

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA

ANDRÉ ANTUNES JORGE

**MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO SISTEMA
CARDIOVASCULAR HUMANO BASEADO
EM SISTEMAS HÍBRIDOS - VARIÁVEIS
CONTÍNUAS E EVENTOS DISCRETOS**

São Paulo

2023

ANDRÉ ANTUNES JORGE

**MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO SISTEMA
CARDIOVASCULAR HUMANO BASEADO
EM SISTEMAS HÍBRIDOS - VARIÁVEIS
CONTÍNUAS E EVENTOS DISCRETOS**

Versão Corrigida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Engenharia Mecânica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Engenharia de Controle e Automação Mecânica.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Eigi Miyagi

Coorientador: Prof. Dr. Luis Alberto Martinez Riascos

São Paulo

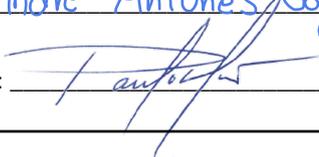
2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Este exemplar foi revisado e corrigido em relação à versão original, sob responsabilidade única do autor e com anuência de seu orientador.

São Paulo, 18 de Abril de 2023.

Assinatura do Autor: André Antunes Jorge

Assinatura do Orientador: 

Catálogo-na-publicação

Jorge, André
MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR
HUMANO BASEADO EM SISTEMAS HÍBRIDOS - VARIÁVEIS CONTÍNUAS
E EVENTOS DISCRETOS / A. Jorge -- São Paulo, 2023.
151 p.

Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.
Departamento de Engenharia Mecânica.

1.Sistema cardiovascular humano 2.Sistema híbrido 3.Redes de Petri
híbrida diferencial 4.Pressão sanguínea 5.Fluxo sanguíneo I.Universidade de
São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia Mecânica II.t.

ANDRÉ ANTUNES JORGE

**MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO SISTEMA
CARDIOVASCULAR HUMANO BASEADO
EM SISTEMAS HÍBRIDOS - VARIÁVEIS
CONTÍNUAS E EVENTOS DISCRETOS**

Versão Corrigida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Engenharia Mecânica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

São Paulo

2023

Dedico este trabalho aos meus pais e amigos, em especial pela dedicação e apoio em todos os momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

À Deus por sempre estar comigo, dando-me sabedoria e força para enfrentar cada obstáculo desta vida, com saúde, coragem e certeza de vencer sempre.

Ao Prof. Dr. Paulo Eigi Miyagi pela constante orientação, permanente disponibilidade e enorme incentivo para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luis Alberto Martinez Riascos pela coorientação e colaboração para a concretização deste trabalho.

Aos professores e colegas do PPGEM, em especial ao Prof. Dr. Fabricio Junqueira, por colaborar e esclarecer dúvidas que surgiram a cada avanço no desenvolvimento deste trabalho.

À Escola Politécnica da Universidade de São Paulo e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica (PPGEM), que institucionalmente viabilizaram a realização deste trabalho.

À Fundação de amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro, o qual foi extremamente importante para a minha permanência e conclusão deste trabalho.

A todos aqueles que colaboraram, direta ou indiretamente, no desenvolvimento deste trabalho.

A sabedoria oferece proteção, como o faz o dinheiro,
mas a vantagem do conhecimento é esta: a sabedoria
preserva a vida de quem a possui.

(Eclesiastes 7:12)

RESUMO

Dados estatísticos globais confirmam que doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e que o diagnóstico precoce e o prognóstico dessas doenças poderiam mitigar essa alta taxa de mortalidade. Assim, existe uma demanda para o desenvolvimento de novas ferramentas, a fim de compreender melhor os processos e fenômenos fisiológicos do sistema cardiovascular (SCV), que provocam o início e a progressão de diversas doenças cardiovasculares. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é propor uma sistematização para a modelagem do SCV, utilizando uma abordagem baseada em sistemas híbridos, ou seja, considerando as interações entre as dinâmicas de variáveis contínuas com eventos discretos, visto que este tipo de modelagem pode representar de modo mais efetivo as abstrações consideradas para o comportamento deste sistema. Entre os desafios, está a modelagem e análise da dinâmica do SCV sob diferentes situações, pois esta modelagem deve considerar não só as condições normais, mas também as doenças que afetam o seu comportamento. Neste sistema, os vasos sanguíneos podem ser divididos em diversos segmentos, passando pela aorta até a veia pulmonar. A atuação das válvulas cardíacas, assim como as diferentes posições do corpo e estados de saúde, pode ser abordada sob a visão de eventos e/ou estados discretos, por outro lado, o fluxo de sangue nos vasos sanguíneos é melhor caracterizado por variáveis contínuas. Desta forma, a sistematização da modelagem do SCV é desenvolvida, utilizando o formalismo da Rede de Petri Híbrida Diferencial, devido a sua característica intrínseca de descrever e manipular variáveis contínuas e eventos discretos. A verificação do modelo foi realizada por meio de simulações numéricas com o uso do *software* Matlab®/Simulink, sob condições normais. O modelo também foi utilizado na análise de dados em caso de doenças cardiovasculares, gerando resultados que confirmam que as variáveis hemodinâmicas do modelo possuem uma alta correlação com dados da literatura médica e com trabalhos correlatos publicados, indicando a validade da proposta.

Palavras-chaves: *Sistema cardiovascular humano, Sistema híbrido, Rede de Petri Híbrida Diferencial, Pressão sanguínea, Fluxo sanguíneo.*

ABSTRACT

Global statistical data confirm that cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and that early diagnosis and prognosis of these diseases could mitigate this high mortality rate. Thus, there is a demand for the development of new tools in order to better understand the processes and physiological phenomena of the cardiovascular system (CVS), which cause the onset and progression of various cardiovascular diseases. In this context, the objective of this work is proposing a systematization for modeling the CVS, using an approach based on hybrid systems, that is, considering the interactions between the dynamics of continuous variables with discrete events, since this type of modeling may represent more effectively the abstractions considered for the behavior of this system. Among the challenges is the modeling and analysis of the CVS dynamics under different situations, because this modeling must consider not only the normal conditions, but also the diseases that affect its behavior. In this system, blood vessels may be divided into several segments, passing through the aorta to the pulmonary vein. The action of heart valves, as well as different body positions and health states, may be approached from the perspective of discrete events and/or states, on the other hand, blood flow in blood vessels is better characterized by continuous variables. In this way, the systematization of the SCV modeling is developed, applying the formalism of the Differential Hybrid Petri Net, due to its intrinsic characteristic of describing and manipulating continuous variables and discrete events. The verification of the model was carried out through numerical simulations applying the Matlab®/Simulink software, under normal conditions. The model was also used in data analysis in case of cardiovascular diseases, generating results that confirm the hemodynamic variables of the model have a high correlation with data from the medical literature and related published works, indicating the validity of the proposal.

Keywords: *Human cardiovascular system, Hybrid system, Differential hybrid Petri net, Blood pressure, Blood flow.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura do coração e fluxo sanguíneo pelas câmaras e válvulas cardíacas.....	34
Figura 2: Diagrama de P-V do ciclo cardíaco para o funcionamento normal do ventrículo esquerdo.....	35
Figura 3: Circulação sistêmica e pulmonar.	37
Figura 4: Comportamento de variáveis de um sistema de diferentes naturezas.....	44
Figura 5: Representação gráfica de uma RdP clássica.	47
Figura 6: Exemplo de uma RdP estocástica generalizada.	47
Figura 7: Exemplo de uma RdP colorida.....	48
Figura 8: Exemplo de a) uma RdP contínua e b) a evolução de sua marcação.	49
Figura 9: Exemplo de uma RdP contínua com velocidade constante.....	50
Figura 10: Disparo de transição em uma RdP PTD.....	50
Figura 11: Exemplo de uma RdP híbrida.	51
Figura 12: Elementos (Lugares, Transições e arcos) de uma RdPHD.	53
Figura 13: (a) Exemplo de modelo para uma RPHD. (b) Evoluções contínuas resultantes do disparo de $T1f$	57
Figura 14: Resultados do estudo bibliométrico para as ferramentas de busca das seguintes bases de dados: (a) <i>Scopus</i> , (b) <i>Science Direct</i> , (c) <i>IEEE Xplore</i> e (d) <i>NCBI</i>	60
Figura 15: Segmento de um vaso sanguíneo modelado com componentes de circuitos elétricos (<i>RLC</i>).	64
Figura 16: Representação esquemática da modelagem multiescala, onde o coração é representado com o modelo 0D, as artérias são representadas com o modelo 1D e a aorta é representada com o modelo 3D.	69
Figura 17: Modelo de parâmetros agrupados para o SCV humano.....	73
Figura 18: Analogia elétrica do sistema cardiovascular.....	75
Figura 19: Segmento único de um vaso sanguíneo representado por um circuito elétrico.	76
Figura 20: Traçado considerado normal de um exame de ECG para uma pessoa em estado normal.....	84
Figura 21: Características de um ECG normal.....	85
Figura 22: Sistematização para a modelagem dos elementos do coração utilizando o formalismo da RdPHD.....	87

Figura 23: Sistematização para a modelagem de um segmento de vaso sanguíneo utilizando o formalismo da RdPHD.....	88
Figura 24: Sistematização para a modelagem da artéria coronária esquerda utilizando o formalismo da RdPHD.....	89
Figura 25: Sistematização para a modelagem do seio coronário utilizando o formalismo da RdPHD.....	90
Figura 26: Modelagem completa do SCV utilizando o formalismo da RdPHD.....	92
Figura 27: Processos normais do ciclo cardíaco esquerdo.....	94
Figura 28: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, para o ciclo cardíaco.....	95
Figura 29: Simulação numérica, sob o estado normal, para o ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito.....	95
Figura 30: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, para as variações do volume do átrio e ventrículo (a) esquerdo e (b) direito.....	96
Figura 31: Simulação numérica, sob o estado normal, para as variações do volume do átrio e ventrículo (a) esquerdo e (b) direito.....	97
Figura 32: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, referente ao diagrama-PV (a) do ventrículo esquerdo e (b) do ventrículo direito.....	98
Figura 33: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, para o ECG.....	98
Figura 34: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, dos fluxos sanguíneos e do comportamento (a) das válvulas mitral e aórtica e (b) das válvulas tricúspide e pulmonar.....	99
Figura 35: Fluxo sanguíneo na válvula aórtica, sob o estado normal, (a) da simulação numérica do modelo desenvolvido e (b) de uma medição experimental.....	99
Figura 36: Pressões sanguíneas médias normais ao longo do leito vascular.....	100
Figura 37: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, para as pressões sanguíneas ao longo (a) da circulação sistêmica e (b) da circulação pulmonar.....	101
Figura 38: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, dos fluxos sanguíneos ao longo (a) da circulação sistêmica e (b) da circulação pulmonar.....	101
Figura 39: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, (a) para o volume de sangue ejetado na aorta e (b) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular ao longo da circulação sistêmica.....	102

Figura 40: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, (a) do volume da artéria pulmonar e (b) dos volumes que circulam no leito vascular ao longo da circulação pulmonar.....	103
Figura 41: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, (a) das pressões ao longo da circulação coronária e (b) dos fluxos sanguíneos ao longo da circulação coronária.	103
Figura 42: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, (a) do volume de sangue que circula nas artérias coronárias esquerda e direita e (b) do volume de sangue que circula pelo seio coronário.....	104
Figura 43: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de taquicardia, para: o ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito, variações do volume do átrio e ventrículo (c) esquerdo e (d) direito, fluxos sanguíneos (e) das válvulas mitral e aórtica e (f) das válvulas tricúspide e pulmonar, diagrama-PV (g) do ventrículo esquerdo e (h) do ventrículo direito, (i) ECG.	106
Figura 44: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de taquicardia, para: as pressões sanguíneas da (a) circulação sistêmica e (b) circulação pulmonar, fluxos sanguíneos da (c) circulação sistêmica e (d) circulação pulmonar, (e) volume de sangue ejetado na aorta e (f) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação sistêmica, (g) volume de sangue ejetado na artéria pulmonar e (h) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação pulmonar.	107
Figura 45: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de taquicardia, para: (a) as pressões na circulação coronária, (b) dos fluxos sanguíneos na circulação coronária, (c) do volume de sangue que circula artérias coronárias e (d) do volume de sangue que circula pelo seio coronário.	108
Figura 46: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de bradicardia, para: o ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito, variações do volume do átrio e ventrículo (c) esquerdo e (d) direito, fluxos sanguíneos (e) das válvulas mitral e aórtica e (f) das válvulas tricúspide e pulmonar, diagrama-PV (g) do ventrículo esquerdo e (h) do ventrículo direito, (i) ECG.	110
Figura 47: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de bradicardia, para: as pressões sanguíneas da (a) circulação sistêmica e (b) circulação pulmonar, fluxos sanguíneos da (c) circulação sistêmica e (d) circulação pulmonar, (e) volume de sangue ejetado na aorta e (f) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação sistêmica, (g) volume de sangue ejetado na artéria pulmonar e (h) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação pulmonar.	111

Figura 48: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de bradicardia, para: (a) as pressões na circulação coronária, (b) dos fluxos sanguíneos na circulação coronária, (c), do volume de sangue que circula as artérias coronárias e (d) do volume de sangue que circula pelo seio coronário.....	112
Figura 49: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de insuficiência cardíaca, para: o ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito, variações do volume do átrio e ventrículo (c) esquerdo e (d) direito, fluxos sanguíneos (e) das válvulas mitral e aórtica e (f) das válvulas tricúspide e pulmonar, diagrama-PV (g) do ventrículo esquerdo e (h) do ventrículo direito, (i) ECG.....	114
Figura 50: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de insuficiência cardíaca, para: as pressões sanguíneas da (a) circulação sistêmica e (b) circulação pulmonar, fluxos sanguíneos da (c) circulação sistêmica e (d) circulação pulmonar, (e) volume de sangue ejetado na aorta e (f) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação sistêmica, (g) volume de sangue ejetado na artéria pulmonar e (h) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação pulmonar.....	115
Figura 51: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de insuficiência cardíaca, para: (a) as pressões na circulação coronária, (b) dos fluxos sanguíneos na circulação coronária, (c), do volume de sangue que circula nas artérias coronárias e (d) do volume de sangue que circula pelo seio coronário.	116
Figura A.1: Estrutura dos vasos sanguíneos.	134
Figura A 2: Relação entre a área de seção transversal e a velocidade do fluxo sanguíneo na circulação sistêmica.	134
Figura A.3: Representação comparativa entre as diversas a) regiões da circulação sistêmica, b) seus respectivos valores de pressão sanguínea e c) volume de sangue contido.....	135
Figura C.1: Onda com formato de dente de serra.	141
Figura C.2: Onda com o sinal estendido para o intervalo $-L$ a L	142
Figura D.1: Onda de referência para geração do complexo QRS do ECG.....	149
Figura D.2: Onda de referência para geração das ondas P, T e U do ECG.	150

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Analogia entre elementos da dinâmica de fluidos, variáveis fisiológicas e sistemas elétricos.....	64
Tabela 2: Quatro configurações apropriadas para a descrição de um segmento de vaso.....	65
Tabela 3: Resumo de características dos tipos de modelos de CFD utilizados na modelagem do SCV.	67
Tabela 4: Valores dos parâmetros para os vasos sanguíneos.	82
Tabela 5: Valores dos parâmetros para o coração.	83
Tabela 6: Parâmetros adicionais.....	84
Tabela D.1: Parâmetros das Funções da Série de Fourier para a representação do ECG.	151

LISTA DE ABREVIATURAS

Sistema Cardiovascular

- BPM - Batimento por minuto
- DAC - Doença Arterial Coronariana
- DAV - Dispositivo de Auxílio Ventricular
- Diagrama P-V - Diagrama Pressão-Volume
- ECG - Eletrocardiograma
- SCV - Sistema Cardiovascular

Modelagem do Sistema Cardiovascular

- CFD - Dinâmica de Fluidos Computacional
- EDO - Equação Diferencial Ordinária
- RdP - Rede de Petri
- RdPHD - Rede de Petri Híbrida Diferencial
- SED - Sistema a Eventos Discretos

LISTA DE SÍMBOLOS

Sistema Cardiovascular

Nomenclatura

C - Capacitância

C - Complacência da parede do vaso sanguíneo

D - Diodo (Válvula)

E - Elastância

E_n - Função de *double hill*

E_Y - Módulo de Young

FC - Frequência cardíaca

h - Espessura da parede do vaso sanguíneo

I - Corrente elétrica

l - Comprimento do vaso sanguíneo

\mathcal{L} - Indutância

L - Inércia do sangue

P - Pressão sanguínea

q - Carga elétrica

Q - Fluxo sanguíneo

r - Raio do vaso sanguíneo

\mathcal{R} - Resistência elétrica

R - Resistência ao fluxo viscoso

t - Tempo contínuo

T_{atraso} - Tempo de atraso entre as contrações dos átrios e ventrículos

t_{rs} - Repetição do ciclo da função de elastância

V - Volume

ΔP - Gradiente de pressão

μ - Viscosidade do sangue

v - Tensão elétrica

ρ - Viscosidade do sangue

Subscrito

0 - Valor inicial

A - Aorta

AV - Válvula aórtica

CS - Seio coronário

LCA - Artéria coronária Esquerda

LA - Átrio esquerdo

LAT - Aterosclerose/Trombose na artéria coronária esquerda

LV - Ventrículo esquerdo

MAX - Valor máximo

MIN - Valor mínimo

MV - Válvula mitral

PA - Artéria pulmonar

PAR - Arteriolas pulmonares

PAS - Artérias pulmonares

PAV - Veia pulmonar

PC - Capilares pulmonares

PV - Válvula pulmonar

PVS - Veias pulmonares

RA - Átrio direito

RAT - Aterosclerose/Trombose na artéria coronária direita

RCA - Artéria coronária direita

RV - Ventrículo direito

SA - Artérias sistêmicas

SAR - Arteriolas sistêmicas

SC - Capilares sistêmicos

SV - Veias sistêmicas

TV - Válvula tricúspide

VC - Veia Cava

Rede de Petri Híbrida Diferencial

P_D - Lugar discreto

T_D - Transição discreta
 P_{DF} - Lugar diferencial
 T_{DF} - Transição discreta
 f - Função diferencial
 X - Vetor de estado contínuo
 A_N - Arco normal
 A_I - Arco inibidor
 A_T - Arco teste
 $Pre(P_i, T_j)$ - Função predecessora
 $Post(P_i, T_j)$ - Função sucessora
 Γ - Mapa de temporização para as transições discretas
 H_{P_i, T_j} - Função de habilitação
 J_{T_j, P_i} - Função de junção
 M_0 - Marcação inicial
 k - Tempo amostrado

Série de Fourier

$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ - Parâmetros das Funções da Série de Fourier
 a_0, a_n, b_n - Coeficientes da Série de Fourier
 F - Função da Série de Fourier
 K - Metade do período da onda
 T - Período da onda
 $w(t)$ - Função que representa a onda com formato de dente de serra
 $W(t)$ - Função da Série de Fourier que representa a onda com formato de dente de serra
 $z_1(t)$ - Função que representa a onda com formato triangular
 $z_2(t)$ - Função que representa a onda com formato senoidal
 $Z_1(t)$ - Função da Série de Fourier que representa a onda com formato triangular
 $Z_2(t)$ - Função da Série de Fourier que representa a onda com formato senoidal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	31
1.1 Contextualização.....	31
1.2 Sistema Cardiovascular Humano.....	33
1.2.1 Funcionamento do Sistema Cardiovascular Humano	37
1.2.2 Doenças Cardiovasculares	38
1.3 Problema e Motivação	40
1.4 Objetivos.....	41
1.5 Organização da Tese.....	42
2 FUNDAMENTOS DE SISTEMAS HÍBRIDOS	43
2.1 Modelagem de Sistemas Híbridos com Redes de Petri	45
2.2 Rede de Petri Híbrida Diferencial.....	52
2.2.1 Marcação de uma RdPHD.....	54
2.2.2 Mapa de Temporização	55
2.2.3 Particularidades para a estrutura de uma RdPHD.....	55
2.2.4 Regras de Evolução.....	56
2.2.4.1 Condições de Habilitação.....	56
2.2.4.2 Condições de Disparo.....	56
3 MODELAGEM DO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO	59
3.1 Estudo Bibliométrico da Modelagem do Sistema Cardiovascular	59
3.2 Classificação de Modelos do Sistema Cardiovascular	63
3.3 Benefícios e Dificuldades da Modelagem do SCV com a CFD.....	67
3.4 Metodologia.....	70
3.4.1 Dinâmica da Circulação Sanguínea	70
3.4.2 Identificação de Elementos do Sistema Cardiovascular Humano.....	72
3.4.2.1 Modelagem Matemática do Coração utilizando a Abordagem 0D	73
3.4.2.2 Modelagem Matemática do Leito Vascular utilizando a Abordagem 0D.....	75
3.4.2.3 Modelagem Matemática do Sistema Cardiovascular utilizando a Abordagem 0D	77
3.4.2.4 Valores dos Parâmetros para o modelo do Sistema Cardiovascular utilizando a Abordagem 0D.....	81
3.4.3 Modelagem Matemática de um Eletrocardiograma	84

3.4.4 Sistematização da Modelagem do Sistema Cardiovascular aplicando o Formalismo R _d PHD.....	86
4 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS	93
4.1 Verificação do Modelo em R _d PHD	94
4.2 Simulação do Modelo desenvolvido para Análise de Doenças Cardiovasculares	104
4.2.1 Estado 1: Simulação Numérica para a Taquicardia.....	105
4.2.2 Estado 2: Simulação Numérica para a Bradicardia	108
4.2.3 Estado 3: Simulação Numérica para a Insuficiência Cardíaca	112
5 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS	117
5.1 Conclusão	117
5.2 Trabalhos Futuros.....	119
REFERÊNCIAS	121
APÊNDICE A - FUNDAMENTOS DO SISTEMA CARDIOVASCULAR	133
A.1 Estrutura dos Vasos Sanguíneos.....	133
APÊNDICE B - HISTÓRICO DE PUBLICAÇÕES	139
APÊNDICE C - SÉRIE DE FOURIER PARA A FUNÇÃO DE UMA ONDA DENTE DE SERRA	141
APÊNDICE D - SÉRIE DE FOURIER PARA AS FUNÇÕES DE UM ELETROCARDIOGRAMA	149

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

Segundo a *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde) (2021), doenças relacionadas ao sistema cardiovascular (SCV) humano ainda são a principal causa de mortes em todo o mundo.

O diagnóstico precoce e o prognóstico de doenças cardiovasculares podem diminuir a elevada taxa de mortalidade. Entretanto, estas avaliações e previsões não são triviais, de modo que existe um consenso sobre a necessidade de desenvolver novas ferramentas e aprimorar as existentes para compreender melhor os processos e fenômenos fisiológicos do sistema cardiovascular, que provocam o início e a progressão de diversas doenças cardiovasculares (HOSKINS, LAWFORD e DOYLE, 2017). Neste contexto, analisar os parâmetros hemodinâmicos a partir de simulações numéricas de modelos específicos do sistema cardiovascular, realizando uma correlação com dados da literatura médica, pode fornecer indicadores que levem aos diversos tipos de doenças cardiovasculares, além de auxiliar no diagnóstico de uma doença cardiovascular específica, como a doença na artéria coronária, podendo também prever o prognóstico de um tratamento específico (HOSKINS, LAWFORD e DOYLE, 2017; WESTERHOF et al., 2019; NIKAM et al., 2020.).

De acordo com Guyton e Hall (2011), o SCV visa suprir as necessidades dos tecidos corporais, ou seja, transportar até eles os nutrientes, eliminar os produtos do metabolismo, levar hormônios de uma parte do corpo para outra e, de modo geral, manter o ambiente apropriado em todas as partes do organismo para que as células sobrevivam e funcionem de maneira adequada. A intensidade do fluxo sanguíneo que passa pela maioria dos tecidos é controlada em resposta às suas necessidades de nutrientes. A atuação do coração é controlada para produzir o débito cardíaco¹ e a pressão arterial necessários para gerar o fluxo sanguíneo tecidual requerido.

As leis da dinâmica do fluido sanguíneo, chamada de hemodinâmica, governam o SCV. A hemodinâmica pode ser descrita basicamente por três variáveis: fluxo sanguíneo, pressão

¹ **Débito cardíaco** é o volume de sangue ejetado pelo coração em um minuto (GUYTON e HALL, 2011).

sanguínea e resistência vascular. A medida dessas variáveis hemodinâmicas é a base para o diagnóstico de diferentes doenças cardiovasculares (WESTERHOF et al., 2019).

Outro aspecto a ser considerado é que existe uma demanda crescente por restrições nos testes *in vivo* para a indústria de equipamentos médicos, incluindo o caso de testes em animais (WATANABE et al., 2014), de tal forma que novas estratégias e plataformas para testes *in vitro* e ferramentas para avaliar dispositivos médicos implantáveis, como dispositivos de assistência ventricular (DAVs), devem ser consideradas (FISCHER e OLIVEIRA, 2012; CONCEA, 2016). Além disso, os avanços tecnológicos, principalmente na área de Informação e Comunicação, estenderam-se para diversas áreas, como a Saúde 4.0 ou Saúde Digital, que transcende o conceito de e-saúde (telemedicina, teleconsultas e/ou telediagnósticos) para adaptar e incluir os princípios da Indústria 4.0 e tecnologias, como: Internet das Coisas (*Internet of Things – IoT*), Computação em Nuvem (*Cloud Computing*), *Big data*, Inteligência Artificial (*Artificial Intelligence - AI*), Gêmeos Digitais (*Digital Twin*), Realidade Virtual, entre outras (LU, 2017; KERIN e PHAM, 2019; AL-JAROODI, MOHAMED e ABUKHOUSA, 2020). Estas inovações tecnológicas visam melhorar a qualidade do atendimento, a experiência e os resultados do paciente, uma vez que este estará mais acompanhado e envolvido com médicos e cuidadores, compartilhando responsabilidades e desempenhando papéis mais significativos para o monitoramento de sua saúde e participação na tomada de decisão compartilhada para o tratamento e planejamento de cuidados (CHUTE e FRENCH, 2019; AL-JAROODI, MOHAMED e ABUKHOUSA, 2020; LI e CARAYON, 2021). Neste contexto digital, é de suma importância o desenvolvimento de novas ferramentas computacionais, como os simuladores, para a predição de resultados e auxílio na tomada de decisões, bem como auxiliar estudantes e profissionais da saúde no treinamento de procedimentos médicos sem colocar pacientes reais em risco.

Sabendo que qualquer fluido em um sistema fechado tem analogia com circuitos elétricos (WESTERHOF et al., 2019), o comportamento do SCV pode ser considerado similar a um circuito elétrico. Assim, o modelo de parâmetros agrupados, também conhecido como modelo OD (utilização de componentes e teorias de circuitos elétricos), do SCV é um método para obter equações diferenciais ordinárias (EDOs) e parâmetros hemodinâmicos da circulação sanguínea (FORMAGGIA et al., 2009; RAHMAN e HAQUE, 2012). Tais EDOs podem ser utilizadas para a modelagem do SCV, aplicando os conceitos de sistemas de variáveis contínuas. Contudo, a hemodinâmica do SCV pode sofrer alterações de acordo com variações das posições do corpo e estados de saúde do organismo, onde a ocorrência destes eventos são melhor representados

por sistemas a eventos discretos (SEDs). Deste modo, um sistema que integra ambas as dinâmicas, contínua e discreta, deve representar mais efetivamente o SCV.

Sistemas híbridos são definidos como sistemas nos quais variáveis de estado de natureza contínua e discreta são encontradas simultaneamente. A evolução do sistema pode ocorrer parcialmente em função do tempo e/ou em função da ocorrência de eventos discretos (VILLANI et al., 2007). A dinâmica contínua é tradicionalmente tratada dentro do contexto das equações diferenciais, enquanto a dinâmica a eventos discretos é geralmente modelada e analisada utilizando-se Autômatos ou Redes de Petri (MURATA, 1989).

Em geral, as abordagens para a modelagem de sistemas híbridos consistem em extensões de modelos contínuos, onde são incluídas variáveis cujo valor pode ser modificado de forma descontínua no tempo. Outras abordagens consistem na modificação de técnicas de modelagem aplicadas a sistemas de eventos discretos.

1.2 Sistema Cardiovascular Humano

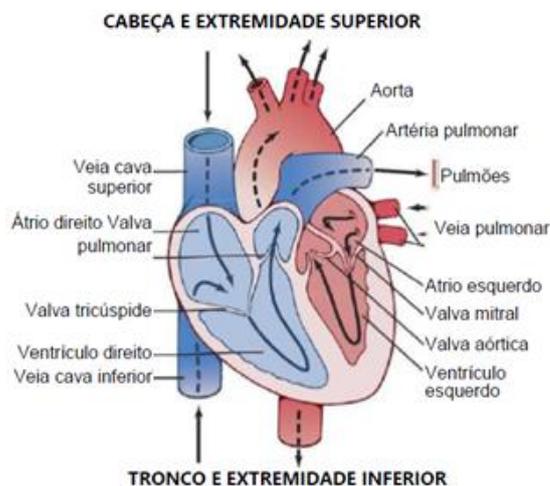
O sistema cardiovascular, ou sistema circulatório sanguíneo humano, é composto por uma ampla rede de tubos complacentes de vários tipos e calibres, que atende a todas as partes do corpo. Por esses tubos flui sangue, impulsionado pelas contrações rítmicas do coração (GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e NIELSEN, 2013). Os principais elementos que compõem o SCV são:

- **Sangue:** meio de transporte de oxigênio, nutrientes, resíduos metabólicos, entre outros;
- **Leito vascular:** sistema de tubos complacentes responsável pela condução do sangue;
- **Coração:** bomba pulsátil responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo nos vasos.

O coração é um órgão formado por um músculo oco, conhecido como miocárdio, que se localiza no meio do peito, sob o osso esterno, ligeiramente deslocado para a esquerda. Em uma pessoa adulta, tem o tamanho aproximado de um punho fechado e pesa cerca de 400 gramas. Ele apresenta quatro cavidades: duas superiores, denominadas átrios, e duas inferiores, denominadas ventrículos. O átrio direito comunica-se com o ventrículo direito através da válvula tricúspide. O átrio esquerdo, por sua vez, comunica-se com o ventrículo esquerdo através da válvula bicúspide ou mitral. A função das válvulas (ou valvas) cardíacas é garantir que o sangue siga um único sentido, sempre dos átrios para os ventrículos (GUYTON e HALL,

2011; TORTORA e NIELSEN, 2013; MARIEB e HOEHN, 2016; PAPPANO e WIER, 2013). A Figura 1 ilustra a organização do coração.

Figura 1: Estrutura do coração e fluxo sanguíneo pelas câmaras e válvulas cardíacas.



Fonte: Retirado de Guyton e Hall (2011).

Um batimento cardíaco corresponde a uma contração, e o conjunto de eventos cardíacos que ocorre entre o início de um batimento e o início do próximo é denominado de ciclo cardíaco. Cada ciclo é iniciado pela geração espontânea de um estímulo elétrico (potencial de ação) no nodo sinusal². Esse nodo está situado na parede lateral superior do átrio direito, próximo da abertura da veia cava superior, e o potencial de ação se difunde desse ponto rapidamente por ambos os átrios e, depois, para os ventrículos. Em virtude da disposição especial do sistema de condução, ocorre retardo de mais de 0,1 segundo na passagem do estímulo cardíaco dos átrios para os ventrículos. Isso permite que os átrios se contraíam antes dos ventrículos, bombeando assim sangue para o interior dos ventrículos antes do começo da forte contração ventricular. Assim, os átrios agem como uma bomba de escorva para os ventrículos, enquanto os ventrículos fornecem a fonte principal de força para propeler o sangue pelo sistema vascular do corpo (GUYTON e HALL, 2011).

O ciclo cardíaco consiste no período de relaxamento, chamado diástole, durante o qual o coração se enche de sangue, seguido pelo período de contração, chamado sístole.

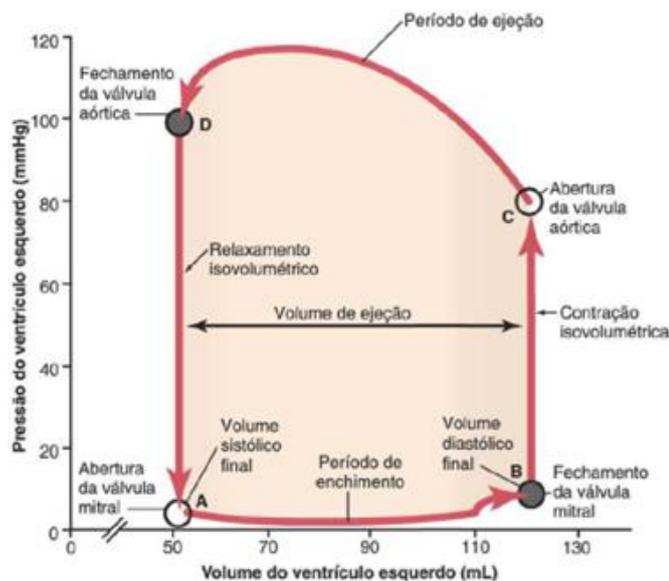
A duração total do ciclo cardíaco, incluindo a sístole e diástole, é a recíproca da frequência cardíaca. Por exemplo, se a frequência cardíaca é de 72 batimentos por minuto (bpm), a duração do ciclo cardíaco é de $1/72$ bpm, aproximadamente 0,0139 minuto por batimento, ou 0,833 segundo por batimento (GUYTON e HALL, 2011).

² O **nodo sinusal** é responsável por produzir o seu próprio potencial de ação (estímulo elétrico).

De acordo com Guyton e Hall (2011), quando a frequência cardíaca aumenta, a duração de cada ciclo cardíaco diminui, incluindo as fases de contração e relaxamento. A duração do potencial de ação e o período de contração (sístole) também diminui, mas não por percentual tão alto quanto na fase de relaxamento (diástole). Na frequência cardíaca normal de 72 bpm, a sístole abrange aproximadamente 40% de todo o ciclo cardíaco. Quando a frequência cardíaca é três vezes maior que a normal, a sístole é aproximadamente 65% do ciclo cardíaco inteiro. Isso significa que o coração, em frequência muito rápida, não permanece relaxado tempo suficiente para permitir o enchimento completo das câmaras cardíacas antes da próxima contração (GUYTON e HALL, 2011; MARIEB e HOEHN, 2016).

A Figura 2 apresenta o gráfico de uma curva que é útil, principalmente, para explicar a mecânica do bombeamento do ventrículo esquerdo. Este gráfico é conhecido como diagrama Pressão-Volume (P-V). De acordo com este diagrama, a sua curva é dividida em quatro fases:

Figura 2: Diagrama de P-V do ciclo cardíaco para o funcionamento normal do ventrículo esquerdo.



Fonte: Adaptado de Guyton e Hall (2011).

- **Fase I - Período de enchimento:** Com a abertura da válvula mitral, o sangue que está nos átrios passa para os ventrículos relaxados. Com isso, há reduções nas pressões atriais e ventriculares e aumento do volume ventricular, variando, aproximadamente, de 50 mL até 120 mL, o que resulta em um volume ventricular de 70 mL. Portanto, essa primeira fase é representada pela linha AB do diagrama P-V (GUYTON e HALL, 2011);
- **Fase II - Período de contração isovolumétrica:** Esta fase é representada pela linha BC do diagrama P-V e marca o início da sístole ventricular e vai até a abertura da válvula

mitral. Nesse período, o volume ventricular permanece constante, pois todas as válvulas estão fechadas. Além disso, o início dessa fase coincide com o pico da onda R no eletrocardiograma (GUYTON e HALL, 2011);

- **Fase III - Período de ejeção:** Na sequência da abertura da válvula aórtica, ocorre a ejeção ventricular, subdividida em ejeção rápida, com um aumento na pressão ventricular e aórtica e redução do volume ventricular; e ejeção lenta, com a diminuição da velocidade de redução do volume ventricular, um pouco antes do pico de pressão sistólica aórtica. A fase de ejeção ventricular termina com o fechamento da válvula aórtica (linha CD) (GUYTON e HALL, 2011);
- **Fase IV - Período de relaxamento isovolumétrico:** A linha DA mostra a queda de pressão ventricular, sem alteração de volume. Assim, o ventrículo retorna ao ponto de partida, com cerca de 50 mL de sangue residuais em seu interior, até a abertura da válvula mitral (GUYTON e HALL, 2011).

Para circular por todo o corpo, o sangue flui dentro de uma rede de vasos sanguíneos, o leito vascular. Os vasos sanguíneos são classificados como (GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e NIELSEN, 2013; MARIEB e HOEHN, 2016; PAPPANO e WIER, 2013):

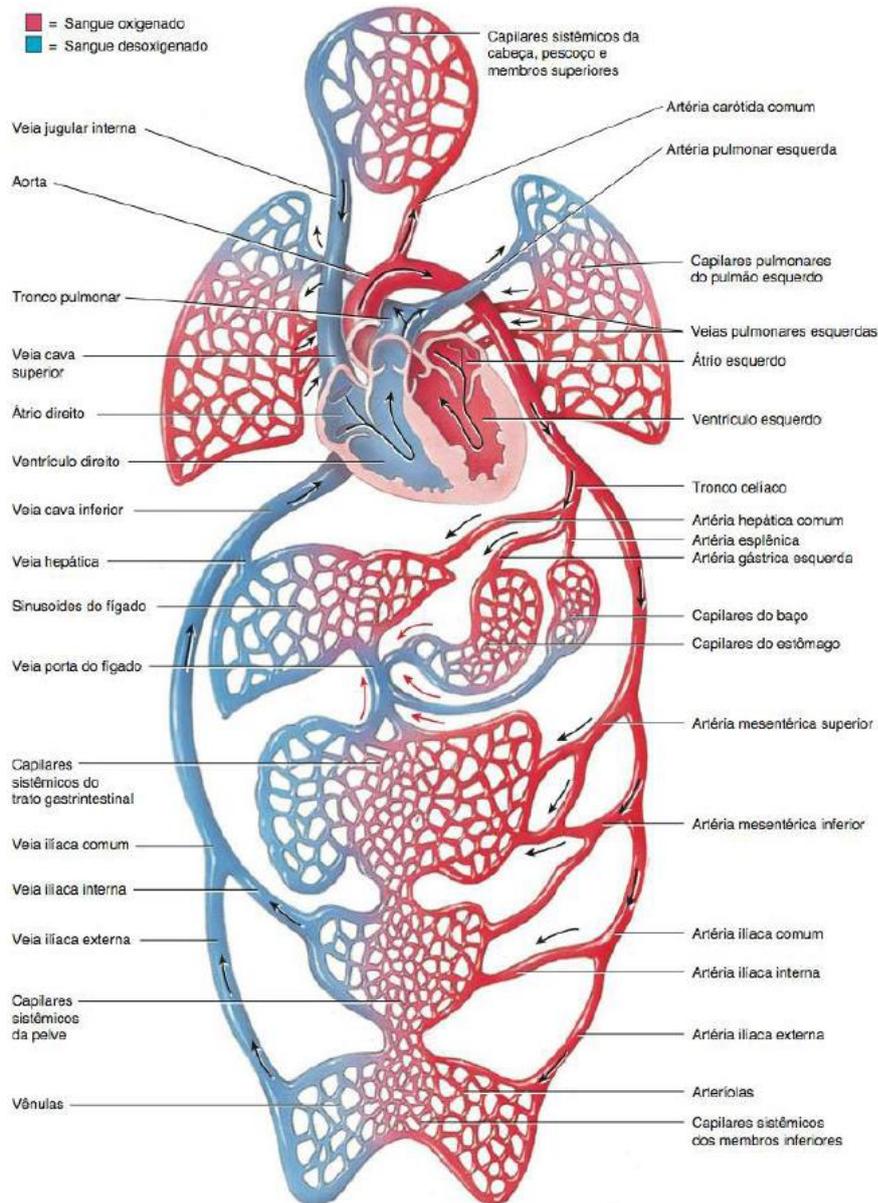
- **Artérias:** são fortes e flexíveis pois precisam transportar o sangue do coração e suportar pressões sanguíneas elevadas. Sua elasticidade ajuda na manutenção da pressão arterial durante os batimentos cardíacos;
- **Arteriolas:** possuem paredes musculares que ajustam seu diâmetro a fim de aumentar ou diminuir o fluxo sanguíneo em uma determinada área;
- **Capilares:** são vasos sanguíneos pequenos e de paredes extremamente finas, que atuam como pontes entre artérias e veias. Estes permitem que o oxigênio e os nutrientes passem do sangue para os tecidos e que os resíduos metabólicos passem dos tecidos para o sangue;
- **Veias:** transportam o sangue de volta para o coração e geralmente não estão sujeitas a grandes pressões, não precisando ser tão flexíveis como as artérias.

Todo o funcionamento do SCV está baseado no batimento do coração, onde os átrios e ventrículos do coração relaxam e se contraem formando um ciclo que garante toda a circulação do sangue pelo corpo.

1.2.1 Funcionamento do Sistema Cardiovascular Humano

O coração bombeia sangue para dois circuitos fechados, a cada batimento: a circulação sistêmica e a circulação pulmonar. O lado esquerdo do coração é a bomba para a circulação sistêmica. O átrio esquerdo recebe sangue recentemente oxigenado (sangue arterial) dos pulmões e o direciona para o ventrículo esquerdo, o qual ejeta este sangue para a aorta (GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e NIELSEN, 2013; MARIEB e HOEHN, 2016; PAPPANO e WIER, 2013), conforme Figura 3.

Figura 3: Circulação sistêmica e pulmonar.



Fonte: Retirado de Tortora e Nielsen (2013).

Da aorta, o sangue se divide em correntes distintas, entrando em artérias sistêmicas, que o levam a todos os órgãos do corpo, exceto para os alvéolos dos pulmões, que são supridos pela circulação pulmonar. Nos tecidos, as artérias dão origem às arteríolas, que, finalmente, desembocam em redes de capilares. Trocas de nutrientes e dos gases ocorrem através das paredes capilares: o sangue cede O_2 (oxigênio) e capta CO_2 (dióxido de carbono). Em grande parte dos casos, o sangue flui por um capilar, entrando, em seguida, em uma veia de pequeno diâmetro, conhecida como vênula. As vênulas levam o sangue desoxigenado (pobre em O_2) para fora dos tecidos, convergindo para formar veias maiores, e, por fim, o sangue flui de volta para o átrio direito (GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e NIELSEN, 2013; MARIEB e HOEHN, 2016).

O lado direito do coração bombeia o sangue desoxigenado (sangue venoso) para a circulação pulmonar. O átrio direito recebe todo o sangue desoxigenado, que retorna da circulação sistêmica, e o direciona para o ventrículo direito, o qual flui para o tronco pulmonar e se divide nas artérias pulmonares, que levam sangue para os pulmões direito e esquerdo. Nos capilares pulmonares, o sangue libera CO_2 , que é exalado e capta O_2 . Assim, o sangue novamente oxigenado flui para as veias pulmonares, retornando para o átrio esquerdo (GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e NIELSEN, 2013; MARIEB e HOEHN, 2016).

No Apêndice A são apresentados detalhes sobre a estrutura dos vasos sanguíneos.

1.2.2 Doenças Cardiovasculares

Doença cardiovascular é um termo genérico que designa todas as alterações patológicas que afetam o coração e/ou os vasos sanguíneos. Dentre elas, inclui-se a Doença Arterial Coronariana (DAC) (doença que afeta os vasos sanguíneos que irrigam o coração), hipertensão (pressão arterial elevada), arritmias cardíacas (alteração dos batimentos cardíacos), valvulopatias (doenças que afetam as válvulas cardíacas), entre outras (TOUSOULIS, 2018; OLIVEIRA et al., 2018; MANN et al., 2018).

