangue. Em outras palavras, é mais fácil para o sangue passar pelo terminal de baixa resistência nesta artéria provocando a elevação no fluxo de sangue por aquele vaso. Voltando à Figura 6.4 podemos notar que quando removemos a condição hemorrágica o gradiente de pressão na rede arterial sobe bruscamente reduzindo

a atividade simpática aferente  $n_s$  dado que ela é uma função estática da pressão arterial. Esse feito na pressão arterial pode ser visto na Figura 6.6, traçado na cor verde na parte superior direita.

#### 6.4.2 Simulação de insuficiência da valva aórtica

Nesta simulação vamos avaliar a influência da insuficiência aórtica em quantidades hemodinâmicas globais e locais, comparando os resultados obtidos por um modelo sem o barorreflexo e outro com o sistema de controle da pressão arterial ativado.

A insuficiência aórtica é provocada no modelo aumentando-se o parâmetro relacionado ao ângulo de abertura mínimo  $\theta_{min}$ , segundo a Tabela 6.1 nas equações para a válvula aórtica. Especificamente, podemos considerar um valor de  $\theta_{min} = 30$  para a insuficiência aórtica e  $\theta_{min} = 5$  para o normal. Essa perturbação inicia na marca de tempo  $t = 10$  s permanecendo assim até o fim da simulação  $t = 45$  s. Três casos são avaliados: (i) sem insuficiência controle ativo ( $\theta_{min} = 5$ ), (ii) insuficiência controle ativo ( $\theta_{min} = 30$ ) e (iii) insuficiência controle inativo ( $\theta_{min} = 30$ ). Além disso, consideramos a presença de uma aneurisma sacular na artéria cerebral média. A geometria do aneurisma em questão pode ser vista na Figura 6.12. Um dos objetivos deste exemplo é analisar o comportamento do fluxo de sangue e as forças provocadas por ele na parede do vaso que limita o aneurisma, em particular queremos avaliar a existência de diferença nos índices WSS e OSI durante a insuficiência aórtica na presença e ausência das ações do controlador que imita a resposta do barorreflexo.

As simulações numéricas revelaram uma ativação do barorreflexo quando a válvula aórtica apresentou um refluxo em excesso. A atividade simpática eferente aumentou, provocando a elevação da frequência cardíaca e da força de contração do coração, seguido de um acréscimo no valor das resistências periféricas e a diminuição das complacências venosa. Na Figura 6.9 temos a evolução da atividade simpática eferente  $n_s$  e o correspondente comportamento da frequência cardíaca

durante a simulação do caso de válvula insuficiente.

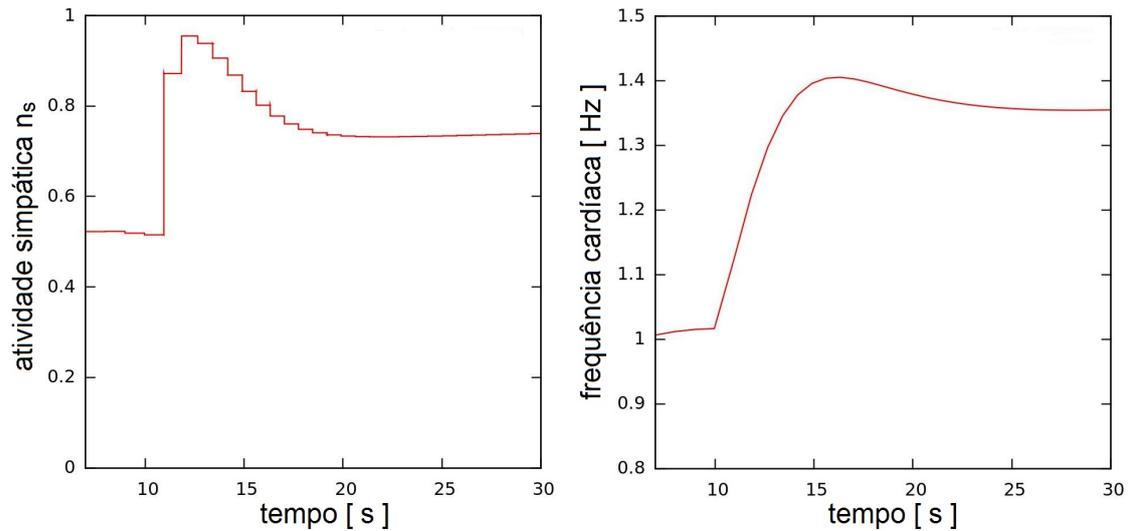


Figura 6.9: Detalhe da evolução da atividade simpática (à esquerda) e da frequência cardíaca (à direita) na simulação de insuficiência na valva aórtica e controle ativo.

Os experimentos numéricos mostram alterações significativas no gráfico que representa um diagrama que relaciona a pressão e o volume no ventrículo esquerdo nas simulações de insuficiência aórtica. Na Figura 6.10 o lado esquerdo ilustra essas alterações após o modelo atingir um estado de equilíbrio periódico depois do início da perturbação. Devido ao refluxo em excesso o débito sistólico, e consequentemente o débito cardíaco, reduz-se, o que é representado pelo valor da área interna dos traçados na Figura 6.10 lado esquerdo. No caso da válvula com defeito o débito cardíaco cai para 81% do valor correspondente ao caso normal. Ao manter a insuficiência na valva e desativando o barorreflexo o débito cardíaco cai ainda mais, para cerca de 68% do valor normal.

Em relação à pressão arterial, a insuficiência da válvula aórtica aumentou consideravelmente a amplitude da onda de pressão e apresentou pouca variação no valor da pressão sistólica. No lado direito da Figura 6.10 mostra-se a pressão arterial, medida na aorta ascendente, durante todo o período de simulação e os detalhes do pulso de pressão após o sistema se acomodar em um novo ponto de equilíbrio, posterior à inclusão da perturbação de insuficiência. Através desses gráficos, observamos que os níveis de pressão sistólica sofrem pouca alteração

para os casos de alterações na valva aórtica, porém os níveis de pressão diastólica apresentam queda acentuada. As ações do controlador barorreflexo compensam totalmente a leve queda da pressão sistólica e reduzem a queda da pressão diastólica (linha verde, Figura 6.10 à direita). Entretanto, os ajustes nos parâmetros do modelo cardiovascular, efetuados pelo barorreflexo não conseguem estabilizar o valor da pressão no fim da diástole acima das 50000 dinas/cm<sup>2</sup> (37 mmHg).

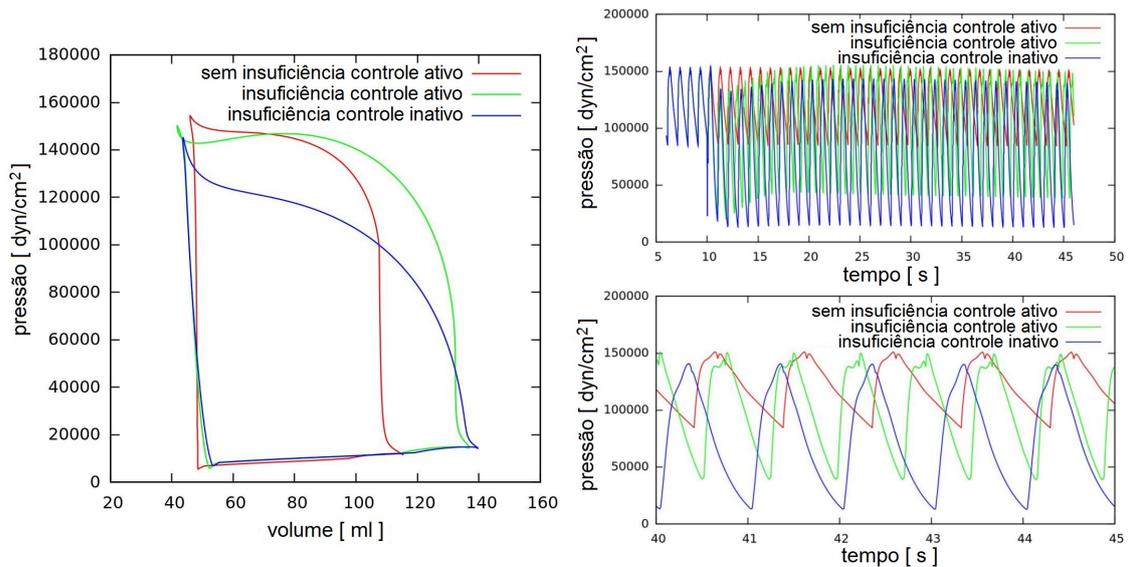


Figura 6.10: Diagrama pressão-volume para o ventrículo esquerdo nos três casos de interesse (à esquerda), a evolução do pulso de pressão no arco aórtico durante as simulações (superior direito) e detalhes do pulso de pressão após o sistema atingir um novo estado de equilíbrio periódico (inferior direito).

Na Figura 6.11 temos detalhes das quantidades hemodinâmicas globais, tais como pressão e fluxo na artéria cerebral média, para os três cenários de interesse, na situação de equilíbrio após a perturbação. Os traçados da esquerda enfatizam a queda do valor mínimo da pressão arterial nas situações onde o modelo da valva aórtica apresenta defeito. No caso do modelo com insuficiência na valva e controlador barorreflexo ativo, a pressão arterial próxima ao aneurisma aumenta e a incisura dicrótica também é reforçada nesse caso (ver traçado verde). Em relação ao comportamento do fluxo de sangue na entrada do aneurisma, o caso que apresenta a maior distorção é a simulação com insuficiência na valva e controlador ativo (veja figura à direita e traçado na cor verde). Note que para esse caso, as oscilações no fluxo de sangue apresentam amplitudes maiores do que o modelo

com sistema de controle inativo. Esse fenômeno pode ser explicado, em parte, pela elevação da contratilidade para forçar a elevação da pressão arterial média, assim como também pelo aumento da frequência cardíaca.

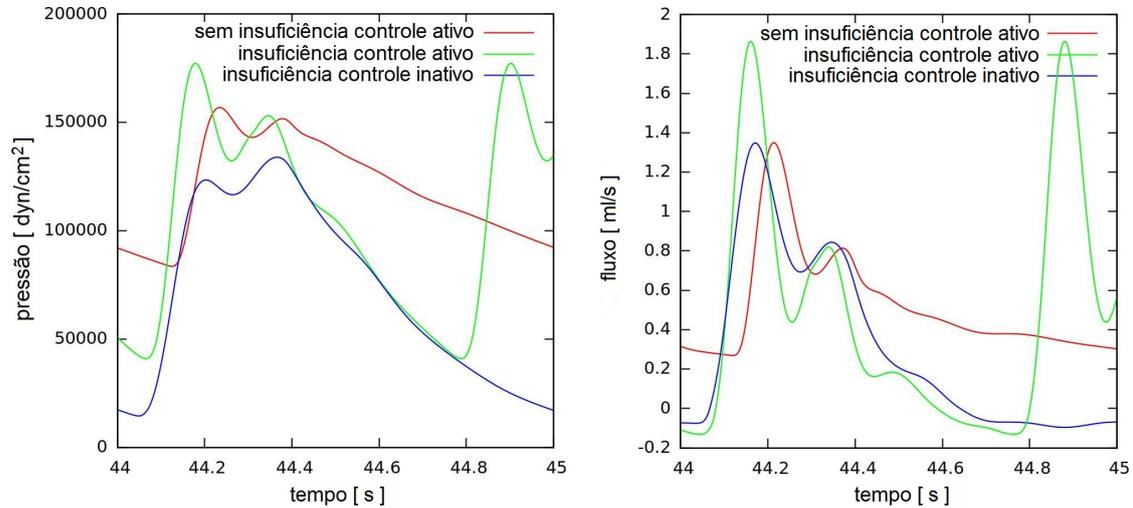


Figura 6.11: Pressão e fluxo de sangue próximo ao aneurisma cerebral: À esquerda o comportamento da pressão e à direita o fluxo.

Os resultados mostrados na Figura 6.11 sugerem que as quantidades hemodinâmica pressão e fluxo de sangue são sensíveis a alterações no funcionamento da valva aórtica. Devido à natureza da modelagem da hemodinâmica no espaço tridimensional do aneurisma é possível também explorar o comportamento das tensões de cisalhamento na parede do aneurisma (i.e. índice WSS) e as correspondentes oscilações nestas tensões de cisalhamento (i.e. índice OSI).

A Figura 6.12 mostra os campos de velocidade para alguns instantes de um ciclo cardíaco quando o sistema alcançou um estado de equilíbrio periódico após as perturbações para os três casos. Foram escolhidos dois planos de visualização do escoamento no aneurisma, uma seção transversal (plano de vermelho) e um corte longitudinal (plano azul), conforme ilustrado na Figura 6.12.

As duas primeiras linhas da figura (Figuras 6.12(a) e Figuras 6.12(b)) representam o campo de velocidades para dois instantes de tempo relativos à sístole ( $t/T = 0,1875$  e  $t/T = 0,25$ ), sendo que o último é a marca do fim da sístole. Nos campos de velocidades ilustrados na Figura 6.12(a) as velocidades são maiores, em ambos os planos, nos casos simulados com o modelo de insuficiência na valva

aórtica e o caso com controlador exibe um campo mais intenso no corte transversal selecionado. Para o final da sístole  $t/T = 0,25$ , Figura 6.12(b), os campos de velocidades nos planos considerados são semelhantes para os casos de valva aórtica normal ou com refluxo controle inativo. Já o caso de refluxo com o barorreflexo habilitado apresenta campos de velocidades mais intensos em ambos os planos.

Se voltamos à Figura 6.11 à direita podemos perceber que no instante de tempo onde as valvas mitral e aórtica estão fechadas  $t/T = 0,1875$  o fluxo de sangue obtido com a simulação do caso valva com insuficiência com controle ativo é maior que o fluxo no caso de insuficiência com controle inativo, que por sua vez é maior que o fluxo do caso normal. O que faz sentido ao se comparar os campos de velocidade dentro do aneurisma com o fluxo da artéria que hospeda o aneurisma. Uma outra observação está relacionada com a diferença entre os campos de velocidades, no plano longitudinal, para os casos sem insuficiência e insuficiência controle inativo tomados no instante  $t/T = 0,1875$  que é resultado do deslocamento da onda de fluxo. No modelo com insuficiência controle inativo a curva se encontra deslocada no tempo, veja os fluxos para esses dois casos na Figura 6.11.

Durante a diástole o cenário se altera devido à redução na pressão diastólica e conseqüentemente à redução no fluxo de sangue para os casos de insuficiência na valva aórtica. A Figura 6.12(c) corresponde ao instante de tempo onde a incisura dicrótica na onda de pressão apresenta o menor valor ( $t/T = 0,3125$ ), pulso de pressão medido próximo ao aneurisma no caso sem insuficiência. No caso normal os gráficos dos campos de velocidades são muito semelhantes, o que está de acordo com os fluxos ilustrados na Figura 6.11. Para o instante  $t/T = 0,4375$  o caso que apresenta um campo de velocidade mais intenso é a simulação da insuficiência aórtica controle ativo, seguido do caso normal e o caso com insuficiência aórtica controle inativo mostra campos com velocidades mais baixas. Por fim, no instante  $t/T = 0,625$  o campo com maiores velocidades está relacionado ao caso sem insuficiência, seguido pelo caso de insuficiência com barorreflexo ativado e as menores

velocidades são atribuídas ao caso de insuficiência controle inativo. Isso pode ser explicado pela queda considerável da pressão diastólica nos casos simulados com o modelo de insuficiência da valva aórtica. Em resumo, o perfil de velocidade na entrada do aneurisma difere significativamente em magnitude, porém mantém as mesmas características para os três casos estudados. Na seção longitudinal do aneurisma as diferenças na magnitude de velocidade são menores e também aqui a estrutura do fluxo no plano é muito similar.

A Figura 6.13 ilustra as linhas de corrente dentro do aneurisma que são correspondentes aos mesmos instantes de tempo considerados na captura dos campos de velocidades ilustrados na Figura 6.12. Os gráficos da Figura 6.13 reforçam as análises realizadas sobre o comportamento do campo de velocidades exibidos na Figura 6.12. Entretanto, a ilustração das linhas de correntes como na Figura 6.13 nos fornece uma melhor visão do comportamento do escoamento por todo o aneurisma e também em seus extremos proximal e distal. Através dessas informações percebemos que as velocidades do fluido dentro aneurisma são menores do que no segmento de vaso associado.

Os índices hemodinâmicos WSS e OSI são apresentados na Figura 6.14. O índice WSS diminui na condição de insuficiência da valva aórtica devido à redução do valor médio do fluxo de sangue na artéria, como mostra a Figura 6.14(b). Particularmente, o índice do WSS é ainda menor quando o controlador está inativo, como se vê na Figura 6.14(c). Sobre o índice OSI, observamos que no caso de insuficiência da valva, a região de alto OSI torna-se mais concentrada na vista posterior enquanto os valores médios tornam-se mais difusos em relação ao caso sem insuficiência.

### **6.4.3 Discussões**

Nesta seção discutiremos brevemente as relações entre os resultados obtidos das simulações numéricas de hemorragia com o modelo a parâmetros condensados 0D e o modelo multiescala 0D-1D e daremos ênfase à simulação da insuficiência da

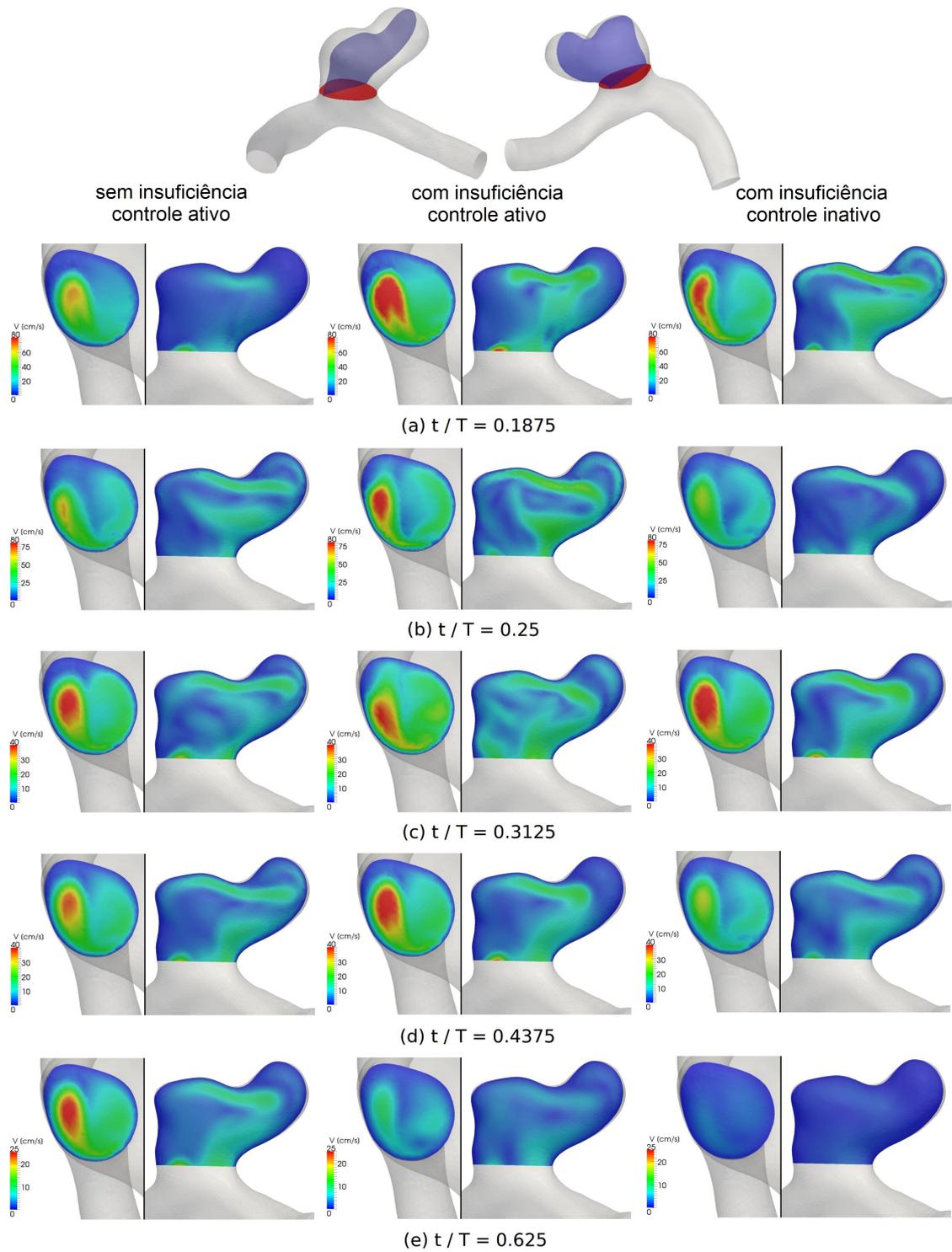


Figura 6.12: Velocidade do sangue em dois planos do aneurisma em cinco instantes de tempo para os três casos de interesse. O corte em azul considera o plano transversal no corpo do aneurisma enquanto o corte destacado em vermelho é um plano longitudinal do aneurisma.

válvula aórtica.

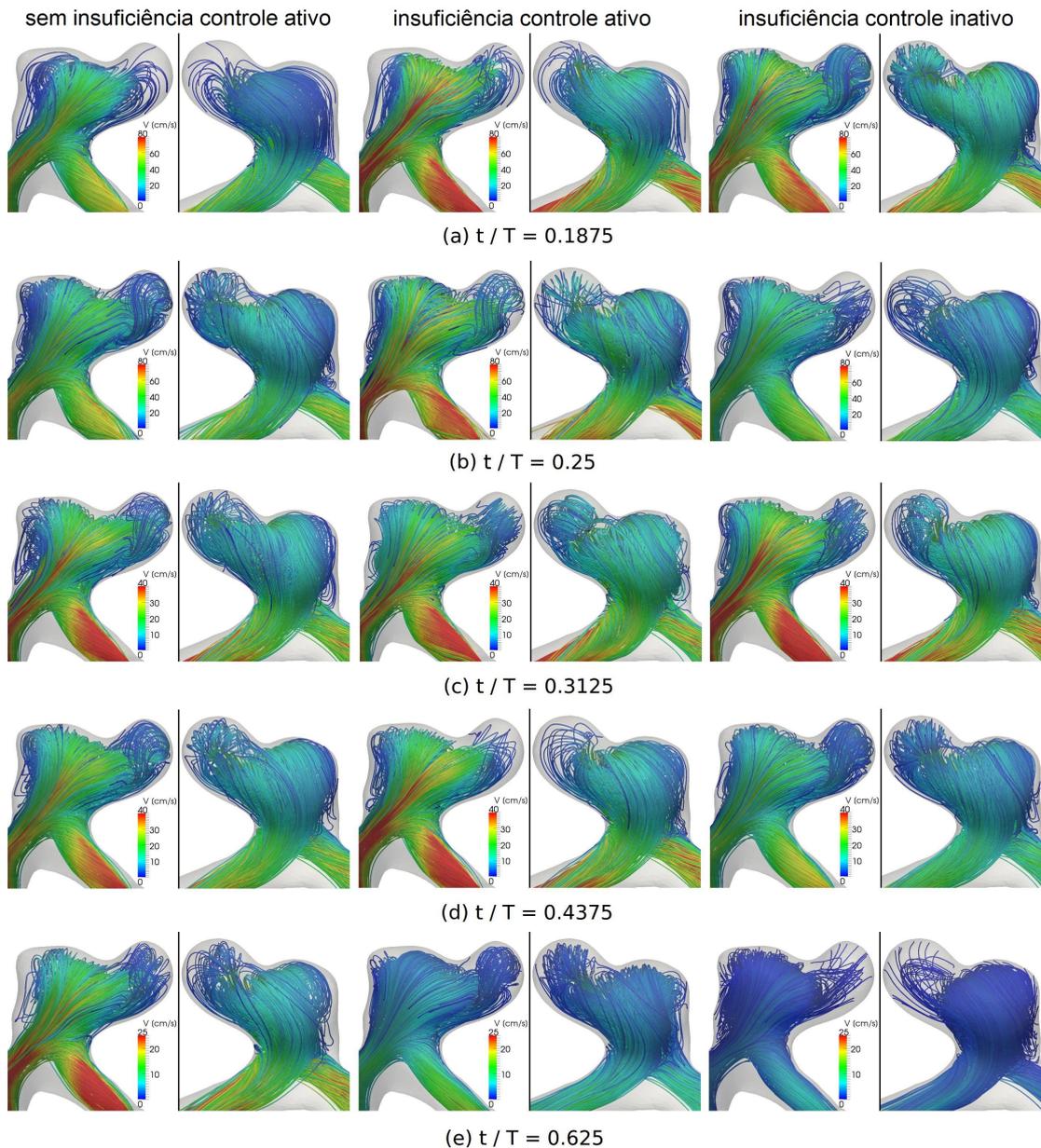


Figura 6.13: Linhas de corrente no interior do aneurismas.

