



Universidade Federal  
de Campina Grande

Centro de Engenharia Elétrica e Informática  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Mateus Costa Lucena

**Uma Metodologia Baseada em Modelo  
Para Geração de Recomendações  
de Controle do Balão Intra-Aórtico**

Campina Grande, Paraíba, Brasil

©Mateus Costa Lucena, 24 de abril de 2019

Mateus Costa Lucena

**Uma Metodologia Baseada em Modelo  
Para Geração de Recomendações  
de Controle do Balão Intra-Aórtico**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Engenharia Elétrica da Universidade  
Federal de Campina Grande –  
Campus Campina Grande como parte  
dos requisitos necessários para a  
obtenção do grau de Mestre em  
Engenharia Elétrica.

Área de Concentração: Processamento da Informação

Antonio Marcus Nogueira Lima, Dr. Ing.  
Orientador

Thiago Damasceno Cordeiro, D. Sc.  
Orientador

Campina Grande, Paraíba, Brasil

©Mateus Costa Lucena, 24 de abril de 2019

L935m

Lucena, Mateus Costa.

Uma metodologia baseada em modelo para geração de recomendações de controle do balão intra-aórtico / Mateus Costa Lucena. – Campina Grande, 2019.

85 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Engenharia Elétrica e Informática, 2019.

"Orientação: Prof. Dr. Antonio Marcus Nogueira Lima, Prof. Dr. Thiago Damasceno Cordeiro".

Referências.

1. Engenharia Elétrica. 2. Balão Intra-Aórtico. 3. Processamento da Informação. 4. Índices de Pulsatilidade. 5. Metodologia Baseada em Modelos OD. 6. Bioengenharia. I. Lima, Antonio Marcus Nogueira. II. Cordeiro, Thiago Damasceno. III. Título.

CDU 621.3(043)

**"UMA METODOLOGIA BASEADA EM MODELO PARA GERAÇÃO DE  
RECOMENDAÇÕES DE CONTROLE DO BALÃO INTRA-AÓRTICO"**


**MATEUS COSTA LUCENA**

**DISSERTAÇÃO APROVADA EM 24/04/2019**

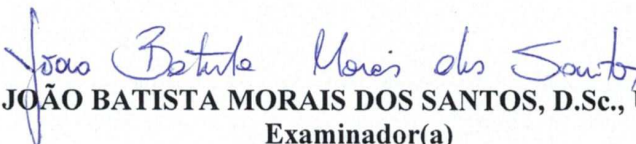


**ANTONIO MARCUS NOGUEIRA LIMA, Dr., UFCG**  
**Orientador(a)**

**THIAGO DAMASCENO CORDEIRO, D.Sc., UFAL**  
**Orientador(a)**



**WAMBERTO JOSÉ LIRA DE QUEIROZ, D.Sc., UFCG**  
**Examinador(a)**



**JOÃO BATISTA MORAIS DOS SANTOS, D.Sc., UFCG**  
**Examinador(a)**

**CAMPINA GRANDE - PB**

# Resumo

O balão intra-aórtico (BIA) é um dispositivo mecânico de assistência cardíaca (DMAC), de aplicabilidade temporária, utilizado para aumentar o fluxo de sangue nas artérias do músculo cardíaco (artérias coronárias). O BIA é indicado principalmente para assistência em quadros de falência ventricular esquerda e choque cardiogênico (incapacidade do músculo cardíaco em fornecer débito adequado às necessidades do organismo). Os sistemas de controle do BIA monitoram a condição do paciente, calculam um índice de desempenho e aplicam continuamente um algoritmo de controle capaz de levar o funcionamento do sistema a um ponto ótimo de operação. Para avaliar a correte fisiológica de operação do BIA, os sistemas de controle observam tipicamente os níveis de pressão diastólica. O presente trabalho propõe uma metodologia baseada em modelos 0D que permite avaliar a associação de índices de pulsatilidade na quantificação de desempenho fisiológico relativa à utilização do BIA. Os resultados obtidos sugerem que os índices de Pulsatilidade PP, DP e EEP podem ser utilizados para gerar opções de controle em compromisso com os objetivos clínicos do BIA.

**Palavras chave:** Balão Intra-Aórtico, Índices de Pulsatilidade, Metodologia Baseada em Modelos 0D, Opções de Controle.

# Abstract

The intra-aortic balloon pump (IABP) is a temporally applicable mechanical heart assist device (MHAD) used to increase blood flow in the arteries of the heart muscle (coronary arteries). The IABP is primarily indicated for assisting left ventricular failure and cardiogenic shock (loss of adequate blood pumping capacity for the organs). The IABP control systems monitor the patient's condition, calculate a performance index, and continuously apply a control algorithm capable of raising the system's operation to an optimal operation point. To assess the physiological correlation of IABP operation, control systems typically observe diastolic pressure levels. The present work proposes a methodology based on 0D models that allows to evaluate the association of pulsatility indexes in the quantification of physiological performance related to the use of BIA. The obtained results suggest that PP, DP and EPS pulsatility indexes can be used to generate control options in accordance with the clinical objectives of BIA use.

**Keywords:** Intra-Aortic Balloon Pump, Pulsatility Indexes, 0D Model-Based Methodology, Control Options.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	Objetivos . . . . .	5
1.2	Estrutura do documento . . . . .	6
<b>2</b>	<b>Introdução ao sistema cardiovascular humano</b>	<b>7</b>
2.1	Coração e artéria aorta . . . . .	7
2.1.1	Artéria aorta . . . . .	9
2.2	Ciclo cardíaco . . . . .	13
2.2.1	Características mecânicas . . . . .	13
2.2.2	Características elétricas . . . . .	16
2.3	Doenças cardiovasculares . . . . .	18
2.4	Balão intra-aórtico e a terapia de contrapulsção . . . . .	19
2.4.1	Contrapulsção . . . . .	22
2.5	Conclusões . . . . .	24
<b>3</b>	<b>Modelagem do sistema cardiovascular humano e do balão intra-aórtico</b>	<b>25</b>
3.1	Referencial Teórico . . . . .	25
3.2	Modelagem do SCH . . . . .	28
3.2.1	Modelagem a parâmetros concentrados - 0D . . . . .	30
3.3	Modelo 0D do SCH . . . . .	36
3.3.1	Representação em variáveis de estado . . . . .	37
3.4	Modelo 0D do BIA . . . . .	39
3.4.1	Representação em variáveis de estado . . . . .	42
3.4.2	Aspectos funcionais do modelo . . . . .	46

3.5	Conclusões . . . . .	49
<b>4</b>	<b>Metodologia para geração de opções de controle</b>	<b>50</b>
4.1	Referencial Teórico . . . . .	50
4.2	Estrutura de controle do BIA . . . . .	52
4.3	Gerador de opções . . . . .	54
4.3.1	Objetivos de controle . . . . .	55
4.3.2	Mapeamento . . . . .	58
4.3.3	Otimização dos tempos de atuação do BIA . . . . .	71
4.4	Conclusões . . . . .	78
<b>5</b>	<b>Considerações Finais</b>	<b>79</b>
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>81</b>



# Lista de Siglas

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BIA - Balão Intra-Aórtico

CAT - Coração Total Artificial

CC - Cenário de Controle

CABIA - Cenário Assistencial do Balão Intra-Aórtico CH - Cenário de Hipertensão

CVAE - Cenário de Válvula Aórtica Estenosada

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DAV - Dispositivo de Assistência Ventricular

DMAC - Dispositivo Mecânico de Assistência Cardíaca

DP - *Derivative of Pressure*

EC - *Equality Constraint* ECG - Eletrocardiograma

EEP - *Energy Equivalent Pressure*

FC - Frequência Cardíaca

FO - Função Objetivo

IC - Insuficiência Cardíaca

InC - *Inequality Constraint*

MAP - *Mean Arterial Pressure*

PDF - Pressão Diastólica Final

PI - *Pulsatile Index*

PPD - Pico da Pressão Diastólica

PP - *Pulse Pressure*

SCH - Sistema Cardiovascular Humano

SHE - *Surplus hemodynamic Energy*

# Lista de Tabelas

2.1	Especificações das principais divisões da aorta e suas respectivas funções de irrigação [24]. . . . .	12
3.1	Comparação entre modelos para estudo da dinâmica cardiovascular [37].	29
3.2	Parâmetros do circuito elétrico apresentado por Simaan et al [46]. . . .	37
3.3	Parâmetros utilizados para simulação do cenário de controle (CC), cenário assistencial do BIA(CABIA), cenário de hipertensão (CH) e do cenário de válvula aórtica estenosada (CVAE). . . . .	48
4.1	Índices de desempenho de pulsatilidade hemodinâmica * [22]. . . . .	57
4.2	Opções para controle ótimo dos tempos de atuação do BIA. . . . .	73

# Lista de Figuras

1.1	Classificação dos DMAC segundo principio de operação e desígnios de controle (Adaptado de Walter <i>et al</i> [7]). . . . .	2
2.1	Ilustração do fluxo sanguíneo no coração (Adaptado de Guyton et al. [23]). . . . .	8
2.2	Ilustração ampliada da artéria aorta [24]. . . . .	10
2.3	Ilustração da artéria aorta com destaque para a localização de parte importante de suas ramificações [24]. . . . .	11
2.4	Ilustração dos eventos mecânicos de um ciclo cardíaco no lado esquerdo do coração (Adaptado de Guyton et al [23]). . . . .	14
2.5	Ilustração do posicionamento da bomba de balão intra-aórtico (Adaptado de Guyonte et al [23]). . . . .	16
2.6	Ilustração das estruturas de condução de atividade elétrica do músculo cardíaco. [25]. . . . .	17
2.7	Ilustração descritiva do BIA. . . . .	20
2.8	Ilustração do posicionamento ideal do balão intra-aórtico (Adaptado de Bridgewater et al [8]). . . . .	21
2.9	Ilustração da configuração operacional do BIA [29]. . . . .	22
2.10	Ilustração descritiva do BIA. . . . .	23
3.1	Representação genérica dos modelos 0-D, 1-D, 2-D e 3D (Adaptado de: Kokalari <i>et al</i> [30]). . . . .	28

3.2	Representação genérica dos componentes análogos elétricos: (a) resistor - viscosidade do vaso sanguíneo; (b) capacitor - complacência do vaso sanguíneo; (c) indutor - inertância do vaso sanguíneo; (d) diodo - válvula cardíaca (Adaptado de: Ceballos [39].) . . . . .	30
3.3	Representação dos Modelos Windkessel. . . . .	30
3.4	Ilustração do circuito representativo de uma válvula cardíaca. . . . .	31
3.5	Função elastância normalizada no tempo e na amplitude que descreve a relação entre a pressão e o volume ventricular. . . . .	34
3.6	Diferentes curvas da função elastância para três diferentes condições variando os parâmetros $E_{max}$ e FC. Condição 1: FC = 60 bpm e $E_{max} = 2$ ; Condição 2: FC = 75 bpm e $E_{max} = 2$ ; Condição 3: FC = 75 bpm e $E_{max} = 1$ . Cenários de simulação adotados por Cordeiro [5]. . . . .	35
3.7	Diferentes curvas da pressão na aorta para duas condições distintas de funcionamento do ventrículo esquerdo. Cenário de simulação adotado por Cordeiro [5]. . . . .	35
3.8	(a) Analogia do coração humano, (b) Diagrama de blocos análogo (c) circuito elétrico equivalente proposto por Simaan [46]; (I) átrio esquerdo; (II) válvula mitral; (III) ventrículo esquerdo; (IV) válvula aórtica; (V) aorta; (VI) representação da circulação sistêmica partindo da aorta e retornando ao átrio esquerdo. (Adaptado de Cordeiro [5]). . . . .	36
3.9	Curvas de pressões obtidas por intermédio do modelo apresentado por Siman <i>et al.</i> A legenda dos gráficos diferencia os estado de pressão no: átrio esquerdo ( $P_{ae}$ ), ventrículo esquerdo ( $P_{ve}$ ) e pressão na aorta ( $P_{ao}$ ). Cenário de simulação adotado por Cordeiro [5]. . . . .	38
3.10	Ilustração do modelo de BIA acoplado ao SCH [17]. . . . .	39
3.11	Curva de elastância proposta por Ying Sun [17]. . . . .	40
3.12	Ilustração do cilindro concêntrico utilizado na parametrização do BIA [17]. . . . .	41
3.13	Relação definida entre o período cardíaco e os instantes de atuação do BIA. . . . .	45