DAC é o tipo mais comum de doença cardíaca. Ela se desenvolve quando os vasos sanguíneos que fornecem sangue ao coração são comprometidos. A formação de placas de gordura, também chamada de aterosclerose, nas artérias coronárias e inflamações são as principais causas de DAC (CHAICHANA, SUN e JEWKES, 2010; GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e DERRICKSON, 2014; TOUSOULIS, 2018; OLIVEIRA et al., 2018). O coração recebe sangue, oxigênio e nutrientes através das artérias coronárias. Quando as placas de colesterol acumuladas estreitam as artérias, o fluxo sanguíneo para o coração diminui.

Eventualmente, o fluxo sanguíneo reduzido pode causar falta de ar, dor no peito (angina) ou outros sinais e sintomas de DAC. As complicações da DAC incluem arritmias cardíacas, ataque cardíaco e insuficiência cardíaca (CHAICHANA, SUN e JEWKES, 2010; GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e DERRICKSON, 2014; TOUSOULIS, 2018; OLIVEIRA et al., 2018; MANN et al., 2018; BAURA, 2020).

A isquemia cardíaca ou miocárdica é caracterizada por artérias coronárias obstruídas, ou seja, diminuição do fluxo sanguíneo para o miocárdio. Normalmente, a isquemia causa hipóxia (redução do suprimento de oxigênio), que pode enfraquecer as células sem matá-las. A angina, que geralmente acompanha a isquemia miocárdica, é uma dor intensa na região do peitoral (TORTORA e DERRICKSON, 2014; TOUSOULIS, 2018; MANN et al., 2018). O infarto do miocárdio, comumente chamado de ataque cardíaco, pode ser o resultado do entupimento completo da artéria coronária. Devido a uma obstrução do fluxo sanguíneo, o tecido cardíaco distal morre, sendo substituído por tecido cicatricial não contrátil. Neste caso, o músculo cardíaco perde parte de sua força (insuficiência cardíaca), resultando em um bombeamento de sangue insuficiente para atender às necessidades do organismo. Um infarto pode interromper o sistema de condução do coração e causar morte súbita por desencadear arritmias graves, como a fibrilação ventricular, porém isso depende do tamanho e localização da área infartada (morta) (TORTORA e DERRICKSON, 2014; TOUSOULIS, 2018; MANN et al., 2018).

A arritmia cardíaca é um distúrbio do ritmo cardíaco. O ritmo das batidas de um coração normal e em repouso está na faixa de 60 a 100 bpm. Os átrios contraem-se simultaneamente e o mesmo acontece, logo em seguida, com os ventrículos. Entretanto, devido a complicações de DAC ou valvulopatias, doenças que afetam as válvulas cardíacas, causando dificuldades na sua abertura e/ou fechamento, pode ocorrer a insuficiência cardíaca e, em consequência, arritmias graves, como a fibrilação de átrios e/ou ventrículos, onde estas câmaras se contraem de forma irregular (GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e DERRICKSON, 2014; TOUSOULIS, 2018; OLIVEIRA et al., 2018; MANN et al., 2018).

De acordo com OLIVEIRA et al. (2020), a DAC foi a principal causa de morte no Brasil na última década, tanto para homens quanto mulheres. Além disso, a hipertensão é um dos fatores de risco associados com diversas doenças cardiovasculares, principalmente com a DAC.

Conforme a literatura médica, há estudos sobre a correlação entre doenças cardiovasculares, em especial as ocasionadas por DAC, com o aumento da pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg (MORENO, 2017; DIAF et al., 2022; LIU, 2022). Deste modo, a pressão arterial elevada pode ser utilizada para prever as complicações geradas por DAC,

como a aterosclerose (OLIVEIRA et al., 2018; MANN et al., 2018; DIAF et al., 2022; LIU, 2022).

1.3 Problema e Motivação

Há cerca de sete décadas, a comunidade científica vem aplicando um esforço crescente para desenvolver modelos computacionais, a partir de técnicas baseadas em simulação, a fim de avaliar condições fisiológicas e patológicas no corpo humano. Para o caso do SCV, leva-se em consideração múltiplas escalas temporais e níveis de organização espacial presentes neste sistema. Desta forma, essas ferramentas complementares têm beneficiado os diagnósticos e prognósticos de patologias cardiovasculares (WATANABE, 2013).

Com os avanços dos recursos computacionais, muitos modelos cardiovasculares foram desenvolvidos e continuam a ser aprimorados, desde os modelos de parâmetros agrupados (modelo 0D) (SHIM, SAH e YOUN, 2004; FERREIRA et al., 2005; KORAKIANITIS e SHI, 2006, SHI, 2013; FRESIELLO et al., 2015, GUL, 2016; MALATOS, RAPTIS e XENOS, 2016) até os modelos de parâmetros distribuídos (modelos 1D, 2D e 3D) (FORMAGGIA, QUARTERONI e VENEZIANI, 2009; BLANCO e FEIJÓO, 2010; DOOST et al., 2016; MORRIS et al. 2016; SAFAEI et al., 2016; BAKIR et al., 2018, OWEN et al., 2018). Para avaliar a qualidade destes modelos é de extrema importância conhecer as características do funcionamento do SCV, o que permite levar em consideração a existência ou não de impactos relevantes sob as hipóteses e simplificações realizadas na construção do modelo matemático em questão.

Além disso, também existem estudos da modelagem do escoamento de sangue sob condições específicas de fluxo e de dimensões dos vasos sanguíneos, abordagem baseada em sistemas com variáveis contínuas (QUARTERONI, RAGNI e VENEZIANI, 2001; SHERWIN *et al.*, 2003; MILISIC e QUARTERONI, 2004; SHIM, SAH e YOUN, 2004; FORMAGGIA, QUARTERONI e VENEZIANI, 2009; PHILIPS, 2011; SHI, 2013; WATANABE, 2013; GUL, 2016; MALATOS, RAPTIS e XENOS, 2016; HUTTARY et al., 2017; BAKIR et al., 2018). Entretanto, nota-se que não existem muitos trabalhos que tratam da natureza discreta do SCV, como o acoplamento das válvulas do coração, do acoplamento dos diferentes tipos de vasos que compõem o sistema cardiovascular e da dinâmica do fluxo e pressão sanguíneos, considerando variações das posições do corpo humano e os estados de saúde do organismo, onde a abordagem baseada em sistemas à eventos discretos (MIYAGI, 1996; CARDOSO e VALETTE, 1997; CURY, 2001; MIYAGI, MIYAGI e KISIL, 2001) pode ser explorada (PIROLO et al., 2009;

RIBAGIN, CHAKAROV e ATANASSOV, 2012). Isto é, há fundamentos para considerar que uma modelagem baseada no conceito de sistemas híbridos (VILLANI, MIYAGI e VALETTE, 2002, 2007; VILLANI *et al.*, 2003; VILLANI, 2004; SOUSA e LIMA, 2008; YU, DOU e LI, 2016) deve integrar mais adequadamente as abstrações consideradas para representar de modo mais efetivo o funcionamento do SCV.

1.4 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver uma sistematização para a modelagem do SCV humano, baseado na abordagem de sistemas híbridos, para descrever a hemodinâmica do ciclo cardíaco e ao longo do leito vascular considerado, bem como a realização de estudos e análises detalhadas do funcionamento deste sistema sob condições normais (corpo em repouso), bem como sob outras condições, como por exemplo, complicações no SCV (doenças na artéria coronária, como arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca).

Ressalta-se que a sistematização do modelo do SCV, bem como uma caracterização mais detalhada do seu funcionamento, levando em consideração as interações entre as suas dinâmicas (sistemas de variáveis contínuas integradas com sistemas a eventos discretos), visa a elaboração de modelos que atendam aos estudos em questão, principalmente no contexto da Saúde 4.0, como a realização de testes *in vitro*, a avaliação de dispositivos cardiovasculares implantáveis, como o dispositivo de auxílio ventricular (DAV) que visa auxiliar a função do coração, o desenvolvimento de gêmeos digitais para a predição de diagnósticos e prognósticos e auxiliar estudantes e profissionais da saúde no treinamento de procedimentos médicos sem colocar pacientes reais em risco.

Com relação aos objetivos específicos, estes são:

- Modelagem do SCV aplicando o modelo de parâmetros agrupados (modelo 0D) para obtenção de EDOs que representam o funcionamento deste sistema sob a abordagem de variáveis contínuas;
- Sistematização e desenvolvimento de um modelo do SCV aplicando formalismos propostos para sistemas híbridos, utilizando as EDOs obtidas com o modelo de parâmetros agrupados;

- Incorporação de estados ao modelo do SCV que representem complicações na saúde de um ser humano.

A principal contribuição científica deste trabalho está na formalização e interpretação de técnicas de modelagem em relação a sistemas híbridos para a sistematização de um modelo do SCV, considerando as interações entre as suas dinâmicas (contínua e discreta).

1.5 Organização da Tese

No capítulo 2 são apresentados conceitos sobre a abordagem de sistemas híbridos, além de conceitos sobre o formalismo de uma das técnicas propostas para esta classe de sistemas.

No capítulo 3 são apresentados os tipos de modelagem do sistema cardiovascular, bem como a metodologia adotada neste trabalho, para a sistematização e o desenvolvimento de um modelo deste sistema utilizando a abordagem de sistemas híbridos.

No capítulo 4 são apresentadas as simulações numéricas, realizadas em Matlab[®]/Simulink. Em um primeiro momento, são relatados os testes realizados para as verificações e comparações do modelo desenvolvido com trabalhos correlatos e com a literatura médica, sob condições normais, a fim de validá-lo. Posteriormente, são relatados alguns resultados, a partir de simulações numéricas com o modelo desenvolvido, para alguns estados que alteram o funcionamento normal do sistema cardiovascular, como situações e/ou doenças cardiovasculares.

No capítulo 5 é apresentada a conclusão a respeito do trabalho, além da apresentação de propostas para trabalhos futuros.

Os Apêndices apresentam os fundamentos da fisiologia do sistema cardiovascular, mais especificamente da estrutura dos vasos sanguíneos, a trajetória de artigos científicos publicados em Congressos e as demonstrações de cálculos, utilizando a ferramenta matemática Série de Fourier, a fim de encontrar funções que modelam determinados tipos de ondas periódicas, as quais são utilizadas neste trabalho.

CAPÍTULO 2

2 FUNDAMENTOS DE SISTEMAS HÍBRIDOS

O modelo de um sistema pode ser caracterizado pela natureza de suas variáveis de estado e da variável independente que representa o tempo. Um sistema é dito ser contínuo se seus estados variam continuamente com o decorrer do tempo, ou seja, as variáveis do sistema dependem do tempo. De um modo geral, os sistemas contínuos podem ser representados por equações diferenciais quando o tempo é contínuo. Quando o tempo é amostrado em períodos, tais sistemas podem ser representados por equações de diferenças. Em ambos os casos, a variável tempo (t no caso contínuo e k no caso amostrado) é naturalmente uma variável independente que aparece como argumento das funções de entrada, estado e saída. O exemplo de um sistema contínuo pode ser um veículo em movimento, onde se tem a variação da velocidade e da distância percorrida por unidade de tempo (Silva, 2004). As variáveis contínuas têm seu valor definido dentro do conjunto dos números reais e podem assumir infinitos valores durante um determinado intervalo de tempo (MIYAGI, 1996; CARDOSO e VALETTE, 1997; MIYAGI, MIYAGI e KISIL, 2001; CURY, 2001; VILLANI, 2004).

Outros sistemas, de natureza distinta dos sistemas contínuos, são definidos como: sistemas discretizados, sistemas discretos e sistemas a eventos discretos (SEDs).

Os sistemas discretizados podem ser definidos como sendo sistemas contínuos observados em instantes discretos. As variáveis de estado evoluem de maneira contínua sem mudança brusca de comportamento, mas é somente em instantes discretos do tempo que há interesse em conhecer o seu valor (TOMIYAMA, 2007).

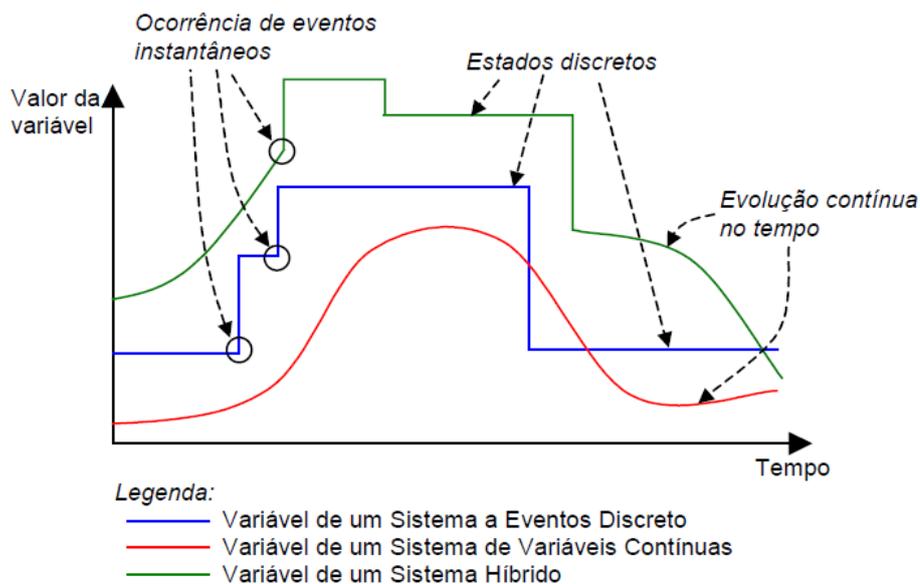
Os sistemas discretos são sistemas que assumem valores em um conjunto discreto. Entretanto, estes instantes não podem necessariamente ser previstos. As evoluções das variáveis de estado se darão, por exemplo, por uma função booleana parametrizada em função do tempo (TOMIYAMA, 2007).

Sabendo que um evento pode ser identificado como uma ação, uma ocorrência espontânea ou um resultado de várias condições satisfeitas em um dado instante, um SED pode ser definido como um sistema cuja evolução dinâmica depende da ocorrência de eventos. Ou seja, a evolução de estado depende integralmente da ocorrência de eventos discretos assíncronos (que não mantém sincronia) no tempo (SILVA, 2004). As variáveis discretas inserem-se em um conjunto enumerável de valores dentro do conjunto dos números inteiros, variáveis booleanas,

entre outros (MIYAGI, 1996; CARDOSO e VALETTE, 1997; MIYAGI, MIYAGI e KISIL, 2001; CURY, 2001; VILLANI, 2004).

A partir desta classificação, os sistemas híbridos são definidos como sistemas onde se encontram simultaneamente variáveis de estado de natureza contínua e a eventos discretos. A evolução do sistema pode ocorrer parcialmente em função do tempo e/ou em função da ocorrência de eventos discretos. Isto significa que, em um sistema híbrido coexistem simultaneamente subsistemas que pertencem às duas classes apresentadas (VILLANI, MIYAGI e VALETTE, 2002, 2007; VILLANI *et al.*, 2003). A Figura 4 apresenta possíveis comportamentos para uma variável de estado de um sistema a eventos discretos, de um sistema de variáveis contínuas e de um sistema híbrido.

Figura 4: Comportamento de variáveis de um sistema de diferentes naturezas.



Fonte: Retirado de Villani (2004).

É importante salientar que a classificação de um sistema real em sistema híbrido, sistema a eventos discretos ou sistema de variáveis contínuas refere-se a uma abstração de determinada realidade. Um mesmo sistema pode ser considerado e modelado como pertencente a diversas classes (VILLANI, 2004).

No que tange à modelagem de sistemas híbridos, muitos formalismos foram e estão sendo propostos (GUÉGUEN e LEFEBVRE, 2000; DRIGHICIU, PETRISOR e POPESCU, 2009; CHEN *et al.*, 2018). De uma forma geral, algumas abordagens consistem em extensões de modelos contínuos, como equações diferenciais, nas quais são incluídas variáveis cujo valor

pode ser modificado de forma descontínua no tempo (HAMDI, MESSAI e MANAMANNI, 2010). Outras abordagens consistem na modificação de técnicas de modelagem utilizadas em sistemas a eventos discretos, onde são introduzidos novos elementos para a representação da dinâmica contínua do sistema, como nas redes de Petri Híbridas (GIUA e SILVA, 2017; CHEN *et al.*, 2018; DRIGHICIU e CISMARU, 2019). Existem também abordagens que combinam modelos de sistemas contínuos, descritos por equações diferenciais, e de sistemas a eventos discretos, descritos por autômatos finitos ou redes de Petri, onde é introduzida uma interface para a comunicação entre os dois tipos de dinâmicas (ALUR *et al.*, 1994; DRIGHICIU, PETRISOR e POPESCU, 2009). Neste sentido, os principais formalismos para modelagem de sistemas híbridos derivados de redes de Petri e que definem uma interface entre as variáveis a eventos discretos e as variáveis contínuas, são as redes de Petri Mistas (VALENTIN-ROUBINET, 1999; DRIGHICIU, PETRISOR e POPESCU, 2009; CHEN *et al.*, 2018), as redes de Petri Predicado-Transição Diferenciais (TOMIYAMA, 2007) e as redes de Petri Híbridas Diferenciais (SOUSA e LIMA, 2008; YU, DOU e LI, 2016).

O grupo de pesquisa coordenado pelo Prof. Dr. Paulo Eigi Miyagi foi um dos pioneiros no âmbito nacional a desenvolver trabalhos em modelagem, análise e controle de sistemas segundo a visão de sistemas híbridos, onde a técnica de rede de Petri, concebida inicialmente para sistemas a eventos discretos, é combinada a outras técnicas para considerar as variáveis contínuas. Os estudos relacionados com a abordagem geral adotada estão publicados em trabalhos como, por exemplo: Miyagi, Villani e Maruyama (2001); Villani, Miyagi e Valette (2002, 2007); Villani *et al.* (2003); Benítez-Pina *et al.* (2017); Benítez-Pina *et al.* (2022), e as aplicações consideradas foram: sistemas prediais (por exemplo: Villani, Miyagi e Maruyama (2000); Villani e Miyagi (2004); Villani, Kaneshiro e Miyagi (2005); Almeida *et al.* (2010)), sistemas aviônicos (por exemplo: Villani e Miyagi (2006), Villani, Miyagi e Valette (2006)); sistemas industriais (por exemplo: Villani *et al.* (2004, 2005)).

2.1 Modelagem de Sistemas Híbridos com Redes de Petri

Os formalismos que especificam uma solução de modelagem a partir da integração de variáveis a eventos discretos com variáveis contínuas visam maior flexibilidade e poder de modelagem. Dentre os formalismos, neste trabalho considerou-se em especial aqueles onde a abordagem de SEDs baseia-se em rede de Petri (RdP). Esta escolha foi realizada devido às características da RdP, tais como a possibilidade de representar a sincronização, concorrência,

causalidade, a facilidade no desenvolvimento e interpretação de modelos, entre outras (MURATA, 1989; MIYAGI, 1996; DAVID e ALLA, 2010).

Uma maneira de classificar as RdPs consiste em agrupá-las quanto ao seu grau de abstração. Deste modo, elas podem ser separadas em RdP de baixo nível e de alto nível (DAVID e ALLA, 2010).

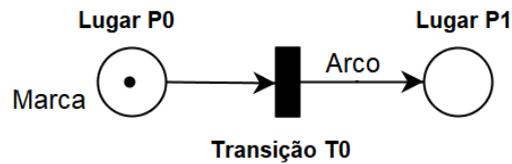
As RdPs de baixo nível são aquelas cujo significado de suas marcas³ não são diferenciáveis a não ser pela estrutura da rede à qual estão associadas, como por exemplo, as RdPs Lugar/Transição. Enquanto as RdPs de alto nível são aquelas cujas marcas incorporam alguma semântica, viabilizando sua diferenciação. Esta semântica pode ir desde a atribuição de valores ou cores às marcas, até a adoção de noções de tipos de dados abstratos, conferindo-lhes um grande poder de expressão (DAVID e ALLA, 2010).

A questão de como representar a dinâmica contínua dentro da estrutura de uma RdP é um problema para a modelagem de sistemas híbridos. Deste modo, a necessidade de uma extensão para resolver este problema motivou a criação de vários formalismos. A seguir são apresentados, de forma sucinta, alguns tipos de formalismos de RdPs. Ressalta-se que para um maior aprofundamento sobre estes formalismos, pode-se consultar os trabalhos de Miyagi (1996); Murata (1989); Villani (2004); David e Alla (2010); Diallo, Rodrigues e Sene (2015).

- **RdP clássica:** Conhecida também como **Lugar/Transição**, consiste em um grafo direcionado, com peso e bipartido, composto por dois elementos estruturais: lugares e transições. O lugar é representado graficamente por um círculo e a transição por uma barra, como apresentado na Figura 5. Os elementos estruturais são utilizados para criar o modelo, no qual arcos orientados conectam lugares a transições e transições a lugares. Estes arcos podem ser rotulados com um valor inteiro positivo, indicando seu peso. Um arco de peso k pode ser interpretado como k arcos paralelos (MIYAGI, 1996; DAVID e ALLA, 2010). Além disso, cada lugar pode possuir marca, indicando um estado. Assim, a marcação do sistema (estado) é denotada por um vetor de dimensão igual ao número de lugares do modelo. A dinâmica do sistema é representada pela movimentação das marcas (disparo de transições), quando os eventos ocorrem, onde todo lugar que possui um arco para a transição tem seu número de marcas reduzido pelo valor do peso deste arco, e todo lugar que possui um arco vindo da transição tem seu número de marcas acrescido do valor do peso deste arco (MIYAGI, 1996).

³ A fonte dos termos específicos da RdP foi alterada de Times New Roman para Arial Narrow.

Figura 5: Representação gráfica de uma RdP clássica.



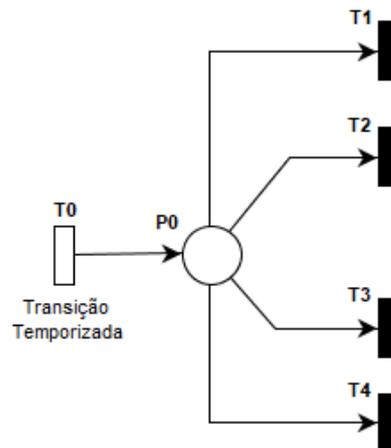
Fonte: Elaborado pelo autor.

- **RdPs estocásticas:** Conforme Tomiyama (2007):

Nas Redes de Petri Estocásticas, um tempo aleatório é associado ao disparo de uma transição. Esse modelo é usado para sistemas cujos eventos não podem ser bem definidos com durações constantes, como por exemplo, o tempo entre as falhas de uma máquina. Para este modelo, a duração de sensibilização estocástica é uma variável estocástica com uma distribuição de probabilidade exponencial negativa e pode ser dado por $1/\gamma$, onde γ é a taxa de transição. A marcação $m(t)$ de uma RdP estocástica é dada por um processo Markoviano e para toda RdP estocástica é associada uma cadeia Markoviana (TOMIYAMA, 2007, p. 16-17).

Quando uma RdP estocástica contém uma transição discreta, ela é chamada de **RdP estocástica generalizada** (MURATA, 1989). A Figura 6 apresenta um exemplo de RdP estocástica generalizada.

Figura 6: Exemplo de uma RdP estocástica generalizada.

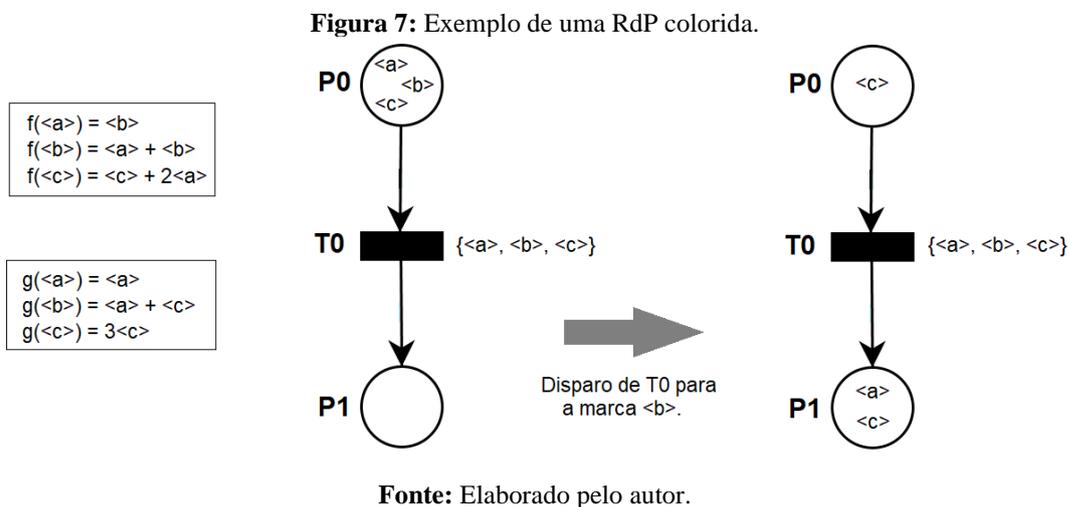


Fonte: Elaborado pelo autor.

De acordo com a Figura 6, existe um lugar $P0$ cuja origem de quatro arcos inicia nele e conecta quatro transições discretas. Na modelagem de sistemas com RdP, quando um lugar cuja origem dos arcos inicia nele e se conecta a transições discretas, é necessário indicar qual a probabilidade de disparo dessas transições. Se um lugar se conecta a apenas uma transição imediata a probabilidade de disparo dessa transição será 100%. Por outro lado, quando um

lugar se conecta a mais de uma transição discreta o peso dessas transições devem ser entre 0 e 1. Contudo, como o peso é uma probabilidade, ou seja, varia de 0 a 100%. Na Figura 6, cada transição discreta ($T1$ a $T4$) tem probabilidade igual a 25%.

- **RdPs coloridas:** Foram definidas com o intuito de reduzir o tamanho dos modelos construídos. Assim, foi introduzido o conceito de cores das marcas (números inteiros ou conjunto de etiquetas). A cada lugar associa-se o conjunto de cores que podem pertencer a este lugar. E a cada transição associa-se um conjunto de cores que corresponde às diferentes maneiras de disparar uma transição (GEHLOT, 2021; LI et al., 2022). Na Figura 7 é apresentado um exemplo de disparo de uma RdP colorida.



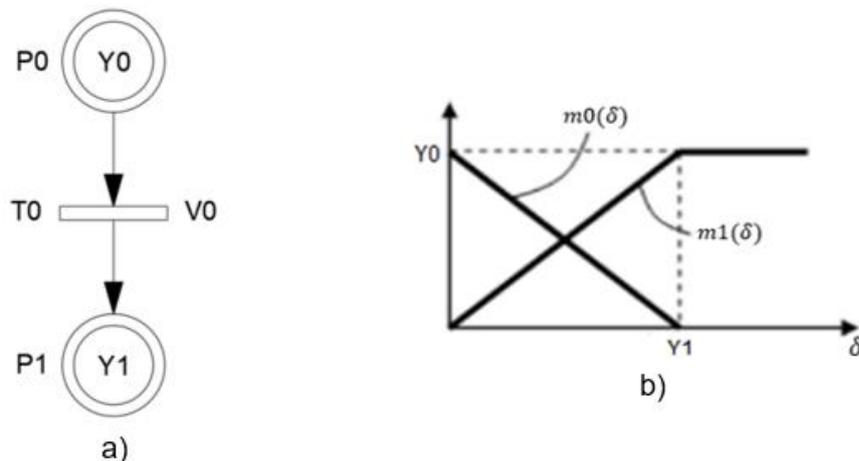
Os lugares contêm as marcas coloridas e várias marcas da mesma cor podem ser encontradas no mesmo lugar. No caso da Figura 7, o lugar $P0$ contém as marcas $\langle a \rangle$, $\langle b \rangle$ e $\langle c \rangle$ antes do disparo de $T0$. Um conjunto de cores de disparo são associados às transições. Cada cor indica uma possibilidade diferente disparo. A transição $T0$ da Figura 7 pode disparar as cores $\langle a \rangle$, $\langle b \rangle$ e $\langle c \rangle$. Aos arcos são associados pesos que, são as funções Pre e Post, estabelecem a correspondência entre cada cor da transição (cores que podem disparar as transições) e são representadas pelas funções f e g . Assim, o disparo da transição $T0$ para a marca $\langle b \rangle$ retira as marcas $\langle a \rangle$ e $\langle b \rangle$ de $P0$ (pela função f) e deposita as marcas $\langle a \rangle$ e $\langle c \rangle$ no lugar $P1$ (pela função g).

- **RdPs contínuas:** Neste tipo de RdP, a marcação é dada por um número real (positivo) e não mais um inteiro. O disparo de uma transição é realizado como sendo um fluxo contínuo. A marcação contínua é progressivamente transferida, respeitando uma velocidade de disparo.

Desta forma, ocorre um fluxo contínuo de marcas, sendo transferidos de um lugar para outro (TOMIYAMA, 2007).

Na Figura 8 a), $V0$ representa a velocidade de disparo da transição $T0$ em quantidade de marcas por unidade de tempo. Considerando inicialmente que a marcação $m1$ do lugar $P1$ é nula e a marcação $m0$ do lugar $P0$ é igual a $Y0$, a evolução das marcas de $P0$ e $P1$ pode ser representado pela Figura 8 b) (TOMIYAMA, 2007).

Figura 8: Exemplo de a) uma RdP contínua e b) a evolução de sua marcação.

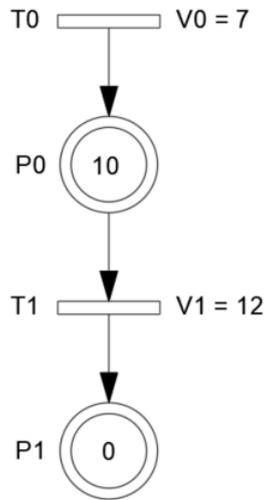


Fonte: Adaptado de Tomiyama (2007).

As RdPs contínuas são divididas em dois tipos: com velocidade constante e com velocidade variável. Nas RdPs com velocidade constante existe uma velocidade máxima de disparo para cada transição. Enquanto o lugar de entrada de uma transição contém uma marcação contínua positiva, o disparo da transição segue a velocidade máxima de disparo associada a transição. Se o lugar de entrada de uma transição é vazio, mas existe uma transição de entrada neste mesmo lugar, então a velocidade de disparo da transição de saída do lugar é igual ao valor mínimo das velocidades de disparo associadas às transições de entrada e saída do lugar (TOMIYAMA, 2007). Enquanto nas RdPs com velocidade variável, a velocidade de disparo de uma transição pode ser dada por uma função da marcação dos lugares de entrada da transição. A velocidade de disparo torna-se então uma função contínua no tempo (TOMIYAMA, 2007).

A Figura 9 é um exemplo de RdP com velocidade constante. Como a velocidade ($V1$) da transição $T1$ é maior que a velocidade ($V0$) da transição $T0$ e, o lugar $P1$ estando vazio, então, a velocidade ($V1$) de disparo da transição $T1$ torna-se igual à velocidade ($V0$) da transição $T0$ (TOMIYAMA, 2007).

Figura 9: Exemplo de uma RdP contínua com velocidade constante.

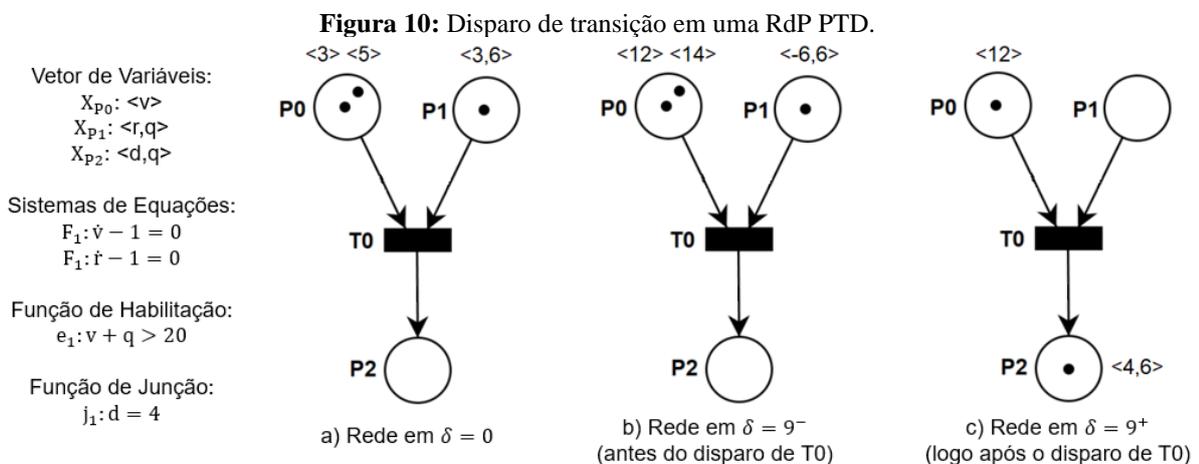


Fonte: Adaptado de Tomiyama (2007).

- **RdPs Predicado Transição Diferenciais (PTD):** De acordo com Villani (2004):

As RdPs PTDs são baseadas no seguinte princípio. A RdP representa as diferentes configurações do sistema. Cada configuração é associada a um conjunto de equações que descreve a evolução das variáveis contínuas. Assim, acoplam-se sistemas de equações aos lugares da RdP. Quando uma marca é adicionada ao lugar, ativa-se o correspondente sistema de equações, que irá determinar a evolução das variáveis associadas à marca enquanto esta permanecer no lugar. Além disso, funções de habilitação são associadas às transições, habilitando-as de acordo com os valores das variáveis contínuas. Através das funções de junção, o disparo de transições modifica discretamente o valor das variáveis contínuas (VILLANI, 2007, p. 19).

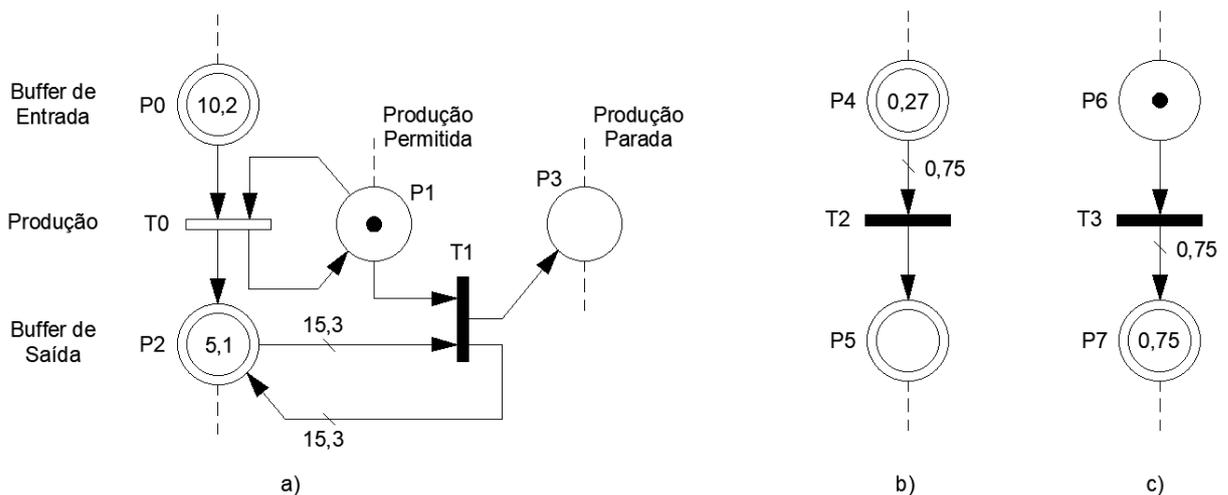
A Figura 10 apresenta um exemplo de disparo de transição em uma RdP PTD.



Fonte: Adaptado de Villani (2004).

- RdPs híbridas:** são modelos que apresentam tanto uma parte contínua quanto uma parte discreta. Uma RdP híbrida pode conter lugares contínuo (dois círculos concêntricos) e discreto (um círculo) e transições contínua (retângulo vazio) e discreta (retângulo preenchido). A marcação de um lugar contínuo é representada por um vetor com números reais, já a marcação de um lugar discreto é representada por números inteiros (DAVID e ALLA, 2010). A Figura 11 apresenta um exemplo de RdP híbrida.

Figura 11: Exemplo de uma RdP híbrida.



Fonte: Adaptado de David e Alla (2010).

Na Figura 11 a), a parte contínua representa um sistema de produção. A transição contínua T_0 corresponde à produção de uma máquina, produção contínua ou aproximação por um fluxo contínuo de uma produção discreta. Quando o *buffer* de saída atinge uma certa quantidade (15,3), conforme Figura 11 a), a produção para, visto que ocorre o disparo da transição T_1 . Esta transição possui prioridade sobre as transições contínuas (DAVID e ALLA, 2010).

A Figura 11 b) mostra a conversão de uma marca contínua em uma marca discreta pelo disparo de uma transição discreta. A transição T_2 não está habilitada, pois $m(P_4) < 0,75$, deste modo, a marca de P_4 é menor do que o peso do arco $P_4 \rightarrow T_2$. A Figura 11 c) apresenta uma conversão oposta, ou seja, a conversão de uma marca discreta em uma marca contínua. A transição T_3 está habilitada, onde seu disparo remove a marca inteira do lugar P_6 e adiciona uma marca com valor 0,75 no lugar P_7 (DAVID e ALLA, 2010).

De acordo com o histórico da evolução das RdPs informado por Sousa et al. (2007):

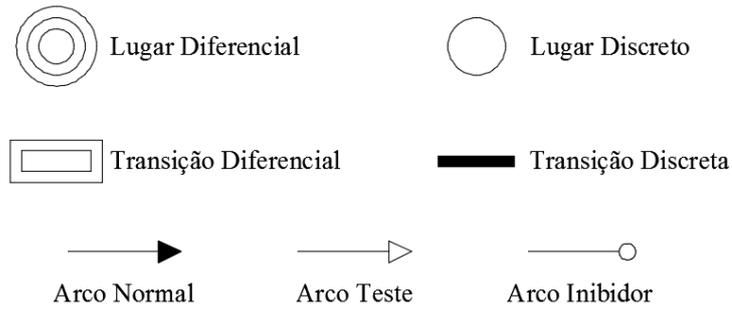
Os formalismos propostos em LeBail et al. (1991) (RdPs Híbridas), Demongodin e Koussoulas (1996) (RdPs Diferenciais Temporizadas), Giua e Usai (1998), Drath, (1998) (RdPs Híbridas Objeto) e Wu *et al.* (2002) (RdPs Diferenciais Generalizadas) modelam o processo de integração numérica da equação diferencial ou do sistema de equações diferenciais, que representa a dinâmica contínua do sistema híbrido estudado. Esta abordagem faz com que sistemas com ordem elevada tenham um modelo híbrido com uma estrutura muito complexa. Drath (1998) lida com este problema através da aplicação dos conceitos de orientação a objetos. Outros trabalhos, como o de Daubas *et al.* (1994) (combinação de RdPs com equações diferenciais), Champagnat (1998) (Rdps Predicado-Transição Diferencial) e Villani (2004) (RdPs Predicado-Transição Diferencial Orientada a Objetos), procuram reduzir esta complexidade considerando o cálculo da evolução contínua como um processo implícito da semântica do modelo a eventos discretos, tal como ocorre no autômato híbrido. Desta forma, o modelo da rede de Petri apresenta uma estrutura reduzida (SOUSA et al., 2007, p. 280-281).

Assim como no trabalho de Sousa et al. (2007), o formalismo utilizado neste trabalho baseia-se na abordagem seguida por Daubas *et al.* (1994) e Champagnat (1998). Tal abordagem explica e evidencia as interações que ocorrem entre as dinâmicas de um sistema híbrido. Este formalismo é denominado Rede de Petri Híbrida Diferencial (RdPHD).

2.2 Rede de Petri Híbrida Diferencial

A definição, bem como as características, da RdPHD, que serão apresentadas a seguir, foram retiradas e/ou adaptadas do trabalho de Sousa et al. (2007), Sousa e Lima (2008) e Yu, Dou e Li (2016).

Uma RdPHD é composta de dois tipos de lugares e dois tipos de transições: lugares e transições discretos, lugares e transições diferenciais. Um lugar diferencial é representado por três círculos concêntricos e uma transição diferencial por dois retângulos concêntricos. Um lugar e uma transição discretos são representados por um círculo e uma barra, respectivamente. Além disso, uma RdPHD possui três tipos de arcos: arco normal, arco inibidor e arco teste. O arco normal e o arco inibidor podem ser usados para conectar os elementos discretos da rede, com exceção para o arco que conecta um lugar diferencial e uma transição discreta, onde é usado o arco teste. Na Figura 12 são apresentados os tipos de lugares e transições e os tipos de arcos de uma RdPHD.

Figura 12: Elementos (Lugares, Transições e arcos) de uma RdPHD.

Fonte: Adaptado de Sousa e Lima (2008).

Uma RdPHD é definida como uma 14-tupla $(P_D, T_D, P_{DF}, T_{DF}, X, A_N, A_I, A_T, Pre, Post, \Gamma, H, J, M_0)$, onde:

- $P_D = \{P_1, P_2, \dots, P_n\}$ é um conjunto finito de lugares discretos, que representa os modos de operação de todas as unidades;
- $T_D = \{T_1, T_2, \dots, T_n\}$ é um conjunto finito de transições discretas, que representa os comportamentos de comutação acionados por eventos;
- $P_{DF} = \{P_{1f}, P_{2f}, \dots, P_{nf}\}$ é um conjunto finito de lugares diferenciais, os quais descrevem os estados contínuos de todas as unidades;
- $T_{DF} = \{T_{1f}, T_{2f}, \dots, T_{nf}\}$ é um conjunto finito de transições diferenciais, que representa o comportamento dinâmico;
- $f: P \cup T \rightarrow \{D, DF\}$ é chamada de função diferencial, onde D significa discreto e DF significa diferencial;
- $P = P_D \cup P_{DF}, T = T_D \cup T_{DF}, P \cap T = \emptyset$ e $P \cup T \neq \emptyset$;
- $X = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$ é um vetor de estado contínuo de P_{DF} , onde $X \subset \mathbb{R}^n$ e n é a dimensão do sistema;
- $A_N \subseteq ((P_D \times T_D) \cup (T_D \times P_D)) \cup ((P_D \times T_{DF}) \cup (T_{DF} \times P_D))$ é um conjunto de arcos normais;
- $A_I \subseteq (P_D \times T_D)$ é um conjunto de arcos inibidores;
- $A_T \subseteq (P_{DF} \times T_D) \cup (T_D \times P_{DF})$ é um conjunto de arcos teste;
- $Pre(P_i, T_j): P_D \times T_D \rightarrow \mathbb{N}$ é chamada de função predecessora, que define os arcos normais de um lugar ($P_i \in P_D$) para uma transição ($T_j \in T_D$);

- $Post(P_i, T_j): P_D \times T_D \rightarrow \mathbb{N}$ é chamada de função sucessora, que define os arcos normais de uma transição ($T_j \in T_D$) para um lugar ($P_i \in P_D$);
- Γ é um mapa de temporização para as transições discretas, pelo qual o intervalo mínimo de comutação pode ser definido;
- $H_{P_i, T_j}: P_{DF} \times T_D \rightarrow X$ é uma função de habilitação associada ao arco teste, a qual conecta um lugar diferencial de entrada P_i a uma transição discreta T_j . A habilitação de T_j é definida de acordo com os valores das variáveis de estado x_k associadas com a marcação do lugar P_i ;
- $J_{T_j, P_i}: T_D \times P_{DF} \rightarrow X$ é uma função de junção associada ao arco teste, a qual conecta uma transição ($T_j \in T_D$) a um lugar diferencial de saída ($P_i \in P_{DF}$). J_{T_j, P_i} define os novos valores das variáveis de estado x_k associadas com a marcação do lugar diferencial ($P_i \in P_{DF}$) após o disparo da transição ($T_j \in T_D$);
- $M_0(t): P \rightarrow N$ ou \mathbb{R}^n , representa a marcação inicial da rede, $t = 0$. Para um lugar específico P_i , a marcação inicial é representada por $m_0(P_i)(t)$.