#### 6.4.3.1 Simulação de hemorragia

Em termos das quantidades hemodinâmicas médias temos um comportamento qualitativo semelhante para a simulação de hemorragia no modelo a parâmetros condensados e para o modelo multiescala, ambos com sistema de autorregulação. Compare os resultados da Figura 6.6 com o traçado da Figura 6.15. Os resultados obtidos com os dois modelos exibem queda acentuada no valor da pressão sistólica quando a hemorragia se inicia e uma rápida recuperação quando ela

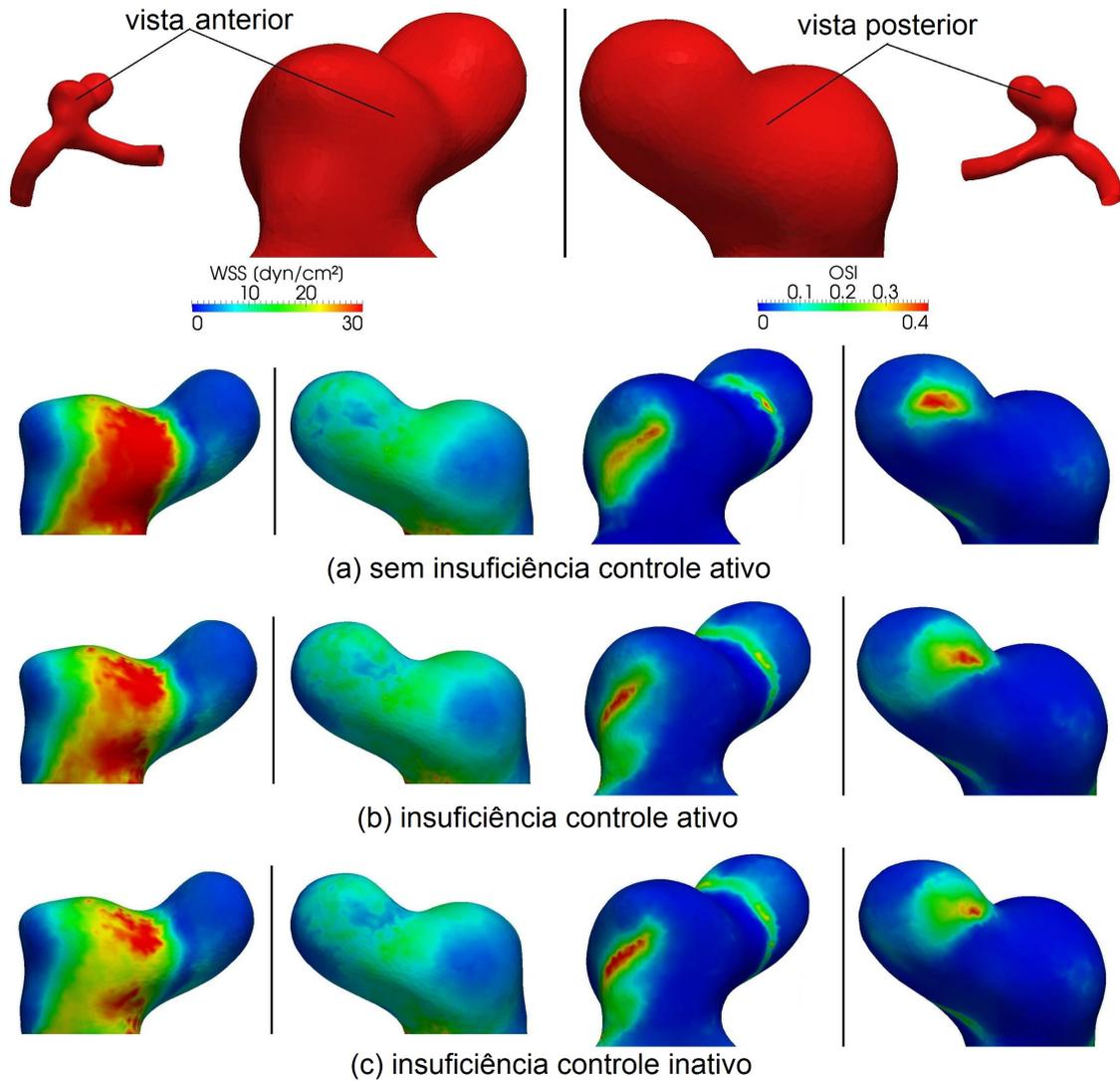


Figura 6.14: Índices WSS e OSI no aneurisma cerebral associados a insuficiência da valva aórtica em modelos com e sem mecanismos de autorregulação.

cessa. Isso demonstra que os dois modelos do sistemas cardiovascular respondem ao vazamento de sangue para fora do sistema de forma equivalente. Em relação ao mecanismo de controle da pressão arterial média temos que o controlador multivariáveis do sistema cardiorrespiratório, após uma redução de volume equivalente de 370 ml, estabiliza o sistema a uma pressão arterial média de 81 mmHg enquanto o modelo do barorreflexo para o modelo multiescala do sistema cardiovascular estabiliza a pressão arterial média em próximo a 76 mmHg. Note que o barorreflexo do modelo multiescala não ajusta os volumes venosos  $V_{un}$  o que poderia explicar a diferença nos níveis da pressão arterial após a estabilização nos dois modelos,

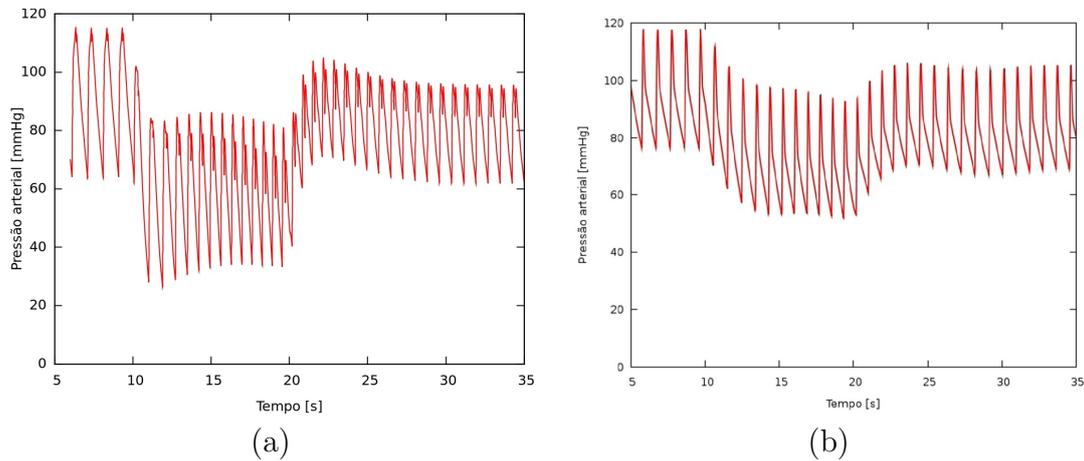


Figura 6.15: Comportamento da pressão arterial no modelo quando submetido a hipovolemia: (a) modelo multiescala; (b) modelo a parâmetros condensados.

porém essa diferença de 6,2% pode não ter pouco significado fisiológico. Esses dados sugerem pouca interferência dos modelos quimiorreflexo e respiratório sobre as respostas a hemorragia, e portanto o modelo multiescala com controle apenas considerando o modelo do barorreflexo, conforme apresentado neste capítulo, é satisfatório como mecanismo para regular a pressão arterial perante uma hemorragia.

#### 6.4.3.2 Simulação de insuficiência na valva aórtica

A motivação para o desenvolvimento da infraestrutura de modelos necessária para a simulação de insuficiência da valva aórtica é estudar a relação entre este defeito e a hemodinâmica local em um aneurisma. Existem trabalhos que sugerem uma correlação positiva entre a endocardite infecciosa, uma das causas da insuficiência da valva aórtica, e a ruptura de aneurismas [22, 100, 117]. Assim, a possibilidade de se estudar a hemodinâmica em uma artéria cerebral que apresenta um aneurisma considerando-se as influências das ações do controle da pressão arterial e ainda da presença de uma insuficiência na valva aórtica, pode ser de interesse para a comunidade científica. A criação de simuladores capazes de descreverem o escoamento de sangue nos sistemas arterial e venoso juntamente com um modelo que mimetize o funcionamento do barorreflexo fornece um cenário mais realista para o estudo da hemodinâmica local em aneurismas. Esses cenários são

importantes, pois eles fornecem indicadores mecânicos que quantificam as forças de interação entre o sangue e as paredes dos vasos. Exemplos desses indicadores são os índices WSS e OSI. De fato, alguns autores relacionam esses índices tomados em aneurismas com uma maior ou menor probabilidade de ruptura [14, 15].

Em termos da hemodinâmica global, através da simulação da insuficiência na valva aórtica com o modelo com controlador ativado, constatamos que a pressão arterial sistólica permanece inalterada e a pressão diastólica se reduz na aorta ascendente, Figura 6.10. Em [71] reporta-se que a insuficiência na valva aórtica ou regurgitação na valva aórtica provoca aumento da pressão sistólica e redução da pressão diastólica. Note que a remoção do modelo para o barorreflexo nas simulações faz com que tenhamos queda na pressão sistólica, efeito esse contrário à literatura que citamos. Além disso, outros trabalhos relacionados a humanos [137, 148] apresentam dados de que pacientes com valva aórtica regurgitante apresentam aumento da pressão sistólica.

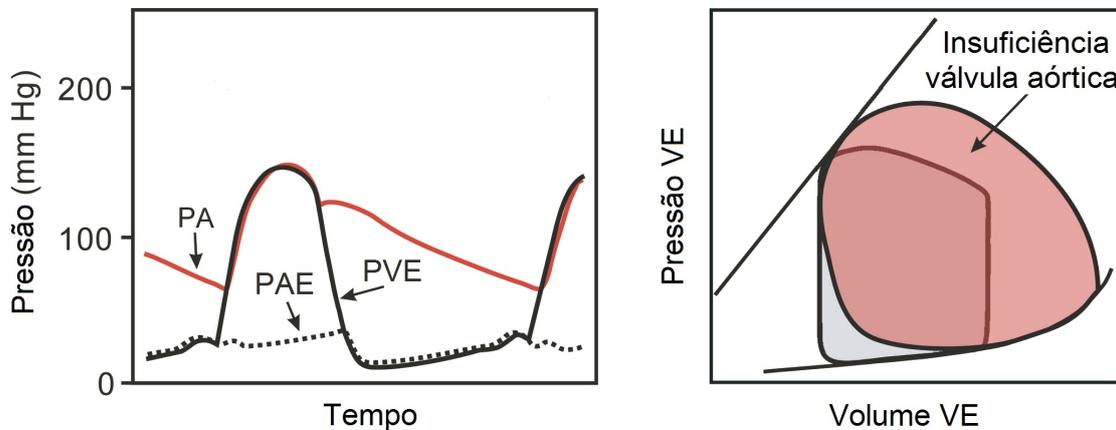


Figura 6.16: Dados da literatura para o comportamento do pulso de pressão e diagrama PV do ventrículo esquerdo na insuficiência na valva aórtica. Pressão arterial PA, pressão no ventrículo esquerdo PVE, pressão no átrio esquerdo e ventrículo esquerdo VE. Adaptado de [71].

Voltamos nossa atenção agora para a Figura 6.10 à esquerda que ilustra o diagrama pressão-volume do ventrículo esquerdo para dois casos simulados de insuficiência na valva aórtica. Ao compararmos os traçados nas cores verde e azul da figura mencionada com o traçado pressão-volume da insuficiência na valva ilustrado na Figura 6.16 à direita, temos novamente que o traçado em verde (modelo multi-

escala com controlador) é o que mais se aproxima do trabalho de [71]. Entretanto, o modelo ainda é deficiente em reproduzir o aumento da pressão no ventrículo devido ao aumento do volume no intervalo entre a abertura e o fechamento da valva aórtica. Fisiologicamente o refluxo da valva aórtica colabora com enchimento do ventrículo o que aumenta o volume dele no final da diástole. Esse volume extra provoca um maior estiramento nas fibras do músculo cardíaco e conseqüentemente aumenta a força de contração cujo fenômeno é conhecido como mecanismo *Frank-Starling* e que não foi incluído na modelagem do coração.

Recentemente o trabalho [93] realizou um estudo de correlação dos índices WSS e OSI com a ruptura de aneurismas. Através desse estudo os autores encontraram diferenças estatísticas ( $p \leq 0.015$ ) em modelos de aneurismas que romperam em termos do comportamento dos índices WSS e OSI obtidos por simulações numéricas utilizando dados para a geometria do aneurisma, pulsos de pressão e pulsos de fluxo de pacientes específicos para cada um dos casos estudados. Como conclusão, o trabalho [93] sugere que a ruptura de um aneurisma pode estar associada a três fatores: (i) um valor de WSS proporcionalmente menor quando comparado com a artéria que o acomoda, (ii) uma maior proporção de área com baixo WSS para toda a extensão do aneurisma e (iii) valores relativamente maior para o índice OSI.

Assumindo-se como verdadeiras as premissas do trabalho [93] vamos analisar os campos WSS e OSI obtidos nas simulações dando ênfase às diferenças quando da presença ou ausência do modelo para os mecanismos de controle. Os dados referentes à tensão de cisalhamento na parede arterial, na vista anterior do aneurisma, apresentam valores distintos quando comparamos a simulação do caso com insuficiência na valva controle ativo (Figura 6.14(b)) com a simulação de insuficiência na valva controle inativo (Figura 6.14(c)). Em relação às oscilações nas tensões de cisalhamento temos que a simulação com insuficiência na valva e controle inativo exibe uma região mais extensa com valores de OSI proporcionalmente mais elevados, vista anterior do aneurisma (Figura 6.14(c)). Logo considerar ou não a

modelagem dos mecanismos de controle em simuladores para avaliar a hemodinâmica local pode influenciar na obtenção dos índices WSS e OSI. Essas diferenças encontradas nos índices hemodinâmicos corroboram para a importância da modelagem dos mecanismos de controle no estudo da hemodinâmica, principalmente quando um dos objetivos visa aplicações clínicas.

# Capítulo 7

## Conclusão

Neste capítulo concluímos a tese com o resumo dos resultados alcançados e apontaremos alguns dos possíveis trabalhos futuros.

### 7.1 Resumo dos resultados alcançados

Esta tese alcançou os objetivos previstos. O modelo a parâmetros condensados dos sistemas cardiovascular e respiratório respondeu de forma semelhante ao sistema fisiológico real quanto perturbado em condições de hipovolemia, hipóxia, hipercapnia e exercícios físicos leves. A incorporação de um modelo para o barorreflexo em um modelo multiescala do sistema cardiovascular revelou alterações no comportamento das forças de interação entre o sangue e as paredes de um vaso de um aneurisma cerebral. Portanto os mecanismos de regulação do sistema cardiovascular devem ser considerados quando a utilização dos dados provenientes de simulações hemodinâmicas possa ter relevância clínica. Caso contrário, esses dados serão válidos apenas para a condição fisiológica de repouso, e valiosas informações da hemodinâmica em condições fora do repouso, que são críticas, podem estar sendo omitidas.

Em outras palavras, A integração dos modelos cardiovascular, respiratório e autonômico é fundamental para a obtenção de uma correta predição do comportamento do sistema cardiovascular. Além disso nos modelos multiescala as condições hemodinâmicas locais dependem fortemente das ações do mecanismo de controle

da pressão arterial. Portanto, negligenciar os fenômenos de controle sobre o sistema cardiovascular no processo de modelagem limita a utilização dos modelos à condição fisiológica de repouso, e faz imperativo o uso de modelos elaborados como o aqui proposto para estudar a hemodinâmica em condições mais gerais.

O modelo computacional dos sistemas cardiovascular e respiratório a parâmetros condensados desenvolvido apresentou resultados numéricos com boa coerência quando comparado com dados disponíveis na literatura que foram obtidos através de medições em experimentos com animais e humanos. A formulação do sistema cardiorrespiratório multicompartimentos onde as principais variáveis hemodinâmicas de interesse admitem variações nos valores inclusive na janela de tempo do ciclo cardíaco, somada ao acoplamento de um modelo de pulmão capaz de descrever os fenômenos de inspiração e expiração, é, dentro do conhecimento do autor deste trabalho, uma inovação no tema da modelagem integrada dos sistemas cardiovascular e respiratório.

A reunião de uma série de modelos matemáticos para descrever os mecanismos de controle do sistema cardiovascular em um único controlador capaz de ajustar o desempenho do modelo do sistema cardiorrespiratório em situações metabólicas semelhantes às encontradas durante a prática de exercícios físicos representa outra inovação. Esses modelos de controle foram selecionados da literatura, sendo que, alguns dos parâmetros foram adaptados para a construção de um único modelo de controle retroalimentado capaz de responder adequadamente as simulações de perturbações como hemorragias, hipóxia, hipercapnia e exercícios aeróbicos. Ainda, estendemos o controlador pela inclusão de uma resposta pré-alimentada para simular o efeito de *reset* do barorreflexo. Em relação à simulação de exercícios obtivemos um excelente resultado qualitativo, entretanto os valores para o débito cardíaco e a ventilação apresentam diferenças quantitativas em relação a dados experimentais obtidos com humanos. Porém, esse resultado constitui o primeiro relato de experimentos numéricos, na condição de perturbação do metabolismo celular nos músculos, com os seguintes modelos interagindo: sistema cardiovas-

cular, sistema respiratório, pulmão, metabolismo celular, sistema autonômico e mecanismos para controle local de fluxo de sangue.

Finalmente, apresentamos um estudo sobre a sensibilidade do mecanismo de controle da pressão arterial na determinação da hemodinâmica local em um modelo de aneurisma cerebral descrito nas três dimensões espaciais através de um modelo distribuído que descreve o escoamento arterial. Nesse caso, as simulações numéricas revelaram uma dependência no comportamento da tensão de cisalhamento na parede do aneurisma em relação à presença do modelo do barorreflexo. Esse resultado é inédito em simulações numéricas e reforça a importância da inclusão dos mecanismos de controle nos modelos do sistema cardiovascular quando índices hemodinâmicos, possivelmente relevantes para a avaliação de ruptura do vaso, são obtidos através de simulações com modelos computacionais. Também verificamos qualitativamente e quantitativamente as respostas de dois modelos, com distintos modelos de controle, durante uma situação de hemorragia onde concluímos que as perturbações no volume de sangue tiveram os mesmos efeitos tanto no modelo do sistema cardiovascular a parâmetros condensados com controlador multivariável quanto no modelo multiescala com apenas o barorreflexo para corrigir os níveis de pressão arterial. Isto é uma evidência de que as perturbações que influenciam apenas a pressão arterial como hemorragias, insuficiência na válvula aórtica, estresse ortostático poderiam ser tratadas apenas com um modelo do tipo barorreflexo.

Resultados preliminares fornecidos por um modelo respiratório multiescala acoplado ao modelo multiescala do sistema cardiovascular incluindo o controlador multivariáveis apresentou custo computacional elevado. Entretanto, nossos interesses estão voltados especificamente ao estudo da hemodinâmica local considerando-se um conjunto de perturbações como: hemorragias, infusões, exercícios, estresse ortostático entre outras. Portanto para descrevermos as alterações na hemodinâmica global e na hemodinâmica local durante essas perturbações é necessário apenas alterar adequadamente os valores dos parâmetros  $H$ ,  $E_{max}$ ,  $R_p$  e  $C_v$  durante uma dada janela de tempo de interesse. Ou seja, por um lado temos a escala das

perturbações, que pode ser da ordem dos minutos, e por outro a escala da hemodinâmica local, que é da ordem de um centésimo de segundo. Logo, as variações nesses parâmetros poderiam ser conhecidas a priori com o auxílio de um modelo a parâmetros condensados do sistema cardiovascular construído a partir do modelo multiescala e sobre o metamodelo incluir a formulação do sistema respiratório, pulmonar e mecanismos de controle. Tal estratégia permitiria, por exemplo, uma avaliação aproximada da hemodinâmica local em simulações da condição fisiológica de exercícios físicos sem a necessidade de um complexo sistema respiratório multiescala acoplado ao modelo cardiovascular multiescala.

## 7.2 Trabalhos futuros

Um dos possíveis trabalhos futuros incluiria algumas melhorias na estrutura de compartimentos dos modelos a parâmetros condensados dos sistemas cardiovascular, respiratório e pulmonar. Em relação ao modelo do sistema cardiovascular deveríamos separar a circulação das pernas e braços para permitir a realização de simulações de estresse ortostático e exercícios individualizados nas pernas e braços. A circulação pulmonar também deveria ser individualizada para as três regiões distintas de ventilação onde o modelo do pulmão poderia apresentar mais compartimentos alveolares e assim simulações do mal funcionamento do pulmão poderiam ser executadas. O coração deveria incluir o mecanismo *Frank-Starling*, a circulação das coronárias poderia estar baseada em um modelo mais realista e, além disso, a taxa metabólica do coração deveria ter uma relação linear com a potência dissipada. Em relação ao modelo do sistema respiratório, testes com outras funções para descrever as dissociações dos gases poderiam ser feitos para verificar uma possível redução no custo computacional destinado à solução de todos os modelos.

O desenvolvimento de um controlador para cada um dos casos simulados poderia eventualmente resultar em uma maior acurácia dos resultados da hemodinâmica global, e portanto também da hemodinâmica local, obtidos via simulações numéricas. Entretanto, isto contradiz a nossa proposta de desenvolver modelos

para cada sistema fisiológicos capazes de representar com alto grau de precisão a resposta do sistema frente às diversas situações a que esta submetido, seja por ação externa ao organismo humano ou seja pela própria interação com os outros sistemas.

Por fim, temos que a tendência futura da utilização clínica de simuladores com capacidade para representar regiões vasculares de pacientes específicos, reforça a necessidade de constantes melhorias na modelagem dos mecanismos de controle do sistema cardiovascular. Com isto, é possível ampliar o leque de cenários fisiológicos e patológicos nos quais é possível analisar as condições hemodinâmicas na escala dos vasos sanguíneos às quais está submetido o sistema cardiovascular.

## Referências Bibliográficas

- [1] A. P. Avolio. Multi-branched model of the human arterial system. **Medical and Biological Engineering and Computing**, 18(6):709–718, 1980.
- [2] J. J. Batzel, F. Kappel, D. Schneditz, and H. T. Tran. **Cardiovascular and Respiratory Systems: Modeling, Analysis, and Control**. SIAM, Philadelphia, 2007.
- [3] J. W. Bellville, B. J. Whipp, R. D. Kaufman, G. D. Swanson, K. A. Aqleh, and D. M. Wiberg. Central and peripheral chemoreflex loop gain in normal and carotid body-resected subjects. **Journal of Applied Physiology**, 46(4):843–853, 1979.
- [4] T. J. Biscoe, M. J. Purves, and S. R. Sampson. The frequency of nerve impulses in single carotid body chemoreceptor afferent fibres recorded in vivo with intact circulation. **The Journal of Physiology**, 208(1):121–131, 1970.
- [5] P. J. Blanco. **Incompatibilidade Cinemática, Imersão de Domínios e Modelagem Constitutiva de Multiescala: Nexo com a Modelagem do Sistema Cardiovascular**. PhD thesis, Laboratório Nacional de Computação Científica - Ministério da Ciência e Tecnologia / Brasil, 2008.
- [6] P. J. Blanco and R. A. Feijóo. A dimensionally-heterogeneous closed-loop model for the cardiovascular system and its applications. **Medical Engineering & Physics**, 35(5):652 – 667, 2013.

- [7] P. J. Blanco and R. A. Feijóo. **Role of the variational formulation in the dimensionally-heterogeneous modelling of the human cardiovascular system**, pages 265 – 305. Springer-Verlag, Milan, 2011.
- [8] P. J. Blanco, R. A. Feijóo, and S. A. Urquiza. A unified variational approach for coupling 3D-1D models and its blood flow applications. **CMAME**, 196:4391–4410, 2007.
- [9] P. J. Blanco, J. S. Leiva, and G. C. Buscaglia. Black-box decomposition approach for computational hemodynamics: One-dimensional models. **CMAME**, 200:1389 – 1405, 2011.
- [10] P. J. Blanco, P. R. Trenhago, L. G. Fernandes, and R. A. Feijóo. On the integration of baroreflex control mechanism in a heterogeneous model of the cardiovascular system. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 28:412–433, 2012.
- [11] C. P. Bolter and Ledsome. Effect of cervical sympathetic nerve stimulation on canine carotid sinus reflex. **American Journal of Physiology - Legacy Content**, 230(4):1026–1030, 1976.
- [12] M. J. Brunner, A. A. Shoukas, and C. L. MacAnespie. The effect of the carotid sinus baroreceptor reflex on blood flow and volume redistribution in the total systemic vascular bed of the dog. **Circulation Research**, 48(2):274–85, 1981.
- [13] R. B. Case, A. Felix, M. Wachter, G. Kyriakidis, and F. Castellana. Relative effect of co2 on canine coronary vascular resistance. **Circulation Research**, 42(3):410–8, 1978.
- [14] J. R. Cebal, F. Mut, J. Weir, and C. Putman. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. **American Journal of Neuroradiology**, 32(1):145–151, 2011.

- [15] J. R. Cezbral, F. Mut, J. Weir, and C. M. Putman. Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. **American Journal of Neuroradiology**, 32(2):264–270, 2011.
- [16] M. W. Chapleau and F. M. Abboud. Contrasting effects of static and pulsatile pressure on carotid baroreceptor activity in dogs. **Circulation Research**, 61(5):648–58, 1987.
- [17] L. Cheng, O. Ivanova, and M. C. K. K. Hsing-Hua Fan. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. **Respiratory Physiology Neurobiology**, 174:4–28, 2010.
- [18] L. Chiari, G. Avanzolini, F. Grandi, and G. Gnudi. A simple model of the chemical regulation of acid-base balance in blood. In **Engineering in Medicine and Biology Society, 1994. Engineering Advances: New Opportunities for Biomedical Engineers. Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE**, pages 1025–1026 vol.2, 1994.
- [19] B. C. Choi, C. H. Kim, K. G. Nam, D. keun Jung, Y. J. Kim, H. J. Kim, H. C. Lee, S. Y. Yae, D. U. Jeong, and G. R. Jeon. Simulation of the cardiovascular system using pid control model. **Journal of Korean Society of Medical Informatics**, 10(4):367–377, 2004.
- [20] T. G. Christensen and C. Draeby. Modelling the respiratory systems. Master’s thesis, IMFUFA - Roskilde Universitetscenter / Denmark, 1996. <http://milne.ruc.dk/ImfufaTekster/pdf/318.pdf>, IMFUFA tekster 318 ( acessado em 12/12/2012 ).
- [21] T. G. Christensen and C. Draeby. **Respiration**, pages 197–247. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2004.
- [22] P. Corr, M. Wright, and L. C. Handler. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. 16(4):745–8, 1995.

- [23] R. H. Cox and R. J. Bagshaw. Baroreceptor reflex control of arterial hemodynamics in the dog. **Circulation Research**, 37(6):772–86, 1975.
- [24] D. J. C. Cunningham, P. A. Robbins, and C. B. Wolff. **Integration of Respiratory Responses to Changes in Alveolar Partial Pressures of CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> and in Arterial pH**. John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [25] A. Dahan, J. DeGoede, A. Berkenbosch, and I. C. Olievier. The influence of oxygen on the ventilatory response to carbon dioxide in man. **The Journal of Physiology**, 428(1):485–499, 1990.
- [26] A. Dahan, M. J. L. J. van den Elsen, A. Berkenbosch, J. DeGoede, I. C. W. Olievier, J. W. van Kleef, and J. G. Bovill. Effects of subanesthetic halothane on the ventilatory responses to hypercapnia and acute hypoxia in healthy volunteers. **Anesthesiology**, 80(4):727–738, 1994.
- [27] M. d. B. Daly, J. L. Hazzledine, and A. Ungar. The reflex effects of alterations in lung volume on systemic vascular resistance in the dog. **The Journal of Physiology**, 188(3):331–351, 1967.
- [28] M. d. B. Daly and M. J. Scott. The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog. **Journal of Physiology**, 144(1):148–166, 1958.
- [29] M. d. B. Daly and M. J. Scott. An analysis of the primary cardiovascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. **Journal of Physiology**, 162(3):555–573, 1962.
- [30] M. d. B. Daly and A. Ungar. Comparison of the reflex responses elicited by stimulation of the separately perfused carotid and aortic body chemoreceptors in the dog. **The Journal of Physiology**, 182(2):379–403, 1966.
- [31] M. Danielsen and J. T. Ottesen. **A Baroreceptor Model**, pages 157–196. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2004.

- [32] M. Danielsen and J. T. Ottesen. **A Cardiovascular Model**, pages 149–150. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2004.
- [33] R. M. Daugherty, J. B. Scott, J. M. Dabney, and F. J. Haddy. Local effects of o<sub>2</sub> and co<sub>2</sub> on limb, renal, and coronary vascular resistances. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 213(5):1102–1110, 1967.
- [34] A. A. de los Reyes V. **A Mathematical Model for the Cardiovascular System with a Measurable Pulsatile Pressure Output**. PhD thesis, Faculty for Natural Sciences - Karl-Franzens University of Graz - Graz / Áustria, 2010.
- [35] A. Despopoulos and S. Silbernagl. **Color Atlas of Physiology**. Georg Thieme Verlag, New York, 5<sup>a</sup> edition, 2003.
- [36] D. E. Donald. **Splanchnic Circulation**. John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [37] D. E. Donald and A. J. Edis. Comparison of aortic and carotid baroreflexes in the dog. **The Journal of Physiology**, 215(2):521–538, 1971.
- [38] S. E. Downing, J. H. Mitchell, and A. G. Wallace. Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia, and hypercapnia of the central nervous system. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 204(5):881–887, 1963.
- [39] R. D. Dripps and J. H. Comroe. The respiratory and circulatory response of normal man to inhalation of 7.6 and 10.4 per cent co<sub>2</sub> with a comparison of the maximal ventilation produced by severe muscular exercise, inhalation of co<sub>2</sub> and maximal voluntary hyperventilation. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 149(1):43–51, 1947.
- [40] P. A. Easton, L. J. Slykerman, and N. R. Anthonisen. Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. **Journal of Applied Physiology**, 61(3):906–911, 1986.