3.14	Relação entre os eventos do ciclo cardíaco e os instantes de atuação do BIA. . . . .	46
3.15	Curvas de pressões obtidas na simulação de cardiopatias. . . . .	47
3.16	Curvas de pressão ciclo estacionárias obtidas na simulação do cenário assistencial com BIA. . . . .	47
4.1	Diagrama de blocos do controle em malha fechada do BIA. . . . .	52
4.2	Estrutura de aplicação do gerador de opções. . . . .	53
4.3	Diagrama do gerador de opções. . . . .	54
4.4	Curvas de pressão com indicação dos índices PPD e PDF. . . . .	56
4.5	Representação do regime permanente da variável fisiológica $P_{ao}(t)$ , evidenciando o erro entre os valores de pico em dois ciclos cardíacos consecutivos. . . . .	60
4.6	Variação dos níveis de pressão aórtica frente variação das variáveis de controle nos ciclos de simulação da etapa de mapeamento. . . . .	61
4.7	Soluções do índice PPD. . . . .	62
4.8	Soluções do índice PDF. . . . .	63
4.9	Soluções do índice MAP. . . . .	64
4.10	Soluções do índice PP. . . . .	66
4.11	Soluções do índice PI. . . . .	67
4.12	Soluções do índice EEP. . . . .	68
4.13	Soluções do índice DP. . . . .	69
4.14	Soluções do índice SHE. . . . .	70
4.15	Superfícies de possíveis soluções do índice PDF com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca; $T_{elapsed}$ é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final. . .	74
4.16	Superfícies de possíveis soluções do índice EEP com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca; $T_{elapsed}$ é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final. . .	74

4.17	Superfícies de possíveis soluções do índice PPD com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca; $T_{elapsed}$ é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final. . . . .	75
4.18	Superfícies de possíveis soluções do índice PP com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca; $T_{elapsed}$ é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final. . . . .	75
4.19	Superfícies de possíveis soluções do índice DP com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca; $T_{elapsed}$ é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final. . . . .	76
4.20	Curvas de pressão aórtica para as soluções ótimas de controle obtidas. O cenário de simulação é o mesmo estabelecido nos Seção 1(ver atributos da função 'modelo'). . . . .	77

# Capítulo 1

## Introdução

As doenças do sistema cardiovascular humano (SCH) são a principal causa de morte por doença no mundo, exceto na África [1], juntos, foram responsáveis pela morte de 17,3 milhões de pessoas em 2013 (31,5%), um aumento em relação às 12,3 milhões em 1990 (25,8%) [2]. As doenças cardiovasculares são progressivamente mais comuns com o avanço da idade e têm aumentado em grande parte nos países em desenvolvimento, enquanto nos países desenvolvidos têm diminuído desde a década de 1970 [3][1].

De acordo com dados obtidos no departamento de informática do sistema único de saúde do Brasil (DATASUS) [4], doenças relacionadas ao aparelho circulatório são as principais causas de morte no Brasil. Em 2017, foram 355.928 óbitos por doença de um total de 1.309.511, representando aproximadamente 27% desse total. Doenças isquêmicas e a insuficiência cardíaca (IC) ganham destaque neste cenário, sendo esta última a principal causa de internação cardiovascular no país. Apesar da evolução no tratamento dessas doenças, a qualidade de vida e o percentual de sobrevivência ainda se mantêm limitados, com taxas de óbito ou reinternações em torno de 50% em um período de seis meses [5].

Salim et al [6] realizaram um estudo descritivo das taxas de mortalidade por doenças do aparelho circulatório e malformações do aparelho circulatório em crianças e adolescentes no estado do Rio de Janeiro, Brasil, no período de 1996 a 2012. Neste período ocorreram 115.728 óbitos de indivíduos menores de 18 anos, sendo 1.986 desses óbitos por doenças do aparelho circulatório (1,7% em relação ao total) e 5.287 óbitos cuja causa básica foi codificada como malformação do aparelho circulatório. Esse estudo também mostrou que

a principal causa de mortalidade nos adultos são as doenças do aparelho circulatório, principalmente as doenças cerebrovasculares e as doenças isquêmicas do coração, que juntas corresponderam a mais de 60% dos óbitos no estado do Rio de Janeiro em 2012 [6].

Nos países membros da Eurotransplant no final de 2011, 1222 pacientes estavam na lista de espera para um transplante de coração. Isso é mais do que o dobro da quantidade de pacientes que receberam um transplante cardíaco, registrados 553 pacientes [7].

Em 2010, 27,5% dos pacientes que aguardavam o coração de um doador estavam na lista de espera havia mais de 24 meses [7]. Para casos de fila de espera de transplante, e outras demais complicações, a utilização de dispositivos mecânicos de assistência circulatória (DMAC) em tratamentos intensivos é recorrente na prática médica.

A terapia intensificada com DMAC pode não apenas salvar a vida do paciente, mas também melhorar sua qualidade de vida ou até se tornar a terapia de destino. Esses sistemas são tipicamente usados para tratar pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca grave e que não respondem adequadamente à terapia farmacológica ou cirúrgica. Dividem-se em três tipos: Dispositivos de Assistência Ventricular (DAV), Coração Artificial Total (CAT) e Balão Intra-Aórtico (BIA). A categorização desses sistemas em relação ao seu princípio de operação e controle é apresentada na Figura 1.1.

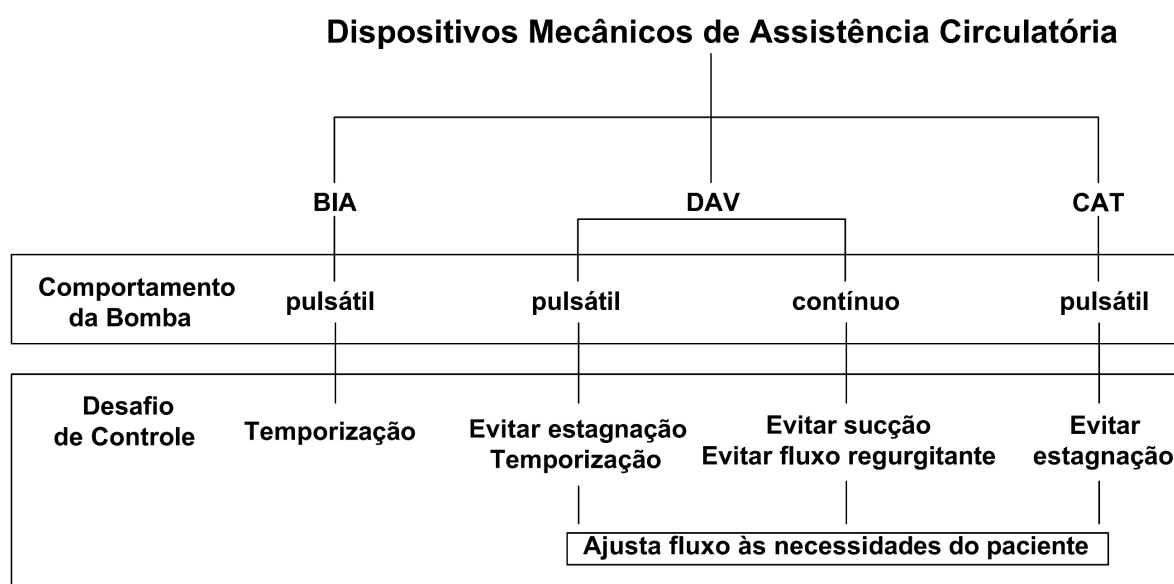


Figura 1.1: Classificação dos DMAC segundo princípio de operação e desígnios de controle (Adaptado de Walter *et al* [7]).



Os DAVs são bombas mecânicas tipicamente conectadas ao ápice do ventrículo ou do átrio. Dispositivos de assistência ventricular direita (DAVD) ejetam fluxo sanguíneo para dentro da artéria pulmonar, enquanto os dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE) ejetam fluxo sanguíneo para a artéria aorta. DAVs são indicados como ponte para transplante, terapia de destino ou de recuperação [7]. Encontra-se no mercado dispositivos capazes de operar em fluxo contínuo e pulsátil.

A indicação para um CAT é por exemplo um tumor cardíaco ou a rejeição de um coração doador ou casos em que um DAVE ou suporte biventricular com DAV não é mais possível. Os CAT substituem completamente os ventrículos do paciente. São conectados aos átrios e ejetam fluxo sanguíneo na artéria pulmonar e na artéria aorta.

Em pacientes com insuficiência cardíaca e quadros de patologia cardiovascular, o Balão Intra-Aórtico (BIA) é o DMAC de utilização temporária mais utilizado na prática clínica [8]. O BIA é utilizado para aumentar o fluxo de sangue que chega até as artérias do músculo cardíaco (artérias coronárias), melhorando a irrigação do órgão e o seu desempenho. Um cateter, que possui um balão em sua extremidade, é introduzido pela artéria femoral na região da virilha e posicionado na artéria aorta. Dentre os DMAC, o BIA é considerado o menos invasivo [8].

O BIA costuma ser indicado também após um quadro de infarto do miocárdio, quando o paciente desenvolve uma complicação grave chamada de choque cardiogênico<sup>1</sup>. Em outras situações de risco, o BIA também pode ser instalado preventivamente, e.g. durante uma angioplastia coronariana<sup>2</sup> ou demais cirurgias cardiovasculares. Em pacientes com angina instável<sup>3</sup> grave e que não respondem aos tratamentos convencionais, o BIA também está indicado.

O BIA funciona por contrapulsação, ou seja, ele infla apenas quando o coração relaxa. Dessa forma, há um aumento do fluxo de sangue para as artérias coronárias. O BIA desinfla, quando o coração contrai e, dessa forma, aumenta o fluxo do sangue para fora do coração.

---

<sup>1</sup>Falência cardíaca, acarretando queda significativa da pressão arterial e da irrigação sanguínea para os tecidos do organismo

<sup>2</sup>Procedimento médico minimamente invasivo para desobstrução das artérias coronárias, restabelecendo a passagem normal do sangue.

<sup>3</sup>Angina é um tipo de dor no peito causada pela redução do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco. A principal diferença entre angina estável e instável é que a angina estável geralmente ocorre em situações de esforço e a dor desaparece com o repouso. Já a angina instável surge de repente e não cessa com o repouso, podendo ser um sinal de ataque cardíaco (infarto do miocárdio).

Seu funcionamento é controlado por um computador, acoplado ao monitor cardíaco do paciente, permitindo uma sincronia entre o balão e as fases de contração (sístole) e de relaxamento (diástole), do coração.

As unidades comerciais de controle do BIA atualmente operam usando um gatilho de referência para marcar o início do ciclo cardíaco. O gatilho de referência pode ser derivado da onda R do eletrocardiograma (ECG) ou derivado da borda sistólica do sinal de pressão aórtica antes da ejeção. Um profissional treinado monitora o console continuamente e ajusta manualmente os tempos de atuação do BIA.

Em se tratando dos algoritmos de controle destinados ao BIA, destacam-se na literatura as contribuições de Clark et al [9], Bai et al [10], Welkowitz et al [11], Weller et al [12] e Barnea et al [13]. Muito embora a utilização de modelos computacionais seja uma prática comum na verificação do desempenho de sistemas de controle de DMAC, os relatos encontrados envolvem apenas conclusões extraídas de experimentos realizados com animais e/ou simuladores hidráulicos <sup>4</sup>.

Os sistemas de controle do BIA monitoram a condição do paciente, calculam um índice de desempenho, e aplicam continuamente um algoritmo de controle capaz de elevar a operação do sistema a um ponto ótimo. Esses sistemas de controle são tipicamente projetados para fornecer otimização em tempo real. Um controlador maximiza continuamente um índice de desempenho ao tempo em que atende restrições operacionais. Os índices de desempenho são compostos por variáveis hemodinâmicas de simples acesso capazes de refletir os objetivos clínicos do BIA.

Os efeitos hemodinâmicos observados por meio dos índices de desempenho podem variar de acordo com os parâmetros físicos do BIA, sua localização na artéria aorta, pressão de ejeção do gás e os tempos de atuação do BIA com relação ao ciclo cardíaco. No entanto, no cenário clínico, apenas os tempos de atuação do BIA podem ser controlados [13].

No que diz respeito aos modelos computacionais do BIA, os modelos a parâmetros concentrados (0D)<sup>5</sup>, à semelhança dos demais DMAC, representam parte importante no estudo

---

<sup>4</sup>Os simuladores hidráulicos são comumente utilizados para testar o funcionamento de DMAC e sua interação com o sistema cardiovascular [14], [15]. Esses simuladores são representações *in vitro* da circulação sanguínea, capazes de reproduzir importantes características fisiológicas do sistema cardiovascular humano (SCH) [16].