A evolução no tempo do vetor de estado contínuo X é dada por $\dot{X} = f(X, t)$. Para cada transição diferencial, é atribuída uma condição de fluxo \dot{X} , a qual é utilizada no cálculo da respectiva evolução contínua.

2.2.1 Marcação de uma RdPHD

A marcação de uma RdPHD é representada por $m(P_i)(t)$, ou seja, a marcação de um lugar P_i no tempo t depende do tipo de lugar:

- Para um lugar discreto, a marcação é um inteiro não negativo, ou seja, se $f(P_i) = D$, então $m(P_i)(t) \in \mathbb{N}$;
- Para um lugar diferencial, a marcação é um vetor real, ou seja, se $f(P_i) = DF$, então $m(P_i)(t) = X$ e $m_0(P_i)(t) = X_0$. A marcação de um lugar diferencial representa o vetor de estado contínuo do sistema híbrido.

2.2.2 Mapa de Temporização

Para uma transição discreta: se $f(T_j) = D$, então $\Gamma(T_j) = d_j \in \mathbb{R}^{\geq 0}$, onde d_j é o tempo de atraso associado a transição T_j . Se $d_j = 0$, então a transição T_j executará o seu disparo imediatamente após ser habilitada.

2.2.3 Particularidades para a estrutura de uma RdPHD

Sejam $\bullet T_j(\bullet P_i)$ e $T_j^\bullet(P_i^\bullet)$ os conjuntos de predecessores e sucessores da transição T_j (do lugar P_i), respectivamente:

a) Se um arco normal conecta um lugar discreto a uma transição diferencial, deve existir outro arco normal conectando esta transição diferencial ao mesmo lugar discreto. Além disso, esses arcos normais devem ter o mesmo peso. Formalmente, se $f(P_i) = D$ e $f(T_j) = DF$ tal que $P_i \in \bullet T_j$, então $P_i \in T_j^\bullet$ e $Pre(P_i, T_j) = Post(P_i, T_j)$. Esta condição considera que a marcação de todos os lugares discretos é um inteiro para qualquer evolução da rede. Esta condição pode ser observada no modelo RdPHD mostrado na Figura 13 (a). Neste caso, os dois arcos conectando o lugar discreto P_1 e a transição diferencial T_{1f} garantem a integridade da marcação de P_1 .

b) Um arco normal pode conectar uma transição diferencial a um lugar diferencial, mas o contrário não é permitido. Formalmente, $f(P_i) = DF$ e $f(T_j) = DF$, então $\bullet T_j \cap P_i = \emptyset$. Esta condição, contudo, não limita o poder de modelagem porque: a) o estado de um lugar diferencial não influencia diretamente a habilitação/desabilitação de uma transição diferencial; b) a evolução da marcação do lugar P_i é determinada pela dinâmica contínua associada à transição T_j de entrada e não pelo sentido do arco normal que os conecta. Esta condição é ilustrada no modelo RdPHD da Figura 13 (a). Note que a habilitação de T_{1f} não depende da marcação de P_{1f} , e que embora exista um arco direcionado de T_{1f} para P_{1f} , isto não implica que a marcação contínua de P_{1f} deverá, obrigatoriamente, crescer. Para confirmar este fato, deve-se observar a evolução das variáveis de estado contínuo x_1 e x_2 na Figura 13 (b).

2.2.4 Regras de Evolução

A evolução de uma RdPHD é definida pelo disparo de transições. Para cada tipo de transição, as condições para habilitação e disparo são diferentes.

2.2.4.1 Condições de Habilitação

Uma transição T_j está habilitada no tempo t se, e somente se:

- T_j é uma transição discreta e cada lugar discreto de entrada tem uma marcação pelo menos igual ao peso do arco normal correspondente. Para aqueles lugares discretos de entrada que se conectam através de arcos inibidores, esses lugares têm uma marcação inferior ao peso dos arcos inibidores correspondentes. Além disso, para cada lugar diferencial de entrada, a respectiva função de habilitação H_{P_i, T_j} tem predicado verdadeiro, ou seja, se $f(T_j) = D$, então $\forall P_i \in P_D \cap \bullet T_j, m(P_i)(t) \geq \text{Pre}(P_i, T_j)$ e $\forall P_i \in P_{DF} \cap \bullet T_j, H_{P_i, T_j} = \text{verdade}$;
- T_j é uma transição diferencial e cada lugar discreto de entrada tem uma marcação pelo menos igual ao peso do arco normal correspondente, ou seja, se $f(T_j) = DF$, então $\forall P_i \in P_D \cap \bullet T_j, m(P_i)(t) \geq \text{Pre}(P_i, T_j)$. Veja o modelo RdPHD mostrado na Figura 13 (a), onde o lugar discreto P_1 tem uma marcação suficiente para habilitar a transição diferencial T_{1f} .

Nota: Não é permitido atribuir simultaneamente à uma transição discreta ($T_j \in T_D$) um tempo de atraso d_j e uma função de habilitação H_{P_i, T_j} .

2.2.4.2 Condições de Disparo

Quando uma transição discreta dispara, um número de marcas, igual ao peso do arco normal que liga cada lugar discreto de entrada à transição discreta, é consumida do respectivo lugar discreto de entrada, enquanto um número de marcas igual ao peso do arco normal que liga à transição a cada lugar discreto de saída é adicionado ao respectivo lugar discreto de saída. Formalmente, se T_j está habilitada no tempo t , $f(T_j) = D$ e $\Gamma(T_j) = d_j$, então T_j dispara no tempo $t + d_j$, $\forall P_i \in$

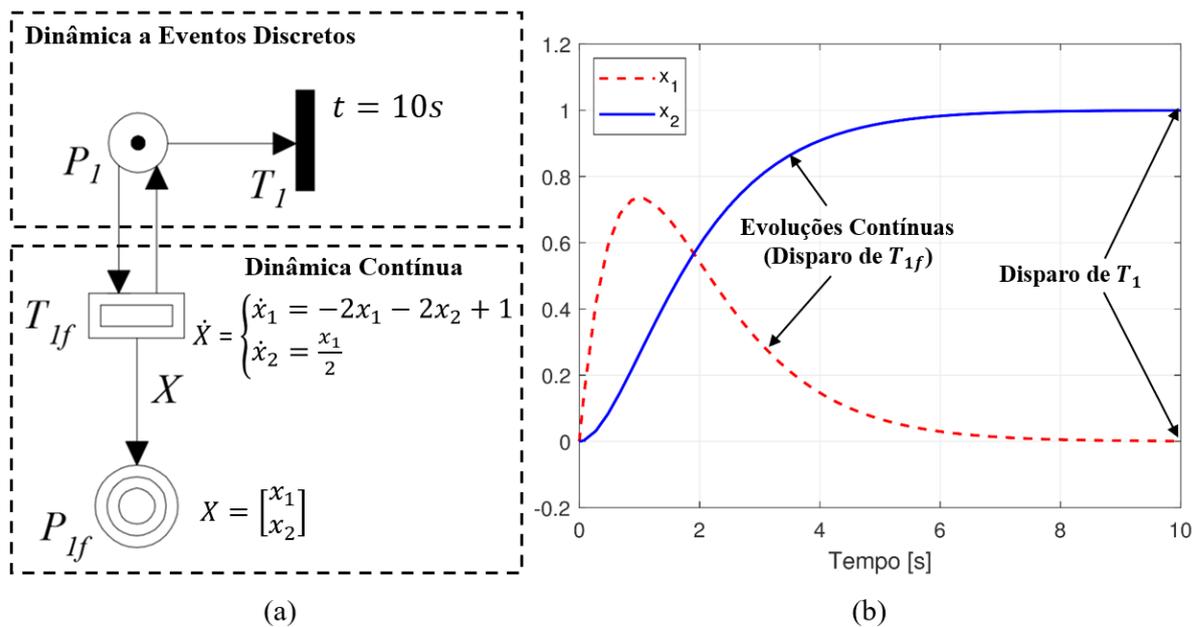
$\bullet T_j$, $m(P_i)(t + d_j) = m(P_i)(t) - Pre(P_i, T_j)$ e $\forall P_i \in T_j^*$, $m(P_i)(t + d_j) = m(P_i)(t) + Post(P_i, T_j)$.

Quando uma transição diferencial dispara, a marcação de um lugar diferencial de saída é atualizada com um novo vetor de estado contínuo. Formalmente, para $f(P_i) = DF$ e $f(T_j) = DF$, se T_j está habilitada no tempo t , então T_j dispara durante Δt , onde Δt é o intervalo de tempo no qual T_j permanece habilitada, e τ é o passo de integração utilizado. Assim $\forall P_i \in T_j^*$, $m(P_i)(t + \tau) = X$, onde X é o novo vetor de estado contínuo calculado. O modelo apresentado na Figura 13 (a) ilustra o disparo de uma transição diferencial. A transição diferencial T_{1f} possui uma condição de fluxo \dot{X} representada pelo sistema de equações diferenciais de segunda ordem:

$$\dot{X} = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -2x_1 - 2x_2 + 1 \\ \frac{x_1}{2} \end{bmatrix}, \quad (1)$$

com condição inicial igual a $m_0(P_{1f})(t) = X_0 = [0 \ 0]^T$. Durante o disparo de T_{1f} , a marcação de P_{1f} é atualizada de acordo com a evolução contínua mostrada na Figura 13 (b).

Figura 13: (a) Exemplo de modelo para uma RPHD. (b) Evoluções contínuas resultantes do disparo de T_{1f} .



Fonte: Adaptado de Sousa e Lima (2008).

CAPÍTULO 3

3 MODELAGEM DO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO

3.1 Estudo Bibliométrico da Modelagem do Sistema Cardiovascular

Segundo Hoskins, Lawford e Doyle (2017), o objetivo de um modelo geralmente pode ser classificado como diagnóstico ou prognóstico. Os modelos de diagnóstico procuram quantificar uma característica de um sistema que determina a saúde ou doença atual. Modelos prognósticos procuram prever como a saúde ou a doença podem evoluir com o passar do tempo. No caso do sistema cardiovascular (SCV), um modelo abrangente pode determinar o diagnóstico de uma doença específica, prever o prognóstico após um tratamento específico e permitir a comparação de diversos tratamentos.

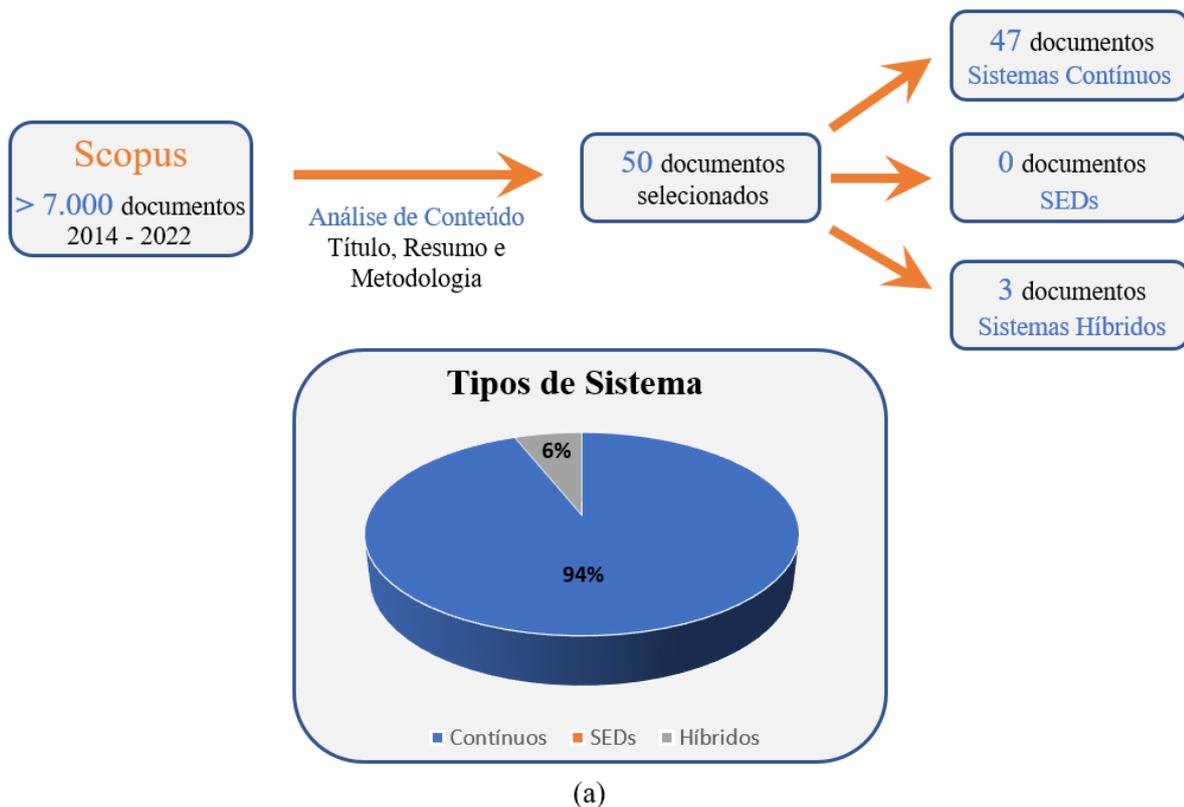
Neste contexto, uma pesquisa de trabalhos correlatos foi realizada utilizando ferramentas de busca em bases de dados, como: *Scopus*, *Science of Direct*, *IEEE Xplore* e *National Center for Biotechnology Information (NCBI - PubMed)*, visto que estas possuem uma grande quantidade de documentos multidisciplinares que cobrem a literatura acadêmica de todas as disciplinas relacionadas com o tema deste trabalho. Tal pesquisa foi realizada no ano de 2018, sendo revisada nos anos de 2019, 2020, 2021 e 2022, e refere-se ao período de 2000 a 2022. Algumas das palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram: modelo cardiovascular (*cardiovascular model*), modelos de doenças cardiovasculares (*cardiovascular disease models*), modelo cardiovascular + sistemas híbridos (*cardiovascular model + hybrid systems*), modelo cardiovascular + sistemas a eventos discretos (*cardiovascular model + discrete event systems*), Rede de Petri (*Petri Net*), restritas as áreas da Engenharia, Matemática e Biomédica.

Esta pesquisa bibliográfica tem dois objetivos, um quantitativo e outro qualitativo. Na questão quantitativa, foram verificados a quantidade de trabalhos publicados sobre a modelagem do SCV baseados em sistemas contínuos, sistemas a eventos discretos (SEDs) e sistemas híbridos. Tal pesquisa revelou que cada banco de dados possui milhares, até centenas de milhares, de documentos científicos. Desta forma, foram selecionados, em cada banco de dados, cinquenta documentos científicos. Para tanto, foram analisados os títulos dos documentos e, caso este tivesse aderência as palavras chaves utilizadas, o resumo era lido e, em seguida, a metodologia de pesquisa adotada pelos respectivos autores. Então, foi realizada a classificação do quantitativo de documentos científicos selecionados em três categorias

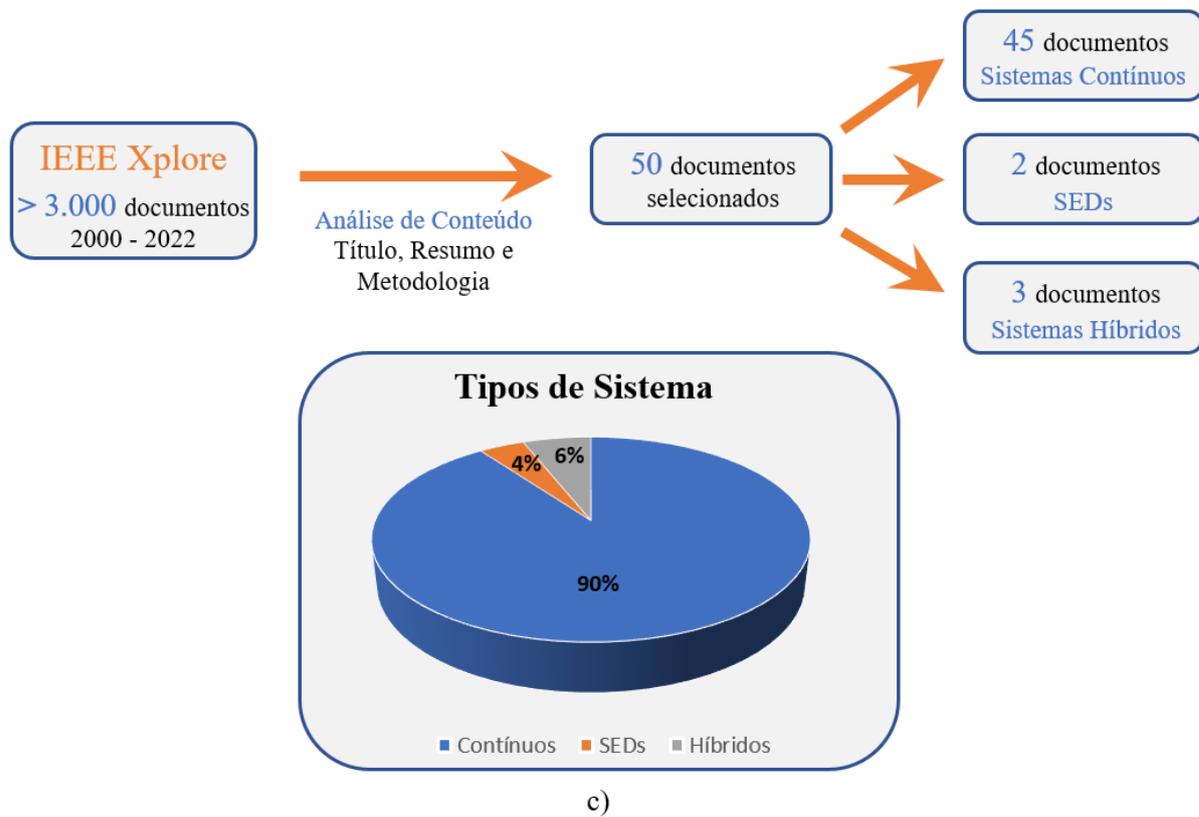
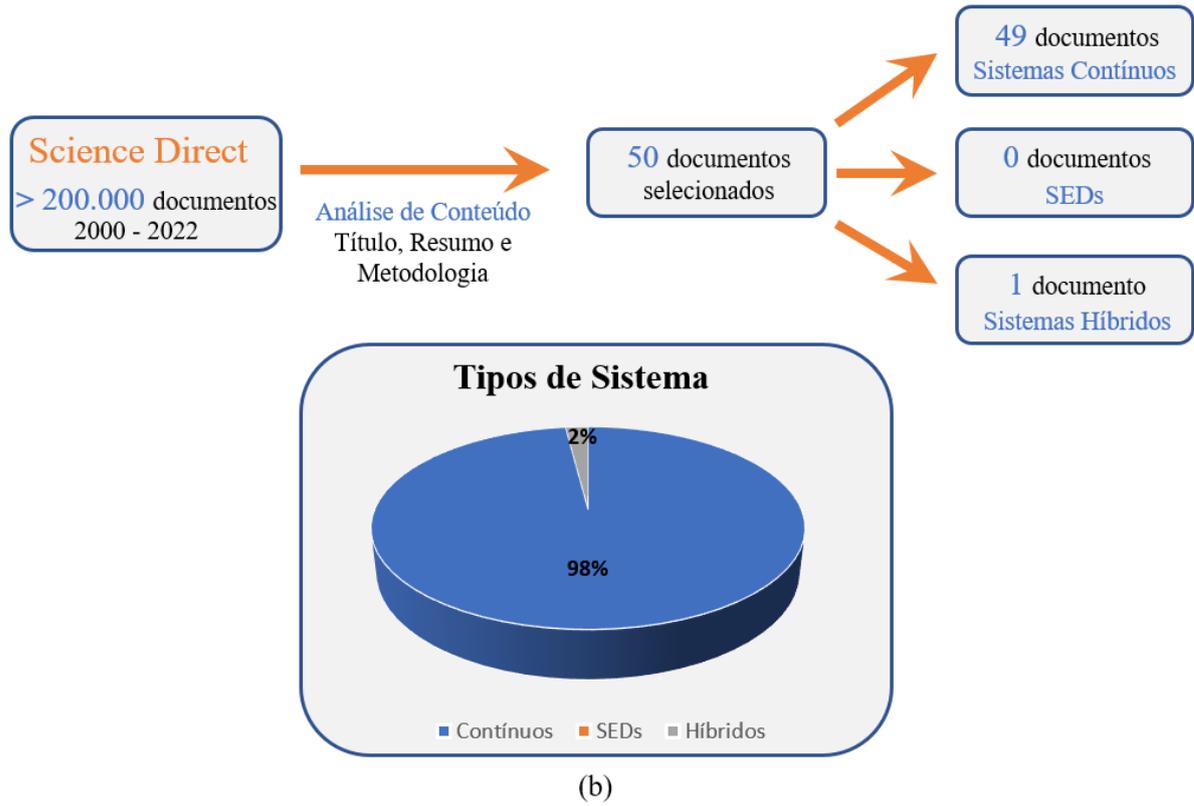
(sistemas contínuos, SEDs e sistemas híbridos). No que diz respeito a questão qualitativa, o conteúdo dos documentos científicos selecionados foi analisado e, havendo aderência com os objetivos propostos para este trabalho, como contribuições sobre a modelagem do SCV, assim como a aplicação do formalismo da Rede de Petri (RdP), foram utilizados como apoio bibliográfico para a elaboração do texto deste trabalho.

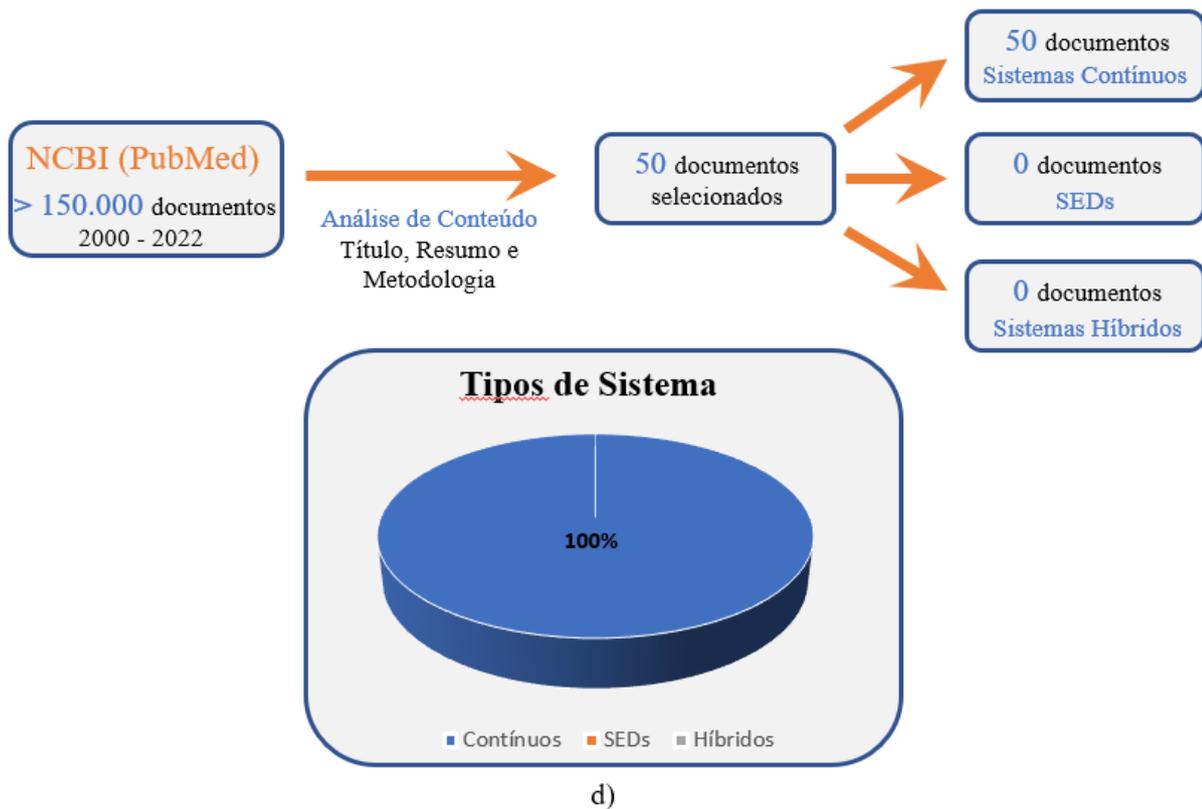
A Figura 14 apresenta os resultados do estudo bibliométrico para cada uma das ferramentas de busca utilizadas.

Figura 14: Resultados do estudo bibliométrico para as ferramentas de busca das seguintes bases de dados: (a) *Scopus*, (b) *Science Direct*, (c) *IEEE Xplore* e (d) *NCBI*.



Nota: A ferramenta de busca do *Scopus* encontrou documentos científicos apenas no período de 2014 a 2022.





Fonte: Elaborado pelo autor.

Este estudo bibliométrico revelou que em todas as ferramentas de busca utilizadas há uma predominância de documentos científicos que utilizam a abordagem de sistemas contínuos para a modelagem e estudo do SCV. Ressalta-se que ferramentas de busca de diferentes bases de dados encontraram alguns documentos científicos iguais. Apenas a ferramenta de busca *IEEE Xplore* encontrou dois documentos científicos que utilizam a abordagem de SEDs para a modelagem e estudo do SCV (PIROLO et al., 2009; RIBAGIN, CHAKAROV e ATANASSOV, 2012). Além disso, levando em consideração apenas a categoria de sistemas híbridos, destaca-se que no *Scopus* foram encontrados três documentos científicos, elaborados pelo autor deste trabalho; no *Science Direct* foi encontrado apenas um documento científico, elaborado pelo autor deste trabalho; no *IEEE Xplore* foram encontrados três documentos científicos, elaborados pelo autor deste trabalho; no *NCBI (PubMed)* não foi encontrado nenhum documento científico.

3.2 Classificação de Modelos do Sistema Cardiovascular

De acordo com os trabalhos analisados, durante décadas, pesquisadores buscam modelar o SCV de forma parcial ou total. O objetivo básico desses modelos é proporcionar uma melhor compreensão do funcionamento do SCV com um baixo custo financeiro e de forma não invasiva. Tais estudos consolidaram algumas formas de modelagem para este sistema, utilizando uma técnica específica e bem conhecida na área de Engenharia, conhecida como Dinâmica de Fluidos Computacional (*Computational Fluid Dynamics* - CFD). Os modelos de CFD disponíveis na literatura para estudos hemodinâmicos podem ser classificados em: modelo 0D, modelo 1D, modelo 2D e modelo 3D.

Modelo de Dimensão Zero (0D)

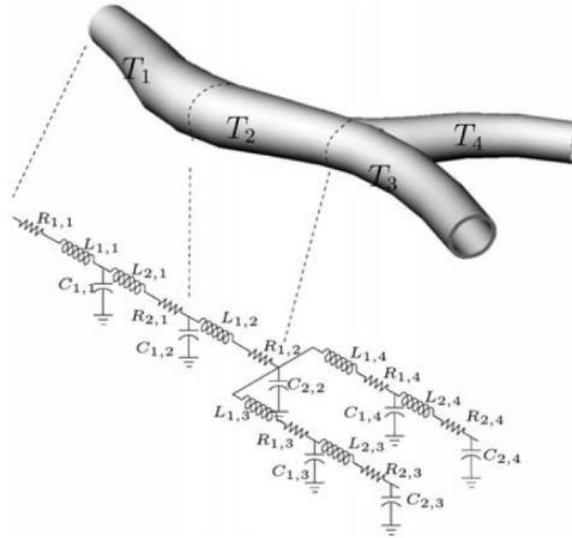
Os modelos de dimensão zero (modelo 0D), também conhecido como modelo de parâmetros agrupados, são uma abstração de ordem reduzida da realidade. Nestes modelos, supõe-se que não existe variação espacial de uma quantidade em nenhum compartimento individual do modelo. O sistema dentro de qualquer compartimento é descrito por uma série de equações diferenciais ordinárias, em função do tempo (HOSKINS, LAWFORDE e DOYLE, 2017).

De acordo com Hoskins, Lawford e Doyle (2017), os modelos 0D podem ser ferramentas poderosas para calcular e descrever interações no nível do sistema entre componentes, como por exemplo: a relação pressão-volume ventricular, relações de pressão sistólica-diastólica, gradientes de pressão temporal, débito cardíaco, frações de ejeção sanguínea, trabalho ventricular, entre outras.

No modelo 0D, usualmente, uma câmara do coração (átrio ou ventrículo) é visto como sendo uma elastância variável. Neste modelo, uma relação é descrita entre elastância, que é especificada em função do tempo, volume e pressão da câmara. O termo elastância descreve a contração ativa do coração. Os componentes vasculares 0D agrupam toda a inércia, resistência e complacência de uma porção da vasculatura em representações análogas a circuitos elétricos simples (HOSKINS, LAWFORDE e DOYLE, 2017).

De acordo com Formaggia, Quarteroni e Veneziani (2009) e Rahman e Haque (2012), um segmento de vaso sanguíneo pode ser rerepresentado por circuitos elétricos, utilizando resistores (R), indutores (L) e capacitores (C), como ilustrado na Figura 15.

Figura 15: Segmento de um vaso sanguíneo modelado com componentes de circuitos elétricos (RLC).



Fonte: Retirado de Formaggia, Quarteroni e Veneziani (2009).

A Tabela 1 apresenta a analogia entre as variáveis consideradas (GUL, 2016; MALATOS, RAPTOS e XENOS, 2016).

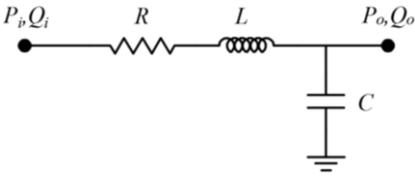
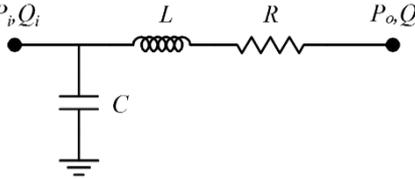
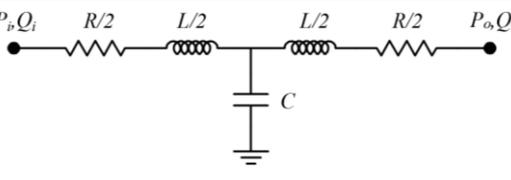
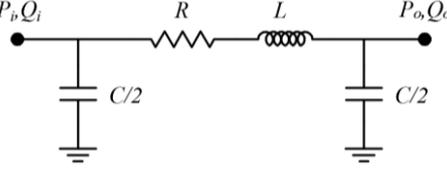
Tabela 1: Analogia entre elementos da dinâmica de fluidos, variáveis fisiológicas e sistemas elétricos.

Sistema Hidráulico	Variáveis Fisiológicas	Sistema Elétrico
Pressão	Pressão sanguínea (P)	Tensão (v)
Fluxo	Fluxo sanguíneo (Q)	Corrente (I)
Volume	Volume sanguíneo (V)	Carga (q)
Viscosidade	Resistência vascular (R)	Resistência (\mathcal{R})
Inércia	Inércia sanguínea (L)	Indutância (\mathcal{L})
Coefficiente de Elasticidade	Complacência (C)	Capacitância (\mathcal{C})

Fonte: Adaptado de Gul (2016).

Após uma revisão de configurações existentes para o modelo 0 D, Formaggia e Veneziani (2003) e Milisic e Quarteroni (2004) formalizaram quatro configurações apropriadas para a descrição de um segmento de vaso. As quatro configurações foram rotuladas como elemento de rede L, elemento de rede L invertido, elemento T e elemento π , conforme apresentado na Tabela 2. Cada uma delas é mais adequada para ser usada com combinações particulares de condições de contorno. Entre essas configurações, o elemento de rede L invertido usa o fluxo de entrada e a pressão de saída como condições de contorno e resolve a pressão de entrada e o fluxo de saída. Isso é consistente com a prática comum de usar o fluxo a montante e pressão a jusante como condições de contorno em estudos de dinâmica de fluidos computacional em 2D e 3D (SHI, LAWFORD e HOSE, 2011).

Tabela 2: Quatro configurações apropriadas para a descrição de um segmento de vaso.

Elemento de Rede	Modelo do Circuito	Condições de Contorno Correspondentes
Elemento L		Pressão P_i a montante e fluxo a jusante Q_o
Elemento L Invertido		Fluxo Q_i a montante e pressão a jusante P_o
Elemento T		Pressões P_i e P_o a montante e a jusante
Elemento π		Fluxos Q_i e Q_o a montante e a jusante

Fonte: Adaptado de Shi (2013).

Modelo Unidimensional (1D)

Conforme Hoskins, Lawford e Doyle (2017), os modelos unidimensionais (modelo 1D) são úteis para obter características da circulação e são particularmente úteis a jusante do coração. Eles são descritos por equações diferenciais parciais que relacionam a pressão e a componente axial da velocidade e suas derivadas espaciais e temporais. As equações do modelo 1D podem ser derivadas diretamente das equações tridimensionais (3D) completas de Navier-Stokes e representadas em coordenadas polares, assumindo a simetria dos eixos. As características dessas equações são estudadas em detalhes por Canic e Kim (2003), que mostram, por exemplo, que, se o raio do vaso é pequeno em relação a um comprimento característico, a pressão é constante sobre o raio do vaso. Os modelos 1D são, particularmente, úteis para obter a transmissão de ondas no SCV sem o grande gasto computacional de um modelo 3D. A transmissão de ondas decorre da elasticidade dos vasos e de sua capacidade de armazenar fluidos à medida que são pressurizados (SHI, LAWFORDE HOSE, 2011; SAFAEI et al., 2016; HOSKINS, LAWFORDE DOYLE, 2017).

O modelo 1D é frequentemente utilizado no estudo da transmissão de pulsos de onda, com o objetivo de revelar mudanças na pressão e no fluxo sanguíneos ao longo dos vasos sanguíneos. Um exemplo da aplicação deste modelo para a fisiologia da circulação pulmonar é apresentado por Qureshi *et al.* (2014). Enquanto uma revisão abrangente de modelos 1D é descrita por Van de Vosse e Stergiopoulos (2011).

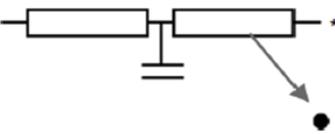
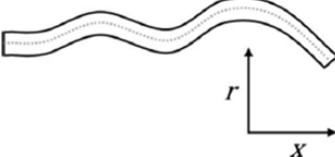
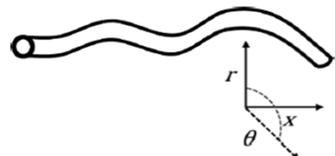
Modelo Bidimensional (2D) e Tridimensional (3D)

O modelo bidimensional (2D) e tridimensional (3D), da categoria dos modelos de parâmetros distribuídos, buscam reproduzir certas características de uma forma mais detalhada do que os outros modelos. Estes modelos consideram estudos da dinâmica computacional de fluidos, ou seja, há recursos para estudar variações nos parâmetros do fluxo sanguíneo, como a velocidade, pressão e propriedades da parede dos vasos, os quais não são possíveis nos outros modelos. Entretanto, a análise destes modelos (2D/3D) requerem um significativo poder e tempo computacional, devido à quantidade de detalhes que resultam em equações diferenciais parciais complexas, tornando muito difícil, na prática, o estudo do SCV inteiro (SHI, LAWFORD e HOSE, 2011; SAFAEI *et al.*, 2016; HOSKINS, LAWFORD e DOYLE, 2017).

Os modelos 3D visam incorporar a geometria 3D. Um modelo 3D requer uma geometria, que pode ser criada usando um *software* de desenho assistido por computador (CAD) ou pode ser obtida a partir de imagens de exames médicos. Para o coração, artérias e veias maiores, geralmente, supõe-se que o sangue seja um fluido contínuo, ignorando sua composição microscópica e incompressível. Sob essas condições, existem duas equações governantes que descrevem com precisão a variação da pressão e da velocidade em todo o domínio, dadas as propriedades do material e as condições de contorno. A primeira equação é baseada na conservação de massa, enquanto a segunda equação é baseada na conservação do momento (SHI, LAWFORD e HOSE, 2011; SAFAEI *et al.*, 2016; HOSKINS, LAWFORD e DOYLE, 2017).

A Tabela 3 apresenta um resumo das abordagens de CFD para a modelagem do SCV.

Tabela 3: Resumo de características dos tipos de modelos de CFD utilizados na modelagem do SCV.

Modelo	Representação	Aplicação do CFD	Tempo de Solução
0D		Sem dimensão espacial. É apropriado para estudar a distribuição global da pressão, vazão e volume sanguíneo, para condições fisiológicas específicas.	Solução imediata
1D		O efeito do transporte de ondas é facilmente representado e descreve a variação da velocidade do fluxo sanguíneo através do comprimento do vaso sanguíneo.	Segundos (estático) Minutos (transiente)
2D		Esta abordagem é apropriada para utilizar quando são solicitadas alterações radiais da velocidade do fluxo sanguíneo, em um vaso com simetria axial.	Segundos (estático) Minutos (transiente)
3D		Esta abordagem é utilizada para uma descrição complexa do fluxo e da pressão sanguínea em bifurcações, bem como de propriedades dos vasos sanguíneos, através de válvulas cardíacas, átrios, ventrículos, entre outros elementos do sistema.	Minutos (estado estacionário) Horas (transiente)

Fonte: Adaptado de Morris et al. (2016).

3.3 Benefícios e Dificuldades da Modelagem do SCV com a CFD

De acordo com Morris et al. (2016), os modelos de CFD têm sido usados na medicina para investigar a fisiologia cardiovascular e calcular parâmetros que são de difícil acesso, como as medidas de resistência de pequenos vasos sanguíneos.

A modelagem do SCV com CFD permite a investigação de campos de pressão e fluxo sanguíneos em uma resolução temporal e espacial inatingível por qualquer metodologia clínica. O pós-processamento fornece dados adicionais, gerando novas ideias sobre os processos da fisiologia e de doenças neste sistema. Por exemplo, além de ser invasivo, é difícil medir a tensão de cisalhamento⁴ da parede arterial, o qual é um fator chave no desenvolvimento da aterosclerose⁵ e reestenose⁶. Entretanto, os modelos de CFD podem calcular a tensão de

⁴ O gradiente de velocidade próximo à parede do vaso sanguíneo determina a sua **tensão de cisalhamento** (*shear stress*). Essa força tende a dispor o endotélio e as camadas internas das artérias na direção do fluxo sanguíneo.

⁵ **Aterosclerose** é uma doença que acomete artérias de calibre grande e intermediário, resultante de múltiplas respostas celulares e moleculares específicas que geram obstrução arterial (GUYTON e HALL, 2011).

⁶ **Reestenose** é a recorrência de um estreitamento anormal de um vaso sanguíneo ou órgão (GUYTON e HALL, 2011).

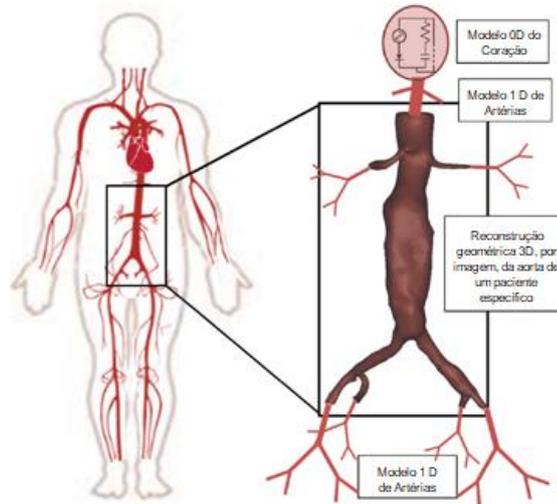
cisalhamento e mapear sua distribuição espacial. Este recurso estabelece a ligação entre distúrbios hemodinâmicos e aterogênese⁷, explicando a deposição preferencial de placa aterosclerótica em curvas arteriais e regiões de bifurcação (SHI, LAWFORD e HOSE, 2011; SAFAEI et al., 2016; MORRIS et al., 2016; HOSKINS, LAWFORD e DOYLE, 2017).

A precisão do modelo é determinada pelo tipo de modelo utilizado. Para aplicações de CFD, não está claro quão detalhados os dados clínicos precisam ser em termos de geometria (segmentos de imagens médicas) e parametrização (variabilidade descrita pelo modelo e ajuste de condições específicas do paciente). Desta forma, melhorias nos algoritmos para a geração e registro de imagens, bem como a segmentação dos vasos, devem aumentar a precisão dos modelos. Além disso, a parametrização do modelo é mais desafiadora, pois requer conhecimento detalhado das métricas fisiológicas nas circulações, que podem ser inacessíveis e variáveis em condições normais de saúde ou com algum tipo de doença cardiovascular. É necessária uma compreensão mais aprofundada da importância relativa dos parâmetros fisiológicos para determinar aqueles que são mais influentes e aqueles que podem ser assumidos ou calculados. Isso permite que a complexidade do modelo seja simplificada, equilibrando o custo computacional com a precisão (SHI, LAWFORD e HOSE, 2011; SAFAEI et al., 2016; MORRIS et al., 2016; HOSKINS, LAWFORD e DOYLE, 2017).

Outra categoria para a modelagem do SCV são os modelos multiescala, onde os modelos 0D são acoplados com modelos 1D, 2D e/ou 3D para formar representações completas do SCV. Neste tipo de modelagem, a hemodinâmica local de um órgão ou região de interesse é modelada, de forma detalhada, com o modelo 3D, enquanto as condições de contorno para este domínio são fornecidas por modelos 0D e/ou 1D acoplados ou não. A motivação para o desenvolvimento de modelos multiescala é o elevado custo computacional envolvido na solução da hemodinâmica completamente no espaço 3D (SHI, LAWFORD e HOSE, 2011; MALATOS, RAPTIS e XENOS, 2016). Desta forma, apenas uma região específica é estudada com um maior detalhamento (modelo 3D). A Figura 16 apresenta um modelo do SCV utilizando a modelagem multiescala.

⁷A disfunção endotelial (alteração do relaxamento vascular) é um dos primeiros estágios da **aterogênese**, precedendo a ocorrência da formação da lesão aterosclerótica (GUYTON e HALL, 2011).

Figura 16: Representação esquemática da modelagem multiescala, onde o coração é representado com o modelo 0D, as artérias são representadas com o modelo 1D e a aorta é representada com o modelo 3D.



Fonte: Adaptado de Malatos, Raptis e Xenos (2016).

A seleção da dimensão apropriada na representação de um modelo do SCV (0D a 3D ou multiescala) depende dos objetivos e da precisão exigida do estudo. Por outro lado, também existem dificuldades associadas à modelagem do SCV aplicando os modelos de CFD (MORRIS et al., 2016; MALATOS, RAPTIS e XENOS, 2016; OBRIST e TENGG-KOBLIGK, 2022), dentre elas:

- A formulação de modelos para um leito vascular grande e complexo;
- O grande custo computacional para resolução de modelos do SCV de dimensão 2D e 3D;
- A imprecisão e falta de confiabilidade nas saídas do modelo, causadas por fatores de entrada (parâmetros do modelo, condições iniciais e de contorno, entre outras);
- As dificuldades em definir os valores para os parâmetros do modelo 0D, como: natureza invasiva de muitas das medições; acesso restrito aos locais de medição necessários, devido à configuração anatômica; dificuldades práticas na orientação das sondas de fluxo (particularmente invasivas); dificuldades na sincronização dos dados de pressão e fluxo (particularmente quando não são medidos simultaneamente); precisão limitada nos sensores de pressão / fluxo, os quais contribuem para a precisão dos parâmetros do modelo (SHI, LAWFOORD e HOSE, 2011);
- A seleção ou estimativa dos parâmetros para a construção de um modelo do SCV específico do paciente, ou seja, desenvolvimento de um gêmeo digital;
- A representação de elementos do SCV e/ou ocorrência de eventos (por exemplo doenças cardiovasculares) de natureza discreta integrados com o funcionamento contínuo do SCV.