- [41] N. H. Edelman, P. E. Epstein, S. Lahiri, and N. S. Cherniack. Ventilatory responses to transient hypoxia and hypercapnia in man. **Respiration Physiology**, 17(3):302 – 314, 1973.
- [42] R. Fåhræus. **Historia de la medicina**. Gustavo Gili, 1956.
- [43] R. S. Fitzgerald and D. C. Parks. Effect of hypoxia on carotid chemoreceptor response to carbon dioxide in cats. **Respiration Physiology**, 12(2):218 – 229, 1971.
- [44] L. Formaggia, J. F. Gerbeau, F. Nobile, and A. Quarteroni. On the coupling of 3d and 1d navier-stokes equations for flow problems in compliant vessels. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, 191(6-7):561–582, 2001.
- [45] O. Frank. Die grundform des arteriellen pulses. erste abhandlung. mathematische analyse. **Z Biol**, (37):483–526, 1899.
- [46] Y.-C. Fung. **Biomechanics**. Springer, 2<sup>nd</sup> edition, 1996.
- [47] D. Georgopoulos, D. Berezanski, and N. R. Anthonisen. Effects of co2 breathing on ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. **Journal of Applied Physiology**, 66(3):1071–1078, 1989.
- [48] A. S. Greene and A. A. Shoukas. Changes in canine cardiac function and venous return curves by the carotid baroreflex. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 251(2):H288–H296, 1986.
- [49] F. S. Grodins. Integrative cardiovascular physiology: A mathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics. **The Quarterly Review of Biology**, 34(2):pp. 93–116, 1959.
- [50] F. S. Grodins, J. Buell, and A. J. Bart. Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system. **Journal of Applied Physiology**, 22(2):260–76, 1967.

- [51] A. C. Guyton. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 259(5):R865–R877, 1990.
- [52] A. C. Guyton, T. G. Coleman, and H. J. Granger. Circulation: Overall regulation. **Annual Review of Physiology**, 34:13–44, 1972.
- [53] A. C. Guyton, A. W. Lindsey, and B. N. Kaufmann. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 180(3):463–468, 1955.
- [54] R. Hainsworth. Circulatory responses from lung inflation in anesthetized dogs. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 226(2):247–255, 1974.
- [55] S. Hales. **Statical essays: containing haemostatics**. Hafner, New York, reprint 1964.
- [56] J. E. Hall. The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 287(5):R1009–R1011, 2004.
- [57] W. Harvey. **Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus**. 1628.
- [58] T. Heldt, E. B. Shim, R. D. Kamm, and R. G. Mark. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. **Journal of Applied Physiology**, 92:1239–1254, 2002.
- [59] A. I. Hernandez, V. L. Rolle, D. Ojeda, P. Baconnier, J. Fontecave-Jallon, F. Guillaud, T. Grosse, R. G. Moss, P. Hannaert, and S. R. Thomas. Integration of detailed modules in a core model of body fluid homeostasis and blood

- pressure regulation. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, 107(1):169 – 182, 2011.
- [60] E. N. Hey, B. B. Lloyd, D. J. C. Cunningham, M. G. M. Jukes, and D. P. G. Bolton. Effects of various respiratory stimuli on the depth and frequency of breathing in man. **Respiration Physiology**, 1(2):193 – 205, 1966.
- [61] H. Hosomi and K. Sagawa. Effect of pentobarbital anesthesia on hypotension after 10hemorrhage in the dog. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 236(4):H607–H612, 1979.
- [62] J. E. A. James and M. d. B. Daly. Cardiovascular responses in apnoeic asphyxia: role of arterial chemoreceptors and the modification of their effects by a pulmonary vagal inflation reflex. **The Journal of Physiology**, 201(1):87–104, 1969.
- [63] F. Kappel and R. O. Peer. A mathematical model for fundamental regulation processes in the cardiovascular system. **Journal of Mathematical Biology**, 31(6):611–631, 1993.
- [64] F. Karim and R. Hainsworth. Responses of abdominal vascular capacitance to stimulation of splanchnic nerves. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 231(2):434–440, 1976.
- [65] F. Karim, R. Hainsworth, O. A. Sofola, and L. M. Wood. Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors in dogs. **Circulation Research**, 46(1):77–83, 1980.
- [66] P. G. Katona, J. W. Poitras, G. O. Barnett, and B. S. Terry. Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 218(4):1030–1037, 1970.
- [67] M. P. Kaufman, G. A. Iwamoto, J. H. Ashton, and S. S. Cassidy. Responses to inflation of vagal afferents with endings in the lung of dogs. **Circulation Research**, 51(4):525–31, 1982.

- [68] S. Khamnei and P. A. Robbins. Hypoxic depression of ventilation in humans: alternative models for the chemoreflexes. **Respiration Physiology**, 81(1):117 – 134, 1990.
- [69] M. C. Khoo, R. E. Kronauer, K. P. Strohl, and A. S. Slutsky. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. **Journal of Applied Physiology**, 53(3):644–659, 1982.
- [70] Y. Kivity and R. Collins. Nonlinear wave propagation in viscoelastic tubes: application to aortic rupture. **JB**, pages 67–76, 1974.
- [71] R. E. Klabunde. **Cardiovascular Physiology Concepts**. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1<sup>a</sup> edition, 2005.
- [72] R. C. Koehler, B. W. McDonald, and J. A. Krasney. Influence of co2 on cardiovascular response to hypoxia in conscious dogs. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 239(4):H545, 1980.
- [73] R. C. Koehler, R. J. Traystman, and M. D. Jones. Influence of reduced oxyhemoglobin affinity on cerebrovascular response to hypoxic hypoxia. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 251(4):H756–H763, 1986.
- [74] H. A. Kontos, M. D. Thames, A. Lombana, C. O. Watlington, and F. Jesse. Vasodilator effects of local hypercapnic acidosis in dog skeletal muscle. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 220(6):1569–1572, 1971.
- [75] H. A. Kontos, E. P. Wei, A. J. Raper, W. I. Rosenblum, R. M. Navari, and J. L. Patterson. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 234(5):H582–H591, 1978.

- [76] T. Korakianitis and Y. Shi. Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves. **Journal of Biomechanics**, 39(11):1964 – 1982, 2006.
- [77] P. I. Korner, M. J. West, J. Shaw, and J. B. Uther. “steady-state”properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 1(1):65–76, 1974.
- [78] T. Kubota, J. Alexander, R. Itaya, K. Todaka, M. Sugimachi, K. Sunagawa, Y. Nose, and A. Takeshita. Dynamic effects of carotid sinus baroreflex on ventriculoarterial coupling studied in anesthetized dogs. **Circulation Research**, 70(5):1044–53, 1992.
- [79] T. Kubota, H. Chishaki, T. Yoshida, K. Sunagawa, A. Takeshita, and Y. Nose. How to encode arterial pressure into carotid sinus nerve to invoke natural baroreflex. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 263(1):H307–H313, 1992.
- [80] M. Kumada, R. M. Schmidt, K. Sagawa, and K. S. Tan. Carotid sinus reflex in response to hemorrhage. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 219(5):1373–1379, 1970.
- [81] S. Lahiri and R. G. DeLaney. Relationship between carotid chemoreceptor activity and ventilation in the cat. **Respiration Physiology**, 24(3):267 – 286, 1975.
- [82] S. Lahiri and R. G. Delaney. Stimulus interaction in the responses of carotid body chemoreceptor single afferent fibers. **Respiration Physiology**, 24(3):249 – 266, 1975.
- [83] S. Lahiri, A. Mokashi, E. Mulligan, and T. Nishino. Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia. **Journal of Applied Physiology**, 51(1):55–61, 1981.

- [84] J. S. Leiva, P. J. Blanco, and G. C. Buscaglia. Iterative strong coupling of dimensionally-heterogeneous models. **IJNME**, 81:1558–1580, 2010.
- [85] J. S. Leiva, P. J. Blanco, and G. C. Buscaglia. Partitioned analysis for dimensionally-heterogeneous hydraulic networks. **Multiscale Model. Simul.**, 9:872–903, 2011.
- [86] R. J. Levick. **An Introduction to Cardiovascular Physiology**. CRC Press, 2009.
- [87] M. N. Levy and H. Zieske. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. **Journal of Applied Physiology**, 27(4):465–70, 1969.
- [88] F. Liang, S. Takagi, R. Himeno, and H. Liu. Multi-scale modeling of the human cardiovascular system with applications to aortic valvular and arterial stenoses. **Medical & Biological Engineering & Computing**, 47(7):743–755, 2009.
- [89] F.-Y. Liang, S. Takagi, R. Himeno, and H. Liu. Biomechanical characterization of ventricular-arterial coupling during aging: A multi-scale model study. **Journal of Biomechanics**, 42(6):692–704, 2009.
- [90] F. Lioy, M. T. Blinkhorn, and C. Garneau. Regional hemodynamic effects of changes in paco<sub>2</sub> in the vagotomized, sino-aortic de-afferented rat. **Journal of the Autonomic Nervous System**, 12(4):301 – 313, 1985.
- [91] F. Lioy, B. D. Hanna, and C. Polosa. Co<sub>2</sub>-dependent component of the neurogenic vascular tone in the cat. **Pflugers Archiv**, 374:187–191, 1978.
- [92] F. Lioy and A. Trzebski. Pressor effect of co<sub>2</sub> in the rat: different thresholds of the central cardiovascular and respiratory responses to co<sub>2</sub>. **Journal of the Autonomic Nervous System**, 10(1):43 – 54, 1984.

- [93] G. Lu, L. Huang, X. L. Zhang, S. Z. Wang, Y. Hong, Z. Hu, and D. Y. Geng. Influence of hemodynamic factors on rupture of intracranial aneurysms: Patient-specific 3d mirror aneurysms model computational fluid dynamics simulation. **American Journal of Neuroradiology**, 32(7):1255–1261, 2011.
- [94] E. Magosso and M. Ursino. A mathematical model of co2 effect on cardiovascular regulation. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 281(5):H2036–H2052, 2001.
- [95] M. L. Neal and J. B. Bassingthwaite. Subject-specific model estimation of cardiac output and blood volume during hemorrhage. **Cardiovascular Engineering**, 7:97–120, 2007.
- [96] A. Noordergraaf. **Circulatory System Dynamics**. Academic Press, San Diego, California, 1978.
- [97] A. Noordergraaf, G. N. Jaber, and N. Westerhof. **An analog computer for the human systemic circulatory system**, **Circulatory Analog Computer**. North Holland, Amsterdam, 1963.
- [98] A. J. Olszowka and L. E. Farhi. A system of digital computer subroutines for blood gas calculations. **Respiration Physiology**, 4(2):270 – 280, 1968.
- [99] M. S. Olufsen, J. T. Ottesen, H. T. Tran, L. M. Ellwein, L. A. Lipsitz, and V. Novak. Blood pressure and blood flow variation during postural change from sitting to standing: model development and validation. **Journal of Applied Physiology**, 99(4):1523–1537, 2005.
- [100] S. M. Oppenheimer and J. Lima. Neurology and the heart. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 64(3):289–297, 1998.
- [101] J. T. Ottesen and M. S. Olufsen. Functionality of the baroreceptor nerves in heart rate regulation. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, 101(2):208 – 219, 2011.

- [102] A. I. Pack, M. D. Ogilvie, R. O. Davies, and R. J. Galante. Responses of pulmonary stretch receptors during ramp inflations of the lung. **Journal of Applied Physiology**, 61(1):344–352, 1986.
- [103] J. L. Palladino and A. Noordergraaf. **The Changing View of the Heart Through the Centuries**, pages 3–11. IOS Press, 2000.
- [104] P. Parker, B. Celler, E. K. Potter, and D. McCloskey. Vagal stimulation and cardiac slowing. **Journal of the Autonomic Nervous System**, 11(2):226 – 231, 1984.
- [105] L. Peter. **An electrical analogue of the entire human circulatory system**. PhD thesis, University Gronigen, 1966.
- [106] K. Peterson, E. T. Ozawa, G. M. Pantalos, and M. K. Sharp. Numerical simulation of the influence of gravity and posture on cardiac performance. **Ann Biomed Eng**, 30:247–259, 2002.
- [107] R. Porter. **The biographical dictionary of scientists**. Oxford University Press, New York, 2<sup>d</sup> edition, 1994.
- [108] J. T. Potts, T. Hatanaka, and A. A. Shoukas. Effect of arterial compliance on carotid sinus baroreceptor reflex control of the circulation. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 270(3):H988–H1000, 1996.
- [109] D. Radawski, J. M. Dabney, D. R. M., F. J. Haddy, and J. B. Scott. Local effects of co 2 on vascular resistances and weight of the dog forelimb. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 222(2):439–443, 1972.
- [110] M. Reivich. Arterial pco2 and cerebral hemodynamics. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 206(1):25–35, 1964.

- [111] W. J. Reynolds and H. T. Milhorn. Transient ventilatory response to hypoxia with and without controlled alveolar pco<sub>2</sub>. **Journal of Applied Physiology**, 35(2):187–96, 1973.
- [112] W. J. Reynolds, H. T. Milhorn, and G. H. Holloman. Transient ventilatory response to graded hypercapnia in man. **Journal of Applied Physiology**, 33(1):47–54, 1972.
- [113] V. C. Rideout. **Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems**. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1991.
- [114] C. F. Rothe. **Venous System: Physiology of the Capacitance Vessels**. John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [115] J. D. Rutherford and S. F. Vatner. Integrated carotid chemoreceptor and pulmonary inflation reflex control of peripheral vasoactivity in conscious dogs. **Circulation Research**, 43(2):200–8, 1978.
- [116] K. Sagawa. **Cardiac contraction and the pressure-volume relationship**. Oxford University Press, 1988.
- [117] A. V. Salgado, A. J. Furlan, and T. F. Keys. Mycotic aneurysm, subarachnoid hemorrhage, and indications for cerebral angiography in infective endocarditis. **Stroke**, 18(6):1057–60, 1987.
- [118] K. B. Saunders, H. N. Bali, and E. R. Carson. A breathing model of the respiratory system: The controlled system. **Journal of Theoretical Biology**, 84(1):135 – 161, 1980.
- [119] B. W. Schaaf and P. H. Abbrecht. Digital computer simulation of human systemic arterial pulse wave transmission: A nonlinear model. **Journal of Biomechanics**, 5(4):345 – 364, 1972.
- [120] J. C. Schadt and J. Ludbrook. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. **American Journal of**

- Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 260(2):H305–H318, 1991.
- [121] D. M. Sforza, C. M. Putman, and J. R. Cebal. Computational fluid dynamics in brain aneurysms. **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, 28(6-7):801–808, 2012.
- [122] Y. Shi, P. Lawford, and R. Hose. Review of zero-d and 1-d models of blood flow in the cardiovascular system. **BioMedical Engineering OnLine**, 10(1):33, 2011.
- [123] K. Shigemi, M. J. Brunner, and A. A. Shoukas. Alpha- and beta-adrenergic mechanisms in the control of vascular capacitance by the carotid sinus baroreflex system. 267(1):H201–H210, 1994.
- [124] A. A. Shoukas and M. C. Brunner. Epinephrine and the carotid sinus baroreceptor reflex. influence on capacitive and resistive properties of the total systemic vascular bed of the dog. **Circulation Research**, 47(2):249–57, 1980.
- [125] A. A. Shoukas and K. Sagawa. Control of total systemic vascular capacity by the carotid sinus baroreceptor reflex. **Circulation Research**, 33(1):22–33, 1973.
- [126] O. Siggaard-Andersen, P. D. Wimberley, N. Fogh-Andersen, and I. H. Göthgen. Measured and derived quantities with modern ph and blood gas equipment: Calculation algorithms with 54 equations. **Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation**, 48(s189):7–15, 1988.
- [127] O. Siggaard-Andersen, P. D. Wimberley, I. Göthgen, and M. Siggaard-Andersen. A mathematical model of the hemoglobin-oxygen dissociation curve of human blood and of the oxygen partial pressure as a function of temperature. **CLINICAL CHEMISTRY**, 30(10):1646–1651, 1984.

- [128] M. F. Snyder, V. C. Rideout, and R. J. Hillestad. Computer modeling of the human systemic arterial tree. **Journal of Biomechanics**, 1(4):341–353, 1968.
- [129] J. L. Spencer, E. Firouztale, and R. B. Mellins. Computational expressions for blood oxygen and carbone dioxide concentrations. In **Ann Biomed Eng**, pages 59–66, 1979.
- [130] E. H. Starling. **Linacre lecture on the law of the heart : given at Cambridge, 1915**. Longmans, Green, London, 1918.
- [131] N. Stergiopulos, J.-J. Meister, and N. Westerhof. Determinants of stroke volume and systolic and diastolic pressure. **Heart and Circulatory Physiology**, 270(6):H2050–H2059, 1996.
- [132] N. Stergiopulos, D. F. Young, and T. R. Rogge. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. **JB**, 25:1477–1488, 1992.
- [133] D. F. Stowe, T. L. Owen, D. K. Anderson, F. J. Haddy, and J. B. Scott. Interaction of o<sub>2</sub> and co<sub>2</sub> in sustained exercise hyperemia of canine skeletal muscle. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, 229(1):28–33, 1975.
- [134] H. Suga, K. SAGAWA, and D. P. KOSTIUK. Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio, emax. **Cardiovascular Research**, 10(5):582–592, 1976.
- [135] G. W. Swan. **Applications of Optimal Control Theory in Biomedicine**. CRC Press, New York, 1984.
- [136] E. Takahashi and K. Doi. Destabilization of the respiratory control by hypoxic ventilatory depressions: A model analysis. **The Japanese Journal of Physiology**, 43(5):599–612, 1993.

- [137] K. Taniguchi, S. Nakano, Y. Kawashima, K. Sakai, T. Kawamoto, S. Sakaki, J. Kobayashi, S. Morimoto, and H. Matsuda. Left ventricular ejection performance, wall stress, and contractile state in aortic regurgitation before and after aortic valve replacement. **Circulation**, 82(3):798–807, 1990.
- [138] B. J. TenVoorde and R. Kingma. **A baroreflex model of short term blood pressure and heart rate variability**, pages 179–200. IOS Press, Amsterdam, 2000.
- [139] S. Timischl. **A Global Model for the Cardiovascular and Respiratory System**. PhD thesis, Faculty for Natural Sciences - Karl-Franzens University of Graz - Graz / Áustria, 1998.
- [140] S. A. Urquiza, P. J. Blanco, M. J. Vénere, and R. A. Feijóo. Multidimensional modelling for the carotid artery blood flow. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, 195(33-36):4002–4017, 2006.
- [141] M. Ursino. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 275(5):H1733–H1747, 1998.
- [142] M. Ursino, M. Antonucci, and E. Belardinelli. Role of active changes in venous capacity by the carotid baroreflex: analysis with a mathematical model. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 267(6):H2531–H2546, 1994.
- [143] M. Ursino and C. A. Lodi. Interaction among autoregulation, co2 reactivity, and intracranial pressure: a mathematical model. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 274(5):H1715–H1728, 1998.
- [144] M. Ursino and E. Magosso. Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. i. a mathematical model. **Heart and Circulatory Physiology**, 279(1):H149–H165, 2000.

- [145] M. Ursino and E. Magosso. Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. ii. model validation. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 279(1):H166–H175, 2000.
- [146] M. Ursino, E. Magosso, and G. Avanzolini. An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypercapnia. **Clinical Physiology**, 21(4):447–464, 2001.
- [147] M. Ursino, E. Magosso, and G. Avanzolini. An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypoxia. **Clinical Physiology**, 21(4):465–477, 2001.
- [148] B. Villari, S. Sossalla, Q. Ciampi, B. Petruzzello, J. Turina, J. Schneider, M. Turina, and O. M. Hess. Persistent diastolic dysfunction late after valve replacement in severe aortic regurgitation. **Circulation**, 120(23):2386–2392, 2009.
- [149] L. Wang, S. W. Su, G. S. H. Chan, and B. G. Celler. A mathematical model of the cardiovascular system under exercise. In **Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE**, pages 1014–1017, 2007.
- [150] W. Wang, M. Brandle, and I. H. Zucker. Influence of vagotomy on the baroreflex sensitivity in anesthetized dogs with experimental heart failure. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, 265(4):H1310–H1317, 1993.
- [151] H. R. Warner. The use of an analog computer for analysis of control mechanisms in the circulation. **Proceedings of the IRE**, 47(11):1913–1916, 1959.
- [152] J. B. West. **Fisiología Respiratoria**. Editorial medica panamericana, Buenos Aires, 7<sup>a</sup> edition, 2010.

- [153] N. Westerhof. **Analog studies of human systemic arterial hemodynamics**. PhD thesis, University of Pennsylvania, 1968.
- [154] N. Westerhof and N. Stergiopoulos. **Models of the Arterial Tree**, pages 65–77. IOS Press, 2000.
- [155] J. Yadav, A. Rani, and G. Garg. Intelligent heart rate controller for cardiac pacemaker. **International Journal of Computer Applications**, 36(7):22–29, December 2011. Published by Foundation of Computer Science, New York, USA.

# Apêndice A

## Modelo do sistema cardiovascular

### A.1 Parâmetros dos modelos

Tabela A.1: Parâmetros para o modelo de elastância variável.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$T$	período cardíaco	1,0	Hz	
Átrio direito				
$E_{A,ra}$	valor máximo para a elastância	0,06	mmHg/mL	[88]
$E_{B,ra}$	valor basal para a elastância	0,07	mmHg/mL	[88]
$T_{c,ra}$	tempo de duração da contração	$0,17T$	s	[88]
$T_{r,ra}$	tempo de duração do relaxamento	$0,17T$	s	[88]
$t_{c,ra}$	início da contração	$0,8T$	s	[88]
$t_{r,ra}$	início do relaxamento	$0,97T$	s	[88]
Ventrículo direito				
$E_{A,rv}$	valor máximo para a elastância	0,55	mmHg/mL	[88]
$E_{B,rv}$	valor basal para a elastância	0,05	mmHg/mL	[88]
$T_{c,rv}$	tempo de duração da contração	$0,3T$	s	[88]
$T_{r,rv}$	tempo de duração do relaxamento	$0,15T$	s	[88]
Átrio esquerdo				
$E_{A,la}$	valor máximo para a elastância	0,07	mmHg/mL	[88]
$E_{B,la}$	valor basal para a elastância	0,09	mmHg/mL	[88]
$T_{c,la}$	tempo de duração da contração	$0,17T$	s	[88]
$T_{r,la}$	tempo de duração do relaxamento	$0,17T$	<i>segundos</i>	[88]
$t_{c,la}$	início da contração	$0,8T$	s	[88]
$t_{r,la}$	início do relaxamento	$0,97T$	s	[88]
Ventrículo esquerdo				

*continua na próxima página*

*continuação da página anterior*

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$E_{A,lv}$	valor máximo para a elastância	2,95	mmHg/mL	[88]
$E_{B,lv}$	valor basal para a elastância	0,08	mmHg/mL	[88]
$T_{c,lv}$	tempo de duração da contração	$0,3T$	s	[88]
$T_{r,lv}$	tempo de duração do relaxamento	$0,15T$	s	[88]

Tabela A.2: Parâmetros para o modelo condensado do sistema cardiovascular.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
<b>Resistências</b>				
$R_{Trv}$	válvula tricúspide	$5,94 \times 10^{-5}$	mmHg.s/mL	[88]
$R_{Puv}$	válvula pulmonar	0,003	mmHg.s/mL	[88]
$R_{pa}$	artérias pulmonares	0,023	mmHg.s/mL	[144]
$R_{pp}$	capilares pulmonares	0,912	mmHg.s/mL	[144]
$R_{ps}$	desvio pulmonar	4,469	mmHg.s/mL	calculado
$R_{pv}$	veias pulmonares	$5,6 \times 10^{-3}$	mmHg.s/mL	[144]
$R_{Miv}$	válvula mitral	$8,9 \times 10^{-5}$	mmHg.s/mL	[88]
$R_{Aov}$	válvula aórtica	0,003	mmHg.s/mL	[88]
$R_{sa}$	artérias sistêmicas	0,06	mmHg.s/mL	[144]
$R_{sp}$	arteríolas e capilares esplâncnico	3,307	mmHg.s/mL	[144]
$R_{sv}$	veias circulação esplâncnica	0,038	mmHg.s/mL	[144]
$R_{ep}$	arteríolas/capil. extra-esplâncnico	3,352	mmHg.s/mL	[144]
$R_{ev}$	veias circulação extra-esplâncnica	0,04	mmHg.s/mL	[144]
$R_{mp}$	arteríolas e capilares musculares	4,48	mmHg.s/mL	[144]
$R_{mv}$	veias circulação muscular	0,05	mmHg.s/mL	[144]
$R_{bp}$	arteríolas e capilares cerebrais	6,57	mmHg.s/mL	[144]
$R_{bv}$	veias circulação do cérebro	0,075	mmHg.s/mL	[144]
$R_{hp}$	arteríolas e capilares do coração	19,71	mmHg.s/mL	[144]
$R_{hv}$	veias circulação do cérebro	0,224	mmHg.s/mL	[144]
$R_{vc}$	veia cava	0,025	mmHg.s/mL	[17]
<b>Complacências</b>				
$C_{pa}$	artérias pulmonares	0,76	mL/mmHg	[144]
$C_{pp}$	capilares pulmonares	5,8	mL/mmHg	[144]
$C_{pv}$	veias pulmonares	25,37	mL/mmHg	[144]
$C_{sa}$	artérias sistêmicas	0,28	mL/mmHg	[144]
$C_{sp}$	arteríolas e capilares esplâncnico	2,05	mL/mmHg	[144]
$C_{sv}$	veias circulação esplâncnica	61,11	mL/mmHg	[144]
$C_{ep}$	arteríolas/capil. extra-esplâncnico	0,668	mL/mmHg	[144]
$C_{ev}$	veias circulação extra-esplâncnica	20,0	mL/mmHg	[144]

*continua na próxima página*

continuação da página anterior

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$C_{mp}$	arteríolas e capilares musculares	0,525	mL/mmHg	[144]
$C_{mv}$	veias circulação muscular	15,71	mL/mmHg	[144]
$C_{bp}$	arteríolas e capilares cerebrais	0,358	mL/mmHg	[144]
$C_{bv}$	veias da circulação do cérebro	10,71	mL/mmHg	[144]
$C_{hp}$	arteríolas e capilares do coração	0,119	mL/mmHg	[144]
$C_{hv}$	veias circulação do cérebro	3,57	mL/mmHg	[144]
$C_{vc}$	veia cava	10,0	mL/mmHg	[17]
Volumes na pressão de referência $P_{ex}$ ( <i>Unstressed volume</i> )				
$V_{unra}$	átrio direito	4,0	mL	[88]
$V_{unrv}$	ventrículo direito	10,0	mL	[88]
$V_{unpa}$	artérias pulmonares	0,0	mL	[144]
$V_{unpp}$	capilares pulmonares	123,0	mL	[144]
$V_{unpv}$	veias pulmonares	120,0	mL	[144]
$V_{unla}$	átrio esquerdo	4,0	mL	[88]
$V_{unlv}$	ventrículo esquerdo	5,0	mL	[88]
$V_{unsa}$	artérias sistêmicas	0,0	mL	[144]
$V_{unsp}$	arteríolas/capil. esplâncnico	274,0	mL	[144]
$V_{unsv}$	veias circulação esplâncnica	1121,0	mL	[144]
$V_{unep}$	arteríolas/capil. extra-esplâncnico	134,64	mL	[144]
$V_{unev}$	veias circulação extra-esplâncnica	550,0	mL	[144]
$V_{unmp}$	arteríolas e capilares musculares	105,8	mL	[144]
$V_{unmv}$	veias circulação muscular	432,14	mL	[144]
$V_{unbp}$	arteríolas e capilares cerebrais	72,13	mL	[144]
$V_{unbv}$	veias da circulação do cérebro	294,64	mL	[144]
$V_{unhp}$	arteríolas e capilares do coração	24,0	mL	[144]
$V_{unhv}$	veias circulação do cérebro	98,21	mL	[144]
$V_{unvc}$	veia cava	130,0	mL	[17]
Inertâncias				
$L_{Trv}$	válvula tricúspide	0,00005	mmHg·s <sup>2</sup> /mL	[32]
$L_{Puv}$	válvula pulmonar	0,000206	mmHg·s <sup>2</sup> /mL	[32]
$L_{pa}$	artérias pulmonares	$0,18 \times 10^{-3}$	mmHg·s <sup>2</sup> /mL	[144]
$L_{pv}$	veias pulmonares	0,0	mmHg·s <sup>2</sup> /mL	[88]
$L_{Miv}$	válvula mitral	$8,9 \times 10^{-5}$	mmHg·s <sup>2</sup> /mL	[32]
$L_{Aov}$	válvula aórtica	$4,16 \times 10^{-4}$	mmHg·s <sup>2</sup> /mL	[32]
$L_{sa}$	artérias sistêmicas	$0,22 \times 10^{-3}$	mmHg·s <sup>2</sup> /mL	[144]
$L_{vc}$	veia cava	0,0	mmHg·s <sup>2</sup> /mL	-
Outros				
$P_{ex}$	pressão externa	0,0	mmHg	-

## A.2 Condição inicial

Tabela A.3: Condição inicial para o modelo do sistema cardiovascular.