<sup>5</sup>Modalidades de representação do sistema circulatório conhecidas na literatura como modelo 0D. É um modelo a parâmetros concentrado, no sentido de que relaciona as grandezas que descrevem quantitativa-

dos aspectos teóricos de controle. Nesse sentido, a literatura é contemplada notadamente por diferentes modelos de BIA, e.g. Ying Sun [17], Olson *et al* [18], Phou *et al*[19], Lazzari *et al* [20], e Schampaert *et al* [21].

Para avaliar a corretude fisiológica de operação do BIA, os sistemas de controle observam tipicamente níveis de pressão diastólica [8]. Em se tratando de métricas para avaliação de DMAC pulsáteis, a literatura estabelece critérios de quantificação da pulsatilidade e verifica ainda que a tradução adequada da pulsatilidade, e sua importância para a fisiologia humana, não é clara até o momento [22].

Tendo em vista a pulsatilidade operacional do BIA, o presente trabalho apresenta a avaliação da associação de índices de pulsatilidade na quantificação de desempenho fisiológico relativa a utilização do BIA. O conteúdo para avaliação é desenvolvido por meio de uma metodologia baseada em modelos 0D, que explora algoritmos de otimização e proporciona opções para controle dos tempos de atuação do BIA.

## 1.1 Objetivos

O objetivo geral do presente trabalho é avaliar a associação de índices de pulsatilidade na quantificação de desempenho fisiológico do BIA. O pronunciamento dessa proposição explícita no contexto apresentado os seguintes objetivos específicos:

- Formular uma metodologia baseada em modelos 0D para geração de opções de controle do BIA;
- Formular problema de otimização para controle dos tempos de atuação do BIA;
- Avaliar a solução metodológica proposta.

---

mente a circulação sem levar em conta as dimensões geométricas dos seus componentes. Um modelo 0D faz uso de equações diferenciais ordinárias e, em geral, é aproximado numericamente por métodos implícitos de diferenças finitas.

## 1.2 Estrutura do documento

As etapas desenvolvidas no âmbito deste trabalho estão organizadas segundo uma sequência de cinco capítulos, sistematizados conforme descrito a seguir.

No Capítulo 2 apresenta-se conceitos básicos do sistema cardiovascular que auxiliam a compreensão do trabalho de engenharia apresentado.

No Capítulo 3 apresenta-se um desenvolvimento elucidativo a respeito da modelagem 0D do sistema cardiovascular humano e do BIA.

No Capítulo 4 apresenta-se a metodologia proposta para geração de opções, a formulação e solução do problema de otimização estruturado e a avaliação dos resultados obtidos. Neste espaço também são discutidos índices de desempenho e objetivos de controle do BIA.

No Capítulo 5 itens de relevância são destacados na forma de conclusões finais e perspectivas de trabalhos futuros.

# Capítulo 2

## Introdução ao sistema cardiovascular humano

São apresentados neste capítulo conceitos do SCH imprescindíveis à compreensão do trabalho de engenharia realizado no presente documento. Nessa oportunidade introduz-se características gerais do coração e da artéria aorta, aspectos do ciclo cardíaco e da terapia de contra-pulsção. Uma discussão acerca das doenças cardiovasculares e suas complicações também é apresentada.

### 2.1 Coração e artéria aorta

A anatomia interna do coração revela quatro câmaras constituídas por músculo cardíaco (ou miocárdio). As duas câmaras superiores (ou átrios) funcionam principalmente como câmaras coletoras; as duas câmaras inferiores (ou ventrículos) são muito mais fortes e funcionam para bombear sangue. O papel do átrio e ventrículo direito é coletar o sangue do corpo e bombeá-lo para os pulmões. O papel do átrio e ventrículo esquerdo é coletar sangue dos pulmões e bombeá-lo para todo o corpo.

Há um fluxo unidirecional de sangue através do coração; esse fluxo é mantido por um conjunto de quatro válvulas. As válvulas atrioventriculares (tricúspide e bicúspide) permitem que o sangue flua apenas de átrio para ventrículos. As válvulas semilunares (pulmonar e aórtica) permitem que o sangue flua apenas dos ventrículos para fora do coração, através

das grandes artérias.

Em síntese, o coração é uma bomba muscular que possui duas funções principais: (1) coletar sangue dos tecidos do corpo e bombear para os pulmões; e (2) coletar sangue dos pulmões e bombear para todos os outros tecidos do corpo.

A via do fluxo sanguíneo através das câmaras do coração é indicada na Figura 2.1. O fluxo de sangue que retorna dos órgãos sistêmicos para o átrio direito, através da veia cava superior e inferior, é chamado de sangue venoso. Em seguida, esse fluxo de sangue passa através da válvula tricúspide e segue para o ventrículo direito e, a partir daí, é bombeado através da válvula pulmonar para a artéria pulmonar. Após a passagem pelos leitos capilares pulmonares, o sangue venoso pulmonar oxigenado retorna ao átrio esquerdo através das veias pulmonares. O fluxo de sangue passa da válvula mitral para o ventrículo esquerdo e é bombeado através da válvula aórtica para a artéria aorta.

A via de fluxo sanguíneo direcionada do coração até o pulmão e, posteriormente, retornada ao coração, convencionou-se chamar de circulação pulmonar. A via de fluxo sanguíneo direcionada do coração para os tecidos de todo o organismo, posteriormente, retornada ao coração, convencionou-se chamar de circulação sistêmica [23].

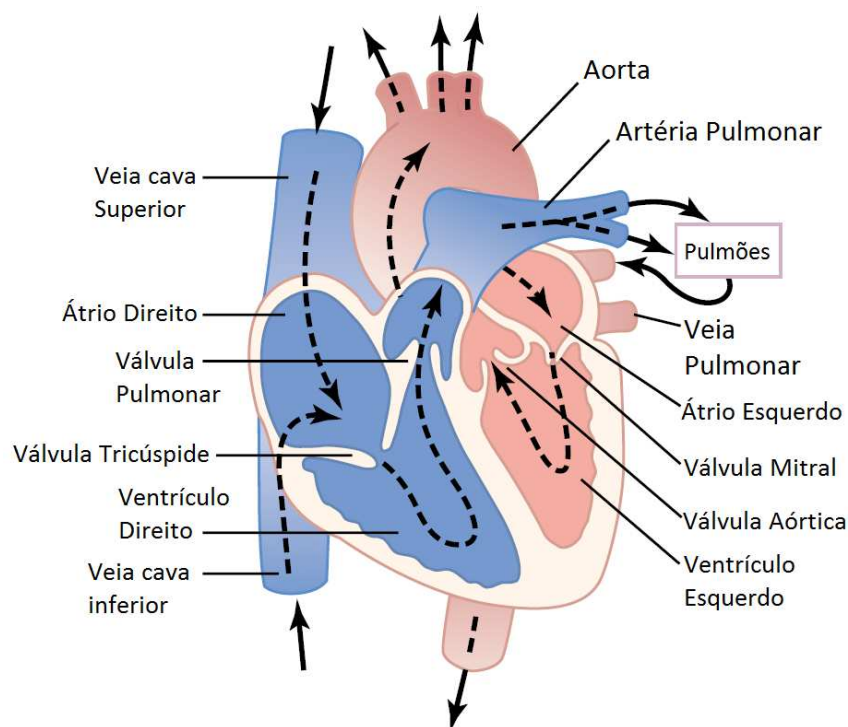


Figura 2.1: Ilustração do fluxo sanguíneo no coração (Adaptado de Guyton et al. [23]).

Em geral, a anatomia do lado direito do coração é consideravelmente diferente do lado esquerdo do coração. Contudo, os princípios de bombeamento de cada um são principalmente os mesmos. Os ventrículos são câmaras fechadas cercadas por paredes musculares, e as válvulas são estruturalmente projetadas para permitir o fluxo em apenas uma direção. As válvulas cardíacas passivamente se abrem e se fecham em resposta à direção do gradiente de pressão através delas.

O coração em operação normal deve funcionar de forma eficiente. A título de informação, as seguintes propriedades são necessárias para manter essa eficácia: (1) as contrações dos miócitos individuais devem ocorrer em intervalos regulares e ser sincronizadas (não arrítmicas); (2) as válvulas devem abrir completamente (não estenóticas); (3) as válvulas não devem vaziar (ser insuficientes ou regurgitantes); (4) as contrações ventriculares devem ser vigorosas (sem falhas ou perdas devido a eventos de isquemia); e (5) os ventrículos devem preencher-se adequadamente durante a diástole (sem arritmias ou relaxamento retardado)[23].

### 2.1.1 Artéria aorta

A artéria aorta é a maior (em extensão e calibre) e mais importante artéria do sistema circulatório do corpo humano. Dessa se derivam todas as outras artérias do organismo, com exceção da artéria pulmonar. A aorta se inicia no coração, na base do ventrículo esquerdo, e termina à altura da quarta vértebra lombar, onde se divide nas artérias ilíacas comuns. Esta é responsável por transportar sangue oxigenado para todas as partes do corpo. A artéria aorta pode ser dividida em três grandes grupos: aorta ascendente, arco aórtico

#### Aorta ascendente

É uma pequena porção desta artéria, que se inicia com a raiz da aorta (esta por sua vez comunica-se com o ventrículo esquerdo do coração), e segue até a altura do ângulo esternal, onde se inicia o arco da aorta. São ramos da aorta ascendente as artérias coronárias<sup>1</sup> direita e esquerda.

---

<sup>1</sup>As artérias coronárias são os vasos responsáveis pela chegada de oxigênio e outros nutrientes ao músculo cardíaco (miocárdio).

### Arco aórtico

É o trecho da aorta no qual seu trajeto muda de ascendente para descendente. Neste trecho, a artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda se originam.

### Aorta descendente

A porção terminal da aorta, vai do arco da aorta até seu final. A parte da aorta descendente que vai desde o arco da aorta até aproximadamente o nível da 12<sup>a</sup> vértebra torácica, onde atravessa o hiato aórtico do diafragma e se torna a aorta abdominal, é chamada de aorta torácica (ver Figura 2.2).

A parte da aorta que inicia-se no nível da 12<sup>a</sup> vértebra torácica e termina à altura da quarta vértebra lombar, quando se divide nas artérias ilíacas comuns direita e esquerda, é chamada de aorta abdominal. Durante seu trajeto, a aorta possui varias ramificações, a título de informação são listados os principais ramos na Tabela 2.1. A Figura 2.3 exibe uma visão ampla acerca da extensão da aorta e suas ramificações.

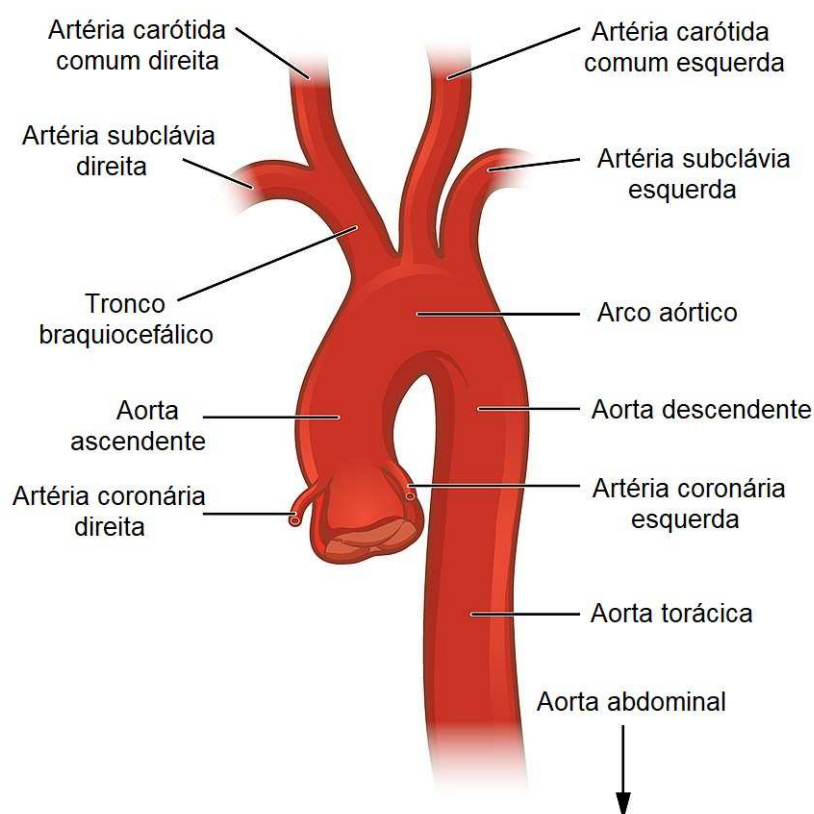


Figura 2.2: Ilustração ampliada da artéria aorta [24].



