

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

# **Estimação de parâmetros de um modelo 1D do sistema cardiovascular usando Otimização Bayesiana**

Diovana de Oliveira Mussolin

Petrópolis, RJ - Brasil

setembro de 2024

Diovana de Oliveira Mussolin

# **Estimação de parâmetros de um modelo 1D do sistema cardiovascular usando Otimização Bayesiana**

Dissertação submetida ao corpo docente do Laboratório Nacional de Computação Científica como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências em Modelagem Computacional.

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

Orientador(es): Pablo Javier Blanco e Luis Alonso Mansilla Alvarez

Petrópolis, RJ - Brasil  
setembro de 2024

Ficha catalográfica elaborada por Simone Amorim Cantreva - CRB7 6526

M989e Mussolin, Diovana de Oliveira

Estimação de parâmetros de um modelo 1D do sistema cardiovascular usando otimização bayesiana / Diovana de Oliveira Mussolin-- Petrópolis, RJ. : Laboratório Nacional de Computação Científica, 2024.

108 f. : il. ; 30 cm.

Referências: f. 102-108

Orientadores: Pablo Javier Blanco e Luis Alonso Mansilla Alvarez

Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional) – Laboratório Nacional de Computação Científica, 2024.

1. Hemodinâmica computacional. 2. Otimização bayesiana. 3. Estimação de parâmetros. I. Blanco, Pablo Javier. II. Alvarez, Luis Alonso Mansilla. III. LNCC/MCTI. IV. Título.

CDD – 612.118

**LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA**  
**Coordenação de Pós-Graduação e Aperfeiçoamento**

Avenida Getúlio Vargas, 333, - Bairro Quitandinha,  
(24) 2233-6024, Petrópolis - RJ, CEP 25651-075

**ATA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO Nº 040**

**TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRA EM CIÊNCIAS EM  
MODELAGEM COMPUTACIONAL**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL**

No dia 12 de setembro de 2024 às 13:30h, reuniu-se presencialmente a banca examinadora composta pelos professores indicados a seguir, para examinar a dissertação de mestrado da candidata **Diovana de Oliveira Mussolin**, intitulada: "Estimação de parâmetros de um modelo 1D do sistema cardiovascular usando otimização bayesiana".

Orientadores: Prof. Pablo Javier Blanco e Prof. Luis Alonso Mansilla Alvarez

**Banca Examinadora:**

Prof. Pablo Javier Blanco - LNCC/MCTI (Presidente)  
Prof<sup>a</sup>. Regina Célia Cerqueira de Almeida - LNCC/MCTI  
Prof. Rodrigo Weber dos Santos - UFJF

Após a apresentação, a candidata foi arguida pelos examinadores que, em seguida à manifestação dos presentes, consideraram o trabalho de pesquisa:

- ( X ) Aprovado  
 ( ) Aprovado com restrições indicadas nas observações  
 ( ) Reprovado

Observações (usar quantas linhas forem necessárias):

Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada às 15:15h, dela sendo lavrada a presente ata, que segue assinada pela Banca Examinadora e pela Candidata.

A candidata está ciente que a concessão do referido título está condicionada à: (a) satisfação dos requisitos solicitados pela Banca Examinadora; (b) entrega da tese em conformidade com as normas exigidas pelo regimento do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional do LNCC; (c) entrega da documentação

necessária pra elaboração do Diploma. A Banca Examinadora determina um prazo máximo de 30 dias, considerando os prazos máximos definidos no Regimento do Programa, para o cumprimento dos requisitos (desconsiderar caso reprovado), sob pena de, não o fazendo, ser desvinculado do Programa sem o Título de Mestra.



Documento assinado eletronicamente por **Pablo Javier Blanco, Coordenador de Métodos Matemáticos e Computacionais**, em 12/09/2024, às 16:11 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Regina Célia Cerqueira de Almeida, Pesquisador Titular**, em 12/09/2024, às 17:20 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diovana Oliveira Mussolin (E), Usuário Externo**, em 13/09/2024, às 13:41 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **RODRIGO WEBER DOS SANTOS (E), Usuário Externo**, em 13/09/2024, às 16:08 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.mcti.gov.br/verifica.html>, informando o código verificador **12217855** e o código CRC **F926E8FD**.

*A Deus, aos meus pais Gilma e Gilmar e  
ao meu irmão Mateus.*

# Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, que é meu sustento e minha força, que está sempre ao meu lado. Foi Ele quem me segurou firme quando as tempestades da vida ameaçavam me derrubar, e foi pela Sua graça que consegui seguir em frente e alcançar esta vitória. É Ele que me dá coragem para enfrentar os dias mais difíceis, e foi a Sua mão que me guiou em cada passo desta jornada. Dedico toda meu trabalho e minha vida a Ele, pois sei que sem Sua Luz, nada disso teria sido possível.

Aos meus pais, Gilma e Gilmar, que sempre acreditaram em mim e me apoiaram com um amor incondicional. Vocês foram e sempre serão o meu porto seguro, aqueles que sonharam comigo desde o início e sempre acreditaram, mesmo quando eu duvidava de mim mesmo. Obrigado por cada oração, por cada palavra de incentivo, por cada gesto de carinho e pela compreensão. Vocês são a base sólida sobre a qual construí minha trajetória, e é a vocês que dedico cada conquista.

Ao meu irmão Mateus, meu melhor amigo, que esteve comigo compartilhando todos os momentos e conquistas. Seu apoio constante, sua amizade inabalável e seu exemplo de força e determinação sempre me inspiraram. Tenho muito orgulho de você, e sua presença tornou essa caminhada mais leve e significativa.

À minha querida avó Maria Júlia, que sempre sonhou comigo e acompanhou cada etapa deste processo com amor e muita oração. Ao meu avô Antônio Mussolin (*em memória*) que desde a graduação sonhou comigo e acompanhou todo o processo, eu sei o quanto estaria feliz por essa minha conquista.

À Marinês, uma grande amiga, que esteve ao meu lado em tantos momentos, rezando todos os dias comigo, me incentivando e encorajando. Obrigada por todas as conversas, pelos puxões de orelha, saiba que suas palavras de fé e sua constante presença me ajudaram a enfrentar os desafios com esperança. Sua amizade é um presente divino nesta caminhada. À Maria Cristina, por sua amizade, compreensão, conversas e por compartilhar comigo seus conhecimentos sobre Filosofia, sou imensamente grata.

À minha amiga de infância, Leiliani, que, apesar da distância, sempre se fez presente. Você sempre terá um lugar especial no meu coração. À minha amiga da graduação e também do mestrado, Gabriela, que dividiu apartamento comigo por tanto tempo nesta cidade chuvosa: obrigada por tornar essa mudança de estado mais leve e divertida, e por todas as comidas e chocolates partilhados. À minha amiga da época da graduação e agora parceira no grupo de pesquisa HeMoLab, Letícia Freitas, você foi simplesmente incrível durante todo esse período. Obrigada pelo apoio constante e por estar ao meu lado nos momentos em que mais precisei. Aos amigos que o LNCC/Petrópolis me presenteou: Ana

Luiza, Andressa, Grazi, Mauro, Mariana, Letícia Assis, Andrés, Liliana, Eduardo, Michele e aos demais que não mencionei nominalmente, agradeço por tornarem os momentos de café, almoço, rodízios, eventos e academia muito mais especiais. A amizade de vocês foi fundamental para que eu pudesse seguir em frente; vocês se tornaram minha família.

Em especial, ao meu orientador Pablo Blanco, agradeço pela excelente orientação, pela exigência que me impulsionou a superar meus próprios limites, pelo empenho e dedicação em cada etapa. Sua paciência, compreensão e conselhos valiosos foram fundamentais. A confiança que depositou em mim e o apoio constante tornaram o ambiente de trabalho mais leve e acolhedor, permitindo que eu crescesse não apenas como pesquisadora, mas também como pessoa. Sou profundamente grata por todo o conhecimento que adquiri ao seu lado e por todas as lições que levarei para a vida. A sua vocação é, sem dúvida, uma inspiração que levarei comigo em minha trajetória profissional e acadêmica.

Ao meu coorientador, Alonso Alvarez, expressei minha profunda gratidão pela amizade e pelo inestimável apoio ao longo desta jornada. Sua paciência, compreensão e dedicação foram essenciais para a realização deste projeto. O comprometimento com a excelência e a generosidade em compartilhar seu vasto conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento e sucesso do trabalho. Agradeço sinceramente por sua orientação constante, que foi um pilar importante e uma fonte constante de inspiração.

A cada um dos membros e amigos do HeMoLab, que contribuíram tanto para o meu crescimento pessoal e profissional. Cada conversa e cada colaboração foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho. Sou grata por ter conhecido e convivido com pessoas tão incríveis.

Às secretárias da Pós-Graduação, Ana Neri, Roberta e Tatiane, agradeço pela constante disponibilidade, pelo suporte incansável e pela amizade ao longo dessa jornada. Vocês são grandes exemplos de profissionais. Às meninas da SECIN, Anmily, Grazielle e Tathiana, sou grata pela amizade e pelas oportunidades de participar dos eventos de divulgação científica, e em projetos como o Futuras Cientistas, que enriqueceram minha experiência acadêmica.

Aos professores e membros da banca Regina Almeida e Rodrigo Weber por terem prontamente aceitado o convite. A participação de vocês foi essencial para a conclusão desta etapa.

Ao LNCC, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta jornada. Cada gesto, cada palavra de apoio, cada oração foi fundamental para que eu chegasse até aqui.



*“Seja forte e corajoso! Não se apavore  
nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará  
com você por onde você andar”. (Josué 1:9)*

# Resumo

A aplicação da hemodinâmica computacional, como ferramenta na tomada de decisões na prática médica, depende da adaptação dos modelos físicos que descrevem o escoamento sanguíneo às características fisiológicas de cada paciente. Neste trabalho, abordamos a calibração de um modelo unidimensional do sistema cardiovascular humano, denominado modelo ADAN86, utilizando técnicas de Otimização Bayesiana para a estimação dos parâmetros físicos e geométricos em pacientes sintéticos e reais, cujos dados foram obtidos através de exames de ultrassom e cateterismo. O processo de otimização é conduzido no domínio da frequência, em vez de utilizar o domínio temporal. Essa abordagem, apresenta duas motivações principais: (i) atua como regularizador diante de ruídos inerentes aos aparelhos de medição e falta de sincronização entre as medidas, e (ii) minimiza as discrepâncias entre as principais características das formas de onda previstas pelo modelo e as medidas. É importante destacar que os cenários apresentados aqui procuram reproduzir situações encontradas na prática médica, em que as medidas dos pacientes são limitadas. O objetivo é estabelecer uma metodologia viável para a estimação de parâmetros envolvidos na modelagem do sistema cardiovascular, e compreender o impacto destes perante informações de vazão e pressão aferidos em pacientes específicos. Os resultados iniciais deste trabalho demonstram a eficácia da combinação da Otimização Bayesiana com o modelo ADAN86 na seleção dos parâmetros físicos e geométricos em cenários realistas em termos de informações disponíveis.

**Palavras-chave:** Hemodinâmica computacional. Otimização Bayesiana. Estimação de parâmetros.

# Abstract

The application of computational hemodynamics as a decision-making tool in medical practice relies the calibration of the physical models that describe blood flow to the physiological characteristics of each patient. In this study, we focus on the calibration of a one-dimensional model of the human cardiovascular system, known as the ADAN86 model, using Bayesian optimization techniques to estimate physical and geometric parameters in both synthetic and real patients, with data obtained through ultrasound and catheterization. The optimization process is conducted in the frequency domain rather than the time domain. This approach has two main motivations: (i) it acts as a regularizer against noise inherently present in measurement devices and lack of synchronous measures, and (ii) it minimizes discrepancies between the key features of the model-predicted waveforms and the measured data. It is important to highlight that the scenarios presented here aim to reproduce situations encountered in medical practice, where patient measurements are limited. The objective is to establish a viable methodology for parameter estimation in cardiovascular system modeling and to understand the impact of these parameters on flow and pressure information measured in specific patients. The initial results of this study demonstrate the effectiveness of combining Bayesian optimization with the ADAN86 model in selecting the physical and geometric parameters in realistic situations in terms of available data.

**Keywords:** Computational hemodynamics. Bayesian optimization. Parameter estimation.

# Lista de figuras

Figura 1 – Distribuição global do número de mortes por doenças cardiovasculares. Fonte: World Health Organization. . . . .	22
Figura 2 – Geometria do modelo para o fluxo sanguíneo, considerando $\Omega$ a região interna do vaso, $\partial V$ a superfície lateral e as seções transversais $A_1$ inicial e $A_2$ final que delimitam o volume $V$ . . . . .	28
Figura 3 – Geometria de um vaso arbitrário e de um vaso adotado no modelo 1D. . . . .	29
Figura 4 – Imagens do modelo ADAN à direita e do modelo AVOLIO à esquerda. Fonte: (WATANABE, 2013; AVOLIO, 1980) . . . . .	34
Figura 5 – Comparação da descrição geométrica entre os modelos ADAN à esquerda e ADAN86 à direita e a condição de contorno que é a curva de ejeção cardíaca na raiz da aorta. . . . .	37
Figura 6 – Modelo de terminal Windkessel, sendo constituído por duas resistências em série $R_1$ e $R_2$ , um capacitor $C$ , com a pressão de referência $P_r$ e a pressão onde o circuito foi dividido $P_c$ . Fonte: adaptado de (WATANABE, 2013). . . . .	37
Figura 7 – Partes do circuito Windkessel. Fonte: adaptado de (WATANABE, 2013). . . . .	38
Figura 8 – Comparação entre as curvas de vazão, na artéria carótida, predita pelo modelo ADAN86 e aferidas num paciente real. . . . .	39
Figura 9 – Funcionamento do PG na função descrita na expressão 2.55 utilizando a função de aquisição UCB e priorizando a otimização com 4 pontos iniciais. Fonte: adaptado de (NOGUEIRA, 2014). . . . .	44
Figura 10 – Resultado da otimização da função descrita na expressão 2.55 utilizando diferentes funções de aquisição e priorizando a exploração (curvas da esquerda) e a otimização (curvas da direita). Fonte: adaptado de (NOGUEIRA, 2014). . . . .	45
Figura 11 – Esquerda: velocidade ao longo do ciclo cardíaco, aferida na artéria carótida, ao longo de 5 segundos. Direita: visão transversal da artéria, delimitando a geometria da mesma. Fonte: equipe médica do Hospital Albert Einstein. . . . .	47
Figura 12 – Sinal original da vazão em função do tempo, extraído da imagem médica e aferido na artéria carótida. . . . .	48
Figura 13 – Modelo ADAN 86 com a curva da vazão na carótida em azul conforme descrito por (BLANCO et al., 2015) (a) e em vermelho a curva na carótida de um paciente específico com sinal de ultrassom bom (b) e com sinal de ultrassom corrompido (c). . . . .	49

Figura 14 – Sinal original da vazão em função do tempo, extraído da imagem médica, aferido na artéria carótida cujos pontos em vermelho são removidos. . .	50
Figura 15 – Curva de vazão ao longo do tempo na artéria carótida. Na figura, os períodos do ciclo cardíacos estão separados pelas linhas verticais pontilhadas. . . . .	50
Figura 16 – Sinal original e sinais reconstruídos usando 30 harmônicas na transformada de Fourier para senos e cossenos, respectivamente. . . . .	51
Figura 17 – Sinal original e sinal médio reconstruído usando 30 harmônicas na Transformada de Fourier e amplitude das componentes harmônicas junto com a média delas. . . . .	51
Figura 18 – Erro relativo em função do número de harmônicas, calculado conforme a Equação 3.3. . . . .	52
Figura 19 – Curva de pressão ao longo do tempo na artéria aorta. Na figura os períodos do ciclo cardíacos estão separados pelos pontos vermelhos. . .	52
Figura 20 – Representação do modelo ADAN86 com a divisão em cinco regiões vasculares: (a) região superior, (b) região dos membros superiores lado esquerdo (o modelo está sendo olhado de frente), (c) região dos membros inferiores lado esquerdo (o modelo está sendo olhado de frente), (d) região abdominal e (e) região da aorta. . . . .	53
Figura 21 – Esquema da integração do otimizador e o modelo ADAN86. Avaliação inicial dos pontos em paralelo, atualização do modelo ADAN86, cálculo da função custo. O PG guia a seleção de novos pontos por uma função de aquisição e o processo iterativo é feito até o número de iterações definido previamente. . . . .	56
Figura 22 – Comparação entre as curvas preditas pelo modelo ADAN86 (azul) e o modelo do primeiro paciente sintético ADAN1 (laranja). De cima para baixo, a comparação é feita nas artérias: carótida, subclávia, aorta, renal e femoral. . . . .	58
Figura 23 – Comparação entre as curvas preditas pelo modelo ADAN86 (azul) e o modelo do segundo paciente sintético ADAN2 (preto). De cima para baixo, a comparação é feita nas artérias: carótida, subclávia, aorta, renal e femoral. . . . .	59
Figura 24 – Curva de ejeção cardíaca ilustrando à esquerda os parâmetros sendo (i) a amplitude da ejeção cardíaca, (ii) a duração do tempo de sístole, (iii) amplitude de recirculação e (iv) duração do tempo de recirculação. À direita estão representadas a curva utilizada no modelo ADAN86 (azul), a curva do paciente sintético ADAN3 (verde) e do paciente sintético ADAN4 (vermelho). . . . .	60

Figura 25 – Comparação entre as curvas preditas pelo modelo ADAN86 (azul) e o modelo do terceiro paciente sintético ADAN3 (verde). De cima para baixo, a comparação é feita nas artérias: carótida, subclávia, aorta, renal e femoral. . . . .	61
Figura 26 – Comparação entre as curvas preditas pelo modelo ADAN86 (azul) e o modelo do quarto paciente sintético ADAN4 (vermelho). De cima para baixo, a comparação é feita nas artérias: carótida, subclávia, aorta, renal e femoral. . . . .	62
Figura 27 – Modelo ADAN86 e as curvas aferidas de vazão na carótida para o paciente específico 1 (magenta) à esquerda e as curvas de vazão na carótida e pressão na aorta e subclávia para o paciente específico 2 (azul claro) à direita. Nos dois casos, as curvas são comparadas com a curva predita pelo modelo ADAN86 (azul escuro). . . . .	63
Figura 28 – Curvas de vazão na carótida, pressão na aorta e pressão na subclávia do paciente sintético ADAN1. . . . .	65
Figura 29 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações usando as funções de aquisição EI, PoI e UCB com a mesma semente e com 120 pontos iniciais. . . . .	66
Figura 30 – Curvas preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com o paciente ADAN1 utilizando as funções de aquisição EI, PoI e UCB. . . . .	67
Figura 31 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações com uma medida (vazão na carótida) e diferentes sementes. . . . .	68
Figura 32 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações com diferentes sementes e três medidas, sendo vazão na carótida e pressão na aorta e na subclávia. . . . .	69
Figura 33 – Curvas preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com o paciente ADAN1 utilizando uma medida (vazão na carótida), para as sementes 2, 3 e 4. . . . .	69
Figura 34 – Curvas preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com o paciente ADAN1 utilizando três medidas (vazão na carótida e pressão na aorta e na subclávia), para as sementes 2, 3 e 4. . . . .	70
Figura 35 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações com diferentes pontos iniciais utilizando a medida de vazão na carótida. . . . .	71
Figura 36 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações para diferentes pontos iniciais, utilizando três medidas (vazão na carótida e pressão aorta e na subclávia). . . . .	72

Figura 37 – Curvas preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com o paciente ADAN1 utilizando uma e três medidas para vazão na carótida e apenas três medidas para o caso de pressão na aorta e na subclávia, variando a quantidade de pontos iniciais entre 24, 40, 80 e 120. . . . .	73
Figura 38 – Curvas de vazão na carótida, pressão na aorta e na subclávia do paciente sintético ADAN2. . . . .	74
Figura 39 – Comportamento dos parâmetros $E_e$ , $E_c$ e $\varepsilon_0$ e da função custo ao longo das iterações utilizando 120 pontos iniciais e a função de aquisição UCB. . . . .	75
Figura 40 – Curva preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente ADAN2. Apresentamos o intervalo completo do espaço de busca dos parâmetros e os intervalos em que os parâmetros variaram entre o maior valor da função custo solução (maior solução do intervalo) e o menor valor da função custo. . . . .	75
Figura 41 – Curvas de vazão na carótida e pressão na aorta do paciente ADAN3. . . . .	76
Figura 42 – Comportamento da função custo e parâmetro 1 da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações à direita e os valores da função custo conforme o parâmetro 1 é ajustado à esquerda no paciente ADAN3. . . . .	76
Figura 43 – Comportamento da função custo e parâmetro 2 da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações à direita e os valores da função custo conforme o parâmetro 2 é ajustado à esquerda no paciente ADAN3. . . . .	77
Figura 44 – Comportamento da função custo e dos parâmetros 1 e 2 da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações à esquerda e os valores da função custo conforme os parâmetros 1 e 2 são ajustados no paciente ADAN3 à direita. . . . .	77
Figura 45 – Comportamento da função custo e dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações. . . . .	78
Figura 46 – Relação entre os parâmetros 1, 2, 3 e 4 entre si e também a relação de cada parâmetro com a função custo para o paciente ADAN3. . . . .	79
Figura 47 – Curvas preditas pelo modelo ADAN 86 comparada com o paciente ADAN3. . . . .	80
Figura 48 – Curvas de pressão na renal e na subclávia e pressão na femoral do paciente sintético ADAN4. . . . .	80
Figura 49 – Comportamento dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca (parâmetro 1, 2, 3 e 4) e da função custo ao longo das iterações utilizando 300 pontos iniciais e a função de aquisição UCB. . . . .	82
Figura 50 – Relação entre dos parâmetros 1, 2, 3 e 4 entre si e também a relação de cada parâmetro com a função custo para o paciente ADAN4. . . . .	83

Figura 51 – Comportamento do parâmetro $E_e$ nas regiões dos membros superiores, abdômen e dos membros inferiores e da função custo ao longo das iterações. . . . .	84
Figura 52 – Valores da função custo à medida que o parâmetro $E_e$ é ajustado em cada uma das regiões (membros superiores, abdômen e membros inferiores) no paciente ADAN4. . . . .	85
Figura 53 – Comportamento da função custo, do parâmetro $E_e$ nas regiões dos membros superiores, abdômen e dos membros inferiores e dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações. . . . .	86
Figura 54 – Três imagens superiores: Curvas preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente ADAN4 para as três medidas disponíveis nos três cenários: (i) otimizando somente os parâmetros da curva de ejeção cardíaca, (ii) otimizando o parâmetro $E_e$ nas três regiões (membros superiores, abdômen e membros inferiores) e (iii) otimizando todos os parâmetros simultaneamente. Três imagens inferiores: magnitude das 15 primeiras harmônicas comparadas uma a uma para cada um dos casos citados anteriormente. . . . .	87
Figura 55 – Curvas de vazão na carótida do paciente real comparada com a curva do modelo ADAN86. . . . .	89
Figura 56 – Imagens superiores: Curvas preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente 1 (rosa) nos seguintes cenários: otimizando somente os parâmetros da curva de ejeção cardíaca relativos à amplitude da sístole e a elastina, considerando a partir da harmônica zero (H0) (laranja); considerando a partir da primeira harmônica (H1) (verde). Imagens inferiores: magnitude das 15 primeiras harmônicas comparadas uma a uma para cada um dos casos citados anteriormente. À esquerda o caso de duas regiões e à direita uma única região. . . . .	90
Figura 57 – Comportamento da função custo e parâmetros ao longo das iterações do processo de otimização considerando uma região. Comparamos duas opções na definição da função custo: em laranja considerando a partir da harmônica zero (H0) e em verde considerando a partir da primeira harmônica (H1). . . . .	91
Figura 58 – Comportamento da função custo e parâmetros ao longo das iterações do processo de otimização considerando duas regiões. Comparamos duas opções na definição da função custo: em laranja considerando a partir da harmônica zero (H0) e em verde considerando a partir da primeira harmônica (H1). . . . .	92



Figura 59 – Curvas preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente 1 (rosa) otimizando os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e a elastina considerando a partir da harmônica zero à esquerda (i) otimização global (azul) (ii) otimização local (lilás). À direita estão representadas a magnitude das 15 primeiras harmônicas comparadas uma a uma. . . .	93
Figura 60 – Curvas de vazão e pressão preditas por ambos modelos otimizados na femoral, radial e aorta quanto otimizamos os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e a elastina considerando a partir da harmônica zero (i) otimização global (azul) (ii) otimização local (lilás). . . . .	93
Figura 61 – Curvas de vazão na carótida do paciente real comparada com a curva do modelo ADAN86. . . . .	94
Figura 62 – Curvas preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente 2 (azul claro) otimizando os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e a elastina considerando a partir da harmônica zero e ainda: (i) otimização global (laranja) (ii) otimização local (vinho). Abaixo estão representadas a magnitude das 15 primeiras harmônicas comparadas uma a uma. . . .	95
Figura 63 – Comportamento da função custo e parâmetros ao longo das iterações do processo de otimização considerando três regiões. . . . .	96
Figura 64 – Comportamento da função custo e parâmetros ao longo das iterações do processo de otimização considerando três regiões. . . . .	97

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Faixa de raio do lúmen $R_0$ (cm) dividido em grupos. Fonte: (BLANCO et al., 2015). . . . .	35
Tabela 2 – Valores das propriedades do material para a parede arterial sendo $E_e$ o módulo de elasticidade da elastina, $\varepsilon_0$ o valor da deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se, $E_c$ o módulo de elasticidade das fibras de colágeno, $\gamma$ o parâmetro viscoelástico efetivo e $\varepsilon_r$ e $\varepsilon_0$ é o desvio padrão da deformação na distribuição de deformação que caracteriza o recrutamento das fibras. Fonte: (BLANCO et al., 2015). . . . .	35
Tabela 3 – Valores constituintes da parede em cada um dos três grupos considerados. Fonte: (BLANCO et al., 2015). . . . .	36
Tabela 4 – Valor do fator multiplicativo dos parâmetros área da seção transversal dos vasos ( $A_0$ ), módulo de elasticidade da elastina da parede arterial ( $E_E$ ) e viscoelasticidade da parede arterial ( $\gamma$ ). . . . .	57
Tabela 5 – Valor do fator multiplicativo dos parâmetros: módulo de elasticidade da elastina da parede arterial ( $E_e$ ), deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se ( $\varepsilon_0$ ) e o módulo de elasticidade das fibras de colágeno ( $E_c$ ). . . . .	59
Tabela 6 – Valores dos fatores multiplicativos da curva de ejeção cardíaca conforme descrito na Figura 24 para o paciente sintético ADAN3: (i) parâmetro 1: a amplitude da ejeção cardíaca, (ii) parâmetro 2: a amplitude do tempo de sístole, (iii) parâmetro 3: amplitude de recirculação e (iv) parâmetro 4: amplitude do tempo de recirculação. . . . .	60
Tabela 7 – Valores dos fatores multiplicativos para diferentes regiões corporais e parâmetros para o paciente sintético ADAN4: (i) módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ) nos membros superiores, na região abdominal e nos membros inferiores, e (ii) a amplitude da ejeção cardíaca (1), amplitude do tempo de recirculação (2), amplitude de recirculação (3) e amplitude do tempo de recirculação. (4). . . . .	61
Tabela 8 – Valores otimizados para os parâmetros $A_0$ , $E_e$ e $\gamma$ , comparando os resultados obtidos ao utilizar as funções de aquisição UCB, EI e PoI com os valores exatos de referência. . . . .	67
Tabela 9 – Valores otimizados dos parâmetros $A_0$ , $E_e$ e $\gamma$ , comparando os resultados obtidos quando utilizamos apenas uma medida como na Figura 31 com os valores exatos de referência. . . . .	68

Tabela 10 – Valores otimizados para os parâmetros $A_0$ , $E_e$ e $\gamma$ , comparando os resultados obtidos quando utilizamos três medidas, conforme a Figura 34, com os valores exatos de referência. . . . .	70
Tabela 11 – Valores otimizados para os parâmetros $A_0$ , $E_e$ e $\gamma$ , comparando os resultados obtidos quando utilizamos três medidas, conforme a Figura 35, com os valores exatos de referência. . . . .	71
Tabela 12 – Valores otimizados para os parâmetros $A_0$ , $E_e$ e $\gamma$ , comparando os resultados obtidos quando utilizamos três medidas, conforme a Figura 36, com os valores exatos de referência. . . . .	72
Tabela 13 – Valores exatos e otimizados dos fatores multiplicativos para diferentes regiões corporais do paciente sintético ADAN4, conforme visualizado na Figura 49. . . . .	81
Tabela 14 – Valores exatos e otimizados dos fatores multiplicativos para diferentes regiões corporais do paciente sintético ADAN4, conforme visualizado na Figura 51. . . . .	83
Tabela 15 – Valores exatos e otimizados dos fatores multiplicativos para diferentes regiões corporais do paciente sintético ADAN4, conforme visualizado na Figura 53. . . . .	85

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>21</b>
1.1	Revisão bibliográfica e motivação	21
1.2	Objetivos da Dissertação	23
1.3	Organização da Dissertação	24
1.4	Produção científica	25
<b>2</b>	<b>Metodologia e modelos</b>	<b>26</b>
2.1	Modelagem do sistema cardiovascular	26
2.2	Equações de Navier-Stokes	27
2.3	Modelos 1D da circulação arterial	33
2.4	Otimização de Parâmetros	38
2.4.1	Otimização Bayesiana	40
<b>3</b>	<b>Estimação de parâmetros no modelo 1D</b>	<b>46</b>
3.1	Pré-processamento dos dados	46
3.2	Estratégias numéricas	51
3.2.1	Definição de regiões vasculares	51
3.2.2	Exploração da função custo	54
3.2.3	Integração do otimizador e o modelo	55
3.3	Casos de estudo	57
3.3.1	Modelos sintéticos	57
3.3.2	Modelos paciente-específico	62
<b>4</b>	<b>Calibração de modelos sintéticos</b>	<b>64</b>
4.1	Paciente ADAN1	64
4.1.1	Sensibilidade à função de aquisição	65
4.1.2	Sensibilidade aos dados iniciais	67
4.1.3	Sensibilidade ao número de amostras iniciais	69
4.2	Paciente ADAN2	71
4.3	Paciente ADAN3	74
4.4	Paciente ADAN4	80
4.4.1	Calibração dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca	81
4.4.2	Calibração do parâmetro $E_e$ em três regiões	82
4.4.3	Calibração dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca e do $E_e$ em três regiões	84
4.5	Considerações do capítulo	86
<b>5</b>	<b>Estimação de parâmetros de pacientes específicos</b>	<b>89</b>
5.1	Paciente específico com uma única medida disponível	89
5.2	Paciente específico com três medidas disponíveis	94

5.3	Considerações do capítulo . . . . .	97
<b>6</b>	<b>Comentários finais . . . . .</b>	<b>99</b>
	<b>Referências . . . . .</b>	<b>102</b>

# 1 Introdução

## 1.1 Revisão bibliográfica e motivação

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte no mundo, abrangendo predominantemente a doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC) (ALLENDER *et al.*, 2008; ALTINTAS *et al.*, 2014; ROTH *et al.*, 2015). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que essas condições sejam responsáveis por cerca de 18 milhões de mortes anuais em todo o mundo, o que equivale a aproximadamente 50.000 óbitos diários (GHORPADE *et al.*, 2015). A Figura 1 apresenta a distribuição global do número de mortes por DCVs, segundo a OMS. Há indícios de que esses números continuarão a aumentar e, até 2030, estima-se que quase 23,6 milhões de pessoas morrerão de DCVs (GHORPADE *et al.*, 2015). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) relata uma taxa alarmante, com uma morte a cada 90 segundos, totalizando cerca de 46 mortes por hora e mais de 1.100 por dia. Esta elevada mortalidade ressalta a gravidade do problema e a necessidade urgente de intervenções eficazes para a detecção precoce e tratamento das DCVs.

Um desafio significativo na detecção e tratamento das doenças cardiovasculares é a natureza invasiva de alguns exames tradicionais, como o cateterismo cardíaco e o ultrassom intravascular. Nesse contexto, a modelagem computacional surge como uma alternativa não invasiva, permitindo a análise detalhada do sistema cardiovascular, sem impacto direto sobre o paciente (FORMAGGIA *et al.*, 2010; QUARTERONI *et al.*, 2000). Através de simulações matemáticas e computacionais, utilizando dados clínicos, é possível representar o comportamento do sistema cardiovascular sob diferentes condições e intervenções, oferecendo uma visão detalhada das interações entre o fluxo sanguíneo, a pressão arterial e a estrutura vascular (CARVALHO *et al.*, 2021; DAVIES *et al.*, 2002; FISHER *et al.*, 2009; NGUYEN *et al.*, 2012; TORII *et al.*, 2009; VENEZIANI, 1999)

A aplicação de técnicas de hemodinâmica computacional na prática médica tem revolucionado a compreensão e análise do sistema cardiovascular (COLUNGA *et al.*, 2023; TAYLOR *et al.*, 1998). Com o crescimento dos recursos computacionais, os modelos cardiovasculares têm evoluído significativamente, abrangendo desde modelos de parâmetros condensados (0D) (BLANCO *et al.*, 2009; BLANCO *et al.*, 2022) até modelos tridimensionais 3D (COŞKUN *et al.*, 2006; FRY, 1968; FRIEDMAN *et al.*, 1986; KORNET *et al.*, 1999). Embora os modelos 3D ofereçam um nível de detalhe superior, seu principal desafio reside no elevado tempo e custo computacional associados ao processamento (PRAKASH *et al.*, 2001; WONG *et al.*, 2017).

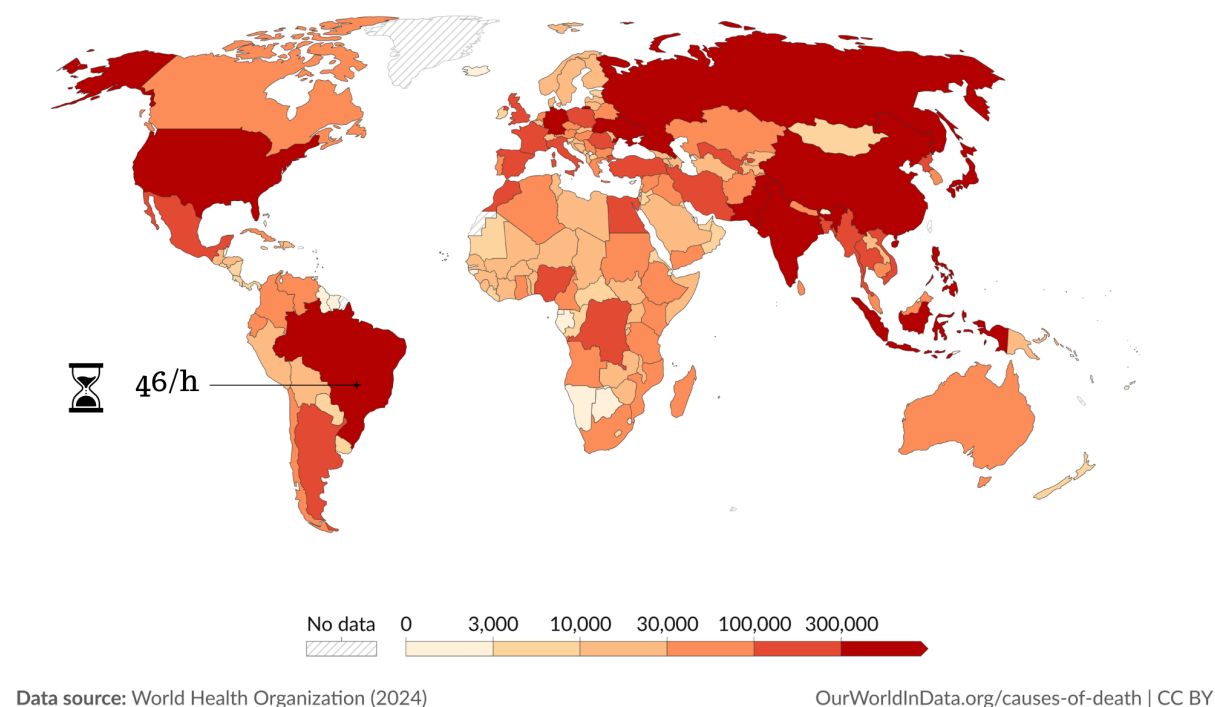


Figura 1 – Distribuição global do número de mortes por doenças cardiovasculares. Fonte: World Health Organization.

Nesse contexto, os modelos unidimensionais (1D) destacam-se por equilibrar a precisão na representação dos fenômenos de propagação de ondas de pressão e fluxo sanguíneo no sistema cardiovascular com a eficiência computacional (AVOLIO, 1980; BLANCO et al., 2015; HUGHES et al., 1973; WATANABE, 2013). Esses modelos permitem a análise de uma variedade de cenários clínicos e a avaliação do impacto de diferentes estratégias terapêuticas. A eficácia desses modelos tem sido demonstrada em diversos estudos, que mostram sua utilidade na compreensão tanto da fisiologia quanto da patologia cardiovascular (BLANCO et al., 2014; LIANG et al., 2011; HUBERTS et al., 2012; MYNARD et al., 2015; MÜLLER et al., 2016a), sendo validados por meio de experimentos *in vitro* (MATTHYS et al., 2007) e medições *in vivo* (BLANCO et al., 2015; REYMOND et al., 2011).

A calibração dos modelos computacionais às condições específicas de cada paciente é essencial para que as previsões hemodinâmicas sejam precisas e clinicamente úteis. Neste contexto, métodos de assimilação de dados e estimação de parâmetros se destacam por sua capacidade de integrar medições clínicas com modelos matemáticos, ajustando parâmetros geométricos e físicos de forma específica para cada paciente. Diversas abordagens têm sido exploradas na literatura para alcançar essa calibração personalizada. Por exemplo, o uso de

técnicas como o filtro de Kalman (CAIAZZO et al., 2017; KALMAN; BUCY, 1961; MOIREAU; CHAPELLE, 2011; MÜLLER et al., 2018) e o algoritmo de Levenberg-Marquardt (MARQUARDT, 1963) demonstram a versatilidade e eficácia dessas metodologias na personalização dos modelos hemodinâmicos. Além disso, outras técnicas de otimização, discutidas em (ITU et al., 2015; GUNDERT et al., 2012), complementam essa abordagem, oferecendo alternativas robustas para a calibração dos parâmetros específicos de cada paciente.

Diferentemente da ampla gama de metodologias discutidas na área de otimização de parâmetros, a utilização de medições reais obtidas diretamente na prática clínica ainda é limitada na literatura. Estudos como (COŞKUN et al., 2006; GUNDERT et al., 2012; ITU et al., 2015) apontam que essa limitação se reflete na utilização de um número reduzido de locais de aferição e na predominância de dados pontuais, como vazões ou pressões isoladas em locais específicos. Tal restrição não apenas dificulta a personalização precisa dos modelos, mas também destaca a necessidade de desenvolvimento de técnicas que incorporem medições mais abrangentes e representativas da realidade clínica.

## 1.2 Objetivos da Dissertação

Neste trabalho objetivamos calibrar os parâmetros de um modelo unidimensional denominado ADAN86 (BLANCO et al., 2020; SAFAEI et al., 2016). O modelo ADAN86 é um modelo simplificado de 86 vasos arteriais, derivado do modelo completo ADAN (*Anatomically Detailed Arterial Network*) composto por mais de 1500 segmentos arteriais (BLANCO et al., 2015; DAUBER et al., 2007; WATANABE, 2013).

Assim, o objetivo aqui é desenvolver e verificar uma metodologia eficaz para a calibração de parâmetros físicos e geométricos utilizando técnicas de otimização, com foco na Otimização Bayesiana aplicada ao modelo ADAN86. Optamos por essa técnica devido à sua capacidade de balancear a exploração e a otimização do espaço de parâmetros, além de incorporar informações *a priori* para guiar a busca por soluções ótimas de maneira cuidadosa e por não fazer o uso derivada (SNOEK et al., 2012; WEN et al., 2023; HA et al., 2019; MARSDEN, 2014). Ademais, queremos analisar o impacto dessas estimativas em dados de vazão e pressão obtidos de pacientes específicos, tanto sintéticos quanto reais, coletados por meio de exames clínicos como ultrassom e cateterismo. Neste trabalho, serão analisados quatro pacientes sintéticos, construídos a partir da modificação controlada de parâmetros específicos, incluindo parâmetros relacionados à curva de ejeção cardíaca. Já no caso de pacientes reais, trabalhamos com dois pacientes, um que possui apenas uma medida da vazão da carótida e outro que possui três medidas: a vazão na carótida, pressão na aorta e na subclávia. É importante destacar que estamos operando em um cenário de dados limitados, o que apresenta desafios significativos devido à falta de informações.



Como discutido anteriormente, cenários com poucas medições têm sido pouco explorados na literatura, o que reforça a relevância e a inovação do presente trabalho ao enfrentar diretamente essas limitações.

Para compreender melhor o comportamento hemodinâmico individualizado, conduzimos a otimização no domínio da frequência, o que se justifica por dois fatores principais: (i) a habilidade dessa abordagem em atuar como regularizador, reduzindo o impacto de ruídos provenientes dos equipamentos de medição, e lidando de forma satisfatória com a falta de sincronização na aquisição das medidas, (ii) a redução das discrepâncias entre as formas de onda preditas pelo modelo e aquelas observadas nas medições. Isso foi feito para adaptar o modelo aos dados específicos do paciente, buscando previsões mais confiáveis das condições cardiovasculares individuais.

### 1.3 Organização da Dissertação

Esta dissertação está organizada em quatro capítulos, cada um abordando diferentes aspectos relacionados ao desenvolvimento e à aplicação do modelo ADAN86 e da Otimização Bayesiana na calibração do modelo do sistema cardiovascular. Esses capítulos seguem a divisão que será descrita abaixo.