3.4 Metodologia

A partir da seção 3.2, verifica-se que, devido a sua versatilidade, os modelos OD são amplamente utilizados em várias áreas de estudos cardiovasculares, desde pesquisas básicas em fisiologia cardiovascular até a análise de projetos de dispositivos e/ou órgãos artificiais cardiovasculares, como o DAV, à medida que este tipo de modelo possui um baixo custo computacional e é eficaz na modelagem deste sistema. Neste tipo de modelo, a variação contínua das variáveis do estado hemodinâmico é representada por um número finito de variáveis, definidas em segmentos vasculares específicos. Embora o modelo considere uma resolução espacial mais baixa em relação aos outros casos, ainda é útil e efetivo para avaliar o desempenho geral de todo o SCV ou subsistemas (SHI, LAWFORD e HOSE, 2011).

Desta forma, o modelo OD foi utilizado para obtenção das equações diferenciais ordinárias (EDOs) que representam a dinâmica da parte relativa às variáveis contínuas do SCV, visto que os modelos de maior resolução necessitam de um custo computacional significativo, devido a quantidade de detalhes dos modelos, o que resultam em equações diferenciais parciais complexas. Esta questão impacta diretamente no desenvolvimento de novas ferramentas computacionais que sejam rápidas em seu processamento, como por exemplo os simuladores com realidade virtual, para atender o cenário da Saúde 4.0. Portanto, as EDOs obtidas com o modelo OD são usadas para sistematizar e desenvolver o modelo do SCV com a abordagem de sistemas híbridos, por meio da aplicação do formalismo da Rede de Petri Híbrida Diferencial (RdPHD).

3.4.1 Dinâmica da Circulação Sanguínea

A dinâmica da circulação sanguínea pelo SCV, também conhecida como hemodinâmica, é influenciada, basicamente, por três variáveis: pressão sanguínea, fluxo sanguíneo e resistência vascular.

O fluxo sanguíneo (Q) é a quantidade (volume) de sangue que se desloca por uma região do corpo ou por todo o SCV, em um determinado período. Embora o fluxo total de sangue seja determinado pelo débito cardíaco, o fluxo de sangue em áreas específicas do corpo pode variar em um determinado período. Por exemplo, os órgãos necessitam de um volume de sangue diferente, de um momento para outro, a fim de suprir as suas necessidades. Para isso acontecer, o fluxo sanguíneo é regulado por meio de contrações e relaxamentos do músculo liso dentro das paredes dos vasos, por meio de mecanismos de controle (GUYTON e HALL, 2011).

A pressão sanguínea, também chamada de gradiente de pressão (ΔP), é a força que o sangue exerce contra a parede de um vaso sanguíneo, dividida pela área deste vaso. Devido à atividade cardíaca, a pressão é maior no trecho de qualquer artéria que fica próxima ao coração. O sangue bombeado pelo coração flui da região de alta pressão da circulação sistêmica para a de baixa pressão. Por efeito da resistência vascular, a pressão arterial diminui à medida que aumenta a distância ao coração (GUYTON e HALL, 2011). De maneira oposta, observa-se que a pressão venosa diminui continuamente da periferia em direção ao coração.

Ressalta-se que o termo utilizado, pressão sanguínea, inclui os casos das circulações arterial e venosa. Além disso, como as veias não têm músculo, elas são atuadas por outros músculos do corpo que as comprimem, ajudando a impelir o sangue venoso.

A resistência vascular (R) é a oposição ao fluxo sanguíneo, resultante do atrito que se desenvolve à medida que o sangue passa pelos vasos sanguíneos. Esta resistência é afetada por três parâmetros: viscosidade do sangue, raio do vaso e comprimento do vaso (GUYTON e HALL, 2011).

A equação que governa o movimento de um fluido dentro de um tubo é conhecida como equação de Poiseuille. Ela leva em consideração a viscosidade, embora ela seja válida apenas para o escoamento laminar. Deste modo, o sangue fluindo através dos vasos sanguíneos não é exatamente um escoamento laminar. Contudo, de acordo com Holmes et al. (2020), a aplicação da equação de Poiseuille nesta situação é considerada uma aproximação razoável. Esta equação é análoga a 1ª Lei de Ohm⁸ (sistemas elétricos) e é dada por:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}, \quad (2)$$

De acordo com Poiseuille, a resistência vascular, pode ser calculada por (HOLMES et al., 2020):

$$R = \frac{8l\mu}{\pi r^4}. \quad (3)$$

A resistência vascular é diretamente proporcional ao comprimento do vaso (l) e à viscosidade do sangue (μ), e inversamente proporcional ao raio do vaso (r) elevado à quarta potência. Devido o raio estar elevado à quarta potência, pequenas alterações no raio do vaso

⁸ A 1ª Lei de Ohm ($v = R \cdot I$) diz que a diferença de potencial (v) entre dois pontos de uma resistência (R) é proporcional à corrente elétrica (I) estabelecida nela (NILSSON e RIEDEL, 2009).

levam a grandes alterações na resistência vascular. Desta forma, o fluxo sanguíneo no SCV ocorre quando a resistência vascular é vencida (GUL, 2016; PETER, NOURY e CERNY, 2018).

Substituindo a eq. (3) na eq. (2), obtém-se (HOLMES et al., 2020):

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8l\mu}. \quad (4)$$

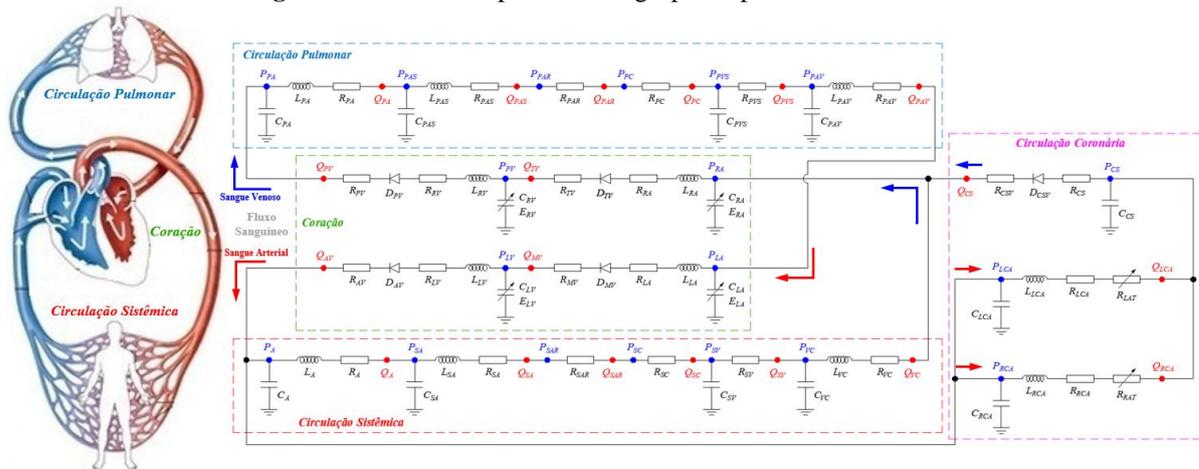
3.4.2 Identificação de Elementos do Sistema Cardiovascular Humano

Segundo Guyton e Hall (2011) e Tortora e Nielsen (2017), a circulação sanguínea humana pulsátil consiste em um coração acoplado a um vasto leito vascular, dividido em circulação sistêmica, pulmonar e coronária. Existem quatro válvulas cardíacas (mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar) nas câmaras cardíacas (átrios e ventrículos). As válvulas permitem que uma pequena quantidade de sangue volte para os átrios e ventrículos, esquerdo e direito, antes do seu fechamento total. Quando a pressão do átrio esquerdo (*LA*) excede a pressão do ventrículo esquerdo (*LV*), a válvula mitral (*MV*) se abre e o ventrículo esquerdo é preenchido com sangue. Depois disso, quando a pressão ventricular esquerda excede a pressão aórtica, a válvula aórtica (*AV*) se abre e o sangue flui através da circulação sistêmica, passando pela aorta (*A*), artérias sistêmicas (*SA*), arteríolas sistêmicas (*SAR*), capilares sistêmicos (*SC*), veias sistêmicas (*SV*) e veia cava (*VC*). A veia cava devolve o sangue ao átrio direito (*RA*). Em seguida, quando a pressão atrial direita excede a pressão ventricular direita, a válvula tricúspide (*TV*) se abre e o ventrículo direito (*RV*) é preenchido com sangue. Então, quando a pressão do ventrículo direito excede a pressão da artéria pulmonar, a válvula pulmonar (*PV*) se abre e o sangue flui por meio da circulação pulmonar, passando pela artéria pulmonar (*PA*), artérias pulmonares (*PAS*), arteríolas pulmonares (*PAR*), capilares pulmonares (*PC*), veias pulmonares (*PVS*) e veia pulmonar (*PAV*), retornando ao átrio esquerdo e iniciando um novo ciclo.

Além disso, para manter o funcionamento do coração, esse órgão possui uma rede própria de vasos sanguíneos, conhecida como circulação coronária ou coronariana. De forma simplificada, uma pequena parcela do sangue que passa pela aorta flui para duas artérias coronárias, direita (*RCA*) e esquerda (*LCA*), irrigando o coração e, em seguida, o sangue retorna por uma veia, conhecida como seio coronário (*CS*), em direção ao átrio direito (GUYTON e HALL 2011; TORTORA e NIELSEN, 2017). Entretanto, havendo a ocorrência de aterosclerose ou trombose nas artérias coronárias, este evento pode ser representado por uma resistência variável (R_{AT}).

O desenvolvimento do modelo completo de parâmetros agrupados para o SCV humano foi baseado em trabalhos correlatos publicados, como em Korakianitis e Shi (2006), Blanco e Feijóo (2010) e Naik e Bhathawala (2017), utilizando o elemento de rede L invertido, devido às condições de contorno específicas para representar os elementos considerados do SCV, conforme apresentado na Figura 17. Além disso, os pontos em azul e vermelho, nesta Figura, indicam as localizações para aferição das pressões e fluxos sanguíneos, respectivamente.

Figura 17: Modelo de parâmetros agrupados para o SCV humano.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Destaca-se que as veias profundas, localizadas nos músculos e ao longo dos ossos, têm o papel fundamental na propulsão de sangue para o coração. Elas possuem válvulas de sentido único, ou seja, evitam que o sangue retroceda. Em regiões mais afastadas do coração, como as pernas, o sangue só consegue retornar ao coração devido a compressão que os músculos realizam nas veias, ajudando a impulsionar o sangue para o coração (GUYTON e HALL 2011; TORTORA e NIELSEN, 2017). No contexto deste trabalho, levando em consideração as simplificações dos segmentos de vasos sanguíneos, as válvulas das veias não foram modeladas, exceto a válvula do seio coronário, visto que parte do sangue, que retorna através da veia cava para o átrio direito, pode ser direcionado no sentido de contrafluxo no seio coronário. Desta forma, esta válvula impede este contrafluxo.

3.4.2.1 Modelagem Matemática do Coração utilizando a Abordagem 0D

De acordo com Ferreira et al. (2005), as propriedades contráteis cardíacas dos átrios e ventrículos são assumidas como sendo funções de elastância variáveis no tempo, representadas

por capacitores variáveis (C). A relação entre a pressão da cavidade ventricular esquerda (P_{LV}) e o volume ventricular (V_{LV}) é descrita por (FERREIRA et al., 2005; NOREEN et al., 2022):

$$P_{LV} = E_{LV}(t)(V_{LV} - V_{LV_0}), \quad (5)$$

onde V_{LV_0} representa o volume do ventrículo esquerdo na pressão zero. A função de elastância $E(t)$ é dada por (FERREIRA et al., 2005):

$$E(t) = (E_{max} - E_{min})E_n(t_n) + E_{min}, \quad (6)$$

onde $E_n(t_n)$ é chamada de função de *double hill* (FERREIRA et al., 2005) e é dada por:

$$E_n(t_n) = 1,55 \left[\frac{\left(\frac{t_n}{0,7}\right)^{1,9}}{1 + \left(\frac{t_n}{0,7}\right)^{1,9}} \right] \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{t_n}{1,17}\right)^{21,9}} \right]. \quad (7)$$

Na eq. (6), $E_n(t_n)$ é a elastância normalizada variável no tempo, $t_n = t_{RS}/T_{max}$, $T_{max} = 0,2 + 0,15t_c$, t_c é o intervalo do ciclo cardíaco, ou seja, $t_c = 60/FC$, em que a FC é a frequência cardíaca. t_{RS} representa uma onda que realiza a repetição do ciclo da função de elastância. Esta onda tem a forma de dente de serra e, conforme demonstrações matemáticas apresentadas no Apêndice C, sua expressão é dada por:

$$t_{RS} = 0,5 + \sum_{n=1}^{50} \frac{1}{n\pi} \text{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right), \quad (8)$$

onde $K = \left(\frac{30}{FC} - 0,0035\right)$.

Observe que $E(t)$ é uma versão redimensionada de $E_n(t_n)$ e as constantes E_{max} e E_{min} estão relacionadas à relação de volume de pressão sistólica final (ESPVR) e à relação de volume de pressão diastólica final (EDPVR), respectivamente (FERREIRA et al., 2005).

A relação matemática entre a elastância dos átrios e ventrículos e a capacitância variável é dada por (FERREIRA et al., 2005):

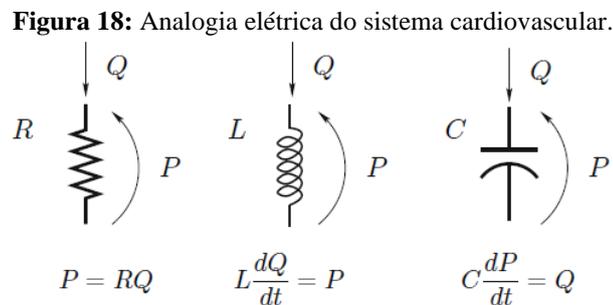
$$C(t) = \frac{1}{E(t)}, \quad (9)$$

O comportamento do ventrículo direito e dos átrios esquerdo e direito são modelados da mesma forma como descrito anteriormente. Entretanto, as câmaras possuem valores de parâmetros diferentes.

Ressalta-se que as válvulas do coração são representadas por diodos (D), os quais asseguram que o fluxo sanguíneo (análogo ao fluxo de corrente elétrica) terá apenas um sentido.

3.4.2.2 Modelagem Matemática do Leito Vascular utilizando a Abordagem 0D

Neste trabalho, a notação usada na analogia elétrica do SCV é a mesma adotada por Formaggia, Quarteroni e Veneziani (2009), conforme ilustrado na Figura 18.



Fonte: Retirado de Formaggia, Quarteroni e Veneziani (2009).

O Resistor (\mathcal{R}) representa a resistência vascular (R), conforme apresentado na seção 3.4.1.

O capacitor (\mathcal{C}) representa a complacência (C) de um vaso sanguíneo, ou seja, é a capacidade da parede de um vaso sanguíneo se expandir/distender e acomodar picos de fluxo sanguíneo sem aumentar a resistência ou a pressão sanguínea. Os vasos sanguíneos mais distensíveis são as veias, visto que a parede muscular das artérias é mais grossa, fazendo delas mais fortes e menos distensíveis. A complacência é proporcional ao raio do vaso elevado à terceira potência e pode ser calculada por (GUL, 2016; PETER, NOURY e CERNY, 2018):

$$C = \frac{3l\pi r^3}{2E_Y h}, \quad (10)$$

onde E_Y é o módulo de Young e h é a espessura da parede do vaso sanguíneo.

O indutor (\mathcal{L}) representa a inércia do sangue (L), que indica qualquer alteração no movimento do sangue e representa a tendência do sangue de se mover com velocidade constante.

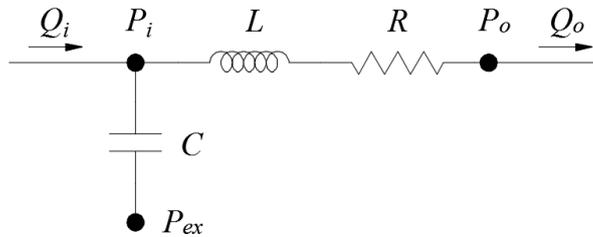
A inércia do sangue é inversamente proporcional ao raio do vaso elevado à segunda potência e pode ser calculada por (GUL, 2016; PETER, NOURY e CERNY, 2018):

$$L = \frac{l\rho}{\pi r^2}, \quad (11)$$

onde ρ é a densidade do sangue.

As equações governantes (12) e (13), associada a um segmento genérico e único de um vaso sanguíneo, são obtidas pela análise do circuito elétrico da Figura 19 (BLANCO e FEIJÓO, 2010).

Figura 19: Segmento único de um vaso sanguíneo representado por um circuito elétrico.



Fonte: Adaptado de Blanco e Feijóo (2010).

$$L \frac{dQ_o}{dt} + RQ_o = P_i - P_o, \quad (12)$$

$$C \frac{d}{dt}(P_i - P_{ex}) = Q_i - Q_o, \quad (13)$$

onde P_i e P_o são as pressões de entrada e saída, respectivamente, P_{ex} é a pressão externa, como por exemplo, a pressão intratorácica durante uma respiração normal, Q_i e Q_o são os fluxos sanguíneos de entrada e saída, respectivamente.

Além disso, como o volume sanguíneo é análogo à quantidade de carga elétrica e, que a intensidade da corrente elétrica (I) pode ser obtida aplicando a derivada de primeira ordem da quantidade de carga (q) em função do tempo ($I = dq/dt$), o volume de sangue de uma região específica, em um dado período de tempo, pode ser obtido pela eq. (14):

$$\frac{dV}{dt} = Q_i - Q_o. \quad (14)$$

3.4.2.3 Modelagem Matemática do Sistema Cardiovascular utilizando a Abordagem 0D

O modelo matemático de parâmetros agrupados, para os elementos considerados no SCV deste trabalho, é composto por um conjunto de EDOs, as quais são semelhantes e descritas por outros autores, como Korakianitis e Shi (2006), Blanco e Feijóo (2010), Shi (2013), Naik e Bhathawala (2017), sendo apresentadas a seguir.

a) Coração

- Átrio Esquerdo:

$$\begin{cases} \frac{dQ_{MV}}{dt} = \frac{P_{LA} - P_{LV} - (R_{LA} + R_{MV})Q_{MV}}{L_{LA}}, & \text{válvula mitral aberta} \\ Q_{MV} = 0 & \text{, válvula mitral fechada} \end{cases}, \quad (15)$$

$$P_{LA} = E_{LA}(t)(V_{LA} - V_{LA_0}), \quad (16)$$

$$\frac{dV_{LA}}{dt} = Q_{PAV} - Q_{MV}. \quad (17)$$

- Ventrículo Esquerdo:

$$\begin{cases} \frac{dQ_{AV}}{dt} = \frac{P_{LV} - P_A - (R_{LV} + R_{AV})Q_{AV}}{L_{LV}}, & \text{válvula aórtica aberta} \\ Q_{AV} = 0 & \text{, válvula aórtica fechada} \end{cases}, \quad (18)$$

$$P_{LV} = E_{LV}(t)(V_{LV} - V_{LV_0}), \quad (5)$$

$$\frac{dV_{LV}}{dt} = Q_{MV} - Q_{AV}. \quad (19)$$

- Átrio Direito:

$$\begin{cases} \frac{dQ_{TV}}{dt} = \frac{P_{RA} - P_{RV} - (R_{RA} + R_{TV})Q_{TV}}{L_{RA}}, & \text{válvula tricúspide aberta} \\ Q_{TV} = 0 & \text{, válvula tricúspide fechada} \end{cases}, \quad (20)$$

$$P_{RA} = E_{RA}(t)(V_{RA} - V_{RA_0}), \quad (21)$$

$$\frac{dV_{RA}}{dt} = Q_{VC} - Q_{TV}. \quad (22)$$

- Ventrículo Direito:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ_{PV}}{dt} = \frac{P_{RV} - P_{PA} - (R_{RV} + R_{PV})Q_{PV}}{L_{RV}}, \text{ válvula pulmonar aberta} \\ Q_{PV} = 0, \text{ válvula pulmonar fechada} \end{array} \right., \quad (23)$$

$$P_{RV} = E_{RV}(t)(V_{RV} - V_{RV_0}), \quad (24)$$

$$\frac{dV_{RV}}{dt} = Q_{TV} - Q_{PV}. \quad (25)$$

b) Circulação Sistêmica

- Aorta:

$$\frac{dP_A}{dt} = \frac{Q_{AV} - Q_A}{C_A}, \quad (26)$$

$$\frac{dQ_A}{dt} = \frac{P_A - P_{SA} - (R_A + R_{AT})Q_A}{L_A}, \quad (27)$$

$$\frac{dV_A}{dt} = Q_A. \quad (28)$$

- Artérias Sistêmicas:

$$\frac{dP_{SA}}{dt} = \frac{Q_A - Q_{SA}}{C_{SA}}, \quad (29)$$

$$\frac{dQ_{SA}}{dt} = \frac{P_{SA} - P_{SV} - (R_{SA} + R_{SAR} + R_{SC})Q_{SA}}{L_{SA}}, \quad (30)$$

$$\frac{dV_{SA+SAR+SC}}{dt} = Q_A - Q_{SA}. \quad (31)$$

- Arteriolas e Capilares Sistêmicos:

Artérias e capilares sistêmicos são considerados resistências puras. Como os resistores estão conectados em série, o valor da corrente elétrica em cada resistor será igual, conforme disposto na propriedade da associação de resistores (NILSSON e RIEDEL, 2009). Desta forma, por analogia, as artérias, arteriolas e capilares sistêmicos possuem o mesmo fluxo sanguíneo.

$$Q_{SAR} = Q_{SC} = Q_{SA}, \quad (32)$$

$$P_{SAR} = Q_{SAR} \cdot (R_{SAR} + R_{SC}), \quad (33)$$

$$P_{SC} = Q_{SC} \cdot R_{SC}. \quad (34)$$

- Veias Sistêmicas:

$$\frac{dP_{SV}}{dt} = \frac{Q_{SC} - Q_{SV}}{C_{SV}}, \quad (35)$$

$$Q_{SV} = \frac{P_{SV} - P_{VC}}{R_{SV}}, \quad (36)$$

$$\frac{dV_{SV}}{dt} = Q_{SC} - Q_{SV}. \quad (37)$$

- Veia Cava:

$$\frac{dP_{VC}}{dt} = \frac{Q_{SV} - Q_{VC}}{C_{VC}}, \quad (38)$$

$$\frac{dQ_{VC}}{dt} = \frac{P_{VC} - P_{RA} - R_{VC}Q_{VC}}{L_{VC}}, \quad (39)$$

$$\frac{dV_{VC}}{dt} = Q_{SV} - Q_{VC}. \quad (40)$$

c) Circulação Pulmonar

- Artéria Pulmonar:

$$\frac{dP_{PA}}{dt} = \frac{Q_{PV} - Q_{PA}}{C_{PA}}, \quad (41)$$

$$\frac{dQ_{PA}}{dt} = \frac{P_{PA} - P_{PAS} - R_{PA}Q_{PA}}{L_{PA}}, \quad (42)$$

$$\frac{dV_{PA}}{dt} = Q_{PA}. \quad (43)$$

- Artérias Pulmonares:

$$\frac{dP_{PAS}}{dt} = \frac{Q_{PA} - Q_{PAS}}{C_{PAS}}, \quad (44)$$

$$\frac{dQ_{PAS}}{dt} = \frac{P_{PAS} - P_{PVS} - (R_{PAS} + R_{PAR} + R_{PC})Q_{PAS}}{L_{PAS}}, \quad (45)$$

$$\frac{dV_{PAS+PAR+PC}}{dt} = Q_{PA} - Q_{PAS}. \quad (46)$$

- Arteríolas e Capilares Pulmonares:

Artérias e capilares pulmonares são considerados resistências puras. Como os resistores estão conectados em série, o valor da corrente elétrica em cada resistor será igual, conforme disposto na propriedade da associação de resistores (NILSSON e RIEDEL, 2009). Desta forma, por analogia, as artérias, arteríolas e capilares pulmonares têm o mesmo fluxo sanguíneo.

$$Q_{PAR} = Q_{PC} = Q_{PAS}, \quad (47)$$

$$P_{PAR} = Q_{PAR} \cdot (R_{PAR} + R_{PC}), \quad (48)$$

$$P_{PC} = Q_{PC} \cdot R_{PC}. \quad (49)$$

- Veias Pulmonares:

$$\frac{dP_{PVS}}{dt} = \frac{Q_{PC} - Q_{PVS}}{C_{PVS}}, \quad (50)$$

$$Q_{PVS} = \frac{P_{PVS} - P_{PAV}}{R_{PVS}}, \quad (51)$$

$$\frac{dV_{PVS}}{dt} = Q_{PC} - Q_{PVS}. \quad (52)$$

- Veia Pulmonar:

$$\frac{dP_{PAV}}{dt} = \frac{Q_{PVS} - Q_{PAV}}{C_{PAV}}, \quad (53)$$

$$\frac{dQ_{PAV}}{dt} = \frac{P_{PAV} - P_{LA} - R_{PAV}Q_{PAV}}{L_{PAV}}, \quad (54)$$

$$\frac{dV_{PAV}}{dt} = Q_{PVS} - Q_{PAV}. \quad (55)$$

d) Circulação Coronária

- Artéria Coronária Esquerda:

$$\frac{dP_{LCA}}{dt} = \frac{Q_A - Q_{LCA}}{C_{LCA}}, \quad (56)$$

$$\frac{dQ_{LCA}}{dt} = \frac{P_{LCA} - P_{CS} - (R_{LCA} + R_{LAT})Q_{LCA}}{L_{LCA}}, \quad (57)$$

$$\frac{dV_{LCA}}{dt} = Q_{LCA}. \quad (58)$$

- Artéria Coronária Direita:

$$\frac{dP_{RCA}}{dt} = \frac{Q_A - Q_{RCA}}{C_{RCA}}, \quad (59)$$

$$\frac{dQ_{RCA}}{dt} = \frac{P_{RCA} - P_{CS} - (R_{RCA} + R_{RAT})Q_{RCA}}{L_{RCA}}, \quad (60)$$

$$\frac{dV_{RCA}}{dt} = Q_{RCA}. \quad (61)$$

- Seio Coronário:

$$\frac{dP_{CS}}{dt} = \frac{(Q_{LCA} + Q_{RCA}) - Q_{CS}}{C_{LCA}}, \quad (62)$$

$$Q_{CS} = \frac{P_{CS} - P_{RA}}{R_{CS}}, \quad (63)$$

$$\frac{dV_{CS}}{dt} = (Q_{LCA} + Q_{RCA}) - Q_{CS}. \quad (64)$$

3.4.2.4 Valores dos Parâmetros para o modelo do Sistema Cardiovascular utilizando a Abordagem 0D

Os valores dos parâmetros para o modelo matemático 0D desenvolvido (Figura 16) são derivados de trabalhos correlatos publicados, como por exemplo Korakianitis e Shi (2006), Carvalho (2012) e Shi (2013), e ajustados, por meio de simulações numéricas, para este trabalho, a fim de que os resultados das variáveis hemodinâmicas fossem consistentes com

dados da literatura médica e/ou trabalhos correlatos, visto que neste modelo são representados uma maior quantidade de vasos sanguíneos, em relação a outros trabalhos correlatos. As Tabelas 4, 5 e 6 apresentam os valores destes parâmetros.

Tabela 4: Valores dos parâmetros para os vasos sanguíneos.

Circulação	Parâmetro	Valor	Unidade
Sistêmica	C_A	0,035	ml/mmHg
	L_A	0,00001	mmHg.s/ml
	R_A	0,045	mmHg.s ² /ml
	C_{SA}	1,40	ml/mmHg
	L_{SA}	0,002	mmHg.s/ml
	R_{SA}	0,35	mmHg.s ² /ml
	R_{SAR}	0,40	mmHg.s ² /ml
	R_{SC}	0,45	mmHg.s ² /ml
	C_{SV}	20	ml/mmHg
	R_{SV}	0,01	mmHg.s ² /ml
	C_{VC}	9	ml/mmHg
	L_{VC}	0,01	mmHg.s/ml
	R_{VC}	0,009	mmHg.s ² /ml
	Pulmonar	C_{PA}	0,18
L_{PA}		0,00001	mmHg.s/ml
R_{PA}		0,025	mmHg.s ² /ml
C_{PAS}		3,5	ml/mmHg
L_{PAS}		0,0017	mmHg.s/ml
R_{PAS}		0,044	mmHg.s ² /ml
R_{PAR}		0,07	mmHg.s ² /ml
R_{PC}		0,11	mmHg.s ² /ml
C_{PVS}		20	ml/mmHg
R_{PVS}		0,004	mmHg.s ² /ml
C_{PAV}		10	ml/mmHg
L_{PAV}		0,01	mmHg.s/ml
R_{PAV}		0,002	mmHg.s ² /ml
Coronária		C_{LCA}	0,0000001
	L_{LCA}	0,0001	mmHg.s/ml
	R_{LCA}	100	mmHg.s ² /ml
	R_{LAT}	0 (min) ou 10.000 (max)	mmHg.s ² /ml
	C_{RCA}	0,0000001	ml/mmHg
	L_{RCA}	0,0001	mmHg.s/ml
	R_{RCA}	100	mmHg.s ² /ml
	R_{RAT}	0 (min) ou 10.000 (max)	mmHg.s ² /ml
	C_{CS}	0,5	ml/mmHg
	R_{CS}	0,01	mmHg.s ² /ml
R_{CSV}	0,007	mmHg.s ² /ml	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 5: Valores dos parâmetros para o coração.

Parte do Coração	Parâmetro	Valor	Unidade	
Esquerda	E_{LA_max} (Sístole)	0,35	mmHg/ml	
	E_{LA_min} (Diástole)	0,15	mmHg/ml	
	E_{LV_max}	2,50	mmHg/ml	
	E_{LV_min}	0,09	mmHg/ml	
	L_{LA}	0,00001	mmHg.s/ml	
	L_{LV}	0,00001	mmHg.s/ml	
	R_{AV}	0,001	mmHg.s ² /ml	
	R_{LA}	0,02	mmHg.s ² /ml	
	R_{LV}	0,0001	mmHg.s ² /ml	
	R_{MV}	0,007	mmHg.s ² /ml	
	V_{LA_0}	4	ml	
	$V_{LA,0}$	190	ml	
	V_{LV_0}	4	ml	
	$V_{LV,0}$	290	ml	
	Q_{MV_0}	400	ml/s	
	Q_{AV_0}	350	ml/s	
	Direita	E_{RA_max}	0,40	mmHg/ml
		E_{RA_min}	0,15	mmHg/ml
		E_{RV_max}	1,15	mmHg/ml
		E_{RV_min}	0,10	mmHg/ml
L_{RA}		0,00001	mmHg.s/ml	
L_{RV}		0,00001	mmHg.s/ml	
R_{PV}		0,001	mmHg.s ² /ml	
R_{RA}		0,02	mmHg.s ² /ml	
R_{RV}		0,0001	mmHg.s ² /ml	
R_{TV}		0,007	mmHg.s ² /ml	
V_{RA_0}		8	ml	
$V_{RA,0}$		190	ml	
V_{RV_0}		15	ml	
$V_{RV,0}$		290	ml	
Q_{TV_0}		400	ml/s	
Q_{PV_0}		350	ml/s	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os valores dos parâmetros das funções de elastância $E(t)$ foram definidos para obter períodos sistólicos e diastólicos em concordância com o perfil humano padrão de pressão, fluxo e volume sanguíneo, derivados da literatura e disponíveis em Guyton e Hall (2011), Noordergraaf (1978), Nichols, O'Rourke e Vlachopoulos (2011). O valor da elastância mínima (E_{min}) fornece o enchimento ventricular, enquanto os valores da elastância máxima (E_{max}) e da indutância (L) são definidos para obter as curvas de pressão e fluxo sanguíneo.

$V_{LA,0}$, $V_{LV,0}$, $V_{RA,0}$, $V_{RV,0}$, $Q_{MV,0}$, $Q_{AV,0}$, $Q_{TV,0}$ e $Q_{PV,0}$ representam os valores iniciais para o volume e fluxos sanguíneos dos átrios e ventrículos, esquerdo e direito.

De acordo com a Tabela 6, assumiu-se a frequência cardíaca (FC) com 70 bpm e o tempo de atraso (T_{atraso}) entre as contrações dos átrios e ventrículos com 0,59 segundos (KORAKIANITIS e SHI, 2006; SHI, 2013).

Tabela 6: Parâmetros adicionais.

Parâmetro	Valor	Unidade
FC	70	bpm
T_{atraso}	0,59	s

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4.3 Modelagem Matemática de um Eletrocardiograma

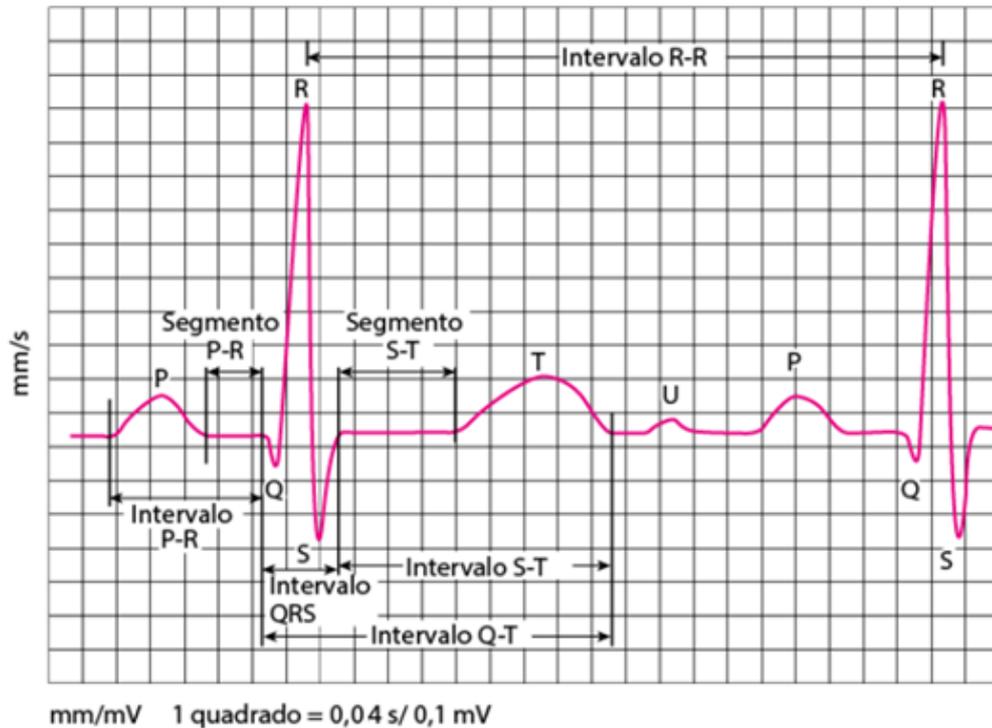
O Eletrocardiograma (ECG) é um exame que registra a atividade elétrica do músculo cardíaco. Para isso, é utilizado um equipamento conhecido como eletrocardiógrafo, o qual possui eletrodos que são fixados no tórax, nos ombros, no quadril ou pernas do paciente. Eles detectam os impulsos elétricos e expressam os batimentos cardíacos em forma de ondas que formam um traçado específico (VAN DE GRAAFF, 2003; GUYTON e HALL, 2011; ALGHATRIF e LINDSAY, 2012), como apresentado na Figura 20. É nesse traçado que se podem observar as chamadas ondas do ECG, que são comparadas com padrões específicos, considerados normais, para identificar possíveis cardiopatias, como: arritmias (taquicardia, bradicardia ou fora do ritmo cardíaco), infarto do miocárdio, entre outras (VAN DE GRAAFF, 2003; GUYTON e HALL, 2011; PARK et al. 2022).

Figura 20: Traçado considerado normal de um exame de ECG para uma pessoa em estado normal.



Fonte: Exame do autor.

A partir da Figura 20, verifica-se que as ondas de um ECG normal são periódicas. Deste modo, a Figura 21 apresenta em mais detalhes as características do pulso que se repete no ECG.

Figura 21: Características de um ECG normal.

Fonte: Adaptado de Gade, Shendage e Uplane (2012).

A onda *P* representa o início do batimento cardíaco, sendo marcado por um estímulo de contração (despolarização) dos átrios. O segmento *PR* representa a passagem do estímulo elétrico pelo nodo atrioventricular⁹. O intervalo *PR* representa o intervalo entre o início da onda *P* e início do complexo *QRS*. É um indicativo da velocidade de condução entre os átrios e os ventrículos e corresponde ao tempo de condução do impulso elétrico desde o nodo sinusal até os ventrículos. O complexo *QRS* é a despolarização dos ventrículos. O segmento *ST* representa um período de inatividade entre a despolarização e o início da repolarização ventricular. A onda *T* representa o relaxamento (repolarização) dos ventrículos, onde os músculos cardíacos voltam ao seu estado de repouso, iniciando assim um novo ciclo cardíaco. O intervalo *QT* representa o conjunto da despolarização e repolarização dos ventrículos. O intervalo *RR* é o intervalo entre duas ondas *R* e corresponde a frequência de despolarização ventricular, comumente utilizado para o cálculo da frequência cardíaca. (VAN DE GRAAFF, 2003; GUYTON e HALL, 2011; TORTORA e NIELSEN, 2013). Em geral, um ECG normal não tem a onda *U*, que representa o pós-repolarização dos ventrículos (QUIROZ-JUÁREZ et al., 2018; MANJU e AKSHAYA, 2020).

⁹ Os tecidos especializados que geram e conduzem impulsos elétricos através do coração são: o nodo sinoatrial (SA), nodo atrioventricular (AV), feixe de His e fibras de Purkinje (VAN DE GRAAFF, 2003; GUYTON e HALL, 2011).

A forma de onda apresentada na Figura 20 pode ser modelada matematicamente por meio de diferentes técnicas (AWAL et al., 2021). Neste trabalho, será apresentado um modelo matemático do ECG utilizando a Série de Fourier¹⁰.

De acordo com as demonstrações matemáticas apresentadas no Apêndice D, as funções $Z_1(t)$ e $Z_2(t)$, que representam as séries de Fourier para a construção do ECG, são dadas por:

$$Z_1(t) = \sum_{n=1}^{100} \frac{2\beta_1\alpha_1}{(n\pi)^2} \cdot \left[1 - \cos\left(\frac{n\pi}{\beta_1}\right) \right] \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right), \quad (65)$$

$$Z_2(t) = \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{\text{sen}\left(\frac{\pi(\beta_2 - 2n)}{2\beta_2}\right)}{(\beta_2 - 2n)} + \frac{\text{sen}\left(\frac{\pi(\beta_2 + 2n)}{2\beta_2}\right)}{(\beta_2 + 2n)} \right] \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right). \quad (66)$$

Os valores dos parâmetros α_1 , β_1 , β_2 (coeficientes da série de Fourier) variam de acordo com cada onda do ECG, como apresentado no Apêndice D. Cabe informar que as Eqs. 65 e 66 apresentam um modelo matemático do ECG de forma independente das variáveis fisiológicas.

3.4.4 Sistematização da Modelagem do Sistema Cardiovascular aplicando o Formalismo RdPHD

A modelagem do SCV pode se tornar cada vez mais complexa, de acordo com o nível de abstração necessário para o estudo deste sistema. Deste modo, a utilização do formalismo RdPHD facilita a interpretação do modelo. Mas para isso, é necessário realizar uma sistematização, ou seja, o desenvolvimento de uma estrutura com etapas para a elaboração do modelo do SCV utilizando o formalismo da RdPHD, tornando a interpretação desta técnica mais compreensível e modularizada.

Como visto, as câmaras do coração, bem como o leito vascular, que foi dividido em vários segmentos de vasos sanguíneos, foram modelados com a abordagem de parâmetros agrupados, resultando, principalmente, em EDOs de primeira ordem. A partir dos conceitos sobre o formalismo da RdPHD, apresentados no Capítulo 2, pode-se representar o modelo de cada

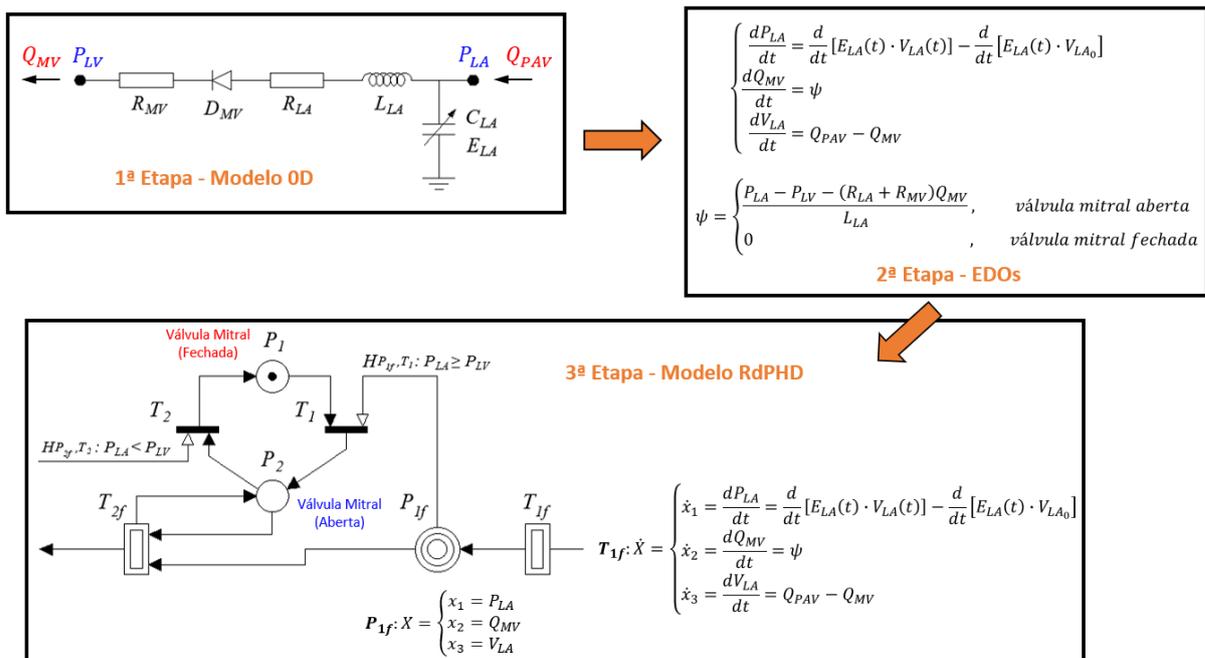
¹⁰ A Série de Fourier é uma ferramenta matemática que permite representar um sinal periódico como uma soma de componentes senoidais (senos e cossenos) (SHOBANA e PAVITHRA, 2018).

elemento considerado do SCV por meio de lugares e transições, diferenciais e discretas, devidamente conectados via arcos.

Em condições normais do funcionamento do SCV, as EDOs que representam as variáveis de pressão, fluxo e volume, referente à quantidade de sangue que chega da artéria pulmonar até o átrio esquerdo, são aplicadas em uma transição diferencial (T_{1f}) e, quando esta transição diferencial dispara, as EDOs são resolvidas. Então, a marcação de um lugar diferencial de saída (P_{1f}) é atualizada com um novo vetor de estado contínuo, contendo os valores para as variáveis de pressão, fluxo e volume, referentes ao átrio esquerdo. Contudo, o átrio esquerdo acumula o sangue até que a sua pressão interna seja maior ou igual que a pressão interna do ventrículo esquerdo, fazendo com que a válvula mitral, que estava fechada, abra e libere o sangue para o ventrículo esquerdo. Quando a pressão interna do ventrículo esquerdo for maior que a pressão interna do átrio esquerdo, a válvula mitral fecha. Estas condições de abertura e fechamento da válvula são características de SEDs, sendo modeladas com transições (T_1 e T_2) e lugares (P_1 e P_2) discretos, além da utilização de funções de habilitação ($H_{P_{1f}, T_1}: P_{LA} \geq P_{LV}$ e $H_{P_2, T_2}: P_{LA} < P_{LV}$).