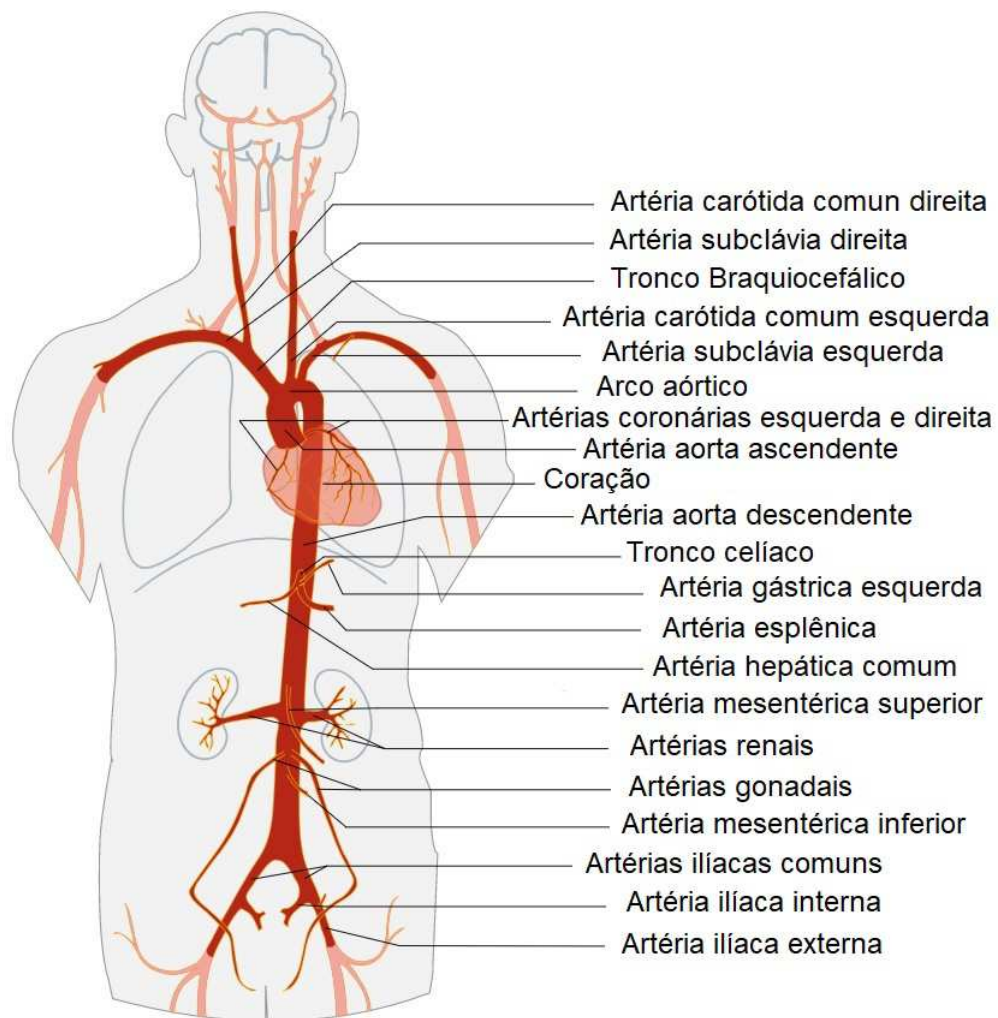


Figura 2.3: Ilustração da artéria aorta com destaque para a localização de parte importante de suas ramificações [24].

Tabela 2.1: Especificações das principais divisões da aorta e suas respectivas funções de irrigação [24].

<b>Porções e ramos</b>
<b>Aorta ascendente</b>
Artérias coronárias direita e esquerda: irrigam o coração
<b>Arco aórtico</b>
1. Tronco arterial braquiocefálico <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 artéria subclávia direita: irriga o membro superior direito</li> <li>1.2 artéria carótida comum direita: irriga a metade direita da cabeça e pescoço</li> </ul>
2. Artéria carótida comum esquerda: irriga a metade esquerda da cabeça e pescoço
3. Artéria subclávia esquerda: irriga o membro superior esquerdo
<b>Aorta torácica descendente</b>
1. Artérias intercostais: irrigam os músculos intercostais e a pleura
2. Artéria diafragmática superior: irriga a face posterior e superior do diafragma
3. Artérias bronquiais: irrigam os brônquios
<b>Aorta abdominal</b>
1. Tronco celíaco <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Artéria hepática comum: irriga o fígado</li> <li>1.2 Artéria gástrica esquerda: irriga o estômago e o esôfago</li> <li>1.3 Artéria esplênica: irriga o baço, pâncreas e estômago</li> </ul>
2. Artéria mesentérica superior: irriga o intestino delgado, ceco e cólon transverso.
3. Artérias renais: irrigam os rins
4. Artérias gonadais <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 Artéria espermática: irriga os testículos</li> <li>4.2 Artéria ovárica: irriga os ovários</li> </ul>
5. Artéria mesentérica inferior: irriga o cólon transverso, descendente e sigmoide, e porção superior do reto
<b>Aorta ilíacas primitivas</b>
1. Artérias ilíacas externas: irrigam membros inferiores
2. Artérias ilíacas internas: irrigam útero, próstata, músculos dos glúteos e veia urinária

## 2.2 Ciclo cardíaco

Ciclo cardíaco é a expressão referente aos eventos relacionados ao fluxo e pressão sanguínea que ocorrem desde o início de um batimento cardíaco até o próximo batimento. Cada contração do coração e subsequente ejeção de sangue cria pressões (aspectos mecânicos), que podem ser monitoradas clinicamente para avaliar a função do coração e seu trabalho contra a resistência [23].

A sucessão de contrações rítmicas e contínuas no músculo cardíaco, conhecidas como batimentos cardíacos, tem origem no chamado nó sinoatrial<sup>2</sup>, estrutura cardíaca responsável por gerar os impulsos elétricos irradiados no músculo cardíaco e demais extensões do corpo.

### 2.2.1 Características mecânicas

Os eventos mecânicos normais do ciclo cardíaco do lado esquerdo do coração estão correlacionados na Figura 2.4. Durante um único ciclo cardíaco, os átrios e os ventrículos não batem simultaneamente, de modo que a contração atrial ocorre antes da contração ventricular. Este atraso temporizador permite o preenchimento adequado de todas as quatro câmaras do coração.

A fase diastólica do ciclo cardíaco inicia-se com o processo de relaxamento do músculo cardíaco. A pressão no interior da câmara ventricular esquerda cai abruptamente e o volume sanguíneo permanece constante (fase de relaxamento isovolumétrico). Na sequência, os níveis de pressão e volume sanguíneo no interior dos átrios encontram-se elevados o suficiente para forçar a abertura da válvula mitral, iniciando-se assim a fase de enchimento do ventrículo esquerdo. Esse fase encerra-se com a contração antecipada do átrio.

O estágio da sístole inicia-se com o processo de contração ventricular, que eleva rapidamente o nível de pressão no interior do ventrículo esquerdo, ocasionando o fechamento da válvula mitral (fase de contração isovolumétrica). Com o conseqüente aumento da pressão no interior do ventrículo, ocorre o processo de abertura da válvula aórtica e o sangue é bombeado para fora do coração (fase de ejeção). Devido a propriedades elásticas, as paredes da aorta sofrem um grande estiramento devido às altas pressões provenientes do fluxo

---

<sup>2</sup>Estrutura anatômica do coração responsável pela função de marcar o passo natural da frequência cardíaca, produz seu próprio potencial de ação. É a estrutura cardíaca com maior automatismo.

sanguíneo bombeado pelo ventrículo esquerdo.

Ao término da ejeção, um leve fluxo retrógrado da aorta em direção ao ventrículo esquerdo ajuda a fechar a válvula aórtica, marcando o final da sístole. Nesse momento, as paredes da aorta que estavam distendidas retornam ao seu diâmetro normal fazendo com que a pressão na aorta permaneça elevada e decresça lentamente. O súbito fechamento da válvula aórtica gera uma perturbação visível na curva da pressão aórtica instantes após o fechamento. Esse fenômeno é denominado de nó dicrótico e pode ser visualizado na Figura 2.4.

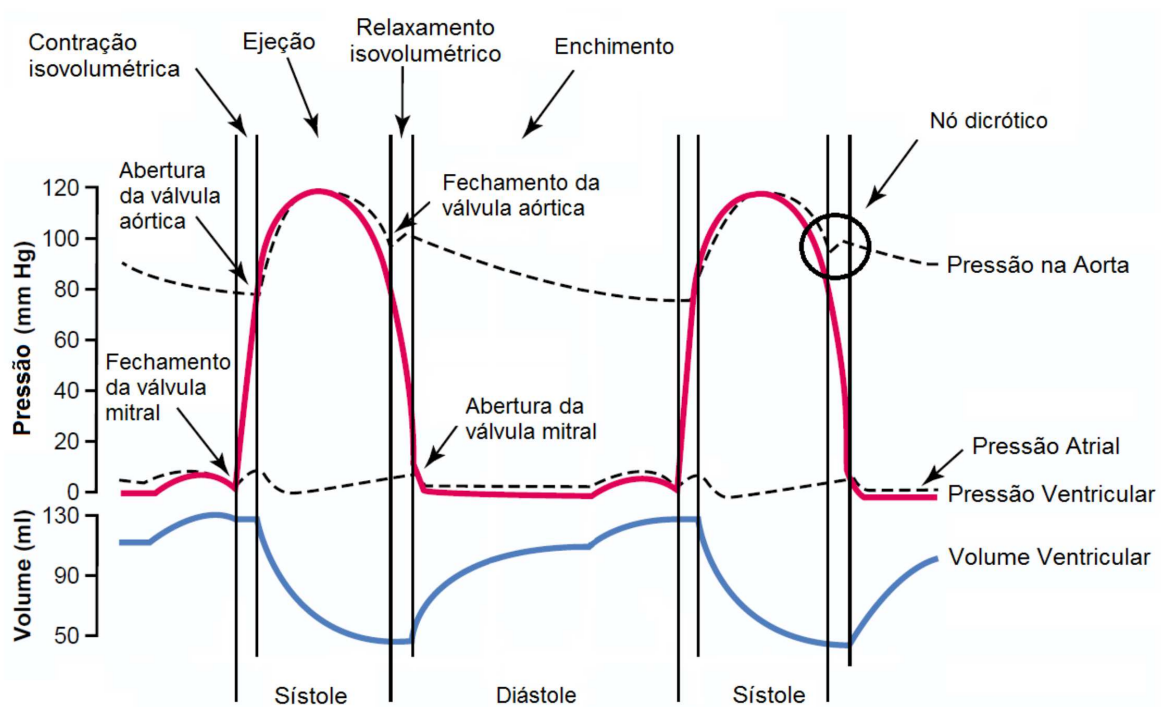


Figura 2.4: Ilustração dos eventos mecânicos de um ciclo cardíaco no lado esquerdo do coração (Adaptado de Guyton et al [23]).

### Pré-carga e Pós-carga

A pré-carga é definida como o alongamento a que as fibras musculares (miócitos) estão sujeitas durante o processo de contração muscular. O grau desse alongamento poderia ser determinado *in vivo* se fosse possível mensurar o tamanho dessas fibras em tempo real. Em se tratando da pré-carga cardíaca, e assumindo que não é possível medir esse comprimento durante o funcionamento do músculo cardíaco, uma das principais medidas para definição

da pré-carga é o valor da pressão no interior do ventrículo após o seu enchimento e antes do início de sua contração. Esse valor é conhecido como pressão diastólica final (PDF) [23].

Percebe-se um aumento na pré-carga sempre que houver um aumento do retorno de sangue venoso, pois as células da parede do ventrículo esquerdo serão mais alongadas. Outros fatores que levam ao aumento da pré-carga são: redução da frequência cardíaca, que aumenta o tempo de enchimento do ventrículo; doenças cardíacas que afetam a função sistólica do ventrículo ou que geram o mau fechamento da válvula aórtica, permitindo o fluxo retrógrado para o ventrículo ao final da fase de ejeção e, conseqüentemente, elevando o volume residual no interior do ventrículo no início da fase de enchimento.