No capítulo 2 seguinte à introdução são apresentados os conceitos fisiológicos fundamentais que embasam o desenvolvimento do modelo ADAN86 e a metodologia de calibração. Detalhamos a estrutura básica do sistema cardiovascular, além da formulação matemática do modelo, apresentando a dedução das equações e a descrição do modelo unidimensional. Além disso, descrevemos a otimização de parâmetros e a Otimização Bayesiana, destacando as vantagens dessa abordagem na estimativa de parâmetros fisiológicos e geométricos a partir de dados clínicos.

No capítulo 3 apresentamos o processamento dos dados, a segmentação das regiões do modelo ADAN86 e a função custo que foi adotada neste trabalho. Além disso, descrevemos o algoritmo utilizado para integrar o modelo ADAN86 com a Otimização Bayesiana e, para finalizar, expomos todas as informações disponíveis tanto dos quatro pacientes sintéticos, quanto dos dois pacientes reais.

No capítulo 4 discutimos sobre os resultados referentes à calibração dos parâmetros nos quatro pacientes sintéticos. Foram realizados estudos para avaliar o desempenho da Otimização Bayesiana aplicada ao modelo ADAN86, considerando o impacto de diferentes funções de aquisição, aos dados e ao número de amostras iniciais. O estudo também abrangeu parâmetros da parede arterial, a curva de ejeção cardíaca e alguns parâmetros geométricos como o módulo de elasticidade da elastina, a área da seção transversal e a viscoelasticidade da parede.

No capítulo 5 são apresentados os resultados obtidos para os dois pacientes reais. Para o primeiro paciente, avaliamos o grau de concordância entre as predições do modelo ADAN86 e os dados reais do paciente. Inicialmente, realizamos a otimização considerando os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e o módulo de elasticidade da elastina, tanto para o caso de uma única região (otimização global) quanto para o caso de mais regiões (otimização local).

No último capítulo, apresentamos as considerações finais do trabalho e destacamos as principais limitações encontradas. Também sugerimos possíveis direções para trabalhos futuros.

## 1.4 Produção científica

Durante o período do mestrado, foram obtidos resultados relevantes na área, apresentados em forma de trabalhos completos e pôster em eventos nacionais. A seguir, são listados os trabalhos, juntamente com os respectivos eventos nos quais foram apresentados.

- Mussolin, D. O., Alvarez, L. A. M., Blanco, P. J., “Estimação de condições de contorno para simulações coronarianas”, *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, vol. 10, no. 1, 2023. Trabalho apresentado no XLII CNMAC.
- Mussolin, D. O., Alvarez, L. A. M., Blanco, P. J., “Estimação de parâmetros de um modelo 1D do sistema cardiovascular usando Otimização Bayesiana.” Aprovado para apresentação e posterior publicação em outubro de 2024 no ENEBI.
- Mussolin, D. O., Alvarez, L. A. M., Blanco, P. J., “Bayesian parameter calibration of a one-dimensional hemodynamic model”. Aprovado para apresentação e posterior publicação em novembro de 2024 no XLV CILAMCE.

## 2 Metodologia e modelos

### 2.1 Modelagem do sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular é um dos componentes mais vitais do corpo humano, desempenhando a função essencial de transportar sangue, nutrientes, gases e resíduos por todo o organismo. Ele é composto pelo coração, por uma rede de vasos sanguíneos (artérias, veias e capilares) e pelo próprio sangue (MOHRMAN *et al.*, 2007). O coração funciona como uma bomba que ejeta o sangue, como resultado da contração muscular, que segue dois caminhos principais: a circulação sistêmica e a pulmonar. Na circulação sistêmica, o sangue rico em oxigênio é bombeado do ventrículo esquerdo do coração para a aorta, a maior artéria do corpo, e é distribuído através das artérias para todos os tecidos e órgãos. Após liberar o oxigênio e recolher dióxido de carbono e outros produtos metabólicos, o sangue retorna ao coração através das veias, entrando pelo átrio direito. Na circulação pulmonar, o sangue pobre em oxigênio é bombeado do ventrículo direito para as artérias pulmonares, que o levam aos pulmões para que ocorra a troca gasosa: o sangue libera dióxido de carbono e recebe oxigênio. O sangue rico em oxigênio é recebido dos pulmões pelas veias pulmonares e, em seguida, é transportado pelas artérias do coração para os tecidos. As veias então retornam o sangue dos tecidos ao coração. Nos capilares, ocorre a troca de substâncias, permitindo a distribuição de oxigênio e nutrientes aos tecidos e a remoção de resíduos metabólicos (GUYTON *et al.*, 1997; MOHRMAN *et al.*, 2007).

A detecção e avaliação de certas doenças que afetam o sistema cardiovascular, tais como a ocorrência de placa aterosclerótica, os acidentes cérebro vasculares ou aneurismas, dependem diretamente da avaliação de índices hemodinâmicos e funcionalidade de regiões arteriais, entre outros fatores relacionados com o escoamento sanguíneo (ELLULU *et al.*, 2016; POWERS, 1991). A aferição de dados fisiológicos, como informações de pressão e vazão em segmentos específicos do sistema arterial, pode ser realizada mediante técnicas invasivas e não invasivas. Entre as técnicas não invasivas, destacam-se o ultrassom com Doppler e a tonometria arterial. O ultrassom com Doppler, por exemplo, utiliza ondas sonoras para medir a velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias. Essa medição é feita com base na diferença de frequência entre as ondas emitidas e as refletidas pelo movimento das células sanguíneas, permitindo uma avaliação precisa do fluxo (HOSKINS, 1990). Já a tonometria mede a pressão e rigidez arterial utilizando um dispositivo com um pequeno sensor intra-arterial que emite ondas sonoras. Essa técnica permite avaliar as propriedades arteriais com base na velocidade da onda de pulso (O'ROURKE *et al.*, 2015). A vantagem de utilizar técnicas não invasivas é que elas minimizam o desconforto e o risco a saúde do paciente e são relativamente de baixo custo. No entanto, apresentam algumas desvantagens,

como a limitação nas medidas por conta do aparelho e da possibilidade de acessar o local a ser aferido, e a possibilidade de serem afetadas pela movimentação do paciente ou pela respiração.

O ultrassom com Doppler, por exemplo, utiliza ondas sonoras para medir a velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias. Essa medição é feita com base na diferença de frequência entre as ondas emitidas e as refletidas pelo movimento das células sanguíneas, permitindo uma avaliação precisa do fluxo.

Entre as técnicas invasivas, destaca-se o cateterismo cardíaco, que fornece informações detalhadas sobre a pressão nas artérias. Além disso, o ultrassom intravascular (IVUS) é um procedimento avançado de imagem que possibilita a avaliação da estrutura das paredes arteriais, a vazão sanguínea, e realizar medições precisas do diâmetro das seções arteriais e da espessura das camadas internas das artérias (PARVIZ *et al.*, 2018). Essas técnicas oferecem informações mais detalhadas, mas apresentam riscos de complicações como hemorragia ou infecção, podem ser dolorosas e incômodas para o paciente e apresentam um maior custo.

Como alternativa na procura de informações hemodinâmicas, a modelagem computacional surge como uma estratégia eficiente, baseada na representação matemática e computacional do coração e dos vasos sanguíneos, possibilitando simular o comportamento do fluxo sanguíneo e as mudanças de pressão por meio da solução aproximada desses modelos matemáticos (FORMAGGIA *et al.*, 2010; VENEZIANI, 1999; QUARTERONI *et al.*, 2000).

Diversos trabalhos na literatura têm apontado a capacidade da modelagem computacional do escoamento sanguíneo, em tópicos como: a avaliação da funcionalidade das artérias coronárias sob diferentes graus de estenose (CARVALHO *et al.*, 2021), a análise da dinâmica do fluxo sanguíneo em aneurismas e a influência da morfologia do aneurisma nas tensões de cisalhamento da parede (FISHER *et al.*, 2009; TORII *et al.*, 2009), e a modelagem do fluxo através das valvas aórtica e mitral (NGUYEN *et al.*, 2012), entre outras. Essa modelagem frequentemente se baseia nas equações de Navier-Stokes, que descrevem o movimento de fluidos viscosos e são importantes para a compreensão do escoamento sanguíneo nas complexas geometrias vasculares.

## 2.2 Equações de Navier-Stokes

Considerando a [Figura 2](#), denotaremos por  $\Omega$  a região interna do vaso de uma região arterial. Considerando o sangue como um fluido Newtoniano e incompressível, a dinâmica do escoamento está descrita pelos campos de velocidade  $\mathbf{u}$  e pressão  $P$  solução

do sistema:

$$\partial_t \mathbf{u} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} - \frac{1}{\rho} \operatorname{div} \mathbf{T}(\mathbf{u}, P) = \mathbf{0} \quad \text{em } \Omega, t \in (0, T), \quad (2.1)$$

$$\operatorname{div} \mathbf{u} = 0 \quad \text{em } \Omega, t \in (0, T), \quad (2.2)$$

sendo  $\rho$  a massa específica e  $\mathbf{T}$  o tensor de tensões de Cauchy:

$$\mathbf{T}(\mathbf{u}, P) = -P\mathbf{I} + 2\mu\varepsilon(\mathbf{u}), \quad \text{com } \varepsilon(\mathbf{u}) = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T), \quad (2.3)$$

com  $\mu$  a viscosidade do fluido e  $\mathbf{I}$  é o tensor identidade (FORMAGGIA et al., 2001).

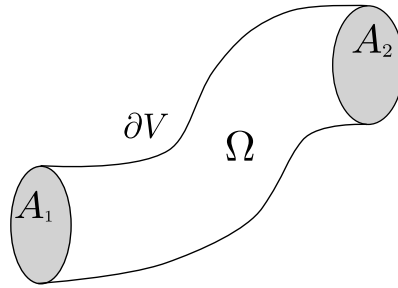


Figura 2 – Geometria do modelo para o fluxo sanguíneo, considerando  $\Omega$  a região interna do vaso,  $\partial V$  a superfície lateral e as seções transversais  $A_1$  inicial e  $A_2$  final que delimitam o volume  $V$ .

As equações descritas acima, descrevem o fenômeno de forma tridimensional e levam em consideração características anatômicas importantes, como curvatura, bifurcações, mudanças repentinas na área da seção transversal e propriedades da parede que variam espacialmente. Do ponto de vista clínico, a descrição 3D é ideal para diagnósticos detalhados (WONG et al., 2017), identificando áreas com obstruções ou estenoses e para o planejamento cirúrgico, prevendo o impacto de procedimentos invasivos, como cirurgias de revascularização ou implantação de stents (LADISA et al., 2005).

O maior obstáculo no uso massivo de modelos computacionais 3D na prática médica é a demanda computacional necessária em termos de tempo de simulação e recursos físicos necessários no processamento (GUTIÉRREZ et al., 2022; PRAKASH et al., 2001; SOUDAH et al., 2014). Para contornar essas desvantagens, principalmente o custo computacional, são propostos os modelos de ordem reduzida, tais como os modelos unidimensionais nos quais se simplifica a complexidade geométrica ao representar os vasos sanguíneos como segmentos unidimensionais, mantendo as características principais do fluxo sanguíneo focando nas suas variações longitudinais. Isso permite a modelagem eficiente de longos trechos do sistema cardiovascular sendo mais acessível para diversos contextos clínicos e de pesquisa, e muito mais propício para simular a circulação na escala do corpo humano inteiro, desafio para o qual os modelos 3D ainda apresentam custos computacionais proibitivos.

Para chegarmos as equações do modelo 1D é preciso simplificar a geometria complexa dos vasos sanguíneos condensando a informação transversal em termos de variáveis médias. Para essa construção, seguiremos alguns passos apresentados em (BLANCO et al., 2009; HUGHES et al., 1973) alterando a dedução original para que o formato final das equações apresentem como incógnitas as grandezas área da seção transversal  $A$ , fluxo  $Q$  e pressão  $P$ .

Considere um segmento arterial cilíndrico arbitrário, como representado à esquerda na Figura 3, que se deforma ao longo do tempo. A superfície lateral  $\partial V$  e as seções transversais  $A_1$  inicial e  $A_2$  final delimitam o volume  $V$ ,  $c = c(t)$  denota a curva no espaço caracterizando o eixo do vaso e  $A$  é a seção transversal, também chamada de lumen do vaso.

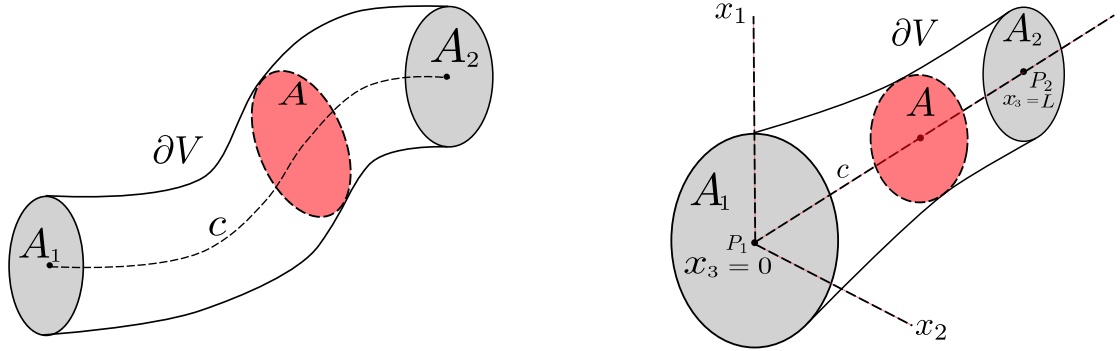


Figura 3 – Geometria de um vaso arbitrário e de um vaso adotado no modelo 1D.

Para reduzir a complexidade na dedução do modelo unidimensional, ou simplesmente modelo 1D, vamos assumir que o vaso coincide com um cilindro reto de comprimento  $L$ , como mostrado à direita na Figura 3. Isso permite a utilização de um sistema de coordenadas cartesianas  $(x_1, x_2, x_3)$ . A origem do sistema de coordenadas é no início do vaso e, denotando por  $A(x, t)$  a área da seção transversal correspondente ao ponto  $x_3 = x$  no tempo  $t > 0$ , temos  $A_1 = A(0, t)$  e  $A_2 = A(L, t)$ .

Utilizamos o Teorema de transporte de Reynolds (TTR) (GURTIN, 1982), adaptando-o às características geométricas e cinemáticas do modelo. Ao considerar a massa, a variação da *quantidade de massa* dentro do vaso deformável nos leva à equação de conservação de massa. Por outro lado, ao focarmos no momento linear, a alteração da *quantidade de movimento* presente no vaso deformável resulta na equação de balanço do momento. Da relação geral do TTR, temos

$$\frac{d}{dt} \int_V \xi dV = \int_V \frac{\partial \xi}{\partial t} dV + \int_{\partial V} \xi u_n d\partial V, \quad (2.4)$$

sendo  $\xi$  uma grandeza genérica por unidade de volume. Analisamos os campos de velocidade da parede  $\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3)$  e do fluido  $\mathbf{v} = (v_1, v_2, v_3)$ . Para simplificar a análise, definimos

o vetor unitário normal à superfície lateral  $A_1$  como  $\mathbf{n} = (0, 0, -1)$  e o vetor unitário normal  $A_2$  como  $\mathbf{n} = (0, 0, 1)$ . Utilizamos o subíndice  $n$  nos campos de velocidade da parede  $\mathbf{u}$  ou do fluido  $\mathbf{v}$  para denotar suas respectivas componentes normais à fronteira  $\partial V$ . Assim, por definição, temos  $u_n = \mathbf{u} \cdot \mathbf{n}$  e  $v_n = \mathbf{v} \cdot \mathbf{n}$ .

Vamos considerar que as integrais de volume podem ser resolvidas como integrais iteradas da forma

$$\int_V (\cdot) dV = \int_{x_1}^{x_2} \left[ \int_A (\cdot) dA \right] dx_3 \quad (2.5)$$

Utilizando a [Equação 2.4](#) e seguindo os passos de (HUGHES et al., 1973), podemos aplicar a integral de volume no primeiro membro da [Equação 2.4](#) da seguinte forma:

$$\frac{d}{dt} \int_V \xi dV = \frac{d}{dt} \int_0^L \left( \int_A \xi dA \right) dx_3 = \int_0^L \frac{\partial}{\partial t} (\bar{\xi} A) dx_3. \quad (2.6)$$

Sendo  $\bar{\xi}$  o valor médio da quantidade  $\xi$  na área da seção transversal  $A$ , ou seja,

$$\bar{\xi} = \frac{1}{A} \int_A \xi dA. \quad (2.7)$$

Precisamos introduzir a velocidade normal relativa à fronteira  $\partial V$  com respeito ao fluido sendo  $w_n = u_n - v_n$ , para  $w_n$  sendo a diferença entre as projeções normais de  $\mathbf{u}$  e  $\mathbf{v}$  em cada ponto da fronteira.

Para a segunda integral do lado direito da [Equação 2.4](#), sabendo que  $\partial V = \partial V_t \cup A_1 \cup A_2$ , temos

$$\int_{\partial V} \xi u_n dA = \int_{\partial V_t} \xi u_n dA + \int_{A_1} \xi u_n dA + \int_{A_2} \xi u_n dA, \quad (2.8)$$

mas sobre as superfícies laterais  $A_1$  e  $A_2$  assumimos que esses contornos não se deslocam na direção longitudinal, daí  $u_n = 0$ . Logo,

$$\int_{\partial V} \xi u_n dA = \int_{\partial V_t} \xi u_n dA = \int_{\partial V_t} \xi w_n dA + \int_{\partial V_t} \xi v_n dA. \quad (2.9)$$

Pelo teorema da divergência,  $\int_V \text{div} (\xi \mathbf{v}) dV = \int_{\partial V} \xi v_n dA$ , assim

$$\int_V \text{div} (\xi \mathbf{v}) dV = \int_{\partial V_t} \xi v_n dA + \int_{A_1} \xi v_n dA + \int_{A_2} \xi u_n dA, \quad (2.10)$$

como por hipótese o fluido é incompressível, segue que  $\text{div} \mathbf{v} = 0$ . Assim, na identidade tensorial  $\text{div} (\xi \mathbf{v}) = \nabla \xi \cdot \mathbf{v} + \xi \text{div} \mathbf{v}$ . Logo,

$$\int_{\partial V_t} \xi v_n dA = \int_V \mathbf{v} \cdot \nabla \xi dV - \int_{x_1}^{x_2} \frac{\partial}{\partial x_3} [A(\bar{\xi} v_3)] dx_3. \quad (2.11)$$

Utilizando essa informação na [Equação 2.9](#), temos

$$\int_{\partial V_t} \xi u_n dA = \int_{\partial V_t} \xi w_n dA + \int_V \mathbf{v} \cdot \nabla \xi dV - \int_{x_1}^{x_2} \frac{\partial}{\partial x_3} [A(\bar{\xi} v_3)] dx_3. \quad (2.12)$$

Substituindo a [Equação 2.6](#) e a [Equação 2.12](#) na [Equação 2.4](#) e agrupando os termos, temos

$$\int_{x_1}^{x_2} \left[ \frac{\partial}{\partial t} (A\bar{\xi}) + \frac{\partial}{\partial x_3} (\overline{A\xi}) \right] dx_3 = \int_V \frac{\partial \xi}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \xi dV + \int_{\partial V_t} \xi w_n dA. \quad (2.13)$$

Considerando a derivada total de  $\xi$  como sendo  $\dot{\xi} dS = \frac{\partial \xi}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \xi$  e aplicando a forma iterada definida na [Equação 2.5](#), obtemos

$$\frac{\partial}{\partial t} (A\bar{\xi}) + \frac{\partial}{\partial x_3} [A(\overline{\xi v_3})] = \int_A \dot{\xi} dS + \oint_{C(x_3,t)} \xi w_n dx_3, \quad (2.14)$$

em que a curva fechada  $C(x_3, t)$  é a fronteira da seção transversal  $A$  no ponto axial  $x_3$  e no instante de tempo  $t$ .

Considerando  $\xi = 1$  para todo  $t$  e definindo o fluxo de saída através da parede por unidade de comprimento e por unidade de tempo como

$$\psi = - \oint_{C(x_3,t)} w_n dx_3, \quad (2.15)$$

obtemos:

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_3} (A\bar{v}_3) + \psi = 0. \quad (2.16)$$

Seja  $v$  o valor médio da componente axial  $v_3$  do campo de velocidade do sangue em uma seção transversal de um vaso sanguíneo. Por definição,  $v$  pode ser expressa como:

$$v = \bar{v}_3 = \frac{1}{A} \int_A v_3 dA. \quad (2.17)$$

Quando consideramos que a parede do vaso é impermeável, a função  $\psi$  é nula ( $\psi = 0$ ). Além disso, a vazão pode ser entendida como o volume de sangue que atravessa a área  $A$  em uma seção transversal do vaso por unidade de tempo. Sabendo que  $v_3$  é a componente axial da velocidade do sangue, então o fluxo em um ponto axial  $x$  em um determinado instante de tempo  $t$  é dado por:

$$Q = \int_A v_3 dA \quad (2.18)$$

A partir dessa definição, obtemos a **equação de conservação de massa do modelo 1D**:

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0. \quad (2.19)$$

Da [Equação 2.14](#) e considerando  $\xi = v_3$ , temos:

$$\frac{\partial}{\partial t} (A\bar{v}_3) + \frac{\partial}{\partial x_3} (A\overline{v_3^2}) = \int_A \dot{v}_3 dA + \oint_{C(x_3,t)} v_3 w_n dx_3. \quad (2.20)$$

Pela consideração da parede ser impermeável, temos  $w_n = 0$ , o que simplifica a equação para:

$$\frac{\partial}{\partial t} (A\bar{v}_3) + \frac{\partial}{\partial x_3} (A\overline{v_3^2}) = \int_A \dot{v}_3 dA. \quad (2.21)$$



Para resolver essa equação, vamos supor que  $\overline{Av_3^2}$  pode ser aproximado por  $\alpha A\overline{v_3^2}$ , sendo  $\alpha$  um fator de correção. Esse fator é definido como:

$$\alpha = \frac{1}{A\overline{v_3^2}} \int_A v_3^2 dA, \quad (2.22)$$

e assume valores dependendo do perfil de velocidade considerado. Para um perfil plano,  $\alpha = 1$  e para um perfil de velocidade parabólico,  $\alpha = \frac{4}{3}$ .

Além disso, como a componente axial  $v_3$  do campo velocidade é a velocidade do escoamento de um fluido incompressível, aplicam-se as equações de Navier-Stokes. Assim,

$$\dot{v}_3 = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x_3} + \frac{\mu}{\rho} \left( \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_2^2} + \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_3^2} + \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_1^2} \right) + f_3, \quad (2.23)$$

Integrando a [Equação 2.23](#) sobre a seção transversal arbitrária, temos:

$$\int_A \dot{v}_3 dA = -\frac{1}{\rho} \int_A \frac{\partial P}{\partial x_3} dA + \frac{\mu}{\rho} \int_A \left( \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_2^2} \right) dA + \frac{\mu}{\rho} \int_A \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_3^2} dA + \int_A f_3 dA \quad (2.24)$$

Como assumimos que a pressão é constante na seção transversal em um dado ponto  $x_3$ , então  $\frac{\partial P}{\partial x_3}$  não depende de  $x_1$  e  $x_2$ . Assim,

$$-\frac{1}{\rho} \int_A \frac{\partial P}{\partial x_3} dA = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x_3} \int_A dA. \quad (2.25)$$

Além disso,  $\nabla_A^2 v_3$  representa o Laplaciano transversal de  $v_3$ , ou seja:

$$\nabla_A^2 v_3 = \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_2^2}, \quad (2.26)$$

escrevemos a soma das derivadas segundas como o Laplaciano transversal e mantemos a integral:

$$\frac{\mu}{\rho} \int_A \left( \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_2^2} \right) dA = \frac{\mu}{\rho} \int_A \nabla_A^2 v_3 dA, \quad (2.27)$$

pelo teorema da Divergência e aplicando a condição de não deslizamento (a velocidade na parede é zero), então esse termo se anula.

Como a variação de  $v_3$  na direção axial é lenta e  $v_3$  é aproximadamente constante na seção transversal. Assim, trocamos a integral pela derivada média multiplicada pela área:

$$\frac{\mu}{\rho} \int_A \frac{\partial^2 v_3}{\partial x_3^2} dA = \frac{\mu}{\rho} \frac{\partial^2}{\partial x_3^2} \int_A v_3 dA = \frac{\mu}{\rho} \frac{\partial^2}{\partial x_3^2} (A\overline{v_3}) \quad (2.28)$$

Logo, utilizando a [Equação 2.25](#) e a [Equação 2.28](#), fazendo as simplificações e adequações, obtemos:

$$\int_A \dot{v}_3 dA = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x_3} + \frac{\mu}{\rho} \frac{\partial^2 (A\overline{v_3})}{\partial x_3^2} + A\overline{f_3}$$

sendo  $\rho$  a massa específica do sangue,  $\mu$  a viscosidade,  $P$  a pressão média e  $\overline{f_3}$  a força externa média na direção  $x_3$ . Substituindo essa expressão na [Equação 2.21](#), obtemos:

$$\frac{\partial}{\partial t} (A\overline{v_3}) + \frac{\partial}{\partial x_3} (A\overline{v_3^2}) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x_3} + \frac{\mu}{\rho} \frac{\partial^2 (A\overline{v_3})}{\partial x_3^2} + A\overline{f_3} \quad (2.29)$$

Vamos considerar que as variações da segunda ordem da vazão são desprezíveis, conforme detalha (HUGHES et al., 1973). Assim, utilizando a definição de vazão descrita na Equação 2.18 e o fato de  $\overline{Av_3^2} = \alpha \frac{Q^2}{A}$ , segue a **equação de conservação de momento linear do modelo 1D** que relaciona a taxa de variação do fluxo ao longo do tempo com as forças de pressão e com a área, além de considerar a contribuição de forças externas

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = f \quad (2.30)$$

com  $f = A\overline{f_3}$  a força externa por unidade de comprimento.

Assim, a partir da Equação 2.19 e da Equação 2.30, obtemos as equações para um modelo 1D conforme descrito por (HUGHES et al., 1973):

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} &= 0 \\ \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} &= f \end{aligned} \quad (2.31)$$

sendo  $A(x, t)$  a área da seção transversal do lúmen,  $Q(x, t)$  a vazão e  $P(x, t)$  a pressão interna média sobre a seção transversal e  $\rho$  a massa específica do sangue. Considerando a força externa de maneira a representar os fenômenos de dissipação viscosa, temos

$$f = \frac{8\pi\mu}{\rho A} Q, \quad (2.32)$$

Para definição desse termo é utilizado a hipótese de escoamento de Poiseuille (HUGHES et al., 1973). Esta hipótese considera que o fluxo é laminar e ocorre em regime de escoamento estacionário dentro de um tubo cilíndrico rígido, onde a força viscosa é diretamente proporcional à vazão e inversamente proporcional à área da seção transversal do tubo (SINGH et al., 2013).

## 2.3 Modelos 1D da circulação arterial

Como exemplo da aplicação do modelo unidimensional para descrever o escoamento sanguíneo, foi desenvolvido o modelo denominado ADAN dentro do grupo HeMoLab, no LNCC. O modelo ADAN (*Anatomically Detailed Arterial Network*) (BLANCO et al., 2015; WATANABE, 2013) é um sofisticado modelo computacional desenvolvido em conformidade com a literatura médica (DAUBER et al., 2007; NETTER et al., 2011)

Utilizando como base um indivíduo médio, do sexo masculino, com 170 cm de altura, o modelo ADAN representa a rede arterial do corpo humano, composto por mais de 1 500 segmentos arteriais conforme apresentado na Figura 4.

A modo de comparação, uma das descrições mais utilizadas do sistema cardiovascular, via modelos unidimensionais, é a proposta em (AVOLIO, 1980) que representa 128

principais artérias. A comparação entre ambos modelos está apresentada na [Figura 4](#), onde o modelo de Avolio (esquerda) e o ADAN (centro) visam representar o mesmo indivíduo. Na mesma figura, à direita, detalhes da rede do modelo ADAN na região da cabeça e a abdominal.

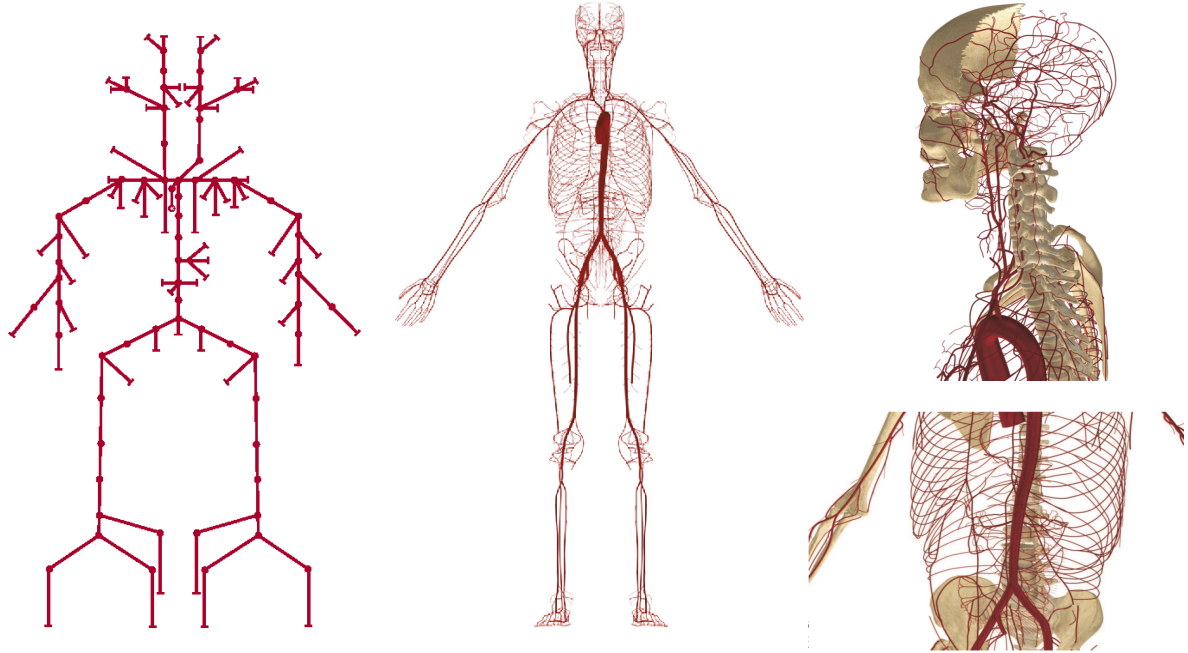


Figura 4 – Imagens do modelo ADAN à direita e do modelo AVOLIO à esquerda. Fonte: ([WATANABE, 2013](#); [AVOLIO, 1980](#))

Além da [Equação 2.31](#), é utilizada ainda a equação constitutiva da parede arterial que leva em consideração o comportamento da elastina, o colágeno e contribuições do músculo liso, influenciando a resposta mecânica dos vasos ([URQUIZA et al., 1970](#)). Essa equação é dada por:

$$P = P_0 + \frac{\pi h R_0}{A} [E_e \varepsilon + E_c \varepsilon_r \ln(e^u + 1) + \gamma \dot{\varepsilon}], \quad (2.33)$$

com  $\varepsilon = \sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1$  (com  $\dot{\varepsilon} = \frac{\dot{A}}{2\sqrt{AA_0}}$ ) e  $u = \frac{\varepsilon - \varepsilon_0}{\varepsilon_r}$ . Logo,  $r$  o raio do lúmen,  $A = \pi r^2$  ( $R_0$ ,  $A_0$  os valores de referência à pressão  $P_0 = 1 \times 10^5$  dyn/cm<sup>2</sup>, que é da ordem da pressão diastólica). Sabendo que  $h$  é a espessura da parede,  $E_e$  é o módulo de elasticidade da elastina,  $E_c$  é o módulo de elasticidade das fibras de colágeno ( $\varepsilon_r$  e  $\varepsilon_0$  caracterizam o recrutamento de fibras) e  $\gamma$  é o parâmetro viscoelástico efetivo.

No modelo ADAN, as artérias são classificadas em três grupos com base no raio do lúmen, conforme ilustrado na [Tabela 1](#). O valor do raio varia de  $R = 0.18$  cm, determinado pela mudança nas propriedades do material observada em vasos cerebrais, até  $R = 0.07$  cm nos vasos pré-arteriolas que são extremamente musculares. As frações de volume  $W_E$ ,  $W_C$  e  $W_M$ , correspondentes à elastina, colágeno e músculo liso, respectivamente, são

definidas de modo que a soma dessas frações satisfaça a relação  $W_E + W_C + W_M = 1$  (BLANCO et al., 2015). Logo, consideramos que os módulos efetivos são dados por:

$$E_E = W_E E_e, \quad (2.34)$$

$$E_C = W_C E_c, \quad (2.35)$$

$$\gamma_M = W_M \gamma, \quad (2.36)$$

com cada uma das propriedades dos materiais dos componentes individuais,  $E_e$ ,  $E_c$  e  $\gamma$ , descritas conforme a Tabela 2, detalhadas em (BLANCO et al., 2015). As artérias são classificadas em três grupos: o grupo A, composto por artérias de grande calibre e predominantemente elásticas; o grupo B, com artérias de médio calibre, que possuem maior concentração de colágeno e músculo liso, além de menor quantidade de elastina em comparação com as de grande calibre; e o grupo C, formado por artérias de pequeno calibre, predominantemente musculares, com menos conteúdo de elastina. Os valores finais dessas frações de volume foram definidos em um estudo anterior, através de uma análise de sensibilidade, e são apresentados na Tabela 3.

Grupo	Faixa de raio do lúmen $R_0$ (cm)
A	$R_0 > 0.18$
B	$0.07 \leq R_0 \leq 0.18$
C	$0.07 \geq R_0$

Tabela 1 – Faixa de raio do lúmen  $R_0$  (cm) dividido em grupos. Fonte: (BLANCO et al., 2015).

Parâmetro	valor
$E_e$	$4 \cdot 10^6$ dyn/cm <sup>2</sup>
$E_c$	$1 \cdot 10^9$ dyn/cm <sup>2</sup>
$\varepsilon$	0.35
$\epsilon_r$	0.05
$\gamma$	$3 \cdot 10^5$ dyn s/cm <sup>2</sup>

Tabela 2 – Valores das propriedades do material para a parede arterial sendo  $E_e$  o módulo de elasticidade da elastina,  $\varepsilon_0$  o valor da deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se,  $E_c$  o módulo de elasticidade das fibras de colágeno,  $\gamma$  o parâmetro viscoelástico efetivo e  $\epsilon_r$  e  $\varepsilon_0$  é o desvio padrão da deformação na distribuição de deformação que caracteriza o recrutamento das fibras. Fonte: (BLANCO et al., 2015).

A viscosidade do sangue é considerada para artérias como sendo  $\mu = 4$  cP e para os perfurantes sendo  $\mu = 1$  cP com a massa específica do sangue  $\rho = 1,04$  g/cm<sup>3</sup>. Esses valores são baseados em estudos anteriores mencionados em (ARMENTANO et al., 1991; AVOLIO, 1980; WEIZSACKER et al., 1988; WESTERHOF et al., 2010)

Grupo	A	B	C
$W_E$	0.9	0.7	0.45
$W_C$	0.099	0.25	0
$W_M$	0.001	0.05	0.55

Tabela 3 – Valores constituintes da parede em cada um dos três grupos considerados. Fonte: (BLANCO et al., 2015).

O modelo ADAN tem sido utilizado em diversas aplicações de pesquisa em hemodinâmica computacional como em (BLANCO et al., 2016; BLANCO et al., 2017; SAFAEI et al., 2018). No entanto, apresenta um desafio às vezes limitante, que é a complexidade computacional associada à simulação detalhada.

Tendo em vista o elevado custo das simulações com o modelo ADAN, foi desenvolvido um modelo simplificado denominado ADAN86 (BLANCO et al., 2020). Esta versão reduzida é composta pelos 86 vasos arteriais mais frequentemente referenciados em descrições prévias da rede arterial (ALASTRUEY et al., 2014; STERGIOPULOS et al., 1992; WANG et al., 2004). Na Figura 5 podemos comparar o modelo reduzido ADAN86 com o modelo completo do ADAN.

Os modelos matemáticos utilizados nos sistemas circulatórios do modelo ADAN e ADAN86 são construídos com base em princípios hemodinâmicos, como a lei de conservação da massa, a lei de conservação da quantidade de movimento e a equação constitutiva conforme descritos na Equação 2.19, na Equação 2.31 e na Equação 2.33. Esses princípios são essenciais para garantir a coerência e a precisão dos resultados simulados em relação à fisiologia cardiovascular. Além disso, ambos modelos utilizam os mesmos parâmetros e a mesma função de influxo prescrita na raiz da aorta do modelo ADAN completo que foi extraída de (MYNARD et al., 2015) conforme apresentado na Figura 5.

As outras condições de contorno, nos segmentos arteriais terminais nos modelos ADAN e ADAN86, são modeladas como elementos de Windkessel (BLANCO et al., 2020), permitindo que esses modelos capturem as propriedades hemodinâmicas dos vasos periféricos. Esse modelo compartimental é usado para incluir os efeitos do sistema vascular periférico que não são considerados diretamente na árvore arterial principal. Ele leva em conta a resistência e a complacência do sistema vascular, sendo constituído por duas resistências em série  $R_1$  e  $R_2$  e um capacitor  $C$ . A pressão de referência nesses terminais é representada por  $P_r$ , conforme ilustrado na Figura 6.

A relação entre pressão e fluxo nos terminais é descrita pela equação que governa o modelo Windkessel. Para deduzir essa equação, é útil separar as duas seções do circuito como estão representadas na Figura 7, em que  $P_c$  simboliza a pressão no ponto onde o circuito foi dividido. Essa abordagem segmentada permite entender como cada parte do circuito influencia o comportamento geral. As relações referentes a parte A da Figura 7

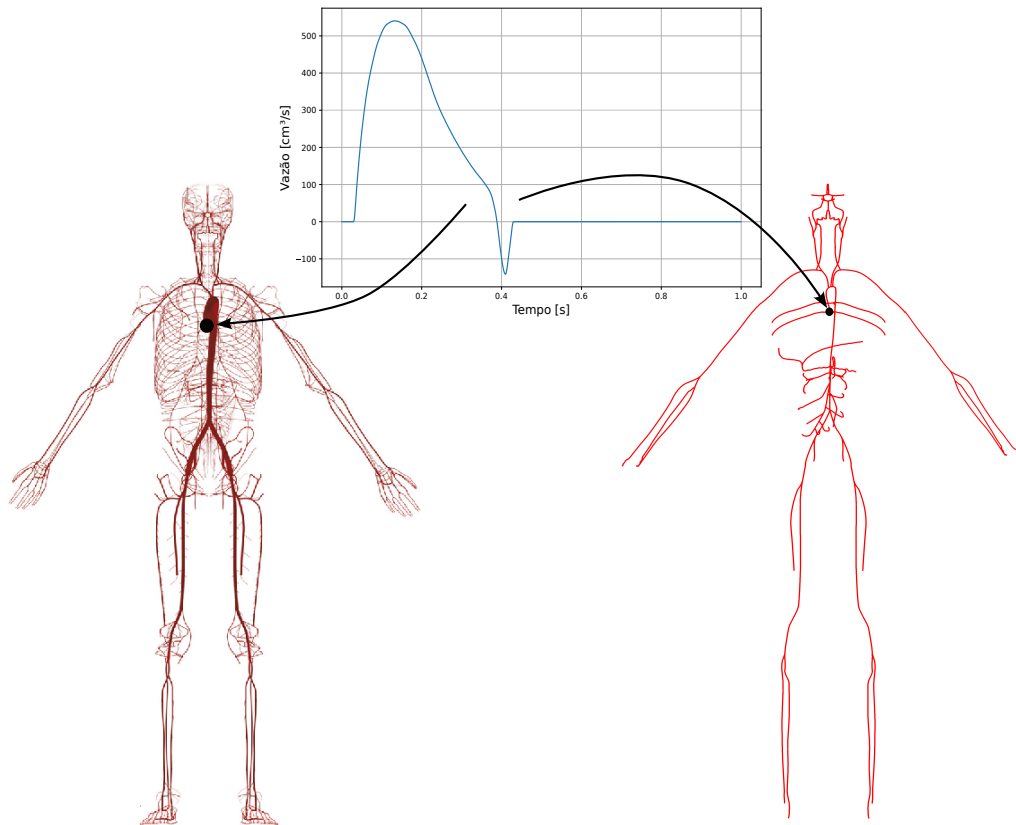


Figura 5 – Comparação da descrição geométrica entre os modelos ADAN à esquerda e ADAN86 à direita e a condição de contorno que é a curva de ejeção cardíaca na raiz da aorta.

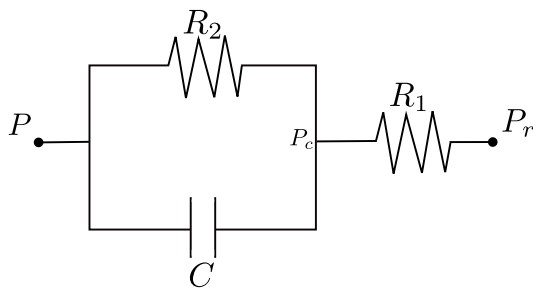


Figura 6 – Modelo de terminal Windkessel, sendo constituído por duas resistências em série  $R_1$  e  $R_2$ , um capacitor  $C$ , com a pressão de referência  $P_r$  e a pressão onde o circuito foi dividido  $P_c$ . Fonte: adaptado de (WATANABE, 2013).

são:

$$Q = Q_1 + Q_2, \tag{2.37}$$

$$Q_1 = \frac{P - P_c}{R_2}, \tag{2.38}$$

$$Q_2 = C \frac{d}{dt}(P - P_c). \tag{2.39}$$

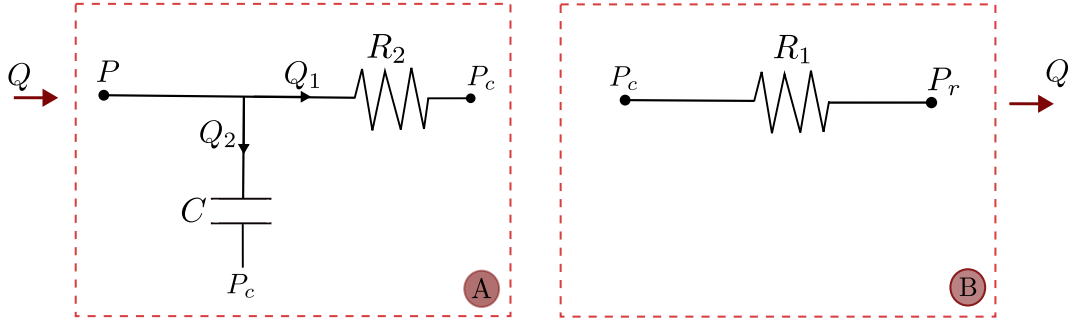


Figura 7 – Partes do circuito Windkessel. Fonte: adaptado de (WATANABE, 2013).