Ressalta-se que a obtenção destas variáveis para o átrio direito e os ventrículos, esquerdo e direito, são representados de forma similar a esta descrição. Esta sistematização é apresentada na Figura 22.

Figura 22: Sistematização para a modelagem do átrio esquerdo, e de forma similar para os outros elementos do coração, utilizando o formalismo da RdPHD.

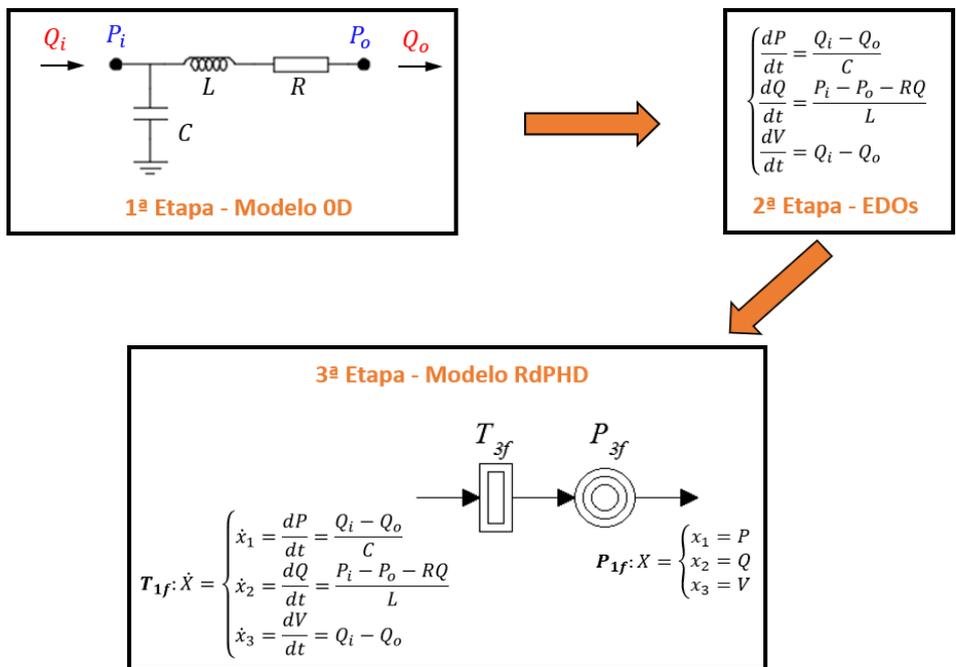


Fonte: Elaborado pelo autor.

Nota: Na 2ª Etapa da Figura 22 é apresentada a derivada da eq. (16), pois uma transição diferencial é composta por um vetor com equações diferenciais.

A Figura 23 apresenta a sistematização para modelagem de um segmento de vaso sanguíneo utilizando o formalismo da RdPHD, a qual é semelhante para todos os segmentos de vasos considerados neste trabalho.

Figura 23: Sistematização para a modelagem de um segmento de vaso sanguíneo utilizando o formalismo da RdPHD.

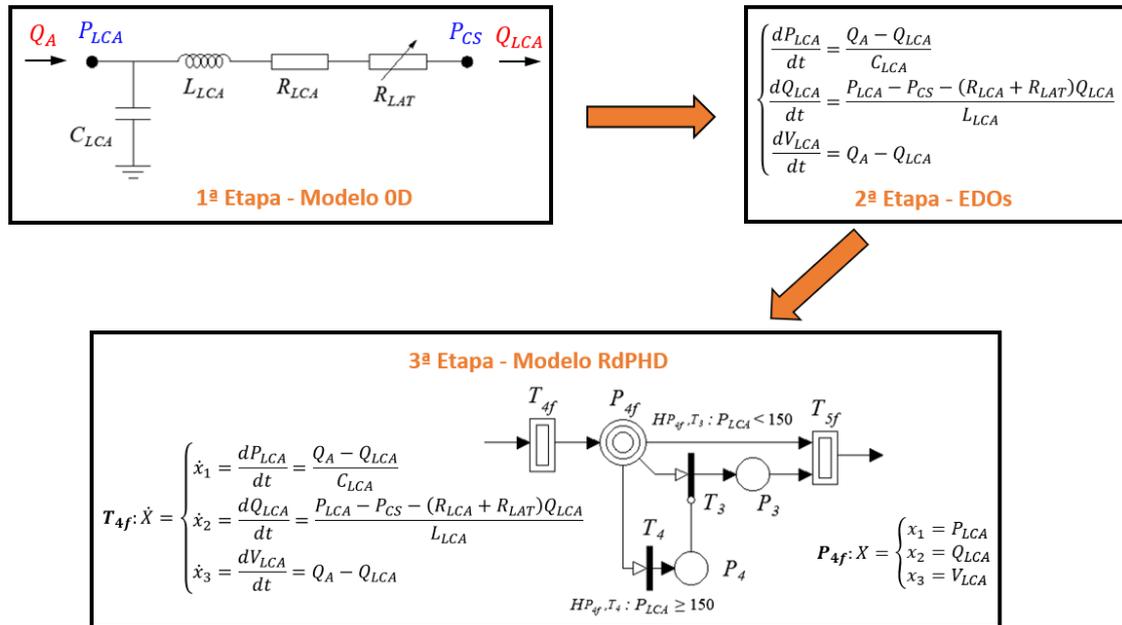


Fonte: Elaborado pelo autor.

As EDOs que representam as variáveis de pressão, fluxo e volume, referentes à quantidade de sangue que passa de um segmento de vaso sanguíneo para outro, são aplicadas em uma transição diferencial (T_{3f}) e, quando esta transição diferencial dispara, as EDOs são resolvidas. Então, a marcação de um lugar diferencial de saída (P_{3f}) é atualizada com um novo vetor de estado contínuo, contendo os valores para as variáveis de pressão, fluxo e volume, referentes ao vaso sanguíneo em análise.

A Figura 24 apresenta a sistematização para modelagem da artéria coronária esquerda utilizando o formalismo da RdPHD, a qual é idêntica para a artéria coronária direita.

Figura 24: Sistematização para a modelagem da artéria coronária esquerda utilizando o formalismo da RdPHD.



Fonte: Elaborado pelo autor.

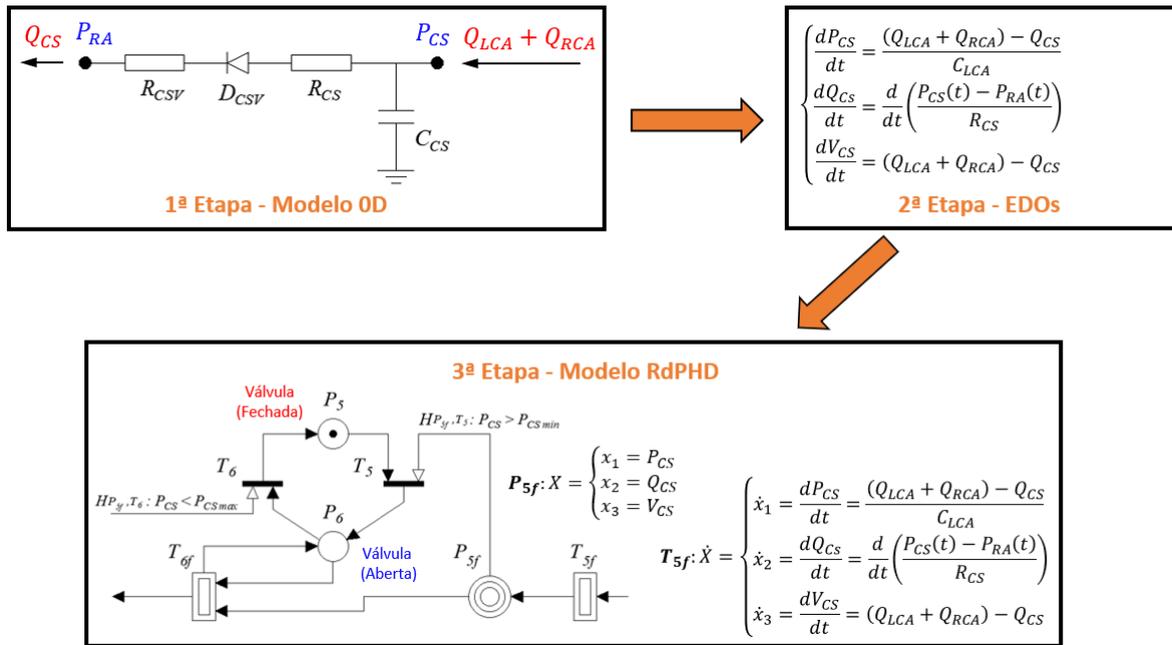
Em condições normais, as EDOs que representam as variáveis de pressão, fluxo e volume, referentes à quantidade de sangue que flui da aorta, passando pela artéria coronária esquerda, são aplicadas em uma transição diferencial (T_{4f}) e, quando esta transição diferencial dispara, as EDOs são resolvidas. Então, a marcação de um lugar diferencial de saída (P_{4f}) é atualizada com um novo vetor de estado contínuo, contendo os valores para as variáveis de pressão, fluxo e volume, referentes a artéria coronária esquerda.

Além disso, como mencionado no Capítulo 1, as artérias coronárias são suscetíveis a doenças que podem causar o fornecimento inadequado de sangue no músculo cardíaco. Um exemplo é a ocorrência da aterosclerose ou trombose nas artérias coronárias. Este tipo de ocorrência pode ser interpretado como um evento característico de SEDs e ser considerado como um acontecimento que altera o funcionamento normal do SCV. Desta forma, este evento é modelado com transições (T_3 e T_4) e lugares (P_3 e P_4) discretos, além da utilização de funções de habilitação ($H_{P_{4f},T_3}: P_{LCA} < 150$ e $H_{P_{4f},T_4}: P_{LCA} \geq 150$). De acordo com a Figura 24, enquanto a pressão sistólica na artéria coronária esquerda for menor que 150 mmHg, a transição discreta (T_3) é disparada e gera uma marca no lugar discreto (P_3), a qual, em seguida, é consumida para disparar a transição diferencial (T_{5f}). Em suma, o SCV mantém o seu funcionamento normal. Entretanto, quando a pressão sistólica na artéria coronária esquerda for maior que 150 mmHg, a transição discreta (T_4) dispara e gera uma marca no lugar discreto (P_4), a qual, em seguida, é consumida para inibir o disparo da transição discreta (T_3). Como resultado, o fluxo sanguíneo na

artéria coronária é interrompido, comprometendo o funcionamento do músculo cardíaco, que por consequência, compromete o funcionamento do SCV.

A Figura 25 apresenta a sistematização para modelagem do seio coronário utilizando o formalismo da RdPHD.

Figura 25: Sistematização para a modelagem do seio coronário utilizando o formalismo da RdPHD.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Nota: Na 2ª Etapa da Figura 25 é apresentada a derivada da eq. (63), pois uma transição diferencial é composta por um vetor com equações diferenciais.

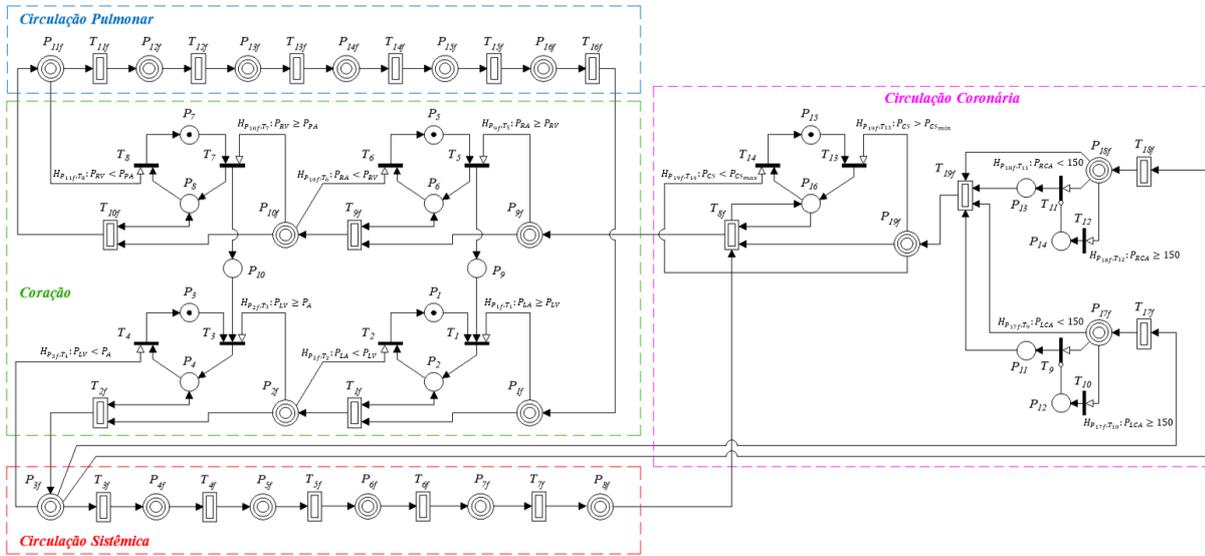
As EDOs que representam as variáveis de pressão, fluxo e volume, referente a quantidade de sangue que passa pelo seio coronário até o átrio direito, são aplicadas em uma transição diferencial (T_{6f}) e, quando esta transição diferencial dispara, as EDOs são resolvidas. Então, a marcação de um lugar diferencial de saída (P_{6f}) é atualizada com um novo vetor de estado contínuo, contendo os valores para as variáveis de pressão, fluxo e volume, referentes ao seio coronário. Contudo, o sangue só consegue fluir do seio coronário para o átrio direito após a válvula do seio coronário abrir, onde a pressão do seio coronário deve ser maior que a sua própria pressão mínima, o que indica que há sangue passando no sentido correto. Quando a pressão do seio coronário for menor que a sua própria pressão máxima, a válvula fecha, pois o sangue que já passou pela válvula pode retornar, gerando um contrafluxo. Estas condições de abertura e fechamento desta válvula são características de SEDs, sendo modeladas com

transições (T_5 e T_6) e lugares (P_5 e P_6) discretos, além da utilização de funções de habilitação ($H_{P_{6f}, T_5}: P_{CS} > P_{CS \min}$ e $H_{P_{6f}, T_6}: P_{CS} < P_{CS \max}$).

A combinação das sistematizações de modelagem para cada elemento considerado do SCV resulta no modelo completo do SCV utilizando o formalismo da RdPHD, conforme apresentado na Figura 26. Analisando esta Figura, verifica-se que a utilização do lugar discreto P_9 realiza o sincronismo do funcionamento entre os átrios esquerdo e direito, enquanto o lugar discreto P_{10} realiza o sincronismo do funcionamento entre os ventrículos esquerdo e direito.

Além de representar o funcionamento normal do SCV humano, este modelo também pode ser utilizado para simular a ocorrência de eventos (anormalidades neste sistema), como o caso de um bloqueio total do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, gerado por doenças nas artérias coronárias, como a aterosclerose (formação de placas de gordura) ou a trombose (acúmulo de trombos ou coágulos).

Figura 26: Modelagem completa do SCV utilizando o formalismo da RdPHD.



P_{DF}	Dinâmica Contínua	T_{DF}	Dinâmica Contínua
P_{1f}	Átrio Esquerdo (LA)	T_{1f}	Cálculo de P_{LV}, Q_{AV}, V_{LV}
P_{2f}	Ventriculo Esquerdo (LV)	T_{2f}	Cálculo de P_A, Q_A, V_A
P_{3f}	Aorta (A)	T_{3f}	Cálculo de P_{SA}, Q_{SA}, V_{SA}
P_{4f}	Artérias Sistêmicas (SA)	T_{4f}	Cálc. de $P_{SAR}, Q_{SAR}, V_{SAR}$
P_{5f}	Arteriolas Sistêmicas (SAR)	T_{5f}	Cálculo de P_{SC}, Q_{SC}, V_{SC}
P_{6f}	Capilares Sistêmicos (SC)	T_{6f}	Cálculo de P_{SV}, Q_{SV}, V_{SV}
P_{7f}	Veias Sistêmicas (SV)	T_{7f}	Cálculo de P_{VC}, Q_{VC}, V_{VC}
P_{8f}	Veia Cava (VC)	T_{8f}	Cálculo de P_{RA}, Q_{TV}, V_{RA}
P_{9f}	Átrio Direito (RA)	T_{9f}	Cálculo de P_{RV}, Q_{PV}, V_{RV}
P_{10f}	Ventriculo Direito (RV)	T_{10f}	Cálculo de P_{PA}, Q_{PA}, V_{PA}
P_{11f}	Artéria Pulmonar (PA)	T_{11f}	Cálc. de $P_{PAS}, Q_{PAS}, V_{PAS}$
P_{12f}	Artérias Pulmonares (PAS)	T_{12f}	Cálc. de $P_{PAR}, Q_{PAR}, V_{PAR}$
P_{13f}	Arteriolas Pulmonares (PAR)	T_{13f}	Cálculo de P_{PC}, Q_{PC}, V_{PC}
P_{14f}	Capilares Pulmonares (PC)	T_{14f}	Cálc. de $P_{PVS}, Q_{PVS}, V_{PVS}$
P_{15f}	Veias Pulmonares (PVS)	T_{15f}	Cálc. de $P_{PAV}, Q_{PAV}, V_{PAV}$
P_{16f}	Veia Pulmonar (PAV)	T_{16f}	Cálculo de P_{LA}, Q_{LV}, V_{LA}
P_{17f}	Art. Coronária Esq. (LCA)	T_{17f}	Cálc. de $P_{LCA}, Q_{LCA}, V_{LCA}$
P_{18f}	Art. Coronária Dir. (RCA)	T_{18f}	Cálc. de $P_{RCA}, Q_{RCA}, V_{RCA}$
P_{19f}	Seio Coronário (CS)	T_{19f}	Cálculo de P_{CS}, Q_{CS}, V_{CS}

P_D	Eventos Discretos	T_D	Eventos Discretos
P_1	Válvula Mitral (Fechada)	T_1	Válvula Mitral Aberta (MV)
P_2	Válvula Mitral (Aberta)	T_2	Válvula Mitral Fechada
P_3	Válvula Aórtica (Fechada)	T_3	Válvula Aórtica Aberta (AV)
P_4	Válvula Aórtica (Aberta)	T_4	Válvula Aórtica Fechada
P_5	Válvula Tricúspide (Fechada)	T_5	Válvula Tricúspide Aberta (TV)
P_6	Válvula Tricúspide (Aberta)	T_6	Válvula Tricúspide Fechada
P_7	Válvula Pulmonar (Fechada)	T_7	Válvula Pulmonar Aberta (PV)
P_8	Válvula Pulmonar (Aberta)	T_8	Válvula Pulmonar Fechada
P_9	Sincronização entre T_1 e T_5	T_9	Sem bloqueio da Coron. Esq.
P_{10}	Sincronização entre T_3 e T_7	T_{10}	Bloqueio da Coron. Esq.
P_{11}	Sem bloqueio da Coron. Esq.	T_{11}	Sem bloqueio da Coron. Dir.
P_{12}	Bloqueio total da Coron. Esq.	T_{12}	Bloqueio da Coron. Dir.
P_{13}	Sem bloqueio da Coron. Dir.	T_{13}	Válv. Seio Coron. Aberta (CS)
P_{14}	Bloqueio total da Coron. Dir.	T_{14}	Válv. Seio Coron. Fechada
P_{15}	Válv. Seio Coron. (Fechada)		
P_{16}	Válv. Seio Coron. (Aberta)		

Fonte: Elaborado pelo autor.

CAPÍTULO 4

4 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Para avaliar a capacidade do modelo desenvolvido (Figura 26) em emular a hemodinâmica do sistema cardiovascular (SCV) de um ser humano sob o estado de condição normal, ou seja, considerando o corpo de um adulto, gênero masculino, com o organismo saudável, em repouso e na posição supina¹¹, foram realizadas análises por simulação numérica, utilizando o *software* Matlab[®]/Simulink, pois não se tem conhecimento de outro *software* para edição e análise de modelos em Rede de Petri Híbrida Diferencial (RdPHD). Considera-se que para o presente estudo, a ferramenta Matlab[®]/Simulink possui recursos suficientes para a análise estrutural do modelo via simulação numérica, visto que ela possui uma linguagem de programação de alto nível, bem como uma vasta biblioteca numérica, o que permite atender as demandas dos estudos de dinâmica.

O *solver* utilizado no *software* Matlab[®]/Simulink, para a resolução das Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), foi o *ode23t*, que é uma implementação numérica do método do trapézio. O passo utilizado no processo de integração numérica foi definido pelo modo de seleção automático do *software* Matlab[®]/Simulink. Destaca-se que o método do trapézio é um método implícito, ou seja, a solução é encontrada resolvendo uma equação que envolve os estados atual e posterior do sistema. Logo, este tipo de método apresenta uma região de estabilidade maior que em métodos explícitos, onde o estado do sistema é calculado em um tempo posterior ao estado atual (SHAMPINE, REICHELT e KIERZENKA, 1999). Além disso, o algoritmo do *solver ode23t* apresenta os resultados da integração numérica das EDOs a partir da evolução do tempo com determinadas condições iniciais, as quais foram selecionadas de acordo com os trabalhos de Ferreira *et al.* (2005), Korakianitis e Shi (2006), Shi (2013), a fim de que tais resultados convergissem para o regime permanente esperado, conforme dados da literatura médica (GUYTON e HALL, 2011).

Tanto na literatura médica, quanto em trabalhos correlatos, foram encontrados apenas dados gráficos. Desta forma, utilizando o *software* OriginPro para extrair os dados numéricos dos gráficos, foi possível compará-los e realizar uma validação quantitativa dos resultados numéricos obtidos com o modelo desenvolvido neste trabalho, por meio de uma análise da área dos gráficos.

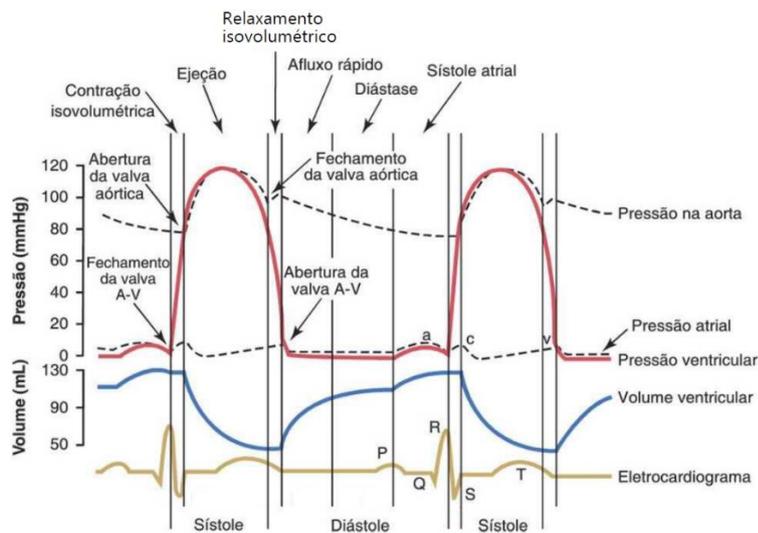
¹¹ Posição supina é a posição do corpo deitado com a face para cima, em contraposição à posição prona, onde o corpo está deitado com a face para baixo.

4.1 Verificação do Modelo em RdPHD

Em virtude da posição supina do corpo, as simulações numéricas ignoram os efeitos da gravidade. Deste modo, pode-se considerar que o sangue flui apenas em resposta a gradientes de pressão. Além disso, as quatro válvulas cardíacas são representadas e simuladas de acordo com o comportamento usual de uma válvula (aberta-fechada). Assim, o fluxo reverso normal nas válvulas cardíacas, após o fechamento da válvula (LANCELLOTTI et al., 2018), não é considerado. Além disso, destaca-se que as características humanas também influenciam no comportamento do SCV, como o gênero (masculino ou feminino), a idade, uma gravidez (no caso de mulheres), as dimensões do corpo, o que resulta em alterações significativas dos parâmetros cardiovasculares, sendo caracterizados pelo aumento do tamanho dos vasos sanguíneos (diâmetro e comprimento) e de sua complacência e rigidez, tamanho do coração (massa e volume) e volume total de sangue, ao passo que causa uma diminuição no desempenho sistólico cardíaco, frequência cardíaca e resistência vascular total. Estas alterações nos parâmetros podem provocar mudanças significativas na hemodinâmica (CORSINI et al., 2017; KERKHOF e MILLER, 2018; ZHANG, HANEISHI e LIU, 2019; BOZKURT et al., 2022).

A Figura 27 mostra os diversos processos que ocorrem no lado esquerdo do coração durante o ciclo cardíaco normal. As três curvas superiores mostram as variações da pressão na aorta, no ventrículo esquerdo e no átrio esquerdo, respectivamente. A quarta curva representa as variações do volume ventricular esquerdo. Enquanto que a quinta curva ilustra o eletrocardiograma (ECG) (GUYTON e HALL, 2011).

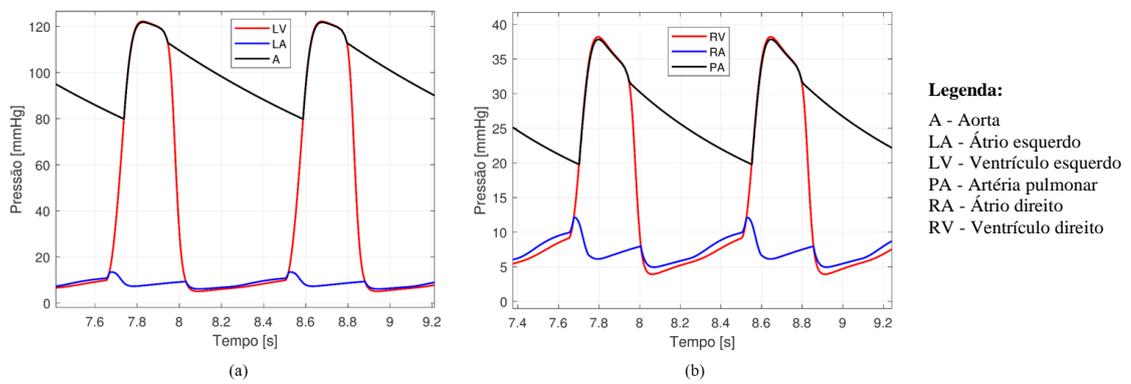
Figura 27: Processos normais do ciclo cardíaco esquerdo.



Fonte: Adaptado de Guyton e Hall (2011).

Os gráficos (a) e (b) da Figura 28 apresentam as curvas, da simulação numérica com o modelo desenvolvido, para os ciclos cardíacos esquerdo e direito, sob condições normais, respectivamente. De acordo com estes gráficos, a duração total do ciclo cardíaco, para uma frequência de 70 bpm é de, aproximadamente, 0,86 s. Comparando os dados numéricos das Figuras 27 e 28 (a) verifica-se que a simulação numérica do modelo desenvolvido para o ciclo cardíaco esquerdo possui uma correlação aproximada de 91% com os dados da literatura médica.

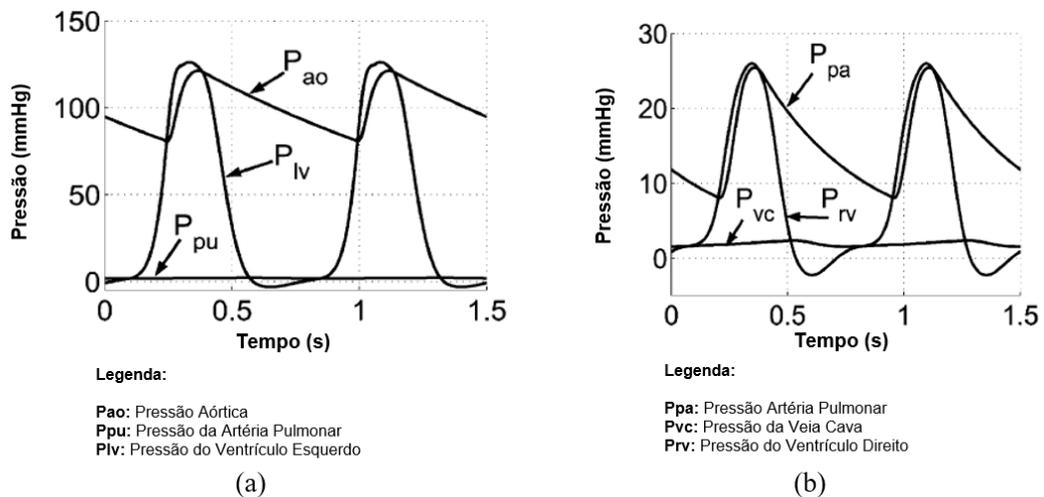
Figura 28: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, para o ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os gráficos (a) e (b) da Figura 29 também apresentam curvas de simulação numérica para os ciclos cardíacos esquerdo e direito sob condições normais, respectivamente. Estes gráficos foram retirados de um trabalho correlato (SMITH et al., 2004).

Figura 29: Simulação numérica, sob o estado normal, para o ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito.

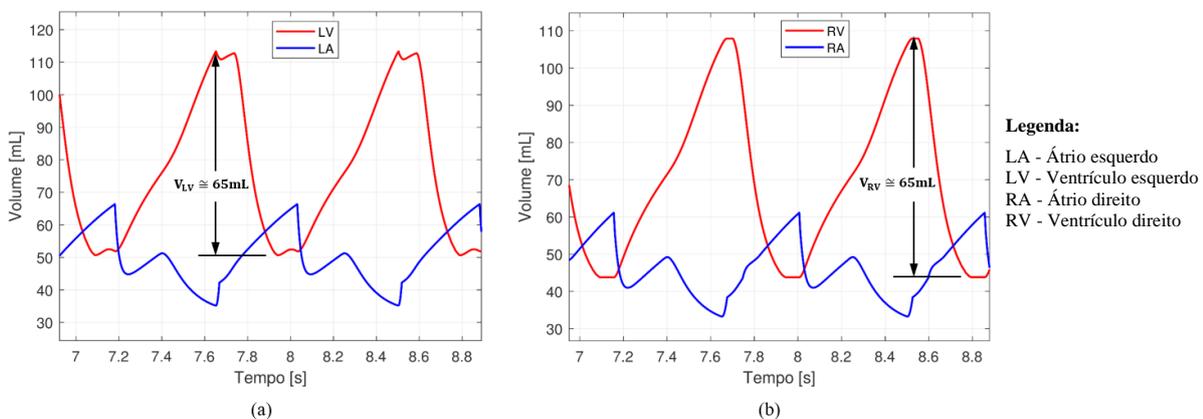


Fonte: Adaptado de Smith et al. (2004).

A comparação dos dados numéricos das Figuras 27 e 29 (a) mostra que a simulação numérica do trabalho correlato para o ciclo cardíaco esquerdo possui uma correlação aproximada de 87% com os dados da literatura médica. Além disso, comparando os dados numéricos entre os respectivos gráficos das Figuras 28 e 29, verifica-se que para o ciclo cardíaco esquerdo há uma correlação aproximada de 97%, enquanto para ciclo cardíaco direito há uma correlação aproximada de 50%. As discrepâncias nos resultados são devido às diferenças na modelagem matemática do SCV, como simplificações do modelo, e, conseqüentemente, nos parâmetros utilizados por Smith et al. (2004), em relação a este trabalho.

Os gráficos (a) e (b) da Figura 30 apresentam as curvas, obtidas por simulação numérica com o modelo desenvolvido, referente as variações do volume dos átrios e dos ventrículos, esquerdo e direito, respectivamente, de acordo com os seus movimentos de sístole e diástole em condições normais. A partir do gráfico (a), verifica-se que o valor do volume intraventricular esquerdo inicial é de, aproximadamente, 50 mL. Após o sangue passar para o ventrículo esquerdo e ser acumulado, o valor do volume desta câmara aumenta até, aproximadamente, 115 mL, indicando um volume de sangue acumulado (volume sistólico¹²) de 65 mL. Enquanto que o valor do volume intraventricular direito varia de, aproximadamente, 43 mL a 108 mL, indicando também um volume sistólico de 65 mL. Ressalta-se que, conforme as publicações médicas, o volume ventricular, geralmente, acumula um valor de, aproximadamente, 70 mL. Portanto, comparando os dados numéricos das Figuras 27 e 30 (a) verifica-se que a simulação numérica do modelo desenvolvido para o volume ventricular esquerdo possui uma correlação aproximada de 88 % com os dados da literatura médica.

Figura 30: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, para as variações do volume do átrio e ventrículo (a) esquerdo e (b) direito.

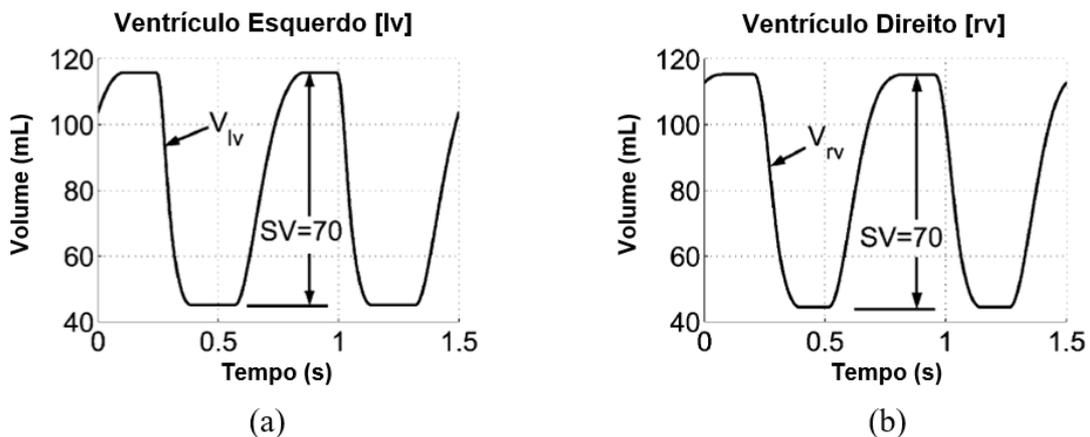


Fonte: Elaborado pelo autor.

¹² **Volume sistólico** é o volume de sangue ejetado pelo ventrículo a cada batimento cardíaco (GUYTON e HALL, 2011).

Os gráficos (a) e (b) da Figura 31, também obtidos por simulação numérica, mas retirados do trabalho de Smith et al. (2004), apresentam a variação normal do volume dos ventrículos esquerdo e direito, respectivamente. A comparação dos dados numéricos das Figuras 27 e 31 (a) mostra que a simulação numérica do trabalho correlato para o volume ventricular esquerdo possui uma correlação aproximada de 87 % com os dados da literatura médica. Além disso, comparando os dados numéricos entre os respectivos gráficos das Figuras 28 e 31, verifica-se que para o volume ventricular esquerdo há uma correlação aproximada de 97 %, enquanto para ciclo cardíaco direito há uma correlação aproximada de 90 %. As discrepâncias nos resultados são devido às diferenças na modelagem matemática do SCV, como simplificações do modelo, e, conseqüentemente, nos parâmetros utilizados por Smith et al. (2004), em relação a este trabalho.

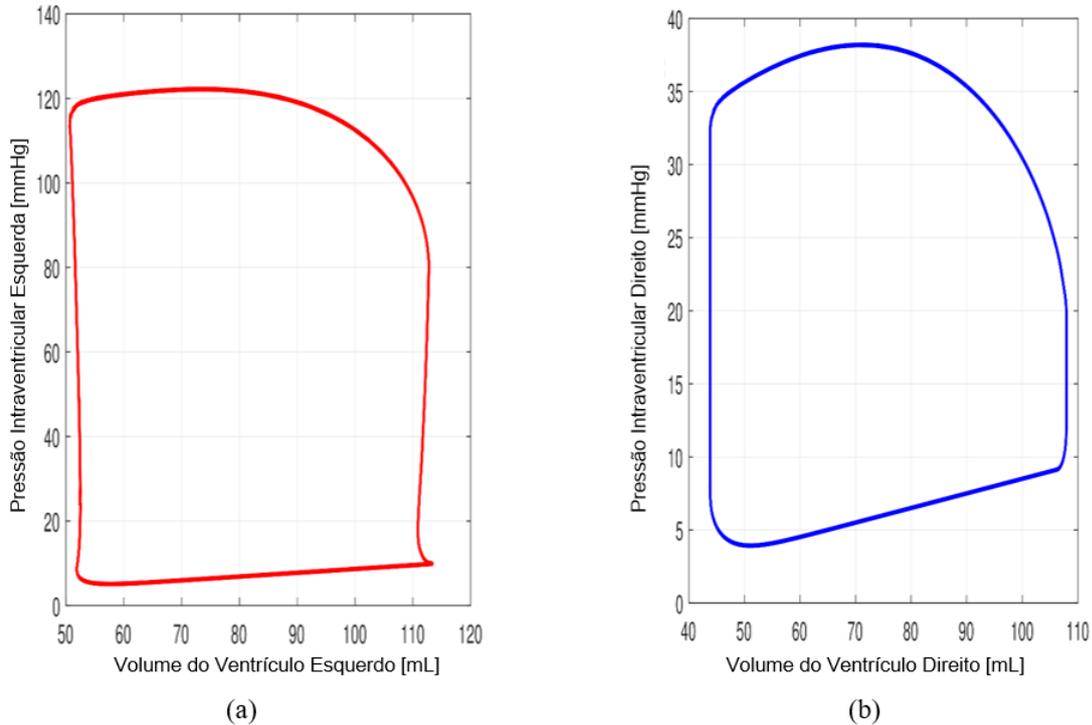
Figura 31: Simulação numérica, sob o estado normal, para as variações do volume do átrio e ventrículo (a) esquerdo e (b) direito.



Fonte: Adaptado de Smith et al. (2004).

Os gráficos (a) e (b) da Figura 32 apresentam as curvas, obtidas com o modelo desenvolvido, da simulação numérica para o diagrama P-V do ciclo cardíaco normal dos ventrículos esquerdo e direito, respectivamente. Comparando os dados numéricos a Figura 2, apresentada na seção 1.2, com a Figura 32 (a), verifica-se que a simulação numérica do modelo desenvolvido para o diagrama P-V possui uma correlação aproximada de 91 % com os dados da literatura médica. Além disso, o gráfico da Figura 32 (a) está em conformidade com os dados de trabalhos correlatos publicados por Smith et al. (2004), Fresiello et al. (2015) e Bakir et al. (2018).

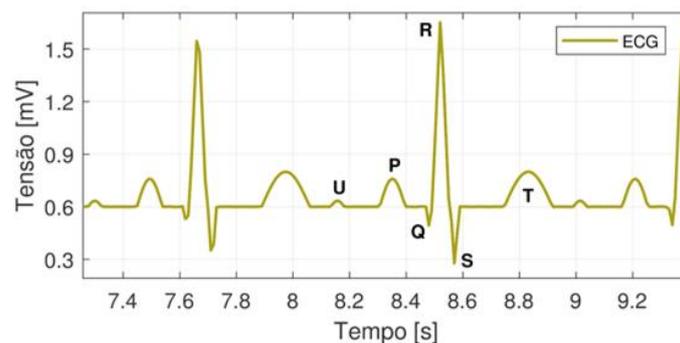
Figura 32: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, referente ao diagrama-PV (a) do ventrículo esquerdo e (b) do ventrículo direito.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A curva da Figura 33 representa o ECG, obtido com a simulação numérica do modelo desenvolvido, em condições normais. Neste gráfico, observa-se todas as ondas (*P*, complexo *QRS*, *T* e *U*) e segmentos (*PR* e *ST*) previstos em um ECG. A partir de uma comparação deste gráfico com o ECG apresentado na Figura 26, verifica-se que a simulação está em conformidade com a literatura médica. Além disso, esta simulação também está em conformidade com trabalhos correlatos publicados por Kubicek, Penhaker e Kahankova (2014), Bhowmick, Kundu e Sarkar (2016), Edelman et al. (2018), Manju e Akshaya (2020), Shobana e Pavithra (2021) e Awal et al. (2021).

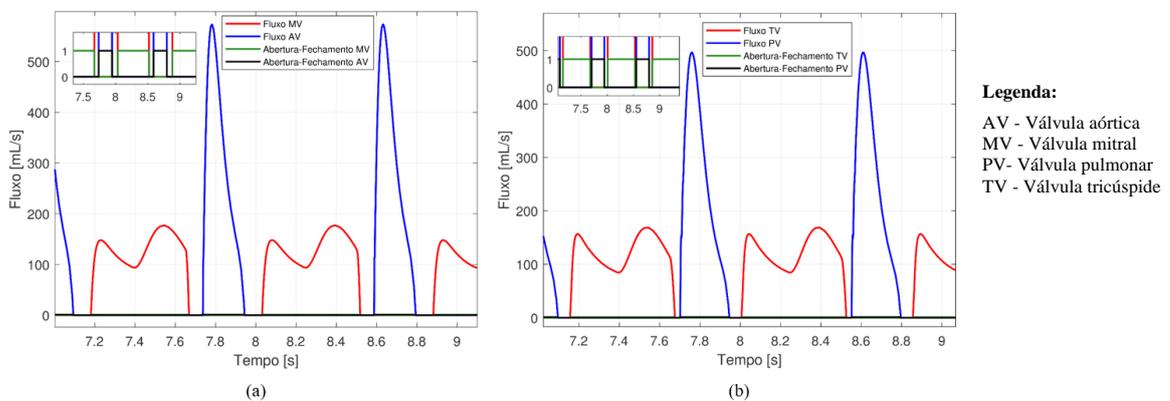
Figura 33: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, para o ECG.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os gráficos (a) e (b) da Figura 34 apresentam os fluxos sanguíneos e o comportamento das válvulas (aberta ou fechada) dos átrios e ventrículos, esquerdo e direito, respectivamente, obtidos com a simulação numérica do modelo desenvolvido, sob condições normais. Estes resultados são consistentes quando comparados com dados da literatura médica e trabalhos correlatos publicados em Noordergraaf (1978); Korakianitis e Shi (2006); Ferreira *et al.* (2005); Blanco e Feijóo (2010); Nichols, O'Rourke e Vlachopoulos (2011); Guyton e Hall (2011); Frisiello *et al.* (2015); Mynard e Smolich (2015); Bakir *et al.* (2018).

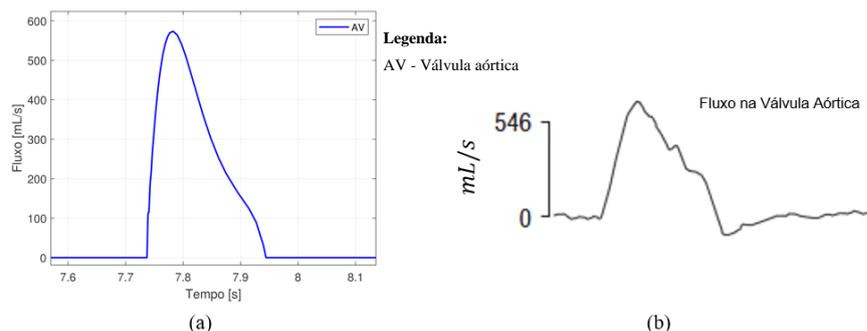
Figura 34: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, dos fluxos sanguíneos e do comportamento (a) das válvulas mitral e aórtica e (b) das válvulas tricúspide e pulmonar.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Figura 35 estão sendo representados os fluxos sanguíneos na válvula aórtica, onde o gráfico (a) apresenta a simulação numérica do modelo desenvolvido, sob condições normais, e o gráfico (b) mostra uma medição experimental de outro trabalho, publicado por Nichols, O'Rourke e Vlachopoulos (2011). A comparação dos dados numéricos desses gráficos mostra que a simulação numérica do modelo desenvolvido para o fluxo sanguíneo na válvula aórtica possui uma correlação aproximada de 96% com os dados do resultado da medida experimental.