Uma diminuição na pré-carga ocorrerá sempre que o nível de PDF for reduzido, uma vez que tem-se um menor alongamento dos miócitos na parede ventricular. Outros fatores que diminuem a pré-carga são: diminuição do retorno venoso, como por exemplo em casos de hemorragias; aumento da frequência cardíaca, reduzindo o tempo de enchimento dos ventrículos; mau funcionamento da válvula mitral, prejudicando a passagem de sangue do átrio para o ventrículo.

A pós-carga é definida como a tensão exercida sobre o músculo depois que este inicia a sua contração, podendo ser compreendida como a soma das cargas (resistências) que o músculo tem que vencer ao retornar à sua condição de repouso. Dentre os fatores que mais influenciam a pós-carga ventricular esquerda pode-se citar as resistências vasculares periféricas, a resistência que o volume precisa vencer para passar do ventrículo esquerdo para a aorta, o volume de sangue presente na aorta antes mesmo da ejeção ventricular e a inotropia.

Variações na pressão arterial e na pressão aórtica provocam alterações na pós-carga e conseqüentemente no débito cardíaco. Quando essas pressões aumentam, o que significa um aumento da pós-carga, ocorre uma diminuição do volume de ejeção. A diminuição do volume de ejeção do ventrículo esquerdo leva a um acúmulo de sangue no átrio esquerdo (elevação da pré-carga do ventrículo esquerdo), o que provoca um aumento da pós-carga do ventrículo direito e conseqüente diminuição do volume de ejeção deste. Assim, a pós-carga desempenha um papel importante no equilíbrio da saída de fluxo sanguíneo dos dois ventrículos. Em casos de diminuição da pós-carga, observa-se uma elevação do volume sistólico, que é o volume de sangue bombeado pelo ventrículo esquerdo por batimento, e uma diminuição do

volume ventricular após a sístole cardíaca.

Para o ventrículo esquerdo, uma boa aproximação do valor da pós-carga é a pressão aórtica. Se a pressão aórtica estiver muito elevada no momento da ejeção, as fibras musculares do coração terão que exercer mais força para expulsar o sangue no interior do ventrículo em direção à aorta. Em casos de estenose aórtica, doença caracterizada pela calcificação (endurecimento) da válvula aórtica, também observa-se um aumento na pós-carga.

### 2.2.2 Características elétricas

Um eletrocardiograma (ECG) é a reprodução gráfica da atividade elétrica do coração durante o seu funcionamento. A atividade elétrica é captada por eletrodos dispostos na superfície do corpo, o registro é resultados das alterações de potencial elétrico entre dois pontos do corpo. Um traço ECG típico possui três seções distintas, a onda P, o complexo QRS (conjunto de três ondas) e a onda T. A onda P ocorre no início da contração do átrio. O complexo QRS ocorre no início da contração ventricular e a fase de ejeção se encerra até o fim da onda T (Figura 2.5).

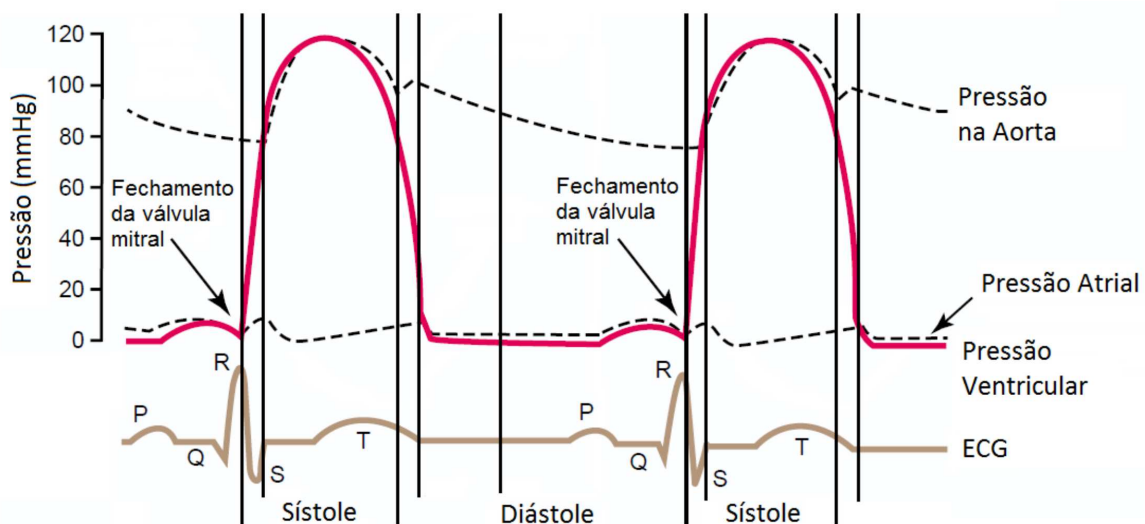


Figura 2.5: Ilustração do posicionamento da bomba de balão intra-aórtico (Adaptado de Guyonte et al [23]).

Em um coração saudável, o potencial de ação originado no nó sinoatrial, viaja para o nó atrioventricular, fazendo com que os átrios se despolarizem<sup>3</sup>, o que formata a onda P no

<sup>3</sup>É a inversão da distribuição de íons espontânea ou por estímulo elétrico externo. O músculo cardíaco

ECG. Após o nó atrioventricular, o potencial de ação despolariza o septo interventricular, seguido pelo resto das fibras contráteis do ventrículo, resultando no complexo QRS do traçado de ECG. À medida que os ventrículos relaxam, a repolarização exibe no traçado de ECG a onda T.

Uma vez que a duração de um batimento cardíaco é igual ao intervalo de tempo entre dois complexos QRS consecutivos, ou entre o valor máximo (pico) de duas ondas R consecutivas, a frequência cardíaca pode ser facilmente determinada utilizando-se um sinal de ECG. Do sinal de ECG também é possível extrair informações importantes acerca do ciclo cardíaco, como o fechamento e abertura das válvulas cardíacas ou início e término da fases de enchimento e esvaziamento do coração [23].

A Figura 2.6 exibe a ilustração do sistema de condução elétrica do músculo cardíaco. Nessa ilustração destacam-se: as conexões entre o nó sinoatrial e o nó atrioventricular; o chamado feixe de His, ou fascículo atrioventricular, que é uma coleção de células musculares cardíacas especializadas na condução elétrica dos impulsos elétricos advindos do nó atrioventricular; e as fibras de Purkinje que permitem a contração do coração de maneira coordenada.

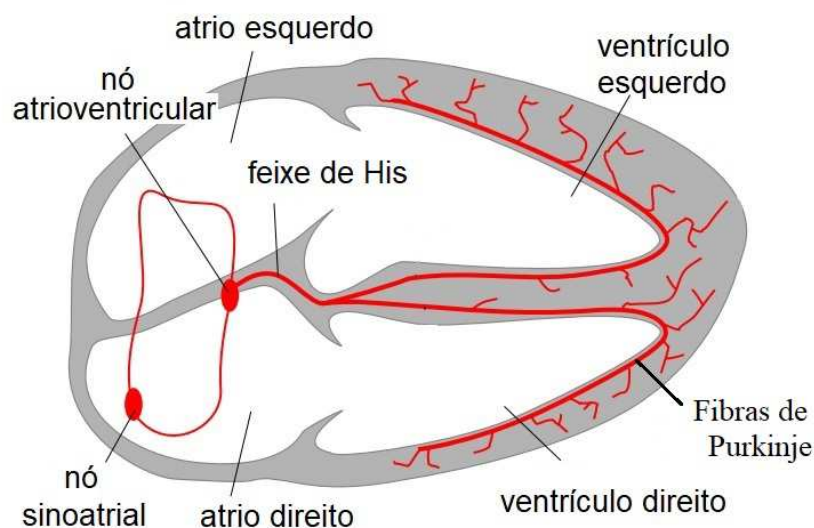


Figura 2.6: Ilustração das estruturas de condução de atividade elétrica do músculo cardíaco. [25].

---

em repouso conserva íons + do lado externo e íons - do lado interno da membrana celular.

## 2.3 Doenças cardiovasculares

Doenças cardiovasculares são uma classe de doenças que afetam o coração ou os vasos sanguíneos. Entre essas doenças estão: doenças arteriais coronárias, como a angina de peito e o infarto agudo do miocárdio; acidentes vasculares cerebrais (AVC)<sup>4</sup>, cardiopatia hipertensiva<sup>5</sup>, arritmia cardíaca, cardiopatia congênita<sup>6</sup>, valvulopatias<sup>7</sup>, aneurisma<sup>8</sup> da aorta, doença arterial periférica e trombose venosa [1].

Em se tratando da indicação do uso de DMAC, destacam-se as complicações associadas às doenças arteriais coronárias, às doenças isquêmicas do coração e quadros de insuficiência cardíaca. A doença arterial coronária e o AVC são responsáveis por 80% das mortes por doenças cardiovasculares em homens e 75% em mulheres [1].

Doenças isquêmicas do coração ocorrem quando há uma diminuição da quantidade de sangue que irriga o músculo cardíaco. As artérias que irrigam o músculo cardíaco são as artérias coronárias e, por esse motivo, essas doenças também são chamadas de doenças arteriais coronarianas. Essa condição prejudica o metabolismo do coração devido à diminuição de oxigênio (consequente acúmulo de dióxido de carbono) e à perda de nutrientes. O débito cardíaco é então prejudicado, pois o coração não consegue mais bombear o sangue presente em seu interior. Sem nenhum tratamento, é comum que a doença evolua para um quadro grave de insuficiência cardíaca (IC) [5].

A IC é uma condição em que o coração é incapaz de bombear sangue na corrente sanguínea em quantidade suficiente para dar resposta às necessidades do corpo. Em casos ainda mais extremos, o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias é bloqueado completamente e parte do músculo cardíaco a ser irrigada pelo segmento obstruído sofre lesões devido à má perfusão, situação conhecida como infarto agudo do miocárdio.

As indicações do BIA estão no resgate e apoio do miocárdio isquêmico e/ou infartado. Pode ser usado profilaticamente<sup>9</sup> em pacientes de alto risco com função ventricular esquerda

---

<sup>4</sup>Dano ao cérebro devido à interrupção do fornecimento de sangue.

<sup>5</sup>condição em que a força do sangue contra a parede das artérias é elevada.

<sup>6</sup>Anormalidade na estrutura do coração presente antes do nascimento.

<sup>7</sup>Doenças que atingem as válvulas cardíacas.

<sup>8</sup>Aneurisma é caracterizado pela dilatação anormal de um vaso sanguíneo causado pelo enfraquecimento das paredes do vaso, por trauma ou por doença vascular.

<sup>9</sup>Que se refere a profilaxia (prevenção de doenças). Que pode ser usado na prevenção de doenças; preventivo.



deficiente. Também é usado para estabilizar pacientes em choque cardiogênico<sup>10</sup> com complicações resultantes de infarto do miocárdio.

Outras indicações incluem pacientes de desmame da circulação extracorpórea e como ponte para transplantes. O BIA pode ser usado para suporte laboratorial de cateterismo e angina refratária [8]. Contra-indicações relativas incluem dissecção aórtica, insuficiência de válvula aórtica e doença vascular periférica grave.

As complicações são incomuns, mas podem ser consideradas graves. Incluem dissecção aórtica, isquemia do membro por trombose, embolia ou estenose que pode necessitar de amputação ou reconstrução vascular. Outras complicações incluem claudicação intermitente, infecção, sangramento, trombocitopenia por destruição de plaquetas, ruptura/aprisionamento de balão e isquemia renal/mesentérica [8].

## 2.4 Balão intra-aórtico e a terapia de contrapulsção

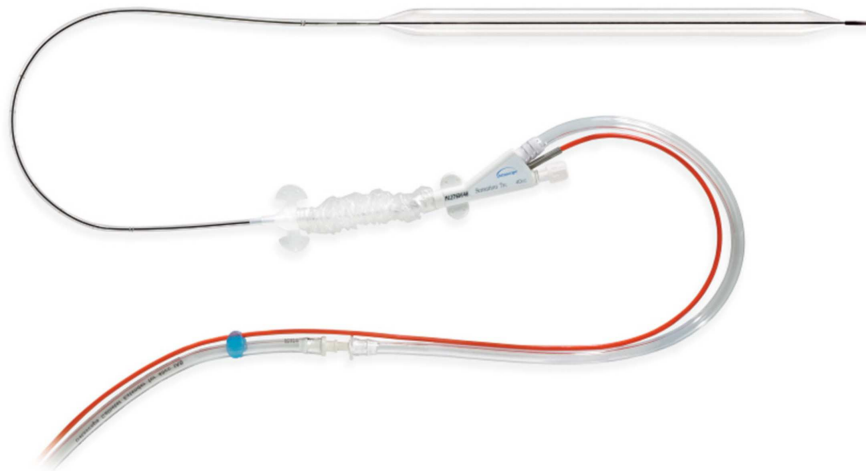
A primeira descrição do princípio da contrapulsção foi realizada em experimentos com animais por Adrian Kantrowitz, em 1952 [26]. Este autor utilizou um hemidiafragma<sup>11</sup> enrolado em torno da aorta torácica de cães, eletricamente estimulado via nervo frênico durante a diástole do animal, para produzir o efeito de contrapulsção aórtica. Em 1962, Mouloupoulos et al [27], utilizando o princípio da contrapulsção, desenvolveram o BIA moderno (mesma concepção dos modelos de mercado atuais), que consiste em um balão montado em um cateter flexível com dois lúmens, capaz de inflar e desinflar na aorta torácica descendente durante cada ciclo cardíaco, aumentando a oferta de oxigênio e diminuindo a demanda de oxigênio pelo miocárdio.