Variável de estado	Apelido	Definição	Valor	Unidade
$x_{c,1}$	$P_{ra}$	pressão no átrio direito	5,998	mmHg
$x_{c,2}$	$V_{ra}$	volume no átrio direito	56,159	ml
$x_{c,3}$	$Q_{trv}$	fluxo na válvula tricúspide	49,754	ml/s
$x_{c,4}$	$P_{rv}$	pressão no ventrículo direito	6,138	mmHg
$x_{c,5}$	$V_{rv}$	volume no ventrículo direito	129,710	ml
$x_{c,6}$	$Q_{puv}$	fluxo na válvula pulmonar	0,0	ml/s
$x_{c,7}$	$P_{pa}$	pressão nas artérias pulmonares	12,413	mmHg
$x_{c,8}$	$V_{pa}$	volume nas artérias pulmonares	9,434	ml
$x_{c,9}$	$Q_{pa}$	fluxo nas artérias pulmonares	4,479	ml/s
$x_{c,10}$	$P_{pp}$	pressão nos capilares pulmonares	12,312	mmHg
$x_{c,11}$	$V_{pp}$	volume nos capilares pulmonares	194,411	ml
$x_{c,12}$	$Q_{pp}$	fluxo nos capilares pulmonares	36,408	ml/s
$x_{c,13}$	$Q_{ps}$	desvio pulmonar	0,743	ml/s
$x_{c,14}$	$P_{pv}$	pressão nas veias pulmonares	8,992	mmHg
$x_{c,15}$	$V_{pv}$	volume nas veias pulmonares	348,124	ml
$x_{c,16}$	$Q_{pv}$	fluxo nas veias pulmonares	-24,923	ml/s
$x_{c,17}$	$P_{la}$	pressão no átrio esquerdo	9,040	mmHg
$x_{c,18}$	$V_{la}$	volume no átrio esquerdo	63,144	ml
$x_{c,19}$	$Q_{miv}$	fluxo na válvula mitral	0,0	ml/s
$x_{c,20}$	$P_{lv}$	pressão no ventrículo esquerdo	9,132	mmHg
$x_{c,21}$	$V_{lv}$	volume no ventrículo esquerdo	119,146	ml
$x_{c,22}$	$Q_{aov}$	fluxo na válvula aórtica	0,0	ml/s
$x_{c,23}$	$P_{sa}$	pressão nas artérias sistêmicas	81,256	mmHg
$x_{c,24}$	$V_{pa}$	volume nas artérias sistêmicas	22,752	ml
$x_{c,25}$	$Q_{pa}$	fluxo nas artérias sistêmicas	5,221	ml/s
$x_{c,26}$	$P_c$	pressão arteríolas/capilares sistêmicos	80,943	mmHg
$x_{c,27}$	$V_{sp}$	volume arteríolas/capilares circ. esplâncnica	440,333	ml
$x_{c,28}$	$Q_{spi}$	fluxo de entrada das arteríolas esplâncnica	-15,882	ml/s
$x_{c,29}$	$Q_{sp}$	fluxo de saída nos capilares circ. esplâncnica	22,180	ml/s
$x_{c,30}$	$P_{sv}$	pressão nas veias esplâncnica	7,594	mmHg
$x_{c,31}$	$V_{sv}$	volume nas veias esplâncnica	1585,083	ml
$x_{c,32}$	$Q_{sv}$	fluxo nas veias esplâncnica	15,055	ml/s
$x_{c,33}$	$V_{ep}$	volume arteríolas/capilares extra-esplâncnica	188,710	ml
$x_{c,34}$	$Q_{epi}$	fluxo de entrada das arteríolas extra-esplâncnica	8,439	ml/s
$x_{c,35}$	$Q_{ep}$	fluxo de saída nos capilares extra-esplâncnica	20,842	ml/s
$x_{c,36}$	$P_{ev}$	pressão nas veias extra-esplâncnica	7,579	mmHg
$x_{c,37}$	$V_{ev}$	volume nas veias extra-esplâncnica	701,585	ml
$x_{c,38}$	$Q_{ev}$	fluxo nas veias extra-esplâncnica	13,928	ml/s
$x_{c,39}$	$V_{mp}$	volume arteríolas/capilares dos músculos	148,295	ml
$x_{c,40}$	$Q_{mpi}$	fluxo de entrada das arteríolas dos músculos	6,632	ml/s

*continua na próxima página*

continuação da página anterior

Variável de estado	Apelido	Definição	Valor	Unidade
$x_{c,41}$	$Q_{mp}$	fluxo de saída nos capilares dos músculos	16,379	ml/s
$x_{c,42}$	$P_{mv}$	pressão nas veias dos músculos	7,563	mmHg
$x_{c,43}$	$V_{mv}$	volume nas veias dos músculos	550,960	ml
$x_{c,44}$	$Q_{mv}$	fluxo nas veias dos músculos	10,824	ml/s
$x_{c,45}$	$V_{bp}$	volume arteríolas/capilares do cérebro	101,108	ml
$x_{c,46}$	$Q_{bpi}$	fluxo de entrada das arteríolas do cérebro	4,519	ml/s
$x_{c,47}$	$Q_{bp}$	fluxo de saída nos capilares do cérebro	11,166	ml/s
$x_{c,48}$	$P_{bv}$	pressão nas veias do cérebro	7,583	mmHg
$x_{c,49}$	$V_{bv}$	volume nas veias do cérebro	375,857	ml
$x_{c,50}$	$Q_{bv}$	fluxo nas veias do cérebro	7,482	ml/s
$x_{c,51}$	$V_{hp}$	volume arteríolas/capilares do coração	33,632	ml
$x_{c,52}$	$Q_{hpi}$	fluxo de entrada das arteríolas do coração	1,513	ml/s
$x_{c,53}$	$Q_{hp}$	fluxo de saída nos capilares do coração	3,722	ml/s
$x_{c,54}$	$P_{hv}$	pressão nas veias do coração	7,579	mmHg
$x_{c,55}$	$V_{hv}$	volume nas veias do coração	125,268	ml
$x_{c,56}$	$Q_{hv}$	fluxo nas veias do coração	2,488	ml/s
$x_{c,57}$	$P_{vc}$	pressão na veia cava	7,022	mmHg
$x_{c,58}$	$V_{vc}$	volume da veia cava	200,221	ml
$x_{c,59}$	$Q_{vc}$	fluxo na veia cava	40,951	ml/s

### A.3 Estrutura do sistema de equações

#### A.3.1 Matriz do sistema cardiovascular $\mathbf{A}_c^{n+1,k}$

Elementos que não dependem do estado das válvulas cardíacas. As entradas destacadas na cor vermelho sofrem modificações através dos mecanismos de controle, detalhado no Capítulo 4.

$$\begin{aligned}
 a_{1,1} &= 1 & a_{1,2} &= -E_{ra}(\tilde{t}_{n+1}) & a_{1,3} &= \alpha \|x_{c,1}^{n+1,k}\| & a_{1,59} &= -\alpha \|x_{c,1}^{n+1,k}\| \\
 a_{2,2} &= 1/\Delta t & a_{2,3} &= 1 & a_{2,59} &= -1 \\
 a_{3,1} &= -1 & a_{3,3} &= L_{trv}/\Delta t + R_{trv} & a_{3,4} &= 1 \\
 a_{4,4} &= 1 & a_{4,5} &= -E_{rv}(\tilde{t}_{n+1}) \\
 a_{5,3} &= -1 & a_{5,5} &= 1/\Delta t & a_{5,6} &= 1 \\
 a_{6,4} &= -1 & a_{6,6} &= L_{puv}/\Delta t + R_{puv} & a_{6,7} &= 1 \\
 a_{7,7} &= C_{pa} & a_{7,8} &= -1; \\
 a_{8,6} &= -1 & a_{8,8} &= 1/\Delta t & a_{8,9} &= 1 \\
 a_{9,7} &= -1 & a_{9,9} &= L_{pa}/\Delta t + R_{pa} & a_{9,10} &= 1
 \end{aligned}$$

continua na próxima página

continuação da página anterior

$$\begin{array}{lll}
a_{10,10} = C_{pp} & a_{10,11} = -1 & \\
a_{11,9} = -1 & a_{11,11} = 1/\Delta t & a_{11,12} = 1 \\
a_{11,13} = 1 & & \\
a_{12,10} = -1 & a_{12,12} = L_{pp}/\Delta t + R_{pp} & a_{12,14} = 1 \\
a_{13,13} = R_{ps} & a_{13,10} = -1 & a_{13,14} = 1 \\
a_{14,14} = C_{pv} & a_{14,15} = -1 & \\
a_{15,12} = -1 & a_{15,13} = -1 & a_{15,15} = 1/\Delta t \\
a_{15,16} = 1 & & \\
a_{16,14} = -1 & a_{16,16} = L_{pv}/\Delta t + R_{pv} & a_{16,17} = 1 \\
a_{17,16} = -\alpha \|x_{c,17}^{n+1,k}\| & a_{17,17} = 1 & a_{17,18} = -E_{la}(\tilde{t}_{n+1}) \\
a_{18,16} = -1 & a_{18,18} = 1/\Delta t & a_{18,19} = 1 \\
a_{19,17} = -1 & a_{19,19} = L_{miv}/\Delta t + R_{miv} & a_{19,20} = 1 \\
a_{20,20} = 1 & a_{20,21} = E_{lw}(\tilde{t}_{n+1}) & \\
a_{21,19} = -1 & a_{21,21} = 1/\Delta t & a_{21,22} = 1 \\
a_{22,20} = -1 & a_{22,22} = L_{aov}/\Delta t + R_{aov} & a_{22,23} = 1 \\
a_{23,23} = C_{sa} & a_{23,24} = -1 & \\
a_{24,22} = -1 & a_{24,24} = 1/\Delta t & a_{24,25} = 1 \\
a_{25,23} = -1 & a_{25,25} = L_{sa}/\Delta t + R_{sa} & a_{25,26} = 1 \\
a_{26,25} = -1/\alpha_c & a_{26,26} = 1/\Delta t + \beta_c & a_{26,30} = -1/(\alpha_c R_{sp}) \\
a_{26,36} = -1/(\alpha_c R_{ep}) & a_{26,42} = -1/(\alpha_c R_{mp}) & a_{26,48} = -1/(\alpha_c R_{bp}) \\
a_{26,54} = -1/(\alpha_c R_{hp}) & & \\
a_{27,26} = C_{sp} & a_{27,27} = -1 & \\
a_{28,27} = 1/\Delta t & a_{28,28} = -1 & a_{28,29} = 1 \\
a_{29,29} = R_{sp} & a_{29,26} = -1 & a_{29,30} = 1 \\
a_{30,30} = C_{sv} & a_{30,31} = -1 & \\
a_{31,29} = -1 & a_{31,31} = 1/\Delta t & a_{31,32} = 1 \\
a_{32,32} = R_{sv} & a_{32,30} = -1 & a_{32,57} = 1 \\
a_{33,26} = C_{ep} & a_{33,33} = -1 & \\
a_{34,33} = 1/\Delta t & a_{34,34} = -1 & a_{34,35} = 1 \\
a_{35,35} = R_{ep} & a_{35,26} = -1 & a_{35,36} = 1 \\
a_{36,36} = C_{ev} & a_{36,37} = -1 & \\
a_{37,35} = -1 & a_{37,37} = 1/\Delta t & a_{37,38} = 1
\end{array}$$

continua na próxima página

continuação da página anterior

$$\begin{array}{lll}
a_{38,38} = R_{ev} & a_{38,36} = -1 & a_{38,57} = 1 \\
a_{39,26} = C_{mp} & a_{39,39} = -1 & \\
a_{40,39} = 1/\Delta t & a_{40,40} = -1 & a_{40,41} = 1 \\
a_{41,41} = R_{mp} & a_{41,26} = -1 & a_{41,42} = 1 \\
a_{42,42} = C_{mv} & a_{42,43} = -1 & \\
a_{43,41} = -1 & a_{43,43} = 1/\Delta t & a_{43,44} = 1 \\
a_{44,44} = R_{mv} & a_{44,42} = -1 & a_{44,57} = 1 \\
a_{45,26} = C_{bp} & a_{45,45} = -1 & \\
a_{46,45} = 1/\Delta t & a_{46,46} = -1 & a_{46,47} = 1 \\
a_{47,47} = R_{bp} & a_{47,26} = -1 & a_{47,48} = 1 \\
a_{48,48} = C_{bv} & a_{48,49} = -1 & \\
a_{49,47} = -1 & a_{49,49} = 1/\Delta t & a_{49,50} = 1 \\
a_{50,50} = R_{bv} & a_{50,48} = -1 & a_{50,57} = 1 \\
a_{51,26} = C_{hp} & a_{51,51} = -1 & \\
a_{52,51} = 1/\Delta t & a_{52,52} = -1 & a_{52,53} = 1 \\
a_{53,53} = R_{hp} & a_{53,26} = -1 & a_{53,54} = 1 \\
a_{54,54} = C_{hv} & a_{54,55} = -1 & \\
a_{55,53} = -1 & a_{55,55} = 1/\Delta t & a_{55,56} = 1 \\
a_{56,56} = R_{hv} & a_{56,54} = -1 & a_{56,57} = 1 \\
a_{57,57} = C_{vc} & a_{57,58} = -1 & \\
a_{58,32} = -1 & a_{58,38} = -1 & a_{58,44} = -1 \quad a_{58,50} = -1 \\
a_{58,56} = -1 & a_{58,58} = 1/\Delta t & a_{58,59} = 1 \\
a_{59,57} = -1 & a_{59,59} = L_{vc}/\Delta t + R_{vc} & a_{59,1} = 1.0
\end{array}$$

Onde

$$\begin{aligned}
\alpha_c &= C_{sp} + C_{ep} + C_{mp} + C_{bp} + C_{hp}, \\
\beta_c &= 1/(\alpha_c R_{sp}) + 1/(\alpha_c R_{ep}) + 1/(\alpha_c R_{mp}) + 1/(\alpha_c R_{bp}) + 1/(\alpha_c R_{hp}), \\
\tilde{t}_{n+1} &= \text{tempo relativo ao período cardíaco } T, \text{ isto é } \tilde{t}_{n+1} = \text{mod}(t_{n+1}, T).
\end{aligned}$$

Entradas de  $\mathbf{A}_c^{n+1,k}$  dependentes do estado das válvulas cardíacas.

$$a_{1,3} = \begin{cases} \alpha \|x_{c,1}^{n+1,k}\| & \text{se } x_{c,1}^{n+1,k} \geq x_{c,4}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,1}^{n+1,k} < x_{c,4}^{n+1,k} \end{cases} \quad a_{2,3} = \begin{cases} 1 & \text{se } x_{c,1}^{n+1,k} \geq x_{c,4}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,1}^{n+1,k} < x_{c,4}^{n+1,k} \end{cases}$$

$$a_{4,3} = \begin{cases} -\alpha \|x_{c,4}^{n+1,k}\| & \text{se } x_{c,1}^{n+1,k} \geq x_{c,4}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,1}^{n+1,k} < x_{c,4}^{n+1,k} \end{cases} \quad a_{5,3} = \begin{cases} -1 & \text{se } x_{c,1}^{n+1,k} \geq x_{c,4}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,1}^{n+1,k} < x_{c,4}^{n+1,k} \end{cases}$$

$$a_{4,6} = \begin{cases} \alpha \|x_{c,4}^{n+1,k}\| & \text{se } x_{c,4}^{n+1,k} \geq x_{c,7}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,4}^{n+1,k} < x_{c,7}^{n+1,k} \end{cases} \quad a_{5,6} = \begin{cases} 1 & \text{se } x_{c,4}^{n+1,k} \geq x_{c,7}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,4}^{n+1,k} < x_{c,7}^{n+1,k} \end{cases}$$

$$a_{8,6} = \begin{cases} -1 & \text{se } x_{c,4}^{n+1,k} \geq x_{c,7}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,4}^{n+1,k} < x_{c,7}^{n+1,k} \end{cases}$$

$$a_{17,19} = \begin{cases} \alpha \|x_{c,17}^{n+1,k}\| & \text{se } x_{c,17}^{n+1,k} \geq x_{c,20}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,17}^{n+1,k} < x_{c,20}^{n+1,k} \end{cases} \quad a_{18,19} = \begin{cases} 1 & \text{se } x_{c,17}^{n+1,k} \geq x_{c,20}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,17}^{n+1,k} < x_{c,20}^{n+1,k} \end{cases}$$

$$a_{20,19} = \begin{cases} -\alpha \|x_{c,20}^{n+1,k}\| & \text{se } x_{c,17}^{n+1,k} \geq x_{c,20}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,17}^{n+1,k} < x_{c,20}^{n+1,k} \end{cases} \quad a_{21,19} = \begin{cases} -1 & \text{se } x_{c,17}^{n+1,k} \geq x_{c,20}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,17}^{n+1,k} < x_{c,20}^{n+1,k} \end{cases}$$

$$a_{20,22} = \begin{cases} \alpha \|x_{c,20}^{n+1,k}\| & \text{se } x_{c,20}^{n+1,k} \geq x_{c,23}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,20}^{n+1,k} < x_{c,23}^{n+1,k} \end{cases} \quad a_{21,22} = \begin{cases} 1 & \text{se } x_{c,20}^{n+1,k} \geq x_{c,23}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,20}^{n+1,k} < x_{c,23}^{n+1,k} \end{cases}$$

$$a_{24,22} = \begin{cases} -1 & \text{se } x_{c,20}^{n+1,k} \geq x_{c,23}^{n+1,k} \\ 0 & \text{se } x_{c,20}^{n+1,k} < x_{c,23}^{n+1,k} \end{cases}$$

### A.3.2 Vetor de estados do sistema cardiovascular $\mathbf{x}_c^{n+1,k+1}$

Vide Tabela A.3.

### A.3.3 Vetor termo independente $\mathbf{b}_c^n$

As entradas destacadas na cor verde sofrem influências do modelo da mecânica pulmonar, segundo explicado no Capítulo 3.

$$\begin{aligned}
 b_{c,1} &= P_{ex} - E_{ra}(\tilde{t}_{n+1})V_{unra} \\
 b_{c,2} &= x_{c,2}^n/\Delta t \\
 b_{c,3} &= x_{c,3}^n L_{trv}/\Delta t \\
 b_{c,4} &= P_{ex} - E_{rv}(\tilde{t}_{n+1})V_{unrv} \\
 b_{c,5} &= x_{c,5}^n/\Delta t \\
 b_{c,6} &= x_{c,6}^n L_{puv}/\Delta t \\
 b_{c,7} &= C_{pa}P_{exp} - V_{unpa} \\
 b_{c,8} &= x_{c,8}^n/\Delta t \\
 b_{c,9} &= x_{c,9}^n L_{pa}/\Delta t \\
 b_{c,10} &= C_{pp}P_{exp} - V_{unpp} \\
 b_{c,11} &= x_{c,11}^n/\Delta t \\
 b_{c,12} &= x_{c,12}^n L_{pp}/\Delta t \\
 b_{c,13} &= 0 \\
 b_{c,14} &= C_{pv}P_{exp} - V_{unpv} \\
 b_{c,15} &= x_{c,15}^n/\Delta t \\
 b_{c,16} &= x_{c,16}^n L_{pv}/\Delta t \\
 b_{c,17} &= P_{ex} - E_{la}(\tilde{t}_{n+1})V_{unla} \\
 b_{c,18} &= x_{c,18}^n/\Delta t \\
 b_{c,19} &= x_{c,19}^n L_{miv}/\Delta t \\
 b_{c,20} &= P_{ex} - E_{lv}(\tilde{t}_{n+1})V_{unlv} \\
 b_{c,21} &= x_{c,21}^n/\Delta t \\
 b_{c,22} &= x_{c,22}^n L_{aov}/\Delta t \\
 b_{c,23} &= C_{sa}P_{ex} - V_{unsa}
 \end{aligned}$$

*continua na próxima página*

continuação da página anterior

$$\begin{aligned}b_{c,24} &= x_{c,24}^n / \Delta t \\b_{c,25} &= x_{c,25}^n L_{sa} / \Delta t \\b_{c,26} &= x_{c,26} / \Delta t - Q_{he} / \alpha_c + \frac{d}{dt} P_{ex} \\b_{c,27} &= C_{sp} P_{ex} - V_{unsp} \\b_{c,28} &= x_{c,28}^n / \Delta t \\b_{c,29} &= 0 \\b_{c,30} &= C_{sv} P_{ex} - V_{unsv} \\b_{c,31} &= x_{c,31}^n / \Delta t \\b_{c,32} &= 0 \\b_{c,33} &= C_{ep} P_{ex} - V_{unep} \\b_{c,34} &= x_{c,34} / \Delta t \\b_{c,35} &= 0 \\b_{c,36} &= C_{ev} P_{ex} - V_{unev} \\b_{c,37} &= x_{c,37} / \Delta t \\b_{c,38} &= 0 \\b_{c,39} &= C_{mp} P_{ex} - V_{unmp} \\b_{c,40} &= x_{c,40} / \Delta t \\b_{c,41} &= 0 \\b_{c,42} &= C_{mv} P_{ex} - V_{unmv} \\b_{c,43} &= x_{c,43} / \Delta t \\b_{c,44} &= 0 \\b_{c,45} &= C_{bp} P_{ex} - V_{unbp} \\b_{c,46} &= x_{c,46} / \Delta t \\b_{c,47} &= 0 \\b_{c,48} &= C_{bv} P_{ex} - V_{unbv} \\b_{c,49} &= x_{c,49}^n / \Delta t\end{aligned}$$

continua na próxima página

*continuação da página anterior*

$$b_{c,50} = 0$$

$$b_{c,51} = C_{hp}P_{ex} - V_{unhp}$$

$$b_{c,52} = x_{c,52}/\Delta t$$

$$b_{c,53} = 0$$

$$b_{c,54} = C_{hv}P_{ex} - V_{unhv}$$

$$b_{c,55} = x_{c,55}/\Delta t$$

$$b_{c,56} = 0$$

$$b_{c,57} = C_{vc}P_{ex} - V_{unvc}$$

$$b_{c,58} = x_{c,58}/\Delta t$$

$$b_{c,59} = x_{59}L_{vc}/\Delta t$$

Onde

$$P_{exp} = \gamma_c(P_1 + U_t)$$

e  $\gamma_c$  é o fator de conversão kPa para mmHg,  $P_1 + U_t$  é a variação de pressão do compartimento alveolar.