Referente ao trecho B da Figura 6, temos

$$Q = \frac{P_c - P_r}{R_1} \implies P_c = R_1 Q + P_r. \quad (2.40)$$

Utilizando as equações anteriores, fazendo substituições e inserindo as expressões resultantes para  $Q_1$  e  $Q_2$ , chegamos na relação de fluxo-pressão dos elementos de Windkessel:

$$R_1 R_2 C \frac{dQ}{dt} = R_2 C \frac{d}{dt} (P - P_r) + (P - P_r) - (R_1 + R_2) Q. \quad (2.41)$$

A simplificação do modelo ADAN para o ADAN86 o torna mais acessível para aplicações que requerem menor capacidade computacional, e a precisão dos resultados pode variar dependendo do tamanho e da complexidade das artérias em questão. Essa qualidade se mantém elevada para as artérias maiores, embora haja uma diferença mais significativa nos resultados para artérias menores (BLANCO et al., 2020).

Além disso, a boa precisão do ADAN86 em testes e trabalhos feitos consolida sua aplicabilidade em estudos clínicos e de pesquisa, como já foi utilizado em (BLANCO et al., 2020; MÜLLER et al., 2018), tornando-o uma ferramenta valiosa para a investigação científica. Por esses motivos utilizaremos o ADAN86 no decorrer deste trabalho.

## 2.4 Otimização de Parâmetros

A calibração de parâmetros em modelos complexos é um desafio significativo em muitos campos da ciência e da engenharia. Frequentemente, os valores iniciais dos parâmetros são obtidos a partir da literatura científica, refletindo médias ou valores típicos encontrados em estudos prévios. No entanto, a aplicação desses parâmetros pode não refletir precisamente os dados observados na prática, como ilustrado pela comparação entre os resultados simulados pelo modelo ADAN86 e a medição da vazão na artéria carótida em um paciente na Figura 8.

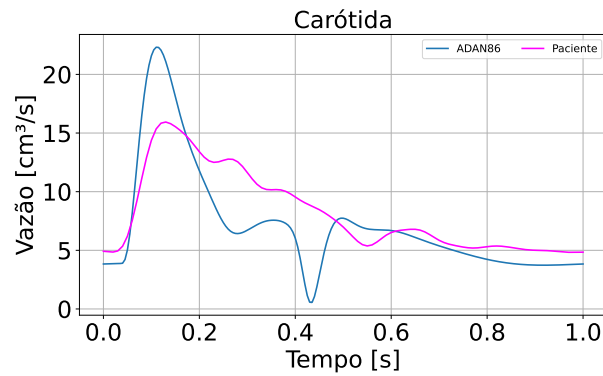


Figura 8 – Comparação entre as curvas de vazão, na artéria carótida, predita pelo modelo ADAN86 e aferidas num paciente real.

Esse processo envolve a busca dos parâmetros do modelo para minimizar a discrepância entre as predições e as medidas reais. Em cenários onde o espaço de parâmetros é extenso ou a função a ser minimizada/maximizada é muito complexa, a otimização se torna particularmente desafiadora devido à necessidade de explorar eficientemente esse espaço multidimensional.

No caso particular da hemodinâmica computacional, são extensas as aplicações visando a estimação de parâmetros. Em (ZHANG et al., 2020), por exemplo, se aborda o problema de minimizar a diferença entre os dados aferidos (curvas de pressão) e os resultados preditos por um modelo de ordem reduzida. Embora apresente bons resultados, a estratégia de resolução do problema inverso é sensível ao ruído nas medidas, uma característica frequentemente encontrada em situações reais. Utilizando informações relacionadas à pressão sanguínea e o acoplamento do algoritmo de Levenberg–Marquardt e o clássico método de gradiente descendente, os autores obtêm valores dentro dos intervalos fisiológicos para os parâmetros que descrevem o modelo, além de mostrar a melhora das predições no cenário em que mais informações estejam disponíveis.

O uso de técnicas tipo filtro de Kalman também tem mostrado resultados promissores. Nos trabalhos de (CAIAZZO et al., 2017) e (MÜLLER et al., 2018), por exemplo, um modelo unidimensional do sistema cardiovascular humano é calibrado de acordo com os dados de vazão aferidos em pacientes específicos. Trabalhando no domínio da frequência e uma versão reduzida do filtro de Kalman, os autores mostram um método robusto a ruído e eficiente em termos de predições e tempo computacional.

No entanto, a implementação desses métodos de otimização podem apresentar alguns problemas. No caso do uso do algoritmo de Levenberg–Marquardt pode não convergir, caso o vetor deslocamento seja ortogonal ao gradiente, fazendo com que o algoritmo não tenha sucesso mesmo que uma busca linear seja executada e pode necessitar de um esforço computacional maior, já que resolve a cada iteração vários sistemas lineares para obter



uma direção. Pode ter uma norma muito grande a ser calculada ou a matriz Hessiana pode ser indefinida e, a direção obtida poderá apontar para um máximo local (MARQUARDT, 1963). Já o ajuste dos filtros de Kalman pode ser um desafio, especialmente para aplicações em tempo real ou em sistemas com recursos computacionais limitados. E ainda pode apresentar convergência a mínimos/máximos locais. Diante dessas deficiências, exploraremos a Otimização Bayesiana (OB) como uma alternativa promissora. A OB é conhecida por sua capacidade de lidar eficientemente com funções custo não convexas, com múltiplos mínimos/máximos locais, ruidosas e computacionalmente caras, fazendo uso de modelos probabilísticos para direcionar a busca pelos melhores parâmetros.

### 2.4.1 Otimização Bayesiana

A Otimização Bayesiana (OB) é uma abordagem para a otimização de parâmetros, especialmente em problemas onde a avaliação da função objetivo é custosa (SHALTYANIS, 1971). A OB adapta-se dinamicamente à medida que mais dados são coletados, melhorando continuamente a precisão das estimativas dos parâmetros. Para trabalhar com a OB definimos a função custo  $f_c$  e um domínio  $\chi$ , que é um espaço de parâmetros cuja dimensão é a quantidade de parâmetros utilizados, tal que  $f_c : \chi \rightarrow \mathbb{R}$ . Como o objetivo é maximizar essa função, o ponto  $\mathbf{x} \in \chi$  que maximiza essa função e o valor máximo da função  $f_c$  são denotados por:

$$\mathbf{x}^* = \arg \max_{\mathbf{x} \in \chi} \{f_c(\mathbf{x})\} \quad (2.42)$$

$$f_c^* = \max_{\mathbf{x} \in \chi} \{f_c(\mathbf{x})\} \quad (2.43)$$

Inicialmente, a partir de observações prévias, a OB constrói uma distribuição a ‘*posteriori*’ de funções chamada processo Gaussiano (PG). O PG é um modelo probabilístico que pode ser usado para representar a incerteza sobre a função que desejamos otimizar (HOFFMAN et al., 2011).

A distribuição probabilística de um PG é definida por duas funções: a função média  $m(\mathbf{x}) : \chi \rightarrow \mathbb{R}$  e uma função de covariância  $k(\mathbf{x}, \mathbf{x}^*) : \chi \times \chi \rightarrow \mathbb{R}$  também conhecida como núcleo (JÄKEL et al., 2007). A função média representa o valor esperado da função custo em um local  $\mathbf{x} \in \chi$ , ou seja,  $m(\mathbf{x}) = E[F|\mathbf{x}]$ . Já o núcleo captura as propriedades do espaço funcional, determinando como os pontos no espaço de entrada se correlacionam, ou seja, para quaisquer dois pontos  $\mathbf{x}, \mathbf{x}^* \in \chi$ , temos  $k(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = cov[F, F'|\mathbf{x}^*, \mathbf{x}^*]$ .

Assim, o PG é descrito como

$$F(\mathbf{x}) \sim \mathcal{GP}(m(\mathbf{x}), k(\mathbf{x}, \mathbf{x}^*)), \quad (2.44)$$

sendo  $F(\mathbf{x})$  nossa estimativa da função a ser otimizada. Para cada subconjunto de valores de entrada  $\mathbf{x}$  na função  $F$ , uma variável aleatória é gerada, resultando em uma saída

(DUVENAUD, 2014). A distribuição conjunta desses valores é dada por

$$p(F|\mathbf{x}) = \mathcal{N}(F, m(\mathbf{x}), k(\mathbf{x}, \mathbf{x}^*)), \quad (2.45)$$

que é uma distribuição normal multivariada. Além disso, para qualquer valor único da função,  $p(F|\mathbf{x})$  é uma distribuição normal.

Quando utilizamos a OB em situações em que não temos informações prévias sobre a função que desejamos otimizar ou estimar, a escolha mais adequada para a média *a priori* é uma função de média constante (ATH et al., 2020). Podemos escolher uma função de média zero, na maioria das situações, e após algumas iterações ainda obter a mesma média *a posteriori*.

A seleção de um núcleo adequado é fundamental para a construção do processo gaussiano (PG). Os núcleos são funções que determinam a correlação entre pontos no espaço de entrada, baseando-se nas coordenadas e, frequentemente, na distância entre eles (DUVENAUD, 2014). Para realizar previsões em novos pontos, avaliamos a função de núcleo entre esses pontos e os dados existentes, condicionando as informações observadas. Esse procedimento resulta na distribuição preditiva posterior, que fornece tanto a média esperada quanto a incerteza associada aos novos pontos.

Um núcleo amplamente utilizado é o *Radial Basis Function* (RBF), ou núcleo exponencial quadrático (DUVENAUD, 2014; SCHULZ et al., 2018) e sua equação está representada a seguir:

$$k(\mathbf{x}, \mathbf{x}^*) = \sigma^2 \exp\left(-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}^*\|^2}{2\lambda^2}\right), \quad (2.46)$$

sendo  $\lambda$  o parâmetro da escala de comprimento que determina a suavidade da função e  $\sigma^2$  a variância total do sinal do núcleo. Geralmente,  $\lambda$  regula a extensão da extrapolação em relação aos pontos dados, ou seja, determina até que distância a influência de um ponto sobre as previsões se mantém relevante. Enquanto isso,  $\sigma$  controla a amplitude total da função que estamos modelando, ou seja, define a variabilidade geral da função custo.

Neste trabalho, como utilizamos a biblioteca BayesianOptimization descrita mais abaixo, o núcleo usado é o exponencial quadrático, justamente por ser mais adequado para muitos problemas de otimização pois captura a suavidade das funções (NOGUEIRA, 2014).

Vale a pena notar que os PGs apresentam algumas limitações, como a degradação do desempenho ao lidar com funções em espaços de alta dimensão (ERIKSSON et al., 2021). Isto dificulta a capacidade dos PGs em fornecer estimativas precisas e eficientes. Mesmo assim, os PGs são amplamente utilizados na OB devido à sua modelagem flexível e probabilística da função custo, pois cada passo da OB, um PG é ajustado às amostras conhecidas (pontos previamente explorados) e a distribuição posterior é combinada com uma estratégia de exploração e otimização (SNOEK et al., 2012).

As funções de aquisição, que são fundamentais na OB, utilizam o modelo ajustado pelo PG para determinar o próximo ponto a ser avaliado (WEN et al., 2023). Elas equilibram a exploração de regiões não conhecidas com a otimização de áreas que já apresentaram bons resultados, com o objetivo de encontrar o ótimo global. Com o aumento do número de observações, o modelo do PG se torna cada vez mais preciso, aproveitando as informações sobre a função custo para guiar a busca (BROCHU et al., 2010; HOFFMAN et al., 2011).

Há uma variedade de funções de aquisição disponíveis, e a escolha entre elas dependerá do problema específico, do comportamento desejado na exploração do espaço de busca e da natureza das incertezas do modelo. Algumas funções de aquisição populares e que foram testadas aqui incluem: *Probability of Improvement* (PoI) (ALSEIARI, 2022; YANG et al., 2023) a *Upper Confidence Bound* (UCB) (ALSEIARI, 2022; CONTAL et al., 2013; KUSHNER, 1962) e a *Expectation Improvement* (EI) (ALSEIARI, 2022; NGUYEN et al., 2020).

A função de PoI tem como objetivo explorar regiões com alta probabilidade de fornecer um resultado superior ao melhor valor já observado. Essa avaliação é realizada com base na probabilidade de que a função custo em um novo ponto seja maior do que o valor máximo até então registrado (ALSEIARI, 2022; YANG et al., 2023). De acordo com (ALSEIARI, 2022), para um conjunto de dados  $D = (\mathbf{x}, y)$ , em que  $\mathbf{x}$  representa os locais e  $y$  as respectivas observações, e considerando uma função média  $m$  de um PG, então a função de utilidade  $u(D)$  e o limite de melhoria  $\xi$  são definidos como:

$$u(D) = \max m(\mathbf{x}) \quad (2.47)$$

$$\xi = u(D) + \epsilon = \max m(\mathbf{x}) + \epsilon, \quad (2.48)$$

neste contexto,  $\epsilon$  atua como um parâmetro de controle que equilibra a exploração e a otimização. Logo, a PoI é definida por:

$$\alpha_{PoI}(\mathbf{x}; D, \xi) = P(\max m'(\mathbf{x}') > \xi, |\mathbf{x}, D). \quad (2.49)$$

Essa equação reflete a probabilidade de que, em um novo ponto  $\mathbf{x}$ , a média seja maior que o limite  $\xi$ , que por sua vez é superior ao valor médio máximo anterior. Em situações onde as observações são exatas, a PoI pode ser simplificada para:

$$\alpha_{PoI}(\mathbf{x}; D, \xi) = P(F > \xi, |\mathbf{x}, D), \quad (2.50)$$

em que  $F$  representa a função avaliada no novo ponto. Como o limite de melhoria é  $\xi = u(D) + \epsilon = \max f_c(x) + \epsilon = F^* + \epsilon$ , temos as seguintes equivalências:

$$\max(F^*, F) > \xi \iff F > \xi, \quad (2.51)$$

pois se  $F^* > F$ , então temos  $\xi > F^* > F$ .

Outra função de aquisição é a UCB que é uma técnica que seleciona o próximo ponto de avaliação baseada em um limite de confiança superior, representando a incerteza associada à estimativa da função custo (ALSEIARI, 2022; KUSHNER, 1962). Assim, a UCB combina a exploração e a otimização combinando a predição média do PG com um termo de exploração, que considera a variabilidade nas previsões. Isso permite ao algoritmo decidir entre explorar novas regiões da função custo ou explorar mais intensamente áreas que já se mostram promissoras. Matematicamente a UCB pode ser expressa da seguinte forma:

$$UCB(\mathbf{x}; D, \kappa) = m(\mathbf{x}) + \kappa \cdot \sigma_D(\mathbf{x}), \quad (2.52)$$

sendo  $\sigma_D$  o desvio padrão da predição e  $\kappa$  o parâmetro responsável por ajustar o equilíbrio entre a exploração e a otimização. Valores maiores de  $\kappa$  incentivam a exploração de regiões onde a incerteza é alta, enquanto valores menores favorecem a otimização nas áreas que já apresentam bons resultados.

Por sua vez, a função de aquisição EI foca em identificar o próximo ponto de avaliação com o maior potencial de superar o melhor valor já observado. A função EI baseia-se na diferença entre a predição do modelo para um novo ponto e o melhor valor observado até o momento, considerando a incerteza dos dados (ALSEIARI, 2022; NGUYEN et al., 2020). Assim, a EI consegue equilibrar entre a exploração de novas regiões com a otimização de regiões onde há uma alta probabilidade de melhoria significativa. No caso de observações ruidosas, a EI é definida da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \alpha_{EI}(\mathbf{x}) &= \int u(D')p(y|\mathbf{x}, D)dy - u(D) \\ &= \int \max \mu_{D'}(\mathbf{x}')p(y|\mathbf{x}, D)dy - \max \mu_D(\mathbf{x}). \end{aligned} \quad (2.53)$$

Já para o caso de observações exatas, podemos escrever EI como:

$$\alpha_{EI}(\mathbf{x}) = \int \max(F - F^* - \xi, 0)p(F|\mathbf{x}, D)dF, \quad (2.54)$$

sendo  $F^*$  o melhor valor da função custo até o momento, ou seja,  $F^* = \max F$  e a melhoria marginal esperada é dada por  $\max(F - F^* - \xi, 0) = u(D') - u(D)$ , em que  $\xi$  é o limiar que controla a quantidade de melhoria necessária para que um novo ponto seja considerado significativo, priorizando ora a exploração de novas regiões, ora a otimização de regiões conhecidas. Isso permite que a EI priorize os pontos que têm maior chance de proporcionar uma melhoria significativa sobre o melhor resultado conhecido.

Para entendermos o funcionamento do PG na OB, vamos replicar aqui o exemplo proposto na documentação de (NOGUEIRA, 2014) que consiste em otimizar uma função utilizando a biblioteca em Python chamada *Bayesian Optimization*. Usaremos a seguinte função:

$$f(x) = 1.5e^{-(x-2)^2} + 2e^{-(x-5)^2} + e^{-(x-6)^2} + \frac{1}{x^2 + 1}, \quad (2.55)$$

com  $x$  em um intervalo  $(-2, 10)$ . Podemos perceber na [Figura 9](#), que dado 4 pontos iniciais e utilizando a função de aquisição UCB com  $\kappa = 0, 1$ , o PG faz uma busca nas regiões em que o intervalo de confiança é maior, fazendo uma exploração na busca do máximo global. Assim, quanto maior o número de pontos iniciais fornecidos, menor será o intervalo de confiança e melhor será a curva de previsão a medida que aumentamos o número de iterações para os novos pontos.

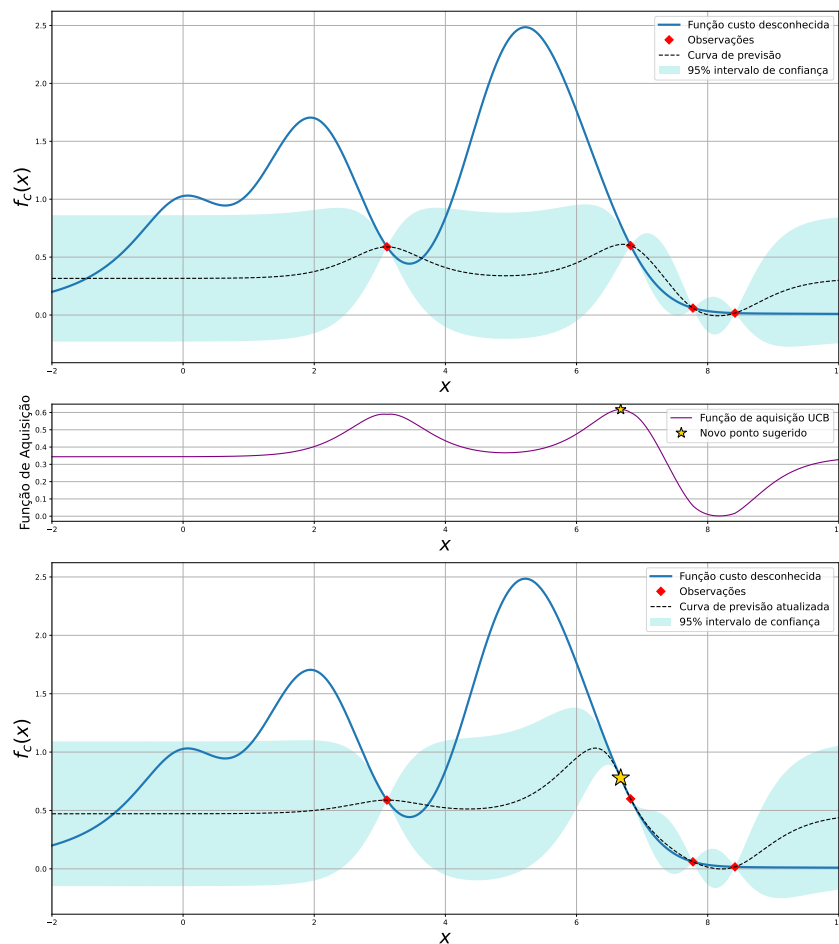


Figura 9 – Funcionamento do PG na função descrita na expressão [2.55](#) utilizando a função de aquisição UCB e priorizando a otimização com 4 pontos iniciais. Fonte: adaptado de ([NOGUEIRA, 2014](#)).

A representação para cada uma das funções de aquisição variando o valor de  $\kappa$ , no caso da UCB, 10 para a exploração e 0.1 para otimização, e o valor de  $\xi$  para PoI e EI, sendo  $10^{-1}$  para exploração e  $10^{-4}$  para otimização em ambos os casos pode ser vista nos gráficos da [Figura 10](#), para 4 pontos iniciais e 1 nova medida da iteração.

Podemos notar que, tanto para a exploração quanto para a otimização, a BO depende da quantidade de pontos iniciais e de como estão distribuídos. Na [Figura 10](#) usando a exploração, à esquerda, percebe-se que a UCB acumulou pontos no máximo

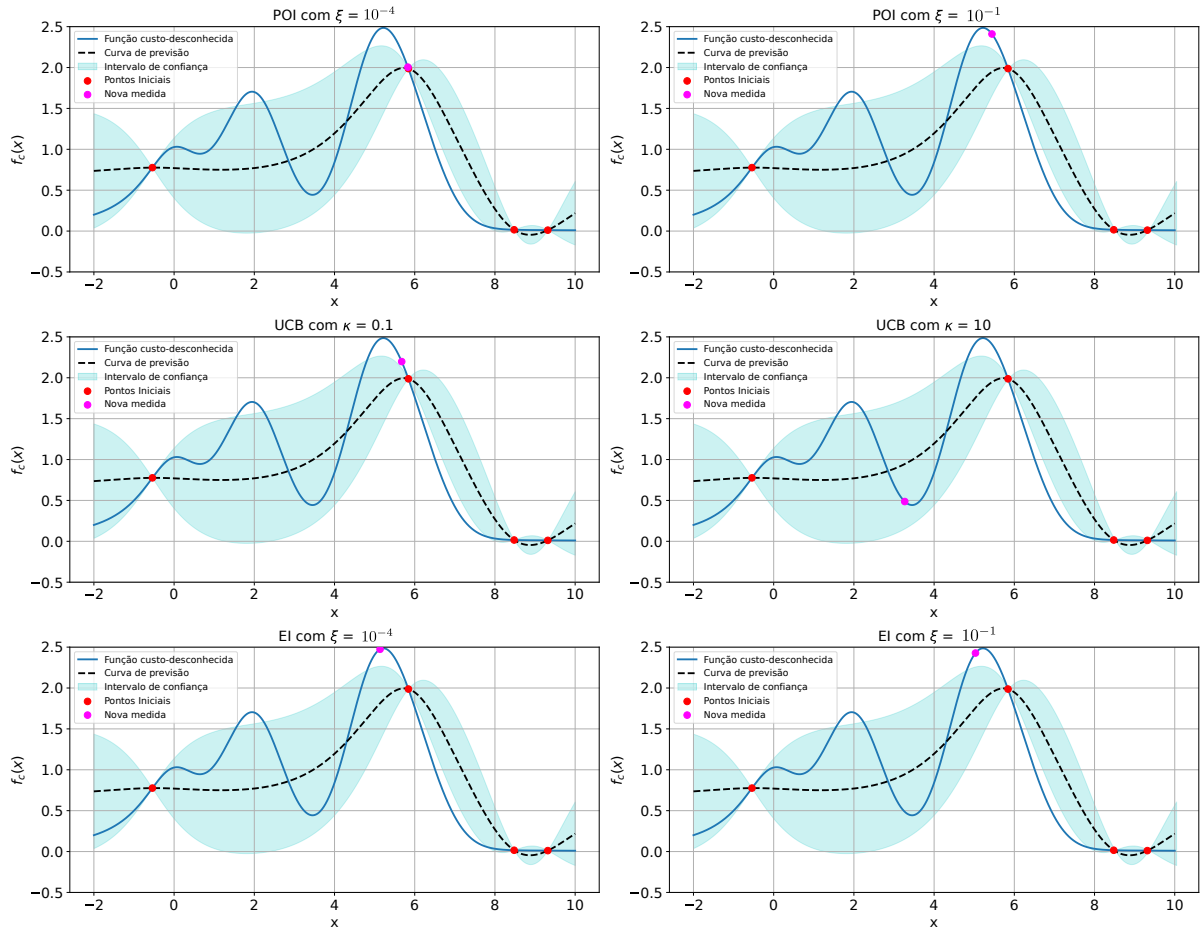


Figura 10 – Resultado da otimização da função descrita na expressão 2.55 utilizando diferentes funções de aquisição e priorizando a exploração (curvas da esquerda) e a otimização (curvas da direita). Fonte: adaptado de (NOGUEIRA, 2014).

local, já a EI ficou mais próxima do máximo global. No entanto, na otimização à direita da Figura 10, os pontos ficaram mais distribuídos, percorrendo toda curva e podendo alcançar o máximo global em cada uma das funções de aquisição. Portanto, a escolha ideal da quantidade de pontos iniciais e de iterações dependerá muito do problema em questão, resultando um aspecto crucial para o bom desempenho do método.

## 3 Estimação de parâmetros no modelo 1D

No processo de calibração de parâmetros, o ponto chave são os dados disponíveis para descrever, no nosso caso, a fisiologia de um paciente em específico. Na modelagem do sistema cardiovascular, podemos entender tais dados como informações pontuais (tais como vazão média ou queda de pressão ao longo de uma região arterial), geométricas (área ou comprimento de um segmento arterial) ou informações dependentes do tempo (curvas de vazão ou pressão). Salientando que o processo de otimização, no esquema Bayesiano, depende dos pontos iniciais disponíveis, a estratégia abordada nesse trabalho está focada na calibração dos parâmetros do modelo unidimensional a partir de dados tipo curvas de vazão e pressão em diferentes regiões arteriais.

O presente capítulo se divide em duas partes. Primeiramente, abordamos o processo de tratamento de dados provenientes de técnicas como ultrassom e cateterismo. Esse processo envolve, a partir das imagens médicas, a segmentação das leituras e o tratamento dos possíveis ruídos vindos dos aparelhos de medição, culminando na obtenção das curvas de vazão e pressão que caracterizam cada paciente. Na segunda parte, descrevemos em detalhe o acoplamento entre o modelo ADAN86, utilizado para descrever a dinâmica do escoamento sanguíneo unidimensional, e o algoritmo de Otimização Bayesiana empregado nesse trabalho. Discutimos aspectos sobre o paralelismo, alternativas para a definição da função a ser otimizada e definição da configuração dos parâmetros do modelo ADAN86. Por fim, apresentamos as configurações dos dados que serão objetos de estudo ao longo dos próximos capítulos: quatro casos com dados sintéticos e dois casos com dados de pacientes específicos, oferecendo uma visão abrangente do escopo dessa dissertação.

Ao longo desse capítulo, durante a descrição do pré-processamento dos dados aferidos e a definição dos modelos que serão utilizados na fase de verificação da estratégia numérica, utilizaremos os dados fornecidos pelos profissionais médicos do hospital Albert Einstein, São Paulo.

### 3.1 Pré-processamento dos dados

Nessa seção, vamos abordar as etapas propostas nesse trabalho para obter as curvas de vazão e pressão com base em dados médicos adquiridos a partir de ultrassom e cateterismo.

A fim de descrever o processo, vamos considerar as imagens detalhadas na [Figura 11](#), duas imagens obtidas pelo processo de aquisição de ultrassom, mostrando vários ciclos cardíacos ao longo de 5 segundos com duas curvas, uma descrevendo a velocidade máxima

(verde) e a outra a velocidade média (azul) do sangue do vaso aferido. Do lado direito, é fornecida a visão transversal da mesma artéria, delimitando a sua geometria.

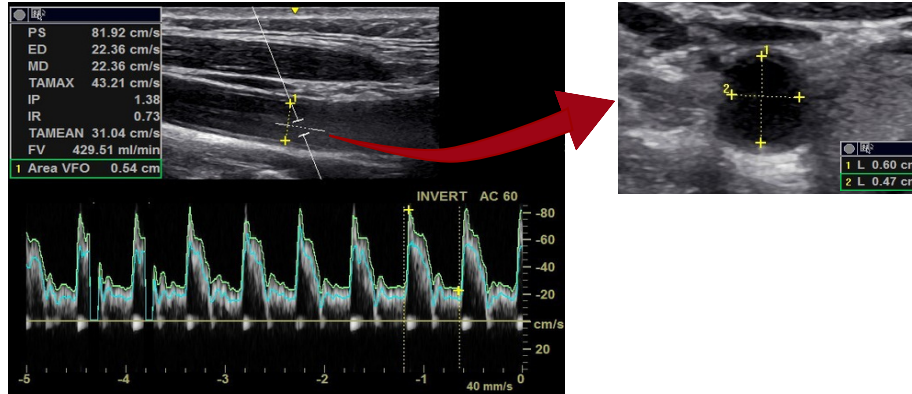


Figura 11 – Esquerda: velocidade ao longo do ciclo cardíaco, aferida na artéria carótida, ao longo de 5 segundos. Direita: visão transversal da artéria, delimitando a geometria da mesma. Fonte: equipe médica do Hospital Albert Einstein.

A partir da imagem de ultrassom, como apresentada no painel esquerdo da [Figura 11](#), a curva de velocidade média é extraída utilizando a ferramenta online Automeris (<https://apps.automeris.io/wpd/>) que permite a identificação da curva de forma semi-automática, apenas selecionando a cor e a relação pixel:centímetros. De início, os dados extraídos incluem apenas informações sobre o tempo e a velocidade do sangue. Considerando o valor medido da velocidade como a velocidade média na seção transversal ( $v$ ) e assumindo a região como elíptica, podemos calcular a vazão pela fórmula:

$$Q = \pi R_M R_m v, \quad (3.1)$$

com  $R_M = \frac{D_M}{2}$  e  $R_m = \frac{D_m}{2}$  o raio maior e menor da elipse, respectivamente (com  $D_M$  e  $D_m$  sendo os diâmetros maior e menor reportados à direita na [Figura 11](#)). Após esse processo, obtemos a curva de vazão em função do tempo como representado na [Figura 12](#).

A título de comparação, apresentamos na [Figura 13](#) uma medição de menor qualidade (painel c) da vazão da carótida, na qual não é possível identificar os ciclos cardíacos devido às oscilações/ruídos provenientes de erros de medição. Em contraste, nos painéis (a) e (b) apresentamos duas curvas com ciclos cardíacos claramente definidos. A primeira, painel (a), corresponde a curva de vazão na artéria carótida obtida por simulação computacional utilizando o modelo ADAN86 enquanto a segunda, painel (b), representa a curva de vazão na mesma região aferida em um paciente específico.

Uma vez realizada a segmentação da curva que descreve a vazão ou pressão num segmento arterial, o objetivo principal é caracterizar a série temporal, periódica pela natureza do problema, por um único ciclo. Esse ciclo característico representará a medida utilizada para calibrar os parâmetros do modelo 1D posteriormente. O processo de extração



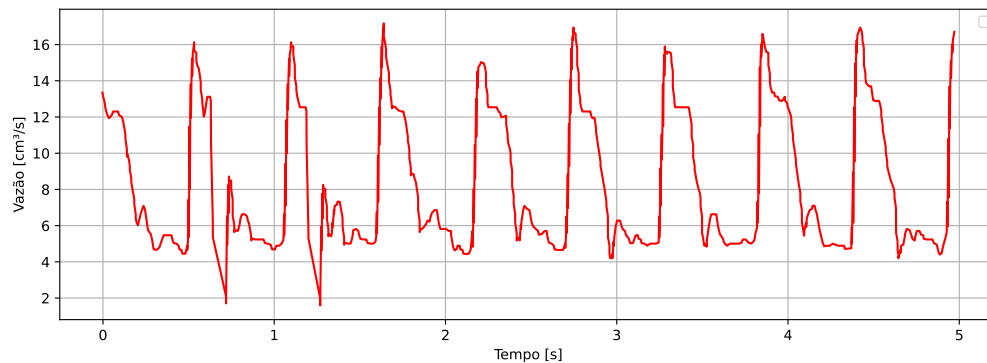


Figura 12 – Sinal original da vazão em função do tempo, extraído da imagem médica e aferido na artéria carótida.

do ciclo cardíaco dividiu-se em duas etapas: (i) identificação dos ciclos na curva segmentada e (ii) cálculo do ciclo médio utilizando transformada de Fourier.

Para a primeira etapa, identificamos os máximos locais a partir dos quais dividimos os ciclos cardíacos. Posteriormente, realizamos a verificação da proximidade entre esses máximos, com o propósito de identificar um ponto em cada pico da curva. Essa metodologia nos permitiu definir o início da sístole considerando 10 pontos anteriores ao máximo e o final da diástole considerando 10 pontos anteriores ao máximo seguinte, conforme a distribuição de pontos na curva como na Figura 14. A escolha de dez pontos prévios ao pico da sístole para definir o início do ciclo, corresponde a uma escolha heurística sobre os dados disponíveis. Além disso, os pontos em vermelho na Figura 14 correspondem a valores de vazão inferiores a  $3.5 \text{ cm}^3/\text{s}$ , sendo identificados como artefatos que podem interferir na correta delimitação do ciclo cardíaco. Esses pontos são removidos através da aplicação de um filtro, garantindo um conjunto de dados mais consistentes para análise, conforme evidenciado na Figura 15.

A segunda etapa consiste em, com os ciclos devidamente separados, calcular um ciclo representativo utilizando as informações disponíveis. O cálculo da média foi realizado no domínio da frequência, mediante o uso da transformada de Fourier (TF), para lidar com questões numéricas tais como: (i) discrepâncias na identificação dos ciclos, (ii) diferenças na duração dos ciclos extraídos e (iii) descarte de frequências de alta ordem que possam representar desvios da média oriundos de erros ou artefatos na medição.

A transformada discreta de Fourier é representada por

$$F(K) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} F(n) \left( \cos\left(\frac{2\pi nK}{N}\right) - i \sin\left(\frac{2\pi nK}{N}\right) \right), \quad (3.2)$$

sendo  $F(K)$  a componente da frequência  $K$ ,  $F(n)$  a amostra do sinal no tempo  $n$ ,  $N$  é o número total de amostras e  $i$  é a unidade imaginária.

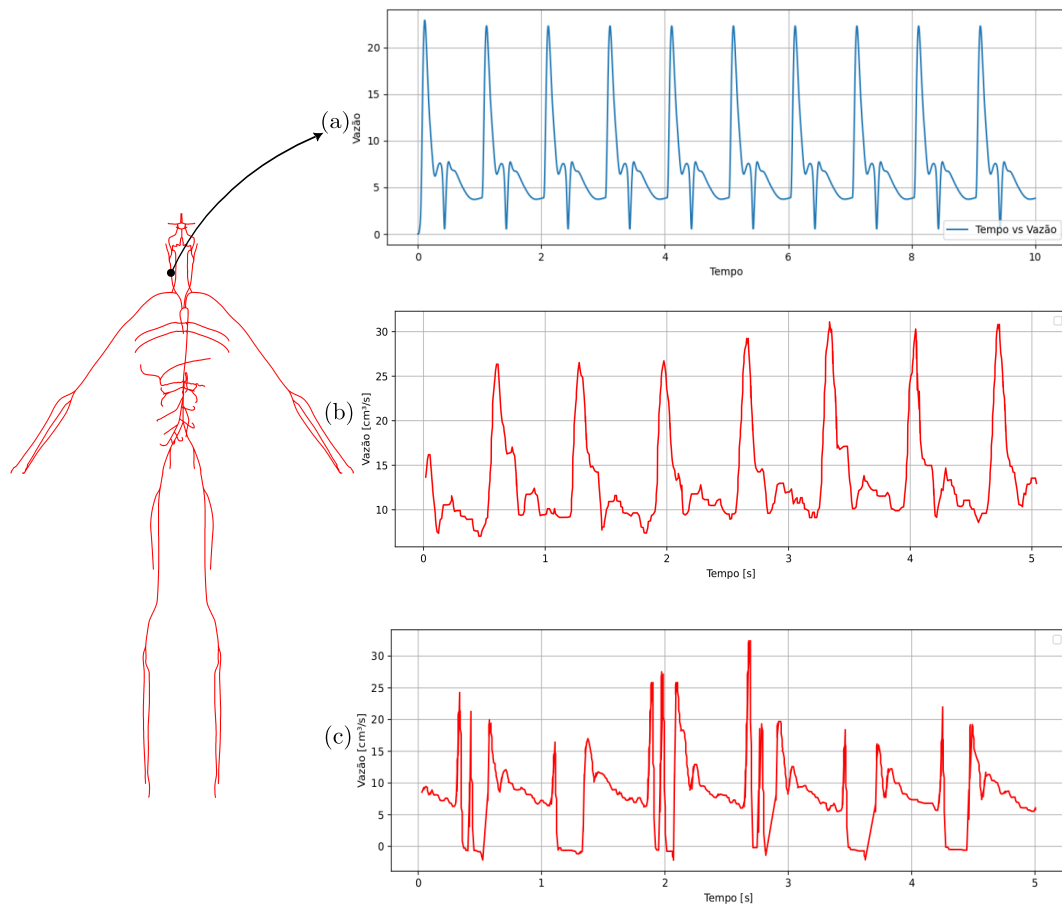


Figura 13 – Modelo ADAN 86 com a curva da vazão na carótida em azul conforme descrito por (BLANCO et al., 2015) (a) e em vermelho a curva na carótida de um paciente específico com sinal de ultrassom bom (b) e com sinal de ultrassom corrompido (c).

Na Figura 16 mostramos o resultado ao aplicar a transformada de Fourier utilizando apenas senos e somente o cossenos, e logo depois a inversa da mesma, comparado com as curvas originais. Embora o comportamento das curvas seja o mesmo, a escala muda consideravelmente no caso de usar a transformada em senos.

Uma vez identificados os ciclos dentro do sinal calculamos a “curva média” como a média das harmônicas de cada um dos ciclos e depois aplicando a transformada inversa de Fourier para retornar o sinal no domínio do tempo. O resultado desse processo pode ser apreciado na Figura 17, em que para curva específica, mostramos os ciclos isolados e o sinal médio, ambos nos domínios do tempo e da frequência.

O número de harmônicas utilizados para o cálculo do sinal médio tem um papel importante nesse processo. Na Figura 17 mostramos o resultado ao considerar  $N = 30$  harmônicas. Para apreciar o impacto do número de harmônicas na curva média, calculamos o erro entre a curva obtida com todas as  $N = 100$  harmônicas e a truncada. Para esse cálculo, considerando  $\delta_{so,i}$  o valor do sinal original e  $\delta_{sr,i}$  o valor do sinal reconstruído no

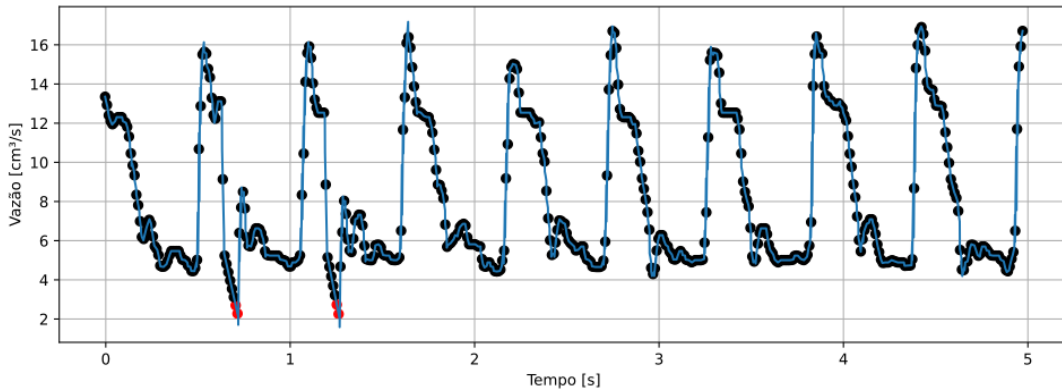


Figura 14 – Sinal original da vazão em função do tempo, extraído da imagem médica, aferido na artéria carótida cujos pontos em vermelho são removidos.

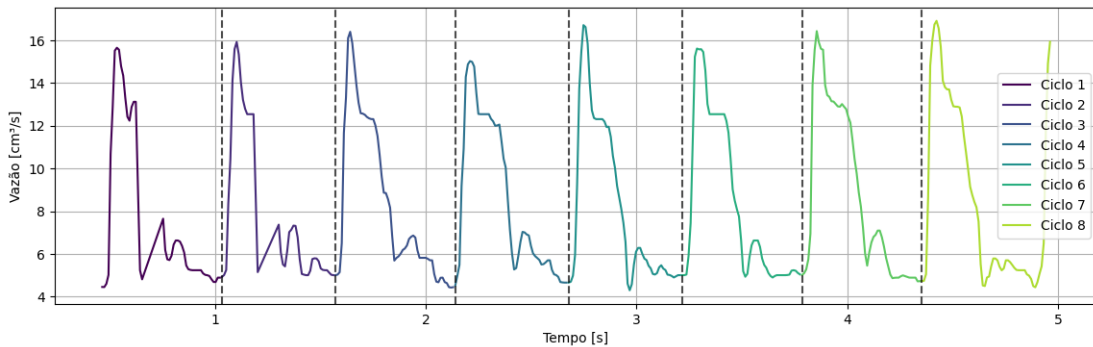


Figura 15 – Curva de vazão ao longo do tempo na artéria carótida. Na figura, os períodos do ciclo cardíacos estão separados pelas linhas verticais pontilhadas.

ponto  $i$ , então o erro relativo é dado por:

$$\varepsilon_{rel} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(\delta_{so,i} - \delta_{sr,i})^2}{(\delta_{so,i})^2}}. \quad (3.3)$$

Os resultados, apresentados na [Figura 18](#) para a um total de 13 curvas de pacientes reais, nos permitem considerar  $N = 30$  harmônicas um valor aceitável considerando um erro relativo de 5%.