Introduzida na prática clínica no final dos anos 60 [28], a contrapulsção é uma terapia estabelecida para inúmeros tratamentos médicos e cirúrgicos. O BIA é um equipamento de assistência cardíaca temporária que permite a sobrevivência do paciente enquanto o tratamento definitivo é executado. O BIA consiste de um balão de poliuretano montado no cateter com um sensor de pressão de fibra ótica localizado na ponta do cateter. A Figura 2.7 exhibe um modelo comercial atual do BIA.

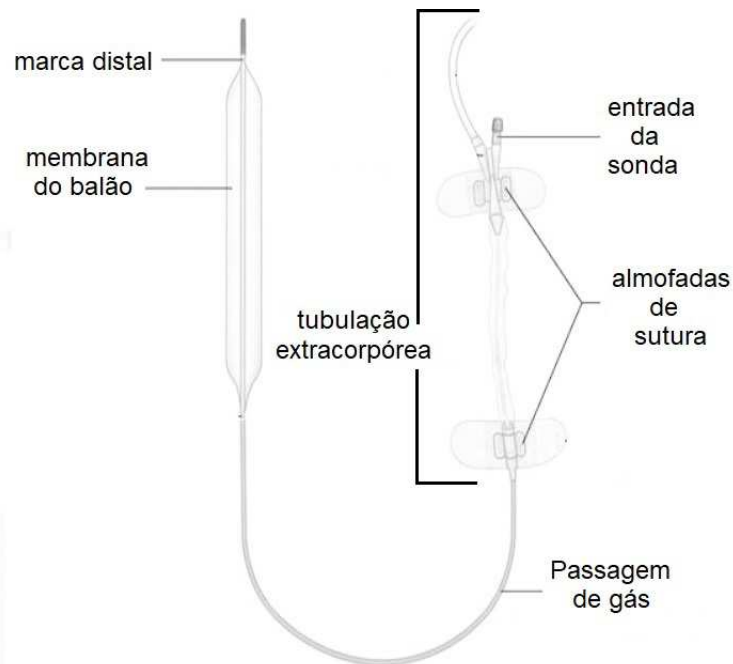
---

<sup>10</sup>Situação de hipoperfusão tecidual sistêmica devido à incapacidade do músculo cardíaco fornecer débito adequado às necessidades do organismo.

<sup>11</sup>Uma das duas metades do diafragma.



(a) Fotografia do BIA [29].



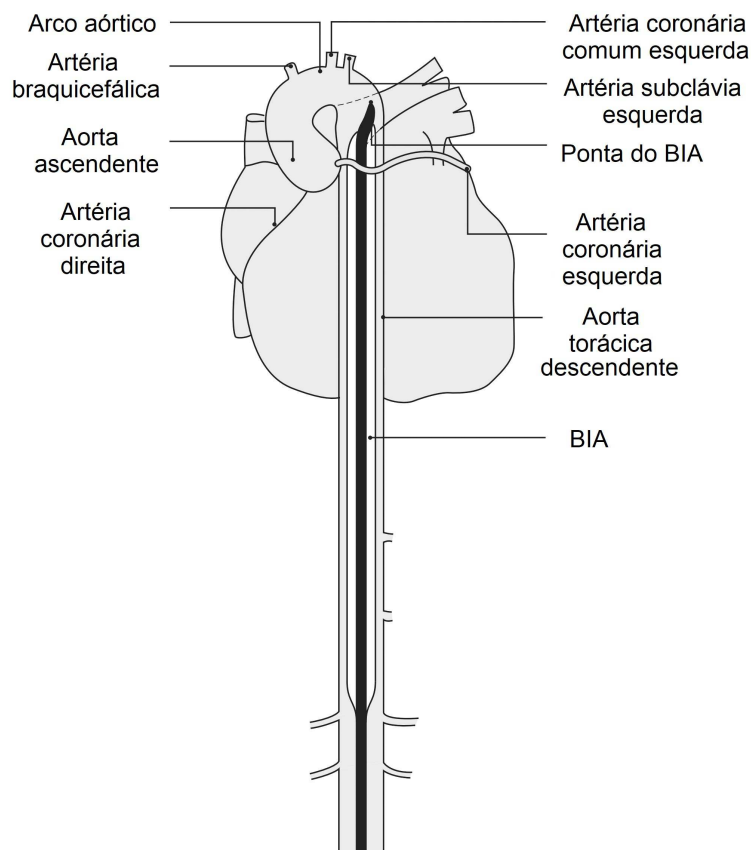
(b) Ilustração do BIA destacando os principais componentes [29].

Figura 2.7: Ilustração descritiva do BIA.

A maioria dos cateteres do BIA é inserida por via percutânea pela técnica de Seldinger<sup>12</sup>. O local mais comum de inserção é através da artéria femoral. A ponta do cateter balão deve ser posicionada distalmente à artéria subclávia esquerda. Posicionar o cateter além da artéria subclávia pode impedir o fluxo sanguíneo cerebral; posicionar o balão muito inferiormente pode obstruir a perfusão mesentérica e renal durante a insuflação (Figura

<sup>12</sup>Procedimento médico minimamente invasivo para se conseguir acesso seguro aos vasos sanguíneos e outros órgãos com cavidades.

2.8).



A posição correta da ponta da bomba de balão intra-aórtica inflada é de 1-2 cm distal à artéria subclávia esquerda

Figura 2.8: Ilustração do posicionamento ideal do balão intra-aórtico (Adaptado de Bridgewater et al [8]).

O tempo de inflação e deflação do balão é controlado por um console de controle. O balão deve inflar no final da sístole (quando a válvula aórtica se fecha) e desinflar no início da sístole (imediatamente antes da abertura da válvula aórtica). O console monitora o ECG e desinfla o balão quando reconhece a onda R no complexo QRS (a despolarização precede a contração mecânica) e infla o balão no meio da onda T. A inflação e a deflação do balão também podem ser disparados segundo alterações na pressão arterial se o ECG não for capturado por qualquer motivo adverso.

A frequência de operação é controlada pelo console. Essa função é útil durante as arritmias e também no procedimento de retirada do paciente do BIA. A definição de dois ciclos cardíacos para uma intervenção permite uma interpretação precisa dos batimentos assisti-

dos e não assistidos, facilitando o ajuste manual do tempo de insuflação e deflação. O hélio é usado para a inflação do balão devido à sua baixa densidade, permitindo uma interação suficientemente rápida entre o console e o balão. A Figura 2.9 ilustra a configuração de operação do BIA e dispositivos associados. A Figura 2.10(a) ilustra a operação de inflação e deflação do BIA.

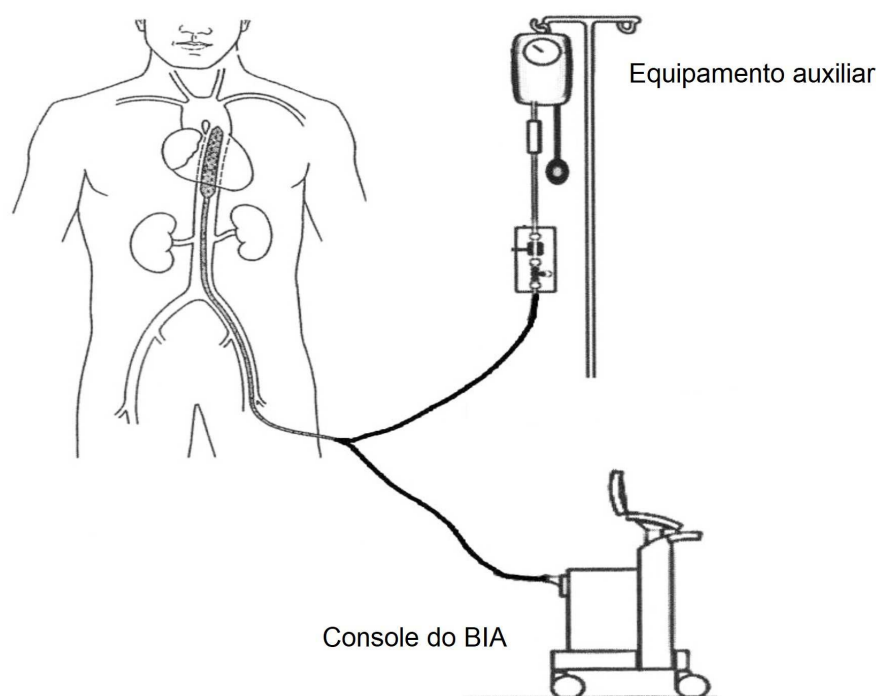
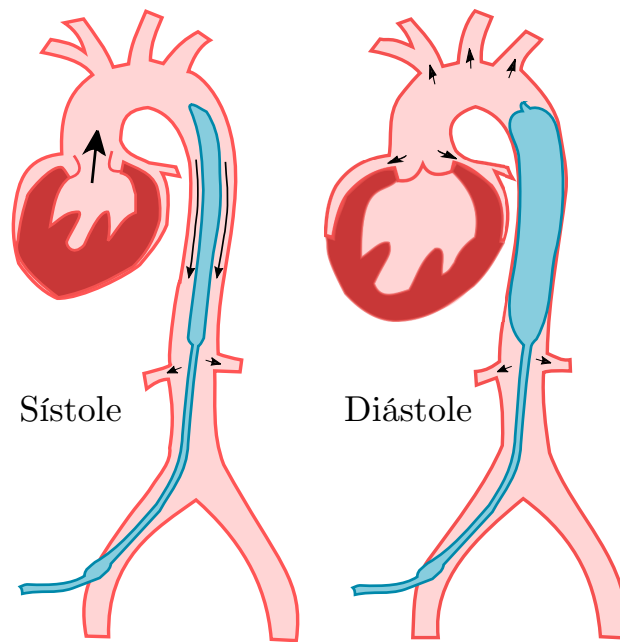


Figura 2.9: Ilustração da configuração operacional do BIA [29].

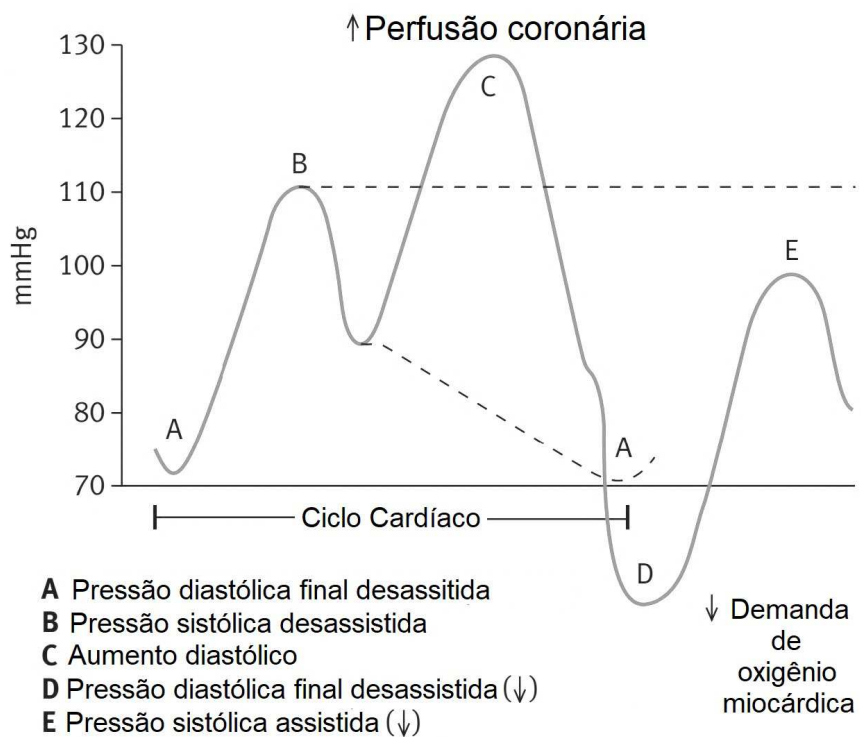
### 2.4.1 Contrapulsção

A contrapulsção diastólica (isto é, a inflação do balão durante a diástole) é o princípio fundamental por trás do BIA, e tem dois efeitos principais: aumentam a pressão diastólica, aumentando a perfusão coronária e o fornecimento de oxigênio; reduz a impedância do fluxo para a frente durante a sístole, diminuindo assim a pós-carga e o consumo de oxigênio miocárdico (Figura 2.10(b)). Esse cenário resulta em diminuição da tensão na parede ventricular esquerda, melhora da contratilidade e aumento do débito cardíaco.