Figura 35: Fluxo sanguíneo na válvula aórtica, sob o estado normal, (a) da simulação numérica do modelo desenvolvido e (b) de uma medição experimental.



Fonte: (a) Elaborado pelo autor. (b) Retirado de Nichols, O'Rourke e Vlachopoulos (2011).

Em condições normais, o coração bombeia continuamente sangue para a aorta, de modo que a pressão média nesse vaso é alta, isto é, cerca de 100 mmHg em um adulto, como apresentado na Figura 36. À medida que o sangue flui pela circulação sistêmica, a pressão média cai progressivamente até passar pela veia cava e retornar ao átrio direito (GUYTON e HALL, 2011).

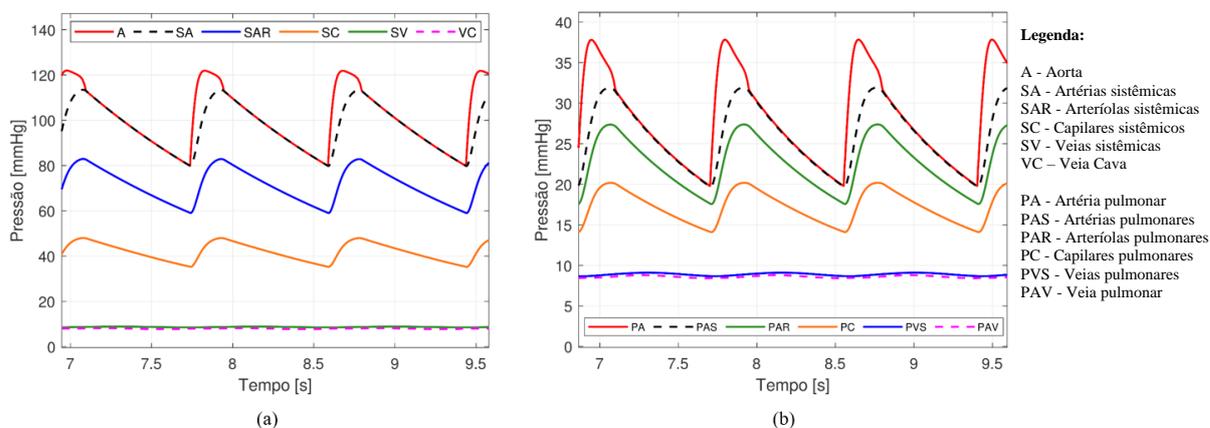
Figura 36: Pressões sanguíneas médias normais ao longo do leito vascular.



Fonte: Retirado de Guyton e Hall (2011).

Os gráficos (a) e (b) da Figura 37 apresentam a simulação numérica do modelo desenvolvido, em condições normais, para as pressões sanguíneas ao longo da circulação sistêmica e da circulação pulmonar, respectivamente. Observa-se que a pressão sanguínea vai diminuindo conforme o sangue se distancia do coração, como esperado, devido a relação expressa na eq. 2, apresentada na seção 3.4.1. Ressalta-se que o coração, análogo a uma bomba pulsátil, não gera pressão, mas gera fluxo. Comparando os gráficos das Figuras 36 e 37, verifica-se que os resultados das simulações estão em consonância com dados da literatura médica.

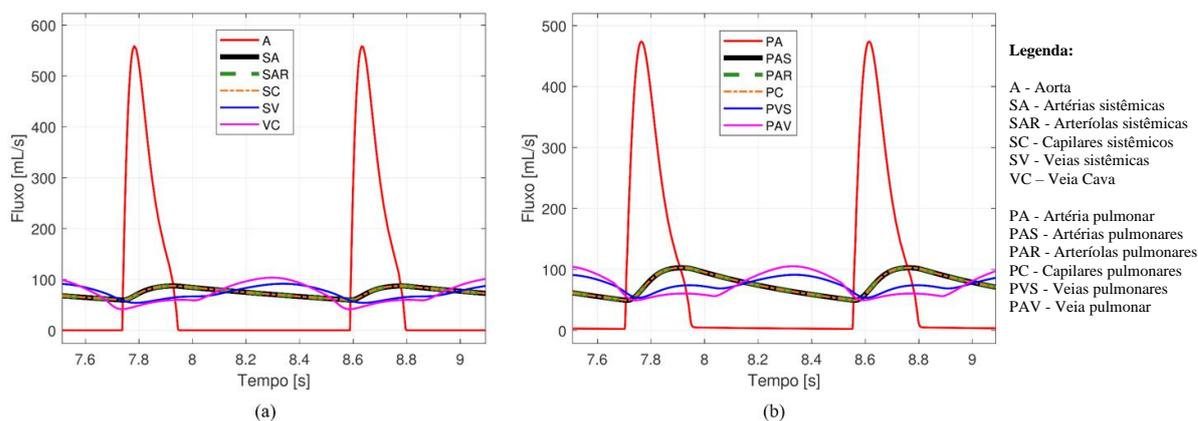
Figura 37: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, para as pressões sanguíneas ao longo (a) da circulação sistêmica e (b) da circulação pulmonar.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os gráficos (a) e (b) da Figura 38 apresentam a simulação numérica do modelo desenvolvido, em condições normais, para os fluxos sanguíneos ao longo da circulação sistêmica e da circulação pulmonar, respectivamente. Cabe mencionar que não foram encontrados dados na literatura médica, nem trabalhos correlatos que apresentassem os fluxos sanguíneos ao longo das circulações sistêmica e pulmonar para a realização de comparações.

Figura 38: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, dos fluxos sanguíneos ao longo (a) da circulação sistêmica e (b) da circulação pulmonar.

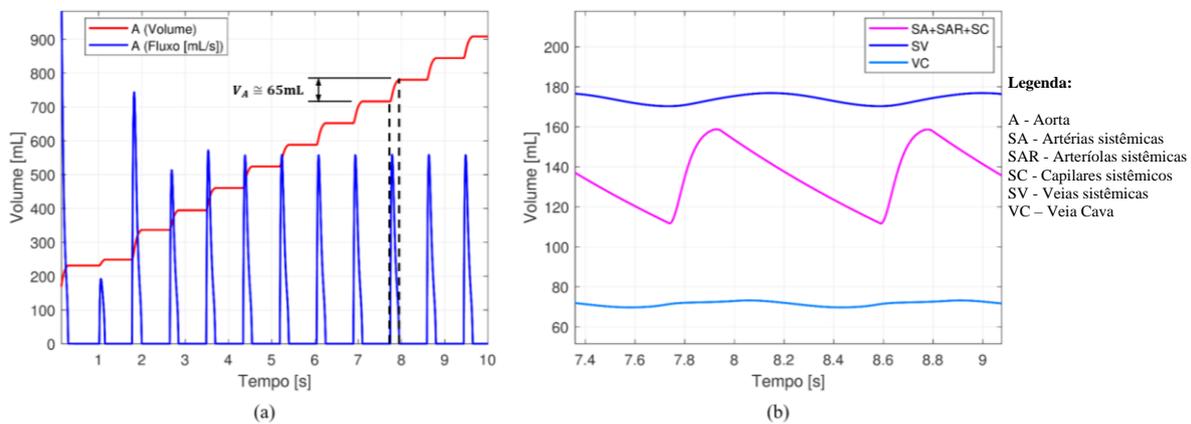


Fonte: Elaborado pelo autor.

A Figura 39 ilustra a simulação numérica do modelo desenvolvido, em condições normais, (a) para o volume de sangue ejetado na aorta e (b) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular ao longo da circulação sistêmica. Para uma melhor compreensão do gráfico (a), este possui duas curvas que representam o fluxo e o volume de sangue que passa pela aorta. A partir de uma variação do fluxo, conforme indicado por linhas tracejadas pretas no gráfico,

pode-se realizar a sua integração, resultando em uma variação do volume (aproximadamente 65 mL, que corresponde a variação do volume intraventricular esquerdo). Entretanto, quando o fluxo é nulo, o resultado da integração será uma constante, conforme ilustrado no gráfico. Isto explica porque a variação do volume tem um formato de “degrau”. De acordo com o gráfico (b), observa-se que as veias possuem um volume total de sangue circulante, em um dado instante, maior que em artérias, conforme previsto na literatura médica e descrito no Apêndice A, por esse motivo, elas são conhecidas como vasos de capacitância.

Figura 39: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, (a) para o volume de sangue ejetado na aorta e (b) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular ao longo da circulação sistêmica.

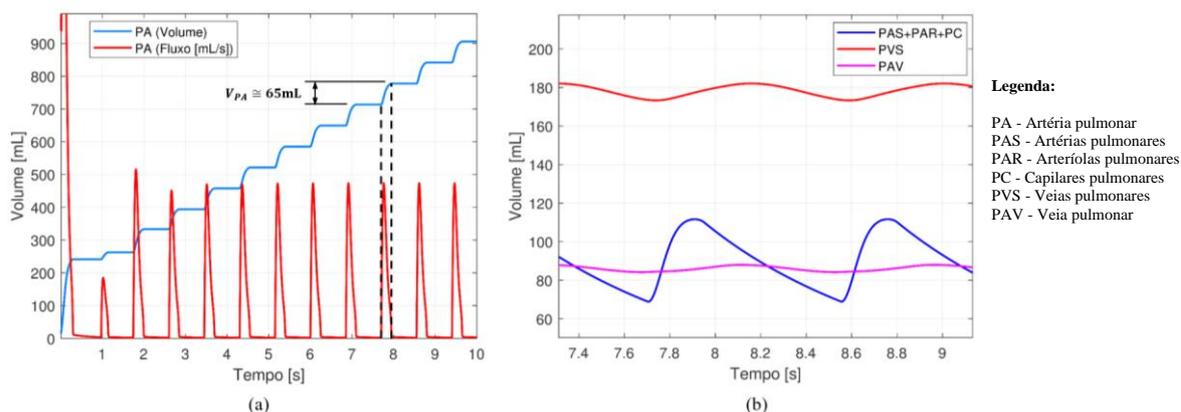


Fonte: Elaborado pelo autor.

Nota: Os picos de sinais observados no início da simulação numérica, ocorrem devido as condições iniciais impostas. Desta forma, o modelo desenvolvido apresenta uma resposta transitória de aproximadamente 3,5 s, estabilizando-se após este período.

A Figura 40 ilustra a simulação numérica do modelo desenvolvido, em condições normais, (a) para o volume de sangue ejetado na artéria pulmonar e (b) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular ao longo da circulação pulmonar. As interpretações realizadas para os gráficos (a) e (b) da Figura 39 também são utilizadas para descrever os gráficos (a) e (b) da Figura 40, porém com relação ao ventrículo direito.

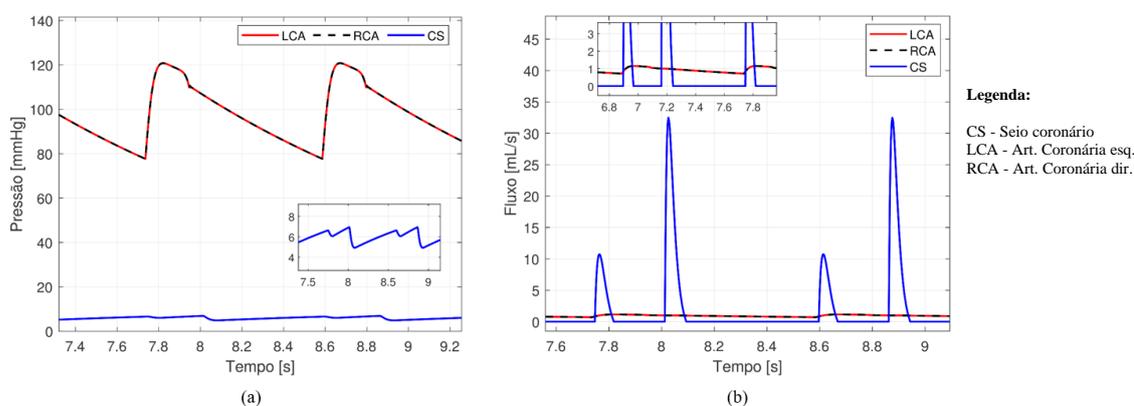
Figura 40: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, (a) do volume da artéria pulmonar e (b) dos volumes que circulam no leito vascular ao longo da circulação pulmonar.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os gráficos (a) e (b) das Figuras 41 apresentam a simulação numérica do modelo desenvolvido, em condições normais, para as pressões e os fluxos sanguíneos ao longo da circulação coronária, respectivamente. Verifica-se que a variação da pressão nas artérias coronárias, esquerda e direita, são idênticas à variação da pressão na aorta (aproximadamente de 80 mmHg a 120 mmHg), enquanto no seio coronário os valores da pressão são bem menores (aproximadamente 5 mmHg a 7 mmHg). Enquanto a variação do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, esquerda e direita, são relativamente pequenas (aproximadamente 0,7 mL/s a 1,2 mL/s), enquanto no seio coronário o fluxo sanguíneo atinge picos de aproximadamente 33 mL/s. Estes resultados mostram que as simulações estão em conformidade com os dados de trabalhos correlatos publicados por O'Brien e Nathan (2008) e Sakamoto et al. (2013).

Figura 41: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, (a) das pressões ao longo da circulação coronária e (b) dos fluxos sanguíneos ao longo da circulação coronária.

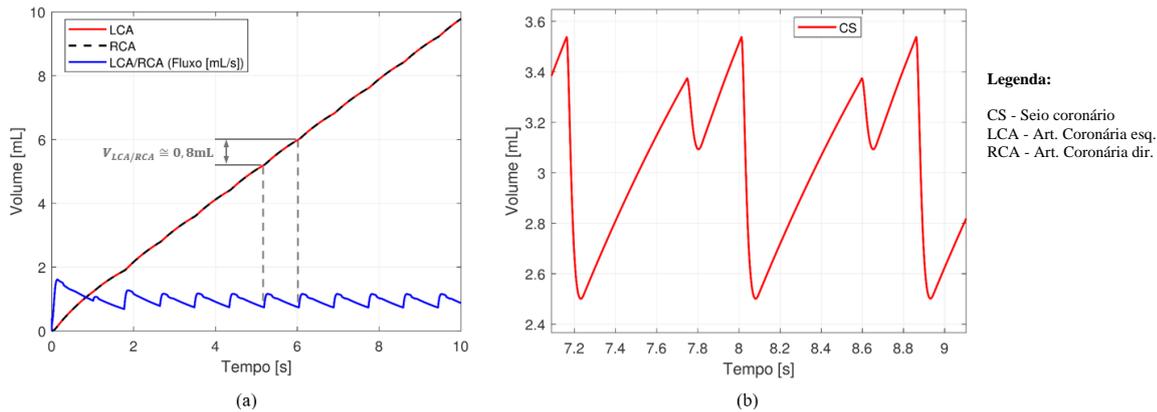


Fonte: Elaborado pelo autor.

A Figura 42 ilustra a simulação numérica do modelo desenvolvido, em condições normais, (a) para o volume de sangue que circula nas artérias coronárias esquerda e direita e

(b) dos volumes de sangue que circulam no seio coronário. As interpretações realizadas para os gráfico (a) da Figura 39 também são utilizadas para descrever o gráfico (a) da Figura 42. O gráfico (b) da Figura 42 mostra o volume total de sangue circulante no seio coronário que segue para o átrio direito.

Figura 42: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado normal, (a) do volume de sangue que circula nas artérias coronárias esquerda e direita e (b) do volume de sangue que circula pelo seio coronário.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Apresentou-se aqui os principais resultados, derivados da análise do modelo desenvolvido. Evidentemente, a construção do modelo envolve outras tarefas, além da abstração dos fenômenos a serem tratados e edição de dados a serem inseridos em programas computacionais. Entretanto, como parte da edição do modelo e a checagem de sua parte estrutural foi processada via programas computacionais, esta discussão é omitida, pois não é o foco deste trabalho.

Os resultados gráficos, provenientes das simulações numéricas, são consistentes com dados da literatura médica e trabalhos correlatos publicados, indicando a validade do modelo desenvolvido com a abordagem de sistemas híbridos, através do formalismo da RdPHD como uma técnica de modelagem, para emular a hemodinâmica do SCV em condições normais.

4.2 Simulação do Modelo desenvolvido para Análise de Doenças Cardiovasculares

O modelo desenvolvido para o SCV, além de simular a hemodinâmica sob condições normais, também simula estados que alteram o funcionamento normal deste sistema. Neste trabalho, por exemplo, foram previstos três estados que simulam situações e/ou doenças cardiovasculares, sendo: arritmias cardíacas, divididas em taquicardia e bradicardia, e insuficiência cardíaca.

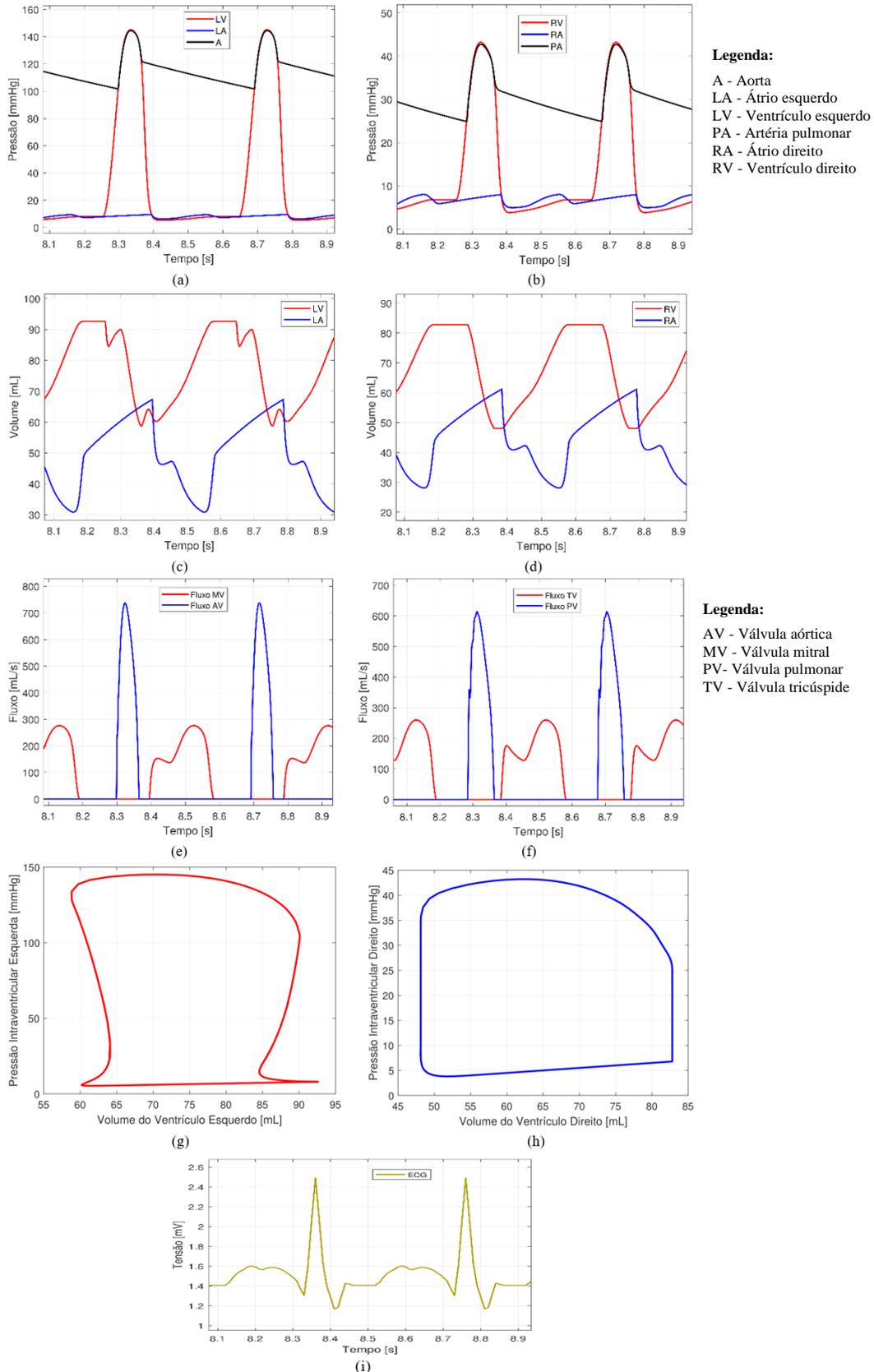
4.2.1 Estado 1: Simulação Numérica para a Taquicardia

De acordo com a literatura médica, arritmias cardíacas podem ser observadas quando a frequência cardíaca aumenta ou diminui dentro de uma faixa de valores considerada normal (60 a 100 bpm). Assim, um aumento na frequência cardíaca diminui a duração dos ciclos cardíacos nas fases de contração e relaxamento. A duração do potencial de ação e o período de contração (sístole) também diminuem, porém não em uma porcentagem tão grande quanto a fase de relaxamento (diástole). O aumento da frequência cardíaca, acima do valor considerado normal (100 bpm), é chamado de taquicardia. Este estado pode ser ocasionado por uma situação inesperada, como por exemplo um susto, o que aumenta a frequência cardíaca, mas, algum tempo depois, a frequência retorna para o seu ritmo normal, sem a necessidade de uma intervenção médica. Entretanto, quando a taquicardia ocorre e se torna constante, devido a alguma doença cardiovascular, como por exemplo, uma insuficiência cardíaca, ela passa a ser considerada grave e precisa ser tratada/acompanhada por um médico.

A uma frequência cardíaca de 70 bpm, a sístole dura cerca de 0,3 s do período do ciclo cardíaco esquerdo ou direito, conforme Figura 28. Na situação em que a frequência está muito acima do valor considerado normal, o tempo de sístole diminui consideravelmente. Conforme as simulações numéricas do modelo desenvolvido, sob o estado de taquicardia, representadas pelas Figuras 43 a 45, verifica-se que a duração da sístole, a uma frequência cardíaca de 150 bpm, corresponde a cerca de 0,1 s do ciclo cardíaco esquerdo ou direito, conforme Figura 43. Deste modo, devido ao batimento cardíaco em ritmo acelerado, os ventrículos não permanecem relaxados por tempo suficiente para encher completamente as câmaras cardíacas antes da próxima contração, fazendo com que as pressões e fluxos sanguíneos ventriculares, aórtico e pulmonar, aumentem, enquanto o volume sistólico dos ventrículos diminui. Ressalta-se que a pressão aórtica sistólica ultrapassa os 140 mmHg, indicando a possibilidade de existir alguma doença cardiovascular, visto os estudos de correlação entre doenças cardiovasculares e o aumento da pressão arterial sistólica (MORENO, 2017; DIAF et al., 2022; LIU, 2022). Além disso, o ECG da Figura 43 (i) ilustra a onda *T* se sobrepondo às ondas *U* e *P*, uma vez que não há tempo suficiente para a repolarização ventricular.

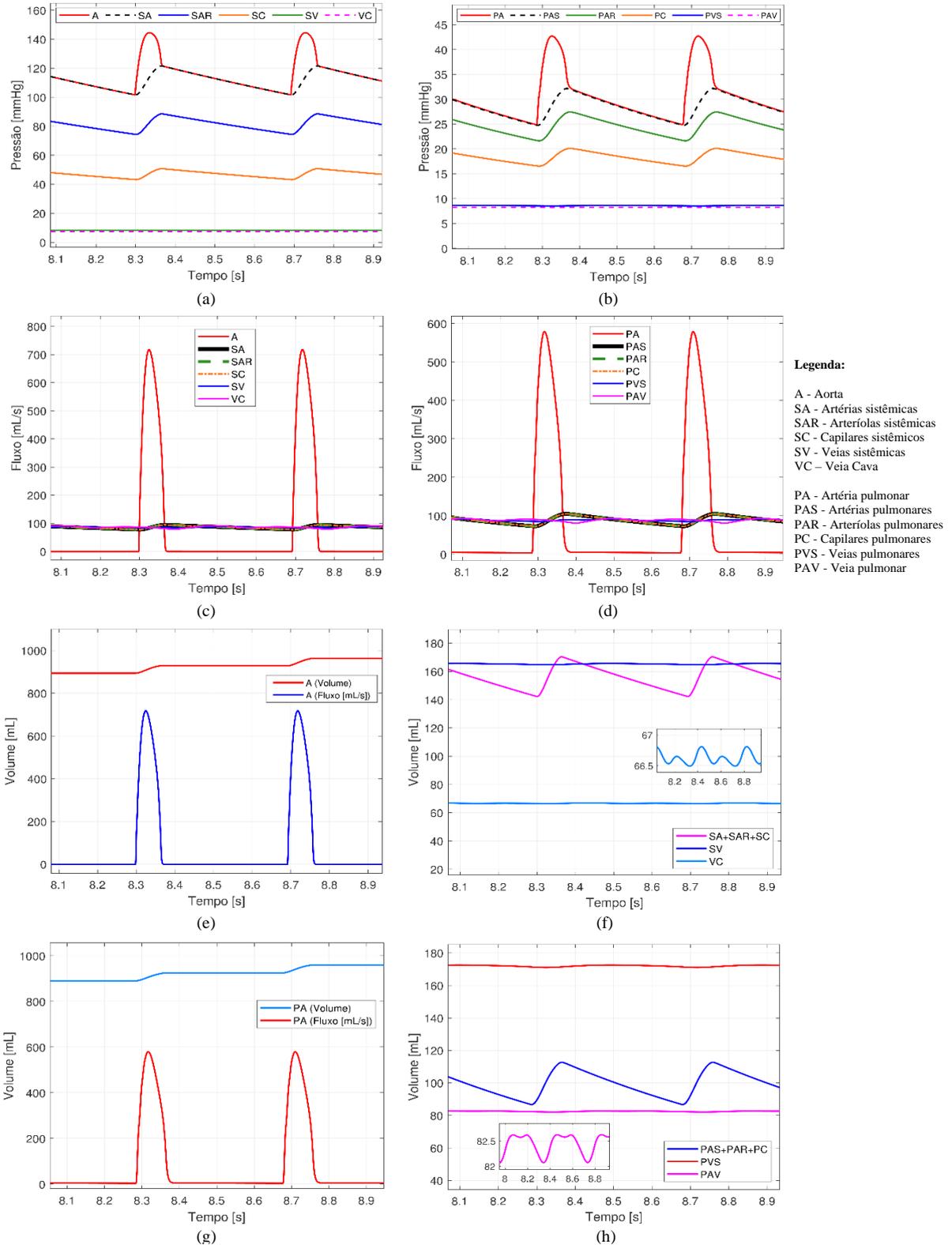
De acordo com a Figura 44, não foram identificadas alterações expressivas, com relação a pressão, fluxo e volume de sangue, ao longo dos vasos sanguíneos das circulações sistêmica e pulmonar, exceto na aorta e na artéria pulmonar, onde houve um aumento da pressão e fluxo sanguíneos e uma diminuição do volume de sangue ejetado nestes vasos.

Figura 43: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de taquicardia, para: as pressões do ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito, variações do volume do átrio e ventrículo (c) esquerdo e (d) direito, fluxos sanguíneos (e) das válvulas mitral e aórtica e (f) das válvulas tricúspide e pulmonar, diagrama-PV (g) do ventrículo esquerdo e (h) do ventrículo direito, (i) ECG.



Fonte: Elaborado pelo autor.

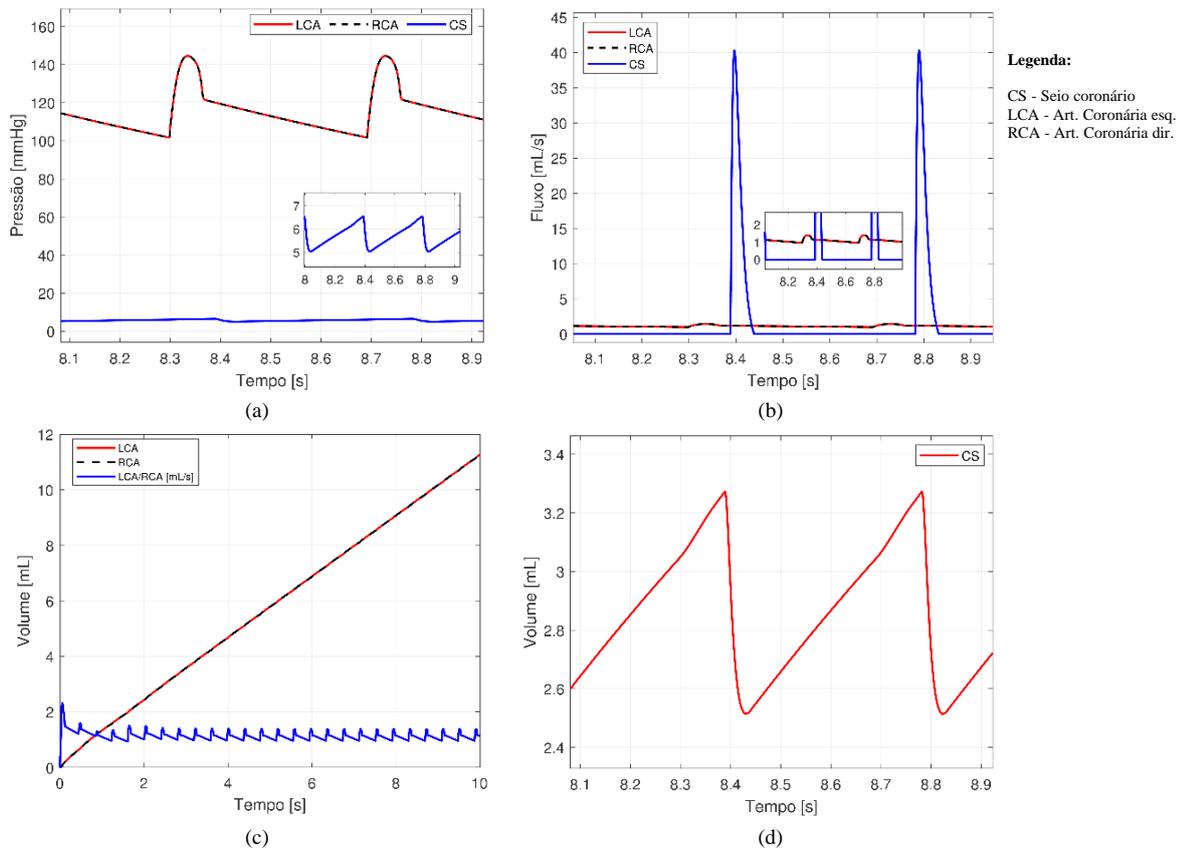
Figura 44: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de taquicardia, para: as pressões sanguíneas da (a) circulação sistêmica e (b) circulação pulmonar, fluxos sanguíneos da (c) circulação sistêmica e (d) circulação pulmonar, (e) volume de sangue ejetado na aorta e (f) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação sistêmica, (g) volume de sangue ejetado na artéria pulmonar e (h) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação pulmonar.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na circulação coronária, representada pela Figura 45, verifica-se que houve um aumento da pressão (acompanha as alterações da pressão aórtica) e do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias e uma diminuição do volume de sangue circulante nestes vasos. Enquanto que não houve alterações expressivas, com relação a pressão, fluxo e volume de sangue no seio coronário.

Figura 45: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de taquicardia, para: (a) as pressões na circulação coronária, (b) dos fluxos sanguíneos na circulação coronária, (c) do volume de sangue que circula nas artérias coronárias e (d) do volume de sangue que circula pelo seio coronário.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.2 Estado 2: Simulação Numérica para a Bradicardia

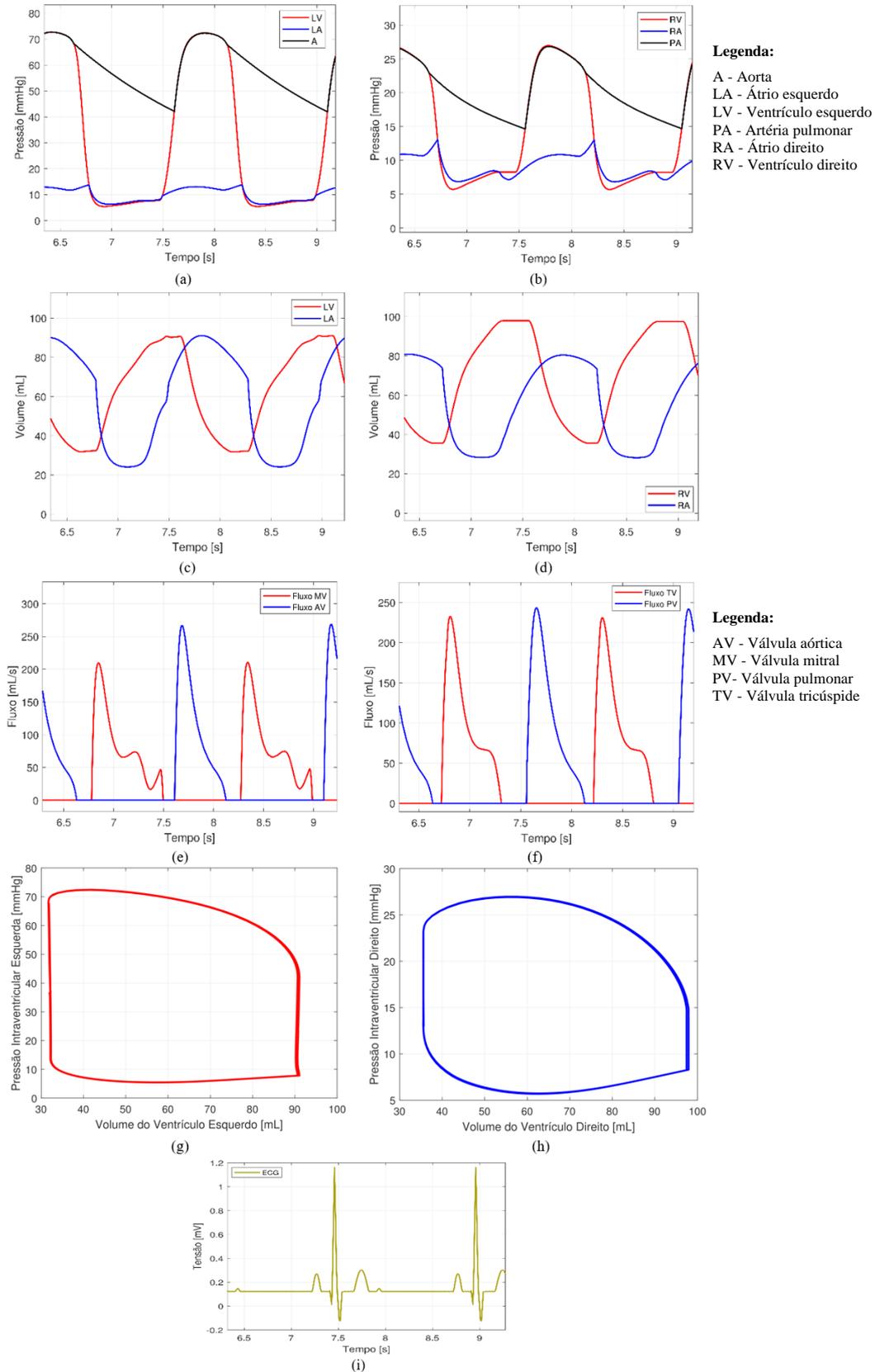
De acordo com a literatura médica, ao contrário da taquicardia, quando a frequência cardíaca diminui, a duração dos ciclos cardíacos aumentam nas fases de contração e relaxamento. A diminuição da frequência cardíaca, muito abaixo do valor considerado normal, é chamada de bradicardia. Assim como ocorre na taquicardia, este estado pode ser ocasionado por uma situação inesperada, como por exemplo o sono excessivo, o que diminui a frequência cardíaca, mas, algum tempo depois, a frequência retorna para o seu ritmo normal, sem a necessidade

de uma intervenção médica. Entretanto, quando a bradicardia ocorre e se torna constante, devido a alguma doença cardiovascular como, por exemplo, uma insuficiência cardíaca causada pelo infarto do miocárdio, ela passa a ser considerada grave e precisa ser tratada/acompanhada por um médico.

Considerando o valor da frequência cardíaca muito abaixo do valor considerado normal, o tempo de sístole aumenta consideravelmente. Conforme as simulações numéricas do modelo desenvolvido, sob a condição de bradicardia, representadas pelas Figuras 46 a 48, verifica-se que a duração da sístole, a uma frequência cardíaca de 40 bpm, corresponde a cerca de 0,7 s do ciclo cardíaco esquerdo ou direito, conforme Figura 46. Deste modo, devido ao baixo ritmo cardíaco, os ventrículos permanecem relaxados por tempo mais que suficiente para encher completamente as câmaras cardíacas antes da próxima contração, fazendo com que as pressões e fluxos sanguíneos ventriculares, aórtico e pulmonar, diminuam, enquanto o volume sistólico dos ventrículos permanece o mesmo, quando comparado com o estado normal. Além disso, o gráfico do ECG, conforme Figura 46 (i), ilustra um aumento da duração do intervalo *UP*, que corresponde ao período sem atividade elétrica no músculo cardíaco, conhecida como linha isoelétrica (linha reta).

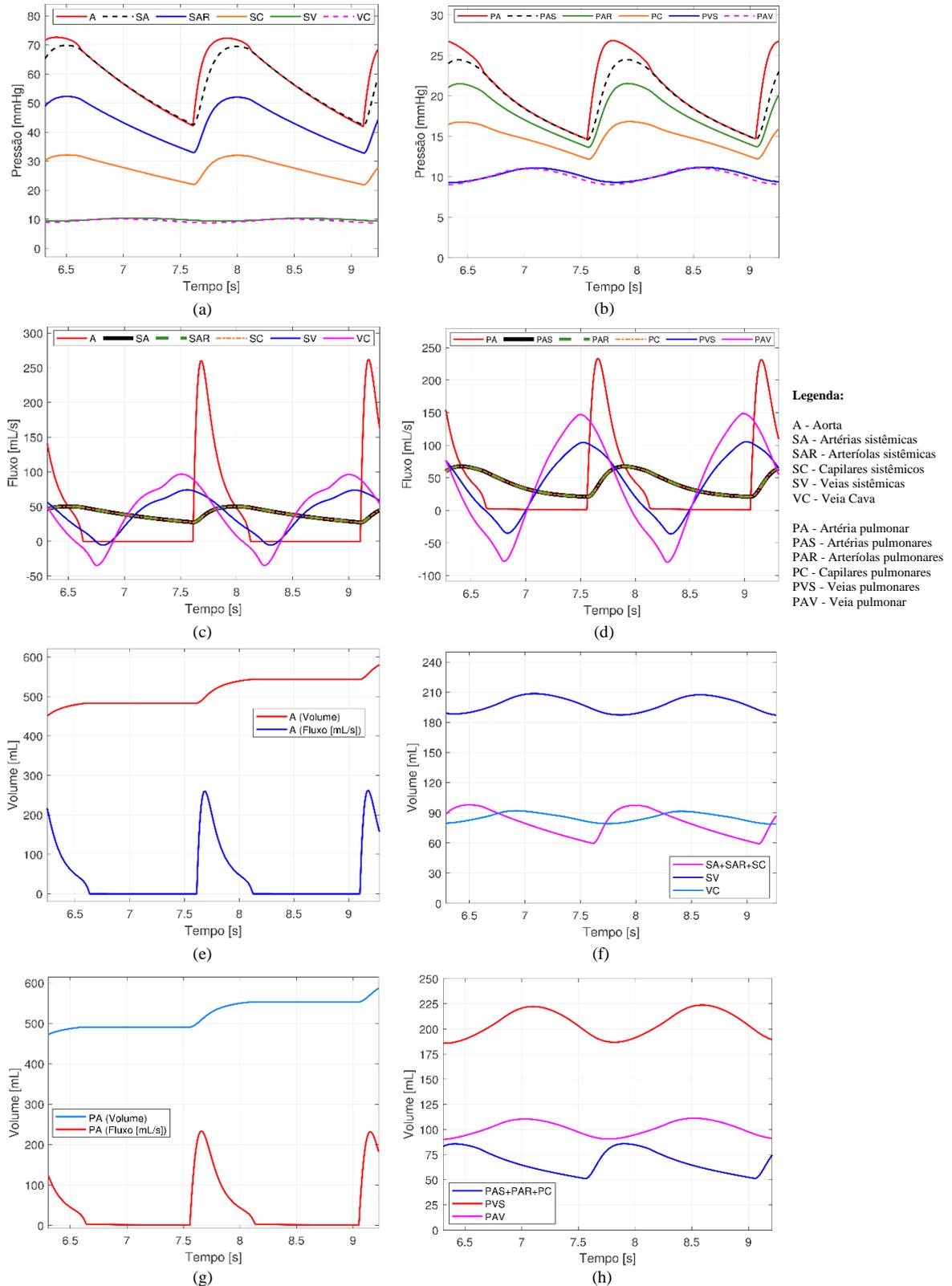
De acordo com a Figura 47, observa-se uma diminuição expressiva das pressões, fluxos e volumes de sangue ao longo das artérias nas circulações sistêmica e pulmonar. Entretanto, houve um aumento no valor destas variáveis fisiológicas, ao longo das veias nas circulações sistêmica e pulmonar. Além disso, ressalta-se a presença de um retrocesso de sangue, na veia cava e artéria pulmonar, possivelmente causado pelo aumento do período sem atividade elétrica no músculo cardíaco.

Figura 46: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de bradicardia, para: as pressões do ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito, variações do volume do átrio e ventrículo (c) esquerdo e (d) direito, fluxos sanguíneos (e) das válvulas mitral e aórtica e (f) das válvulas tricúspide e pulmonar, diagrama-PV (g) do ventrículo esquerdo e (h) do ventrículo direito, (i) ECG.



Fonte: Elaborado pelo autor.

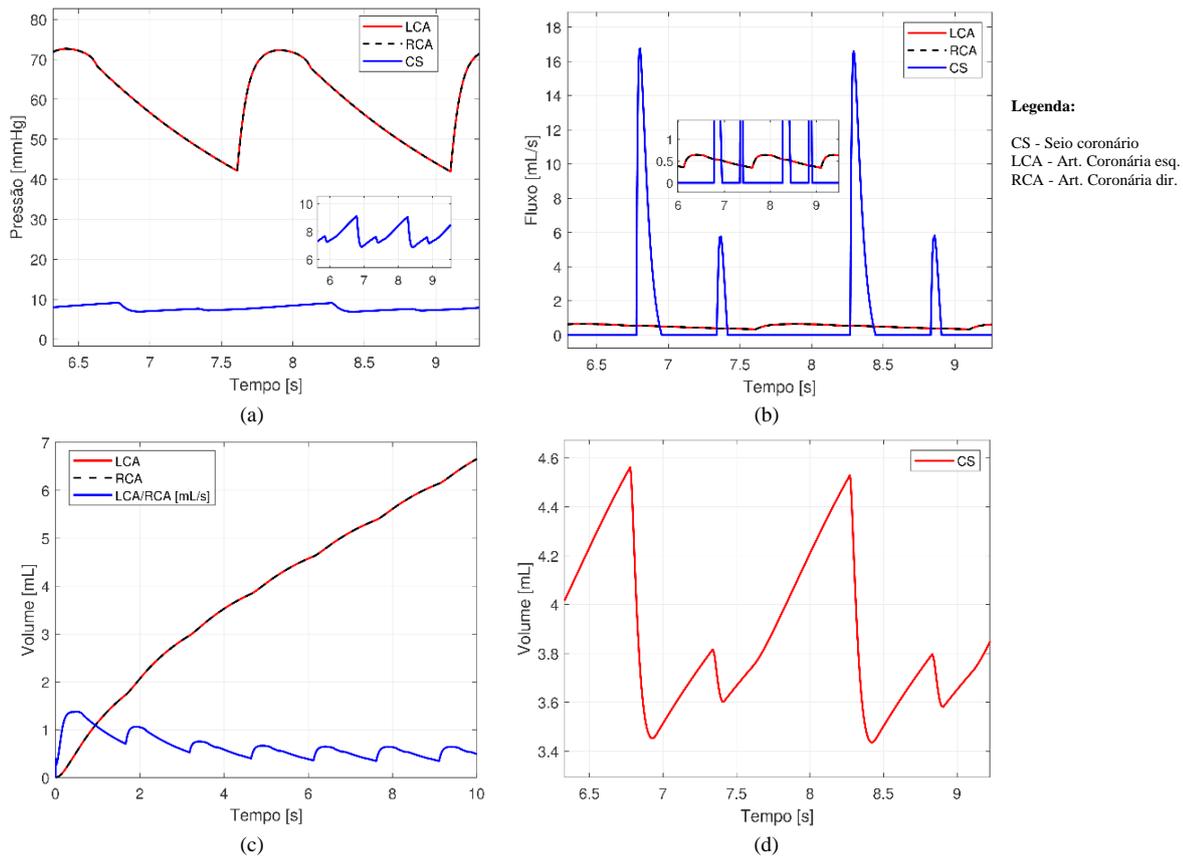
Figura 47: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de bradicardia, para: as pressões sanguíneas da (a) circulação sistêmica e (b) circulação pulmonar, fluxos sanguíneos da (c) circulação sistêmica e (d) circulação pulmonar, (e) volume de sangue ejetado na aorta e (f) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação sistêmica, (g) volume de sangue ejetado na artéria pulmonar e (h) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação pulmonar.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na circulação coronária, representada pela Figura 48, verifica-se que houve uma diminuição da pressão, do fluxo e do volume de sangue circulante nas artérias coronárias. Enquanto houve um aumento no valor destas variáveis fisiológicas no seio coronário.