Para o caso da pressão o mesmo procedimento foi realizado, exceto o caso de extração do ruído, já que os dados de pressão apresentaram boas medidas e uma das curvas com os ciclos identificados pode ser vista na [Figura 19](#). Os demais procedimentos para calcular a média foi procedido da mesma forma que explicamos para a vazão.

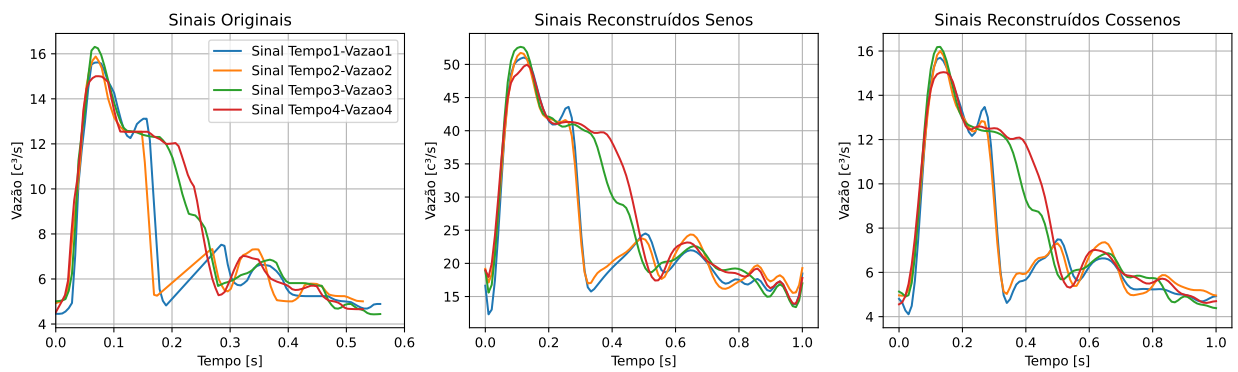


Figura 16 – Sinal original e sinais reconstruídos usando 30 harmônicas na transformada de Fourier para senos e cossenos, respectivamente.

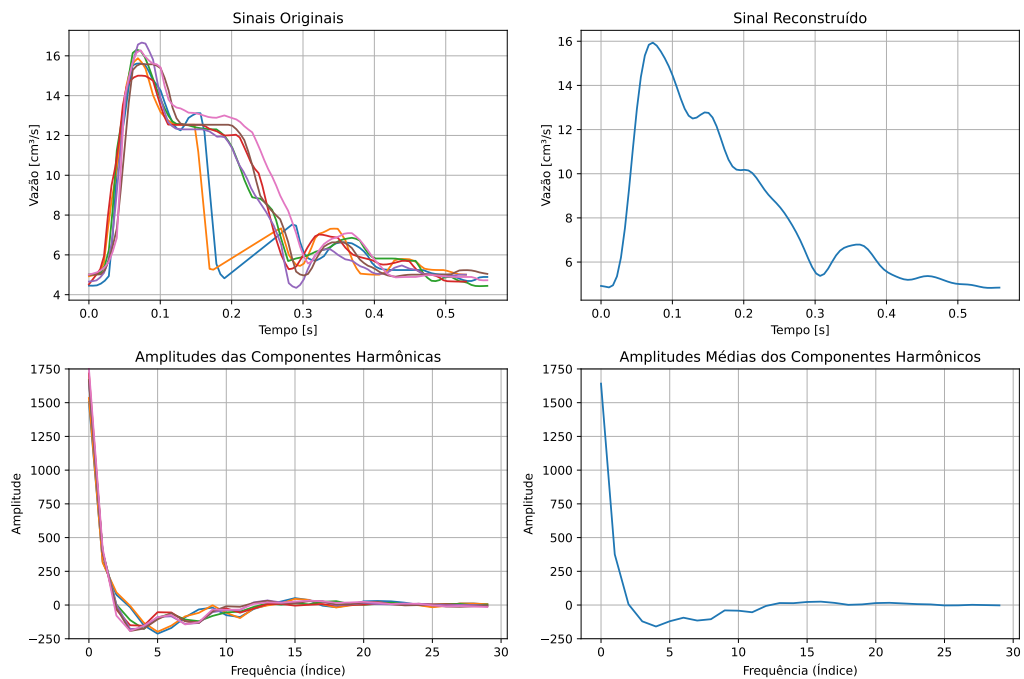


Figura 17 – Sinal original e sinal médio reconstruído usando 30 harmônicas na Transformada de Fourier e amplitude das componentes harmônicas junto com a média delas.

## 3.2 Estratégias numéricas

### 3.2.1 Definição de regiões vasculares

Como detalhado no capítulo anterior, na definição do modelo ADAN (tanto o completo quanto as suas versões com menos segmentos arteriais) os diversos parâmetros físicos que definem o comportamento do escoamento assumem valores predeterminados ora assumidos como valores médios da literatura ora obtidos por regressão a partir de dados

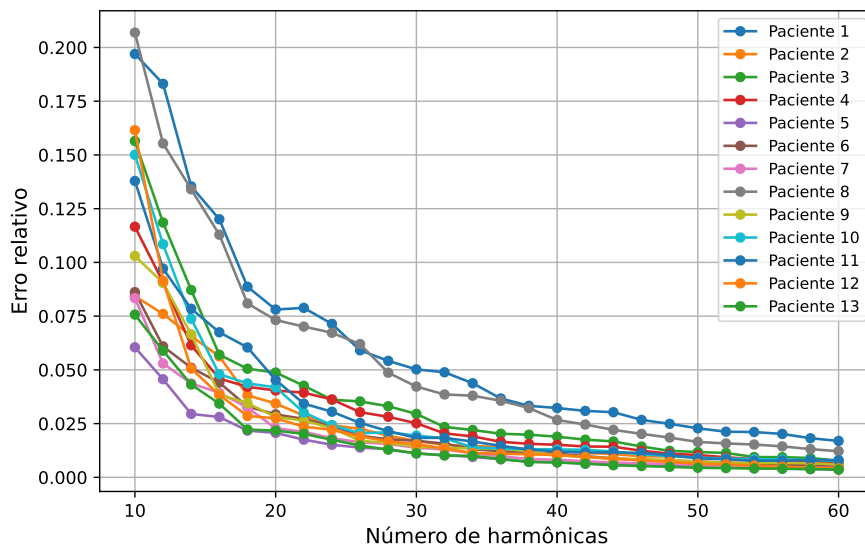


Figura 18 – Erro relativo em função do número de harmônicas, calculado conforme a Equação 3.3.

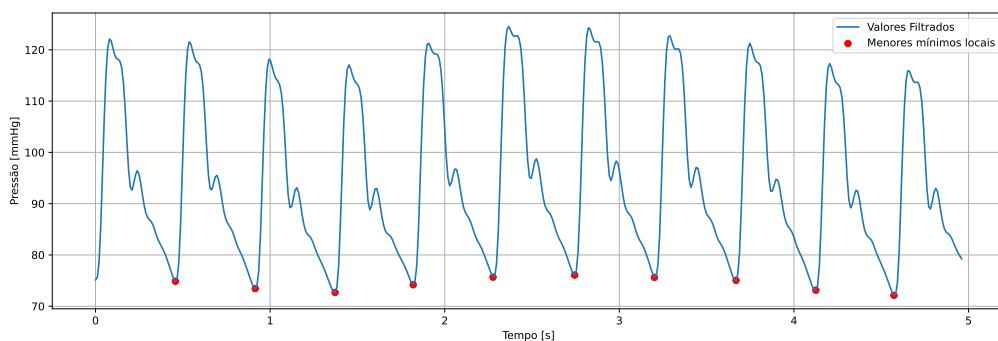


Figura 19 – Curva de pressão ao longo do tempo na artéria aorta. Na figura os períodos do ciclo cardíacos estão separados pelos pontos vermelhos.

experimentais. Uma primeira abordagem para poder calibrar tais parâmetros, com base na informação de um paciente específico, é ajustar via um fator multiplicativo único em todo o sistema cardiovascular. Isto é, por exemplo, modificar elasticidade da parede arterial da mesma forma independente da região. Em contraposição a esta abordagem, a qual vamos denominar como “abordagem global”, e reconhecendo a complexidade e heterogeneidade do sistema cardiovascular, uma “abordagem local” é proposta ao dividir a rede vascular em sub-regiões. Por exemplo, podemos dividir o modelo geométrico em cinco regiões distintas: (i) superior, composta pelos segmentos arteriais acima do pescoço; (ii) membros superiores, agrupando as artérias dos braços e ombros; (iii) aorta, com os principais segmentos da artéria aorta desde a região ascendente até a abdominal; (iv) abdominal, com as artérias

do tronco e abdômen; e (v) membros inferiores, com as artérias das pernas. A divisão empregada na abordagem local, para o modelo ADAN86, está descrita na Figura 20.

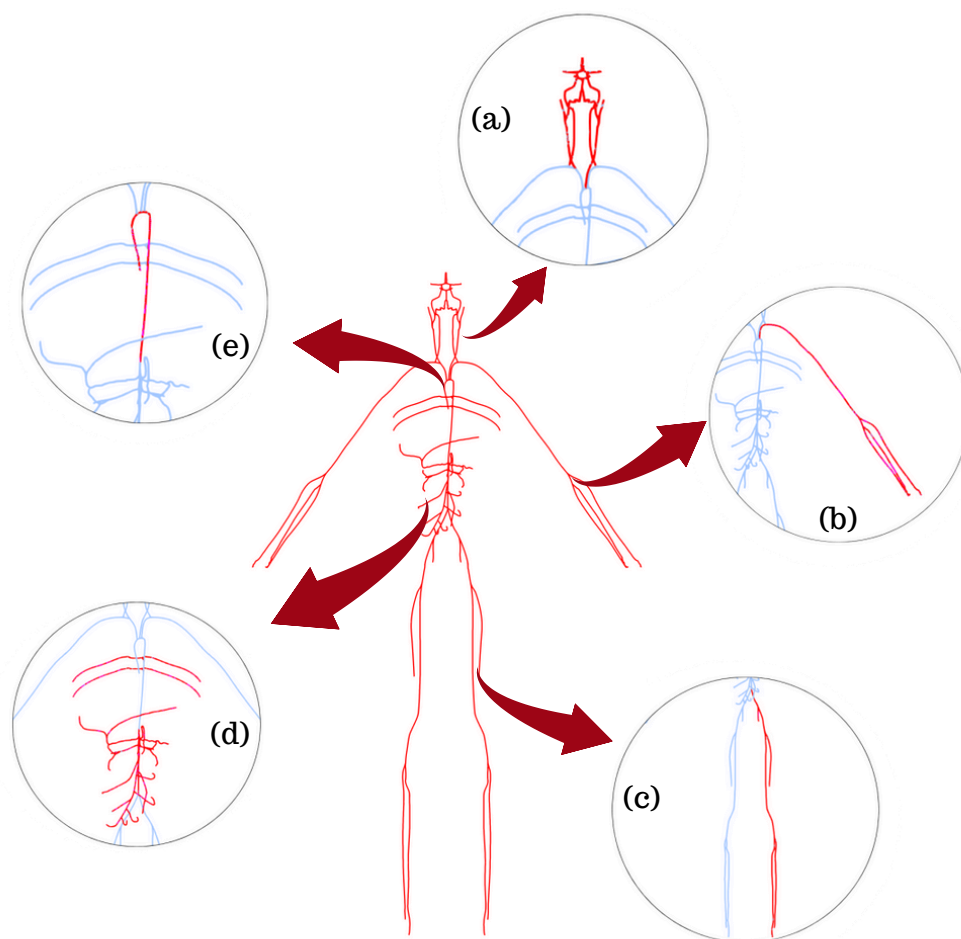


Figura 20 – Representação do modelo ADAN86 com a divisão em cinco regiões vasculares: (a) região superior, (b) região dos membros superiores lado esquerdo (o modelo está sendo olhado de frente), (c) região dos membros inferiores lado esquerdo (o modelo está sendo olhado de frente), (d) região abdominal e (e) região da aorta.

A abordagem global, embora seja mais simples no sentido de introduzir menos parâmetros (os fatores multiplicativos) a serem otimizados, pode não capturar efetivamente a variabilidade regional presente nos dados provenientes dos pacientes, pois em cada região os parâmetros são alterados na mesma proporção, independente das suas características anatômicas ou fisiológicas. Por outro lado, na abordagem local, visamos adaptar conjuntos específicos de parâmetros às características únicas e às informações disponíveis em cada uma delas. Esta última abordagem busca permitir um ajuste mais flexível às informações disponíveis aumentando a dimensão do espaço de busca e, conseqüentemente, a complexidade do processo de otimização. É importante salientar que a escolha entre a abordagem global e local depende diretamente da disponibilidade dos dados, da complexidade do

problema e dos recursos computacionais disponíveis.

### 3.2.2 Exploração da função custo

No processo de OB, com as informações detalhadas [subseção 2.4.1](#), um dos pontos-chaves é a definição da função custo ( $f_c$ ), a qual visa ser otimizada e na qual encapsulamos as discrepâncias entre a predição do modelo e os dados reais que caracterizam o paciente em particular. Lembrando que, nesse trabalho, as informações (ou medidas) são curvas de vazão e pressão em alguns locais do sistema cardiovascular (carótida, aorta e subclávia), a função a ser minimizada deverá quantificar a diferença entre as curvas (periódicas) preditas pelo modelo ADAN86 e as medidas fornecidas pela equipe médica e pré-processadas de acordo com o processo descrito na subseção anterior.

Na definição da função custo, optamos por concentrar nossa análise exclusivamente no domínio da frequência. Essa escolha é motivada por diversos fatores, provenientes tanto da predição do modelo quanto das informações a serem assimiladas. Ao trabalhar no domínio da frequência, em detrimento do domínio do tempo, descartamos naturalmente qualquer defasagem temporal que possa ter sido introduzida, por exemplo, ao identificar as regiões de sístole ou diástole na etapa de pré-processamento dos sinais. Também, observamos que a aquisição dos sinais não é síncrona e, portanto, a identificação dos instantes correspondentes entre diferentes sinais não está disponível. Ao mesmo tempo, ao truncar a aproximação é possível descartar elementos de alta frequência que podem representar ruídos e/ou perturbações nas medidas vindas de dispositivos de medição ou qualidade na digitalização dos sinais.

Assim, no caso particular em que o processo de otimização ocorre ao considerar  $N$  componentes harmônicas, a função custo a ser maximizada é definida como

$$\varepsilon_j = - \left[ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(\beta_{M_{j,i}} - \beta_{P_{j,i}})^2}{(\beta_{P_{j,1}})^2} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (3.4)$$

sendo  $\varepsilon_j$  a quantificação do erro obtido na região  $j$ ,  $\beta_{M_{j,i}}$  a  $i$ -ésima componente harmônica das curvas preditas pelo modelo  $M$  na região  $j$  e  $\beta_{P_{j,i}}$  a  $i$ -ésima componente harmônica correspondente às medidas aferidas no paciente  $P$  na mesma região. Apesar de existir várias outras opções para definição da função custo, como a abordada em ([MÜLLER et al., 2018](#)), a que apresentou melhores resultados, após várias simulações, foi a normalizada pela primeira harmônica do paciente  $\beta_{P_{j,1}}$ , que dá menos ênfase às harmônicas superiores, uma vez que a primeira apresenta um valor significativamente maior. Portanto, a função custo é definida como segue

$$f_c = \sum_j \varepsilon_j. \quad (3.5)$$

### 3.2.3 Integração do otimizador e o modelo

A integração entre o algoritmo de OB e o código numérico que resolve de forma aproximada as equações 1D no modelo ADAN86 envolve várias etapas. Antes de descrever o acoplamento, vamos descrever os aspectos computacionais de cada componente.

O processo de OB foi desenvolvido em Python, utilizando a biblioteca BayesianOptimization (NOGUEIRA, 2014). Esta biblioteca requer a definição de vários componentes essenciais: a função custo a ser maximizada, detalhada na subseção 3.2.2, o espaço de busca dos parâmetros, a quantidade de pontos iniciais a serem avaliados para a construção do PG inicial e o número de iterações a serem realizadas durante o processo de otimização. Além disso, permite definir a função de aquisição a ser utilizada, determinando se a prioridade será a exploração (busca em regiões com maior variância) ou a otimização (busca em regiões com maior média). A biblioteca BayesianOptimization, encapsula dentro dela as estratégias de amostragem aleatória para variáveis uniformemente distribuídas dentro de um intervalo pré-definido, a implementação e otimização das funções de aquisição descritas na subseção 2.4.1 e a descrição da função a ser otimizada (maximizada no presente contexto) como uma estrutura “*black box*”.

O código computacional que implementa o método numérico que resolve de forma aproximada as equações 1D de conservação de massa, momento e relação constitutiva da parede arterial no modelo ADAN86, como descrito na seção 2.3, tem sido implementado na linguagem C++ e paralelizado utilizando MPI. Numericamente, as equações são resolvidas utilizando um método de volumes finitos de alta ordem e com passo de tempo adaptativo para garantir a acurácia das soluções. A implementação utilizada permite modificar global e localmente cada um dos parâmetros mediante o uso de um fator multiplicativo. Para mais detalhes sobre o esquema numérico empregado, ver a referência (MÜLLER et al., 2016b).

O acoplamento entre o modelo ADAN86 e a OB foi feito conforme o esquema da Figura 21. A parte de inicialização consiste em definir o número de pontos iniciais que serão avaliados dentro do espaço de busca dos parâmetros para a construção inicial do PG, bem como o número de iterações que serão realizadas durante a otimização. Assim, começa o processo de amostragem inicial que pode ser feito sequencial, mas neste trabalho a amostragem é feita de forma paralela para aproveitar os recursos computacionais disponíveis. Em particular, um computador pessoal é usado com o número de processadores variando entre 8 e 20, mas também fazemos o uso do supercomputador Santos Dumont que possui 24 ou 48 processadores, dependendo da partição. Logo, os pontos iniciais  $\mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_{p-2}, \mathbf{x}_{p-1}, \mathbf{x}_p$  selecionados são organizados em diversas pastas de acordo com a disponibilidade de núcleos de CPU.

Em cada uma dessas pastas, a função denominada “Black Box” é executada, ou seja,



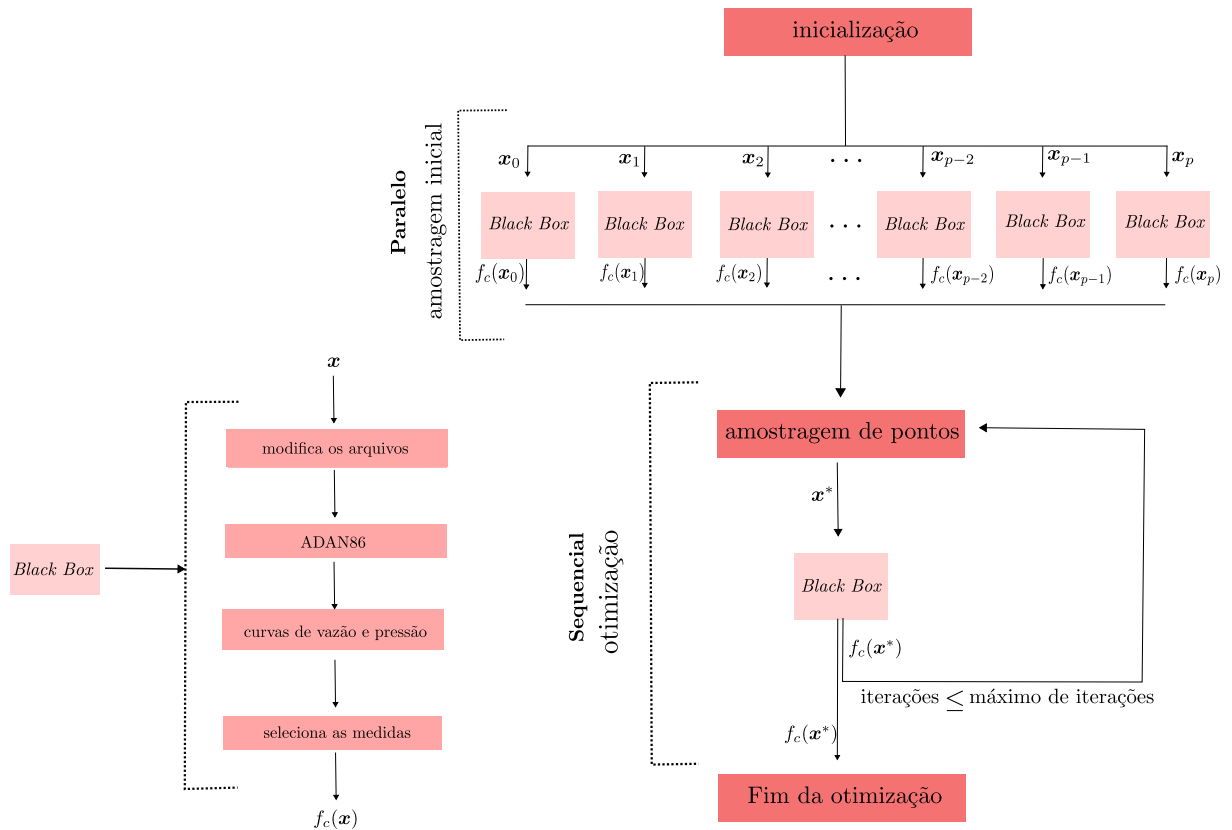


Figura 21 – Esquema da integração do otimizador e o modelo ADAN86. Avaliação inicial dos pontos em paralelo, atualização do modelo ADAN86, cálculo da função custo. O PG guia a seleção de novos pontos por uma função de aquisição e o processo iterativo é feito até o número de iterações definido previamente.

os arquivos de entrada do modelo ADAN86 são atualizados com os fatores multiplicativos correspondentes aos parâmetros a serem otimizados. O código do modelo ADAN86 é então executado quantas vezes forem solicitadas pelo algoritmo conforme avaliações da função. Esta abordagem resulta na aquisição de variáveis de pressão e vazão sanguínea em todos os segmentos vasculares do modelo ADAN86. Os segmentos correspondentes às medidas fornecidas são então selecionados e a função custo, conforme definida na [subseção 3.2.2](#), é calculada, armazenando seu valor  $f_c(\mathbf{x})$  para cada um dos pontos iniciais.

Após a execução paralela do conjunto de simulações com os pontos iniciais e a coleta das respectivas informações, avançamos para a fase de iterações da OB. Nesta etapa, o processo torna-se sequencial, utilizando os pontos iniciais como base para a construção inicial do GP da função de custo. Com base nesses pontos, o algoritmo busca o conjunto de parâmetros que maximiza o PG da função custo, refinando continuamente as estimativas a cada iteração, utilizando a função de aquisição para orientar a seleção dos novos pontos a serem avaliados. Esta função equilibra entre exploração e a otimização conforme comentado na [subseção 2.4.1](#). Este ajuste permite que a função de aquisição determine de forma inteligente os pontos subsequentes a serem avaliados, baseando-se na probabilidade de

encontrar o valor ótimo, e priorizando de acordo com a necessidade de explorar novas áreas ou otimizar áreas conhecidas.

Assim, cada novo ponto selecionado pela função de aquisição é então avaliado e executando os processamentos detalhados dentro da “Black Box”, ou seja, os arquivos de entrada são novamente atualizados, o modelo é executado para esse novo ponto, e a função custo (discrepância entre modelo e medidas) é calculada. Este processo continua iterativamente, utilizando as previsões do PG e os ajustes da função de aquisição para gradualmente aproximar-se do valor ótimo da função custo. O processo continua até alcançar o número pré-definido de iterações.

### 3.3 Casos de estudo

A fim de verificar as capacidades preditivas do acoplamento entre a OB e o modelo hemodinâmico, vamos gerar quatro casos sintéticos de estudo, construídos a partir da alteração controlada de certos parâmetros do modelo ADAN86. Além destes modelos sintéticos, apresentamos também dois modelos construídos a partir de dados aferidos de paciente-específicos, essas informações foram providas pela equipe médica do hospital Albert Einstein (SP), que trabalha em parceria com o grupo HeMoLab. Esses últimos casos permitirão estudar a potencialidade da proposta de calibração de parâmetros num cenário mais complexo onde os valores ótimos dos parâmetros não são conhecidos.

#### 3.3.1 Modelos sintéticos

A geração dos modelos denominados como sintéticos parte de considerar o modelo ADAN86 alterando alguns dos parâmetros o definem. Na geração do primeiro modelo sintético, denominado ADAN1, utilizamos a curva de ejeção cardíaca usada no modelo ADAN86 e focamos na variação de três parâmetros: área de referência da seção transversal dos vasos ( $A_0$ ), módulo de elasticidade da elastina da parede arterial ( $E_e$ ) e o valor da viscoelasticidade da parede arterial ( $\gamma$ ). Estes valores foram escolhidos pelo conhecimento da importância mecânica que resulta numa variação direta nas previsões de vazão e pressão no modelo. Nesse caso, variamos globalmente os parâmetros via um fator multiplicativo reportado na [Tabela 4](#).

$A_0$	$E_e$	$\gamma$
1,35	0,83	2,27

Tabela 4 – Valor do fator multiplicativo dos parâmetros área da seção transversal dos vasos ( $A_0$ ), módulo de elasticidade da elastina da parede arterial ( $E_E$ ) e viscoelasticidade da parede arterial ( $\gamma$ ).

Os outros parâmetros presentes no modelo ADAN86 permanecem inalterados. A modo de comparação, na [Figura 22](#) mostramos as previsões em termos de curvas de vazão e pressão em cinco diferentes regiões arteriais para o modelo ADAN86 e o denominado modelo ADAN1.

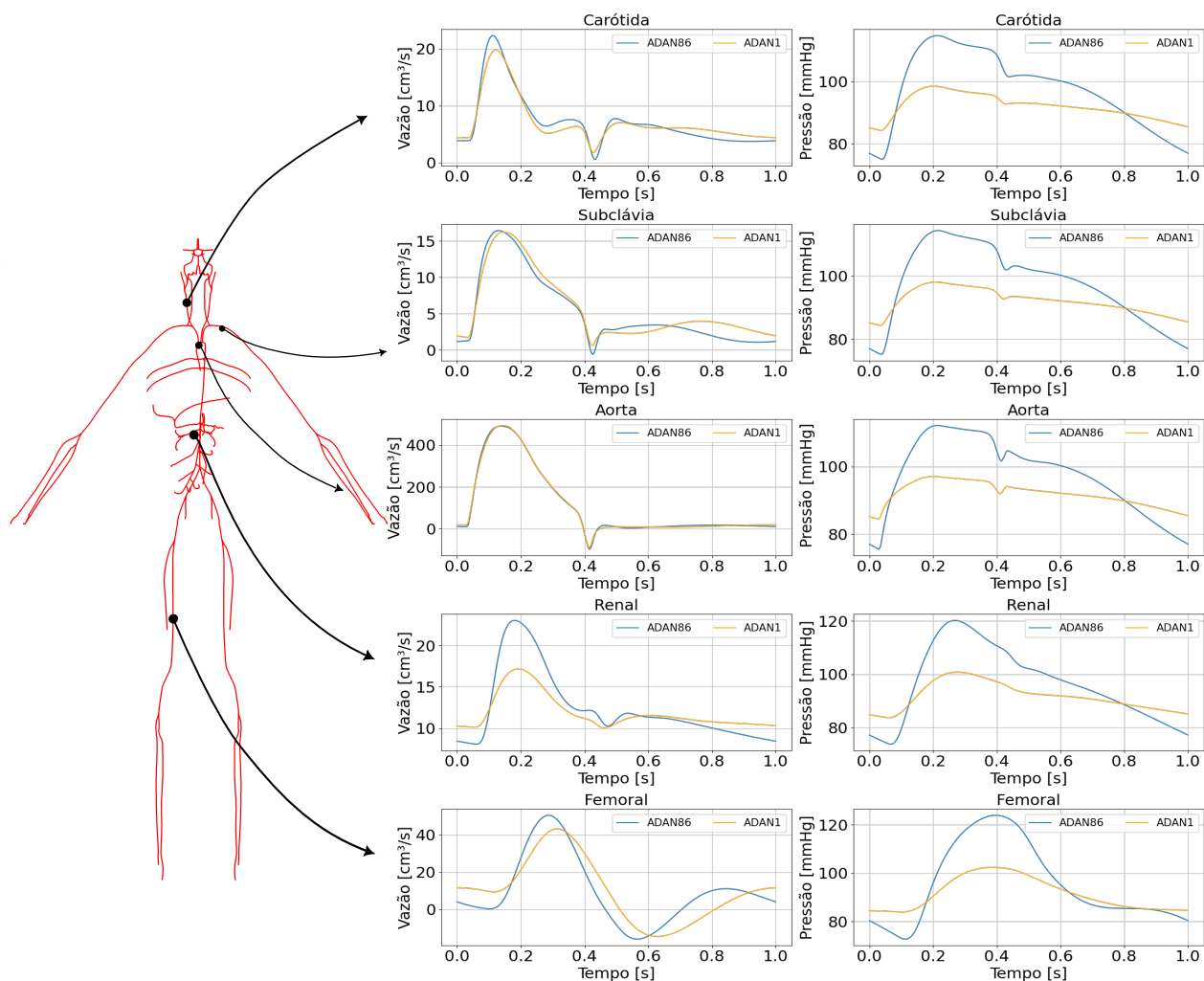


Figura 22 – Comparação entre as curvas previstas pelo modelo ADAN86 (azul) e o modelo do primeiro paciente sintético ADAN1 (laranja). De cima para baixo, a comparação é feita nas artérias: carótida, subclávia, aorta, renal e femoral.

Para o segundo modelo sintético, denominado ADAN2, utilizamos a curva de ejeção cardíaca do modelo ADAN86 e modificamos os parâmetros correspondentes à resposta constitutiva da parede arterial: módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ), o valor da deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se ( $\varepsilon_0$ ) e o módulo de elasticidade das fibras de colágeno ( $E_c$ ). De forma similar ao caso anterior, modificamos esses parâmetros de forma global, modificando cada um por um fator multiplicativo, como mostrado na [Tabela 5](#). Os outros parâmetros permanecem inalterados. Apresentamos na [Figura 23](#) as curvas previstas pelo modelo com essa configuração de parâmetros apresentados

junto com os valores de vazão e pressão preditas pelo modelo ADAN86, sem modificações nos parâmetros fisiológicos.

$E_e$	$\varepsilon_0$	$E_c$
2,1	0,3	1,25

Tabela 5 – Valor do fator multiplicativo dos parâmetros: módulo de elasticidade da elastina da parede arterial ( $E_e$ ), deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se ( $\varepsilon_0$ ) e o módulo de elasticidade das fibras de colágeno ( $E_c$ ).

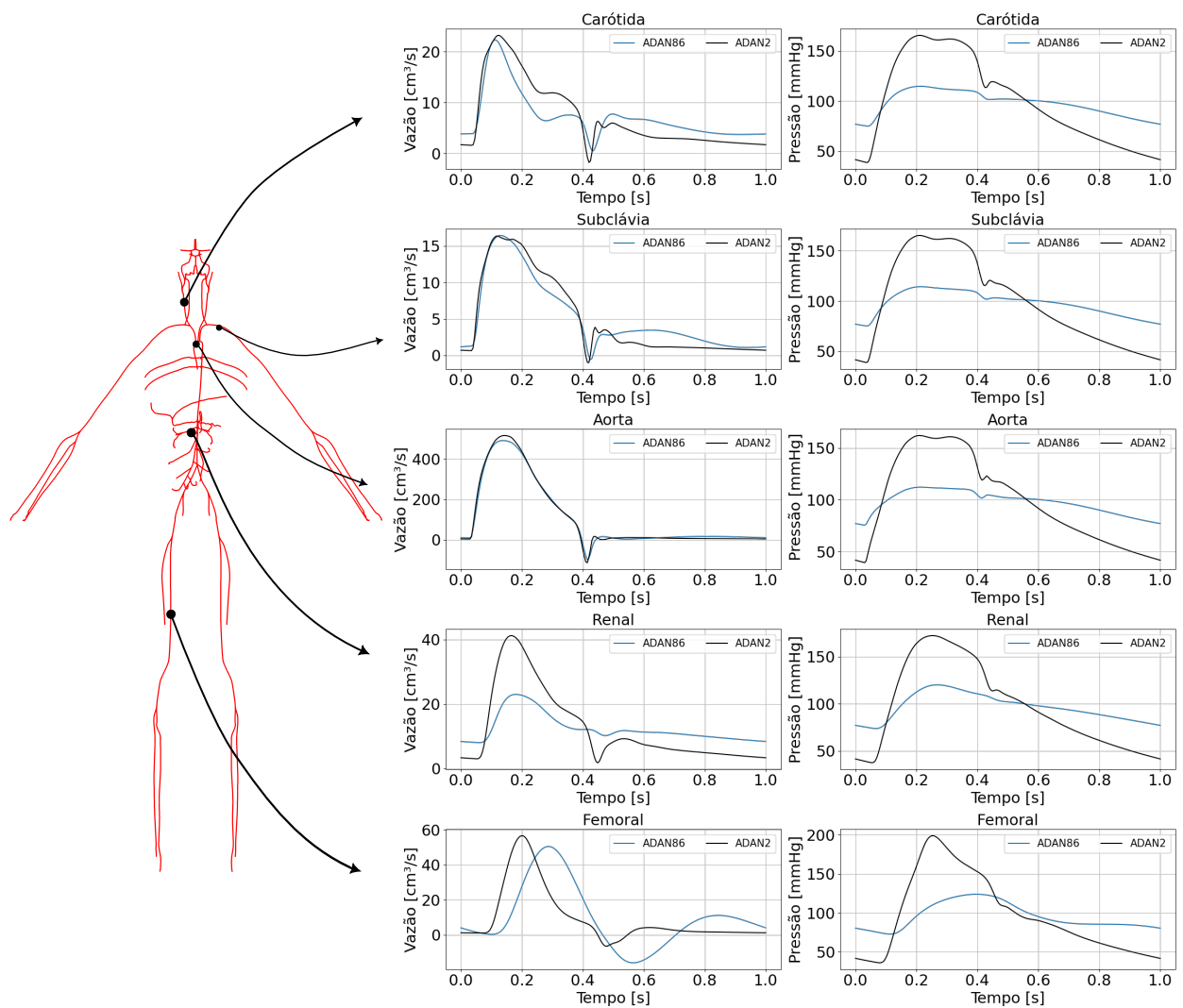


Figura 23 – Comparação entre as curvas preditas pelo modelo ADAN86 (azul) e o modelo do segundo paciente sintético ADAN2 (preto). De cima para baixo, a comparação é feita nas artérias: carótida, subclávia, aorta, renal e femoral.

Com o terceiro modelo sintético, denominado de ADAN3, buscamos analisar a calibração de parâmetros que caracterizam a curva de ejeção cardíaca ao invés dos parâmetros fisiológicos do modelo. Para isso, decidimos parametrizar essa curva utilizando

quatro parâmetros com significado físico: (i) a amplitude da ejeção cardíaca, (ii) a duração do tempo de sístole, (iii) amplitude de recirculação e (iv) duração do tempo de recirculação, conforme indicado à esquerda da [Figura 24](#). Os fatores multiplicativos utilizados para cada um dos parâmetros, estão representados na [Tabela 6](#), já os parâmetros fisiológicos do modelo ADAN86 não foram modificados. O resultado das previsões de vazão e pressão estão apresentadas na [Figura 25](#).

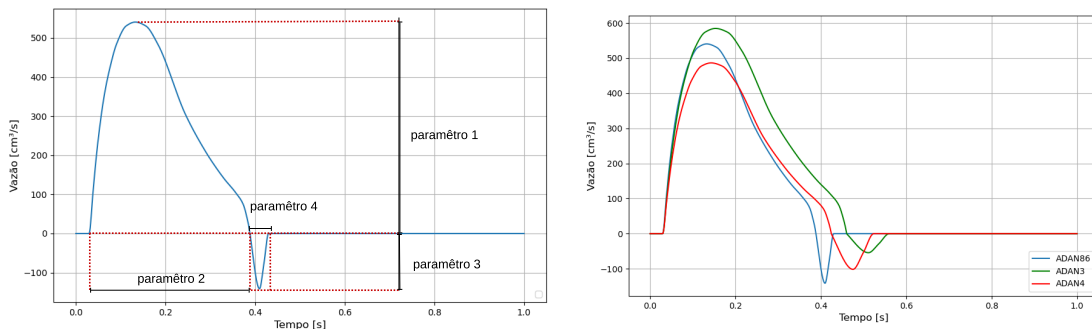


Figura 24 – Curva de ejeção cardíaca ilustrando à esquerda os parâmetros sendo (i) a amplitude da ejeção cardíaca, (ii) a duração do tempo de sístole, (iii) amplitude de recirculação e (iv) duração do tempo de recirculação. À direita estão representadas a curva utilizada no modelo ADAN86 (azul), a curva do paciente sintético ADAN3 (verde) e do paciente sintético ADAN4 (vermelho).

parâmetro 1	parâmetro 2	parâmetro 3	parâmetro 4
1,1	1,20	0,62	1,21

Tabela 6 – Valores dos fatores multiplicativos da curva de ejeção cardíaca conforme descrito na [Figura 24](#) para o paciente sintético ADAN3: (i) parâmetro 1: a amplitude da ejeção cardíaca, (ii) parâmetro 2: a amplitude do tempo de sístole, (iii) parâmetro 3: amplitude de recirculação e (iv) parâmetro 4: amplitude do tempo de recirculação.

Finalmente, o modelo sintético denominado como ADAN4 busca se aproximar mais a um caso real ao modificar a curva de ejeção cardíaca e o valor de um parâmetro fisiológico de forma local, em cada região anatômica. Neste caso, modificamos o valor do parâmetro  $E_e$ . Como detalhado na [Tabela 7](#), a forma da curva de ejeção cardíaca e o valor do módulo de elasticidade (nas regiões dos membros superiores, abdômen e membros inferiores) são modificados a partir de fatores multiplicativos. Na [Figura 26](#) apresentamos as curvas preditas para o conjunto de valores reportados nessas duas tabelas comparadas com as curvas preditas pelo modelo ADAN86.

Nos casos do ADAN1 e ADAN2, observa-se uma considerável diferença entre as curvas de pressão, enquanto as vazões, especialmente na aorta, apresentam variações

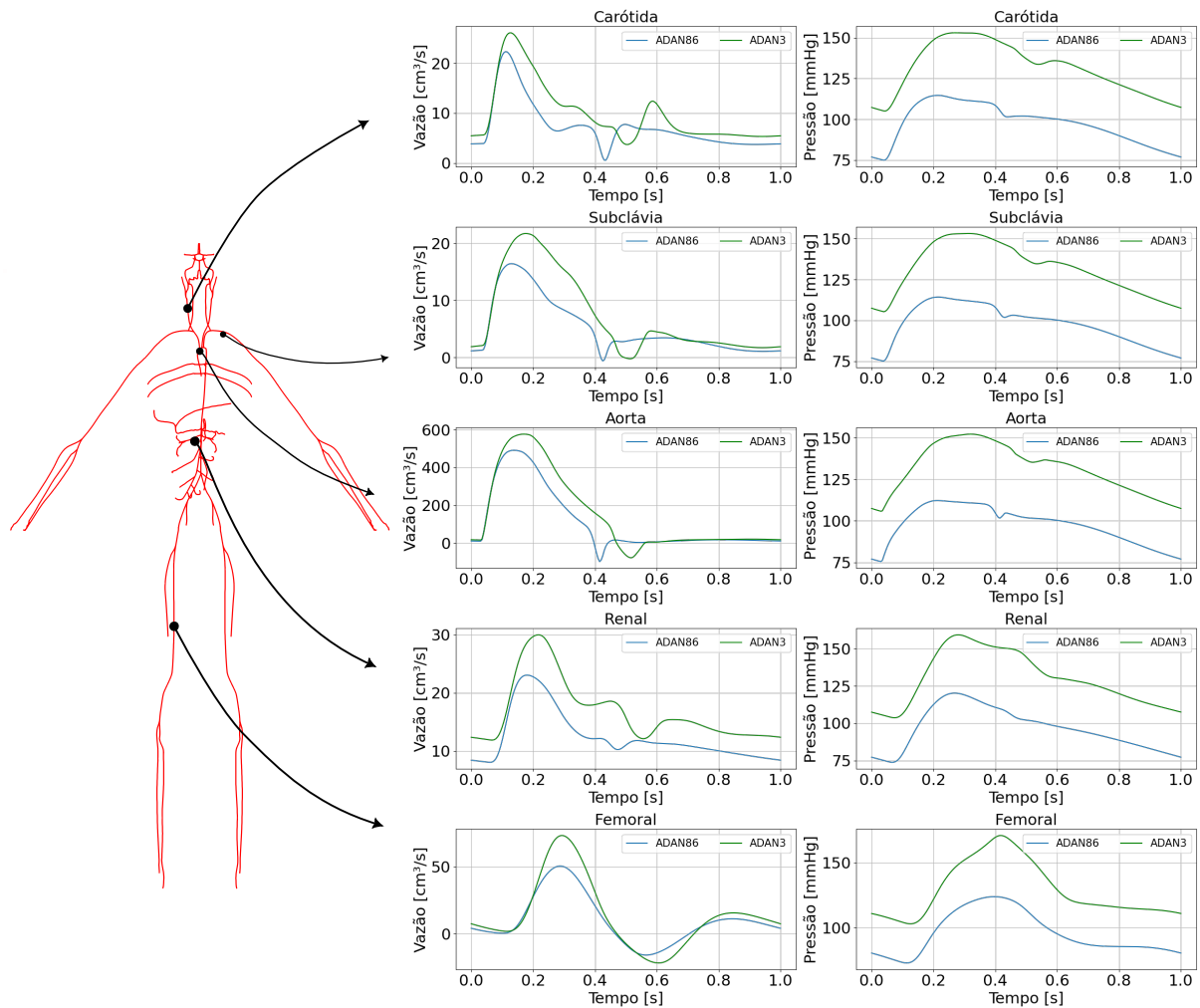


Figura 25 – Comparação entre as curvas previstas pelo modelo ADAN86 (azul) e o modelo do terceiro paciente sintético ADAN3 (verde). De cima para baixo, a comparação é feita nas artérias: carótida, subclávia, aorta, renal e femoral.