A Figura 2.10(b) mostra que a pressão diastólica no ciclo de assistência do BIA é ainda maior do que a pressão sistólica no ciclo não-assistido. Na sequência, verifica-se uma queda acentuada que reduz os níveis de pressão a níveis abaixo dos níveis de operação não-assistido.



(a) Ilustração do processo de inflação e deflação do BIA [29].



(b) Ilustração em contraste dos perfis de pressão aórtica quando assistidos e não-assistidos pelo BIA (Adaptado de Bridgewater et al [8]).

Figura 2.10: Ilustração descritiva do BIA.

Esse efeito facilita a ejeção de sangue pelo ventrículo esquerdo, porque requer menos energia para superar a resistência de contração. A pressão sistólica assistida também é verificada em nível menor que o nível de operação não-assistido.

## **2.5 Conclusões**

Com o objetivo de oferecer uma visão geral do assunto e auxiliar os leitores que possuem pouco ou nenhum conhecimento sobre a área, apresentou-se nesse capítulo, uma revisão dos elementos de interesse do SCH. Os principais termos técnicos bem como as principais variáveis que fazem parte desse trabalho foram definidas neste capítulo. Algumas doenças cardíacas foram comentadas, dando ênfase à insuficiência cardíaca e à utilização do BIA. O próximo capítulo introduz os aspectos de modelagem relacionados ao SCH e ao BIA. Modelos 0D disponíveis na literatura são apresentados para posterior composição de casos de simulação.

# Capítulo 3

## Modelagem do sistema cardiovascular humano e do balão intra-aórtico

Este capítulo apresenta os conceitos de modelagem utilizados no decorrer do trabalho, descrevendo por conseguinte, os modelos do SCH e do BIA adotados como referência para estudo e desenvolvimento de casos de simulação. O capítulo inicia-se com a apresentação do referencial teórico acerca dos modelos 0D do BIA verificados na literatura.

### 3.1 Referencial Teórico

Uma das representações simplificadas dos modelos do SCH são os chamadas modelos a parâmetros concentrados, ou modelos 0D. Essa modalidade de representação é dita concentrada pois relaciona as grandezas que descrevem quantitativamente a circulação sem levar em conta as dimensões geométricas dos seus componentes. Um modelo 0D faz uso de equações diferenciais ordinárias e, em geral, é aproximado numericamente por métodos implícitos de diferenças finitas [30].

A utilização dessas representações permite aferir aspectos funcionais do SCH. A literatura explicita a associação desses modelos no desenvolvimento de estratégias de controle destinadas aos DMAC [31], [32], [33].

A interação do acoplamento entre os DMAC e o SCH é verificada na literatura por meio de diferentes modelos. Em se tratando de modelos 0D do SCH as principais dife-

renças identificadas dizem respeito a parametrização e topologia dos circuitos propostos, fundamentalmente necessárias à distinção de pacientes adultos e pediátricos.

Em se tratando do SCH adulto destacam-se na literatura os modelos apresentados por Simaan *et al* [31] e Yu *et al* [34]. Esses modelos desconsideram a representação do lado direito e a circulação pulmonar, pois consideram que quando a circulação pulmonar e o lado direito estão em perfeitas condições, eles pouco ou nada influenciam no comportamento hemodinâmico do lado esquerdo do coração. O lado esquerdo por sua vez, além de comportar maior grau de interação com os DMAC, constitui-se do ventrículo esquerdo, considerada a mais forte das câmaras do coração e responsável por bombear sangue para todas as partes do corpo.

O modelo de Simaan *et al* [31] é reconhecido por ser capaz de reproduzir de maneira fisiologicamente satisfatória o comportamento da pressão no átrio e no ventrículo esquerdo, a pressão e o fluxo na aorta, e a circulação sistêmica. Sua representação se dá por meio de um circuito elétrico não-linear de 5ª ordem, no qual a complacência do ventrículo esquerdo é representada pelo inverso da função Elastância.

Nesse trabalho reproduzimos a contribuição do modelo 0D apresentado por Simaan *et al* [31], pois uma vez que deseja-se compreender os efeitos da interação entre o BIA e o SCH, considera-se indispensável a apresentação prévia de um modelo representativo do SCH. A escolha desse modelo deve-se a sua simplicidade e à capacidade de reprodução das grandezas necessárias ao desenvolvimento do trabalho.

As contribuições de modelos 0D apresentadas na literatura acerca do estudo da interação entre o BIA e o SCH iniciam-se em 1984 com Kuklinski *et al* [35]. O modelo foi usado para estudar os efeitos de ajustes de tempo de controle do BIA sob condições correspondentes às medidas durante experimentos com animais. Os autores declaram que as equações descritivas do modelo são obtidas por meio da aplicação das equações de Navier Stokes, nesse contexto um circuito elétrico equivalente é apresentado.

Em 1989 Ying Sun [17], propõe uma representação simplificada utilizando a representação em espaço de estados para o estudo da interação entre o BIA o SCH. Em 1991 o mesmo autor disponibiliza versão expandida do estudo [17]. Essa versão conta com a descrição de experimentações que elucidam as capacidades de reprodução do modelo. O estudo é avaliado levando em consideração a adequação biológica dos resultados obtidos.



Além de compor resultados de conformidade bem aceitos pela literatura, o modelo de Ying Sun apresenta baixa complexidade se comparado a outros modelos e redação precisa de parte importante dos parâmetros.

Em 1990, Olson *et al* [18] apresentaram uma versão simplificada de circuito elétrico para representar o BIA. O trabalho propõe auxiliar estudos acerca do BIA por meio da inserção do modelo proposto em representações mais complexas do SCH.

Em 1992, Phou *et al* [19] apresentaram um modelo de circuito elétrico capaz de simular a operação do BIA e a correspondente resposta de um paciente. O estudo enseja a facilitação da prática de manuseio do console de controle do BIA a profissionais de saúde, atenuando a necessidade de modelos comerciais para este fim.

Em 1995, Lazzari *et al* [20] propuseram uma versão simplificada de circuito elétrico para o BIA. Em 2010, Abdolrazaghi *et al* [36] apresentaram um circuito elétrico equivalente para o SCH de um ovino, nessa contexto uma versão simplificada de circuito elétrico para o BIA também é apresentada.

O estudo mais recente acerca de modelos 0D do BIA foi apresentado em 2013 por Schampaert *et al* [21]. Esse estudo aponta limitações importantes relacionadas aos modelos previamente desenvolvidos, e.g., falta de significado fisiológico atribuídas aos parâmetros; eliminação da interação mecânica entre a bomba (console) do BIA e o SCH por meio da simples prescrição de variação no raio da aorta.

Muito embora os resultados apresentados por Schampaert *et al* [21] representem avanços significativos nos estudos de modelagem 0D do BIA, a redação apresentada não define de forma precisa determinados parâmetros do circuito proposto. Por certo, e à semelhança dos demais modelos dispostos na literatura, tal evento compreende dificuldades na reprodução fidedigna dos resultados.

Para a composição dos casos de simulação inerentes aos objetivos do presente trabalho adotou-se o modelo proposto por Ying Sun [17]. A escolha desse modelo se dá devido a sua simplicidade (número reduzido de parâmetros), e capacidade de reprodução das grandezas necessárias ao estudo que se deseja realizar. É contribuição do autor, o conteúdo da Subseção 3.4.1, referente à representação em espaço de estados do modelo 0D do BIA adotado.

### 3.2 Modelagem do SCH

O estudo de modelagem do SCH é compreendido de acordo com análise ensejada, de modo a assumir representações de diferentes dimensões (0D, 1D, 2D e 3D). O modelo 0D, também conhecido como modelo a parâmetros concentrados, assume uma parametrização uniforme das variáveis fundamentais (pressão, fluxo e volume) em qualquer compartimento específico (órgão, ou representações de vasos sanguíneos) do modelo, e em qualquer instante de tempo.

Os modelos de dimensões superiores (1D, 2D ou 3D) são designados como modelos a parâmetros distribuídos, uma vez que a dimensão associada permite aferir análises que consideram a variação desses parâmetros no espaço [37], conforme exemplificado na Figura 3.1.

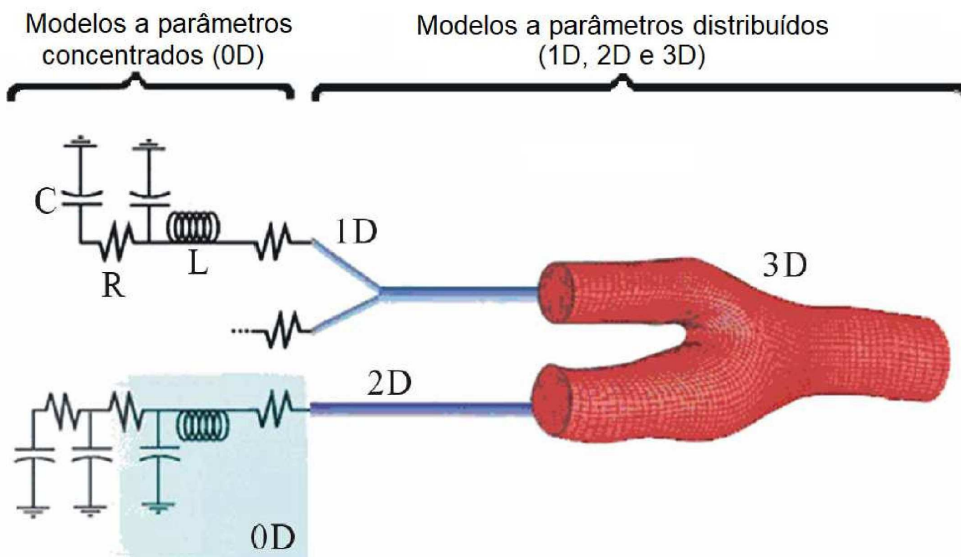


Figura 3.1: Representação genérica dos modelos 0-D, 1-D, 2-D e 3D (Adaptado de: Kokalari *et al* [30]).

Um resumo sobre as principais características de cada modelo é apresentado na Tabela 3.1. O uso de modelos 3D é necessário para descrição complexa do fluxo sanguíneo em bifurcações de vasos sanguíneos e caracteriza-se por exigir um elevado custo computacional. Os modelos 2D são apropriados para descrever mudanças radiais da velocidade de fluxo em compartimentos com simetria axial. Os modelos 1D, onde o efeito de transporte de ondas é facilmente representado, é adequado para descrever a variação da velocidade de fluxo através

do comprimento do vaso sanguíneo [37][30].

Para simular a hemodinâmica global, aspecto de interesse no estudo de sistemas de controle do SCH, a modelagem 0D é a mais utilizada por utilizar um número reduzido de parâmetros [37].

Tabela 3.1: Comparação entre modelos para estudo da dinâmica cardiovascular [37].

<b>Método de estudo</b>	<b>Alvo de pesquisa adequado</b>
Modelo 0D	Capacidade de representação global da dinâmica cardiovascular; Capacidade de reproduzir alterações das taxas de fluxo e pressão em uma malha de circulação local.
Modelo 1D	Estudo de transmissão de onda pulsante; Capacidade de capturar efeitos de reflexão de ondas.
Modelo 2D	Estudo de campo de fluxo local em domínios axissimétricos; Estudo das condições de fronteira para modelos 3D locais.
Modelo 3D	Estudo de campo de fluxo local em domínios 3D completos.