# Apêndice B

## Modelo do sistema respiratório

### B.1 Parâmetros para o modelo do pH

Tabela B.1: Parâmetros para o modelo do pH.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$K_{a,CO}$	constante de equilíbrio	$7,9433 \times 10^{-7}$	mol/L	[21]
$K_{a,Pr}$	constante de equilíbrio	$5,0119 \times 10^{-8}$	mol/L	[21]
$[NaOH]_0$	concentração de hidróxido de sódio	$45,2 \times 10^{-3}$	mol/L	[21]
$[HPr]_0$	total de proteínas no sangue	$39,8 \times 10^{-3}$	mol/L	[21]
$\epsilon_{pH}$	critério de convergência	$1,0 \times 10^{-20}$	-	[20]
$[H^+]^0$	condição inicial para equação (3.72)	$1,0 \times 10^{-6}$	mol/L	[20]

### B.2 Parâmetros para as curvas de dissociação

Tabela B.2: Parâmetros para as funções de dissociação de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$\alpha_{CO_2}^{Eri}$	solubilidade do CO <sub>2</sub> nos eritrócitos	0,195	mmol/L/kPa	[21]
$\alpha_{CO_2}^{Pla}$	solubilidade do CO <sub>2</sub> no plasma	0,23	mmol/L/kPa	[21]
$\alpha_{O_2}$	solubilidade do O <sub>2</sub> no plasma	$9,83 \times 10^{-3}$	mmol/L/kPa	[21]
$c_{Hb}$	conc. de hemoglobina no sangue	9,0	mmol/L	[21]
$c_{Hb}^{Eri}$	conc. de hemoglobina nas hemácias	21	mmol/L	[21]
$x_{Hbf}$	fração de hemoglobina fetal	0,0	-	[21]
$x_{HbCO_2}$	fração de hemoglobina ligada a CO	0,005	-	[21]
$x_{Hi}$	fração de hemoglobina tipo A e A2	0,005	-	[21]
$c_{DPG}$	concentração de difosfoglicerato	5,01	mmol/L	[21]

*continua na próxima página*

*continuação da página anterior*

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$T_b$	temperatura do sangue	37	°C	
$\epsilon_{CO_2}$	critério de convergência	$1,0 \times 10^{-10}$	-	[20]

### B.3 Parâmetros para o modelo do pulmão

Tabela B.3: Parâmetros para o modelo do sistema pulmonar.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$P_{atm}$	pressão atmosférica padrão	101,3	kPa	[21]
$A_{U_t}$	amplitude da pressão pleural	0,2	kPa	[21]
$A_{U_m}$	amplitude pressão externa	0,0	kPa	[21]
$T_R$	período respiratório basal	5,0	s	[21]
$R_0$	resistência ao fluxo de ar	0,01521	kPa×s/L	[21]
$R_1$	resistência ao fluxo de ar alvéolos	0,002	kPa×s/L	[21]
$C_0$	complacência comp. transporte	0,03	L/kPa	[21]
$C_1$	complacência comp. alvéolos	1,3	L/kPa	[21]
$V_{00}$	volume basal comp. transporte	0,1	L	[21]
$V_{01}$	volume basal comp. alvéolos	2,7	L	[21]
$\kappa_{CO_2}$	permeabilidade hemato pulmonar	$30,456 \times 10^{-3}$	mol/L	estimado
$\kappa_{O_2}$	permeabilidade hemato pulmonar	$1,296 \times 10^{-3}$	mol/L	estimado
$f_{e,CO_2}$	fração de $CO_2$ no ar	0,0	L/L	[21]
$f_{e,O_2}$	fração de $O_2$ no ar	0,2012	L/L	[21]
$U_m$	respirador artificial	0,0	kPa	-
$U_t$	pressão da pleura	$A_{U_t} \sin(2\pi t/T_R) + 0.2A_{U_t}$	kPa	estimado

### B.4 Parâmetros para o sistema respiratório

Tabela B.4: Parâmetros para o modelo do sistema respiratório.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
Permeabilidade da membrana alvéolo-capilar				
$\kappa_{CO_2}$	permeabilidade ao $CO_2$	30,456	mmol/L	estimado
$\kappa_{O_2}$	permeabilidade ao $O_2$	1,296	mmol/L	estimado
Produção de $CO_2$ na condição de repouso				
$M_{s,CO_2}$	tecido esplâncnico	0,0543564	mmol/s	estimado
$M_{e,CO_2}$	tecido extra-esplâncnico	0,0510636	mmol/s	estimado
$M_{m,CO_2}$	tecido muscular	0,0401436	mmol/s	estimado
$M_{b,CO_2}$	tecido cerebral	0,0273672	mmol/s	estimado
$M_{h,CO_2}$	músculo cardíaco	0,0182196	mmol/s	estimado

*continua na próxima página*

continuação da página anterior

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
Consumo de O <sub>2</sub> na condição de repouso				
$M_{s,O_2}$	tecido esplâncnico	0,06471	mmol/s	estimado
$M_{e,O_2}$	tecido extra-esplâncnico	0,06079	mmol/s	estimado
$M_{m,O_2}$	tecido muscular	0,04779	mmol/s	estimado
$M_{b,O_2}$	tecido cerebral	0,3258	mmol/s	estimado
$M_{h,O_2}$	miocárdio	0,02169	mmol/s	estimado
Volumes dos tecidos biológicos				
$V_{t,sp}$	tecido esplâncnico	3,19	L	[20]
$V_{t,ep}$	tecido extra-esplâncnico	23,238	L	[20]
$V_{t,mp}$	tecido muscular	26,773	L	[20]
$V_{t,bp}$	tecido cerebral	1,3	L	[20]
$V_{t,hp}$	músculo cardíaco	0,307	L	[20]

## B.5 Condição inicial para o sistema respiratório

Tabela B.5: Condição inicial para o modelo do sistema respiratório.

Variável de estado	Apelido	Definição	Valor	Unidade
$x_{r,1}$	$P_{pv,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nas veias pulmonares	5,089	kPa
$x_{r,2}$	$P_{pv,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nas veias pulmonares	12,704	kPa
$x_{r,3}$	$P_{la,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> no átrio esquerdo	5,108	kPa
$x_{r,4}$	$P_{la,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> no átrio esquerdo	5,108	kPa
$x_{r,5}$	$P_{lv,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> no ventrículo esquerdo	5,121	kPa
$x_{r,6}$	$P_{lv,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> no ventrículo esquerdo	12,659	kPa
$x_{r,7}$	$P_{sa,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nas artérias sistêmicas	5,135	kPa
$x_{r,8}$	$P_{sa,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nas artérias sistêmicas	12,646	kPa
$x_{r,9}$	$P_{sp,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> na circ. esplâncnica	6,788	kPa
$x_{r,10}$	$P_{sp,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> na circ. esplâncnica	4,859	kPa
$x_{r,11}$	$P_{sv,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nas veias esplâncnica	6,785	kPa
$x_{r,12}$	$P_{sv,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nas veias esplâncnica	4,892	kPa
$x_{r,13}$	$P_{ep,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> na circ. extra-esplâncnica	6,802	kPa
$x_{r,14}$	$P_{ep,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> na circ. extra-esplâncnica	4,871	kPa
$x_{r,15}$	$P_{ev,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nas veias extra-esplâncnica	6,803	kPa
$x_{r,16}$	$P_{ev,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nas veias extra-esplâncnica	4,896	kPa
$x_{r,17}$	$P_{mp,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nos músculos	6,817	kPa
$x_{r,18}$	$P_{mp,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nos músculos	4,879	kPa
$x_{r,19}$	$P_{mv,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nas veias musculares	6,818	kPa
$x_{r,20}$	$P_{mv,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nas veias musculares	4,899	kPa
$x_{r,21}$	$P_{bp,CO_2}$	pressão CO <sub>2</sub> no cérebro	6,788	kPa

continua na próxima página

continuação da página anterior

Variável de estado	Apelido	Definição	Valor	Unidade
$x_{r,22}$	$P_{bp,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> no cérebro	4,846	kPa
$x_{r,23}$	$P_{bv,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nas veias cerebrais	6,785	kPa
$x_{r,24}$	$P_{bv,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nas veias cerebrais	4,891	kPa
$x_{r,25}$	$P_{hp,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> no miocárdio	8,783	kPa
$x_{r,26}$	$P_{hp,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> no miocárdio	3,278	kPa
$x_{r,27}$	$P_{hv,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nas veias do coração	8,772	kPa
$x_{r,28}$	$P_{hv,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nas veias do coração	3,346	kPa
$x_{r,29}$	$P_{vc,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> na veia cava	6,889	kPa
$x_{r,30}$	$P_{vc,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> na veia cava	4,797	kPa
$x_{r,31}$	$P_{ra,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> no átrio direito	6,889	kPa
$x_{r,32}$	$P_{ra,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> no átrio direito	4,797	kPa
$x_{r,33}$	$P_{rv,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> no ventrículo direito	6,889	kPa
$x_{r,34}$	$P_{rv,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> no ventrículo direito	4,797	kPa
$x_{r,35}$	$P_{pa,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nas artérias pulmonares	6,889	kPa
$x_{r,36}$	$P_{pa,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nas artérias pulmonares	4,797	kPa
$x_{r,37}$	$P_{pp,CO_2}$	pressão de CO <sub>2</sub> nos capilares pulmonares	5,025	kPa
$x_{r,38}$	$P_{pp,O_2}$	pressão de O <sub>2</sub> nos capilares pulmonares	14,187	kPa
$x_{r,39}$	$f_{0,CO_2}$	fração de CO <sub>2</sub> no pulmão espaço morto	0,047	L/L
$x_{r,40}$	$f_{0,O_2}$	fração de O <sub>2</sub> no pulmão espaço morto	0,143	L/L
$x_{r,41}$	$f_{1,CO_2}$	fração de CO <sub>2</sub> no ar dos alvéolos	0,049	L/L
$x_{r,42}$	$f_{1,O_2}$	fração de O <sub>2</sub> no ar dos alvéolos	0,140	L/L

## B.6 Estrutura do sistema de equações

### B.6.1 Matriz do modelo do pulmão $A_p$ e $b_p^n$

$$\begin{bmatrix} 1 + \frac{\Delta t}{R_0 C_0} + \frac{\Delta t}{R_1 C_0} & -\frac{\Delta t}{R_1 C_0} \\ -\frac{\Delta t}{R_1 C_1} & 1 + \frac{\Delta t}{R_1 C_1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} P_0^{n+1} \\ P_1^{n+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_0^n + \frac{\Delta t}{R_0 C_0} U_m^{n+1} + \frac{\Delta t}{R_1 C_0} U_t^{n+1} \\ P_1^n - \frac{\Delta t}{R_1 C_1} U_t^{n+1} \end{bmatrix}$$

A condição inicial adotada foi  $P_0^0 = 0,367$  e  $P_1^0 = 0,366$ .

### B.6.2 Matriz do sistema respiratório $A_r^{n+1,k}$

Os termos na cor azul são provenientes da solução do sistema cardiovascular, em verde dependem do modelo da mecânica pulmonar e em vermelho podem sofrer ajustes do sistema de controle.

$$\begin{aligned} a_{1,1} &= V_{pv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{1,2} &= V_{pv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k})/\Delta t \\ a_{2,1} &= V_{pv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{2,2} &= V_{pv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k})/\Delta t \end{aligned}$$

continua na próxima página

continuação da página anterior

$$\begin{aligned}
a_{3,3} &= V_{la}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k})/\Delta t & a_{3,4} &= V_{la}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{4,3} &= V_{la}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k})/\Delta t & a_{4,4} &= V_{la}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{5,5} &= V_{lv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{5,6} &= V_{lv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{6,5} &= V_{lv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{6,6} &= V_{lv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{7,7} &= V_{sa}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k})/\Delta t & a_{7,8} &= V_{sa}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{8,7} &= V_{sa}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k})/\Delta t & a_{8,8} &= V_{sa}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{9,9} &= [V_{sp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) + V_{t,sp} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{9,10} &= [V_{sp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) + V_{t,sp} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{10,9} &= [V_{sp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) + V_{t,sp} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{10,10} &= [V_{sp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) + V_{t,sp} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{11,11} &= V_{sv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{11,12} &= V_{sv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{12,11} &= V_{sv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{12,12} &= V_{sv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{13,13} &= [V_{ep}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k}) + V_{t,ep} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{13,14} &= [V_{ep}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k}) + V_{t,ep} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{14,13} &= [V_{ep}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k}) + V_{t,ep} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{14,14} &= [V_{ep}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k}) + V_{t,ep} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{15,15} &= V_{ev}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k})/\Delta t & a_{15,16} &= V_{ev}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{16,15} &= V_{ev}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k})/\Delta t & a_{16,16} &= V_{ev}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{17,17} &= [V_{mp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k}) + V_{t,mp} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{17,18} &= [V_{mp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k}) + V_{t,mp} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{18,17} &= [V_{mp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k}) + V_{t,mp} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{18,18} &= [V_{mp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k}) + V_{t,mp} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{19,19} &= V_{mv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{19,20} &= V_{mv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{20,19} &= V_{mv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{20,20} &= V_{mv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{21,21} &= [V_{bp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k}) + V_{t,bp} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{21,22} &= [V_{bp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k}) + V_{t,bp} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{22,21} &= [V_{bp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k}) + V_{t,bp} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{22,22} &= [V_{bp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k}) + V_{t,bp} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{23,23} &= V_{bv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{23,24} &= V_{bv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{24,23} &= V_{bv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{24,24} &= V_{bv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{25,25} &= [V_{hp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k}) + V_{t,hp} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{25,26} &= [V_{hp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k}) + V_{t,hp} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{26,25} &= [V_{hp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k}) + V_{t,hp} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})]/\Delta t & a_{26,26} &= [V_{hp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k}) + V_{t,hp} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})]/\Delta t \\
a_{27,27} &= V_{hv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{27,28} &= V_{hv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{28,27} &= V_{hv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{28,28} &= V_{hv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{29,29} &= V_{vc}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k})/\Delta t & a_{29,30} &= V_{vc}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{30,29} &= V_{vc}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k})/\Delta t & a_{25,25} &= V_{vc}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{31,31} &= V_{ra}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k})/\Delta t & a_{31,32} &= V_{ra}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{32,31} &= V_{ra}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k})/\Delta t & a_{32,32} &= V_{ra}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{33,33} &= V_{rv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{33,34} &= V_{rv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{34,33} &= V_{rv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{34,34} &= V_{rv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{33,33} &= V_{rv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{33,34} &= V_{rv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{34,33} &= V_{rv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})/\Delta t & a_{34,34} &= V_{rv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{35,35} &= V_{pa}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k})/\Delta t & a_{35,36} &= V_{pa}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{36,35} &= V_{pa}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k})/\Delta t & a_{36,36} &= V_{pa}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{37,37} &= V_{pp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k})/\Delta t + \kappa_{CO_2} & a_{37,38} &= V_{pp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{37,41} &= -\kappa_{CO_2} (\bar{P}_1^{n+1} + U_t^{n+1}) & a_{38,37} &= V_{pp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k})/\Delta t \\
a_{38,38} &= V_{pp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k})/\Delta t + \kappa_{O_2} & a_{38,42} &= -\kappa_{O_2} (\bar{P}_1^{n+1} + U_t^{n+1}) \\
a_{39,39} &= 1/\Delta t + K_1^{n+1} + K_2^{n+1} & a_{39,41} &= -K_2^{n+1} \\
a_{40,40} &= 1/\Delta t + K_1^{n+1} + K_2^{n+1} & a_{40,42} &= -K_2^{n+1}
\end{aligned}$$

continua na próxima página

continuação da página anterior

$$\begin{aligned}
 a_{41,39} &= -K_3^{n+1} & a_{41,41} &= 1/\Delta t + K_3^{n+1} + K_4^{n+1} \kappa_{CO_2} (\tilde{P}_1^{n+1} + U_t^{n+1}) \\
 a_{41,37} &= -K_4^{n+1} \kappa_{CO_2} & a_{42,40} &= -K_3^{n+1} \\
 a_{42,42} &= 1/\Delta t + K_3^{n+1} + K_4^{n+1} \kappa_{O_2} (\tilde{P}_1^{n+1} + U_t^{n+1}) & a_{42,38} &= -K_4^{n+1} \kappa_{O_2}
 \end{aligned}$$

Onde

$$\begin{aligned}
 K_1^{n+1} &= \mathcal{RTI}_+(U_m^{n+1} + P_{atm} - \tilde{P}_0^{n+1})/(\alpha_r R_0 \tilde{P}_0^{n+1} (\tilde{P}_0^{n+1} C_0 + \tilde{V}_{00})), \\
 K_2^{n+1} &= \mathcal{RTI}_+(U_t^{n+1} + \tilde{P}_1^{n+1} - \tilde{P}_0^{n+1})/(\alpha_r R_1 \tilde{P}_0^{n+1} (\tilde{P}_0^{n+1} C_0 + \tilde{V}_{00})), \\
 K_3^{n+1} &= \mathcal{RTI}_+(\tilde{P}_0^{n+1} + U_t^{n+1} - \tilde{P}_1^{n+1})/(\alpha_r R_1 (\tilde{P}_1^{n+1} + U_t^{n+1}) (\tilde{P}_1^{n+1} C_1 + \tilde{V}_{01})), \\
 K_4^{n+1} &= \mathcal{RT}/((\tilde{P}_1^{n+1} + U_t^{n+1}) (\tilde{P}_1 C_1 + \tilde{V}_{01}))
 \end{aligned}$$

e  $\alpha_r$  é um fator de conversão de concentração de  $mol/L$  para  $L/L$ ,  $\alpha_r = 22.4L/mol$ .

Sendo os termos  $\tilde{V}_{00} = V_{00} - C_0 P_{atm}$  e  $\tilde{V}_{01} = V_{01} - C_1 P_{atm}$ .

Para contornar problemas numéricos, o consumo de oxigênio segue a regra

$$\tilde{M}_{i,O_2} = M_{i,O_2} \frac{\varphi_{t,O_2}(\mathbf{P}^{n+1,k})}{\beta_r + \varphi_{t,O_2}(\mathbf{P}^{n+1,k})}, \quad i \in \{s, e, m, b, h\} \quad (B.1)$$

e o valor escolhido foi  $\beta = 0.001$ , cujo valor não provoca interferências significativas e evita que a concentração de  $O_2$  vá para zero.

### B.6.3 Vetor de estados do sistema respiratório $\mathbf{x}_r^{n+1,k+1}$

Vide Tabela B.5.

### B.6.4 Vetor termo independente $\mathbf{b}_r^n$

$$\begin{aligned}
b_{r,1} &= \begin{cases} Q_{pp}^{n+1} \varphi_{CO_2}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k}) + Q_{ps}^{n+1} \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) - (Q_{pp}^{n+1} + Q_{ps}^{n+1}) \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) \\ - Q_{pv}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k})) + V_{pv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) P_{pv,CO_2}^n / \Delta t \\ + V_{pv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) P_{pv,O_2}^n / \Delta t \end{cases} \quad \text{se } Q_{pv}^{n+1} \leq 0 \\
& \begin{cases} Q_{pp}^{n+1} \varphi_{CO_2}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k}) + Q_{ps}^{n+1} \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) - (Q_{pp}^{n+1} + Q_{ps}^{n+1}) \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) \\ + V_{pv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) P_{pv,CO_2}^n / \Delta t + V_{pv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) P_{pv,O_2}^n / \Delta t \end{cases} \quad \text{se } Q_{pv}^{n+1} > 0 \\
b_{r,2} &= \begin{cases} Q_{pp}^{n+1} \varphi_{O_2}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k}) + Q_{ps}^{n+1} \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) - (Q_{pp}^{n+1} + Q_{ps}^{n+1}) \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) \\ - Q_{pv}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k})) + V_{pv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) P_{pv,CO_2}^n / \Delta t \\ + V_{pv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) P_{pv,O_2}^n / \Delta t \end{cases} \quad \text{se } Q_{pv}^{n+1} \leq 0 \\
& \begin{cases} Q_{pp}^{n+1} \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k}) + Q_{ps}^{n+1} \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) - (Q_{pp}^{n+1} + Q_{ps}^{n+1}) \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) \\ + V_{pv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) P_{pv,CO_2}^n / \Delta t + V_{pv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) P_{pv,O_2}^n / \Delta t \end{cases} \quad \text{se } Q_{pv}^{n+1} > 0 \\
b_{r,3} &= \begin{cases} Q_{pv}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k})) + V_{la}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) P_{la,CO_2}^n / \Delta t \\ + V_{la}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) P_{la,O_2}^n / \Delta t \end{cases} \quad \text{se } Q_{pv}^{n+1} \geq 0 \\
& \begin{cases} V_{la}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) P_{la,CO_2}^n / \Delta t + V_{la}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) P_{la,O_2}^n / \Delta t \end{cases} \quad \text{se } Q_{pv}^{n+1} < 0 \\
b_{r,4} &= \begin{cases} Q_{pv}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k})) + V_{la}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) P_{la,CO_2}^n / \Delta t \\ + V_{la}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) P_{la,O_2}^n / \Delta t \end{cases} \quad \text{se } Q_{pv}^{n+1} \geq 0 \\
& \begin{cases} V_{la}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) P_{la,CO_2}^n / \Delta t + V_{la}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) P_{la,O_2}^n / \Delta t \end{cases} \quad \text{se } Q_{pv}^{n+1} < 0 \\
b_{r,5} &= Q_{mi}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k})) + V_{lv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k}) P_{lv,CO_2}^n / \Delta t \\
& + V_{lv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k}) P_{lv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,6} &= Q_{mi}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{la}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k})) + V_{lv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k}) P_{lv,CO_2}^n / \Delta t \\
& + V_{lv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k}) P_{lv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,7} &= Q_{av}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k})) + V_{sa}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) P_{sa,CO_2}^n / \Delta t \\
& + V_{sa}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) P_{sa,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,8} &= Q_{av}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{lv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k})) + V_{sa}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) P_{sa,CO_2}^n / \Delta t \\
& + V_{sa}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) P_{sa,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,9} &= Q_{spi}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})) + [V_{sp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) + V_{t,sp} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})] P_{sp,CO_2}^n / \Delta t \\
& + [V_{sp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) + V_{t,sp} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})] P_{sp,O_2}^n / \Delta t + M_{s,CO_2} \\
b_{r,10} &= Q_{spi}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})) + [V_{sp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) + V_{t,sp} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})] P_{sp,CO_2}^n / \Delta t \\
& + [V_{sp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) + V_{t,sp} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k})] P_{sp,O_2}^n / \Delta t - \tilde{M}_{s,O_2} \\
b_{r,11} &= Q_{sv}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k})) + V_{sv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k}) P_{sv,CO_2}^n / \Delta t \\
& + V_{sv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k}) P_{sv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,12} &= Q_{sv}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sp}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k})) + V_{sv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k}) P_{sv,CO_2}^n / \Delta t \\
& + V_{sv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k}) P_{sv,O_2}^n / \Delta t
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
b_{r,13} &= Q_{epi}^{n+1}(\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})) + [V_{ep}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k}) + V_{t,ep} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})] P_{ep,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ [V_{ep}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k}) + V_{t,ep} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})] P_{ep,O_2}^n / \Delta t + M_{e,CO_2} \\
b_{r,14} &= Q_{epi}^{n+1}(\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})) + [V_{ep}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k}) + V_{t,ep} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})] P_{ep,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ [V_{ep}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k}) + V_{t,ep} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})] P_{ep,O_2}^n / \Delta t - \tilde{M}_{e,O_2} \\
b_{r,15} &= Q_{epi}^{n+1}(\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})) + V_{ev}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k}) P_{ev,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{ev}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k}) P_{ev,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,16} &= Q_{epi}^{n+1}(\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{ep}^{n+1,k})) + V_{ev}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k}) P_{ev,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{ev}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k}) P_{ev,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,17} &= Q_{mpi}^{n+1}(\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})) + [V_{mp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k}) + V_{t,mp} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})] P_{mp,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ [V_{mp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k}) + V_{t,mp} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})] P_{mp,O_2}^n / \Delta t + M_{m,CO_2} \\
b_{r,18} &= Q_{mpi}^{n+1}(\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})) + [V_{mp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k}) + V_{t,mp} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})] P_{mp,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ [V_{mp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k}) + V_{t,mp} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{mp}^{n+1,k})] P_{mp,O_2}^n / \Delta t - \tilde{M}_{m,O_2} \\
b_{r,19} &= Q_{mpi}^{n+1}(\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k})) + V_{mv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k}) P_{mv,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{mv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k}) P_{mv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,20} &= Q_{mpi}^{n+1}(\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k})) + V_{mv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k}) P_{mv,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{mv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k}) P_{mv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,21} &= Q_{bpi}^{n+1}(\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})) + [V_{bp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k}) + V_{t,bp} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})] P_{bp,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ [V_{bp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k}) + V_{t,bp} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})] P_{bp,O_2}^n / \Delta t + M_{b,CO_2} \\
b_{r,22} &= Q_{bpi}^{n+1}(\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})) + [V_{bp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k}) + V_{t,bp} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})] P_{bp,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ [V_{bp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k}) + V_{t,bp} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{bp}^{n+1,k})] P_{bp,O_2}^n / \Delta t - \tilde{M}_{b,CO_2} \\
b_{r,23} &= Q_{bpi}^{n+1}(\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k})) + V_{bv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k}) P_{bv,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{bv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k}) P_{bv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,24} &= Q_{bpi}^{n+1}(\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k})) + V_{bv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k}) P_{bv,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{bv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k}) P_{bv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,25} &= Q_{bpi}^{n+1}(\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})) + [V_{hp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k}) + V_{t,hp} J_{t(1,1)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})] P_{hp,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ [V_{hp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k}) + V_{t,hp} J_{t(1,2)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})] P_{hp,O_2}^n / \Delta t + M_{h,CO_2} \\
b_{r,26} &= Q_{bpi}^{n+1}(\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})) + [V_{hp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k}) + V_{t,hp} J_{t(2,1)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})] P_{hp,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ [V_{hp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k}) + V_{t,hp} J_{t(2,2)}(\mathbf{P}_{hp}^{n+1,k})] P_{hp,O_2}^n / \Delta t - \tilde{M}_{h,O_2} \\
b_{r,27} &= Q_{hp}^{n+1}(\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k})) + V_{hv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k}) P_{hv,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{hv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k}) P_{hv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,28} &= Q_{hp}^{n+1}(\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k})) + V_{hv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k}) P_{hv,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{hv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k}) P_{hv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,29} &= Q_{sv}^{n+1} \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k}) + Q_{ev}^{n+1} \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k}) + Q_{mv}^{n+1} \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k}) \\
&+ Q_{bv}^{n+1} \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k}) + Q_{hv}^{n+1} \varphi_{hv,CO_2}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k}) - \sum_i Q_i^{n+1} \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k}) \\
&+ V_{vc}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k}) P_{vc,CO_2}^n / \Delta t + V_{vc}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k}) P_{vc,O_2}^n / \Delta t
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
b_{r,30} &= Q_{sv}^{n+1} \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{sv}^{n+1,k}) + Q_{ev}^{n+1} \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{ev}^{n+1,k}) + Q_{mv}^{n+1} \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{mv}^{n+1,k}) \\
&+ Q_{bv}^{n+1} \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{bv}^{n+1,k}) + Q_{hv}^{n+1} \varphi_{hv,O_2}(\mathbf{P}_{hv}^{n+1,k}) - \sum_i Q_i^{n+1} \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k}) \\
&+ V_{vc}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k}) P_{vc,CO_2}^n / \Delta t + V_{vc}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k}) P_{vc,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,31} &= Q_{vc}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k})) + V_{ra}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k}) P_{ra,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{ra}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k}) P_{ra,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,32} &= Q_{vc}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{vc}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k})) + V_{ra}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k}) P_{ra,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{ra}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k}) P_{ra,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,33} &= Q_{rv}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})) + V_{rv}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k}) P_{rv,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{rv}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k}) P_{rv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,34} &= Q_{rv}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{ra}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k})) + V_{rv}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k}) P_{rv,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{rv}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k}) P_{rv,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,35} &= Q_{pv}^{n+1} (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k})) + V_{pa}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) P_{pa,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{pa}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) P_{pa,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,36} &= Q_{pv}^{n+1} (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{rv}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k})) + V_{pa}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) P_{pa,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{pa}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) P_{pa,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,37} &= (Q_{pa}^{n+1} - Q_{ps}^{n+1}) (\varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,CO_2}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k})) + V_{pp}^{n+1} J_{b(1,1)}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k}) P_{pp,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{pp}^{n+1} J_{b(1,2)}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k}) P_{pp,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,38} &= (Q_{pa}^{n+1} - Q_{ps}^{n+1}) (\varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pa}^{n+1,k}) - \varphi_{b,O_2}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k})) + V_{pp}^{n+1} J_{b(2,1)}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k}) P_{pp,CO_2}^n / \Delta t \\
&+ V_{pp}^{n+1} J_{b(2,2)}(\mathbf{P}_{pp}^{n+1,k}) P_{pp,O_2}^n / \Delta t \\
b_{r,39} &= f_{0,CO_2}^n / \Delta t + K_1^{n+1} f_{e,CO_2} \\
b_{r,40} &= f_{0,O_2}^n / \Delta t + K_1^{n+1} f_{e,O_2} \\
b_{r,41} &= f_{1,CO_2}^n / \Delta t \\
b_{r,42} &= f_{1,O_2}^n / \Delta t
\end{aligned}$$

Onde

$$\sum_i Q_i^{n+1}, \quad i \in \{sv, ev, mv, bv, hv\}.$$

Os termos relativos às entradas  $b_{r,1}$  a  $b_{r,4}$  apresentam dependência do sinal do fluxo de sangue pulmonar. No caso do fluxo ser negativo a equação (3.22) não é válida.