Regiões vasculares ( $E_e$ )			Parâmetros da ejeção			
Membros superiores	Abdominal	Membros inferiores	1	2	3	4
1,5	0,85	2,4	0,9	1,1	0,72	1,3

Tabela 7 – Valores dos fatores multiplicativos para diferentes regiões corporais e parâmetros para o paciente sintético ADAN4: (i) módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ) nos membros superiores, na região abdominal e nos membros inferiores, e (ii) a amplitude da ejeção cardíaca (1), amplitude do tempo de recirculação (2), amplitude de recirculação (3) e amplitude do tempo de recirculação. (4).

mínimas. No ADAN3, onde apenas os parâmetros da curva de ejeção cardíaca na raiz da aorta foram alterados, as pressões mostraram uma simples variação de escala, mas as vazões apresentaram maiores divergências. Por fim, o ADAN4, o caso mais complexo, revelou diferenças não apenas na escala das curvas de pressão, mas também em suas

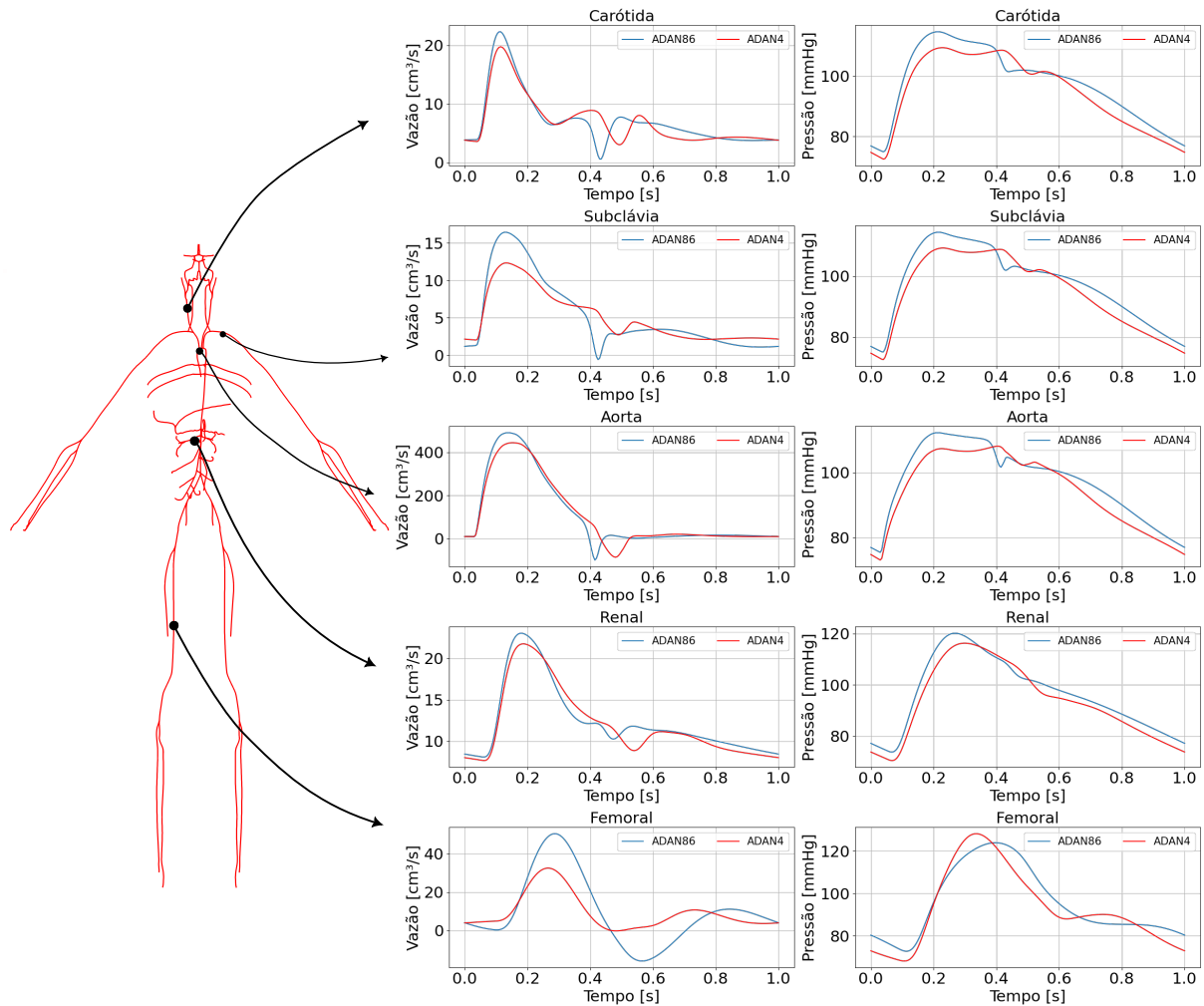


Figura 26 – Comparação entre as curvas previstas pelo modelo ADAN86 (azul) e o modelo do quarto paciente sintético ADAN4 (vermelho). De cima para baixo, a comparação é feita nas artérias: carótida, subclávia, aorta, renal e femoral.

formas. Além disso, houve discrepâncias significativas nas curvas de vazão em todas as regiões, uma vez que, neste paciente sintético, foram ajustados tanto os parâmetros da curva de ejeção cardíaca quanto o módulo de elasticidade da elastina em diferentes regiões.

### 3.3.2 Modelos paciente-específico

Para analisar o desempenho da estratégia de otimização de parâmetros em casos reais, vamos introduzir dois modelos construídos a partir de dados aferidos em pacientes específicos. Para obter as informações de vazão e pressão de cada paciente, seguimos o procedimento delineado na Seção 3.1. Na Figura 27 apresentamos as curvas de vazão na carótida do primeiro caso, à esquerda, e os registros de vazão na carótida e pressão nas artérias aorta e subclávia do segundo caso, à direita. Na mesma figura comparamos as curvas dos modelos, denominados Paciente 1 (uma medida) e Paciente 2 (três medidas),

com as curvas previstas pelo modelo base ADAN86 em ambos os casos.

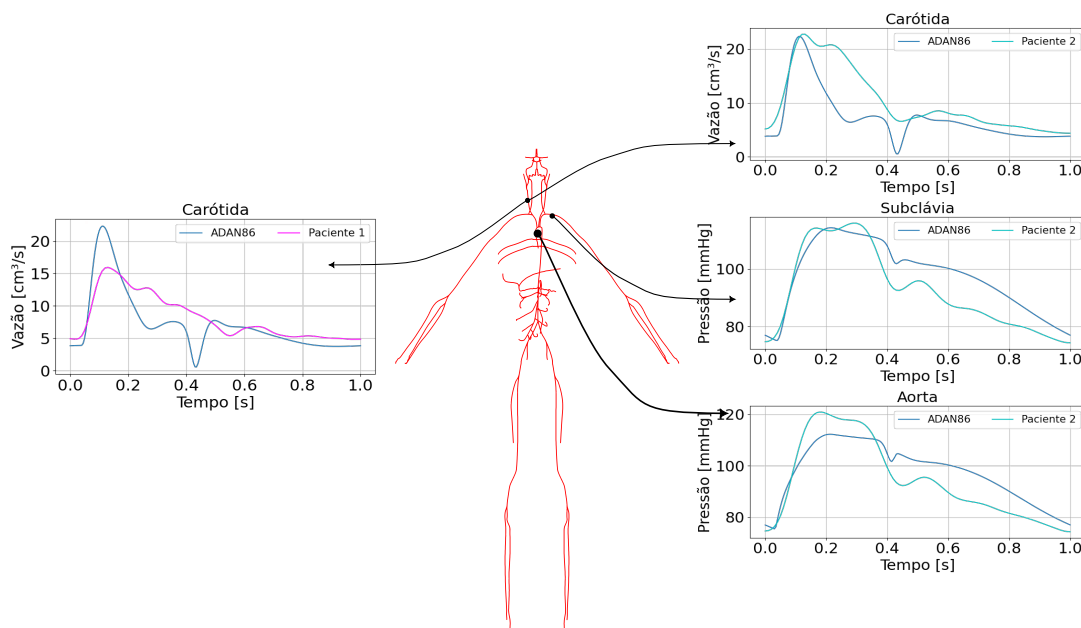


Figura 27 – Modelo ADAN86 e as curvas aferidas de vazão na carótida para o paciente específico 1 (magenta) à esquerda e as curvas de vazão na carótida e pressão na aorta e subclávia para o paciente específico 2 (azul claro) à direita. Nos dois casos, as curvas são comparadas com a curva prevista pelo modelo ADAN86 (azul escuro).

Observa-se que a curva de vazão na artéria carótida do Paciente 1 apresenta pequenas discrepâncias de amplitude em determinados momentos do ciclo cardíaco, especialmente no pico máximo, onde a curva do Paciente 1 atinge uma amplitude ligeiramente menor em comparação ao modelo ADAN86. Por outro lado, a curva de vazão na carótida do Paciente 2 acompanha de forma bastante próxima a curva prevista pelo modelo ADAN86. No entanto, a amplitude da sístole no Paciente 2 é um pouco maior do que a prevista pelo modelo, e o tempo de sístole é também mais prolongado, sugerindo uma contração ventricular mais duradoura ou maior complacência arterial.

Na artéria subclávia, observa-se que a curva de pressão do Paciente 2 (em azul claro) exibe uma leve sobrestimação do pico sistólico em relação à curva prevista pelo modelo ADAN86, sugerindo que o Paciente 2 pode apresentar uma maior pressão sistólica localmente. Além disso, após o pico máximo, a curva do Paciente 2 cai mais rapidamente, indicando um decaimento diastólico acelerado. Na aorta, a curva de pressão do Paciente 2 segue um padrão similar de sobrestimação no pico sistólico em relação ao modelo ADAN86. No entanto, a discrepância mais notável ocorre na fase final do ciclo cardíaco, onde a curva do Paciente 2 apresenta uma queda acentuada, enquanto o modelo ADAN86 prevê um declínio mais gradual.



## 4 Calibração de modelos sintéticos

Este capítulo tem como objetivo de analisar o desempenho do processo de OB ao aplicar diferentes condições e variações em parâmetros dos pacientes que foram projetados a partir do modelo ADAN86 conforme descrito na [subseção 3.3.1](#), investigando como essas mudanças influenciam a convergência e a precisão do modelo. Para realizar essa investigação, trabalhamos com quatro pacientes sintéticos: (i) o paciente ADAN1: neste caso exploramos o comportamento da função de aquisição, a sensibilidade em relação aos dados iniciais e o impacto do número de amostras iniciais. O objetivo é entender como essas variáveis influenciam a eficácia da OB. (ii) Paciente ADAN2: centramos na análise do comportamento dos parâmetros relacionados à resposta constitutiva da parede arterial, como as variações nestes parâmetros afetam o comportamento do modelo. (iii) Paciente ADAN3: focamos nos parâmetros da curva de ejeção cardíaca e, (iv) paciente ADAN4: o estudo será mais abrangente, analisando o comportamento do módulo de elasticidade da elastina em diferentes regiões corporais, sendo os membros superiores, membros inferiores e no abdômen. Além disso, neste último caso, serão também considerados os parâmetros da curva de ejeção cardíaca.

### 4.1 Paciente ADAN1

O paciente ADAN1 foi descrito na [subseção 3.3.1](#) com os parâmetros estabelecidos na [Tabela 4](#), sendo a área de referência da seção transversal dos vasos ( $A_0$ ) com intervalo de busca entre 0,75 a 1,4, o módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ) com intervalo de busca entre 0,75 a 4, e o valor da viscoelasticidade da parede arterial ( $\gamma$ ) com intervalo entre 0,75 a 1,4. No entanto, para este estudo, escolhemos apenas três medidas na construção da função custo: a vazão na carótida, a pressão na aorta e na subclávia, como pode ser visto na [Figura 28](#).

A análise será dividida em três casos: (i) avaliamos a sensibilidade da função de aquisição UCB, EI e PoI, que foram descritas na [subseção 2.4.1](#), para entender como essas funções influenciam a eficácia da OB; (ii) estudamos a sensibilidade aos dados iniciais, ou seja, como a variação dos pontos iniciais afeta a precisão das estimativas do modelo ADAN86; (iii) verificamos a sensibilidade ao número de amostras iniciais, isto é, se o número de pontos iniciais influencia na OB.

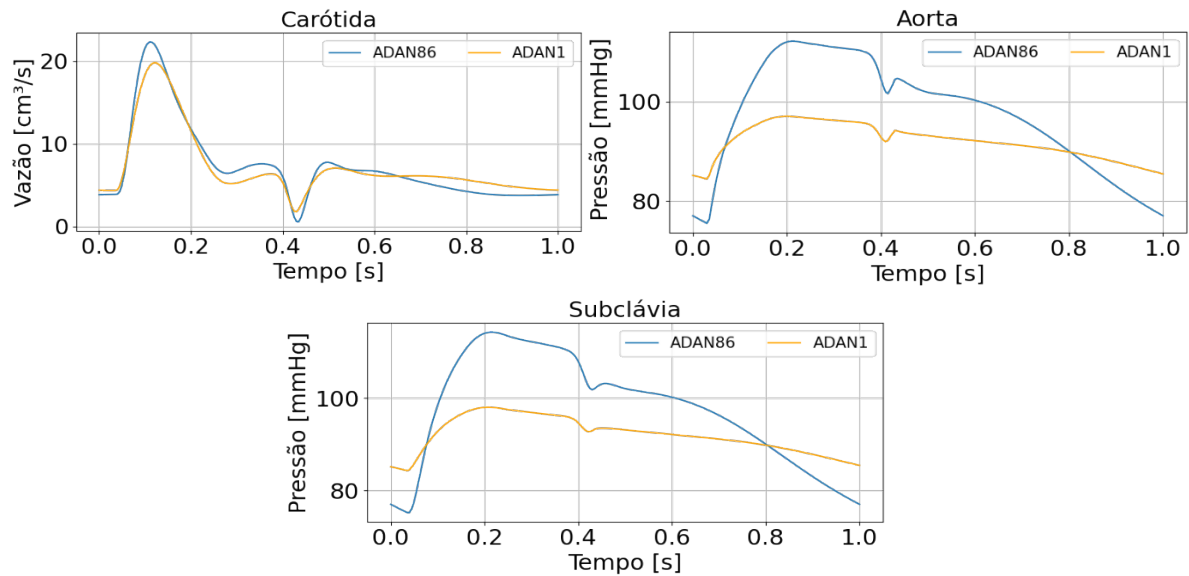


Figura 28 – Curvas de vazão na carótida, pressão na aorta e pressão na subclávia do paciente sintético ADAN1.

#### 4.1.1 Sensibilidade à função de aquisição

No paciente sintético ADAN1, inicialmente focamos a análise das funções de aquisição. Conforme discutido na [subseção 2.4.1](#), as funções de aquisição utilizadas aqui são a UCB, EI e PoI.

Para avaliar o impacto de cada função, utilizamos 120 pontos iniciais que são selecionados de acordo com uma semente no pacote BayesianOptimization e 140 iterações. Fixamos a semente e as três medidas disponíveis para esta análise conforme representadas na [Figura 28](#). A otimização foi feita com os parâmetros  $A_0$ ,  $E_e$  e  $\gamma$ , conforme os intervalos descritos anteriormente. Além disso, fixamos  $\kappa = 0,1$  para UCB e  $\xi = 10^{-4}$  para EI e PoI, conforme os valores padrão na literatura ([NOGUEIRA, 2014](#)).

Os resultados obtidos para este estudo estão representados na [Figura 29](#), que ilustra o comportamento dos parâmetros ao longo das iterações. Observamos que, para o mesmo número de pontos iniciais e iterações, a UCB convergiu rapidamente, isso significa que a predição do modelo ADAN86 atingiu o valor esperado de acordo com as configurações do paciente ADAN1. No entanto, EI e PoI continuaram explorando todo o espaço de busca e não alcançaram a convergência para a quantidade pré-estabelecida de iterações.

Para realizar uma comparação detalhada, analisamos as curvas preditas pelo modelo a partir dos parâmetros ótimos e as curvas obtidas do paciente ADAN1, conforme ilustrado na [Figura 30](#). Observamos que, no caso da UCB, as curvas preditas são idênticas às curvas do paciente ADAN1. Isso indica que o modelo conseguiu, de fato, encontrar os parâmetros que deram origem às curvas do paciente ADAN1 quando utilizamos a função de aquisição

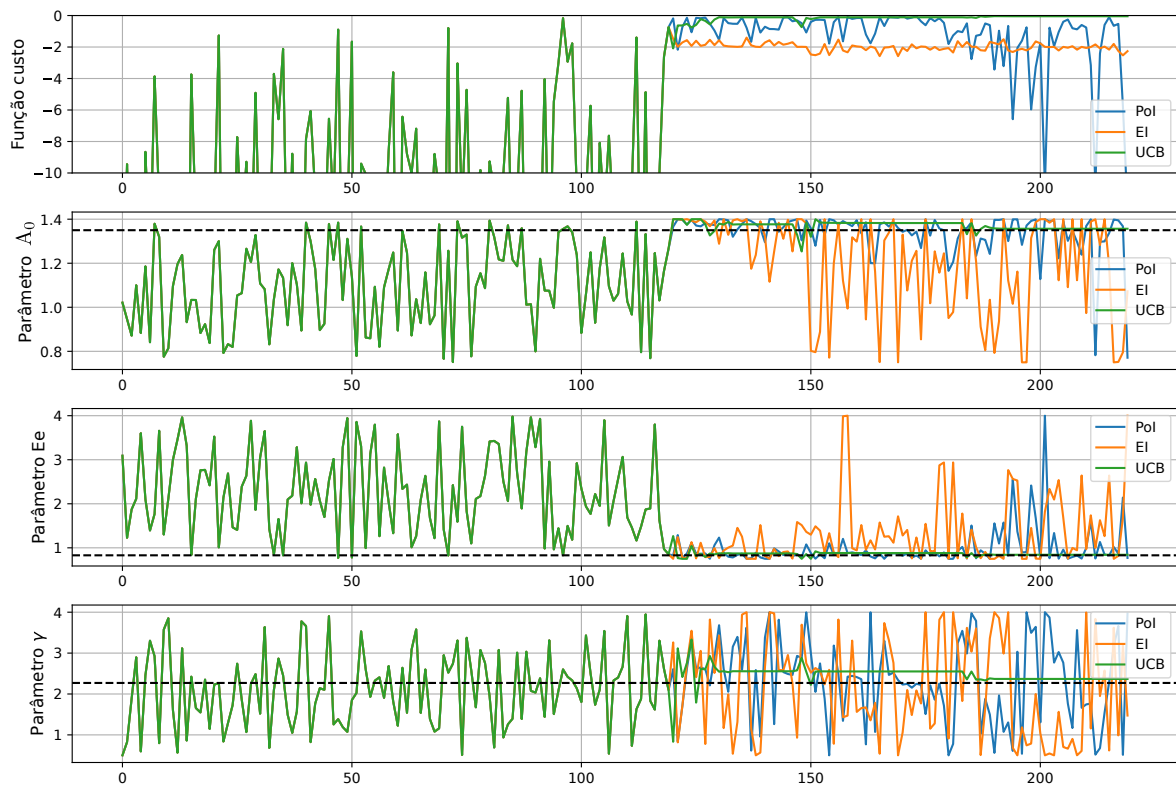


Figura 29 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações usando as funções de aquisição EI, PoI e UCB com a mesma semente e com 120 pontos iniciais.

UCB.

No entanto, no caso da EI e da PoI, não houve convergência total para uma solução ideal. Embora a OB forneça um valor ótimo para cada uma delas, conforme representado na [Figura 30](#), é importante destacar que a OB funciona por meio da construção de um modelo probabilístico que explora o espaço de parâmetros. Durante o processo de otimização, a OB avalia as incertezas associadas à função custo, levando em consideração não apenas as soluções obtidas até o momento, mas também as regiões do espaço que apresentam maior potencial de melhoria.

Assim, mesmo que a OB determine um valor ótimo, as soluções aleatórias obtidas durante a fase de otimização revelaram um grande intervalo de variações, especialmente nas curvas de pressão. Isso indica que as possíveis soluções podem se distanciar consideravelmente do valor esperado.

Na [Tabela 8](#), apresentamos os valores convergidos para a função de aquisição UCB, bem como os máximos alcançados pelas funções PoI e EI. Esses valores são comparados com os esperados para cada fator multiplicativo dos parâmetros.

Portanto, apesar da OB sempre fornecer um valor ótimo, a grande dispersão das

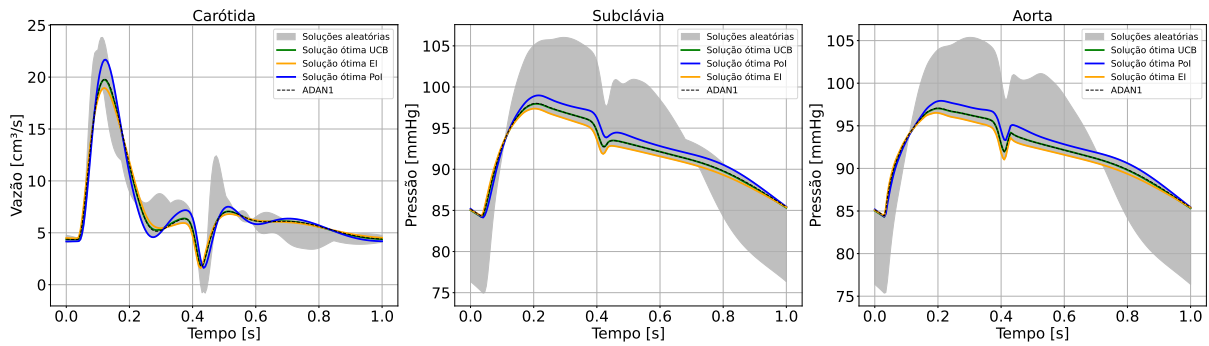


Figura 30 – Curvas previstas pelo modelo ADAN86 comparadas com o paciente ADAN1 utilizando as funções de aquisição EI, PoI e UCB.

	$A_0$	$E_e$	$\gamma$
Valor exato	1,35	0,83	2,27
Valor otimizado - UCB	1.3565	0.8424	2.3179
Valor otimizado - PoI	1.2671	0.8540	2.0940
Valor otimizado - EI	1.3426	0.8198	2.2297

Tabela 8 – Valores otimizados para os parâmetros  $A_0$ ,  $E_e$  e  $\gamma$ , comparando os resultados obtidos ao utilizar as funções de aquisição UCB, EI e PoI com os valores exatos de referência.

soluções aleatórias nas funções de aquisição EI e PoI evidencia que a convergência para uma solução precisa pode ser desafiadora.

#### 4.1.2 Sensibilidade aos dados iniciais

Para o paciente ADAN1, avaliamos a sensibilidade aos dados iniciais variando a semente no pacote BayesianOptimization. Utilizamos 120 pontos iniciais e 150 iterações, escolhendo cinco sementes diferentes para analisar a sensibilidade. No caso em que trabalhamos com a vazão na carótida apenas, o comportamento dos parâmetros ao longo das iterações é apresentado na [Figura 31](#), enquanto que para três medidas (vazão na carótida e pressão na aorta e subclávia), o comportamento é mostrado na [Figura 32](#). A otimização foi conduzida nos parâmetros  $A_0$ ,  $E_e$  e  $\gamma$ , conforme descrito anteriormente, com a função de aquisição fixada em UCB, já que apresentou o melhor desempenho na seção anterior para este mesmo paciente.

Observamos que, no caso de uma medida, o modelo convergiu rapidamente, ou seja, a predição do modelo ADAN86 atingiu o valor esperado conforme as configurações do paciente ADAN1, conforme ilustrado na [Figura 33](#). Já para o caso de três medidas, a escolha da semente teve um efeito mais pronunciado na convergência dos parâmetros, particularmente em  $\gamma$  e  $A_0$ , principalmente para as sementes 2, 3 e 4, conforme a [Figura 34](#). Contudo, a análise das predições do modelo em comparação com a curva do paciente

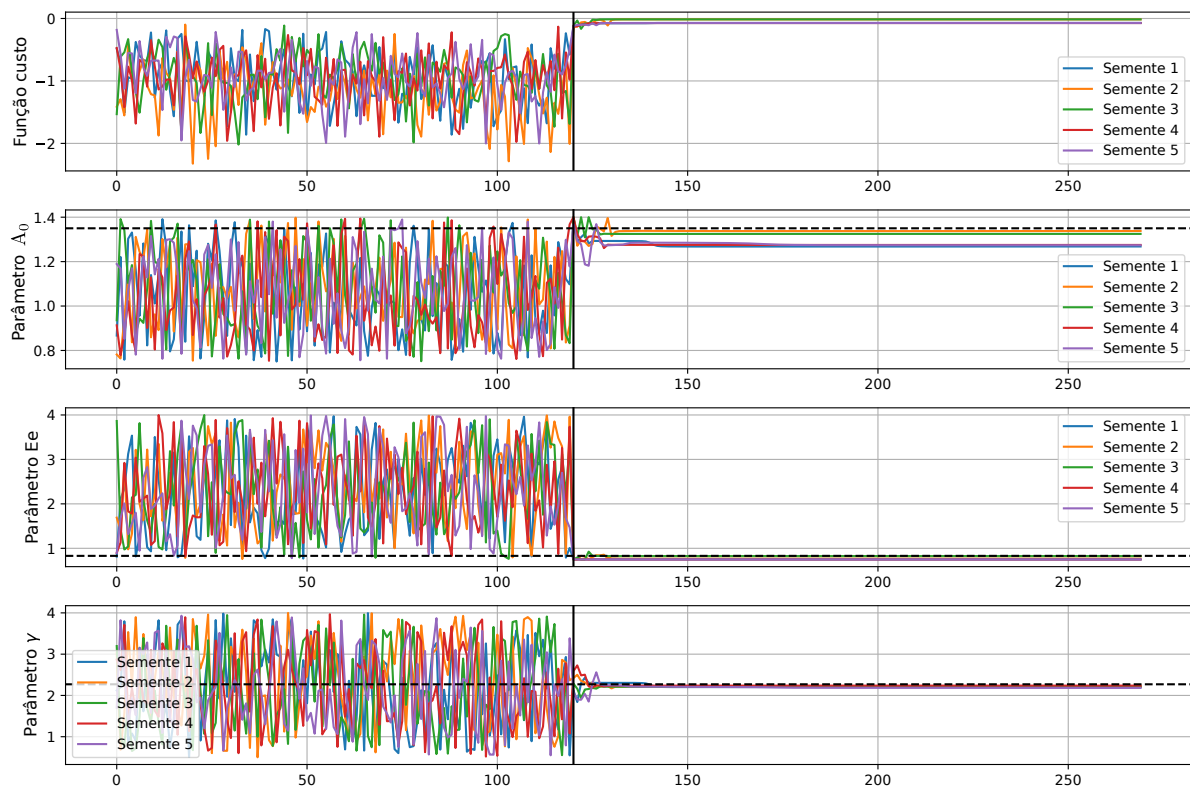


Figura 31 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações com uma medida (vazão na carótida) e diferentes sementes.

ADAN1 revelou uma divergência muito pequena.

Quantitativamente, na [Tabela 9](#), apresentamos os valores convergidos para o caso em que utilizamos apenas uma medida e para o caso com uma medida e na [Tabela 10](#) apresentamos o caso para três medidas. Esses valores são comparados com os esperados para cada fator multiplicativo dos parâmetros.

	$A_0$	$E_e$	$\gamma$
Valor exato	1,35	0,83	2,27
Valor otimizado - Semente 1	1.27	0.75	2.20
Valor otimizado - Semente 2	1.34	0.82	2.22
Valor otimizado - Semente 3	1.32	0.83	2.21
Valor otimizado - Semente 4	1.27	0.75	2.24
Valor otimizado - Semente 5	1.27	0.75	2.18

Tabela 9 – Valores otimizados dos parâmetros  $A_0$ ,  $E_e$  e  $\gamma$ , comparando os resultados obtidos quando utilizamos apenas uma medida como na [Figura 31](#) com os valores exatos de referência.

Portanto, os resultados obtidos indicam uma consistência entre os valores atingidos pelos parâmetros, mesmo com a variação nas sementes utilizadas durante a otimização.

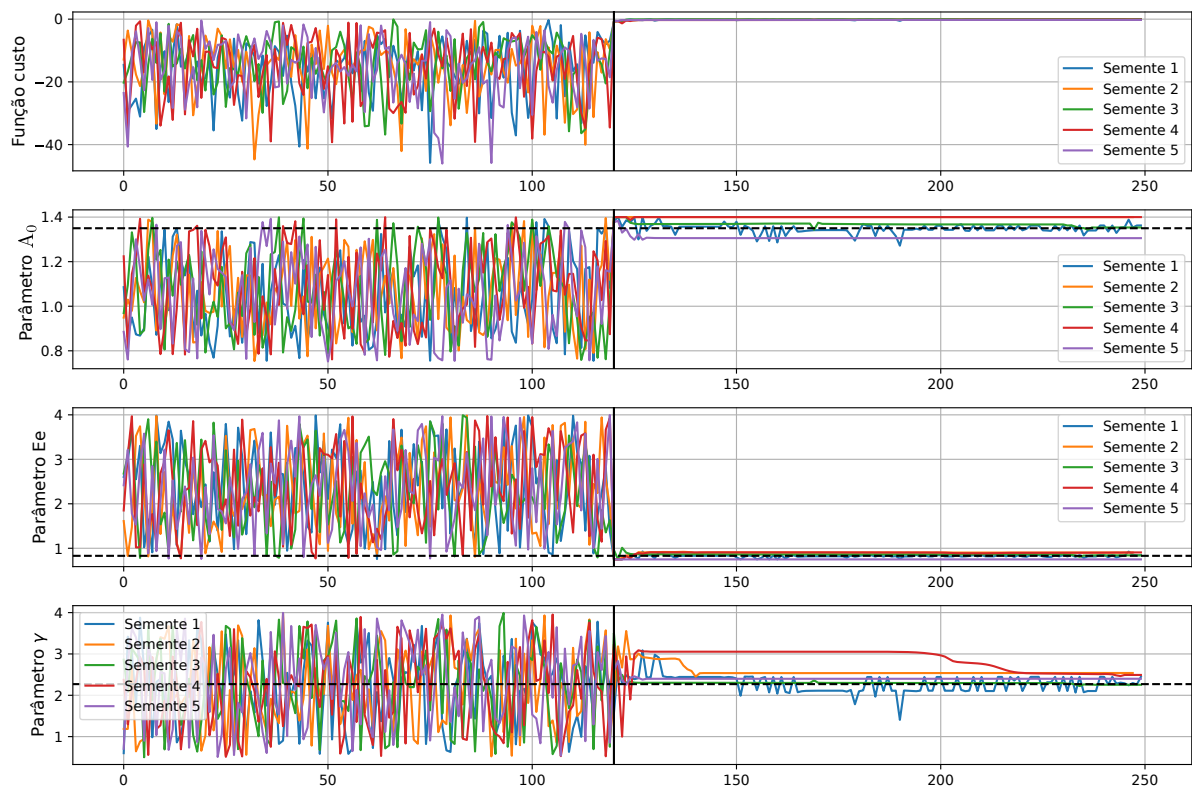


Figura 32 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações com diferentes sementes e três medidas, sendo vazão na carótida e pressão na aorta e na subclávia.

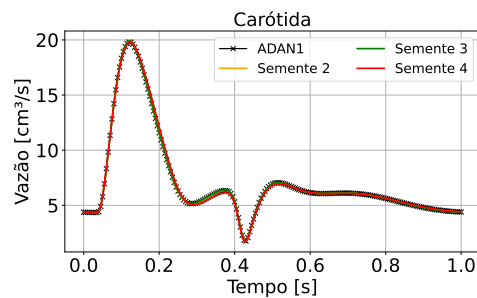


Figura 33 – Curvas previstas pelo modelo ADAN86 comparadas com o paciente ADAN1 utilizando uma medida (vazão na carótida), para as sementes 2, 3 e 4.

Essas observações mostram que as variações das sementes não introduzem flutuações significativas nos resultados finais.

#### 4.1.3 Sensibilidade ao número de amostras iniciais

Continuando a análise do paciente ADAN1, variamos a quantidade de pontos iniciais utilizados na OB. Fixamos a função de aquisição em UCB e a semente, conforme

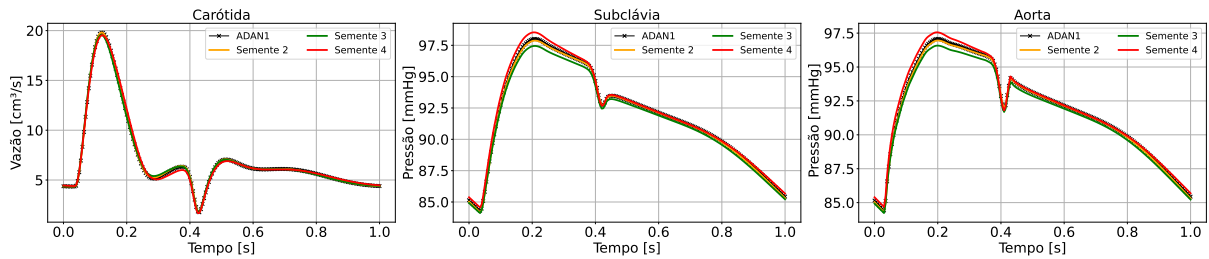


Figura 34 – Curvas previstas pelo modelo ADAN86 comparadas com o paciente ADAN1 utilizando três medidas (vazão na carótida e pressão na aorta e na subclávia), para as sementes 2, 3 e 4.

	$A_0$	$E_e$	$\gamma$
Valor exato	1,35	0,83	2,27
Valor otimizado - Semente 1	1.36	0.84	2.32
Valor otimizado - Semente 2	1.4	0.90	2.48
Valor otimizado - Semente 3	1.35	0.84	2.25
Valor otimizado - Semente 4	1.4	0.90	2.49
Valor otimizado - Semente 5	1.30	0.75	2.39

Tabela 10 – Valores otimizados para os parâmetros  $A_0$ ,  $E_e$  e  $\gamma$ , comparando os resultados obtidos quando utilizamos três medidas, conforme a Figura 34, com os valores exatos de referência.

demonstrado nas seções anteriores. Além disso, mantivemos o número de iterações fixo em 100 e utilizamos uma e três medidas disponíveis. A quantidade de pontos iniciais foi variada entre 24, 40, 80 e 120, pré-estabelecida de acordo com o processamento em paralelo.

Os resultados obtidos estão representados na Figura 35, que ilustra o comportamento dos parâmetros ao longo das iterações para uma medida (vazão na carótida), e na Figura 36 para três medidas (vazão na carótida, pressão na aorta e subclávia). Em ambas figuras, por motivos de visualização, só estamos apresentando as iterações da fase de otimização, descartando a fase inicial de amostragem. Observamos que, para o caso de uma medida, o modelo atingiu a convergência rapidamente com valores exatos dos parâmetros para 80 e 120 pontos iniciais. Para 24 e 40 pontos iniciais, os valores de convergência não atingiram o valor exato e isso fica ainda mais evidente numericamente, como pode ser visto na Tabela 11. No entanto, as predições para todos os casos não foram significativamente afetadas quando comparada com a curva do paciente ADAN1, como pode ser visto na Figura 37.

Já para o caso de três medidas, conforme representado na Figura 36, todos os parâmetros atingiram os valores ideais, com exceção de  $\gamma$ , que apresentou uma pequena diferença com 80 pontos iniciais e os valores atingidos por esses parâmetros estão representados na Tabela 12. Todavia, ao comparar as curvas previstas na Figura 37, não foram

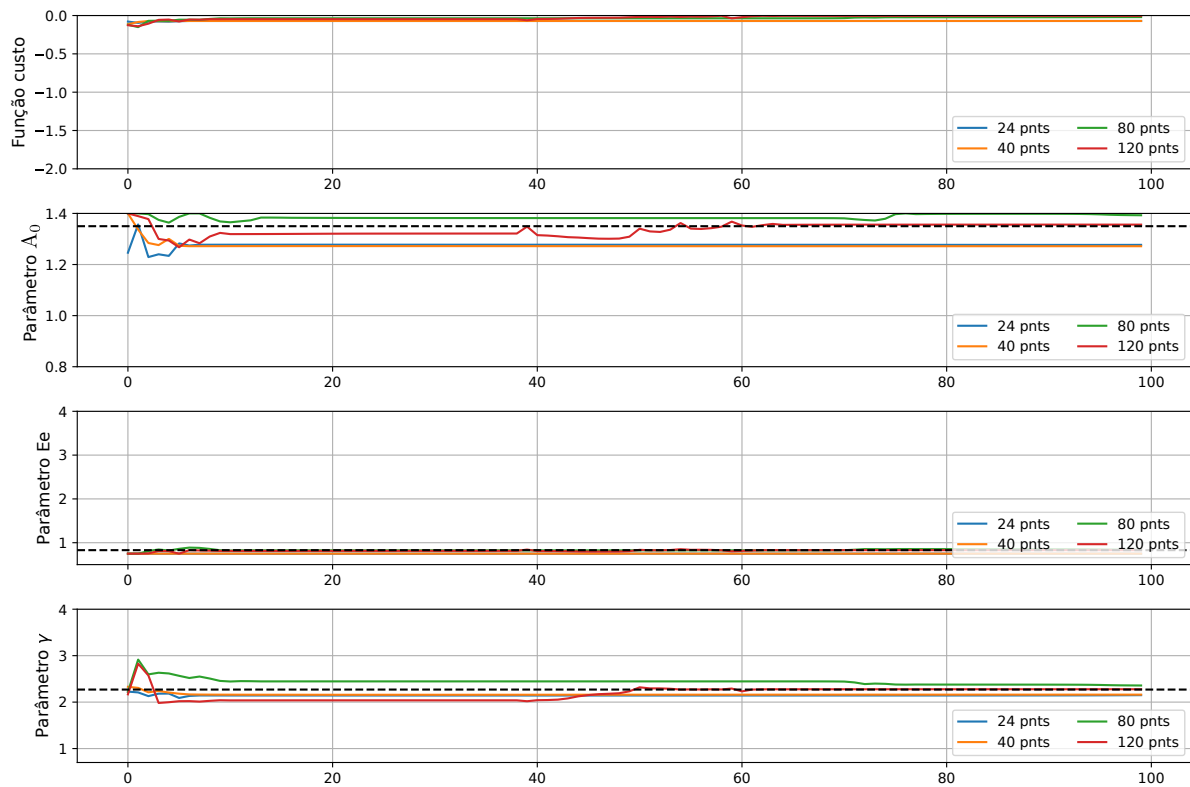


Figura 35 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações com diferentes pontos iniciais utilizando a medida de vazão na carótida.

	$A_0$	$E_e$	$\gamma$
Valor exato	1,35	0,83	2,27
Valor otimizado - 24 pontos	1.28	0.75	2.14
Valor otimizado - 40 pontos	1.27	0.75	2.16
Valor otimizado - 80 pontos	1.39	0.84	2.35
Valor otimizado - 120 pontos	1.35	0.8	2.27

Tabela 11 – Valores otimizados para os parâmetros  $A_0$ ,  $E_e$  e  $\gamma$ , comparando os resultados obtidos quando utilizamos três medidas, conforme a Figura 35, com os valores exatos de referência.

observadas discrepâncias significativas nas medidas.