Figura 48: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de bradicardia, para: (a) as pressões na circulação coronária, (b) dos fluxos sanguíneos na circulação coronária, (c) do volume de sangue que circula nas artérias coronárias e (d) do volume de sangue que circula pelo seio coronário.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.3 Estado 3: Simulação Numérica para a Insuficiência Cardíaca

Neste trabalho, os valores dos parâmetros das funções de elastância foram escolhidos para calcular os períodos sistólico e diastólico de acordo com valores considerados padrões para a pressão sanguínea humana, também utilizados por Ferreira et al. (2005), Korakianitis e Shi (2006), Shi (2013) e Baura (2020). De acordo com a eq. (6), a elastância mínima fornece o enchimento ventricular, enquanto que a elastância máxima e a indutância são usadas para obter curvas de pressão e fluxo adequadas.

Como descrito na literatura médica, após a ocorrência de uma isquemia, causada por aterosclerose ou trombose, nas artérias coronárias, seguida do infarto do miocárdio, o coração

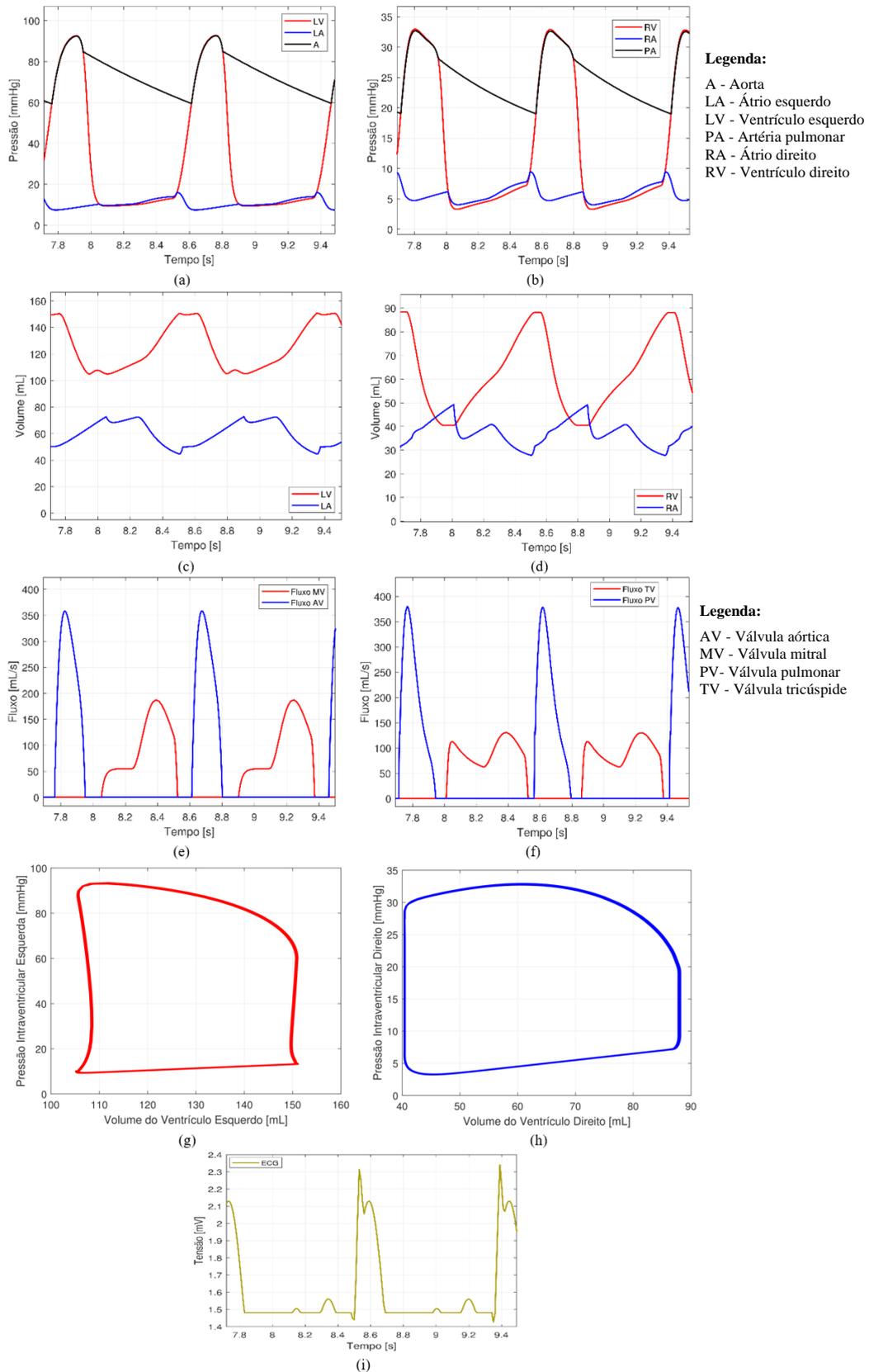
perde parte de sua força de propulsão sanguínea, conhecida como insuficiência cardíaca. Isto significa que o coração não está bombeando sangue suficiente para atender à demanda do organismo. Então, pode-se realizar uma simulação numérica da insuficiência cardíaca com o modelo desenvolvido, bloqueando a passagem de sangue na artéria coronária esquerda, aumentando o valor de $R_{LAT} = 0$ para $R_{LAT} = 10.000 \text{ mmHg.s}^2/\text{ml}$, e diminuindo o valor da elastância máxima do ventrículo esquerdo, visto que a câmara desta parte do coração tem um maior trabalho a ser realizado, isto é, bombear sangue para todo o corpo, de $E_{LV_max} = 2,5 \text{ mmHg/ml}$ para $E_{LV_max} = 0,9 \text{ mmHg/ml}$ (cerca de um terço do valor considerado normal), e mantendo a frequência cardíaca com 70 bpm.

As Figuras 49 a 51 mostram as simulações numéricas do modelo desenvolvido, sob a condição de insuficiência cardíaca no ventrículo esquerdo. Nesta condição, a pressão ventricular esquerda e aórtica, o fluxo sanguíneo e o volume sistólico diminuem em todas as câmaras do coração, exceto a pressão do ventrículo direito, que permanece sem alterações, quando comparada com o estado normal, conforme apresentado na Figura 49.

No entanto, uma ferramenta essencial para a avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca é o ECG. No gráfico do ECG, conforme Figura 49 (i), verifica-se a elevação do segmento *ST* em mais de 0,5 mV (ou 5 mm) e discordância com o complexo *QRS*. Segundo Guyton e Hall (2011) e Zègre-Hemsey et al. (2021), essas alterações eletrocardiográficas indicam a ocorrência de insuficiência cardíaca. Ressalta-se que uma das principais complicações da doença arterial coronariana (DAC) é o infarto do miocárdio, o qual pode levar à uma parada cardíaca, ou seja, resulta em uma falta do ritmo cardíaco espontâneo, devido à cessação de todos os sinais elétricos de controle no coração.

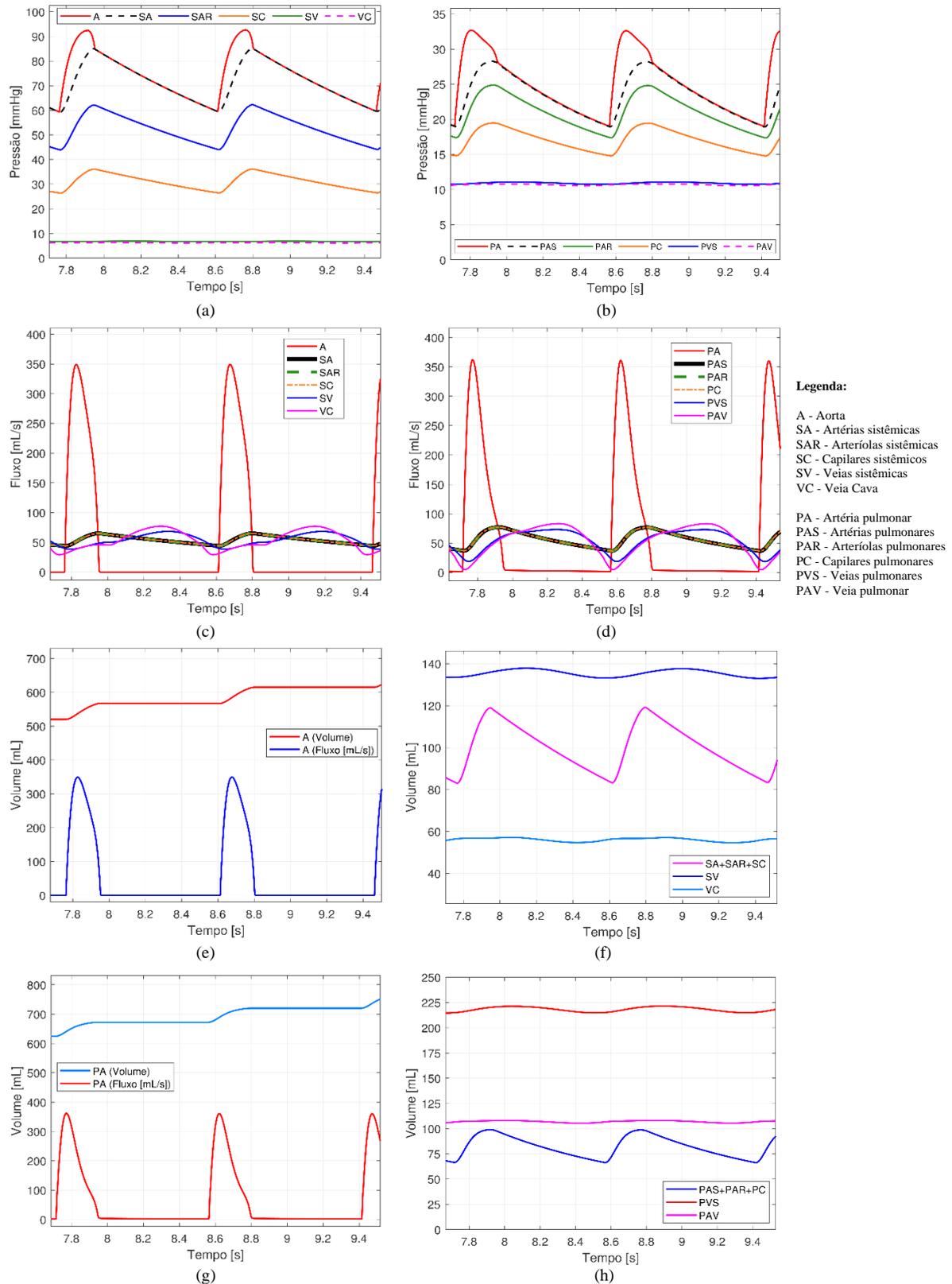
De acordo com a Figura 50, observa-se uma diminuição expressiva da pressão, do fluxo e do volume de sangue ao longo dos vasos sanguíneos nas circulações sistêmica e pulmonar, exceto nas veias pulmonares, onde houve um aumento do volume de sangue nestes vasos sanguíneos, visto que o lado esquerdo do coração não está conseguindo produzir o débito cardíaco normal, devido a condição de insuficiência cardíaca no ventrículo esquerdo.

Figura 49: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de insuficiência cardíaca, para: o ciclo cardíaco (a) esquerdo e (b) direito, variações do volume do átrio e ventrículo (c) esquerdo e (d) direito, fluxos sanguíneos (e) das válvulas mitral e aórtica e (f) das válvulas tricúspide e pulmonar, diagrama-PV (g) do ventrículo esquerdo e (h) do ventrículo direito, (i) ECG.



Fonte: Elaborado pelo autor.

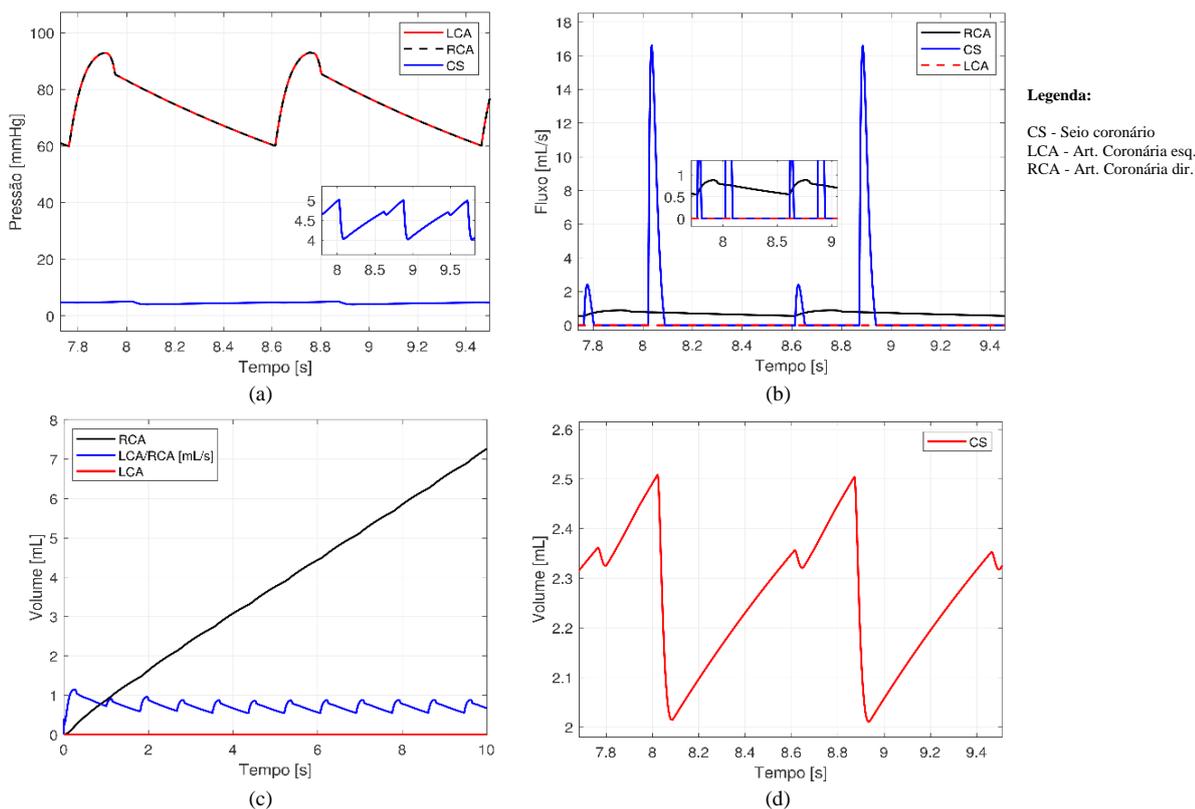
Figura 50: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de insuficiência cardíaca, para: as pressões sanguíneas da (a) circulação sistêmica e (b) circulação pulmonar, fluxos sanguíneos da (c) circulação sistêmica e (d) circulação pulmonar, (e) volume de sangue ejetado na aorta e (f) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação sistêmica, (g) volume de sangue ejetado na artéria pulmonar e (h) dos volumes de sangue que circulam no leito vascular da circulação pulmonar.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os gráficos da Figura 51 representam a circulação coronária, onde verifica-se uma diminuição da pressão, do fluxo e do volume de sangue circulante nas artérias coronárias, bem como no seio coronário.

Figura 51: Simulação numérica do modelo desenvolvido, sob o estado de insuficiência cardíaca, para: (a) as pressões na circulação coronária, (b) dos fluxos sanguíneos na circulação coronária, (c) do volume de sangue que circula nas artérias coronárias e (d) do volume de sangue que circula pelo seio coronário.



Fonte: Elaborado pelo autor.

As simulações numéricas também mostram que o modelo desenvolvido para o SCV apresenta resultados coerentes e consistentes com os dados, quando disponíveis, na literatura médica e trabalhos correlatos publicados, indicando a sua validade para estudos de situações e/ou de doenças cardiovasculares abordadas neste trabalho.

Portanto, constata-se que o modelo desenvolvido, utilizando o formalismo da RdPHD, apresenta um comportamento geral compatível com as respostas médias do SCV humano em estado normal, assim como, quando ocorrem eventos que alteram o estado normal do funcionamento do SCV.

CAPÍTULO 5

5 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

5.1 Conclusão

Neste trabalho foi apresentada uma sistematização para a modelagem do sistema cardiovascular (SCV) humano, baseado na abordagem de sistemas híbridos (integração de variáveis contínuas e a eventos discretos), utilizando o formalismo da Rede de Petri Híbrida Diferencial (RdPHD).

Inicialmente, a partir de um estudo bibliométrico nas principais bases de dados, verificou-se que não haviam trabalhos publicados que utilizassem a abordagem de sistemas híbridos para a modelagem do sistema cardiovascular. Neste levantamento também ficou evidenciado a ausência de trabalhos que consideram a concomitância de fenômenos relacionados a variações contínuas no tempo com a ocorrência de eventos abruptos associados, principalmente, a situações de anormalidade. Desta forma, foram realizados estudos sobre: a fisiologia do sistema cardiovascular, os fundamentos de sistemas híbridos e a modelagem matemática do sistema cardiovascular; os quais serviram de base para o desenvolvimento e a estruturação deste trabalho. A maioria dos trabalhos que realizam a modelagem matemática do SCV utilizam ferramentas que se baseiam apenas em sistemas de variáveis contínuas. Entretanto, a fisiologia do SCV mostra que determinados comportamentos deste sistema seriam melhor representados por sistemas a eventos discretos. Portanto, uma modelagem baseada em sistemas híbridos deve integrar mais adequadamente as abstrações consideradas para representar de modo mais efetivo o funcionamento do SCV.

A sistematização para a modelagem do SCV com a abordagem de sistemas híbridos consiste em três etapas: na etapa inicial, utilizou-se o método do modelo de parâmetros agrupados, uma vez que qualquer fluido em um sistema fechado tem analogia com circuitos elétricos, além de ser um método simples, com baixo custo computacional e eficaz na modelagem do SCV baseado na abordagem de sistemas contínuos. Na etapa seguinte, a partir do modelo 0D obtido na etapa anterior, obteve-se um conjunto de equações diferenciais ordinárias que representam as variáveis hemodinâmicas de todo o sistema. Na última etapa, dentre as diversas técnicas de modelagem que utilizam a abordagem de sistemas híbridos, considerou-se em especial aquelas onde a abordagem de sistemas a eventos discretos (SEDs)

baseia-se em redes de Petri, devido a facilidade de interpretação do modelo, bem como as suas conhecidas características para análise de propriedades do modelo. Então, dentre os diferentes formalismos, neste trabalho, foi utilizado o formalismo da RdPHD, a qual explica e evidencia as interações que ocorrem entre as dinâmicas de um sistema híbrido. A partir das equações diferenciais ordinárias (EDOs) obtidas na etapa anterior, desenvolveu-se a modelagem do SCV com este formalismo de forma estruturada e modularizada. O trabalho desenvolvido confirmou que o modelo pode ser modificado conforme as abstrações que se deseja representar e analisar.

A verificação do modelo desenvolvido foi realizada através de simulações numéricas com o uso do software Matlab®/Simulink, como um primeiro passo para verificar a abordagem de sistemas híbridos na modelagem do SCV como um todo. Os resultados obtidos validam a abordagem e a sistematização do processo de modelagem via o uso de técnicas como a RdPHD, de modo que em uma próxima etapa, com a disponibilidade de uma ferramenta/*software* de edição e simulação de modelos em RdPHD se teria um recurso muito mais eficaz para a análise do SVC, considerando as particularidades de cada indivíduo.

Para exemplificar que o modelo desenvolvido pode ser efetivo para o estudo do SCV não só para situações normais, mas também em condições de anormalidade, foram realizadas outras simulações numéricas para análise e verificação de doenças cardiovasculares, consideradas como estados que modificam o funcionamento normal do SCV. Neste estudo, foram realizadas simulações de três casos diferentes: arritmias cardíacas, divididas em taquicardia e bradicardia, e insuficiência cardíaca. Os resultados deste estudo também estão em conformidade com dados da literatura médica e com trabalhos correlatos publicados, indicando que o modelo desenvolvido pode ser utilizado como uma ferramenta para estudos biomédicos.

Desta forma, a principal contribuição científica deste trabalho foi a formalização e interpretação do formalismo da RdPHD, que leva em consideração a abordagem de sistemas híbridos, para a sistematização da modelagem do SCV humano, integrando as variáveis contínuas (hemodinâmica do SCV), representadas por equações diferenciais ordinárias, com a ocorrência de eventos (como por exemplo doenças cardiovasculares) que alteram o estado normal de funcionamento deste sistema, representados por meio de SEDs. Uma ferramenta computacional que permite estudos na avaliação de dispositivos médicos implantáveis (como por exemplo o dispositivo de assistência ventricular), predição de diagnósticos e prognósticos, bem como auxiliar estudantes e profissionais da saúde no treinamento de procedimentos médicos sem colocar pacientes reais em risco, é essencial no contexto digital da Saúde 4.0, principalmente no desenvolvimento de um modelo do SCV específico do paciente, ou seja, a construção de um gêmeo digital.

Além do texto desta tese, a partir deste trabalho, foram publicados seis artigos em anais de Congressos Internacionais, restritos as áreas de Engenharia e Biomédica, além de sua disponibilização em bancos de dados reconhecidos mundialmente, conforme descrito no Apêndice B. As participações nestes congressos promoveram a divulgação deste trabalho, ganhando visibilidade internacional e possibilitando que outros grupos de pesquisa, nacionais e/ou internacionais, pudessem manifestar-se e contribuísem com novos pontos e/ou melhorias.

5.2 Trabalhos Futuros

A proposta de trabalhos futuros considera o desenvolvimento de uma ferramenta de simulação e melhorias específicas no modelo desenvolvido neste trabalho, como:

- Aprimoramento do modelo das válvulas cardíacas, substituindo o modelo tradicional de válvula aberto/fechado por um modelo dinâmico. Desta forma, será possível analisar e estudar sobre o fluxo reverso que ocorre no fechamento destas válvulas;
- Inclusão dos efeitos da gravidade na hemodinâmica do SCV;
- Inclusão do sistema barorreceptor, ou seja, um sistema de controle automático que procura manter a pressão arterial dentro dos limites normais, em caso de anormalidades no sistema;
- Inclusão de novos estados para análise e estudo de outras doenças cardiovasculares;
- Desenvolvimento de um simulador, com interface gráfica, para o modelo desenvolvido neste trabalho, proporcionando a esta ferramenta computacional um aspecto didático para utilização, principalmente, por estudantes e profissionais da saúde em treinamentos.

Além disso, também é considerada a ampliação dos estudos, de modo a explorar as limitações do modelo desenvolvido, permitindo a construção de novos modelos, como:

- Desenvolvimento de um modelo multiescala (acoplamento, por exemplo, de modelos 0D com 3D) para análise e estudo de regiões específicas do SCV;
- Sistematização para o levantamento de parâmetros específicos do SCV de um paciente, utilizando recursos de imagens, como a tomografia computadorizada e ressonância magnética;

- Construção de um modelo do SCV específico do paciente (gêmeo digital), obtendo-se, assim, resultados precisos e confiáveis da sua hemodinâmica.

REFERÊNCIAS

- AIRES, M. M. **Fisiologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008.
- ALGHATRIF, M.; LINDSAY, J. A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, vol. 2, n. 1, 2012.
- AL-JAROODI, J.; MOHAMED, N.; ABUKHOUSA, E. Health 4.0: On the Way to Realizing the Healthcare of the Future. In: **IEEE Public Health Emergency Collection**, vol. 8, p. 211189-211210, 2020.
- ALMEIDA, A. G. S.; VILLANI, E.; JUNQUEIRA, F.; MIYAGI, P. E. Hybrid approach to air conditioning systems modelling using Petri net. In: **Associação Brasileira de Engenharia e Ciências Mecânicas (ABCM) - Symposium Series in Mechatronics**. Rio de Janeiro: ABCM 4, p. 345-354, 2010.
- ALUR, R.; DILL, D. A. Theory of timed automata. **Theoretical Computer Science**, v. 126, p. 183-235, 1994.
- AWAL, Md. A.; MOSTAFA, S. S.; AHMAD, M.; ALAHE, M. A.; RASHID, M. A.; KOUZANI, A.; MAHMUD, M. A. P. Design and Optimization of ECG Modeling for Generating Different Cardiac Dysrhythmias. In: **Sensors**, vol. 21, n. 5, 2021.
- BAKIR, A. A.; ABED, A. A.; STEVENS, M. C.; LOVELL, N. H.; DOKOS, S. A. Multiphysics Biventricular Cardiac Model: Simulations with a Left-Ventricular Assist Device. **Frontiers in Physiology**, vol. 9, n. 1259, 2018.
- BAURA, G. **Medical Device Technologies - A Systems Based Overview Using Engineering Standards**. 2nd ed., Elsevier, 2020.
- BENÍTEZ-PINA, I. F.; LAMAR CARBONELL, S.; DA SILVA, R. M.; MIYAGI, P. E.; SILVA, J. R. Design of automatic control system based on unified timed hybrid Petri net. **DYNA (MEDELLÍN)**, v. 84, p. 80-89, 2017.
- BENÍTEZ-PINA, I. F.; MENDONZA MERCHAN, E.; SILVA, J. R.; MIYAGI, P. E.; DA SILVA, R. M.; GONZALEZUNEZ ALVAREZ, J. R. **Diseño de Sistemas de Automatización Integrada**. 1. ed. Guayaquil: Direccion de Publicaciones UCSG, 2022, 525 p.

- BHOWMICK, S.; KUNDU, P. K.; SARKAR, G. Synthesis of ECG Waveform using Simulink Model. In: **International Conference on Intelligent Control Power and Instrumentation (ICICPI)**, p. 61-64, 2016.
- BLANCO, P. J.; FEIJÓO, R. A. A 3D-1D-0D Computational Model for the Entire Cardiovascular System. In: **Asociación Argentina de Mecánica Computacional**, vol. 29, p. 5887-5911, 2010.
- BOZKURT, S.; PARACHA, W.; BAKAYA, K.; SCHIEVANO, S. Patient-Specific Modelling and Parameter Optimisation to Simulate Dilated Cardiomyopathy in Children. In: **Cardiovascular Engineering and Technology**, vol. 13, n. 5, p. 712-724, 2022.
- CANIC, S.; KIM, E. H. Mathematical analysis of quasilinear equations in a hyperbolic model of blood flow through compliant axi-symmetric vessels. In: **Mathematical Methods in the Applied Sciences**, vol. 26, n. 14, p. 1161-1186, 2003.
- CARDOSO, J.; VALETTE, R. **Redes de Petri**. Florianópolis: Editora da UFSC, 1997.
- CARVALHO, C. P. **Mimetização do segmento da artéria coronária esquerda**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.
- CHAICHANA, T.; SUN, Z.; JEWKES, J. Haemodynamic Effect of Coronary Angulations on Subsequent Development of Coronary Artery Disease: A Preliminary Study. In: **6th IEEE International Conference on e-Science Workshops**, Australia, Brisbane, 2010.
- CHAMPAGNAT, R. **Supervision des Systèmes Discontinus: Definition d'un Modèle Hybride et Pilotage en Temps réel**. PhD thesis, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, 1998.
- CHEN, C.; YANG, Y.; WANG, M.; ZHANG, X. Characterization and evolution of emergency scenarios using hybrid Petri net. In: **Process Safety and Environmental Protection**, vol. 114, p. 133-142, 2018.
- CHUTE, C.; FRENCH, T. Introducing Care 4.0: An Integrated Care Paradigm Built on Industry 4.0 Capabilities. In: **International Journal of Environmental Research and Public Health**, vol. 16, p. 1-17, 2019.
- CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal). **Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos - DBCA**. Brasília, 2016.

- CORSINI, C.; CERVI, E.; MIGLIAVACCA, F.; SCHIEVANO, S.; HSIA, T.-Y.; PENNATI, G. Mathematical modelling of the maternal cardiovascular system in the three stages of pregnancy. In: **Medical Engineering and Physics**, vol. 47, p. 55-63, 2017.
- CURY, J. E. R. Teoria de controle supervisorio de sistemas a eventos discretos. **Minicurso apresentado no V Simpósio Brasileiro de Automação Inteligente**, Canela, 2001.
- DAUBAS, B.; PAGÈS, A.; PINGAUD, H. Combined simulation of hybrid processes. In: **International Conference IEEE-SMC**, p. 320-325, 1994.
- DAVID, R.; ALLA, H. **Discrete, Continuous, and Hybrid Petri Nets**. 2. ed., Springer-Verlag, Berlin, 2010.
- DEMONGODIN, I.; KOUSSOULAS, N. T. Modeling dynamic systems through Petri nets. In: **Comparative Education Society of Asia (CESA)**, p. 279-284, 1996.
- DIAF, M.; BENCHIKH, H.; BENNOUR, I.; BENZERDEDJ, O. W.; KHALED, B. The relationship between body mass index, blood pressure, and atherosclerosis risk factors in type 1 and 2 diabetic patients from northwestern Algeria. In: **Endocrine Regulations**, vol. 56, n. 3, p. 190-200, 2022.
- DIALLO, O.; RODRIGUES, J. J. P. C.; SENE, M. **Performances evaluation and Petri nets**. Modeling and Simulation of Computer Networks and Systems - Elsevier, Capítulo 11, p. 313-355, 2015.
- DOOST, S. N.; GHISTA, D.; SU, B.; ZHONG, L. Heart blood flow simulation: a perspective review. In: **BioMedical Engineering OnLine**, vol. 15, n. 101, 2016.
- DRATH, R. Hybrid object nets: An object oriented concept for modelling complex hybrid systems. In: **International conference on automation of mixed processes**, ADPM, Reims, p. 436-442, 1998.
- DRIGHICIU, M. A.; CISMARU, D. C. Modeling of Hibrid Systems with Petri Nets. In: **International Conference on Electromechanical and Energy Systems (SIELMEN)**, 2019.
- EDELMAN, J.-C.; MAIR, D.; ZIESEL, D.; BURTSCHER, M.; Ussmueller, T. An ECG simulator with a novel ECG profile for physiological signals. **Journal of Medical Engineering and Technology**, vol. 42, n. 7, p. 501-509, 2018.

- FISCHER, M. L.; OLIVEIRA, G. M. D. Ética no uso de animais: A experiência do comitê de ética no uso de animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. **Estudos de Biologia: Ambiente e Diversidade**, vol 34, p. 247-260, 2012.
- FERREIRA, A.; CHEN, S.; SIMAAN, M. A.; BOSTON, F. J.; ANTALI, J. F. A Nonlinear State-Space Model a Combined Cardiovascular System and a Rotary Pump. In: **44th IEEE Conference on Decision and Control**, p. 897-902, 2005.
- FRESIELLO, L.; FERRARI, G.; DI MOLFETTA, A.; ZIELINSKI, K.; TZALLAS, A.; JACOBS, S.; DAROWSKI, M.; KOZARSKI, M.; MEYNS, B.; KATERTSIDIS, N. S.; KARVOUNIS, E. C.; TSIPOURAS, M. G.; TRIVELLA, M. G. A cardiovascular simulator tailored for training and clinical uses. **Journal of Biomedical Informatics**, vol. 57, p. 100-112, 2015.
- FORMAGGIA, L.; QUARTERONI, A.; VENEZIANI, A. **Cardiovascular Mathematics - Modeling and Simulation of the Circulatory System**. Milan: Springer, 2009.
- GADE, S. S.; SHENDAGE, S. B.; UPLANE, M. D. Mathematical Model of ECG Signal for OFF Line Adaptive Signal Processing in Matlab. In: **International Journal of Modern Engeneering Research (IJMER)**, vol. 2, n. 4, p. 1944-1946, 2012.
- GEHLOT, V. A Tutorial introduction to colored Petri nets framework for model-driven system design and engineering. In: **Annual Modeling and Simulation Conference (ANNSIM)**, 2021.
- GIUA, A.; SILVA, M. Modeling, analysis and control of Discrete Event Systems: Petri net perspective. In: **International Federation of Automatic Control (IFAC)**, vol. 50, p. 1772-1783, 2017.
- GIUA, A.; USAI, E. Modeling hybrid systems by high-level Petri nets. **European Journal of Automation (APII-JESA)**, v. 32, p. 1209-1231, 1998.
- GUL, R. **Mathematical Modeling and Sensitivity Analysis of Lumped-Parameter Model of the Human Cardiovascular System**. PhD thesis, University of Berlin, Berlin, 2016.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed., Elsevier, 2011.
- HOLMES, A. P.; RAY, C. J.; KUMAR, P.; CONEY, A. M. A student practical to conceptualize the importance of Poiseuille's law and flow control in the cardiovascular system. In: **Advances in Physiology Education**, vol. 44, p. 436-443, 2020.

- HOSKINS, P. R.; LAWFORD, P. V.; DOYLE, B. J. **Cardiovascular Biomechanics**. Switzerland: Springer, 2017.
- HUTTARY, R.; GOUBERGRITS, L.; SCHUTTE, C.; BERNHARD, S. Simulation, identification and statical variation in cardiovascular analysis (SISCA) – A software framework for multi-compartment lumped modeling. In: **Computers in Biology and Medicine**, vol. 87, p. 104-123, 2017.
- KERIN, M.; PHAM, D. T. A review of emerging industry 4.0 technologies in remanufacturing. **Journal of Cleaner Production**, vol. 237, p. 1-16, 2019.
- KERKHOF, P. L. M.; MILLER, V. M. **Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function**. Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer, 2018.
- KORAKIANITIS, T.; SHI, Y. Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves. **Journal of Biomechanics**, vol. 39, p. 1964-1982, 2006.
- KUBICEK, J.; PENHAKER, M.; KAHANKOVA, R. Design of a Synthetic ECG Signal Based on the Fourier Series. In: **International Conference on Advances in Computing, Communications and Informatics (ICACCI)**, p. 1881-1885, 2014.
- LANCELLOTTI, P.; PIBAROT, P.; CHAMBERS, J.; EDVARDSSEN, T.; DELGADO, V.; DULGHERU, R.; PEPI, M.; COSYNS, B.; DWECK, M.; GARBI, M.; MAGNE, J.; NIEMAN, K.; ROSENHEK, R.; BERNARD, A.; LOWENSTEIN, J.; VIEIRA, M. L. C.; RABISCHOFFSKY, A.; VYHMEISTER, R. H.; ZHOU, X.; ZHANG, Y.; ZAMORANO, J.-L.; HABIB, G. Recomendações para Avaliação por Imagens das Próteses Valvares Cardíacas. **Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, vol. 31, n. 1, p. 4-56, 2018.
- LATHI, B. P. **Sinais e Sistemas Lineares**. 2. ed., Porto Alegre, Editora Bookman, 2006, 856 p.
- LEBAIL, J.; ALLA, H.; DAVID, R. Hybrid petri nets. **Proceedings of the 1st European Control Conference (ECC)**, Grenoble, France, p. 187-191, 1991.
- LI, A.; LI, B.; GAO, M.; YUNG, K. L.; IP, A. W. H. **Colored Petri net modeling of the manufacturing processes of space instruments**. IoT and Spacecraft Informatics, Chapter 7, p. 219 - 253, 2022.

- LI, J.; CARAYON, P. Health Care 4.0: A Vision for Smart and Connected Health Care. In: **IISE Transaction on Healthcare Systems Engineering**, vol. 11, n. 3, p. 171-180, 2021.
- LIU, Y.; LUO, X.; JIA, H.; YU, B. The Effect of Blood Pressure Variability on Coronary Atherosclerosis Plaques. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, vol. 9, n. 3, p. 1-10, 2022.
- LU, Y. Industry 4.0: A survey on technologies, applications and open research. **Journal of Industrial Information Integration**, vol. 6, p. 1-10, 2017.
- LU, Y.; LUO, X.; JIA, H.; YU, B. The Effect of Blood Pressure Variability on Coronary Atherosclerosis Plaques. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, vol. 9, 2022.
- MALATOS, S.; RAPTIS, A.; XENOS, M. Advances in Low-Dimensional Mathematical Modeling of the Human Cardiovascular System. **Journal of Hypertension and Management**, vol. 2, p. 1-10, 2016.
- MANJU, B. R.; AKSHAYA, B. Simulation of Pathological ECG Signal using Transform Method. **Procedia Computer Science** (Elsevier), vol. 171, p. 2121-2127, 2020.
- MANN, D. L.; ZIPES, D. P.; LIBBY, P.; BONOW, R. O. **Tratado de Doenças Cardiovasculares**. 10. ed., Rio de Janeiro: Elsevier Health Sciences, 2018.
- MARIEB, E. N.; HOEHN, K. Human Anatomy & Physiology. 10th ed., Person, England, 2016.
- MILISIC, V.; QUARTERONI, A. Analysis of lumped parameter models for blood flow simulations and their relation with 1D models. **Mathematical Modeling and Numerical Analysis**, vol. 38, p. 613-632, 2004.
- MIYAGI, M.M.; MIYAGI, P.E.; KISIL, M. Modelagem e análise de serviços de saúde baseados em rede de Petri interpretadas. **Produção**, vol. 11, n. 2, p. 23-39, 2001.
- MIYAGI, P. E. **Controle Programável - Fundamentos do Controle de Sistemas a Eventos Discretos**. 1. ed., São Paulo: Editora Blucher, 1996.
- MORENO, P. P. M.; FERRAZ, M. L. F.; SOARES, M. H.; TEIXEIRA, V.P.A.; HEMO, F. R.; CORRÊA, R. R. M. Correlação entre cardiopatias hipertensivas e aterosclerose na artéria aorta. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, vol. 19, 2017.

- MORRIS, P. D.; NARRACOT, A.; TENGG-KOBLIGK, H. VON; SOTO, D. A. S.; HSIAO, S.; LUNGU, A.; EVANS, P.; BRESSLOFF, N.; LAWFORD, P. V.; HOSE, D. R.; GUNN, J. P. Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine. In: **Heart - British Medical Journals (BMJ)**, vol. 102, p. 18-28, 2016.
- MURATA, T. Petri Nets: Properties, Analysis and Applications. **Proceedings of the IEEE**, vol. 77, n. 4, p. 541 - 580, 1989.
- MYNARD, J. P.; SMOLICH, J. J. One-Dimensional Haemodynamic Modeling and Wave Dynamics in the Entire Adult Circulation. In: **Biomedical Engineering Society**, vol. 43, p. 1443-1460, 2015.
- NICHOLS, W.; O'ROURKE, M. F.; VLACHOPOULOS, C. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 6th ed., CRC Press, 2011.
- NIKAM, A.; BHANDARI, S.; MHASKE, A.; Mantri S. Cardiovascular Disease Prediction Using Machine Learning Models. In: **IEEE Pune Section International Conference (PuneCon)**, India, Pune, 2020.
- NILSSON, J. W.; RIEDEL, S. A. **Circuitos Eléctricos**. 8. ed., São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2009.
- NOORDERGRAAF, A. **Circulatory System Dynamics**. Academic Press, San Diego, CA, 1978.
- NOREEN, S.; BEN-TAL, A.; ELSTAD, M.; SWEATMAN, W. L.; RAMCHANDRA, R.; PATON, J. Mathematical modelling of atrial and ventricular pressure-volume dynamics and their change with heart rate. In: **Mathematical Biosciences** - Elsevier, vol. 344, 2022.
- O'BRIEN, E. R. M.; NATHAN, H. J. **Coronary Physiology and Atherosclerosis**. Essentials of Cardiac Anesthesia, 2. ed., Chapter 4, p. 67-78, 2008.
- OBRIST, D.; TENGG-KOBLIGK, H. V. Fluidodinâmica Computacional (CFD) para Prever Alterações Patológicas na Aorta: Está Pronta para Uso Clínico? In: **Sociedade Brasileira de Cardiologia (Arquivo Brasileiro de Cardiologia)**, vol. 118, n. 2, p. 461-462, 2022.

- OLIVEIRA, G. M. M.; BRANT, L. C. C.; POLANCZYK, C.; BIOLO, ANDREIA; NASCIMENTO, B. R.; MALTA, D. C.; SOUZA, M. F. M.; SOARES, G. P.; XAVIER JUNIOR, G. F.; MACHLINE-CARRION, M. J.; BITTENCOURT, M. S.; PONTES-NETO, O. M.; SILVESTRE, O. M.; TEIXEIRA, R. A.; SAMPAIO, R. O.; GAZIANO, T. A.; ROTH, G. A.; RIBEIRO, A. L. P. Estatística Cardiovascular - Brasil 2020. In: **Sociedade Brasileira de Cardiologia (Arquivo Brasileiro de Cardiologia)**, vol. 115, n. 3, p. 308-439, 2020.
- OWEN, B.; BOJDO, N.; JIVKOV, A.; KEAVNEY, B.; REVELL, A. Structural modelling of the cardiovascular system. In: **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 17, p. 1217-1242, 2018.
- PAPPANO, A. J.; WIER, W. G. **Cardiovascular Physiology**. 10. ed., Elsevier, 2013.
- PARK, J.; AN, J.; KIM, J.; JUNG, S.; GIL, Y.; JANG, Y.; LEE, K.; OH, IL-Y. Study on the use of standard 12-lead ECG data for rhythm-type ECG classification problems. In: **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 214, 2022.
- PIROLO, J.; RAY, A.; GADZINSKI, M.; MANESE, M.; GARVERT, B.; SCOVILLE, G.; WALPOLE, H.; AMLAND, B.; BOOS, R.; MAMMINGA, I.; BROWN, J.; DONLON, K. Utilization of discrete event simulation in the prospective determination of optimal cardiovascular lab processes. **Proceedings of the Winter Simulation Conference (WSC)**, p. 1919-1926, 2009.
- QUARTERONI, A.; RAGNI, S.; VENEZIANI, A. Coupling between lumped and distributed models for blood flow problems. In: **Computing and Visualization in Science**, vol. 4, p. 111-124, 2001.
- QUIROZ-JUÁREZ, M. A.; JIMÉNEZ-RAMÍREZ, O., VÁZQUEZ-MEDINA, R.; RYZHII, E.; RYZHII, M.; ARAGÓN, J. L. NCardiac Conduction Model for Generating 12 Lead ECG Signals With Realistic Heart Rate Dynamics. In: **IEEE Transactions on Nanobioscience**, vol. 17, n. 4, p. 525-532, 2018.
- QURESHI, M. U.; VAUGHAN, G. D.; SAINSBURY, C.; JOHNSON, M.; PESKIN, C. S.; OLUFSEN, M. S.; HILL N. A. Numerical simulation of blood flow and pressure drop in the pulmonary arterial and venous circulation. In: **Biomech Model Mechanobiol**, vol. 13, n. 5, p.1137-1154, 2014.