## B.7 Código em Fortran para as curvas de dissociação e pH

```
1 !-----
2 ! Arquivo: Dissociacao.f90
3 !
4 ! Finalidade:
5 ! Calcular as concentracoes de CO2 e O2 no sangue e nos tecidos em funcao
6 ! das pressoes parciais e as derivadas das funcoes concentracao em funcao
7 ! da pressao parcial dos gases CO2 e O2 dissolvido no sangue e nos tecidos.
8 ! Alem disso calcular a saturacao de O2 na hemoglobina e o pH no sangue.
9 ! Este codigo eh parte integrante da implementacao computacional do sistema
10 ! cardiovascular e respiratorio do HeMoLab. As funcoes e o metodos aqui
11 ! implementados estao descrito na dissertação de Tine Guldager
12 ! Christiansen e Claus Draebj de 1996 pag. 59 (secoes 4.4.1) e pag. 74
13 ! (secao 5.1.2, 5.2.2) e o anexo A2, pags. 139 a 153.
14 !
15 MODULE Dissociacao
16 IMPLICIT NONE
17 SAVE           ! Garante a consistencia dos parametros em ambiente HPF.
18
19 !-----
20 ! Parametros gerais.
21 !-----
22 INTEGER, PARAMETER :: CO2 = 1, O2 = 2
23
24 !-----
25 ! Parametros para o modelo de pH (Retirado do livro de J.T. Ottesen, pag. 230,
26 ! tabela 8.3).
27 !-----
28 REAL(KIND=8) :: cna = 45.2e-3           ! NaOH em [ mol/l ].
29 REAL(KIND=8) :: cpro = 39.8e-3         ! [HPr]0 em [ mol/l ].
30 REAL(KIND=8), PARAMETER :: Ka1 = 7.9433e-7   ! KaCO em [ mol/l ].
31 REAL(KIND=8), PARAMETER :: Ka2 = 5.0119e-8   ! KaPr em [ mol/l ].
32
33 !-----
34 ! Parametros para as funcoes de dissociacao (Retirados da implementacao dos
35 ! autores pag. 139 e 153, anexo 2).
36 !-----
37 REAL(KIND=8), PARAMETER :: aplaco2 = 0.230   ! [ mmol / ( litro * kPa ) ].
38 REAL(KIND=8), PARAMETER :: aeryco2 = 0.195   ! [ mmol / ( litro * kPa ) ].
39 REAL(KIND=8) :: cHb = 9.0                 ! [ mmol / litro ].
40 REAL(KIND=8) :: cHbEry = 21.0             ! [ mmol / litro ].
41 REAL(KIND=8) :: ksi = 9.0 / 21.0
42 REAL(KIND=8) :: cDPG = 5.01               ! [ mmol / litro ].
```

```

43 REAL(KIND=8), PARAMETER :: ao2 = 0.00983           ! [ mmol / ( litro * kPa ) ].
44 REAL(KIND=8) :: xHi = 0.005                       ! hemoglobina tipo A e A2.
45 REAL(KIND=8) :: xHbf = 0.0                       ! hemoglobina fetal.
46 REAL(KIND=8) :: xHbco = 0.005                   ! carboxihemoglobina.
47 REAL(KIND=8) :: T = 37.0                          ! [ graus celsius ].
48
49 !-----
50 ! Controle de acesso as subrotinas e funcoes.
51 !-----
52 PUBLIC :: pH, cB, cT, sO2, dcdp, dcTdp, set        ! Acessivel por codigos externos.
53 PRIVATE :: gH, dgHdz, dgHdc, H, dpHdc1           ! Modelo do pH.
54 PRIVATE :: alog, pKpla, pHery, pKery, cPlasma, cEry, uphiCO2, d_phidc, cCO2, a, x0
55 PRIVATE :: xx, hh, Th, y, ucO2, dsdp, dsdpH, dphi1Tdp1, dphi1dp1, dphi1dp2
56 PRIVATE :: dphi2dp1, dphi2dp2, dphidpH, dphi1TdpH
57
58 CONTAINS
59 !-----
60 ! Subrotinas e funcoes publicas.
61 !-----
62 ! Esta subrotina calcula o do plasma pH com base no valor da concentracao de
63 ! CO2 no sangue.
64 !
65 ! PARAMETROS DE ENTRADA:
66 !   c_in   - concentracao de CO2 no sangue em [ mmol / litro ].
67 !   param  - Argumento OPCIONAL: vetor de parametros do tipo REAL(KIND=8),
68 !           DIMENSION(9) contendo a sequencia ( cna, cpro, cHb, cHbEry,
69 !           cDPG, xHi, xHbf, xHbco, T ) cuja descricao se encontra nas linhas
70 !           31 a 51 deste codigo.
71 !
72 ! PARAMETROS DE SAIDA:
73 !   ph_out - pH do sangue.
74 !-----
75 SUBROUTINE pH ( ph_out, c_in, param )
76   REAL(KIND=8), INTENT(OUT) :: ph_out
77   REAL(KIND=8), INTENT(IN)  :: c_in
78   REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(9), OPTIONAL :: param
79
80   IF( PRESENT( param ) ) CALL set( param )
81
82   ph_out = -LOG10( H( c_in / 1000.0 ) )           ! Eq. (M14), pag. 74.
83 END SUBROUTINE pH
84
85 !-----
86 ! Esta subrotina calcula a concentracao total dos gases dissolvido no sangue

```

```

87  ! (plasma+eritrocitos).
88  !
89  ! PARAMETROS DE ENTRADA:
90  !   p           - Um vetor de dois componentes que armazena os valores de pressao
91  !                 parcial dos gases.
92  !                 * p(1) => valor da pressao parcial do gas carbonico em [kPa]
93  !                 * p(2) => valor da pressao parcial do gas oxigenio em [kPa]
94  !                 + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2).
95  !   c0          - Argumento OPCIONAL: concentracao de gas carbonico da iteracao
96  !                 anterior ou do passo de tempo anterior.
97  !                 + Tipo de dado -> REAL(KIND=8).
98  !   param       - Argumento OPCIONAL: vetor de parametros do tipo REAL(KIND=8),
99  !                 DIMENSION(9) contendo a sequencia ( cna, cpro, cHb, cHbEry,
100 !                 cDPG, xHi, xHbf, xHbco, T ) cuja descricao se encontra nas
101 !                 linhas 31 a 51 deste codigo.
102 !
103 ! PARAMETROS DE SAIDA:
104 !   c           - Um vetor de dois componentes que armazena os valores das
105 !                 concentracoes dos gases.
106 !                 * c(1) => valor da concentracao do CO2 no sangue [mmol/litro]
107 !                 * c(2) => valor da concentracao do O2 no sangue [mmol/litro]
108 !                 + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2).
109 !
110 SUBROUTINE cB( c, p, c0, param )
111     REAL(KIND=8), INTENT(OUT), DIMENSION(2) :: c
112     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
113     REAL(KIND=8), INTENT(IN), OPTIONAL :: c0
114     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(9), OPTIONAL :: param
115     REAL(KIND=8) :: oldc = 22., pH_
116
117     IF( PRESENT( c0 ) ) oldc = c0
118     IF( PRESENT( param ) ) CALL set( param )
119
120     c(CO2) = cCO2( p, oldc )
121     CALL pH( pH_, c(CO2) )
122     c(O2) = ucO2( p, pH_ )
123 END SUBROUTINE cB
124
125 !
126 ! Esta subrotina calcula a concentracao total dos gases dissolvido no tecido
127 ! biologico.
128 !
129 ! PARAMETROS DE ENTRADA:
130 !   p           - Um vetor de dois componentes que armazena os valores de pressao

```

```

131 !           parcial dos gases.
132 !           * p(1) => valor da pressao parcial do gas carbonico (CO2) em [kPa]
133 !           * p(2) => valor da pressao parcial do gas oxigenio (O2) em [kPa].
134 !           + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2).
135 !   param   - Argumento OPCIONAL: vetor de parametros do tipo REAL(KIND=8),
136 !           DIMENSION(8) contendo a sequencia ( cna, cpro, cHb, cHbEry, cDPG,
137 !           xHi, xHbf, xHbco, T ) cuja descricao se encontra nas linhas 31
138 !           a 51 deste codigo.
139 !
140 ! PARAMETROS DE SAIDA:
141 !   c       - Um vetor de dois componentes que armazena os valores das
142 !           concentracoes dos gases.
143 !           * c(1) => valor da concentracao do CO2 no tecido [ mmol / litro ]
144 !           * c(2) => valor da concnetracao do O2 no tecido [ mmol / litro ]
145 !           + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2).
146 !-----
147 SUBROUTINE cT( c, p, param )
148     REAL(KIND=8), INTENT(OUT), DIMENSION(2) :: c
149     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
150     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(9), OPTIONAL :: param
151     REAL(KIND=8) :: pH_
152     REAL(KIND=8), DIMENSION(2) :: cBlood
153
154     IF( PRESENT( param ) ) CALL set( param )
155
156     CALL cB( cBlood, p )
157     CALL pH( pH_, cBlood(1) )
158     c(CO2) = cPlasma( p, pH_ )
159     c(O2)  = ao2 * p(O2)
160 END SUBROUTINE cT
161
162 !-----
163 ! Esta funcao calcula a saturacao da hemoglobina pelo oxigenio.
164 !
165 ! PARAMETROS DE ENTRADA:
166 !   p       - Um vetor de dois componentes que armazena os valores de pressao
167 !           parcial dos gases.
168 !           * p(1) => valor da pressao parcial do gas carbonico (CO2) em [kPa]
169 !           * p(2) => valor da pressao parcial do gas oxigenio (O2) em [kPa]
170 !           + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2).
171 !   pH_     - valor do pH do sangue.
172 !   param   - Argumento OPCIONAL: vetor de parametros do tipo REAL(KIND=8),
173 !           DIMENSION(9) contendo a sequencia ( cna, cpro, cHb, cHbEry, cDPG,
174 !           xHi, xHbf, xHbco, T ) cuja descricao se encontra nas linhas 31

```

```

175      !           a 51 deste codigo.
176      !
177      ! VALOR DE RETORNO:
178      !   sO2      - Fracao de hemoglobina combinada com o gas oxigenio.
179      !-----
180      REAL(KIND=8) FUNCTION sO2( p, pH_, param )
181          REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
182          REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(9), OPTIONAL :: param
183          REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
184
185          IF( PRESENT( param ) ) CALL set( param )
186
187          sO2 = 1.0 / ( 1.0 + EXP( -y(p, pH_) ) )           ! Equacao (M23), pag. 75.
188          RETURN
189      END FUNCTION sO2
190
191      !-----
192      ! Esta subrotina calcula as derivadas parciais das concentracoes em funcao
193      ! das pressoes parciais dos gases no sangue
194      !
195      ! PARAMETROS DE ENTRADA:
196      !   p           - Um vetor de dois componentes que armazena os valores de pressao
197      !                 parcial dos gases.
198      !                 * p(1) => valor da pressao parcial do gas carbonico (CO2) em [kPa]
199      !                 * p(2) => valor da pressao parcial do gas oxigenio (O2) em [kPa].
200      !                 + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2).
201      !   param      - Argumento OPCIONAL: vetor de parametros do tipo REAL(KIND=8),
202      !                 DIMENSION(9) contendo a sequencia ( cna, cpro, cHb, cHbEry, cDPG,
203      !                 xHi, xHbf, xHbco, T ) cuja descricao se encontra nas linhas 31
204      !                 a 51 deste codigo.
205      !
206      ! PARAMETROS DE SAIDA:
207      !   dcdp_      - Uma matriz 2x2 contendo a Jacobiana das funcoes de dissociacao
208      !                 dos gases no sangue.
209      !                 + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2,2).
210      !-----
211      SUBROUTINE dcdp( dcdp_, p, param )
212          REAL(KIND=8), INTENT(OUT), DIMENSION(2,2) :: dcdp_
213          REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
214          REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(9), OPTIONAL :: param
215          REAL(KIND=8), DIMENSION(2) :: c, ddpH
216          REAL(KIND=8) :: pH_, dpHdc, A_, B_
217
218          IF( PRESENT( param ) ) CALL set( param )

```

```

219
220      CALL cB( c, p )
221      CALL pH( pH_, c(1) )
222      CALL dphidpH( p, pH_, ddpH )
223      CALL dpHdc1( c(1), dpHdc )
224      A_ = 1.0 / ( ddpH(CO2) * dpHdc - 1.0 )
225      B_ = A_ * ( ddpH(O2) * dpHdc )
226      dcdp_(CO2, CO2) = -dphi1dp1( p, pH_ ) * A_
227      dcdp_(CO2, O2 ) = -( dphi1dp2(p, pH_) * A_ )
228      dcdp_( O2, CO2) = dphi2dp1(p, pH_) - dphi1dp1(p, pH_) * B_
229      dcdp_( O2, O2 ) = dphi2dp2(p, pH_) - dphi1dp2(p, pH_) * B_
230      END SUBROUTINE dcdp
231
232      !-----
233      ! Esta subrotina calcula as derivadas parciais das concentracoes em funcao
234      ! das pressoes parciais dos gases nos tecidos.
235      !
236      ! PARAMETROS DE ENTRADA:
237      !   p           - Um vetor de dois componentes que armazena os valores de pressao
238      !                 parcial dos gases.
239      !                 * p(1) => valor da pressao parcial do gas carbonico (CO2) em [kPa]
240      !                 * p(2) => valor da pressao parcial do gas oxigenio (O2) em [kPa].
241      !                 + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2).
242      !   param        - Argumento OPCIONAL: vetor de parametros do tipo REAL(KIND=8),
243      !                 DIMENSION(9) contendo a sequencia ( cna, cpro, cHb, cHbEry, cDPG,
244      !                 xHi, xHbf, xHbco, T ) cuja descricao se encontra nas linhas 31
245      !                 a 51 deste codigo.
246      !
247      ! PARAMETROS DE SAIDA:
248      !   dcTdp_       - Uma matriz 2x2 contendo a Jacobiana das funcoes de dissociacao
249      !                 dos gases no tecido.
250      !                 + Tipo de dado -> REAL(KIND=8), DIMENSION(2,2).
251      !-----
252      SUBROUTINE dcTdp( dcTdp_, p, param )
253          REAL(KIND=8), INTENT(OUT), DIMENSION(2,2) :: dcTdp_
254          REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
255          REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(9), OPTIONAL :: param
256          REAL(KIND=8), DIMENSION(2) :: c
257          REAL(KIND=8) :: dpHdc, pH_, A_
258
259          IF( PRESENT( param ) ) CALL set( param )
260
261          CALL cT( c, p )
262          CALL pH( pH_, c(CO2) )

```

```

263      CALL dpHdc1( c(CO2), dpHdc )
264      A_ = 1.0 / ( dphi1TdpH( p, pH_) * dpHdc - 1.0 )
265      dcTdp_(CO2, CO2) = -dphi1Tdp1( p, pH_ ) * A_
266      dcTdp_(CO2, O2 ) = 0
267      dcTdp_( O2, CO2) = 0
268      dcTdp_( O2, O2 ) = aO2
269      END SUBROUTINE dcTdp
270
271      !-----
272      ! Esta subrotina ajusta alguns dos parametros do modelo.
273      !
274      ! PARAMETROS DE ENTRADA:
275      ! param - Argumento OPCIONAL: vetor de parametros do tipo REAL(KIND=8),
276      !          DIMENSION(9) contendo a sequencia ( cna, cpro, cHb, cHbEry, cDPG,
277      !          xHi, xHbf, xHbco, T ) cuja descricao se encontra nas linhas 31
278      !          a 51 deste codigo.
279      !
280      ! PARAMETROS DE SAIDA:
281      ! - inexistente.
282      !-----
283      SUBROUTINE set( param )
284      REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(9) :: param
285
286      cna = param(1)           ! NaOH no sangue [ mol / litro ].
287      cpro = param(2)         ! "Proteinates" [ mol / litro ].
288      cHb = param(3)         ! Hemoglobina no sangue [ mmol / litro ].
289      cHbEry = param(4)      ! Hb nos eritrocitos [ mmol / litro ].
290      cDPG = param(5)        ! Difosfoglicerato [ mmol / litro ].
291      xHi = param(6)         ! Hemoglobinas A e A2.
292      xHbf = param(7)        ! Hemoglobina fetal.
293      xHbco = param(8)       ! Hb combinada com CO.
294      T = param(9)           ! Temp. do sangue em [ graus celsius ].
295
296      ksi = cHb / cHbEry
297      END SUBROUTINE set
298
299      !-----
300      ! Funcoes utilitarias para o modelo de dissociacao do CO2 no sangue de
301      ! Siggaerd-Andersen.
302      !-----
303
304      ! Funcao para o calculo do antilogaritmo decimal.
305      REAL(KIND=8) FUNCTION alog( x )
306      REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: x

```

```

307     REAL(KIND=8), PARAMETER :: base = 10.0
308
309     alog = base ** x
310     RETURN
311 END FUNCTION alog
312
313 ! Equacao (M21), pag. 74, **** modificada *****
314 REAL(KIND=8) FUNCTION pKpla( pH_ )
315     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
316
317 ! Funcao original
318 ! pKpla = 6.125 - LOG10( 1.0 + alog( pH - 8.7 ) ) + aplaco2 * p(CO2)
319 ! Livro de Ottosen, J.T. (Eq. 8.45), pag. 228
320 pKpla = 6.125 - LOG10( 1.0 + alog( pH_ - 8.7 ) )
321     RETURN
322 END FUNCTION pKpla
323
324 ! Equacao (M20), pag. 74.
325 REAL(KIND=8) FUNCTION pHery( p, pH_ )
326     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
327     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
328
329     pHery = 7.19 + 0.77 * ( pH_ - 7.4 ) + 0.035 * ( 1.0 - ( sO2(p, pH_ ) ) )
330     RETURN
331 END FUNCTION pHery
332
333 ! Equacao (M19), pag. 74.
334 REAL(KIND=8) FUNCTION pKery( p, pH_ )
335     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
336     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
337
338     pKery = 6.125 - LOG10( 1.0 + alog( pHery(p, pH_) - 7.84 - 0.06 * sO2(p,
339         pH_) ) )
340     RETURN
341 END FUNCTION pKery
342
343 ! Equacao (M18), pag. 74.
344 REAL(KIND=8) FUNCTION cPlasma( p, pH_ )
345     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
346     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
347
348     cPlasma = aplaco2 * p(CO2) * ( 1.0 + alog( pH_ - pKpla(pH_) ) )
349     RETURN
350 END FUNCTION cPlasma

```

```

350
351 ! Equacao (M17), pag. 74.
352 REAL(KIND=8) FUNCTION cEry( p, pH_ )
353     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
354     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
355
356     cEry = aeryco2 * p(CO2) * ( 1.0 + alog( pHery(p, pH_) - pKery(p, pH_) ) )
357     RETURN
358 END FUNCTION cEry
359
360 ! Equacao (M16), pag. 74.
361 REAL(KIND=8) FUNCTION uphiCO2( p, pH_ )
362     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
363     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
364
365     uphiCO2 = cEry(p, pH_) * ksi + cPlasma(p, pH_) * (1.0 - ksi)
366     RETURN
367 END FUNCTION uphiCO2
368
369 ! Primitiva numerica para o metodo de Newton-Raphson, pag. 154.
370 REAL(KIND=8) FUNCTION d_phidc( c1, p, c )
371     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
372     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: c1, c
373     REAL(KIND=8), PARAMETER :: dc = 1e-9
374     REAL(KIND=8) :: pH_
375
376     CALL pH( pH_, c + dc )
377     d_phidc = ( uphiCO2(p, pH_) - c1 ) / dc
378     RETURN
379 END FUNCTION d_phidc
380
381 ! Newton-Raphson para encontrar o valor correto da concentracao de CO2 em
382 ! funcao das pressoes parciais dos gaseses CO2 e O2, dependente do pH que
383 ! por sua vez depende da propria solucao. O parametro c0 eh opcional e se
384 ! um valor nao for passado o metodo inicia com c0 = 22 mmol / l.
385 ! Detalhes na pag. 80, equacao (5.18) e anexo A2 pag. 154 ( codigo
386 ! original dos autores ).
387 REAL(KIND=8) FUNCTION cCO2( p, c0 )
388     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
389     REAL(KIND=8), INTENT(IN), OPTIONAL :: c0
390     REAL(KIND=8), PARAMETER :: epsilon = 1e-10
391     REAL(KIND=8) :: c = 22, dc, pH_, c1, error
392     INTEGER :: i = 100
393

```

```

394     IF( PRESENT(c0) ) c = c0
395     CALL pH( pH_, c )
396     c1 = uphiCO2( p, pH_ )
397
398     DO i = 0, 100, 1
399         dc = ( c1 - c ) / ( d_phidc( c1, p, c ) - 1.0 )
400         error = ABS( dc )
401         IF( error < epsilon ) EXIT
402         c = c - dc
403         CALL pH( pH_, c )
404         c1 = uphiCO2( p, pH_ )
405     END DO
406
407     cCO2 = c
408     RETURN
409 END FUNCTION cCO2
410
411 !-----
412 ! Funcoes utilitarias para o modelo de dissociacao do O2 no sangue de
413 ! Siggaerd-Andersen.
414 !-----
415
416 ! Equacao (M28), pag. 75.
417 REAL(KIND=8) FUNCTION a( p, pH_ )
418     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
419     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
420
421     a = - 0.72 * ( pH_ - 7.4 ) + 0.09 * ( LOG(p(CO2) / 5.33) ) &
422         + ( 0.07 - 0.03 * xHbf ) * ( cDPG - 5.0 ) &
423         - 0.368 * xHbco - 0.174 * xHi - 0.28 * xHbf
424     RETURN
425 END FUNCTION a
426
427 ! Equacao (M27), pag. 75.
428 REAL(KIND=8) FUNCTION x0( p, pH_ )
429     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
430     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
431
432     x0 = 1.946 + a(p, pH_) + 0.055 * (T - 37.0)
433     RETURN
434 END FUNCTION x0
435
436 ! Equacao (M26), pag. 75.
437 REAL(KIND=8) FUNCTION xx( p )

```

```

438     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
439
440     xx = LOG( p(O2) )
441     RETURN
442 END FUNCTION xx
443
444 ! Equacao (M25), pag. 75.
445 REAL(KIND=8) FUNCTION hh( p, pH_ )
446     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
447     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
448
449     hh = 3.5 + a( p, pH_ )
450     RETURN
451 END FUNCTION hh
452
453 ! Parte 1/2 da equacao (M24), pag. 75.
454 REAL(KIND=8) FUNCTION Th( p, pH_ )
455     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
456     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
457
458     Th = TANH( 0.5343 * ( xx(p) - x0(p, pH_) ) )
459     RETURN
460 END FUNCTION Th
461
462 ! Parte 2/2 da equacao (M24), pag. 75.
463 REAL(KIND=8) FUNCTION y( p, pH_ )
464     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
465     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
466
467     y = 1.875 + xx(p) - x0(p, pH_) + hh(p, pH_) * Th(p, pH_)
468     RETURN
469 END FUNCTION y
470
471 ! Equacao (M22), pag. 74, **** MODIFICADA ****
472 REAL(KIND=8) FUNCTION ucO2( p, pH_ )
473     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
474     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
475     REAL(KIND=8) :: cHbfree
476
477     cHbfree = cHb * ( 1.0 - xHbco - xHi )
478     ucO2 = ao2 * p(O2) + cHbfree * sO2(p, pH_)
479     RETURN
480 END FUNCTION ucO2
481

```

```

482  !-----
483  ! Subrotinas e funcoes utilitarias para o calculo das jacobianas ( sangue e
484  ! tecidos ).
485  !-----
486
487  SUBROUTINE dsdp( p, pH_, x )
488      REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
489      REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
490      REAL(KIND=8), INTENT(OUT), DIMENSION(2) :: x
491      REAL(KIND=8) :: ey, n2, c2, ch
492
493      ey = EXP( -y( p, pH_ ) )
494      n2 = ( 1.0 + ey ) ** 2.0
495      c2 = COSH( 0.5343 * ( xx(p) - x0(p, pH_) ) ) ** 2.0
496      ch = hh( p, pH_ )
497
498      x(CO2) = ey / n2 * (0.09 / p(CO2) ) * (-1.0 + ch * (-0.5343 / c2) + Th(p,
          pH_))
499      x(O2) = ey / n2 / p(O2) * (1.0 + ch * 0.5343 / c2)
500  END SUBROUTINE dsdp
501
502  REAL(KIND=8) FUNCTION dsdpH( p, pH_ )
503      REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
504      REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
505      REAL(KIND=8) :: ey, n2, dThdpH
506
507      ey = EXP( -y( p, pH_ ) )
508      n2 = (1.0 + ey) ** 2.0
509      dThdpH = 0.72 * 0.5343 / ( COSH( 0.5343 * ( xx(p) - x0(p, pH_) ) ) ** 2.0
          )
510      dsdpH = ey / n2 * ( 0.72 + hh(p, pH_) * dThdpH + Th(p, pH_) * (-0.72) )
511  RETURN
512  END FUNCTION dsdpH
513
514  REAL(KIND=8) FUNCTION dphi1Tdp1( p, pH_ )
515      REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
516      REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
517      REAL(KIND=8) :: alogpla
518
519      alogpla = alog( pH_ - pKpla( pH_ ) )
520      dphi1Tdp1 = aplaco2 * ( 1.0 + alogpla )
521  RETURN
522  END FUNCTION dphi1Tdp1
523

```

```

524  REAL(KIND=8) FUNCTION dphildp1( p, pH_ )
525      REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
526      REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
527      REAL(KIND=8), DIMENSION(2) :: ds
528      REAL(KIND=8) :: dpHery, phery_, pkery_, so, alogph, dpKery, alogery,
          alogpla, dery, dplas
529
530      CALL dsdp( p, pH_, ds )
531      dpHery = -0.035 * ds(CO2)
532      phery_ = pHery( p, pH_ )
533      pkery_ = pKery( p, pH_ )
534      so = sO2( p, pH_ )
535      alogph = alog( phery_ - 7.84 - 0.06 * so )
536      dpKery = 0.095 * ds(CO2) / (1.0 + alogph) * alogph
537      alogery = alog( phery_ - pkery_ )
538      alogpla = alog( pH_ - pKpla(pH_ ) )
539      dery = aeryco2 * (1.0 + alogery + p(CO2) * LOG(10.0) * alog( phery_ -
          pkery_ ) * (dpHery - dpKery))
540      dplas = aplaco2 * (1.0 + alogpla)
541
542      dphildp1 = ksi * dery + (1.0 - ksi) * dplas
543      RETURN
544  END FUNCTION dphildp1
545
546  REAL(KIND=8) FUNCTION dphildp2( p, pH_ )
547      REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
548      REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
549      REAL(KIND=8), DIMENSION(2) :: ds
550      REAL(KIND=8) :: so, phery_, alogery, dpHery
551
552      CALL dsdp( p, pH_, ds )
553      so = sO2( p, pH_ )
554      phery_ = pHery( p, pH_ )
555      alogery = alog( phery_ - 7.84 - 0.06 * so )
556      dpHery = -0.035 * ds(O2)
557
558      dphildp2 = ksi * aeryco2 * p(CO2) * LOG(10.0) * alog( phery_ - pKery(p,
          pH_ ) ) * &
559          (dpHery + alogery / (1.0 + alogery) * ( dpHery - 0.06 * ds(O2) ) )
560      RETURN
561  END FUNCTION dphildp2
562
563  REAL(KIND=8) FUNCTION dphi2dp1( p, pH_ )
564      REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p