## 4.2 Paciente ADAN2

O paciente ADAN2 previamente descrito na subseção 3.3.1 e com os parâmetros estabelecidos na Tabela 5, foi utilizado para investigar o impacto da variação dos parâmetros relacionados à resposta constitutiva da parede arterial: o módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ) com intervalo de busca do fator multiplicativo entre 0,75 a 4, o valor da deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se ( $\varepsilon_0$ ) com intervalo de busca entre 0,15 a



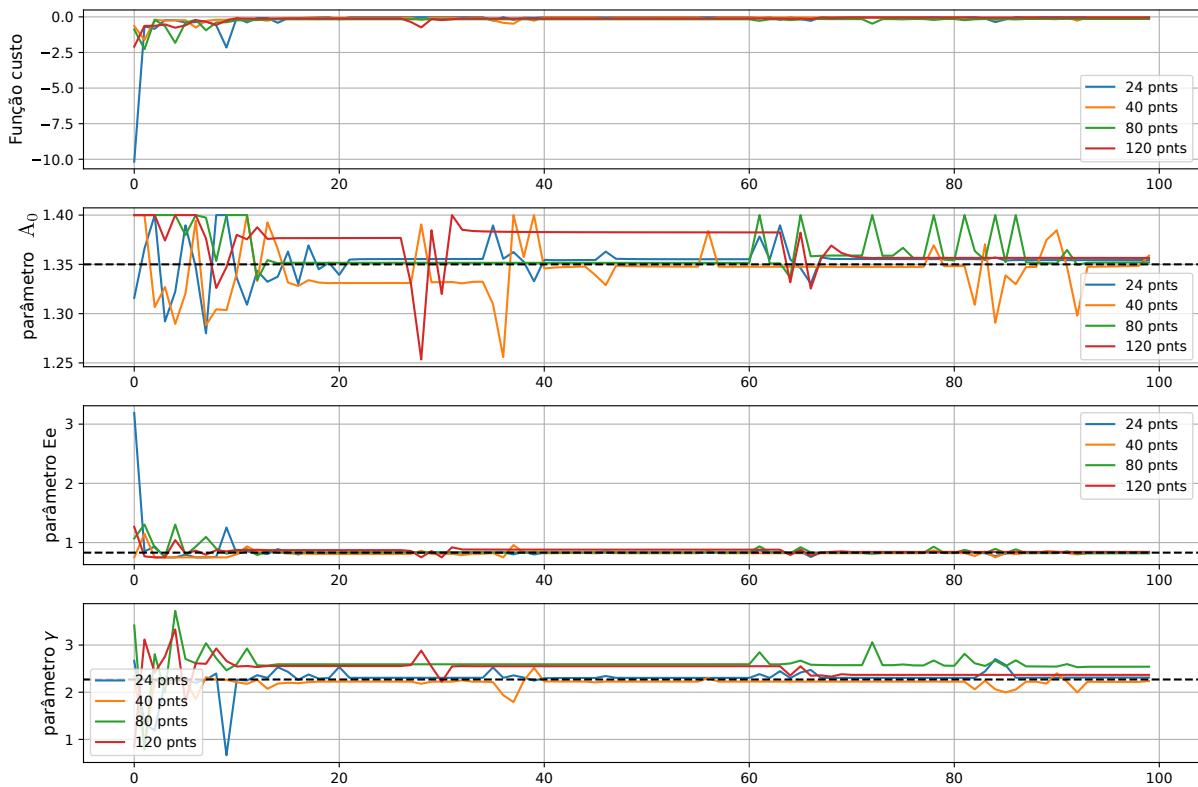


Figura 36 – Comportamento dos parâmetros e da função custo ao longo das iterações para diferentes pontos iniciais, utilizando três medidas (vazão na carótida e pressão aorta e na subclávia).

	$A_0$	$E_e$	$\gamma$
Valor exato	1,35	0,83	2,27
Valor otimizado - 24 pontos	1.35	0.83	2.31
Valor otimizado - 40 pontos	1.35	0.83	2.24
Valor otimizado - 80 pontos	1.35	0.82	2.54
Valor otimizado - 120 pontos	1.35	0.834	2.27

Tabela 12 – Valores otimizados para os parâmetros  $A_0$ ,  $E_e$  e  $\gamma$ , comparando os resultados obtidos quando utilizamos três medidas, conforme a Figura 36, com os valores exatos de referência.

0,5, e o módulo de elasticidade das fibras de colágeno ( $E_c$ ) com intervalo de busca entre 0,75 a 3. Neste caso também trabalhamos com as três medidas disponíveis, conforme retratado na Figura 38.

No paciente ADAN2, utilizamos 120 pontos iniciais, 200 iterações e as três medidas escolhidas das curvas preditas no ADAN2 conforme a Figura 38. Além disso, fixamos a função de aquisição UCB, com  $\kappa = 0.1$ , já que foi a que demonstrou melhor desempenho para o paciente ADAN1.

Neste caso, observamos na Figura 39 que não houve convergência pontual. A

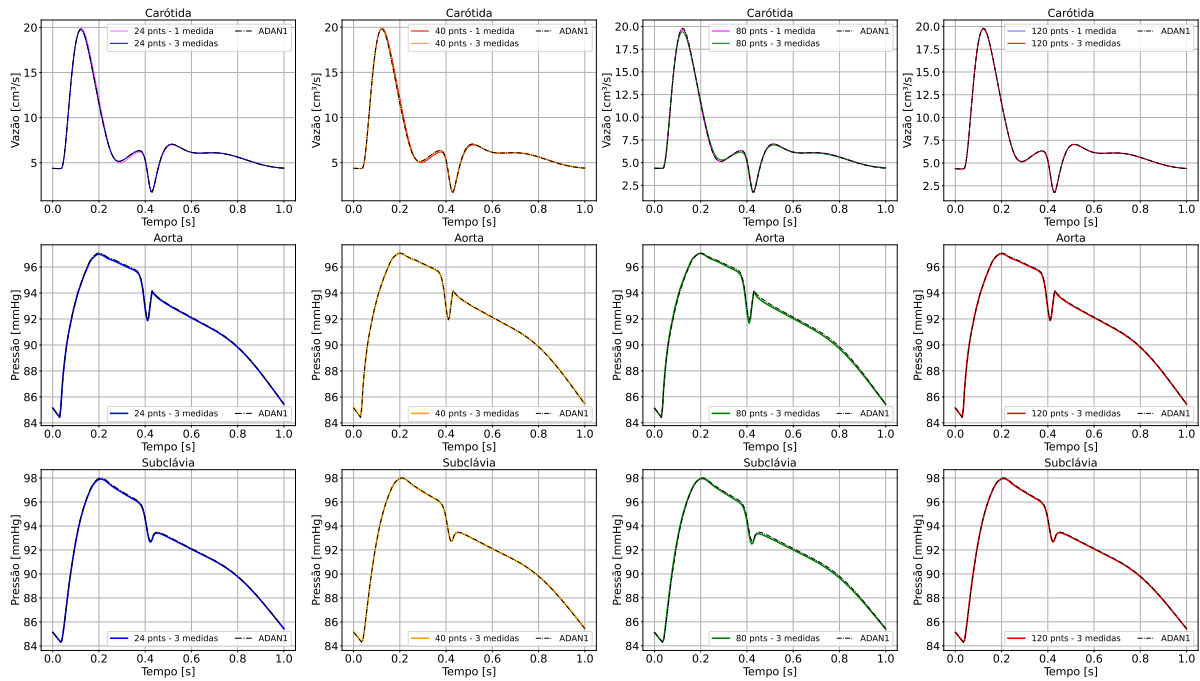


Figura 37 – Curvas previstas pelo modelo ADAN86 comparadas com o paciente ADAN1 utilizando uma e três medidas para vazão na carótida e apenas três medidas para o caso de pressão na aorta e na subclávia, variando a quantidade de pontos iniciais entre 24, 40, 80 e 120.

OB ajustou cada um dos parâmetros dentro de um intervalo reduzido, com  $E_c$  variando entre 1,55 a 2,2,  $\varepsilon_0$  variando entre 0,3 a 0,41 e o intervalo para o parâmetro  $E_e$  foi significativamente menor, variando entre 1,9 a 2,2. Essa diferença sugere que o parâmetro  $E_e$  tem uma influência mais pronunciada na modelagem em comparação aos outros parâmetros, tornando-o mais sensível às variações. Em contraste, a sensibilidade dos demais parâmetros é consideravelmente menor, o que reflete na maior amplitude dos intervalos de ajuste para esses parâmetros.

Analisamos os gráficos da Figura 40 para avaliar como os parâmetros afetam a curva prevista pelo modelo. Nos gráficos, estão representadas a solução máxima (rosa) e a solução mínima (verde) dentro do intervalo reduzido, além da curva do paciente ADAN2 (preto pontilhado). A área sombreada (cinza) representa a faixa de soluções possíveis, delimitada pelos valores dos parâmetros dentro do intervalo otimizado. Esses intervalos refletem a incerteza na busca pela melhor solução, considerando combinações de diferentes valores para os parâmetros  $A_0$ ,  $E_e$  e  $\gamma$ . A região sombreada indica onde a solução ótima pode ser encontrada, sendo que as curvas previstas dentro dessa área estão muito próximas da curva real do paciente, particularmente na vazão da carótida. O fato de o intervalo ser pequeno sugere que a otimização convergiu para um conjunto restrito de soluções, mostrando que o parâmetro  $E_e$  é particularmente sensível. Mesmo que os parâmetros  $A_0$  e  $\gamma$  não atinjam os valores exatos ideais, a aproximação das curvas é suficientemente precisa.

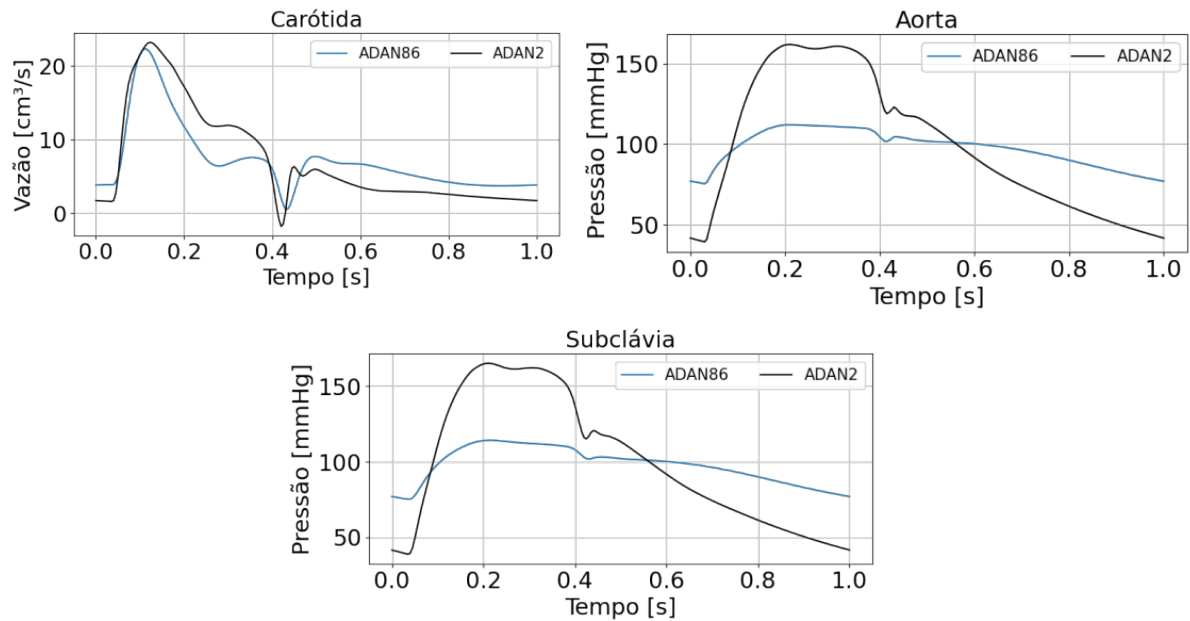


Figura 38 – Curvas de vazão na carótida, pressão na aorta e na subclávia do paciente sintético ADAN2.

### 4.3 Paciente ADAN3

No caso do paciente ADAN3, o foco foi investigar o impacto dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca. Ao modificar a forma e a dinâmica da curva de ejeção, analisamos a resposta do modelo e a capacidade da OB em ajustar-se a essas mudanças. Escolhemos duas medidas das disponíveis do paciente ADAN3, que foi a vazão na carótida e a pressão na aorta, conforme representado na [Figura 41](#).

Os valores exatos utilizados na construção desse paciente estão descritos na [Tabela 6](#) da [subseção 3.3.1](#). Além disso, deixamos fixa a função de aquisição em UCB com valor de  $\kappa = 0,1$  e ainda deixamos fixa a semente.

Para avaliar o comportamento das previsões do modelo ADAN86 durante a otimização dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca, começamos realizando testes individuais para cada parâmetro, com espaço de busca no intervalo entre 0,6 a 1,4. Especificamente, analisamos o desempenho do modelo ao otimizar um parâmetro por vez utilizando 40 pontos iniciais e 30 iterações.

A [Figura 42](#) e a [Figura 43](#) ilustram o comportamento da função custo e dos parâmetros 1 e 2 ao longo das iterações, respectivamente. Essas análises em conjunto com o comportamento do parâmetro e o valor relacionado da função custo, permitem uma visão do impacto de cada parâmetro isolado no comportamento do modelo, atingindo a convergência rapidamente.

Ao combinarmos os parâmetros 1 e 2 nas previsões, observamos uma rápida

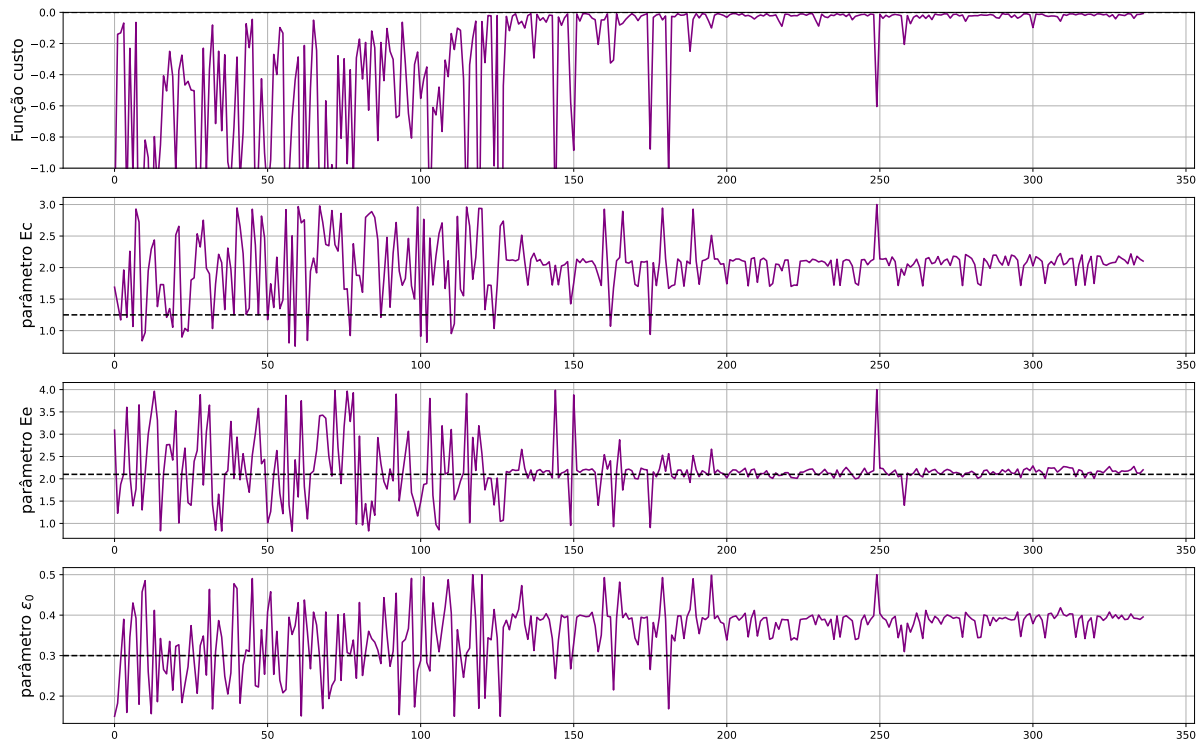


Figura 39 – Comportamento dos parâmetros  $E_e$ ,  $E_c$  e  $\varepsilon_0$  e da função custo ao longo das iterações utilizando 120 pontos iniciais e a função de aquisição UCB.

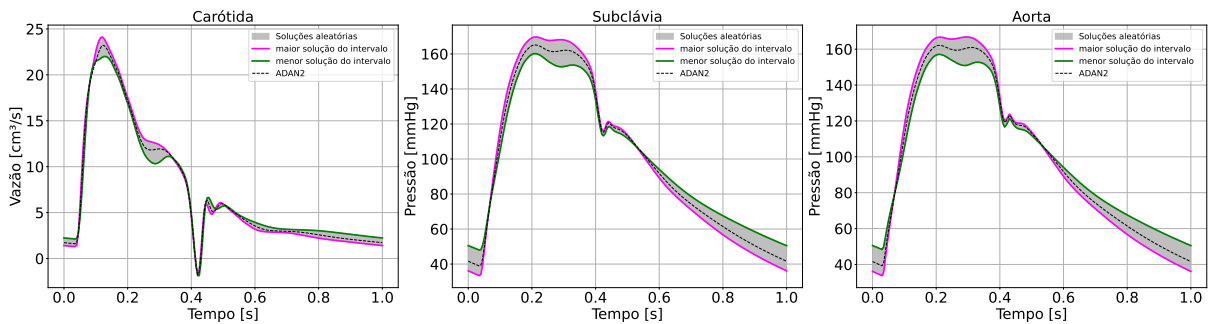


Figura 40 – Curva preditas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente ADAN2. Apresentamos o intervalo completo do espaço de busca dos parâmetros e os intervalos em que os parâmetros variaram entre o maior valor da função custo solução (maior solução do intervalo) e o menor valor da função custo.

convergência no processo de otimização, indicando que a predição alcançou o valor esperado para as configurações do paciente ADAN3, conforme ilustrado à esquerda da [Figura 44](#). À direita da mesma figura, o gráfico apresenta a distribuição dos valores do parâmetro 1 e 2 em relação a função custo, respectivamente. Observamos que os pontos se acumulam em torno do valor 0 da função custo. Essa concentração indica que, ao longo do processo de otimização, as combinações dos parâmetros 1 e 2 foram ajustadas de tal forma que a função custo foi maximizada.

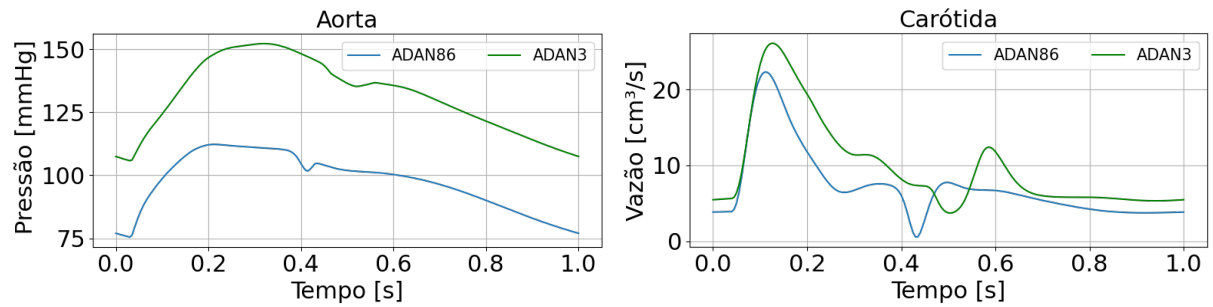


Figura 41 – Curvas de vazão na carótida e pressão na aorta do paciente ADAN3.

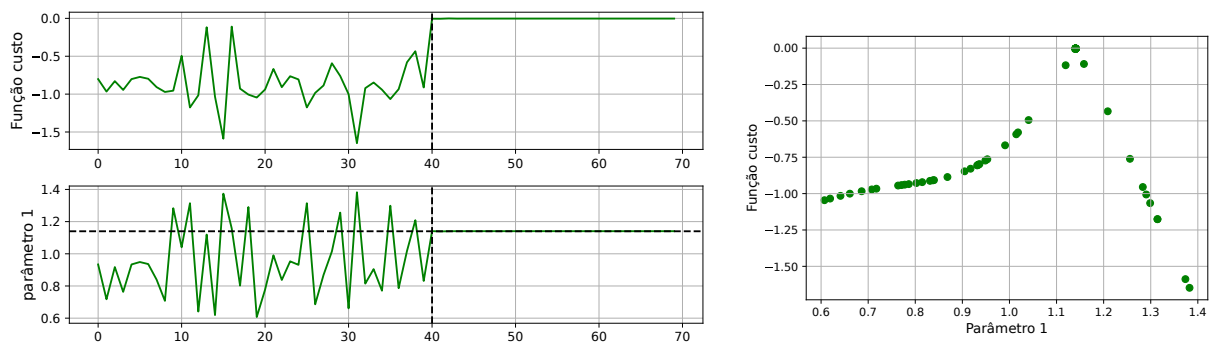


Figura 42 – Comportamento da função custo e parâmetro 1 da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações à direita e os valores da função custo conforme o parâmetro 1 é ajustado à esquerda no paciente ADAN3.

Por fim, avaliamos o comportamento dos quatro parâmetros da curva de ejeção cardíaca utilizando um total de 250 pontos iniciais e 160 iterações. Na [Figura 45](#) apresentamos o comportamento da função custo e dos parâmetros ao longo das iterações. Notamos que, ao dobrarmos o número de parâmetros a serem otimizados, os resultados variaram significativamente. Os parâmetros 1 e 2 atingiram os valores esperados de 1, 11 e 1, 20, respectivamente, indicando uma convergência eficaz para os objetivos estabelecidos. O parâmetro 3, embora não tenha alcançado o valor esperado de 0, 62, se aproximou significativamente desse valor, ficando entre 0, 6 e 0, 7, sugerindo que a otimização foi parcialmente bem-sucedida. Em contraste, o parâmetro 4 apresentou um comportamento distinto: apesar de mostrar uma tendência de aproximação ao valor 1, 21, ele exibiu oscilações dentro de um intervalo restrito, de 0.97 a 1, 22 o que indica uma falta de convergência para o valor exato.

Para uma análise mais aprofundada das interações entre os parâmetros, apresentamos na [Figura 46](#) uma matriz de gráficos de dispersão. Cada gráfico na matriz ilustra a relação entre dois parâmetros, ou entre um parâmetro e o valor da função custo, permitindo uma visualização clara do comportamento desses parâmetros. A diagonal principal da matriz exibe a distribuição de cada variável individualmente, fornecendo informações sobre

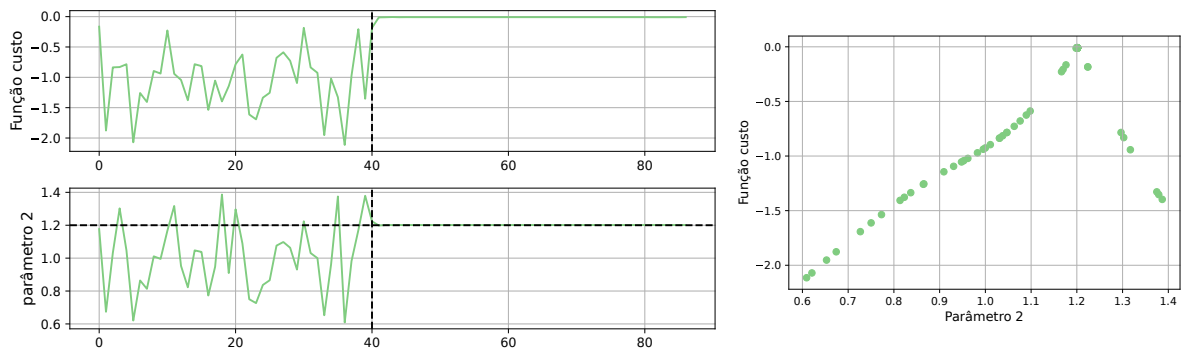


Figura 43 – Comportamento da função custo e parâmetro 2 da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações à direita e os valores da função custo conforme o parâmetro 2 é ajustado à esquerda no paciente ADAN3.

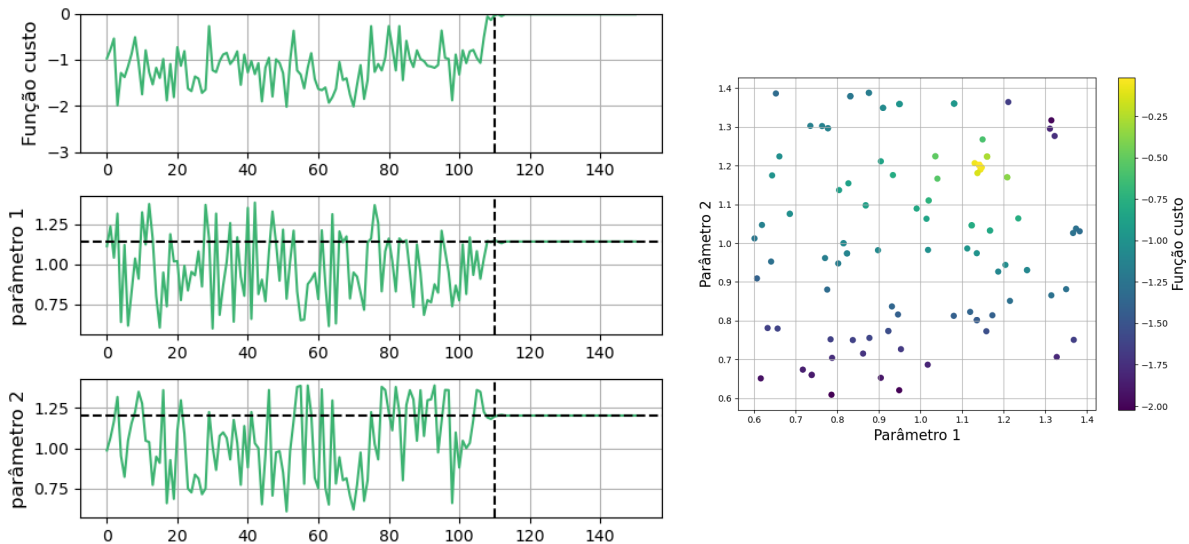


Figura 44 – Comportamento da função custo e dos parâmetros 1 e 2 da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações à esquerda e os valores da função custo conforme os parâmetros 1 e 2 são ajustados no paciente ADAN3 à direita.

a variabilidade e a distribuição dos dados, considerando tanto os pontos iniciais quanto a parte da otimização.

A análise visual do quadro (5, 5) contendo os gráficos na [Figura 46](#) revela padrões distintos nas relações entre os parâmetros. Em particular, observa-se que os parâmetros 1 e 2 demonstram uma alta sensibilidade em relação à função custo; variações em seus valores resultam em mudanças significativas na função (quadros (1,2), (1,3), (2,1) e (3,1) da [Figura 46](#)). Isso sugere uma forte dependência da função custo em relação a esses dois parâmetros. Adicionalmente, conforme ilustrado na [Figura 45](#), esses parâmetros tendem a convergir para valores específicos. Caso contrário, mudanças na função custo seriam

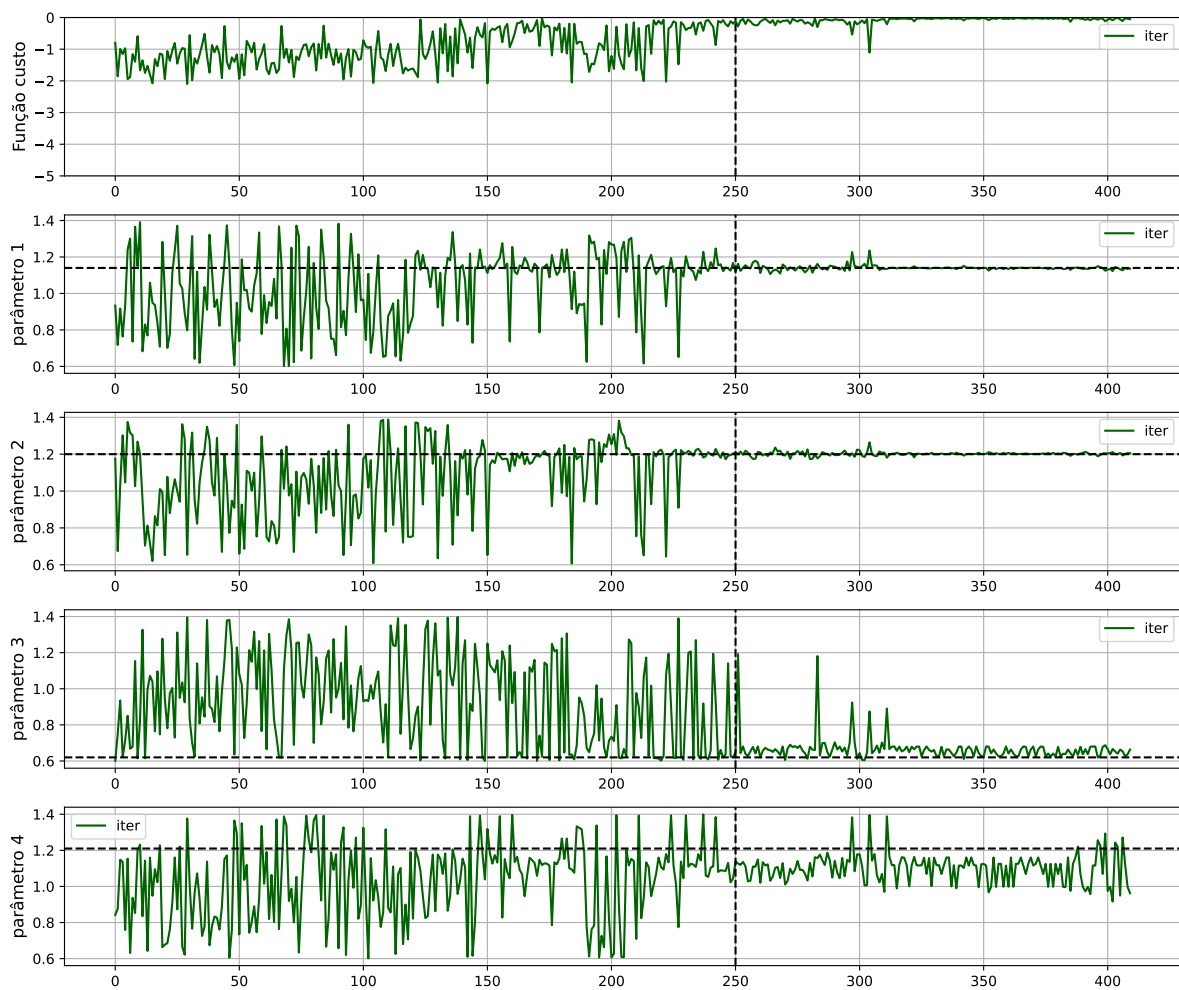


Figura 45 – Comportamento da função custo e dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações.

evidentes devido à sua alta sensibilidade. Em contrapartida, os parâmetros 3 e 4 não influenciam a função custo de maneira significativa, uma vez que suas variações não resultam em alterações perceptíveis nos valores máximos ou mínimos da função. Isso sugere que a função custo é menos sensível a esses parâmetros, indicando, portanto, uma menor relevância na otimização. O que pode ser visto na [Figura 46](#) (quadros (1,4), (1,5), (4,1) e (5,1)), que mesmo não atingindo o valor esperado na convergência, dentro desse intervalo obtido na otimização, o valor da função custo não foi afetado.

Agora, ao analisarmos o quadro (2,3) ou (3,2) do gráfico [Figura 46](#), que representa o comportamento do parâmetro 1 em função do parâmetro 2, vemos que há um acúmulo de pontos nos valores que têm chance de ser o máximo. Quando comparamos o parâmetro 1 com o parâmetro 3 ou 4 percebemos que há uma concentração de pontos em um intervalo maior que pode conter a solução ótima e o mesmo ocorre quando avaliamos o parâmetro 2 em função do parâmetro 3 ou 4. No entanto, quando vemos o gráfico do parâmetro 3

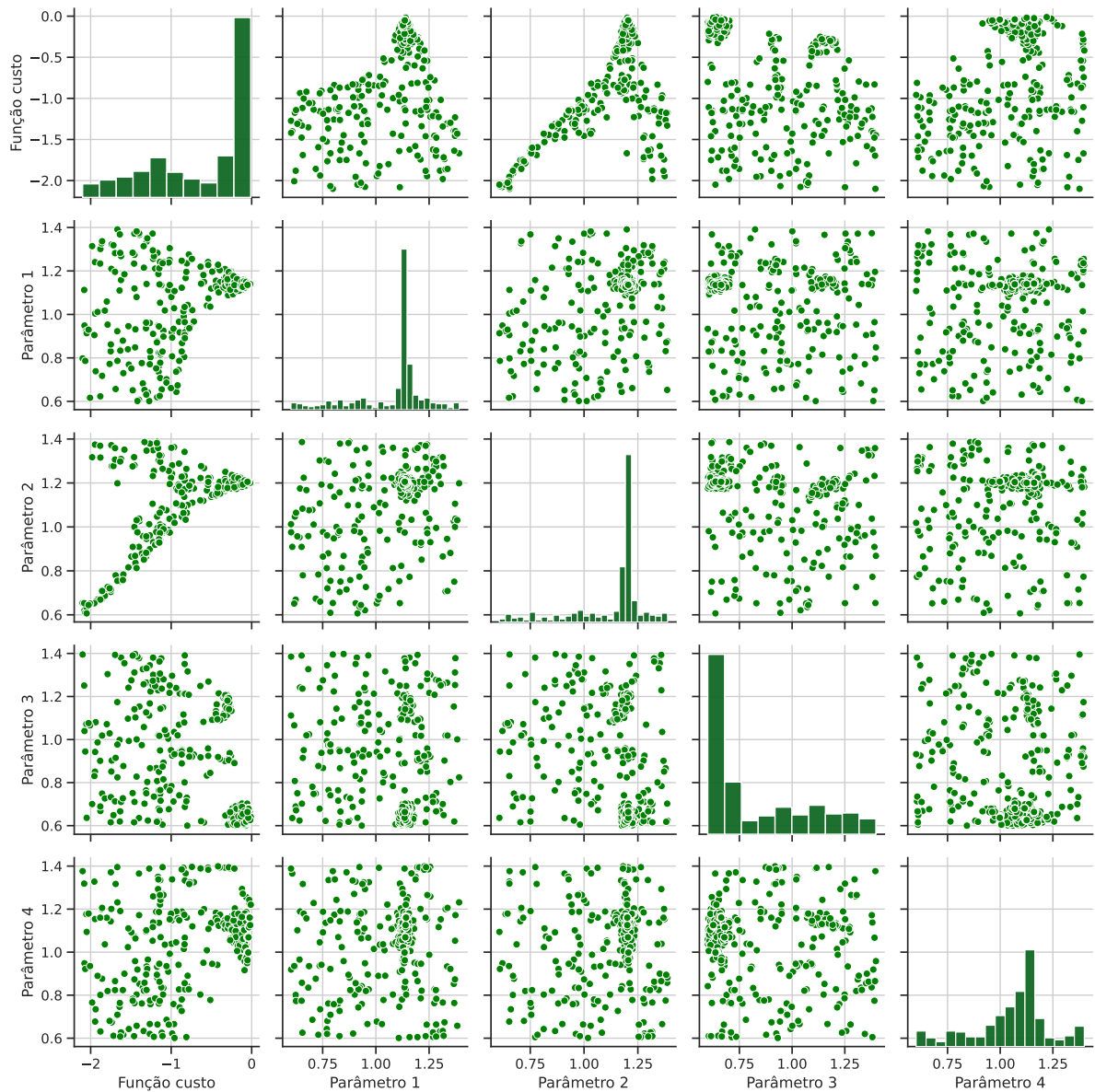


Figura 46 – Relação entre os parâmetros 1, 2, 3 e 4 entre si e também a relação de cada parâmetro com a função custo para o paciente ADAN3.

com o 4, é notável que a concentração de pontos é em um intervalo maior e há o acúmulo em mais de uma região, comprovando que a função custo é menos sensível a esses dois últimos parâmetros.

Além disso, mesmo que o parâmetro 4 não tenha convergido para o valor esperado de 1,21, a análise do gráfico na Figura 46, posição (5,5) na matriz, indica que sua distribuição é ampla e não se concentra em um valor específico. Para comprovar que a sua falta de convergência não compromete a predição do modelo, comparamos o valor ótimo encontrado no processo de otimização com a curva do paciente ADAN3, conforme apresentado na Figura 47. Essa comparação evidencia que o modelo ADAN86 mantém um desempenho



preditivo robusto, reforçando a ideia de que a interação entre os parâmetros é crucial para a eficácia do modelo. No entanto, nem todos os parâmetros têm o mesmo peso na predição final, e, portanto, nem todos os parâmetros devem ser tratados com a mesma relevância.

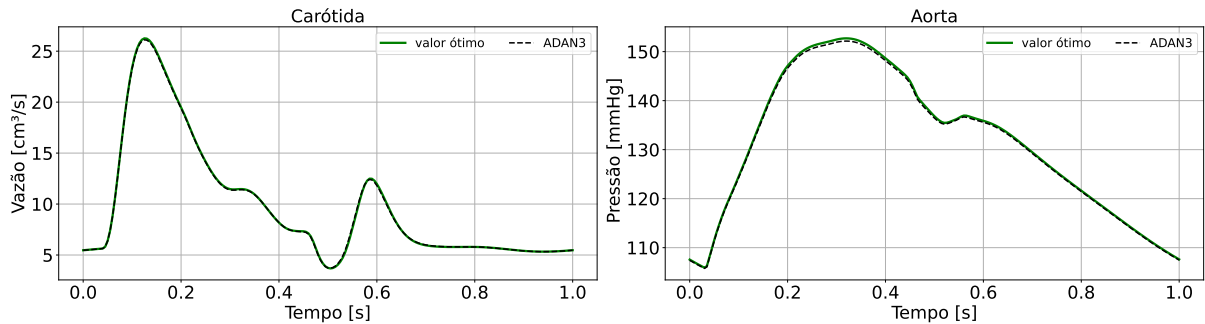


Figura 47 – Curvas previstas pelo modelo ADAN 86 comparada com o paciente ADAN3.

#### 4.4 Paciente ADAN4

Para o paciente ADAN4, combinamos a variação do módulo de elasticidade da elastina da parede arterial ( $E_e$ ) em três regiões diferentes (membros superiores, abdômen e membros inferiores) com os parâmetros da curva de ejeção cardíaca. Os valores utilizados neste paciente estão representados na Tabela 7 na subseção 3.3.1.

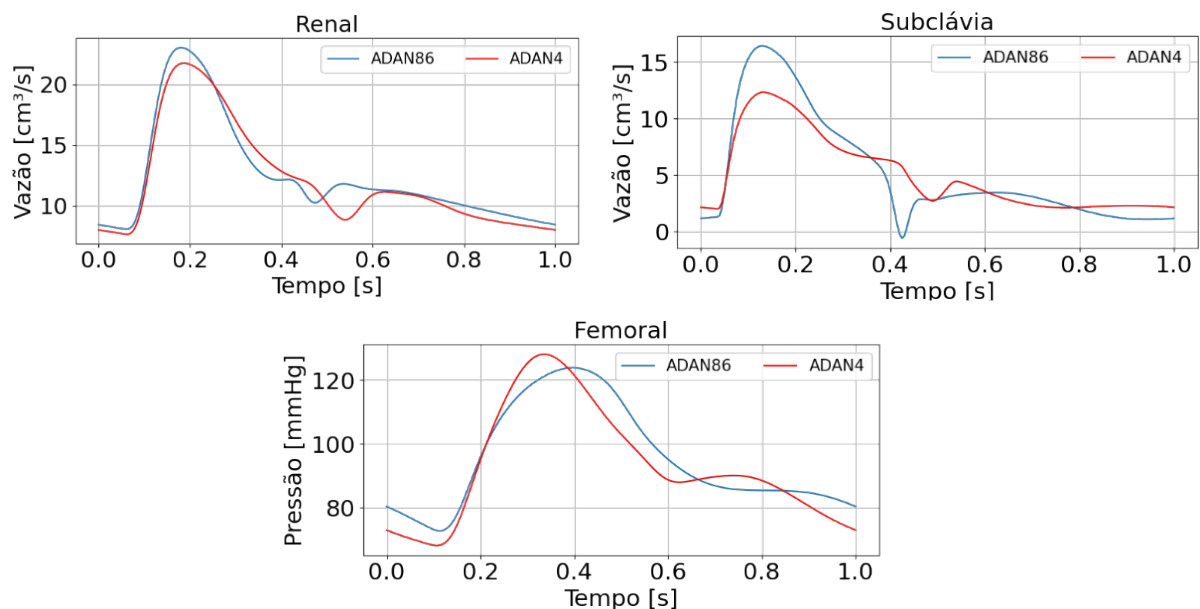


Figura 48 – Curvas de pressão na renal e na subclávia e pressão na femoral do paciente sintético ADAN4.

Neste paciente, fixamos a função de aquisição UCB com valor de  $\kappa = 0,1$  e para avaliar o comportamento das predições do modelo ADAN86, escolhemos três medidas das disponíveis do paciente ADAN4, sendo a vazão na renal e na subclávia e a pressão na femoral, como pode ser visto na [Figura 48](#). Inicialmente avaliamos a sensibilidade do modelo ao analisarmos só os parâmetros da curva de ejeção cardíaca fixando os valores de  $E_e$ . Em seguida, avaliamos a calibração do parâmetro  $E_e$  por região fixando os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e, por fim, investigamos a calibração do modelo ao otimizar todos os parâmetros do paciente ADAN4.

#### 4.4.1 Calibração dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca

Inicialmente, nossa análise concentrou-se nos parâmetros da curva de ejeção cardíaca, delimitando o espaço de busca para cada um dos quatro parâmetros no intervalo entre 0,75 a 1,4. Utilizamos 300 pontos iniciais e realizamos mais 200 iterações empregando as três medidas selecionadas. Os resultados obtidos estão ilustrados na [Figura 49](#), que mostra o comportamento dos parâmetros ao longo das iterações.

Observamos que a predição do modelo ADAN86 atingiu o valor esperado, conforme as configurações do paciente ADAN4 e numericamente está representado na [Tabela 13](#). É importante destacar que, ao considerar diferentes regiões do corpo (membros superiores, abdômen e membros inferiores) e fixar o valor do fator multiplicativo da elastina em cada região de acordo com os valores da [Tabela 7](#), a convergência foi alcançada mais rapidamente.

Regiões vasculares ( $E_e$ )			Parâmetros da ejeção			
Membros superiores	Abdominal	Membros inferiores	1	2	3	4
Valores Exatos						
1,5	0,85	2,4	0,9	1,1	0,72	1,3
Valores Otimizados						
1.5	0.85	2.4	0.89	1.09	0.68	1.29

Tabela 13 – Valores exatos e otimizados dos fatores multiplicativos para diferentes regiões corporais do paciente sintético ADAN4, conforme visualizado na [Figura 49](#).

Ao analisar o comportamento dos parâmetros em relação ao valor alcançado da função custo na [Figura 50](#), observa-se que os parâmetros 1 e 2 apresentam uma maior sensibilidade em relação à função custo. Variações nos valores desses parâmetros resultam em mudanças significativas na função custo, em contraste com o comportamento dos outros dois parâmetros. Embora os parâmetros 3 e 4 consigam atingir o valor esperado para este caso, eles exibem uma grande dispersão sem um padrão claro, indicando que seus valores podem não ser tão relevantes para a maximização da função custo, como já vimos na [seção 4.3](#).