- RAHMAN, S.; HAQUE, A. Mathematical modeling of blood flow. In: **International Conference on Informatics, Electronics & Vision (ICIEV)**, p. 672-676, 2012.
- RIBAGIN, S; CHAKAROV, V.; ATANASSOV, K. Generalized net model of the upper limb vascular system. In: **6th IEEE International Conference Intelligent Systems**, 2012.
- SAFAEI, S.; BRADLEY, C. P.; SURESH, V.; MITHRARATNE, K.; MULLER, A.; HO, H.; LADD, D.; HELLEVIK, L. R.; OMHOLT, S. W.; CHASE, G.; MULLER, L. O.; WATANABE, S. M.; BLANCO, P. J.; BONO, B.; HUNTER, P. J. Roadmap for cardiovascular circulation model. **The Journal of Physiology**, vol. 594, n. 23, p. 6909-6928, 2016.
- SAKAMOTO, S.; TAKAHASHI, S.; COSKUN, A. U.; PAPAFAKLIS, M. I.; TAKAHASHI, A.; SAITO, S.; STONE, P. H.; FELDMAN, C. L. Relation of Distribution of Coronary Blood Flow Volume to Coronary Artry Dominance. **The American Journal of Cardiology**, vol. 111, n. 10, p. 1420-1424, 2013.
- SHAMPINE, L. F.; REICHELT, M. W.; KIERZENKA, J. A. Solving Index-1 DAEs in MATLAB and Simulink. **SIAM Review**, vol. 41, p. 538-552, 1999.
- SHERWIN, S.J.; FRANKE, V.; PEIRO, V.; PARKER, K. One Dimensional Modeling of a Vascular Network in Space Time Variables. **Journal of Engineering Mathematics**, vol. 47, n. 3-4, p. 217-250, 2003.
- SHI, Y. **Lumped parameter modeling of cardiovascular system dynamics under different healthy and diseased conditions**. PhD thesis, University of Sheffield, South Yorkshire, 2013.
- SHI, Y.; LAWFORD, P.; HOSE, D. R. Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system. In: **Biomedical Engineering**, vol. 10, n. 33, 2011.
- SHIM, E. B.; SAH, J. Y.; YOUN, C. H. Mathematical modeling of cardiovascular system dynamics using a lumped parameter method. **Japanese Journal of Physiology**, vol. 54, n. 6, p. 545-553, 2004.
- SHOBANA, R.; PAVITHRA, J. Fourier Series in Electrocardiograph. **International Journal of Mathematics Trends and Tevhnology**, vol. 67, n. 5, p. 95-100, 2021.
- SMITH, B. W.; CHASE, J. G.; NOKES, R. I.; SHAW, G. M.; WAKE, G. Minimal haemodynamic system model including ventricular interaction and valve dynamic. In: **Medical Engineering & Physics - Elsevier**, v. 26, p. 131-139, 2004.

- SOUSA, J. R. B.; LIMA, A. M. N. Modeling and Simulation of Systems of Multiple Sources of Energy by Differential Hybrid Petri Nets. In: **International Symposium on Industrial Electronics**, p. 1861-1866, 2008.
- SOUSA, J. R. B.; LIMA, A. M. N.; SAUSEN, P. S.; PERKUSICH, A. Redes de Petri Híbridas Diferenciais: Aplicação na Modelagem e no Gerenciamento Dinâmico de Energia de Redes de Sensores sem Fio. **Revista Controle & Automação**, v. 18, n. 3, p. 278-291, 2007.
- TOMIYAMA, M. N. **Modelagem e Simulação de Processos Biológicos usando Redes de Petri Predicado Transição Diferenciais**. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2007.
- TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Principles of Anatomy and Physiology**. 14th ed., Wiley, 2014.
- TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. **Princípios de Anatomia Humana**. 12. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- TOUSOULIS, D. **Coronary Artery Disease**. Elsevier, 2018.
- VAN DE GRAAFF, K. M. **Anatomia Humana**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2003.
- VILLANI, E. **Modelagem e Análise de Sistemas Supervisórios Híbridos**. Tese de Doutorado, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- VILLANI, E.; MIYAGI, P.E.; VALETTE, R. An object-oriented approach for hybrid system modelling. In: **IFAC 15th World Congress**, Barcelona, 2002.
- VILLANI, E.; MIYAGI, P.E.; VALETTE, R. **Modelling and Analysis of Hybrid Supervisory Systems: A Petri net Approach**. London: Springer Science & Business Media, 2007.
- VILLANI, E.; PASCAL, J. C.; MIYAGI, P. E.; VALETTE, R. Differential predicate transition Petri net and objects an aid for proving properties in hybrid systems. In: **IFAC ADHS Conference on Analysis and Design of Hybrid Systems**, Saint-Malo Brittany, p. 117-122, 2003.
- WATANABE, M. S. M. **ADAN: Um Modelo Anatomicamente Detalhado da Rede Arterial Humana para Hemodinâmica Computacional**. Tese de Doutorado, Laboratório Nacional de Computação Científica, Rio de Janeiro, 2013.

- WATANABE, M.; FONSECA, C. D.; VATTIMO, M. F. F. Aspectos instrumentais e éticos da pesquisa experimental com modelos animais. **Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, vol. 48, n. 1, p. 181-188, 2014.
- WESTERHOF, N.; STERGIOPULOS, N.; NOBLE, M. I. M.; WESTERHOF, B. E. Snapshots of Hemodynamics. Switzerland: Springer, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cardiovascular diseases** (2021). Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>. Acesso em: 10/01/2023.
- WU, Y.; WU, W.; ZENG, J.; SUN, G.; SU, H.; CHU, J. Modeling and simulation of hybrid dynamical systems with generalized differential Petri nets. In: **IEEE International Symposium on Intelligent Control (ISIC)**, p. 789-794, 2002.
- YU, J.; DOU, C.; LI, X. MAS-Based Energy Management Strategies for a Hybrid Energy Generation System. In: **International Symposium on Industrial Electronics**, vol. 63, p. 3756-3764, 2016.
- ZHANG, X.; HANEISHI, H.; LIU, H. Multiscale modeling of the cardiovascular system for infants, children, and adolescents: Age-related alterations in cardiovascular parameters and hemodynamics. In: **Computers in Biology and Medicine**, vol. 108, p. 200-212, 2019.
- ZÈGRE-HEMSEY, J. K.; HOGG, M.; CRANDELL, J.; PELTER, M. M.; GETTES, L.; CHUNG, E. H.; PEARSON, D.; TOCHIKI, P.; STUDNEK, J. R.; ROSAMOND, W. Prehospital ECG with ST-depression and T-wave inversion are associated with new onset heart failure in individuals transported by ambulance for suspected acute coronary syndrome. **Journal of Electrocardiology** - Elsevier, vol. 69, p. 23-28, 2021.

APÊNDICE A - Fundamentos do Sistema Cardiovascular

A.1 Estrutura dos Vasos Sanguíneos

De acordo com Aires (2008):

A estrutura dos vasos sanguíneos reflete suas diferentes funções. Grandes artérias têm mais tecido elástico em suas paredes, especialmente a aorta. A aorta e a artéria pulmonar se dividem em artérias menores, que se ramificam progressivamente para formar vasos estreitos de alta resistência, chamados arteríolas. As arteríolas apresentam menos elastina¹³ e, proporcionalmente, mais músculo liso¹⁴ em suas paredes, refletindo seu papel no controle de fluxo da microcirculação¹⁵. A seguir, as arteríolas se ramificam em numerosos capilares, os quais apresentam essencialmente lâmina basal¹⁶ e uma fina camada de células endoteliais¹⁷. Os capilares convergem então para formar vênulas e veias, que apresentam um pouco de elastina, colágeno e músculo liso. As veias possuem mais músculo liso e colágeno¹⁸, apresentando importante função no estoque de sangue, onde o músculo liso regula o volume venoso.

Devido ao aumento no número de vasos, quando ocorre a ramificação, a área de seção transversal total do sistema vascular aumenta a despeito da progressiva queda no tamanho do vaso. Isto diminui a velocidade do sangue (cm/s), já que esta é expressa pela razão entre o fluxo (cm^3/s) e a área de seção transversal (cm^2). Assim, a velocidade do fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à área de seção transversal, de modo que o fluxo sanguíneo através dos capilares pode chegar a cerca de $0,07 cm/s$. Em outras palavras, a velocidade de deslocamento do sangue no interior dos vasos depende da amplitude do leito vascular, diminuindo à medida que o sangue se distancia do coração, chegando a um mínimo nos capilares e aumentando novamente nas veias (AIRES, 2008, p. 381).

A Figura A.1 mostra estrutura dos vasos sanguíneos, informando sobre a composição das paredes de cada segmento vascular, bem como as suas dimensões aproximadas.

¹³ **Elastina** é a principal proteína constituinte das fibras elásticas do organismo (AIRES, 2008).

¹⁴ **Músculo liso** é um tecido muscular de contração involuntária e lenta (AIRES, 2008).

¹⁵ A **microcirculação** ocorre em pequenos vasos sanguíneos, como arteríolas, capilares e vênulas (AIRES, 2008).

¹⁶ **Lâmina basal** é uma película de macromoléculas situada no espaço extracelular (líquido corporal que se encontra no exterior das células), sobre a qual se apoiam células epiteliais (de revestimento) e que envolve células musculares. (AIRES, 2008).

¹⁷ **Células endoteliais** recobrem o interior de vasos sanguíneos, principalmente os capilares, formando a sua parede (AIRES, 2008).

¹⁸ O **colágeno** é uma proteína que contribui para a elasticidade e resistência da pele, cabelos, vasos sanguíneos, entre outros (AIRES, 2008).

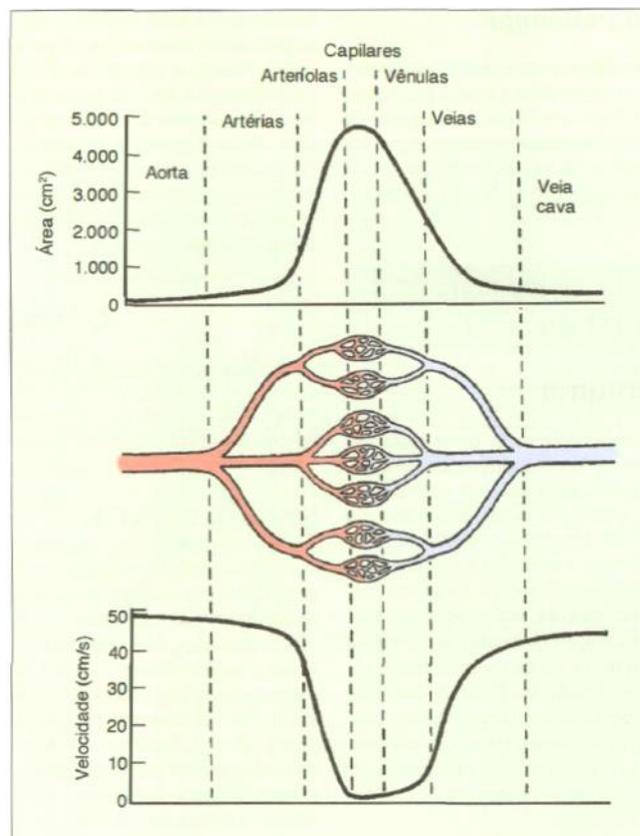
Figura A.1: Estrutura dos vasos sanguíneos.

Aspecto						
Dimensões	Diâmetro vascular 25 mm Espessura 2 mm Aorta	4 mm 1 mm Arteríola de calibre médio	30 μ 20 μ 	8 μ < μ 	20 μ 2 μ 	20 mm 1 mm
Composição da Parede Vascular	Endotélio Fibras de elastina Músculo liso Fibras de colágeno	Endotélio Fibras de elastina Músculo liso Fibras de colágeno	Endotélio Fibras de elastina Músculo liso Fibras de colágeno	Endotélio Sem músculo ou tecido conjuntivo	Endotélio Pequena quantidade de elastina e músculo liso Fibras de colágeno	Endotélio Fibras de elastina Músculo liso Fibras de colágeno

Fonte: Retirado de Aires (2008).

A relação inversa entre a área de seção transversal e a velocidade do fluxo sanguíneo em cada segmento vascular da circulação sistêmica pode ser verificada na Figura A.2.

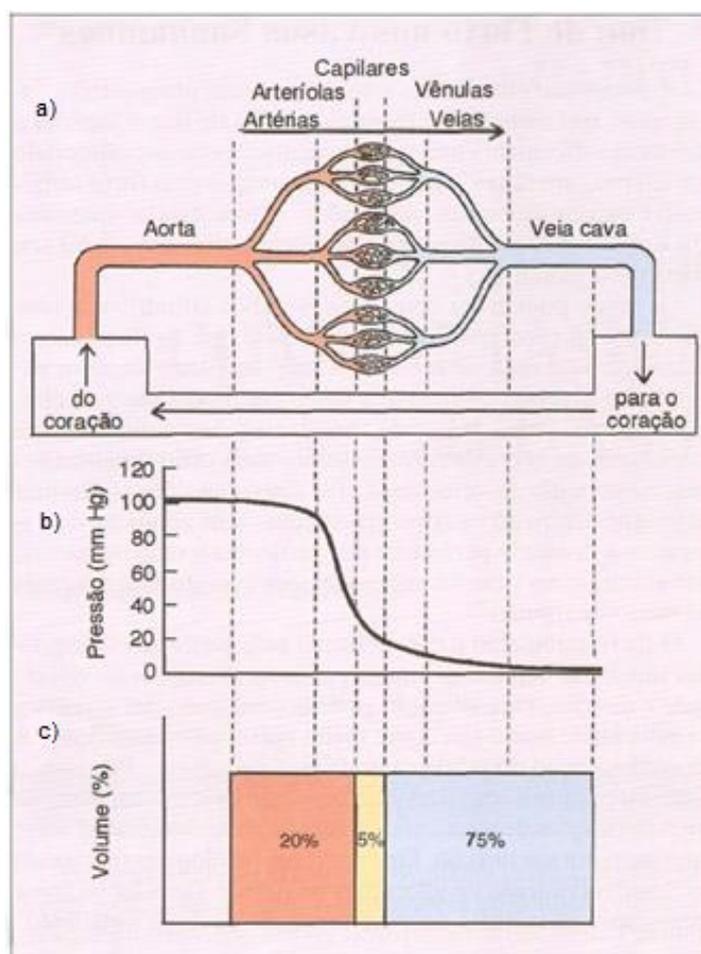
Figura A 2: Relação entre a área de seção transversal e a velocidade do fluxo sanguíneo na circulação sistêmica.



Fonte: Retirado de Aires (2008).

Segundo Aires (2008), existem três tipos de artérias: elásticas, musculares e de resistência. As artérias elásticas estão localizadas próximas do coração, como a artéria pulmonar, a aorta e seus ramos maiores, como as artérias subclávias, as carótidas, entre outras. Desta forma, as artérias de grande calibre podem se expandir e receber o volume de ejeção durante a sístole ventricular, retornando ao seu estado original pelo recolhimento elástico durante a diástole (AIRES, 2008). As artérias musculares possuem tamanho médio a pequeno, como as artérias tibiais, radiais, coronárias, entre outras, e agem como dutos de baixa resistência, onde suas paredes espessas ajudam a prevenir o colapso em regiões com ângulos agudos, como na articulação do joelho (AIRES, 2008). As artérias musculares terminam onde começam as arteríolas. Em artérias menores e arteríolas ocorre uma maior resistência ao fluxo sanguíneo. Isto pode ser verificado pela grande queda de pressão observada quando o sangue atravessa esses vasos (AIRES, 2008), conforme apresentado na Figura A.3.

Figura A.3: Representação comparativa entre as diversas a) regiões da circulação sistêmica, b) seus respectivos valores de pressão sanguínea e c) volume de sangue contido.



Fonte: Retirado de Aires (2008).

Os capilares, também conhecidos como vasos de troca, são finos e numerosos. Pelo fato de suas dimensões microscópicas, a espessura de sua parede facilita a rápida transferência de metabólitos entre o sangue e os tecidos (AIRES, 2008).

As veias possuem paredes finas, sendo facilmente distendidas, de modo que agem como reservatórios de volume. Devido ao seu grande número e tamanho, as veias contêm cerca de dois terços do sangue total circulante em um dado instante e, são chamadas de vasos de capacitância. Além disso, muitas veias são inervadas por fibras nervosas vasoconstritoras, de maneira que o volume de sangue no reservatório possa ser ativamente controlado. As veias apresentam uma característica própria que as diferem das artérias: nos membros, a parte interna das veias possuem pares de válvulas semilunares, que previnem o fluxo retrógrado do sangue que flui em direção ao coração. Enquanto em grandes veias centrais e nas veias da cabeça e do pescoço não há válvulas (AIRES, 2008).

Após o sangue deixar o coração, o principal fator que o impulsiona ao longo dos vasos sanguíneos é o gradiente de pressão sanguínea. Conforme Aires (2008):

A ejeção ventricular eleva a pressão aórtica para 120 mmHg acima da pressão atmosférica, enquanto a pressão nas grandes veias está próxima da pressão atmosférica. Dessa forma, a pressão que o sangue exerce sobre as paredes vasculares depende do volume de sangue ejetado pelo coração e da resistência que se opõe à sua circulação. Esta pressão que é máxima nas artérias cai bruscamente nos capilares e continua caindo ao nível das veias, para ser mínima nos átrios. Esta diferença de pressão dirige o sangue das artérias para as veias.

A pressão arterial é pulsátil porque o coração ejeta sangue intermitentemente. Entre sucessivas ejeções, a pressão arterial sistêmica decai de 120 mmHg para, aproximadamente, 80 mmHg , enquanto a pressão pulmonar decai de 25 para, aproximadamente, 10 mmHg (AIRES, 2008, p. 384).

Em equilíbrio circulatório a quantidade de sangue que deixa o coração em um dado tempo é a mesma que passa em cada segmento da rede vascular e não existe acúmulo em nenhum ponto do sistema (Figura A.3 a)). A partir desta colocação, pode-se dizer que a velocidade representa o fluxo dividido pela área de secção transversal do tipo vascular. Na rede microvascular, como a área de secção transversal total aumenta, consequentemente a velocidade tende a reduzir-se, devido a progressiva queda no tamanho do diâmetro do vaso (AIRES, 2008), conforme representado na Figura A.2.

Por causa de suas propriedades intrínsecas, a circulação do sangue em artérias e veias apresenta dois padrões diferentes de fluxo: laminar e turbulento. Em geral, o fluxo turbulento é característico nos ventrículos, enquanto o fluxo laminar pode ser observado em artérias, arteríolas, vênulas e veias. Há ainda um terceiro tipo de fluxo, em lâmina simples, presente nos capilares, devido ao seu micro diâmetro (AIRES, 2008).

Para Aires (2008), os tipos de fluxo nos vasos sanguíneos possuem as seguintes características:

Os vasos podem ser considerados tubos cilíndricos e, normalmente, apresentam fluxo laminar. Este tipo de fluxo caracteriza-se como uma série de finas lâminas paralelas, com velocidades diversas conforme a distância da parede vascular. Ao se aproximarem da parede vascular, tendem a diminuir sua velocidade até cerca de zero, enquanto mais centralmente chegam ao máximo de velocidade. Tal disposição destas lâminas de sangue dentro do vaso mostra-se como uma parábola, considerando a distância percorrida por partículas (como hemácias) que entraram no vaso ao mesmo tempo, mas em lâminas mais ou menos marginais. O fluxo turbulento é caracterizado pela perda da característica linear das lâminas de sangue, criando alterações de velocidade e direção. Esta alteração pode ocorrer tanto em situações de velocidade muito alta como muito baixa, e em modificações na conformação do tubo por onde passa o sangue. Por isso, o fluxo turbulento é observado tanto nas câmaras cardíacas como em ramificações de vasos, onde o sangue obrigatoriamente sofre mudanças em sua direção. Em condições patológicas que levam ao desenvolvimento de alterações na parede vascular (como a aterosclerose), também ocorre a formação de fluxo turbulento (AIRES, 2008, p. 384).

APÊNDICE B - Histórico de Publicações

Durante o desenvolvimento deste trabalho, foram apresentados e publicados artigos científicos em Congressos Internacionais, a saber:

- Jorge, A. A., Ribeiro, S. A., Junqueira, F., Santos Filho, D. J. and Miyagi, P. E. *Human blood circulatory system modeling based on hybrid systems*. 13th IEEE/IAS International Conference on Industry Applications (INDUSCON), Sao Paulo, Brazil, 2018.
- Jorge, A. A., Riascos, L. A. M., Junqueira, F., Santos Filho, D. J. and Miyagi, P. E. *Model of the Human Cardiovascular System based on Hybrid Systems*. 6th IEEE/SMC International Conference on Control, Decision and Information Technologies (CODIT), Paris, France, 2019.
- Jorge, A. A., Junqueira, F., Santos Filho, D. J. and Miyagi, P. E. *Modeling of the Human Cardiovascular System: Analysis of the Blood Flow Rate*. 25th ABCM International Congress of Mechanical Engineering (COBEM), Uberlandia, Brazil, 2019.
- Jorge, A. A., Pessoa, M. A. O., Junqueira, F., Riascos, L. A. M., Santos Filho, D. J. and Miyagi, P. E. *Modelling and Simulation of the Human Cardiovascular System by Differential Hybrid Petri Net*. 21st International Federation of Automatic Control (IFAC), Berlin, Germany, 2020.
- Jorge, A. A., Junqueira, F., Riascos, L. A. M., Santos Filho, D. J. and Miyagi, P. E. *Numerical Simulations of Coronary Artery Diseases Using a Differential Hybrid Petri Net Model of the Cardiovascular system*. 4th IEEE Eurasia Conference on Biomedical Engineering, Healthcare and Sustainability (ECBIOS), Tainan, Taiwan, 2022.

Além dos trabalhos mencionados acima, também foram apresentados e publicados artigos científicos, provenientes da pesquisa de Mestrado em Engenharia Mecânica (Tema: Modelagem, Aplicação e Análise de Técnicas de Controle em uma Cadeira motorizada com Sistemas de Locomoção Híbrida), em um congresso e revista internacionais, a saber:

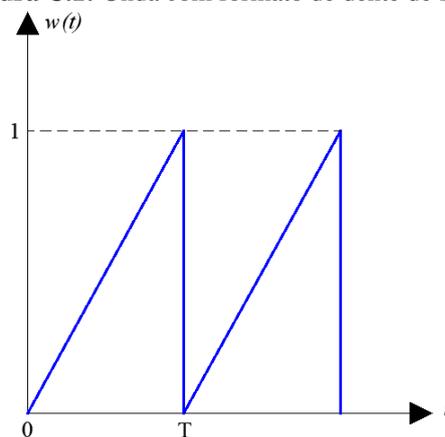
- Jorge, A. A., Riascos, L. A. M., Junqueira, F., Santos Filho, D. J. and Miyagi, P. E. *Modelling and Controlling of a Hybrid Motorized Wheelchair on Flat and Inclined Surfaces*. 6th IEEE/SMC International Conference on Control, Decision and Information Technologies (CODIT), Paris, France, 2019.
- Jorge, A. A., Riascos, L. A. M. and Miyagi, P. E. *Modelling and Control Strategies for a Motorized Wheelchair with Hybrid Locomotion Systems*. Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering - Springer, Brasil, 2021.

APÊNDICE C - Série de Fourier para a Função de uma Onda Dente de Serra

As demonstrações matemáticas para se obter uma onda, com formato de dente de serra, por meio da Série de Fourier, são apresentadas a seguir.

A onda que se deseja representar pela Série de Fourier está representada na Figura C.1.

Figura C.1: Onda com formato de dente de serra.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A variável T representa o período da onda, sendo dada por:

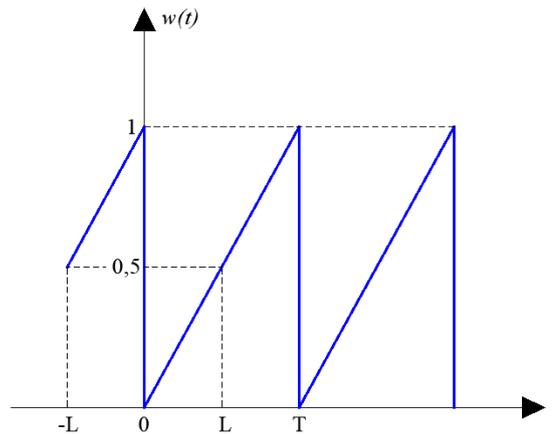
$$T = \frac{60}{FC} . \quad (C.1)$$

De acordo com os procedimentos para se encontrar a Série de Fourier de uma função, conforme apresentado por Lathi (2006), inicialmente, deve-se definir o K .

$$K = \frac{T}{2} = \frac{30}{FC} . \quad (C.2)$$

Em seguida, o sinal da função deve ser estendido para o intervalo de $-K$ a K , conforme representado na Figura C.2.

Figura C.2: Onda com o sinal estendido para o intervalo $-K$ a K .



Fonte: Elaborado pelo autor.

A partir da Figura C.2, pode-se definir a função geral do sinal, utilizando a equação geral da reta, como demonstrado a seguir.

$$\alpha t + \beta w(t) + c = 0.$$

Onde:

$$\begin{aligned}\alpha &= w(t)_\alpha - w(t)_\beta, \\ \beta &= t_\beta - t_\alpha, \\ c &= (t_\alpha \cdot w(t)_\beta) - (t_\beta \cdot w(t)_\alpha).\end{aligned}$$

Para o intervalo $-K$ a 0 , tem-se os seguintes pontos $(-K, 0,5)$ e $(0, 1)$. Então, a equação geral da reta é dada por:

$$\begin{aligned}-0,5t + Kw(t) - K &= 0 \\ w(t) &= \frac{t}{2K} + 1.\end{aligned}\tag{C.3}$$

Para o intervalo 0 a K , tem-se os seguintes pontos $(0, 0)$ e $(K, 0,5)$. Então, a equação geral da reta é dada por:

$$\begin{aligned}-0,5t + Kw(t) &= 0 \\ w(t) &= \frac{t}{2K}.\end{aligned}\tag{C.4}$$

Desta forma, no intervalo de $-K$ a K , a função matemática que representa a onda da Figura C.2 é dada por:

$$w(t) = \begin{cases} \frac{t}{2K} + 1, & \text{para } -K < t \leq 0 \\ \frac{t}{2K}, & \text{para } 0 < t < K \end{cases}. \quad (C.5)$$

A expressão que representa a Série de Fourier é representada por:

$$F(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) + b_n \cdot \text{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right), \quad (C.6)$$

e seus coeficientes são dados por:

$$a_0 = \frac{1}{K} \int_{-K}^K w(t) dt,$$

$$a_n = \frac{1}{K} \int_{-K}^K w(t) \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt,$$

$$b_n = \frac{1}{K} \int_{-K}^K w(t) \cdot \text{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt.$$

Desta forma, deve-se encontrar os coeficientes da Série de Fourier para a função $w(t)$, como demonstrado a seguir.

$$a_0 = \frac{1}{K} \left[\int_{-K}^0 \left(\frac{t}{2K} + 1\right) dt + \int_0^K \frac{t}{2K} dt \right] \rightarrow$$

$$a_0 = \frac{1}{K} \left[\int_{-K}^0 \frac{t}{2K} dt + \int_{-K}^0 1 dt + \int_0^K \frac{t}{2K} dt \right] \rightarrow$$

$$a_0 = \frac{1}{K} \left[\frac{t^2}{4K} \Big|_{-K}^0 + t \Big|_{-K}^0 + \frac{t^2}{4K} \Big|_0^K \right]$$

$$a_0 = 1. \quad (C.7)$$

O cálculo do coeficiente a_n é demonstrado a seguir.

$$\begin{aligned}
 a_n &= \frac{1}{K} \int_{-K}^K w(t) \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt \rightarrow \\
 a_n &= \frac{1}{K} \int_{-K}^0 \left(\frac{t}{2K} + 1\right) \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt + \int_0^K \frac{t}{2K} \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt \rightarrow \\
 a_n &= \frac{1}{K} \left[\underbrace{\int_{-K}^0 \frac{t}{2K} \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt}_{A1} + \underbrace{\int_{-K}^0 1 \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt}_{A2} + \underbrace{\int_0^K \frac{t}{2K} \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt}_{A3} \right]. \quad (C.8)
 \end{aligned}$$

Para encontrar o valor de a_n , faz-se necessário calcular os coeficientes $A1$, $A2$ e $A3$.

$$A1 = \int_{-K}^0 \frac{t}{2K} \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt. \quad (C.9)$$

Para encontrar o valor do coeficiente $A1$, realiza-se a integração da eq. (C.9). Lembrando que a integração por partes é dada por:

$$\int u dv = uv - \int v du. \quad (C.10)$$

Então:

$$\begin{aligned}
 u &= \frac{t}{2K} & dv &= \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt \\
 du &= \frac{1}{2K} dt & \int dv &= \int \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt
 \end{aligned}$$

Realizando a integração por substituição, obtém-se:

$$\begin{aligned}
 y &= \frac{n\pi t}{K} \rightarrow dy = \frac{n\pi}{K} dt \rightarrow dt = \frac{K}{n\pi} dy \\
 v &= \int \cos(y) \frac{K}{n\pi} dy = \frac{K}{n\pi} \int \cos(y) dy = \frac{K}{n\pi} \text{sen}(y) \rightarrow v = \frac{K}{n\pi} \text{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right). \quad (C.11)
 \end{aligned}$$

Substituindo a eq. C.11 na eq. C.10, obtém-se:

$$\begin{aligned}
 \int u \, dv &= uv - \int v \, du = \\
 \frac{t}{2L} \cdot \frac{K}{n\pi} \operatorname{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) - \int \frac{K}{n\pi} \operatorname{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) \cdot \frac{1}{2K} dt &= \\
 \frac{t}{2n\pi} \operatorname{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) - \frac{1}{2n\pi} \int \operatorname{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) dt &= \\
 \frac{t}{2n\pi} \operatorname{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) - \frac{1}{2n\pi} \left[-\frac{K}{n\pi} \cos \left(\frac{n\pi t}{K} \right) \right] &= \\
 \frac{t}{2n\pi} \operatorname{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) + \frac{K}{2(n\pi)^2} \cos \left(\frac{n\pi t}{K} \right). & \quad (C.12)
 \end{aligned}$$

Substituindo a eq. C.12 na eq. C.9, resulta em:

$$\begin{aligned}
 A1 &= \int_{-K}^0 \frac{t}{2K} \cdot \cos \left(\frac{n\pi t}{K} \right) dt \rightarrow \\
 A1 &= \left[\frac{t}{2n\pi} \operatorname{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) + \frac{K}{2(n\pi)^2} \cos \left(\frac{n\pi t}{K} \right) \right] \Big|_{-K}^0 \rightarrow \\
 A1 &= \frac{K}{2(n\pi)^2} - \frac{K}{2(n\pi)^2} \cos(n\pi). \quad (C.13)
 \end{aligned}$$

O cálculo do coeficiente $A2$ é demonstrado a seguir.

$$\begin{aligned}
 A2 &= \int_{-K}^0 1 \cdot \cos \left(\frac{n\pi t}{K} \right) dt \rightarrow \\
 A2 &= \frac{1}{2n\pi} \operatorname{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) \Big|_{-K}^0 \rightarrow \\
 A2 &= 0. \quad (C.14)
 \end{aligned}$$

O cálculo do coeficiente $A3$ é realizado de forma semelhante ao cálculo do coeficiente $A1$, o que resulta em:

$$\begin{aligned}
 A3 &= \int_0^K \frac{t}{2K} \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt \rightarrow \\
 A3 &= \left[\frac{t}{2n\pi} \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right) + \frac{K}{2(n\pi)^2} \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right) \right] \Big|_0^K \rightarrow \\
 A3 &= \frac{K}{2(n\pi)^2} \cos(n\pi) - \frac{K}{2(n\pi)^2}. \tag{C.15}
 \end{aligned}$$

Substituindo as eqs. C.13, C.14 e C.15 na eq. C.8, obtém-se o valor para a_n .

$$\begin{aligned}
 a_n &= \frac{1}{K} [A1 + A2 + A3] \rightarrow \\
 a_n &= \frac{1}{K} \left[\frac{K}{2(n\pi)^2} - \frac{K}{2(n\pi)^2} \cos(n\pi) + 0 + \frac{K}{2(n\pi)^2} \cos(n\pi) - \frac{K}{2(n\pi)^2} \right] \rightarrow \\
 a_n &= 0. \tag{C.16}
 \end{aligned}$$

Ressalta-se que em funções ímpares ($w(-t) = -w(t)$) e com um intervalo simétrico, o coeficiente a_n vale zero.

O cálculo do coeficiente b_n é demonstrado a seguir.

$$\begin{aligned}
 b_n &= \frac{1}{K} \int_{-K}^K f(t) \cdot \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt \rightarrow \\
 b_n &= \frac{1}{K} \int_{-K}^0 \left(\frac{t}{2K} + 1\right) \cdot \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt + \int_0^K \frac{t}{2K} \cdot \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt \rightarrow \\
 b_n &= \frac{1}{K} \left[\underbrace{\int_{-K}^0 \frac{t}{2K} \cdot \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt}_{B1} + \underbrace{\int_{-K}^0 1 \cdot \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt}_{B2} + \underbrace{\int_0^K \frac{t}{2K} \cdot \operatorname{sen}\left(\frac{n\pi t}{K}\right) dt}_{B3} \right]. \tag{C.17}
 \end{aligned}$$

Para encontrar o valor de b_n , faz-se necessário calcular os coeficientes $B1$, $B2$ e $B3$. Os cálculos para estes coeficientes são semelhantes aos realizados para calcular os coeficientes $A1$, $A2$ e $A3$. Então:

$$\begin{aligned}
B1 &= \int_{-K}^0 \frac{t}{2K} \cdot \text{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) dt \rightarrow \\
B1 &= \left[-\frac{t}{2n\pi} \cos \left(\frac{n\pi t}{K} \right) + \frac{K}{2(n\pi)^2} \text{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) \right] \Big|_{-K}^0 \rightarrow \\
B1 &= -\frac{K}{2(n\pi)^2} \cos(n\pi). \tag{C.18}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
B2 &= \int_{-K}^0 1 \cdot \text{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) dt \rightarrow \\
B2 &= -\frac{t}{n\pi} \cos \left(\frac{n\pi t}{K} \right) \Big|_{-K}^0 \rightarrow \\
B2 &= -\frac{K}{n\pi} + \frac{K}{2n\pi} \cos(n\pi). \tag{C.19}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
B3 &= \int_0^K \frac{t}{2K} \cdot \text{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) dt \rightarrow \\
B3 &= \left[-\frac{t}{2n\pi} \cos \left(\frac{n\pi t}{K} \right) + \frac{K}{2(n\pi)^2} \text{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right) \right] \Big|_0^K \rightarrow \\
B3 &= -\frac{K}{2n\pi} \cos(n\pi). \tag{C.20}
\end{aligned}$$

Substituindo as eqs. C.18, C.19 e C.20 na eq. C.17, obtém-se o valor para b .

$$\begin{aligned}
b_n &= \frac{1}{K} [B1 + B2 + B3] \rightarrow \\
b_n &= \frac{1}{K} \left[-\frac{K}{2n\pi} \cos(n\pi) - \frac{K}{n\pi} + 0 + \frac{K}{n\pi} \cos(n\pi) - \frac{K}{2n\pi} \cos(n\pi) \right] \rightarrow \\
b_n &= \frac{1}{n\pi}. \tag{C.21}
\end{aligned}$$

Substituindo as eqs. C.7, C.16 e C.21 na eq. C.6, obtém-se a série de Fourier para a função $w(t)$:

$$W(t) = 0,5 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n\pi} \cdot \text{sen} \left(\frac{n\pi t}{K} \right). \tag{C.22}$$

APÊNDICE D - Série de Fourier para as Funções de um Eletrocardiograma

As demonstrações matemáticas para se obter uma onda, com formato de dente de serra, por meio da Série de Fourier, são apresentadas a seguir.

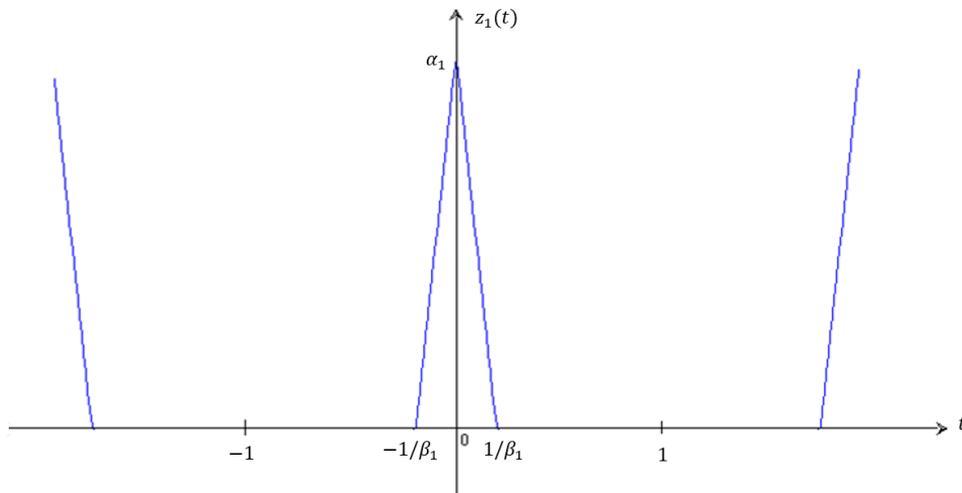
Observando a figura 21, nota-se que o período de um sinal do Eletrocardiograma (ECG) é uma combinação de formas de onda triangulares e senoidais. Cada característica significativa do sinal do ECG pode ser representado por versões deslocadas e em escala de uma dessas formas de onda, conforme mostrado a seguir.

- O complexo *QRS* do sinal do ECG pode ser representado por formas de onda triangulares;
- As ondas *P*, *T* e *U* podem ser representadas por formas de onda senoidais.

Após gerar cada uma dessas ondas, elas podem ser adicionadas para obter o sinal do ECG.

Vamos considerar a forma de onda do complexo *QRS* como central (Figura D.1), assim, todas as mudanças ocorrem com relação a esta parte do sinal.

Figura D.1: Onda de referência para geração do complexo *QRS* do ECG.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A obtenção da função que representa o complexo *QRS* do ECG, conforme a forma de onda da Figura D.1, é similar a demonstração apresentada no Apêndice C. Então, obtém-se:

$$z_1(t) = \begin{cases} \frac{\alpha_1 \beta_1 t}{K} + \alpha_1, & \text{para } -1/\beta_1 < t \leq 0 \\ -\frac{\alpha_1 \beta_1 t}{K} + \alpha_1, & \text{para } 0 < t < 1/\beta_1 \end{cases}. \quad (D.1)$$

Encontrando os coeficientes a_0 , a_n e b_n para a expressão da Série de Fourier C.6, de forma similar a demonstração apresentada no Apêndice C, obtém-se:

$$a_0 = \frac{\alpha_1}{\beta_1} \cdot (2 - \beta_1). \quad (D.2)$$

$$a_n = \frac{2\alpha_1\beta_1}{(n\pi)^2} \cdot \left(1 - \cos\left(\frac{n\pi}{\beta_1}\right)\right). \quad (D.3)$$

$$b_n = 0. \quad (D.4)$$

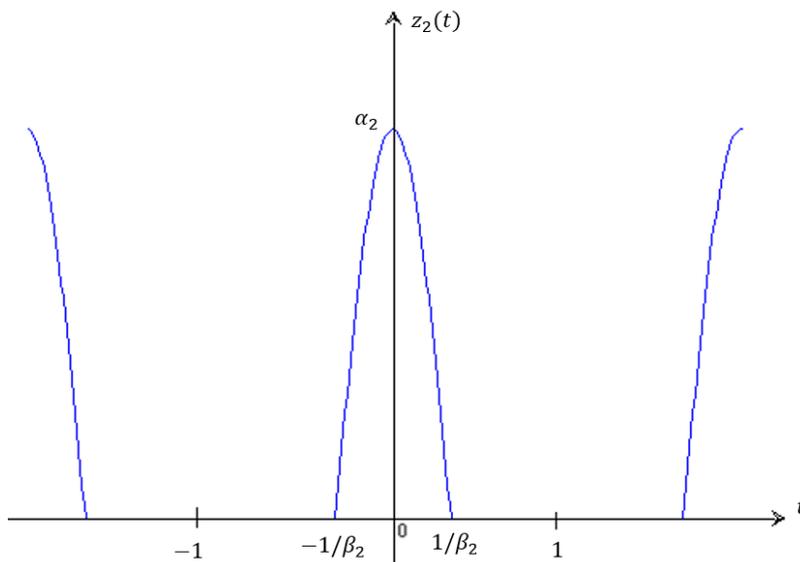
Ressalta-se que em funções pares ($w(-t) = w(t)$) e com um intervalo simétrico, o coeficiente b_n vale zero.

Substituindo as eqs. D.2, D.3 e D.4 na eq. C.6, obtém-se a série de Fourier para a função $z_1(t)$:

$$z_1(t) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2\beta_1\alpha_1}{(n\pi)^2} \cdot \left[1 - \cos\left(\frac{n\pi}{\beta_1}\right)\right] \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right). \quad (D.5)$$

Vamos encontrar a função que representa as ondas P , T e U do ECG, de acordo com a Figura D.2.

Figura D.2: Onda de referência para geração das ondas P , T e U do ECG.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A função $z_2(t)$ representa matematicamente a forma de onda da Figura D.2, sendo dada por:

$$z_2(t) = \cos\left(\frac{\beta_2 \pi t}{2K}\right), \quad \text{para } -\frac{1}{\beta_2} < t < 1/\beta_2. \quad (D.6)$$

Encontrando os coeficientes a_0 , a_n e b_n para a expressão da Série de Fourier C.6, de forma similar a demonstração apresentada no Apêndice C, obtém-se:

$$a_0 = \frac{\alpha_2}{2\beta_2} \cdot (2 - \beta_2). \quad (D.7)$$

$$a_n = \frac{\text{sen}\left(\frac{\pi(\beta_2 - 2n)}{2\beta_2}\right)}{(\beta_2 - 2n)} + \frac{\text{sen}\left(\frac{\pi(\beta_2 + 2n)}{2\beta_2}\right)}{(\beta_2 + 2n)}. \quad (D.8)$$

$$b_n = 0. \quad (D.9)$$

Ressalta-se que em funções pares ($w(-t) = w(t)$) e com um intervalo simétrico, o coeficiente b_n vale zero.

Substituindo as eqs. D.7, D.8 e D.9 na eq. C.6, obtém-se a série de Fourier para a função $z_2(t)$:

$$Z_2(t) = \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{\text{sen}\left(\frac{\pi(\beta_2 - 2n)}{2\beta_2}\right)}{(\beta_2 - 2n)} + \frac{\text{sen}\left(\frac{\pi(\beta_2 + 2n)}{2\beta_2}\right)}{(\beta_2 + 2n)} \right] \cdot \cos\left(\frac{n\pi t}{K}\right), \quad (D.10)$$

O parâmetro K é calculado pela seguinte expressão: $K = 30/FC$. Enquanto os valores dos parâmetros α_1 , β_1 , β_2 variam de acordo com cada onda do ECG. A Tabela D.1 apresenta os valores destes parâmetros.

Tabela D.1: Parâmetros das Funções da Série de Fourier para a representação do ECG.

Parâmetros	Onda P	Onda Q	Onda R	Onda S	Onda T	Onda U
α_1	-	0,11	1,10	0,30	-	-
β_1	-	$(2 \cdot \frac{30}{FC})/0,03$	$(2 \cdot \frac{30}{FC})/0,05$	$(2 \cdot \frac{30}{FC})/0,05$	-	-
β_2	$(2 \cdot \frac{30}{FC})/0,09$	-	-	-	$(2 \cdot \frac{30}{FC})/0,155$	$(2 \cdot \frac{30}{FC})/0,048$

Fonte: Elaborado pelo autor.