```

```

565     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
566     REAL(KIND=8), DIMENSION(2) :: dsdp_
567
568     CALL dsdp( p, pH_, dsdp_ )
569     dphi2dp1 = cHb * dsdp_(CO2)
570     RETURN
571 END FUNCTION dphi2dp1
572
573 REAL(KIND=8) FUNCTION dphi2dp2( p, pH_ )
574     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
575     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
576     REAL(KIND=8), DIMENSION(2) :: dsdp_
577
578     CALL dsdp( p, pH_, dsdp_ )
579     dphi2dp2 = aO2 + cHb * dsdp_(O2)
580     RETURN
581 END FUNCTION dphi2dp2
582
583 SUBROUTINE dphidpH( p, pH_, dphidpH_ )
584     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p
585     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
586     REAL(KIND=8), INTENT(OUT), DIMENSION(2) :: dphidpH_
587     REAL(KIND=8) :: ds, dpHery, phery_, alogph, dpKery, dcery, H_, dpKpla,
588         dcplas
589
589     ds = dsdpH( p, pH_ )
590     dpHery = 0.77 - 0.035 * ds
591     phery_ = pHery( p, pH_ )
592     alogph = alog( phery_ - 7.84 - 0.06 * sO2( p, pH_ ) )
593     dpKery = - alogph / ( 1.0 + alogph ) * ( dpHery - 0.06 * ds )
594     dcery = aeryco2 * p(CO2) * LOG(10.0) * alog( phery_ - pKery(p, pH_ ) ) * (
595         dpHery - dpKery )
596     H_ = alog( pH_ - 8.7 )
597     dpKpla = - H_ / ( 1.0 + H_ )
598     dcplas = aplaco2 * p(CO2) * LOG(10.0) * alog( pH_ - pKpla(pH_ ) ) * ( 1.0 -
599         dpKpla )
600
601     dphidpH_(CO2) = ksi * dcery + (1.0 - ksi) * dcplas
602     dphidpH_(O2) = cHb * ds
603     RETURN
604 END SUBROUTINE dphidpH
605
606 REAL(KIND=8) FUNCTION dphi1TdpH( p, pH_ )
607     REAL(KIND=8), INTENT(IN), DIMENSION(2) :: p

```

```

606     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: pH_
607     REAL(KIND=8) :: H_ , dpKpla
608
609     H_ = alog( pH_ - 8.7 )
610     dpKpla = - H_ / ( 1.0 + H_ )
611     dphi1Tdph = aplaco2 * p(CO2) * LOG(10.0) * alog( pH_ - pKpla(pH_) ) * (
        1.0 - dpKpla )
612     RETURN
613 END FUNCTION dphi1Tdph
614
615 !-----
616 ! Subrotinas e funcoes utilitarias para o modelo de pH ( Calculado com base no
617 ! valor da concentracao de CO2 no sangue )
618 !-----
619
620 ! Eq. (M15), pag. 74. "gH( z ) = 0".
621 REAL(KIND=8) FUNCTION gH( z, cco2 )
622     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: z
623     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: cco2
624
625     gH = ((z + Ka2 + cna + Ka1) * z + Ka1 * (cna - cco2) + Ka2 * (cna - cpro +
        Ka1)) * z + Ka1 * Ka2 * (cna - (cco2 + cpro))
626     RETURN
627 END FUNCTION gH
628
629 ! Derivada de gH em funcao de z, necessario para o metodo de Newton.
630 REAL(KIND=8) FUNCTION dgHdz( z, cco2 )
631     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: z
632     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: cco2
633
634     dgHdz = (3.0 * z + 2.0 * (Ka2 + cna + Ka1)) * z + Ka1 * (cna - cco2) + Ka2
        * (cna - cpro + Ka1)
635     RETURN
636 END FUNCTION dgHdz
637
638 ! Derivada de gH em funcao da concentracao, necessario para calcular a
639 ! derivada do pH em funcao da concentracao.
640 REAL(KIND=8) FUNCTION dgHdc( z, cco2 )
641     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: z
642     REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: cco2
643
644     dgHdc = -Ka1 * (z + Ka2)
645     RETURN
646 END FUNCTION dgHdc

```

```

647
648      ! Metodo de Newton para o calculo das raizes do polinomio Eq. (M15), pag 74.
649      REAL(KIND=8) FUNCTION H( c )
650          REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: c
651          REAL(KIND=8), PARAMETER :: epsilon = 1e-20      ! criterio de convergencia.
652          REAL(KIND=8) :: z, dz, x
653
654          ! z inicial = pH 6.0 ou [H+] = 0.000001 molar. ( Este ponto inicial
655          ! permite capturar a raiz com sentido fisiologico )
656          z = 0.000001
657          DO
658              dz = gH(z, c) / dgHdz(z, c)
659              x = ABS( dz )
660              IF( x < epsilon ) EXIT
661              z = z - dz
662          END DO
663
664          IF( z < 0 ) THEN
665              H = 1e-14      ! Equivale ao pH = 14, valor maximo.
666          ELSE
667              H = z      ! Retorna a concentracao de hidrogenios calculado.
668          END IF
669
670          RETURN
671      END FUNCTION
672
673      ! Esta subrotina calcula a derivada numerica da funcao pH(.) em funcao da
674      ! concentracao ( dpHdc ).
675      SUBROUTINE dpHdc1 ( c_in , dpHdc1_out )
676          REAL(KIND=8), INTENT(IN) :: c_in
677          REAL(KIND=8), INTENT(OUT) :: dpHdc1_out
678          REAL(KIND=8) :: z, c
679
680          c = c_in / 1000.0
681          z = H( c )
682          dpHdc1_out = ( 1.0 / LOG(10.0) ) / H( c ) * dgHdc(z, c) / dgHdz(z, c) /
683                      1000
684      END SUBROUTINE dpHdc1
685  END MODULE Dissociacao

```

Código B.1: Código em Fortran 90 completo para as curvas de dissociação e pH.

## B.8 Tabela de pH

Tabela B.6: Valor do pH em função da concentração de CO<sub>2</sub>.

Concentração de CO <sub>2</sub>	pH
20.000	7.568
20.100	7.564
20.200	7.560
20.300	7.555
20.400	7.551
20.500	7.547
20.600	7.543
20.700	7.538
20.800	7.534
20.900	7.530
21.000	7.526
21.100	7.522
21.200	7.517
21.300	7.513
21.400	7.509
21.500	7.505
21.600	7.501
21.700	7.497
21.800	7.493
21.900	7.489
22.000	7.485
22.100	7.481
22.200	7.477
22.300	7.473
22.400	7.469
22.500	7.465
22.600	7.461
22.700	7.457
22.800	7.453
22.900	7.449
23.000	7.445
23.100	7.441
23.200	7.437
23.300	7.433

*continua na próxima página*

*continuação da página anterior*

Concentração de CO <sub>2</sub>	pH
23.400	7.430
23.500	7.426
23.600	7.422
23.700	7.418
23.800	7.414
23.900	7.410
24.000	7.407
24.100	7.403
24.200	7.399
24.300	7.395
24.400	7.391
24.500	7.388
24.600	7.384
24.700	7.380
24.800	7.376
24.900	7.373
25.000	7.369
25.100	7.365
25.200	7.362
25.300	7.358
25.400	7.354
25.500	7.351
25.600	7.347
25.700	7.343
25.800	7.340
25.900	7.336
26.000	7.332
26.100	7.329
26.200	7.325
26.300	7.321
26.400	7.318
26.500	7.314
26.600	7.311
26.700	7.307
26.800	7.303
26.900	7.300
27.000	7.296
27.100	7.293
27.200	7.289
27.300	7.286
27.400	7.282

*continua na próxima página*

*continuação da página anterior*

Concentração de CO <sub>2</sub>	pH
27.500	7.279
27.600	7.275
27.700	7.272
27.800	7.268
27.900	7.265
28.000	7.261
28.100	7.258
28.200	7.254
28.300	7.251
28.400	7.247
28.500	7.244
28.600	7.240
28.700	7.237
28.800	7.233
28.900	7.230
29.000	7.226
29.100	7.223
29.200	7.220
29.300	7.216
29.400	7.213
29.500	7.209
29.600	7.206
29.700	7.202
29.800	7.199
29.900	7.196
30.000	7.192
30.100	7.189
30.200	7.186
30.300	7.182
30.400	7.179
30.500	7.175
30.600	7.172
30.700	7.169
30.800	7.165
30.900	7.162
31.000	7.159
31.100	7.155
31.200	7.152
31.300	7.149
31.400	7.145
31.500	7.142

*continua na próxima página*

*continuação da página anterior*

Concentração de CO <sub>2</sub>	pH
31.600	7.139
31.700	7.135
31.800	7.132
31.900	7.129
32.000	7.126

# Apêndice C

## Parâmetros para os mecanismos de controle

### C.1 Sensores periféricos

Tabela C.1: Parâmetros para os barorreceptores.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$\tau_{p,b}$	constante de tempo para o polo do filtro	2,076	s	[141]
$\tau_{z,b}$	constate de tempo para o zero do filtro	6,37	s	[141]
$P_n$	pressão arterial média basal (ponto de operação)	92,0	mmHg	[141]
$f_{ab,min}$	nível mínimo para a atividade aferente	2,52	Hz	[141]
$f_{ab,max}$	nível de saturação na fibra aferente	47,78	Hz	[141]
$\mathcal{K}_{ab}$	inclinação da sigmoide no ponto central	11,758	mmHg	[141]

Tabela C.2: Parâmetros para os sensores de estiramento pulmonar.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$\tau_p$	constante de tempo para o sensor	2,0	s	[94]
$G_p$	ganho do sensor	23,29	picos/(L × s)	[94]

Tabela C.3: Parâmetros para os quimiorreceptores periféricos.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$f_{ac,min}$	atividade aferente mínima	0,835	picos/s	[94]
$f_{ac,max}$	atividade aferente máxima	12,3	picos/s	[94]

*continua na próxima página*

*continuação da página anterior*

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$\tilde{P}_{ac,O_2}$	nível de O <sub>2</sub> para ativação	45,0	mmHg	[94]
$P_{sa,CO_2n}$	nível de controle normal para o CO <sub>2</sub>	40,0	mmHg	[94]
$\mathcal{K}_{ac}$	relativo ao ganho dos sensores	29,27	mmHg	[94]
$K_H$	relativo a intensidade da resposta ao CO <sub>2</sub>	3,0	-	[94]
$f$	relativo a intensidade da resposta ao CO <sub>2</sub>	1,4	-	[94]
$\tau_{ac}$	contante de tempo para os sensores	2,0	s	[94]

## C.2 Resposta dos quimiorreceptores centrais

Tabela C.4: Parâmetros para a resposta do sistema nervoso central.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$\chi_{sp}$	nível de saturação para hipóxia	6,0	1/s	[94]
$\chi_{sv}$	nível de saturação para hipóxia	6,0	1/s	[94]
$\chi_{sh}$	nível de saturação para hipóxia	6,0	1/s	[94]
$g_{ccsp}$	ganho da resposta simpática periférica	1,5	1/(mmHg×s)	[94]
$g_{ccsv}$	ganho da resposta simpática venosa	0,0	1/(mmHg×s)	[94]
$g_{ccsh}$	ganho da resposta simpática para coração	1,0	1/(mmHg×s)	[94]
$\theta_{spn}$	termo de compensação	13,32	1/s	[94]
$\theta_{svn}$	termo de compensação	13,32	1/s	[94]
$\theta_{shn}$	termo de compensação	3,6	1/s	[94]
$\tilde{P}_{sp,O_2}$	ponto central da curva de resposta ao oxigênio	30,0	mmHg	[94]
$\tilde{P}_{sv,O_2}$	ponto central da curva de resposta ao oxigênio	30,0	mmHg	[94]
$\tilde{P}_{sh,O_2}$	ponto central da curva de resposta ao oxigênio	45,0	mmHg	[94]
$\mathcal{K}_{iscsp}$	ganho do sensores de oxigênio	2,0	mmHg	[94]
$\mathcal{K}_{iscsv}$	ganho do sensores de oxigênio	2,0	mmHg	[94]
$\mathcal{K}_{iscsh}$	ganho do sensores de oxigênio	6,0	mmHg	[94]
$\tau_{isc}$	constante de tempo dos sensores de O <sub>2</sub>	30,0	s	[94]
$\tau_{cc}$	constante de tempo dos sensores de CO <sub>2</sub>	20,0	s	[94]
$P_{sa,CO_2n}$	nível de controle normal para o CO <sub>2</sub>	40,0	mmHg	[94]

## C.3 Sistema nervoso central

Tabela C.5: Parâmetros para o sistema nervoso simpático.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$f_{es,\infty}$	frequência	2,1	1/s	[94]
$f_{es,0}$	frequência de ativação mínima	16,11	1/s	[94]
$f_{es,max}$	frequência de ativação máxima	60	1/s	[94]

*continua na próxima página*

continuação da página anterior

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$f_{es,min}$	frequência de ativação mínima	2,66	1/s	[141]
$\mathcal{K}_{es}$	parâmetro constante	0,0675	s	[94]
$W_{b,sp}$	contribuição dos barorreceptores	-1,0	-	[94]
$W_{b,sv}$	contribuição dos barorreceptores	-1,0	-	[94]
$W_{b,sh}$	contribuição dos barorreceptores	-1,0	-	[94]
$W_{c,sp}$	contribuição dos quimiorreceptores periféricos	5,0	-	[94]
$W_{c,sv}$	contribuição dos quimiorreceptores periféricos	5,0	-	[94]
$W_{c,sh}$	contribuição dos quimiorreceptores periféricos	1,0	-	[94]
$W_{p,sp}$	contribuição dos receptores de estiramento	-0,34	-	[94]
$W_{p,sv}$	contribuição dos receptores de estiramento	-0,34	-	[94]
$W_{p,sh}$	contribuição dos receptores de estiramento	0,0	-	[94]

Tabela C.6: Parâmetros para o sistema nervoso parassimpático.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$f_{ev,\infty}$	frequência de ativação máxima	2,1	1/s	[145]
$f_{ev,0}$	frequência de ativação mínima	16,11	1/s	[145]
$f_{ab,0}$	nível basal dos barorreceptores	25,0	1/s	[145]
$\mathcal{K}_{ev}$	inclinação da curva sigmoide	7,06	1/s	[145]
$W_{cv}$	peso da atividade dos quimiorreceptores periféricos	0,2	-	[145]
$W_{pv}$	peso da atividade dos receptores de estiramento	0,2	-	[145]
$\theta_v$	termo de compensação	-0,68	1/s	[145]

## C.4 Sistema eferente

Tabela C.7: Parâmetros para os atuadores das resistências periféricas.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$G_{R_{sp}}$	ganho para as resistências esplâncnicas	0,0695	$\frac{mmHg \times s^2}{ml}$	[145]
$G_{R_{ep}}$	ganho para as resist. extra-esplâncnicas	1,649	$\frac{mmHg \times s^2}{ml}$	estimado
$G_{R_{mp}}$	ganho para as resistências musculares	2,099	$\frac{mmHg \times s^2}{ml}$	estimado
$\tau_{R_{sp}}, \tau_{R_{ep}}, \tau_{R_{mp}}$	constante de tempo	6,0	s	[145]
$D_{R_{sp}}, D_{R_{ep}}, D_{R_{mp}}$	atraso	2,0	s	[145]
$R_{sp,0}$	termo de compensação	2,41	$\frac{mmHg \times s}{ml}$	[145]
$R_{ep,0}$	termo de compensação	1,407	$\frac{mmHg \times s}{ml}$	estimado
$R_{mp,0}$	termo de compensação	1,790	$\frac{mmHg \times s}{ml}$	estimado

Tabela C.8: Parâmetros para os atuadores das veias.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$G_{V_{usv}}$	ganho para as veias esplâncnicas	-265,4	$ml \times s$	[145]
$G_{V_{uev}}$	ganho para as veias extra-esplâncnicas	-74,21	$ml \times s$	[145]
$G_{V_{umv}}$	ganho para as veias musculares	58,29	$ml \times s$	[145]
$\tau_{V_{usv}}, \tau_{V_{uev}}, \tau_{R_{umv}}$	constante de tempo	20,0	s	[145]
$D_{V_{usv}}, D_{V_{uev}}, D_{R_{umv}}$	atraso	5,0	s	[145]
$V_{usv0}$	termo de compensação	1435,4	ml	[145]
$V_{ues0}$	termo de compensação	640,73	ml	[145]
$V_{umv0}$	termo de compensação	503,26	ml	[145]

Tabela C.9: Parâmetros para os atuadores do controle ionotrópico.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$G_{E_{maxlv}}$	ganho para a elastância do ventrículo esquerdo	0,475	$\frac{mmHg \times s}{ml}$	[145]
$G_{E_{maxrv}}$	ganho para a elastância do ventrículo direito	0,0846	$\frac{mmHg \times s}{ml}$	estimado
$\tau_{E_{maxlv}}, \tau_{E_{maxrv}}$	constante de tempo	8,0	s	[145]
$E_{maxlv0}$	termo de compensação	2,392	$\frac{mmHg}{ml}$	[145]
$E_{maxrv0}$	termo de compensação	0,4236	$\frac{mmHg}{ml}$	estimado

Tabela C.10: Parâmetros para os atuadores do controle cronotrópico.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$G_{T_s}$	ganho do simpático	-0,143	$s^2$	estimado
$G_{T_v}$	ganho do parassimpático	0,099	$s^2$	estimado
$\tau_{T_s}$	constante de tempo simpático	2,0	s	[145]
$\tau_{T_v}$	constante de tempo parassimpático	1,5	s	[145]
$D_{T_s}$	atraso do simpático	2,0	s	[145]
$D_{T_v}$	atraso do parassimpático	0,2	s	[145]
$T_0$	fator de compensação	0,62	s	estimado

## C.5 Controle da ventilação

Tabela C.11: Parâmetros para o mecanismo de controle da ventilação pulmonar.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$\tilde{V}_n$	ventilação basal	6,95	$L/min$	estimado
$g_{V_p}$	contribuição dos quimiorreceptores periféricos	2,5	$\frac{L}{min \times s}$	estimado
$g_{V_{ch}}$	contribuição da pressão de CO <sub>2</sub> arterial	1,8	$\frac{L}{min \times mmHg}$	[94]
$g_{V_{cl}}$	contribuição da pressão de CO <sub>2</sub> arterial	0,12	$\frac{L}{min \times mmHg}$	[94]
$f_{ac,n}$	nível de ativação normal dos quimiorreceptores	3,6	1/s	[94]

*continua na próxima página*

continuação da página anterior

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$DV_p$	atraso da contribuição dos quimiorreceptores	0,588	s	estimado
$DV_c$	atraso da contribuição da pressão de CO <sub>2</sub> arterial	0,9239	s	estimado
$\tau_{V_p}$	constante de tempo contribuição dos quimiorreceptores	7,0	s	[146]
$\tau_{V_c}$	atraso da contribuição da pressão de CO <sub>2</sub> arterial	60,0	s	[146]
$P_{sa,CO_2n}$	valor normal da pressão arterial de CO <sub>2</sub>	40,0	mmHg	[145]

## C.6 Depressão ventilatória central

Tabela C.12: Parâmetros para a depressão ventilatória central.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$\theta_{Hmin}$	limiar inferior	35,6	mmHg	estimado
$\theta_{Hmax}$	limiar superior	41,0	mmHg	estimado
$P_{bO_20}$	Pressão normal de oxigênio no tecido cerebral	37,875	mmHg	estimado
$G_{Hcvd}$	ganho do mecanismo	10,0	-	[146]
$\tau_{Hcvd}$	constante de tempo	300,0	s	[146]

## C.7 Exercício

Tabela C.13: Parâmetros para o ajuste do metabolismo em exercícios físicos.

Parâmetro	Definição	Valor	Unidade	Fonte
$P_{n,r}$	pressão arterial de referência em repouso	92,0	mmHg	[141]
$f_{ab,max,r}$	$f_{ab,max}$ na condição de repouso	47,78	Hz	[141]
$f_{ab,min,r}$	$f_{ab,min}$ na condição de repouso	2,52	Hz	[141]
$\tau_{ab}$	constante de tempo	30	segundos	[2]
$M_{m,O_2,r}$	consumo de O <sub>2</sub> nos músculos em repouso	0.04779	mmol/s	estimado
$\tau_{ex}$	constante de tempo	30	segundos	[2]
$\rho_w$	fator linear para cálculo da taxa metabólica	$8,2175 \times 10^{-3}$	mmol/(s × W)	[2]

## C.8 Equações para o controlador

### C.8.1 Barorreceptores

$$\tilde{P}^{n+1} = \frac{(\tau_{z,b} + \Delta t)P_{sa}^{n+1} - \tau_{z,b}P_{sa}^n + \tau_{p,b}\tilde{P}^n}{\tau_{p,b} + \Delta t} \quad (C.1)$$

$$f_{ab}^{n+1} = \frac{f_{ab,min} + f_{ab,max} \exp\left(\frac{\tilde{P}^{n+1} - P_n}{\kappa_{ab}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{\tilde{P}^{n+1} - P_n}{\kappa_{ab}}\right)} \quad (C.2)$$

Observação: termos destacados em azul representam as quantidades monitoradas.

### C.8.2 Receptores de estiramento pulmonar

$$f_{ap}^{n+1} = \frac{\tau_p f_{ap}^n + G_{ap} \Delta t V_T^{n+1}}{\tau_p + \Delta t} \quad (C.3)$$

### C.8.3 Quimiorreceptores periféricos

$$\varphi_{ac}^{n+1} = \frac{f_{ac,max} + f_{ac,min} \exp\left(\frac{P_{sa,O_2}^{n+1} - \tilde{P}_{ac,O_2}}{\mathcal{K}_{ac}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,O_2}^{n+1} - \tilde{P}_{ac,O_2}}{\mathcal{K}_{ac}}\right)} \left[ K^{n+1} \ln\left(\frac{P_{sa,CO_2}^{n+1}}{P_{a,CO_2}^{n+1}}\right) + f \right] \quad (C.4)$$

$$K^{n+1} = \begin{cases} K_H & \text{se } P_{sa,O_2}^{n+1} > 80 \\ K_H - 1.2 \left(\frac{P_{sa,O_2}^{n+1} - 80}{30}\right) & \text{se } 40 \leq P_{sa,O_2}^{n+1} \leq 80 \\ K_H + 1.6 & \text{se } P_{sa,O_2}^{n+1} < 40 \end{cases} \quad (C.5)$$

$$f_{ac}^{n+1} = \frac{\tau_{ac} f_{ac}^n + \Delta t \varphi_{ac}^{n+1}}{\tau_{ac} + \Delta t} \quad (C.6)$$

### C.8.4 Quimiorreceptores centrais

$$\omega_{sh}^{n+1} = \frac{\chi_{sh}}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,O_2}^{n+1} - \tilde{P}_{sh,O_2}}{\mathcal{K}_{isc,sh}}\right)} \quad (C.7)$$

$$\omega_{sp}^{n+1} = \frac{\chi_{sp}}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,O_2}^{n+1} - \tilde{P}_{sp,O_2}}{\mathcal{K}_{isc,sp}}\right)} \quad (C.8)$$

$$\omega_{sv}^{n+1} = \frac{\chi_{sv}}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,O_2}^{n+1} - \tilde{P}_{sv,O_2}}{\mathcal{K}_{isc,sv}}\right)} \quad (C.9)$$

$$\Delta\theta_{sh,O_2}^{n+1} = \frac{\tau_{isc} \Delta\theta_{sh,O_2}^n + \Delta t \omega_{sh}^{n+1}}{\tau_{isc} + \Delta t} \quad (C.10)$$

$$\Delta\theta_{sp,O_2}^{n+1} = \frac{\tau_{isc} \Delta\theta_{sp,O_2}^n + \Delta t \omega_{sp}^{n+1}}{\tau_{isc} + \Delta t} \quad (C.11)$$

$$\Delta\theta_{sv,O_2}^{n+1} = \frac{\tau_{isc} \Delta\theta_{sv,O_2}^n + \Delta t \omega_{sv}^{n+1}}{\tau_{isc} + \Delta t} \quad (C.12)$$

$$\Delta\theta_{sh,CO_2}^{n+1} = \frac{\tau_{cc}\Delta\theta_{sh,CO_2}^n + \Delta t \times g_{ccsh} \times (P_{sa,CO_2} - P_{a,CO_2n})}{\tau_{cc} + \Delta t} \quad (C.13)$$

$$\Delta\theta_{sp,CO_2}^{n+1} = \frac{\tau_{cc}\Delta\theta_{sp,CO_2}^n + \Delta t \times g_{ccsp} \times (P_{sa,CO_2} - P_{a,CO_2n})}{\tau_{cc} + \Delta t} \quad (C.14)$$

$$\Delta\theta_{sv,CO_2}^{n+1} = \frac{\tau_{cc}\Delta\theta_{sv,CO_2}^n + \Delta t \times g_{ccsv} \times (P_{sa,CO_2} - P_{a,CO_2n})}{\tau_{cc} + \Delta t} \quad (C.15)$$

$$\theta_{sh}^{n+1} = \theta_{shn} - \Delta\theta_{sh,O_2}^{n+1} - \Delta\theta_{sh,CO_2}^{n+1} \quad (C.16)$$

$$\theta_{sp}^{n+1} = \theta_{spn} - \Delta\theta_{sp,O_2}^{n+1} - \Delta\theta_{sp,CO_2}^{n+1} \quad (C.17)$$

$$\theta_{sv}^{n+1} = \theta_{svn} - \Delta\theta_{sv,O_2}^{n+1} - \Delta\theta_{sv,CO_2}^{n+1} \quad (C.18)$$

### C.8.5 Sistema autônomo simpático

$$f_{sh}^{n+1} = \begin{cases} f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \times \\ \quad \times \exp\{\mathcal{K}_{es}[W_{b,sh}f_{ab}^{n+1} + W_{c,sh}f_{ac}^{n+1} + W_{p,sh}f_{ap}^{n+1} - \theta_{sh}^{n+1}]\} & \text{se } f_{sh} < f_{es,max} \\ f_{es,max} & \text{se } f_{sh} \geq f_{es,max} \end{cases} \quad (C.19)$$

$$f_{sp}^{n+1} = \begin{cases} f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \times \\ \quad \times \exp\{\mathcal{K}_{es}[W_{b,sp}f_{ab}^{n+1} + W_{c,sp}f_{ac}^{n+1} + W_{p,sp}f_{ap}^{n+1} - \theta_{sp}^{n+1}]\} & \text{se } f_{sp} < f_{es,max} \\ f_{es,max} & \text{se } f_{sp} \geq f_{es,max} \end{cases} \quad (C.20)$$

$$f_{sv}^{n+1} = \begin{cases} f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \times \\ \quad \times \exp\{\mathcal{K}_{es}[W_{b,sv}f_{ab}^{n+1} + W_{c,sv}f_{ac}^{n+1} + W_{p,sv}f_{ap}^{n+1} - \theta_{sv}^{n+1}]\} & \text{se } f_{sv} < f_{es,max} \\ f_{es,max} & \text{se } f_{sv} \geq f_{es,max} \end{cases} \quad (C.21)$$

### C.8.6 Sistema autônomo parassimpático

$$f_v^{n+1} = \frac{f_{ev,0} + f_{ev,\infty} \exp\left(\frac{f_{ab}^{n+1} - f_{ab,0}}{\mathcal{K}_{ev}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{f_{ab}^{n+1} - f_{ab,0}}{\mathcal{K}_{ev}}\right)} + W_{c,v}f_{ac}^{n+1} - W_{p,v}f_{ap}^{n+1} - \theta_v \quad (C.22)$$

## C.8.7 Atuadores no modelo do sistema cardiovascular

### C.8.7.1 Resistências periféricas

$$\sigma_{R_{sp}}^{n+1} = \begin{cases} G_{R_{sp}} \ln [f_{sp}^{n+1-N_1} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sp}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sp}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.23})$$

$$\Delta R_{sp}^{n+1} = \frac{\tau_{R_{sp}} \Delta R_{sp}^n + \Delta t \sigma_{R_{sp}}^{n+1}}{\tau_{R_{sp}} + \Delta t} \quad (\text{C.24})$$

$$\tilde{R}_{sp}^{n+1} = \Delta R_{sp}^{n+1} + R_{sp,0} \quad (\text{C.25})$$

$$\sigma_{R_{ep}}^{n+1} = \begin{cases} G_{R_{ep}} \ln [f_{ep}^{n+1-N_1} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{ep}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{ep}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.26})$$

$$\Delta R_{ep}^{n+1} = \frac{\tau_{R_{ep}} \Delta R_{ep}^n + \Delta t \sigma_{R_{ep}}^{n+1}}{\tau_{R_{ep}} + \Delta t} \quad (\text{C.27})$$

$$\tilde{R}_{ep}^{n+1} = \Delta R_{ep}^{n+1} + R_{ep,0} \quad (\text{C.28})$$

$$\sigma_{R_{mp}}^{n+1} = \begin{cases} G_{R_{mp}} \ln [f_{mp}^{n+1-N_1} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{mp}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{mp}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.29})$$

$$\Delta R_{mp}^{n+1} = \frac{\tau_{R_{mp}} \Delta R_{mp}^n + \Delta t \sigma_{R_{mp}}^{n+1}}{\tau_{R_{mp}} + \Delta t} \quad (\text{C.30})$$

$$\tilde{R}_{mp}^{n+1} = \Delta R_{mp}^{n+1} + R_{mp,0} \quad (\text{C.31})$$

Observações:

- os termos destacados em vermelho são os parâmetros do sistema cardiovascular e respiratório ajustados pelo modelo de controle.
- $N_1$  é um deslocamento para traz no vetor de dados  $f_{sp}$ ,  $f_{ep}$  e  $f_{mp}$  relacionado com os atrasos específicos dos atuadores.