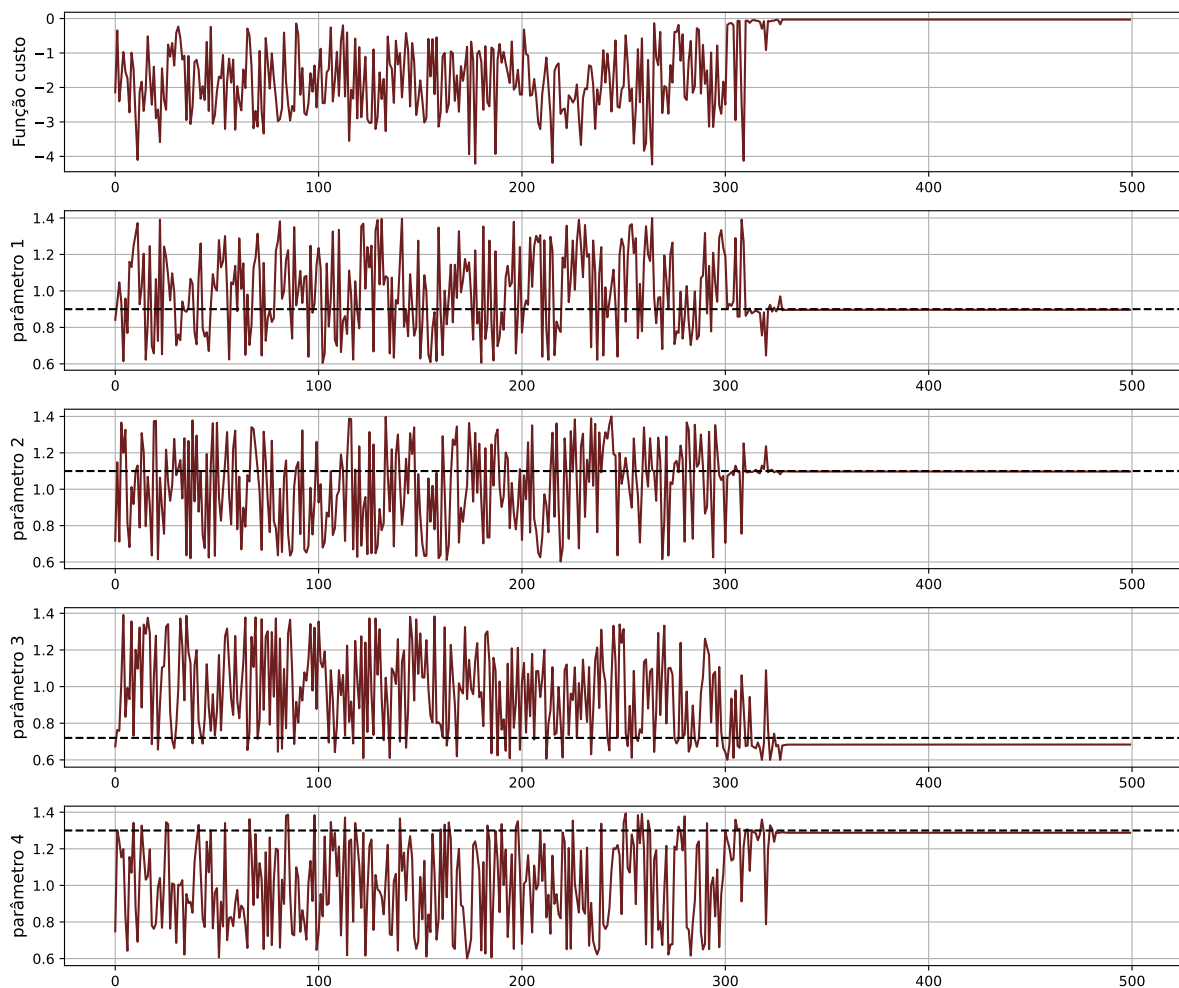


Figura 49 – Comportamento dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca (parâmetro 1, 2, 3 e 4) e da função custo ao longo das iterações utilizando 300 pontos iniciais e a função de aquisição UCB.

#### 4.4.2 Calibração do parâmetro $E_e$ em três regiões

Analisamos a calibração do módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ) em três regiões distintas (membros superiores, abdômen e membros inferiores), com o espaço de busca para cada parâmetro definido no intervalo entre 0,75 a 3, mantendo fixa a curva de ejeção cardíaca. Os resultados dessa análise estão ilustrados na [Figura 51](#) e numericamente estão representados na [Tabela 14](#). Para este estudo, utilizamos 95 pontos iniciais e realizamos 50 iterações, constatando que a convergência para o valor esperado foi atingida rapidamente.

Ao comparar o comportamento dos parâmetros, observamos que variações no valor dos parâmetros resultam em mudanças correspondentes na função custo. Isso indica que a função custo é sensível às variações desses parâmetros, como ilustrado na [Figura 52](#).

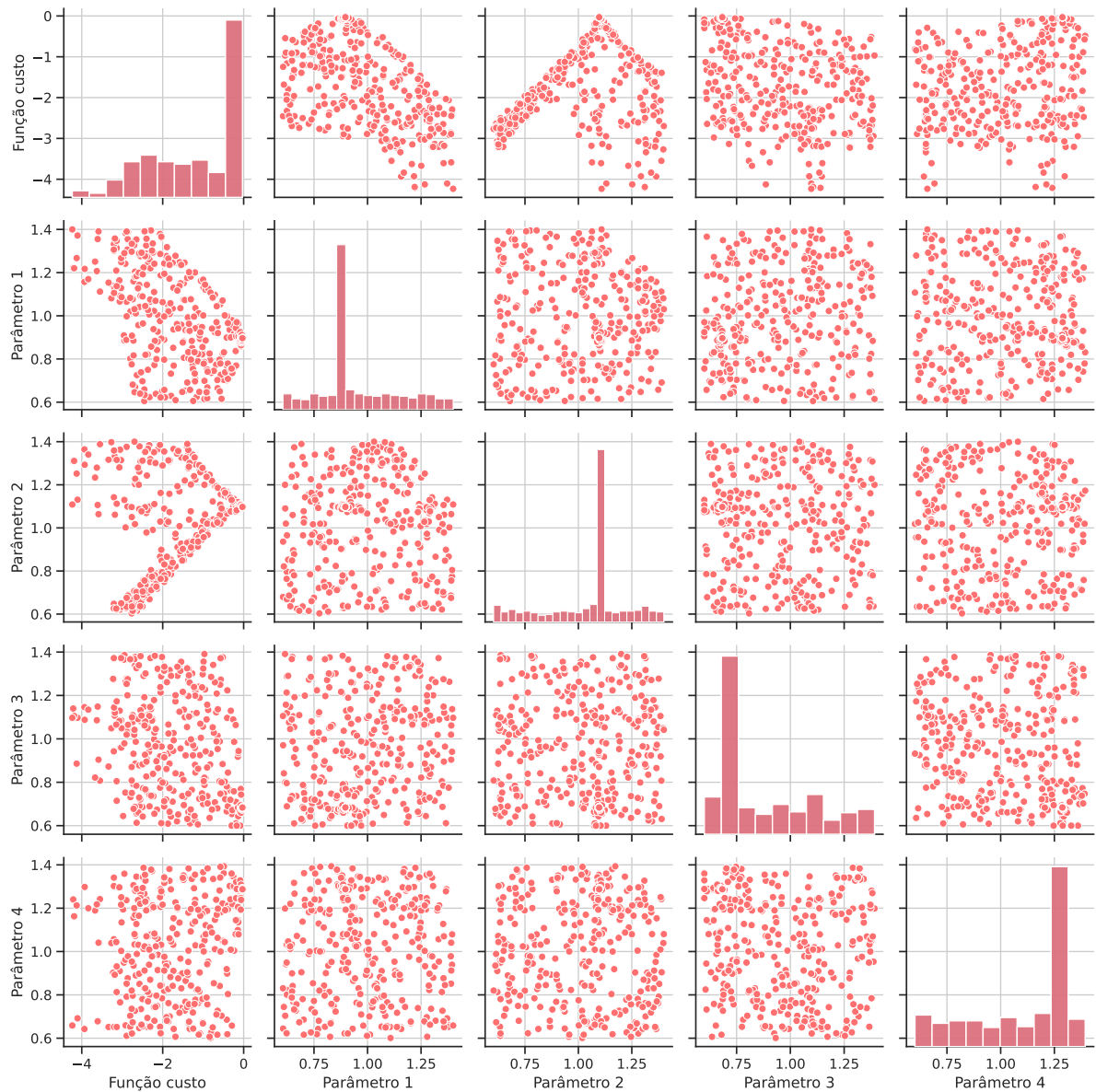


Figura 50 – Relação entre dos parâmetros 1, 2, 3 e 4 entre si e também a relação de cada parâmetro com a função custo para o paciente ADAN4.

Regiões vasculares ( $E_e$ )			Parâmetros da ejeção			
Membros superiores	Abdominal	Membros inferiores	1	2	3	4
Valores Exatos						
1,5	0,85	2,4	0,9	1,1	0,72	1,3
Valores Otimizados						
1,51	0,85	2,39	0,9	1,1	0,72	1,3

Tabela 14 – Valores exatos e otimizados dos fatores multiplicativos para diferentes regiões corporais do paciente sintético ADAN4, conforme visualizado na Figura 51.



Figura 51 – Comportamento do parâmetro  $E_e$  nas regiões dos membros superiores, abdômen e dos membros inferiores e da função custo ao longo das iterações.

#### 4.4.3 Calibração dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca e do $E_e$ em três regiões

Para o caso completo, delimitando o espaço de busca para cada um dos quatro parâmetros da curva de ejeção cardíaca no intervalo entre 0,75 a 1,4, já para o parâmetro  $E_e$ , delimitamos o espaço de busca para região dos membros superiores e abdômen no intervalo (0,75, 2) e para a região dos membros inferiores no intervalo entre 0,75 a 4. Aqui utilizamos 600 pontos iniciais e 300 iterações empregando as três medidas selecionadas. Os resultados obtidos estão ilustrados na [Figura 53](#), que mostra o comportamento dos parâmetros ao longo das iterações e, numericamente estão apresentados na [Tabela 15](#).

Com o aumento significativo no número de parâmetros a serem otimizados, foi necessário utilizar uma quantidade substancialmente maior de pontos iniciais e realizar um número maior também de iterações para alcançar a convergência adequada. É importante observar que alguns parâmetros convergiram para valores sub-ótimos, ou seja, valores

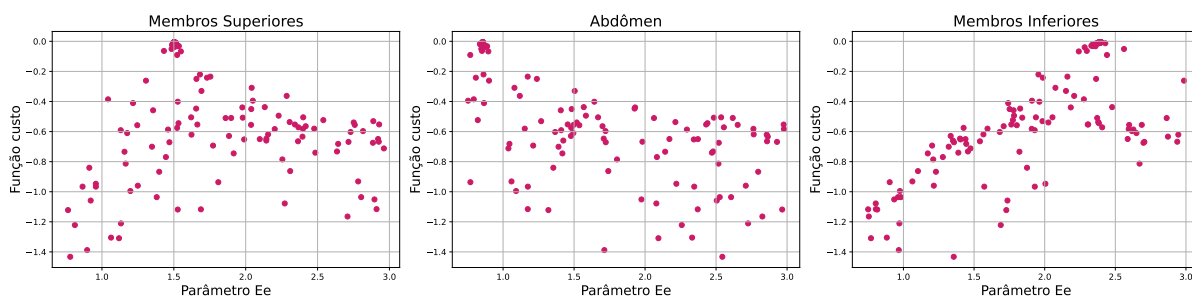


Figura 52 – Valores da função custo à medida que o parâmetro  $E_e$  é ajustado em cada uma das regiões (membros superiores, abdômen e membros inferiores) no paciente ADAN4.

Regiões vasculares ( $E_e$ )			Parâmetros da ejeção			
Membros superiores	Abdominal	Membros inferiores	1	2	3	4
Valores Exatos						
1,5	0,85	2,4	0,9	1,1	0,72	1,3
Valores Otimizados						
1.54	0.86	2.31	0.91	1.09	0.75	1.28

Tabela 15 – Valores exatos e otimizados dos fatores multiplicativos para diferentes regiões corporais do paciente sintético ADAN4, conforme visualizado na [Figura 53](#).

que são próximos ao valor esperado, mas não o exato. Exemplos disso incluem o fator multiplicativo da elastina nos membros superiores e inferiores, bem como os parâmetros 3 e 4 da curva de ejeção cardíaca.

Para avaliar a eficiência das previsões do modelo em comparação com as curvas do paciente ADAN4, a [Figura 54](#) apresenta as previsões do modelo em três cenários: (i) quando otimizamos somente os parâmetros da curva de ejeção cardíaca com o parâmetro  $E_e$  fixo, (ii) quando otimizamos o parâmetro  $E_e$  nas três regiões e (iii) quando otimizando todos os parâmetros simultaneamente. Observa-se que todas as três curvas exibem um excelente comportamento para cada caso estudado. Embora a pressão da femoral não seja exatamente idêntica à curva do paciente ADAN4 ao analisar todos os parâmetros no domínio do tempo, no domínio da frequência, não há diferença significativa. Além disso, a aproximação para a vazão na renal e na subclávia também é satisfatória. Esse fenômeno pode ser explicado pelo fato de que estamos utilizando harmônicas no cálculo da função custo e desconsiderando a harmônica zero, o que pode influenciar a curva no domínio temporal.

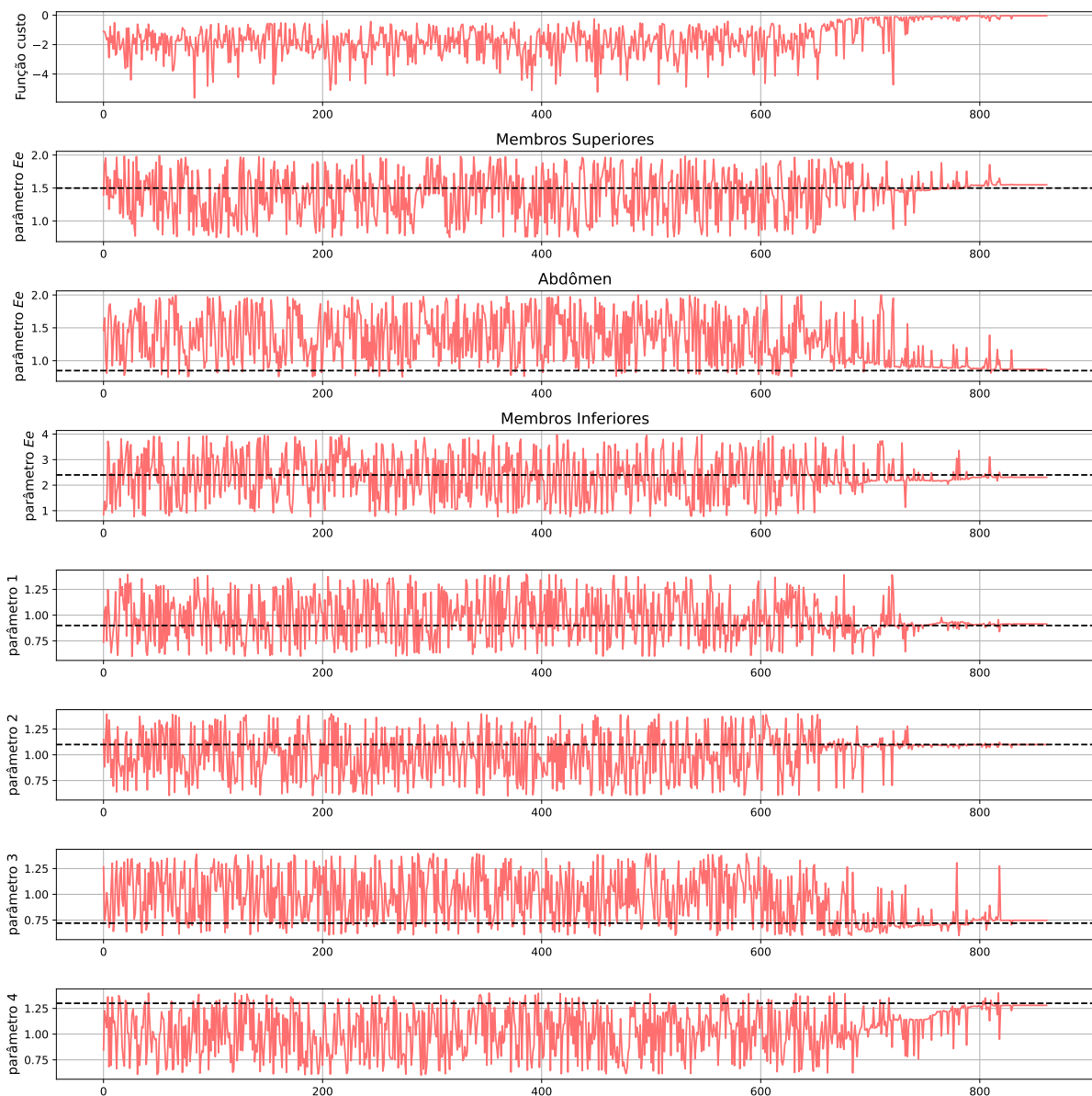


Figura 53 – Comportamento da função custo, do parâmetro  $E_e$  nas regiões dos membros superiores, abdômen e dos membros inferiores e dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca ao longo das iterações.

## 4.5 Considerações do capítulo

Os resultados indicam que as diferentes funções de aquisição podem influenciar significativamente o processo de otimização. A função UCB apresentou uma convergência rápida e eficiente para o paciente ADAN1, enquanto as funções EI e PoI, embora eficazes em certos contextos, mostraram uma convergência mais lenta neste estudo. Assim, a escolha da função de aquisição deve ser feita com base no comportamento desejado do modelo e na natureza específica do problema de otimização. Quanto aos dados iniciais, observou-se que eles têm um impacto mínimo nas previsões, enquanto o número de amostras iniciais deve

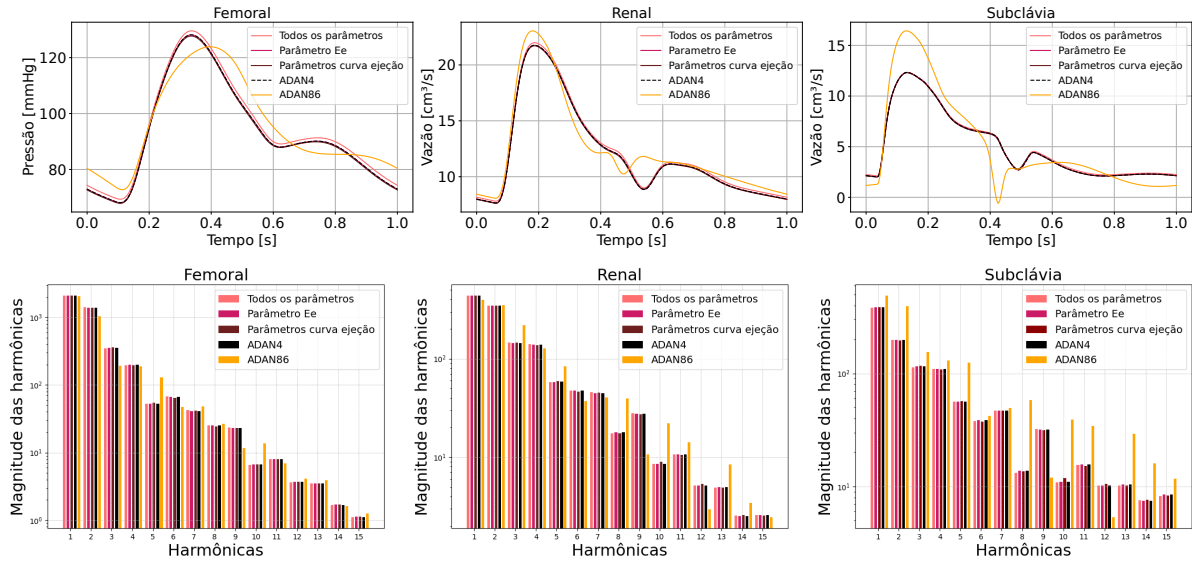


Figura 54 – Três imagens superiores: Curvas previstas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente ADAN4 para as três medidas disponíveis nos três cenários: (i) otimizando somente os parâmetros da curva de ejeção cardíaca, (ii) otimizando o parâmetro  $E_c$  nas três regiões (membros superiores, abdômen e membros inferiores) e (iii) otimizando todos os parâmetros simultaneamente. Três imagens inferiores: magnitude das 15 primeiras harmônicas comparadas uma a uma para cada um dos casos citados anteriormente.

ser ajustado conforme a quantidade de parâmetros a serem otimizados. Em outras palavras, quanto maior o número de parâmetros, maior será a quantidade de pontos necessários para uma otimização eficaz, de maneira a construir um PG capaz de representar a função custo de forma satisfatória.

Os parâmetros  $E_c$  e  $\varepsilon_0$  mostraram ter uma influência reduzida nas previsões em comparação com outros parâmetros, indicando que a função custo é menos sensível a essas variáveis. Similarmente, os parâmetros 3 e 4, que caracterizam a variação do valor da vazão mínima durante a recirculação na curva de ejeção cardíaca, revelaram-se menos significativos para a otimização. Mesmo sem convergir para o valor ideal no paciente ADAN3, esses parâmetros não impactaram substancialmente as previsões do modelo ADAN86, sugerindo que esses dois parâmetros podem ser desconsiderados em análises futuras para pacientes reais.

No cenário mais complexo, a inclusão do módulo de elasticidade da elastina em diferentes regiões, junto com os parâmetros da curva de ejeção cardíaca resultou em uma otimização mais eficaz, apresentando uma melhor convergência do que quando se considerou apenas a curva de ejeção cardíaca. Embora tenha sido necessário utilizar mais pontos iniciais e iterações, como demonstrado no caso do paciente ADAN3, os parâmetros 3 e 4 da curva de ejeção mostraram-se menos significativos no paciente ADAN4 também.



Os resultados destacam a importância de otimizar não apenas a curva de ejeção cardíaca, mas também outros parâmetros para aprimorar a precisão das predições em relação aos valores aferidos no paciente.

Este capítulo evidenciou que, em um domínio controlado, a OB pode aproximar bem as curvas desejadas, mesmo com variações nos parâmetros dos pacientes sintéticos. As análises realizadas com os diferentes pacientes mostraram a flexibilidade da OB em lidar com diferentes cenários e ajustes, destacando a importância de selecionar a função de aquisição adequada e ajustar os parâmetros iniciais conforme necessário. Por fim, é importante destacar que cada iteração utilizando a OB demorava em torno de 25 a 30 minutos, o que é um tempo considerável, já que quanto mais parâmetros, mais pontos iniciais e iterações deverão ser feitos.

## 5 Estimação de parâmetros de pacientes específicos

Este capítulo tem como objetivo analisar o desempenho do processo de OB em dois pacientes reais descritos na [subseção 3.3.2](#), investigando como o modelo é adaptado às condições reais. Para realizar essa investigação, trabalhamos com: (i) paciente 1: caracterizado apenas por uma medida disponível (vazão na carótida); (ii) paciente 2: caracterizado a partir de três medidas disponíveis (vazão na carótida, pressão na aorta e subclávia).

### 5.1 Paciente específico com uma única medida disponível

O paciente com uma única medida disponível é descrito na [subseção 3.3.2](#), e sua curva está ilustrada na [Figura 55](#). A análise deste paciente será realizada em duas etapas: a otimização global e local. Na otimização global, consideramos o corpo como uma única região e otimizamos tanto os parâmetros da curva de ejeção cardíaca quanto o módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ). Em contraste, na otimização local, dividimos o corpo em duas regiões: cabeça e o restante do corpo e otimizamos também os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e a elastina.

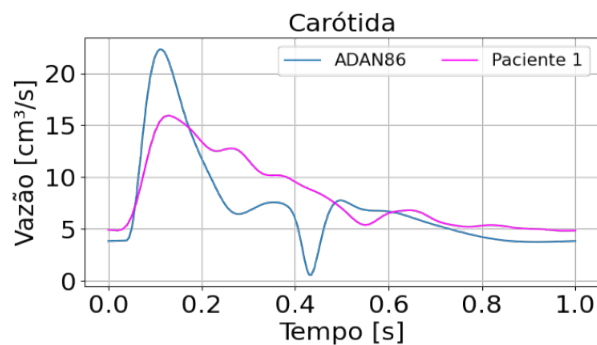


Figura 55 – Curvas de vazão na carótida do paciente real comparada com a curva do modelo ADAN86.

Para os casos de uma e duas regiões, fixamos o intervalo de variação de todos os parâmetros da curva de ejeção cardíaca entre 0,6 a 1,4, enquanto para o módulo de elasticidade da elastina foi definido entre 0,75 e 3. A função de aquisição UCB foi utilizada com uma amostragem inicial que variou entre 120 a 160 pontos, dependendo da quantidade total de parâmetros na otimização, 120 para uma região e 160 para duas regiões.

Na [Figura 56](#) apresentamos as previsões do modelo comparadas com a curva do paciente 1 (rosa) e a curva original do modelo ADAN86 (preta em pontilhado), para uma região à direita e duas regiões à esquerda, sendo a cabeça e o restante do corpo. Apesar da forma da curva (verde) se manter similar em ambos os casos, foi identificado um deslocamento vertical (defasamento axial) quando comparada com a medida (rosa), além de uma maior discrepância com relação a fase da diástole. Esse deslocamento ocorre devido à ausência da harmônica zero no cálculo da função custo, o que resulta em uma média diferente. Para corrigir esse desvio e garantir uma otimização mais precisa, a função custo foi modificada para incluir a harmônica zero, ajustando assim a média da curva, ou seja a normalização passou a ser feita pela harmônica 0. Perceba que ao adicionar a harmônica zero, as curvas (laranja) para uma e duas regiões apresentaram um aproximação significativa à curva do paciente 1.

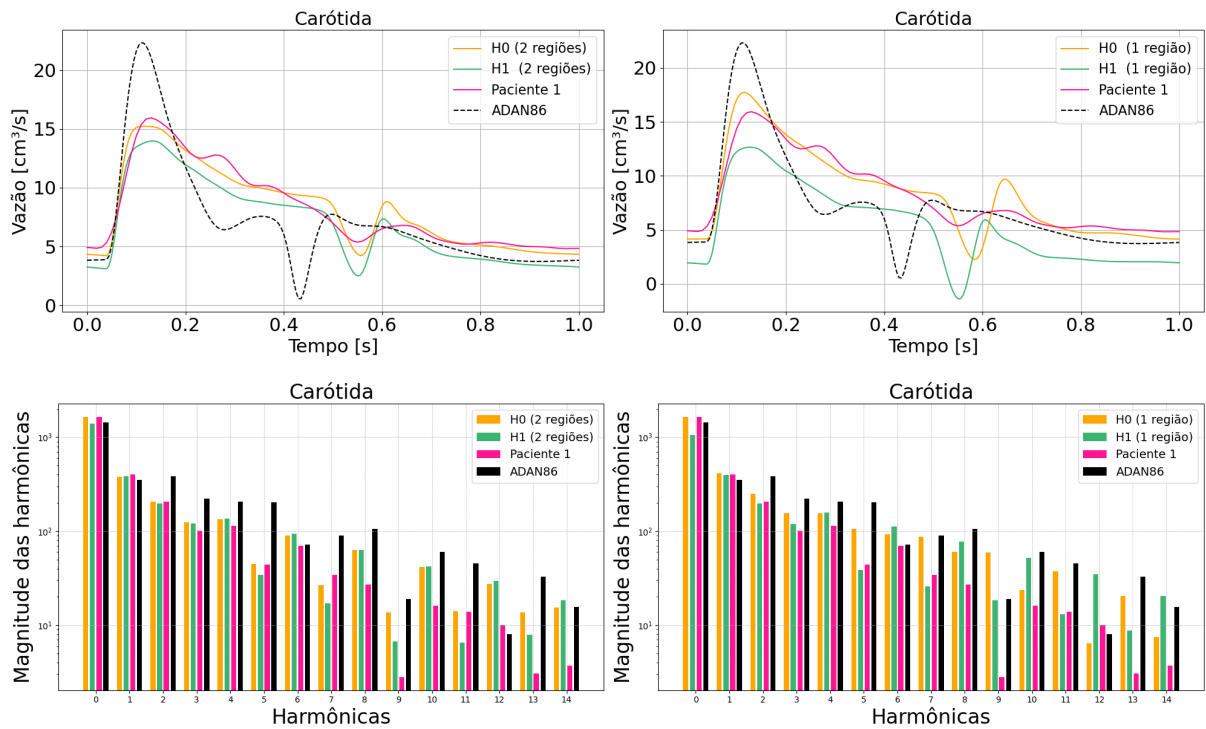


Figura 56 – Imagens superiores: Curvas previstas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente 1 (rosa) nos seguintes cenários: otimizando somente os parâmetros da curva de ejeção cardíaca relativos à amplitude da sístole e a elastina, considerando a partir da harmônica zero (H0) (laranja); considerando a partir da primeira harmônica (H1) (verde). Imagens inferiores: magnitude das 15 primeiras harmônicas comparadas uma a uma para cada um dos casos citados anteriormente. À esquerda o caso de duas regiões e à direita uma única região.

Nos dois gráficos inferiores da [Figura 56](#), apresentamos a comparação das magnitudes das 15 primeiras harmônicas para cada caso analisado. Embora as diferenças no domínio do tempo sejam significativas, menores após a inclusão da harmônica zero (em

laranja), a análise das magnitudes das harmônicas zero e um para os casos de uma e duas regiões destaca a importância de considerar a harmônica zero.

A influência da harmônica zero nas previsões do modelo torna-se ainda mais evidente ao analisarmos o comportamento da função custo e dos parâmetros ao longo das iterações no processo de otimização, tanto para o caso de uma região, conforme mostrado na [Figura 57](#), quanto para o caso de duas regiões, como apresentado na [Figura 58](#). Observa-se que a adição da harmônica zero resultou em uma melhora significativa nos valores da função custo. Essa melhoria também influenciou os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e do módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ), o que se torna evidente ao analisar as curvas no domínio do tempo.

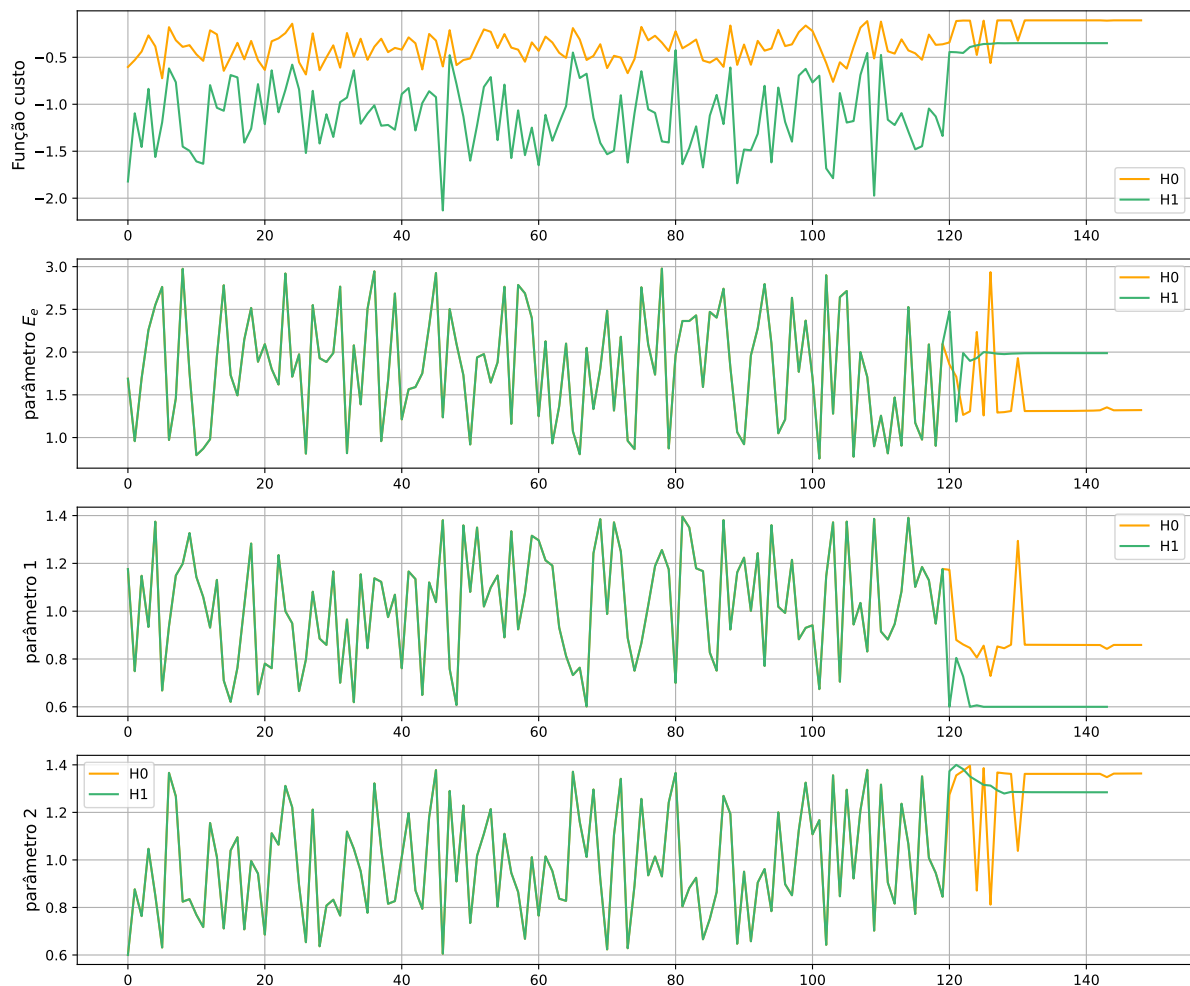


Figura 57 – Comportamento da função custo e parâmetros ao longo das iterações do processo de otimização considerando uma região. Comparamos duas opções na definição da função custo: em laranja considerando a partir da harmônica zero (H0) e em verde considerando a partir da primeira harmônica (H1).

Além disso, identificamos que, a maior discrepância entre as curvas da [Figura 56](#)

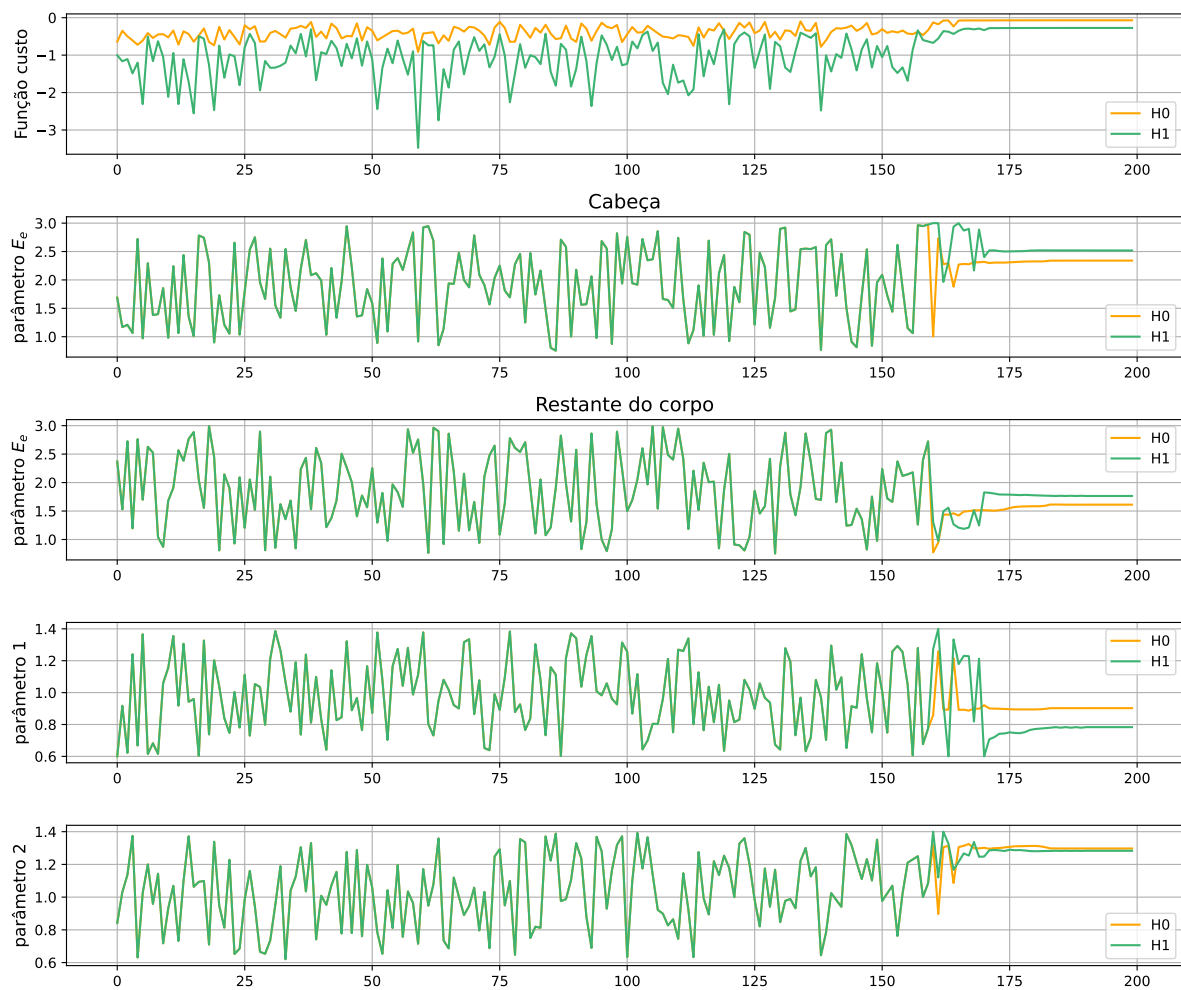


Figura 58 – Comportamento da função custo e parâmetros ao longo das iterações do processo de otimização considerando duas regiões. Comparamos duas opções na definição da função custo: em laranja considerando a partir da harmônica zero (H0) e em verde considerando a partir da primeira harmônica (H1).

ocorre na interface entre a sístole e a diástole, no intervalo de 0,5 e 0,6 segundos no gráfico. Essa diferença pode ser atribuída à parte de recirculação da curva de ejeção cardíaca, especificamente aos parâmetros 3 e 4 mencionados na Figura 24, que não foram otimizados. Diante disso, incluímos esses dois parâmetros tanto para o caso de uma região quanto para o de duas regiões, utilizando a função custo a partir da harmônica zero, uma vez que esta apresentou aproximações mais precisas.

Observe que, após a otimização dos parâmetros 3 e 4 da curva de ejeção cardíaca, conforme apresentado na Figura 59, cujo intervalo dos parâmetros foi a mesma dos parâmetros 1 e 2 entre 0,6 a 1,4. Obtemos as curvas otimizadas, com a curva referente a uma região representada em azul e a curva de referente a duas regiões em lilás. A inclusão desses parâmetros na otimização solucionou a grande discrepância observada na fase de diástole em ambos os casos. As curvas ajustadas demonstram uma aproximação satisfatória

em relação à curva aferida no paciente, tanto no domínio do tempo quanto da frequência. Contudo, a curva correspondente ao modelo de duas regiões apresentou uma aproximação mais precisa, refletida em um valor maior para a função custo de  $-0.062$ , em comparação ao valor de  $-0.070$  obtido para o modelo de uma região.

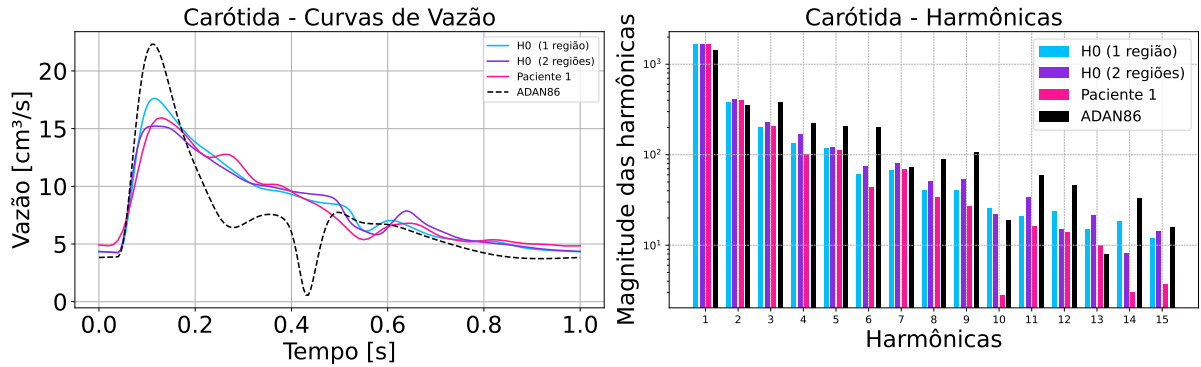


Figura 59 – Curvas previstas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente 1 (rosa) otimizando os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e a elastina considerando a partir da harmônica zero à esquerda (i) otimização global (azul) (ii) otimização local (lilás). À direita estão representadas a magnitude das 15 primeiras harmônicas comparadas uma a uma.

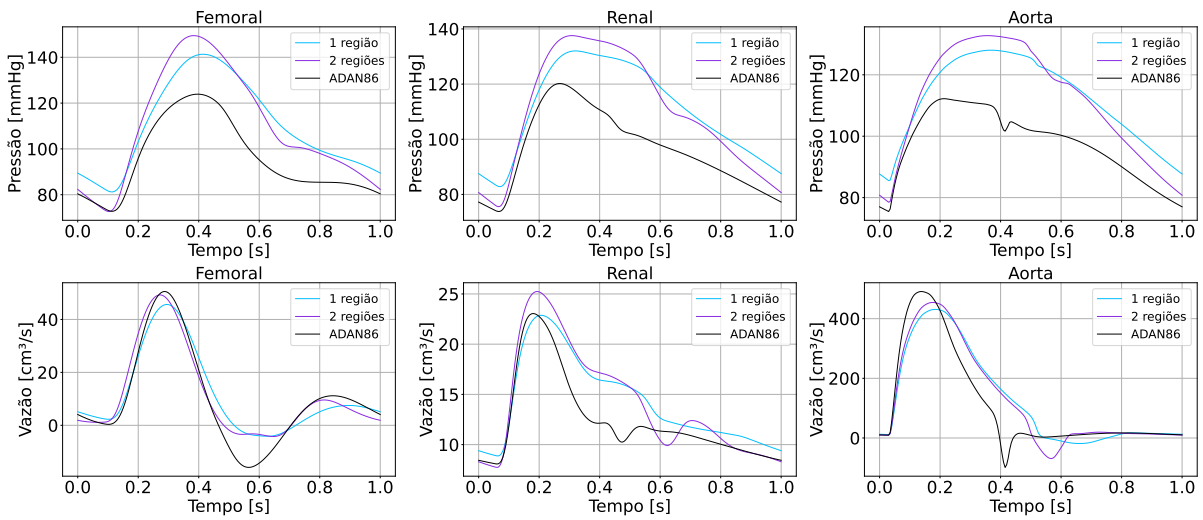


Figura 60 – Curvas de vazão e pressão previstas por ambos modelos otimizados na femoral, radial e aorta quanto otimizamos os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e a elastina considerando a partir da harmônica zero (i) otimização global (azul) (ii) otimização local (lilás).

Para avaliar o desempenho do modelo ADAN86 quando a otimização é realizada com base em uma única medida, apresentamos na [Figura 60](#) as curvas de vazão e pressão para outras regiões do corpo (femoral, radial e aorta), tanto no caso de uma região

quanto no de duas regiões. Observamos que, na vazão da aorta, a curva apresentou o comportamento mais próximo do esperado em condições normais. As curvas das demais regiões (femoral, radial) também mostraram resultados satisfatórios. Isso nos permite concluir que, mesmo com apenas uma medida disponível para o paciente, o uso de duas regiões para otimizar os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e o módulo de elasticidade da elastina oferece um ajuste mais consistente.

## 5.2 Paciente específico com três medidas disponíveis

O paciente com três medidas disponíveis, descrito na [subseção 3.3.2](#), tem suas curvas ilustradas na [Figura 61](#). A análise desse paciente será realizada em duas etapas. Na primeira etapa, fizemos uma otimização global, considerando o corpo como uma única região. Na etapa seguinte, realizamos a otimização local, dividindo o corpo em três regiões: cabeça, aorta e o restante do corpo. Essa divisão é feita porque utilizaremos dados da carótida (localizada na região da cabeça), da aorta e da subclávia, justificando a escolha dessas três regiões para análise inicial. Nessas duas fases, otimizaremos tanto os parâmetros da curva de ejeção cardíaca quanto o módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ), como fizemos para o paciente 1.

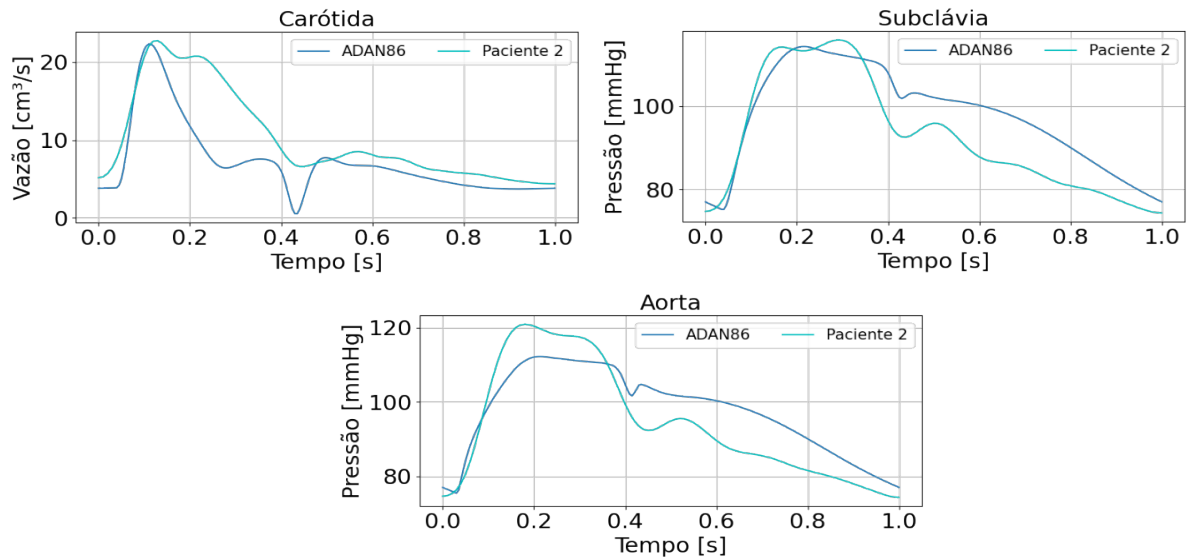


Figura 61 – Curvas de vazão na carótida do paciente real comparada com a curva do modelo ADAN86.

Para os dois casos estudados, seja na otimização local ou global, otimizamos todos os parâmetros da curva de ejeção cardíaca que estão representados na [Figura 24](#). Fixamos os intervalos de 0,75 a 1,4 para cada um dos fatores multiplicativos desses parâmetros e ainda optamos por continuar calibrando o módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ) no

intervalo de 0,75 a 3. A função de aquisição utilizada foi a UCB e a quantidade de pontos iniciais foi de 300 e 420, respectivamente.

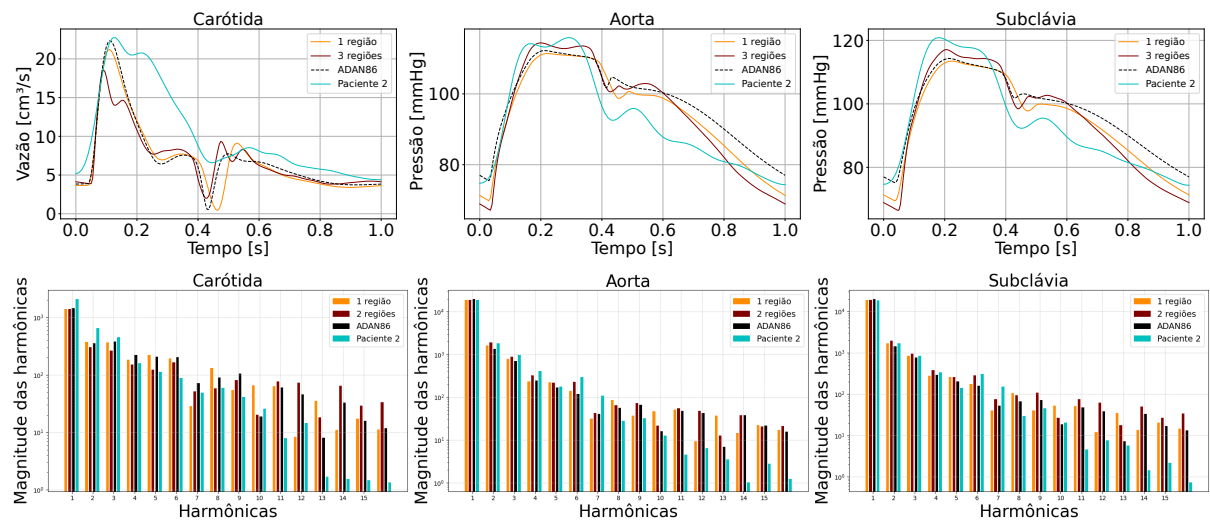


Figura 62 – Curvas previstas pelo modelo ADAN86 comparadas com as do paciente 2 (azul claro) otimizando os parâmetros da curva de ejeção cardíaca e a elastina considerando a partir da harmônica zero e ainda: (i) otimização global (laranja) (ii) otimização local (vinho). Abaixo estão representadas a magnitude das 15 primeiras harmônicas comparadas uma a uma.

Na Figura 62, estão representadas as previsões do modelo para o paciente 2, considerando a otimização global (laranja) e a otimização local para três regiões (vinho) utilizando a função custo descrita anteriormente só que normalizada pela harmônica 0. Essas previsões são comparadas com a curva medida do paciente 2 (azul claro). Observa-se que ambas as previsões apresentam discrepâncias significativas em relação às curvas medidas, com destaque para a vazão na carótida e também nas harmônicas maiores a diferença é maior.

Ao contrário do que ocorreu no paciente anterior, onde a consideração de mais regiões na otimização local levou a resultados mais precisos, neste paciente, que possuía mais medidas disponíveis, a otimização considerando mais regiões resultou em uma maior discrepância em relação aos dados medidos, especialmente na vazão.

Adicionalmente, as discrepâncias mais notáveis entre as curvas ocorrem em dois aspectos principais: a interface entre a sístole e a diástole, particularmente no intervalo de 0,4 a 0,55 segundos, e a duração da fase sistólica, que é consideravelmente menor nas previsões do modelo em comparação com os dados observados do paciente, especialmente no contexto da vazão na carótida. Ao examinar as curvas de pressão na aorta e na subclávia, as divergências entre as previsões do modelo e as medições do paciente tornam-se evidentes. No entanto, apesar dessas diferenças, os valores preditos mantêm-se dentro de um intervalo



razoável, principalmente ao se considerar a análise harmônica, conforme ilustrado nas figuras na parte inferior da [Figura 62](#).

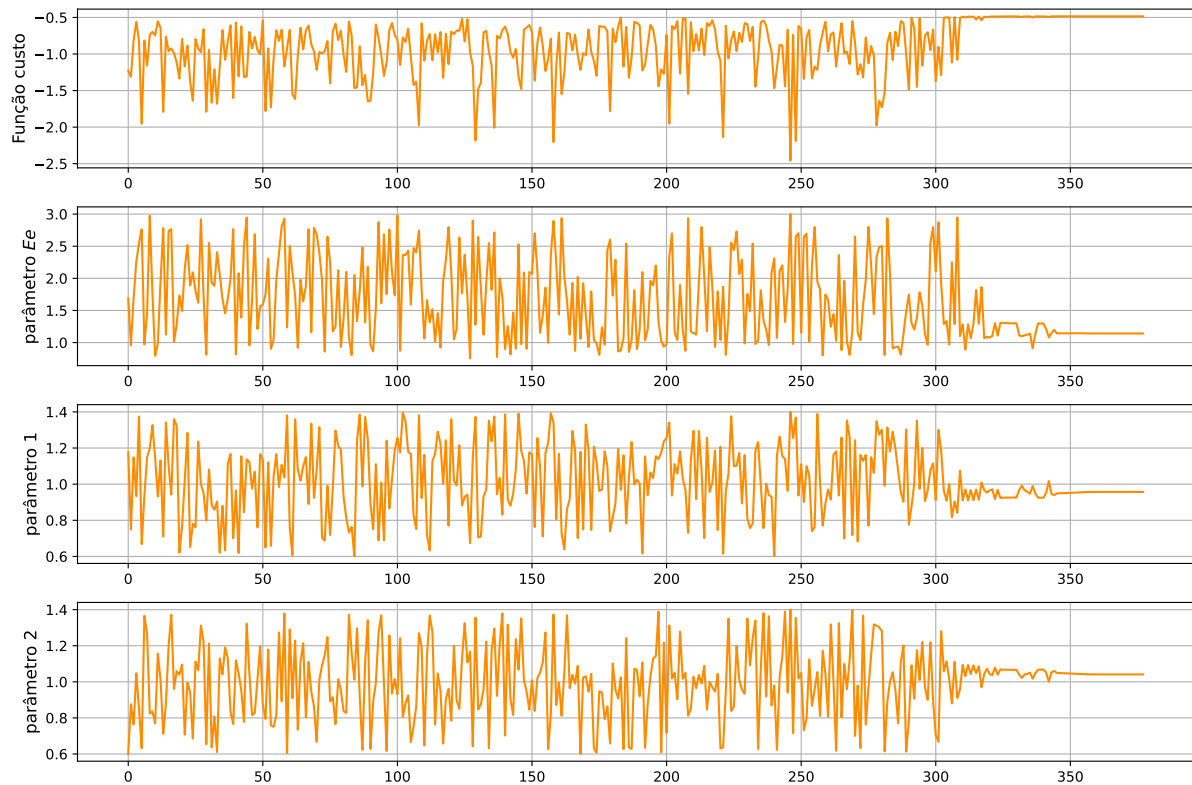


Figura 63 – Comportamento da função custo e parâmetros ao longo das iterações do processo de otimização considerando três regiões.

Para melhor ilustrar os resultados, apresentamos na [Figura 63](#) o comportamento da função custo e do parâmetro  $E_e$  ao longo das iterações no processo de otimização para uma única região, e na [Figura 64](#) para três regiões. No caso de uma única região, a convergência foi alcançada rapidamente após a amostragem inicial de 300 pontos. Entretanto, ao considerarmos a otimização envolvendo três regiões, com a calibração de cinco parâmetros, observou-se que, apesar dos 420 pontos iniciais, foram necessários quase 500 passos adicionais para se atingir a convergência. Esse processo resultou em um custo computacional maior, visto que houve a necessidade de mais pontos iniciais e iterações.

Como para estes casos de uma e três regiões as predições do modelo já apresentaram discrepâncias significativas aos considerar apenas os parâmetros 1 e 2 da curva de ejeção cardíaca que optamos por não otimizar os parâmetros 3 e 4, já que não afetaria significativamente os resultados esperados.

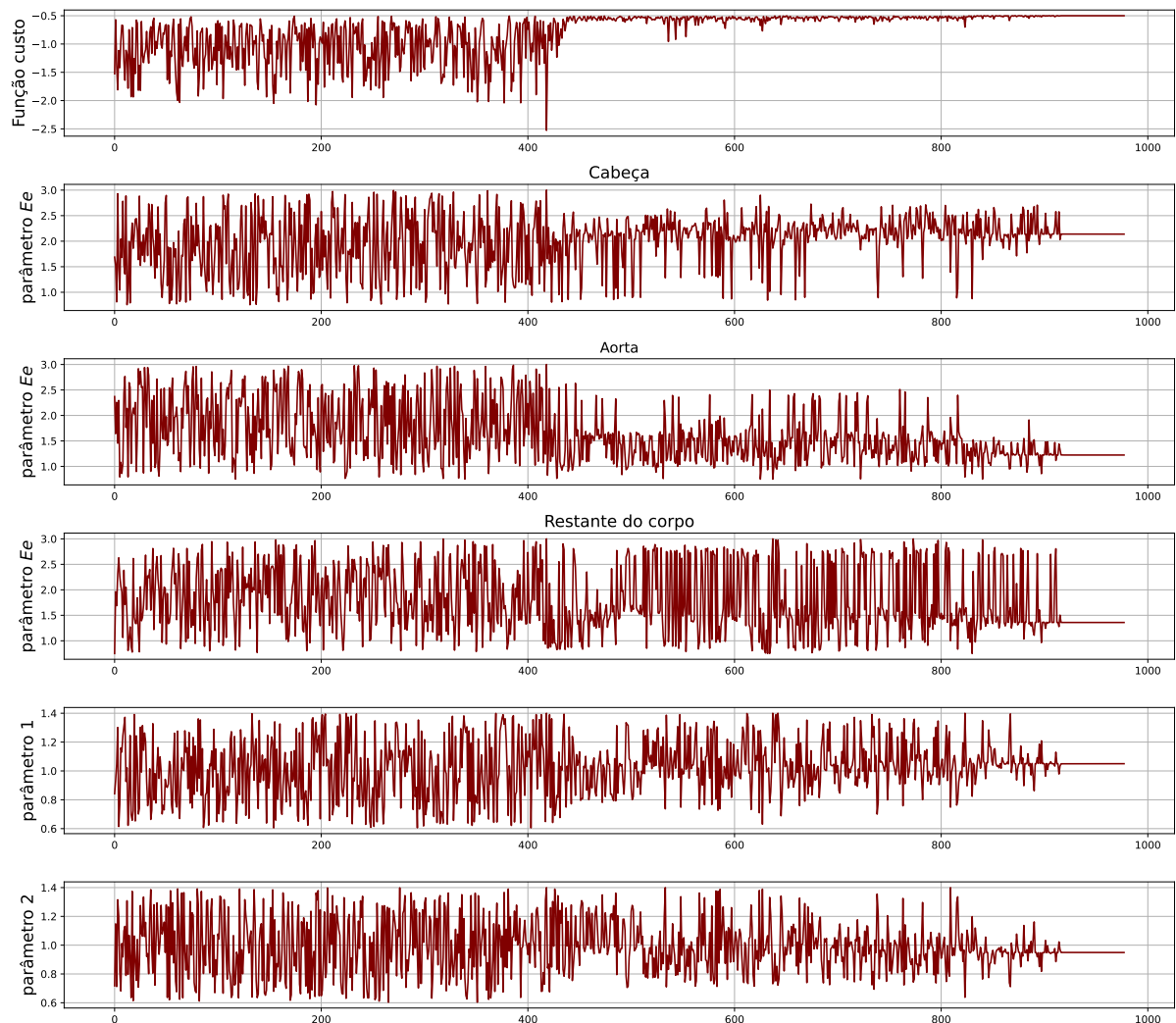


Figura 64 – Comportamento da função custo e parâmetros ao longo das iterações do processo de otimização considerando três regiões.

### 5.3 Considerações do capítulo

Os resultados demonstram que a curva de ejeção cardíaca desempenha um papel crucial nas predições do modelo. A calibração inicial dos dois parâmetros relacionados à amplitude e ao tempo de sístole, seguida pela calibração dos parâmetros associados à amplitude e ao tempo de recirculação da curva de ejeção cardíaca, pode ser uma estratégia eficaz, pois permite trabalhar com um número reduzido de parâmetros em cada etapa, diminuindo o tempo de processamento.

No caso da paciente com apenas uma medida disponível, a calibração utilizando apenas a curva de ejeção cardíaca e o parâmetro  $E_e$  foi suficiente para gerar predições razoavelmente coerentes com os dados medidos, especialmente ao considerar duas regiões, o que caracteriza uma otimização local. Entretanto, no caso com um maior número de medidas disponíveis, o desafio na busca da configuração correta é mais desafiador. À

medida que mais medidas são disponibilizadas, o desafio de encontrar a configuração correta dos parâmetros aumenta. Embora mais dados ajudem a obter uma aproximação mais precisa das condições reais do paciente, eles também trazem maior complexidade. Isso ocorre porque o aumento de medidas gera mais variações e interações entre os parâmetros, o que torna o processo de otimização mais exigente.

Quando lidamos com várias regiões do corpo, como na estratégia de otimização local, cada região pode exigir parâmetros diferentes. Por exemplo, a curva de ejeção cardíaca e o módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ) podem variar de uma região para outra, como entre a cabeça, a aorta e o restante do corpo. Portanto, mais medidas significam mais informações valiosas, mas também demandam ajustes refinados para cada região, tornando o processo de otimização mais desafiador.

## 6 Comentários finais

Neste trabalho, desenvolvemos uma metodologia para a calibração dos parâmetros físicos e geométricos do modelo ADAN86, utilizando a técnica de Otimização Bayesiana. A escolha dessa abordagem se mostrou eficaz, especialmente no contexto de pacientes sintéticos, onde conseguimos obter resultados consistentes e alinhados com as expectativas teóricas.

Também desenvolvemos uma estrutura robusta de pré-processamento de dados, fundamental para a preparação adequada das informações utilizadas na calibração. Esse pré-processamento envolve várias etapas importantes para garantir que o modelo funcione corretamente com os dados reais. Primeiro, trabalhamos com dados de vazão e pressão. Em seguida, definimos as regiões vasculares que o modelo simula, como a cabeça, a aorta e outras partes do corpo. Isso é importante porque diferentes regiões podem ter características diferentes, como variações na pressão e no fluxo sanguíneo, o que influencia a forma como o modelo deve ser ajustado. Ademais, utilizamos uma função custo, que foi baseada em trabalhos anteriores com algumas adaptações para que fosse mais adequada ao nosso estudo. Essas modificações ajudaram a melhorar a precisão (ou seja, o quão perto os resultados do modelo estão dos dados reais) e a estabilidade (a consistência dos resultados ao longo do tempo) das previsões do modelo.

Além disso, elaboramos uma estrutura integrada de otimização do modelo, acoplando o ADAN86 ao processo de Otimização Bayesiana de forma a maximizar a eficiência computacional e a qualidade das soluções, trabalhando com a quantidade de medidas disponíveis. O acoplamento eficiente entre o modelo e o otimizador permitiu explorar melhor o espaço de parâmetros, garantindo que os resultados fossem alcançados de forma mais precisa, sendo importante destacar o quanto a função de aquisição e os dados iniciais afetam no processo de otimização.

A aplicação da Otimização Bayesiana permitiu uma exploração eficiente do espaço de parâmetros, balanceando a exploração e a otimização de maneira robusta. Ademais, a capacidade dessa técnica de incorporar informações a priori se mostrou crucial para guiar a busca por soluções ótimas, o que é particularmente relevante em modelos complexos como o ADAN86, principalmente em um cenário no qual não faz uso de derivadas em suas formulações.

Ao calibrar o modelo ADAN86 com dados específicos de vazão e pressão de pacientes sintéticos, observamos que as estimativas geradas foram coerentes e capazes de capturar as variações fisiológicas induzidas pela modificação controlada de parâmetros. A abordagem no domínio da frequência foi essencial para reduzir as discrepâncias entre as formas de

onda preditas e observadas, proporcionando maior confiabilidade nas previsões do modelo. No entanto, percebemos que a falta de medidas afeta nos resultados, pois quanto menos medidas disponíveis, menos certeza e precisão teremos. Isto por outro lado era esperado, sendo um aspecto a ser abordado na prática, quando for necessário realizar a calibração de pacientes reais.

Ademais, observou-se uma significativa influência da curva de ejeção cardíaca na precisão das predições do modelo. No entanto, é importante destacar que alguns parâmetros apresentaram uma influência relativamente menor sobre as predições, dentro dos limites pré-definidos de variação, como o módulo de elasticidade das fibras de colágeno ( $E_c$ ) e o valor da deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se ( $\varepsilon_0$ ) para pacientes sintéticos. Esses resultados indicam que a função custo definida neste estudo é menos sensível a esses parâmetros. Destaca-se a relevância da combinação da curva de ejeção cardíaca com outros parâmetros, sejam eles geométricos ou relacionados às propriedades da parede arterial. Essa abordagem combinada resultou em predições ainda mais precisas, reforçando a importância de uma calibração multifatorial para melhorar a acurácia das estimativas do modelo.

No contexto de pacientes específicos com disponibilidade limitada de medidas, a calibração dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca em conjunto com o módulo de elasticidade da elastina ( $E_e$ ) produziu resultados satisfatórios, especialmente quando aplicada a uma otimização local. Mesmo com a escassez de dados, a Otimização Bayesiana mostrou-se eficaz em gerar predições que se aproximaram das curvas aferidas do paciente. Contudo, quando se lida com pacientes que possuem mais medidas disponíveis, observou-se que a calibração exclusiva dos parâmetros da curva de ejeção cardíaca e do módulo de elasticidade da elastina não foi suficiente, resultando em predições com discrepâncias significativas em relação às medidas observadas.

Isso indica a necessidade de continuar com pesquisas voltadas para lidar com as medidas de pacientes específicos, pois apresentam as situações mais desafiadoras. No presente caso, estratégias alternativas podem incluir a modificação da função custo para refletir melhor a discrepância entre as medidas reais e os resultados do modelo, bem como a exploração de maiores intervalos de variação para os parâmetros, especialmente a viscoelasticidade e os parâmetros que caracterizam o colágeno. Esses aspectos serão abordados em trabalhos futuros, nos quais exploraremos a viabilidade e a eficácia de abordagens alternativas, principalmente ao receber mais medidas médicas de novos pacientes em busca de resultados cada vez mais consistentes.

Em síntese, a metodologia proposta neste estudo demonstrou-se promissora para a calibração de modelos hemodinâmicos em cenários controlados, como no caso de pacientes sintéticos, e mostra potencial para aplicações futuras em pacientes reais, principalmente para paciente que possuem mais informações e medidas disponíveis. O bom funcionamento

dessa abordagem sugere que ela pode ser uma ferramenta valiosa para aplicações clínicas, oferecendo maior precisão e personalização nos diagnósticos e tratamentos de doenças cardiovasculares.

## Referências

- ALASTRUEY, J. et al. Novel wave intensity analysis of arterial pulse wave propagation accounting for peripheral reflections. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, Wiley Online Library, v. 30, n. 2, p. 249–279, 2014. Citado na página 36.
- ALLENDER, S. et al. European cardiovascular disease statistics. *European Heart Network*, v. 3, p. 11–35, 2008. Citado na página 21.
- ALSEIARI, A. R. *Using Bayesian Optimization Methods in Causal Inference for Sensitivity Analysis*. Tese (Doutorado) — McGill University (Canada), 2022. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.
- ALTINTAS, Z. et al. Cardiovascular disease detection using bio-sensing techniques. *Talanta*, Elsevier, v. 128, p. 177–186, 2014. Citado na página 21.
- ARMENTANO, R. L. et al. Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 260, n. 6, p. H1870–H1877, 1991. Citado na página 35.
- ATH, G. D. et al. What do you mean? the role of the mean function in bayesian optimisation. In: *Proceedings of the 2020 Genetic and Evolutionary Computation Conference Companion*. New York, NY, USA: ACM, 2020. p. 1623–1631. Citado na página 41.
- AVOLIO, A. P. Multi-branched model of the human arterial system. *Medical and Biological Engineering and Computing*, Springer, v. 18, p. 709–718, 1980. Citado 5 vezes nas páginas 11, 22, 33, 34 e 35.
- BLANCO, P. et al. Computational modeling of blood flow steal phenomena caused by subclavian stenoses. *Journal of Biomechanics*, Elsevier, v. 49, n. 9, p. 1593–1600, 2016. Citado na página 36.
- BLANCO, P. J. et al. Introdução à modelagem e simulação computacional do sistema cardiovascular humano. *Petrópolis–RJ, BRA*, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 29.
- BLANCO, P. J. et al. An anatomically detailed arterial network model for one-dimensional computational hemodynamics. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 62, n. 2, p. 736–753, 2015. Citado 8 vezes nas páginas 11, 17, 22, 23, 33, 35, 36 e 49.
- BLANCO, P. J. et al. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease. *Stroke and vascular neurology*, BMJ Specialist Journals, v. 2, n. 3, 2017. Citado na página 36.
- BLANCO, P. J. et al. On the anatomical definition of arterial networks in blood flow simulations: comparison of detailed and simplified models. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Springer, v. 19, p. 1663–1678, 2020. Citado 3 vezes nas páginas 23, 36 e 38.

BLANCO, P. J. et al. Blood flow modeling under LVAD physiology. From global circulation to local hemodynamics. *bioRxiv*, Cold Spring Harbor Laboratory, p. 2022–01, 2022. Citado na página 21.

BLANCO, P. J. et al. Blood flow distribution in an anatomically detailed arterial network model: criteria and algorithms. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Springer, v. 13, p. 1303–1330, 2014. Citado na página 22.

BROCHU, E. et al. A tutorial on Bayesian Optimization of expensive cost functions, with application to active user modeling and hierarchical reinforcement learning. *arXiv preprint arXiv:1012.2599*, 2010. Citado na página 42.

CAIAZZO, A. et al. Assessment of reduced-order unscented Kalman filter for parameter identification in 1-dimensional blood flow models using experimental data. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, Wiley Online Library, v. 33, n. 8, p. e2843, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 39.

CARVALHO, V. et al. Blood flow modeling in coronary arteries: A review. *Fluids*, MDPI, v. 6, n. 2, p. 53, 2021. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.

COLUNGA, A. L. et al. Parameter inference in a computational model of haemodynamics in pulmonary hypertension. *Journal of the Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 20, n. 200, p. 20220735, 2023. Citado na página 21.

CONTAL, E. et al. Parallel gaussian process optimization with upper confidence bound and pure exploration. In: BLOCHEEL, H. et al. (Ed.). *Machine Learning and Knowledge Discovery in Databases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 225–240. Citado na página 42.

COŞKUN, A. Ü. et al. Computational fluid dynamics tools can be used to predict the progression of coronary artery disease. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 362, n. 1, p. 182–190, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 23.

DAUBER, W. et al. Pocket atlas of human anatomy: founded by Heinz Feneis. (*No Title*), 2007. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 33.

DAVIES, P. F. et al. The convergence of haemodynamics, genomics, and endothelial structure in studies of the focal origin of atherosclerosis. *Biorheology*, IOS Press, v. 39, n. 3-4, p. 299–306, 2002. Citado na página 21.

DUVENAUD, D. *Automatic model construction with Gaussian processes*. Tese (Doutorado) — University of Cambridge, 2014. Citado na página 41.

ELLULU, M. S. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors. *Inflammopharmacology*, Springer, v. 24, p. 1–10, 2016. Citado na página 26.

ERIKSSON, D. et al. High-dimensional Bayesian Optimization with sparse axis-aligned subspaces. In: PMLR. *Proceedings of the Thirty-Seventh Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence (UAI)*. Menlo Park, CA, USA: PMLR, 2021. p. 493–503. Citado na página 41.



- FISHER, C. et al. Effect of non-Newtonian behavior on hemodynamics of cerebral aneurysms. *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 131, n. 9, p. 091004, 2009. ISSN 0148-0731. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.
- FORMAGGIA, L. et al. On the coupling of 3D and 1D Navier–Stokes equations for flow problems in compliant vessels. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, v. 191, n. 6, p. 561–582, 2001. ISSN 0045-7825. Citado na página 28.
- FORMAGGIA, L. et al. *Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system*. Milan, Italy: Springer Science & Business Media, 2010. v. 1. ISBN 978-88-470-1151-0. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.
- FRIEDMAN, M. H. et al. Shear-dependent thickening of the human arterial intima. *Atherosclerosis*, Elsevier, v. 60, n. 2, p. 161–171, 1986. Citado na página 21.
- FRY, D. L. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circulation research*, Am Heart Assoc, v. 22, n. 2, p. 165–197, 1968. Citado na página 21.
- GHORPADE, A. G. et al. Estimation of the cardiovascular risk using World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH) risk prediction charts in a rural population of South India. *International journal of health policy and management*, Kerman University of Medical Sciences, v. 4, n. 8, p. 531, 2015. Citado na página 21.
- GUNDERT, T. J. et al. Optimization of cardiovascular stent design using computational fluid dynamics. 2012. Citado na página 23.
- GURTIN, M. E. *An introduction to continuum mechanics*. New York, USA: Academic press, 1982. ISBN 978-0-12-309750-7. Citado na página 29.
- GUTIÉRREZ, G. et al. A 1d–3d hybrid model of patient-specific coronary hemodynamics. *Cardiovascular Engineering and Technology*, Springer, p. 1–12, 2022. Citado na página 28.
- GUYTON, A. C. et al. Fisiologia humana e mecanismos das doenças. In: *Fisiologia humana e mecanismos das doenças*. Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier, 1997. p. 639–639. ISBN 978-85-352-0491-0. Citado na página 26.
- HA, H. et al. Bayesian Optimization with unknown search space. *Advances in Neural Information Processing Systems*, v. 32, 2019. Citado na página 23.
- HOFFMAN, M. et al. Portfolio allocation for bayesian optimization. In: *UAI*. Vancouver, Canada: AUAI Press, 2011. p. 327–336. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 42.
- HOSKINS, P. Measurement of arterial blood flow by doppler ultrasound. *Clinical physics and physiological measurement*, IOP Publishing, v. 11, n. 1, p. 1, 1990. Citado na página 26.
- HUBERTS, W. et al. A pulse wave propagation model to support decision-making in vascular access planning in the clinic. *Medical engineering & physics*, Elsevier, v. 34, n. 2, p. 233–248, 2012. Citado na página 22.
- HUGHES, T. J. et al. On the one-dimensional theory of blood flow in the larger vessels. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 18, n. 1-2, p. 161–170, 1973. Citado 4 vezes nas páginas 22, 29, 30 e 33.

- ITU, L. et al. A parameter estimation framework for patient-specific hemodynamic computations. *Journal of Computational Physics*, Elsevier, v. 281, p. 316–333, 2015. Citado na página 23.
- JÄKEL, F. et al. A tutorial on kernel methods for categorization. *Journal of Mathematical Psychology*, Elsevier, v. 51, n. 6, p. 343–358, 2007. Citado na página 40.
- KALMAN, R. E.; BUCY, R. S. New results in linear filtering and prediction theory. 1961. Citado na página 23.
- KORNET, L. et al. In the femoral artery bifurcation, differences in mean wall shear stress within subjects are associated with different intima-media thicknesses. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, Am Heart Assoc, v. 19, n. 12, p. 2933–2939, 1999. Citado na página 21.
- KUSHNER, H. J. A versatile stochastic model of a function of unknown and time varying form. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, Elsevier, v. 5, n. 1, p. 150–167, 1962. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.
- LADISA, J. F. et al. Axial stent strut angle influences wall shear stress after stent implantation: analysis using 3D computational fluid dynamics models of stent foreshortening. *Biomedical engineering online*, Springer, v. 4, p. 1–10, 2005. Citado na página 28.
- LIANG, F. et al. A computational model study of the influence of the anatomy of the circle of willis on cerebral hyperperfusion following carotid artery surgery. *Biomedical engineering online*, Springer, v. 10, p. 1–22, 2011. Citado na página 22.
- MARQUARDT, D. W. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the society for Industrial and Applied Mathematics*, SIAM, v. 11, n. 2, p. 431–441, 1963. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 40.
- MARSDEN, A. L. Optimization in cardiovascular modeling. *Annual Review of Fluid Mechanics*, Annual Reviews, v. 46, n. Volume 46, 2014, p. 519–546, 2014. ISSN 1545-4479. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-fluid-010313-141341>>. Citado na página 23.
- MATTHYS, K. S. et al. Pulse wave propagation in a model human arterial network: assessment of 1-d numerical simulations against in vitro measurements. *Journal of biomechanics*, Elsevier, v. 40, n. 15, p. 3476–3486, 2007. Citado na página 22.
- MOHRMAN, D. E. et al. *Fisiologia cardiovascular*. 2nd. ed. México DF: McGraw-Hill, 2007. ISBN 978-607-481-479-1. Citado na página 26.
- MOIREAU, P.; CHAPELLE, D. Reduced-order unscented kalman filtering with application to parameter identification in large-dimensional systems. *ESAIM: Control, Optimisation and Calculus of Variations*, EDP Sciences, v. 17, n. 2, p. 380–405, 2011. Citado na página 23.
- MÜLLER, L. et al. Impact of CCSVI on cerebral haemodynamics: a mathematical study using mri angiographic and flow data. *Phlebology*, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 31, n. 5, p. 305–324, 2016. Citado na página 22.

- MÜLLER, L. O. et al. A high-order local time stepping finite volume solver for one-dimensional blood flow simulations: application to the ADAN model. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Wiley Online Library, v. 32, n. 10, p. e02761, 2016. Citado na página 55.
- MÜLLER, L. O. et al. Reduced-order unscented Kalman filter with observations in the frequency domain: application to computational hemodynamics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 66, n. 5, p. 1269–1276, 2018. Citado 4 vezes nas páginas 23, 38, 39 e 54.
- MYNARD, J. P. et al. One-dimensional haemodynamic modeling and wave dynamics in the entire adult circulation. *Annals of biomedical engineering*, Springer, v. 43, p. 1443–1460, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 36.
- NETTER, F. H. et al. *Atlas anatomii człowieka*. 1st. ed. Warsaw, Poland: Elsevier Urban & Partner, 2011. ISBN 978-83-200-3665-9. Citado na página 33.
- NGUYEN, V. et al. Knowing the what but not the where in Bayesian Optimization. In: *International Conference on Machine Learning*. Virtual: PMLR, 2020. p. 7317–7326. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.
- NGUYEN, V.-T. et al. Experimentally validated hemodynamics simulations of mechanical heart valves in three dimensions. *Cardiovascular Engineering and Technology*, Springer, v. 3, p. 88–100, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.
- NOGUEIRA, F. *Bayesian Optimization: Open source constrained global optimization tool for Python*. 2014. Acessado em 12/03/2024, <<https://github.com/bayesian-optimization/BayesianOptimization>>. Citado 7 vezes nas páginas 11, 41, 43, 44, 45, 55 e 65.
- O'ROURKE et al. Carotid Artery Tonometry: Pros and Cons. *American Journal of Hypertension*, v. 29, n. 3, p. 296–298, 12 2015. ISSN 0895-7061. Citado na página 26.
- PARVIZ, Y. et al. Utility of intracoronary imaging in the cardiac catheterization laboratory: comprehensive evaluation with intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *British medical bulletin*, Oxford University Press, v. 125, n. 1, p. 79–90, 2018. Citado na página 27.
- POWERS, W. J. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, Wiley Online Library, v. 29, n. 3, p. 231–240, 1991. Citado na página 26.
- PRAKASH, S. et al. Requirements for mesh resolution in 3d computational hemodynamics. *J. Biomech. Eng.*, v. 123, n. 2, p. 134–144, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 28.
- QUARTERONI, A. et al. Computational vascular fluid dynamics: problems, models and methods. *Computing and Visualization in Science*, Springer-Verlag, v. 2, p. 163–197, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.
- REYMOND, P. et al. Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 301, n. 3, p. H1173–H1182, 2011. Citado na página 22.

- ROTH, G. A. et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *New England journal of medicine*, Mass Medical Soc, v. 372, n. 14, p. 1333–1341, 2015. Citado na página 21.
- SAFAEI, S. et al. Bond graph model of cerebral circulation: toward clinically feasible systemic blood flow simulations. *Frontiers in physiology*, Frontiers Media SA, v. 9, p. 148, 2018. Citado na página 36.
- SAFAEI, S. et al. Roadmap for cardiovascular circulation model. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 594, n. 23, p. 6909–6928, 2016. Citado na página 23.
- SCHULZ, E. et al. A tutorial on Gaussian process regression: Modelling, exploring, and exploiting functions. *Journal of mathematical psychology*, Elsevier, v. 85, p. 1–16, 2018. Citado na página 41.
- SHALTYANIS, V. A multiextremum optimization method. *Avtomat. Vychisl. Tekhn*, n. 3, p. 33–38, 1971. Citado na página 40.
- SINGH, S. et al. Beyond Poiseuille: preservation fluid flow in an experimental model. *Journal of transplantation*, Wiley Online Library, v. 2013, n. 1, p. 605326, 2013. Citado na página 33.
- SNOEK, J. et al. Practical Bayesian Optimization of machine learning algorithms. *Advances in neural information processing systems*, v. 25, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 41.
- SOUDAH, E. et al. A reduced-order model based on the coupled 1d-3d finite element simulations for an efficient analysis of hemodynamics problems. *Computational Mechanics*, Springer, v. 54, p. 1013–1022, 2014. Citado na página 28.
- STERGIOPULOS, N. et al. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *Journal of biomechanics*, Elsevier, v. 25, n. 12, p. 1477–1488, 1992. Citado na página 36.
- TAYLOR, C. A. et al. Finite element modeling of three-dimensional pulsatile flow in the abdominal aorta: relevance to atherosclerosis. *Annals of biomedical engineering*, Springer, v. 26, p. 975–987, 1998. Citado na página 21.
- TORII, R. et al. Fluid–structure interaction modeling of blood flow and cerebral aneurysm: Significance of artery and aneurysm shapes. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, v. 198, n. 45, p. 3613–3621, 2009. ISSN 0045-7825. Models and Methods in Computational Vascular and Cardiovascular Mechanics. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.
- URQUIZA, S. et al. Prediction of human arterial pulse wave shape changes in aging and hypertension. *WIT Transactions on Biomedicine and Health*, WIT Press, v. 2, 1970. Citado na página 34.
- VENEZIANI, A. Mathematical and numerical modelling of blood flow problems. *BOLLETTINO DELLA UNIONE MATEMATICA ITALIANA*, v. 2, p. 209–212, 1999. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 27.
- WANG, J. et al. Wave propagation in a model of the arterial circulation. *Journal of biomechanics*, Elsevier, v. 37, n. 4, p. 457–470, 2004. Citado na página 36.

- WATANABE, M. *ADAN: Um Modelo Anatomicamente Detalhado da Rede Arterial Humana para Hemodinâmica Computacional*. Petrópolis, RJ, Brasil: Laboratório Nacional de Computação Científica, 2013. Tese de doutorado. Citado 7 vezes nas páginas 11, 22, 23, 33, 34, 37 e 38.
- WEIZSACKER, H. W. et al. Isotropy and anisotropy of the arterial wall. *Journal of biomechanics*, Elsevier, v. 21, n. 6, p. 477–487, 1988. Citado na página 35.
- WEN, D. et al. Bayesian optimization acquisition functions for accelerated search of energy convex hull of multi-component alloys. 2023. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 42.
- WESTERHOF, N. et al. *An Aid for Clinical Research and Graduate Education*. New York, USA: Springer, 2010. (Springer Series in Bioengineering and Biomechanics). Citado na página 35.
- WONG, K. K. et al. Computational medical imaging and hemodynamics framework for functional analysis and assessment of cardiovascular structures. *BioMedical Engineering OnLine*, Springer, v. 16, p. 1–23, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 28.
- YANG, K. et al. A new acquisition function for multi-objective bayesian optimization: Correlated probability of improvement. In: *Proceedings of the Companion Conference on Genetic and Evolutionary Computation*. Lisbon, Portugal: ACM, 2023. p. 2308–2317. Citado na página 42.
- ZHANG, X. et al. Personalized hemodynamic modeling of the human cardiovascular system: A reduced-order computing model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 67, n. 10, p. 2754–2764, 2020. Citado na página 39.