### C.8.7.2 Volumes venosos

$$\sigma_{V_{unsv}}^{n+1} = \begin{cases} G_{V_{unsv}} \ln [f_{sv}^{n+1-N_2} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sv}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sv}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.32})$$

$$\Delta V_{unsv}^{n+1} = \frac{\tau_{V_{unsv}} \Delta V_{unsv}^n + \Delta t \sigma_{V_{unsv}}^{n+1}}{\tau_{V_{unsv}} + \Delta t} \quad (\text{C.33})$$

$$V_{unsv}^{n+1} = \Delta V_{unsv}^{n+1} + V_{unsv,0} \quad (\text{C.34})$$

$$\sigma_{V_{unev}}^{n+1} = \begin{cases} G_{V_{unev}} \ln [f_{sv}^{n+1-N_2} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sv}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sv}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.35})$$

$$\Delta V_{unev}^{n+1} = \frac{\tau_{V_{unev}} \Delta V_{unev}^n + \Delta t \sigma_{V_{unev}}^{n+1}}{\tau_{V_{unev}} + \Delta t} \quad (\text{C.36})$$

$$V_{unev}^{n+1} = \Delta V_{unev}^{n+1} + V_{unev,0} \quad (\text{C.37})$$

$$\sigma_{V_{unmv}}^{n+1} = \begin{cases} G_{V_{unmv}} \ln [f_{sv}^{n+1-N_2} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sv}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sv}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.38})$$

$$\Delta V_{unmv}^{n+1} = \frac{\tau_{V_{unmv}} \Delta V_{unmv}^n + \Delta t \sigma_{V_{unmv}}^{n+1}}{\tau_{V_{unmv}} + \Delta t} \quad (\text{C.39})$$

$$V_{unmv}^{n+1} = \Delta V_{unmv}^{n+1} + V_{unmv,0} \quad (\text{C.40})$$

$N_1$  é um deslocamento para traz no vetor de dados  $f_{sv}$  relacionado com os atrasos específicos dos atuadores.

### C.8.7.3 Contratibilidade máxima do coração

$$\sigma_{E_{A,lv}}^{n+1} = \begin{cases} G_{E_{A,lv}} \ln [f_{sh}^{n+1-N_1} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sh}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sh}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.41})$$

$$\Delta E_{A,lv}^{n+1} = \frac{\tau_{E_{A,lv}} \Delta E_{A,lv}^n + \Delta t \sigma_{E_{A,lv}}^{n+1}}{\tau_{E_{A,lv}} + \Delta t} \quad (\text{C.42})$$

$$E_{A,lv}^{n+1} = \Delta E_{A,lv}^{n+1} + E_{A,lv,0} \quad (\text{C.43})$$

$$E_{A,la}^{n+1} = 0.0237 E_{A,lv}^{n+1} \quad (\text{C.44})$$

$$\sigma_{E_{A,rv}}^{n+1} = \begin{cases} G_{E_{A,rv}} \ln [f_{sh}^{n+1-N_1} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sh}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sh}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.45})$$

$$\Delta E_{A,rv}^{n+1} = \frac{\tau_{E_{A,rv}} \Delta E_{A,rv}^n + \Delta t \sigma_{E_{A,rv}}^{n+1}}{\tau_{E_{A,rv}} + \Delta t} \quad (\text{C.46})$$

$$E_{A,rv}^{n+1} = \Delta E_{A,rv}^{n+1} + E_{A,rv,0} \quad (\text{C.47})$$

$$E_{A,ra}^{n+1} = 0.109 E_{A,rv}^{n+1} \quad (\text{C.48})$$

### C.8.7.4 Período cardíaco

$$\sigma_{T_s}^{n+1} = \begin{cases} G_{T_s} \ln [f_{sh}^{n+1-N_1} - f_{es,min} + 1] & \text{se } f_{sh}^{n+1} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{se } f_{sh}^{n+1} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{C.49})$$

$$\Delta T_s^{n+1} = \frac{\tau_{T_s} \Delta T_s^n + \Delta t \sigma_{T_s}^{n+1}}{\tau_{T_s} + \Delta t} \quad (\text{C.50})$$

$$\sigma_{T_v}^{n+1} = G_{T_v} f_v^{n+1-N_3} \quad (\text{C.51})$$

$$\Delta T_v^{n+1} = \frac{\tau_{T_v} \Delta T_v^n + \Delta t \sigma_{T_v}^{n+1}}{\tau_{T_v} + \Delta t} \quad (\text{C.52})$$

$$T^{n+1} = \Delta T_s^{n+1} + \Delta T_v^{n+1} + T_0 \quad (\text{C.53})$$

### C.8.8 Controle da amplitude e período respiratório

$$\Delta\dot{V}_p^{n+1} = \frac{\tau_{V_p}\Delta\dot{V}_p^n + \Delta t g_{V_p} \times (f_{ac}^{n+1-N_4} - f_{ac,n})}{\tau_{V_p} + \Delta t} \quad (C.54)$$

$$\Delta\dot{V}_c^{n+1} = \frac{\tau_{V_c}\Delta\dot{V}_c^n + \Delta t g_{V_c} \times (P_{sa,CO_2}^{n+1-N_5} - P_{sa,CO_2,n})}{\tau_{V_c} + \Delta t} \quad (C.55)$$

$$\dot{V}^{n+1} = \dot{V}_n + \Delta\dot{V}_p^{n+1} + \Delta\dot{V}_c^{n+1} \quad (C.56)$$

$$V_T^{n+1} = 0.15 \left( \dot{V}^{n+1} + 1 \right)^{0.65} \quad (C.57)$$

$$F_R^{n+1} = \frac{\dot{V}^{n+1}}{V_T} \quad (C.58)$$

Observações:

- o volume corrente é ajustado através da função  $U_t$  (Apêndice B na Tabela B.3) onde  $A_{U_t} = 0.3847V_T^{n+1}$ ,
- $N_4$  é um deslocamento para traz no vetor de dados  $f_{ac}$  correspondente a 0,588 segundos,
- $N_5$  é um deslocamento para traz no vetor de dados  $P_{sa,CO_2}$  correspondente a 0,9233 segundos,
- em nosso modelo  $V_T$  e  $F_R$  são ajustados somente no início de cada ciclo respiratório.

## C.8.9 Controladores locais de fluxo de sangue

### C.8.9.1 Resistências dos terminais do cérebro

$$\Phi_b^{n+1} = \frac{A + \frac{B}{1+C \exp(D \log(P_{sa,CO_2}^{n+1}))}}{A + \frac{B}{1+C \exp(D \log(P_{a,CO_2n})}} - 1 \quad (C.59)$$

$$X_{b,CO_2}^{n+1} = \frac{\tau_{CO_2} X_{b,CO_2}^n + \Delta t \Phi_b^{n+1}}{\tau_{CO_2} + \Delta t} \quad (C.60)$$

$$X_{b,O_2}^{n+1} = \frac{\tau_{O_2} X_{b,O_2}^n - \Delta t g_{b,O_2} \times (c_{b,v,O_2}^{n+1} - c_{b,v,O_2n})}{\tau_{O_2} + \Delta t} \quad (C.61)$$

$$G_{bp}^{n+1} = G_{bpn} (1 + X_{b,O_2}^{n+1} + X_{b,CO_2}^{n+1}) \quad (C.62)$$

$$R_{bp}^{n+1} = \frac{1}{G_{bp}^{n+1}} \quad (C.63)$$

### C.8.9.2 Resistências dos terminais das coronárias

$$\Phi_h = \frac{1 - \exp\left(\frac{P_{sa,CO_2}^{n+1} - P_{a,CO_2n}}{\mathcal{K}_{h,CO_2}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,CO_2}^{n+1} - P_{a,CO_2n}}{\mathcal{K}_{h,CO_2}}\right)} \quad (C.64)$$

$$X_{h,CO_2}^{n+1} = \frac{\tau_{CO_2} X_{h,CO_2}^n + \Delta t \Phi_h^{n+1}}{\tau_{CO_2} + \Delta t} \quad (C.65)$$

$$X_{h,O_2}^{n+1} = \frac{\tau_{O_2} X_{h,O_2}^n - \Delta t g_{h,O_2} \times (c_{h,v,O_2}^{n+1} - c_{h,v,O_2n})}{\tau_{O_2} + \Delta t} \quad (C.66)$$

$$R_{hp}^{n+1} = R_{hpn}^{n+1} \frac{1 + X_{h,CO_2}^{n+1}}{1 + X_{h,O_2}^{n+1}} \quad (C.67)$$

### C.8.9.3 Resistências dos terminais dos músculos

$$\Phi_m = \frac{1 - \exp\left(\frac{P_{sa,CO_2}^{n+1} - P_{a,CO_2}^n}{\mathcal{K}_{m,CO_2}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{P_{sa,CO_2}^{n+1} - P_{a,CO_2}^n}{\mathcal{K}_{m,CO_2}}\right)} \quad (C.68)$$

$$X_{m,CO_2}^{n+1} = \frac{\tau_{CO_2} X_{m,CO_2}^n + \Delta t \Phi_m^{n+1}}{\tau_{CO_2} + \Delta t} \quad (C.69)$$

$$X_{m,O_2}^{n+1} = \frac{\tau_{O_2} X_{m,O_2}^n - \Delta t g_{m,O_2} \times (c_{m,v,O_2}^{n+1} - c_{m,v,O_2}^n)}{\tau_{O_2} + \Delta t} \quad (C.70)$$

$$R_{mp}^{n+1} = \tilde{R}_{mp}^{n+1} \frac{1 + X_{m,CO_2}^{n+1}}{1 + X_{m,O_2}^{n+1}} \quad (C.71)$$

### C.8.10 Depressão ventilatória central

$$H_{stat}^{n+1} = \begin{cases} 1 + G_H \frac{\theta_{Hmin} - P_{b,O_2,0}}{P_{b,O_2,0}} & \text{se } P_{bv,O_2}^{n+1} < \theta_{Hmin} \\ 1 + G_H \frac{P_{bv,O_2}^{n+1} - P_{b,O_2,0}}{P_{b,O_2,0}} & \text{se } \theta_{Hmin} < P_{bv,O_2}^{n+1} < \theta_{Hmax} \\ 1 + G_H \frac{\theta_{Hmax} - P_{b,O_2,0}}{P_{b,O_2,0}} & \text{se } P_{bv,O_2}^{n+1} > \theta_{Hmax} \end{cases} \quad (C.72)$$

$$\alpha_H^{n+1} = \frac{\tau_H \alpha_H^n + \Delta t H_{stat}^{n+1}}{\tau_H + \Delta t} \quad (C.73)$$

$$\dot{V}^{n+1} = \left( \dot{V}_n + \alpha_H^{n+1} \Delta \dot{V}_p^{n+1} + \Delta \dot{V}_c^{n+1} \right) H \left[ \dot{V}_n + \alpha_H^{n+1} \Delta \dot{V}_p^{n+1} + \Delta \dot{V}_c^{n+1} \right] \quad (C.74)$$

Observações:

- $H$  é a função *Heaviside*.

# Apêndice D

## Parâmetros para o modelo multiescala

### D.1 Topologia dos segmentos da rede arterial

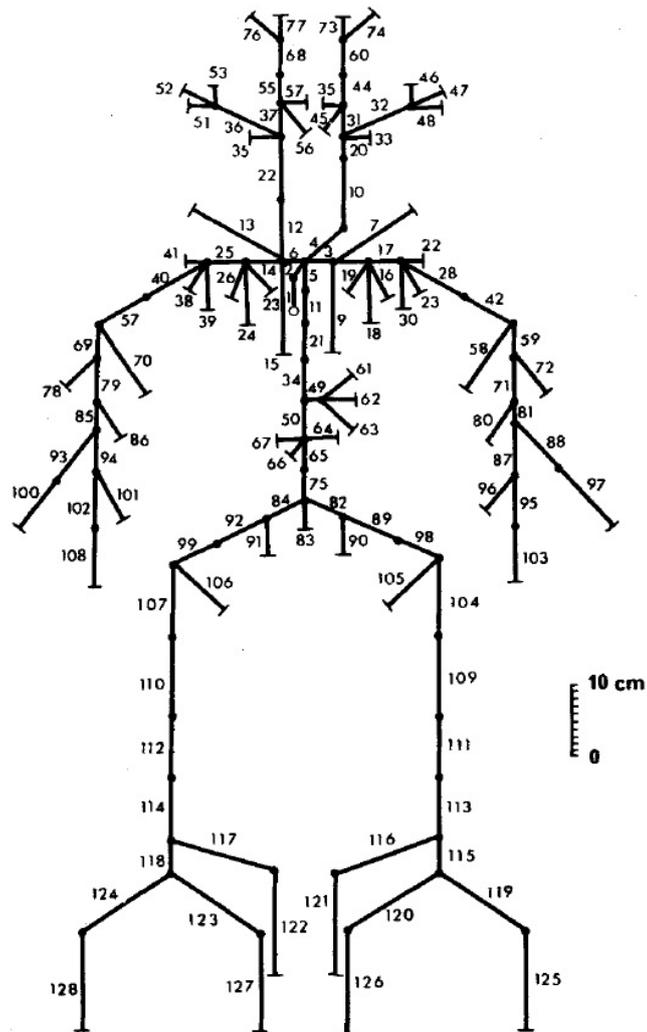


Figura D.1: Conexão dos segmentos de vasos no modelo 1D.

## D.2 Caracterização dos segmentos arteriais

Tabela D.1: Parâmetros geométricos e mecânicos dos segmentos arteriais.

Segmento	Descrição	$L$ [cm]	$R_o$ [cm]	$h_o$ [cm]	$E$ $\left[\frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}\right]$	$k$ $\left[\frac{\text{dyn}\cdot\text{s}}{\text{cm}^2}\right]$
1	Ascending aorta	4.0	1.45	0.163	4000000	44000
2	Aortic arch	2.0	1.12	0.132	4000000	44000
5	Aortic arch	3.9	1.07	0.127	4000000	44000
11	Thoracic aorta	5.2	1.00	0.120	4000000	44000
21	Thoracic aorta	5.2	0.95	0.116	4000000	44000
34	Thoracic aorta	5.2	0.95	0.116	4000000	44000
50	Abdominal aorta	5.3	0.87	0.108	4000000	44000
65	Abdominal aorta	5.3	0.57	0.080	4000000	44000
75	Abdominal aorta	5.3	0.57	0.080	4000000	44000
49	Celiac artery	1.0	0.39	0.064	4000000	44000
61	Gastric artery	7.1	0.18	0.045	4000000	44000
62	Splenic artery	6.3	0.28	0.054	4000000	44000
63	Hepatic artery	6.6	0.22	0.049	4000000	44000
64	Renal artery	3.2	0.26	0.053	4000000	44000
66	Superior mesenteric	5.9	0.43	0.069	4000000	44000
67	Gastric artery	3.2	0.26	0.053	4000000	44000
83	Inferior mesenteric	5.0	0.16	0.043	4000000	44000
4	L. common carotid	8.9	0.37	0.063	4000000	44000
10	L. common carotid	8.9	0.37	0.063	4000000	44000
20	L. common carotid	3.1	0.37	0.063	4000000	44000
12	R. common carotid	8.9	0.37	0.063	4000000	44000
22	R. common carotid	8.9	0.37	0.063	4000000	44000
3	L. subclavian artery	3.4	0.42	0.067	4000000	44000
6	Brachiocephalic artery	3.4	0.62	0.086	4000000	44000
82,84	Common iliac	5.8	0.52	0.076	4000000	44000
89,92	External iliac	8.3	0.29	0.055	4000000	44000
90,91	Internal iliac	5.0	0.20	0.040	16000000	178000
98,99	External iliac	6.1	0.27	0.053	4000000	44000
104,107	Femoral artery	12.7	0.24	0.050	8000000	89000
105,106	Profundis artery	12.6	0.23	0.049	16000000	178000
109,110	Femoral artery	12.7	0.24	0.050	8000000	89000
111,112	Popliteal artery	9.4	0.20	0.047	8000000	89000
113,114	Popliteal artery	9.4	0.20	0.050	4000000	44000
115,118	Anterior tibial artery	2.5	0.13	0.039	16000000	178000

*continua na próxima página*

*continuação da página anterior*

Segmento	Descrição	$L$ [cm]	$R_o$ [cm]	$h_o$ [cm]	$E$ $\left[\frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}\right]$	$k$ $\left[\frac{\text{dyn s}}{\text{cm}^2}\right]$
119,124	Anterior tibial artery	15.0	0.10	0.020	16000000	178000
125,128	Anterior tibial artery	15.0	0.10	0.020	16000000	178000
116,117	Posterior tibial artery	16.1	0.18	0.045	16000000	178000
121,122	Posterior tibial artery	16.1	0.18	0.045	16000000	178000
120,123	Peroneal artery	15.9	0.13	0.039	16000000	178000
126,127	Peroneal artery	15.9	0.13	0.019	16000000	178000
31,37	Carotid (internal)	5.9	0.18	0.045	8000000	89000
32,36	External carotid	11.8	0.15	0.042	8000000	89000
33,35	Superior thyroid artery	4.0	0.07	0.020	8000000	89000
43,56	Lingual artery	3.0	0.10	0.030	8000000	89000
44,55	Internal carotid	5.9	0.13	0.039	8000000	89000
45,54	Facial artery	4.0	0.10	0.030	16000000	178000
46,53	Middle cerebral	3.0	0.06	0.020	16000000	178000
47,52	Cerebral artery	5.9	0.08	0.026	16000000	178000
48,51	Ophthalmic artery	3.0	0.07	0.020	16000000	178000
60,68	Internal carotid	5.9	0.08	0.026	16000000	178000
73,77	Superficial temporal	4.0	0.06	0.020	16000000	178000
74,76	Maxillary artery	5.0	0.07	0.020	16000000	178000
7,15	Internal mammary	15.0	0.10	0.030	8000000	89000
8,14	Subclavian artery	6.8	0.40	0.066	4000000	44000
9,13	Vertebral artery	14.8	0.19	0.045	8000000	89000
16,26	Costo-cervical artery	5.0	0.10	0.030	8000000	89000
17,25	Axillary artery	6.1	0.36	0.062	4000000	44000
18,24	Suprascapular	10.0	0.20	0.052	8000000	89000
19,23	Thyrocervical	5.0	0.10	0.030	8000000	89000
27,41	Thoraco-acromial	3.0	0.15	0.035	16000000	178000
28,40	Axillary artery	5.6	0.31	0.057	4000000	44000
29,39	Circumflex scapular	5.0	0.10	0.030	16000000	178000
30,38	Subscapular	8.0	0.15	0.035	16000000	178000
42,57	Brachial artery	6.3	0.28	0.055	4000000	44000
58,70	Profunda brachi	15.0	0.15	0.035	8000000	89000
59,69	Brachial artery	6.3	0.26	0.053	4000000	44000
71,79	Brachial artery	6.3	0.25	0.052	4000000	44000
72,78	Superior ulnar collateral	5.0	0.07	0.020	16000000	178000
80,86	Inferior ulnar collateral	5.0	0.06	0.020	16000000	178000
81,85	Brachial artery	4.6	0.24	0.050	4000000	44000
87,94	Ulnar artery	6.7	0.21	0.049	8000000	89000
88,93	Radial artery	11.7	0.16	0.043	8000000	89000
95,102	Ulnar artery	8.5	0.19	0.046	8000000	89000
96,101	Interossea artery	7.9	0.09	0.028	16000000	178000
97,100	Radial artery	11.7	0.16	0.043	8000000	89000

*continua na próxima página*

continuação da página anterior

Segmento	Descrição	$L$ [cm]	$R_o$ [cm]	$h_o$ [cm]	$E$ [ $\frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$ ]	$k$ [ $\frac{\text{dyn s}}{\text{cm}^2}$ ]
103,108	Ulnar artery	8.5	0.19	0.046	8000000	89000

### D.3 Parâmetros para os terminais *Windkessel*

Terminal	$R_c$	$R_a$	$C_a$	Terminal	$R_c$	$R_a$	$C_a$
125,128	62781.6	251356	1.00E-006	30,38	84015.4	198562	1.00E-006
126,127	31792.6	127400	1.00E-006	29,39	126252	506156	0.00E+000
121,122	21693	86769.2	2.00E-006	27,41	84015.4	198562	1.00E-006
105,106	12280.8	49008.4	4.00E-006	58,70	35120.4	140280	1.00E-006
90,91	15724.8	62781.6	3.00E-006	72,78	252504	1007720	0.00E+000
83	31103.8	125104	2.00E-006	80,86	370720	1480640	0.00E+000
64	3971.8	15839.6	1.20E-005	97,100	33055.4	131990.6	1.00E-006
66	3329.2	13314	1.40E-005	96,101	159530	635852	0.00E+000
67	3971.8	15839.6	1.20E-005	103,108	22265.6	89065.2	2.00E-006
61	23758	94918.6	2.00E-006	33,35	44303	176750	1.00E-006
62	8608.6	34433	5.00E-006	48,51	62666.8	250208	1.00E-006
63	6851.6	27431.6	7.00E-006	47,52	51189.6	204302	1.00E-006
9,13	22037.4	88032	2.00E-006	46,53	92163.4	368424	1.00E-006
7,15	89409.6	358092	1.00E-006	43,56	22265.6	88950.4	2.00E-006
19,23	89409.6	358092	1.00E-006	45,54	31448.2	126252	1.00E-006
18,24	20774.6	83326.6	2.00E-006	74,76	62666.8	250208	1.00E-006
16,26	89409.6	358092	1.00E-006	73,77	92163.4	368424	1.00E-006

Tabela D.2: Parâmetros dos terminais *Windkessel* correspondente a cada um dos segmentos arteriais finais.

### D.4 Parâmetros para o modelo do sistema venoso

	Parte inferior			Parte superior		
	Venulas	Veias	Veia cava inf.	Venulas	Veias	Veia cava sup.
$R$ [ $\text{dyn cm}^{-2} \text{ s ml}^{-1}$ ]	53.32	11.997	0.6665	186.62	39.99	0.6665
$L$ [ $\text{dyn cm}^{-2} \text{ s}^2 \text{ ml}^{-1}$ ]	1.333	0.6665	0.6665	1.333	0.6665	0.6665
$C$ [ $\text{ml dyn}^{-1} \text{ cm}^2$ ]	0.00112528	0.05626407	0.01125281	0.00037509	0.01125281	0.00375094

Tabela D.3: Parametros utilizados no modelo 0D para a circulação venosa sistêmica.

### D.5 Parâmetros para a circulação pulmonar

	Artérias pulmonares	Veias Pulmonares
$R$ [ $\text{dyn cm}^{-2} \text{ s ml}^{-1}$ ]	106.64	13.33
$L$ [ $\text{dyn cm}^{-2} \text{ s}^2 \text{ ml}^{-1}$ ]	0.0	0.0
$C$ [ $\text{ml dyn}^{-1} \text{ cm}^2$ ]	0.00309077	0.060015

Tabela D.4: Parâmetros para os compartimentos que descrevem a circulação pulmonar.

## D.6 Parâmetros para o modelo de válvulas

Valves	Tricuspid	Pulmonar	Mitral	Aortic
$R$ [dyn cm <sup>-2</sup> s ml <sup>-1</sup> ]	0.006	0.006	0.006	0.006
$L$ [dyn cm <sup>-2</sup> s <sup>2</sup> ml <sup>-1</sup> ]	0.005	0.005	0.005	0.005
$B$ [dyn cm <sup>-2</sup> s <sup>2</sup> ml <sup>-2</sup> ]	0.0064	0.00756	0.0064	0.00756
$\theta_{max}$ [°]	75.0	75.0	75.0	75.0
$\theta_{min}$ [°]	5.0	5.0	5.0	5.0
$k_P/I$ [rad s <sup>-2</sup> dyn <sup>-1</sup> cm <sup>2</sup> ]	4.126032	4.126032	4.126032	4.126032
$k_F/I$ [s <sup>-1</sup> ]	50.0	50.0	50.0	50.0
$k_Q/I$ [rad s <sup>-1</sup> ml <sup>-1</sup> ]	2.0	2.0	2.0	2.0
$k_V/I$ [rad s <sup>-1</sup> ml <sup>-1</sup> ]	3.5	3.5	3.5	7.0

Tabela D.5: Parâmetros utilizados no modelo das válvulas cardíacas para a condição normal.

## D.7 Parâmetros para o modelo do coração

Idem modelo a parâmetros condensados Apêndice A Tabela A.1.