Na realização da modelagem 0D do SCH, o conceito de circuitos elétricos análogos é extensivamente aplicado. O conceito considera que as correntes elétricas representam o fluxo de sangue nos vasos sanguíneos e as tensões elétricas representam as pressões do sistema circulatório [38]. Os principais componentes de circuito são:

- os resistores (Figura 3.2 (a)), que representam a viscosidade do vaso sanguíneo, ou seja, a resistência que o vaso sanguíneo oferece à passagem do sangue;
- os capacitores (Figura 3.2 (b)), que representam a complacência dos grandes vasos, os quais têm a capacidade de armazenar grandes volumes de sangue;
- os indutores (Figura 3.2 (c)), representam a inertância do sangue nos vasos, ou seja, a tendência do sistema em resistir às mudanças no fluxo sanguíneo;
- os diodos (Figura 3.2 (d)), que representam as válvulas cardíacas, por permitirem a passagem de fluxo em apenas um sentido.

O desenvolvimento de modelos equivalentes elétricos, baseados em circuitos elétricos para o SCH, foi sintetizado inicialmente nos estudos apresentados por Frank [38], [40]. Esses estudos proporcionaram mais tarde a base para o desenvolvimento dos primeiros modelos

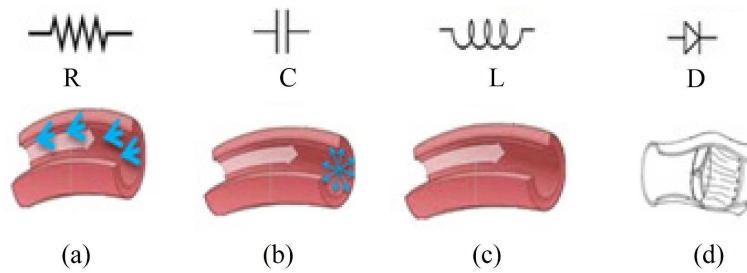


Figura 3.2: Representação genérica dos componentes análogos elétricos: (a) resistor - viscosidade do vaso sanguíneo; (b) capacitor - complacência do vaso sanguíneo; (c) indutor - inertância do vaso sanguíneo; (d) diodo - válvula cardíaca (Adaptado de: Ceballos [39].)

capazes de representar o comportamento do fluxo sanguíneo através da circulação sistêmica. Esses modelos são formalmente denominados de Modelos Windkessel [41].

### 3.2.1 Modelagem a parâmetros concentrados - 0D

O modelo equivalente elétrico mais simples ficou conhecido como Modelo Windkessel de 2 elementos, sendo representado por um circuito elétrico análogo com dois componentes: um resistor em paralelo com um capacitor. De acordo com esse modelo, quando a válvula aórtica está fechada, a pressão arterial cai exponencialmente de acordo com a constante RC desse circuito (Figura 3.3(a)).

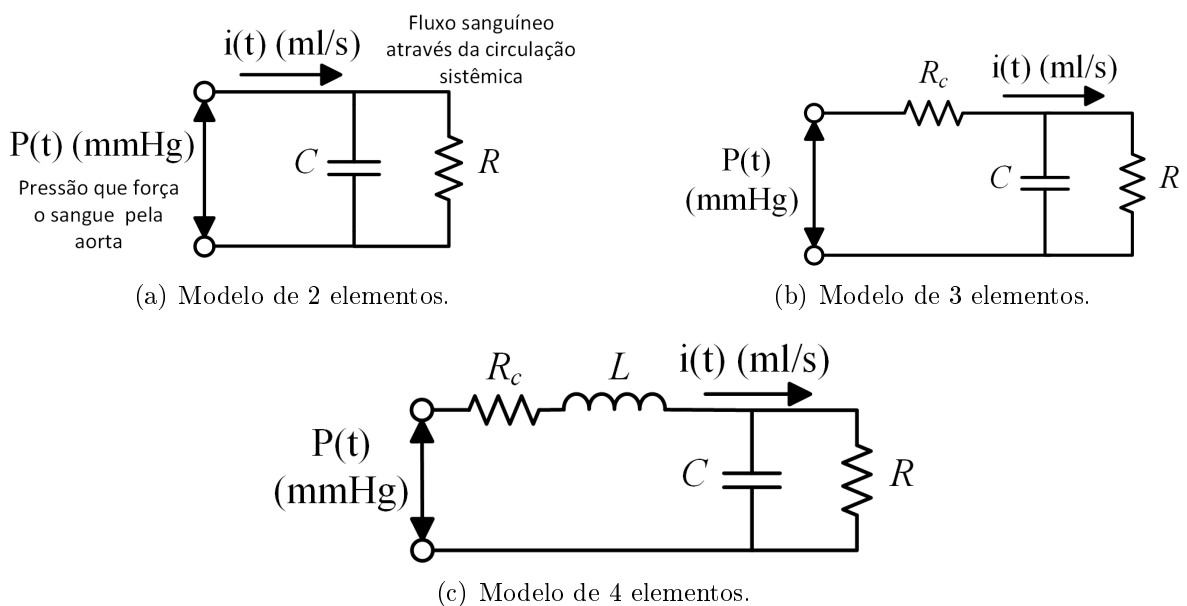


Figura 3.3: Representação dos Modelos Windkessel.

Wang *et al* [42] realizaram uma análise da pressão e do fluxo sanguíneo na aorta durante todo o ciclo cardíaco, destarte averiguaram características insatisfatórias da representação. Para compensar a diferença entre os valores medidos e os valores simulados, foi necessária a inclusão de uma resistência, em série ao conjunto de 2 elementos, com o objetivo de representar a resistência característica da própria aorta. Por meio desses resultados, evidenciou-se que a inclusão do elemento resistivo ( $R_c$ ) aprimora a representação da resistência aos fluxos e das pressões em simulações do ciclo cardíaco. Esse modelo é chamado de Modelo Windkessel de 3 elementos (Figura 3.3(b)).

Apesar da melhora significativa nos resultados de simulação ao utilizar o modelo windkessel de 3 elementos, a inclusão do Resistor  $R_c$  não mostrou-se uma boa aproximação para sinais de baixa frequência. Para minimizar esses erros, Stergiopulos *et al* [43] propuseram o modelo windkessel de 4 elementos, sendo o quarto elemento um indutor representativo da inércia arterial total do sistema circulatório.

Mais tarde, Shi *et al* [37] provaram que a inclusão desse indutor ajuda a melhorar ainda mais a precisão da modelagem da impedância das artérias. Em [44], Sharp *et al* demonstraram que os modelos windkessel com 4 elementos (RLCR) constituem a melhor estrutura para representar a impedância do SCH adulto (Figura 4.1(c)).

### Modelagem de válvulas cardíacas

As válvulas cardíacas podem ser representadas em modelos a parâmetros concentrados por um diodo em série com uma resistência, permitindo a passagem de fluxo sanguíneo apenas em um único sentido (Figura 3.4). A corrente elétrica que flui do potencial  $P_1$  para o potencial  $P_2$  corresponde ao fluxo sanguíneo  $Q$  que passa pela válvula cardíaca representada pelo diodo  $D$  e pela resistência  $R$ .

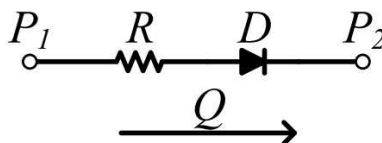


Figura 3.4: Ilustração do circuito representativo de uma válvula cardíaca.

O fluxo pode ser representado pela expressão a seguir:

$$Q = \frac{D(P_1 - P_2) [ml]}{R [s]} \quad (3.1)$$

na qual

$$D = \begin{cases} 1 & \text{se } P_1 > P_2 \\ 0 & \text{se } P_1 \leq P_2 \end{cases} \quad (3.2)$$

A variável  $D$  recebe um valor igual a 1 sempre que a tensão no potencial  $P_1$  for maior ou igual do que a tensão no potencial  $P_2$  para representar que a válvula está aberta; e um valor igual a 0 sempre que a tensão no ponto  $P_1$  for menor do que a tensão no ponto  $P_2$  para representar que a válvula está fechada. Essa consideração só é válida se as válvulas forem consideradas ideais. Entretanto, esse comportamento ideal não se reproduz em casos reais, pois, durante um pequeno intervalo de tempo, existe um pequeno fluxo retrógrado antes do fechamento total da válvula. Para reproduzir esse fenômeno, um valor muito pequeno entre 0 e 1 pode ser atribuído à variável  $D$ , o que permite que ocorra uma pequena corrente saindo do ponto  $P_2$  para o ponto  $P_1$ , representando o fluxo retrógrado através da válvula.

### Modelagem dos ventrículos

Conforme mencionado na Seção 2, o funcionamento normal dos ventrículos depende dos impulsos elétricos gerados no nó sinoatrial. A cada impulso, a musculatura dos ventrículos se contrai fortemente, ejetando o volume sanguíneo presente no interior dessa câmara. Assim, um ventrículo pode ser visto como um reservatório capaz de armazenar determinado volume sanguíneo na fase de enchimento, e de bombear esse volume na fase de ejeção, em virtude da força de contração a que o ventrículo é submetido.

Em modelos a parâmetros concentrados, esse comportamento pode ser representado por um capacitor variável,  $C(t)$ , que é capaz de armazenar determinada quantidade de carga (volume sanguíneo) e descarregá-la em forma de corrente elétrica (fluxo sanguíneo) quando necessário. A utilização de um capacitor não linear é apropriada uma vez que a variação da capacitância (e.g., alteração na distância entre as placas do capacitor) produz uma variação de tensão (pressão sanguínea) nos terminais do capacitor de acordo com a equação de carga:  $Q(t) = C(t) \cdot V(t)$ . Considerando que existe uma carga inicial constante

no capacitor  $C(t)$ , denominada  $Q(t)$ , o que é análogo a um volume inicial no interior de um ventrículo, qualquer alteração na capacitância modifica o valor da tensão. Durante a fase de contração isovolumétrica, a pressão no interior do ventrículo aumenta abruptamente, com o volume sanguíneo constante. Esse comportamento é análogo a um capacitor variável, em circuito aberto, que tem sua capacitância reduzida. O aumento da tensão nos terminais de um capacitor variável, em circuito aberto (carga constante), devido à diminuição da capacitância, gera uma quantidade de energia que é fornecida ao sistema de acordo com a equação 3.3.

$$\Delta E = \frac{1}{2}Q_o\Delta V_c, \quad (3.3)$$

na qual  $\Delta E$  é a variação da energia gerada pela variação da tensão  $\Delta V_c$ , assumindo que o capacitor variável está em circuito aberto e com carga constante  $Q_o$ .

Uma vez que a variação da pressão no interior do ventrículo depende da sua força de contração, o capacitor variável utilizado para modelá-lo deve ter sua capacitância alterada de acordo com uma função que represente o comportamento ventricular para que a variação da tensão nos terminais desse capacitor possa representar a pressão no ventrículo. A função que reproduz esse comportamento é uma relação entre a pressão e o volume de um ventrículo e é chamada de função Elastância, proposta em 1974 por Suga *et al* [45] como

$$E(t) = \frac{P_v(t)}{V_v(t) - V_o}, \quad (3.4)$$

sendo  $P_v(t)$  a pressão no ventrículo,  $V_v(t)$  o volume no ventrículo e  $V_o$  um volume ventricular inicial, análogo à carga inicial do capacitor variável,  $Q_o$ . Esta função foi definida por Suga como o inverso da complacência ventricular ( $C(t) = 1/E(t)$ ), e é a função utilizada para produzir a variação da capacitância e representar o comportamento de um ventrículo.

Existem várias funções que aproximam o formato da função elastância. Simaan *et al* [46] apresentam função:

$$E(t_n) = (E_{max} - E_{min})E_n(t_n) + E_{min}, \quad (3.5)$$

em que  $E_{max}$  e  $E_{min}$  são constantes relacionadas à amplitude da função elastância, ou seja,

à condição do paciente, mais especificamente à contratilidade do ventrículo esquerdo. O termo  $E_n(t_n)$  consiste em uma função elastância normalizada no tempo e na amplitude e foi representada pela chamada função *double hill*, a qual possui valor mínimo igual a zero e alcança o valor máximo unitário em  $t_n = 1$ , sendo representada pela expressão:

$$E_n(t) = 1,55 \cdot \left[ \frac{(t_n/0,7)^{1,9}}{1+(t_n/0,7)^{1,9}} \right] \cdot \left[ \frac{1}{1+(t_n/1,17)^{21,9}} \right], \quad (3.6)$$

em que  $t_n = t/T_{max}$  é o tempo normalizado para um ciclo cardíaco,  $T_{max} = 0,2 + 0,15T$  e  $T$  é o intervalo de tempo referente à duração de um ciclo cardíaco, o qual pode ser calculado como  $T = 60/(FC)$ , sendo  $FC$  igual à frequência cardíaca [47]. A Figura 3.5 exhibe o formato da função Elastância Normalizada  $E_n(t_n)$ .

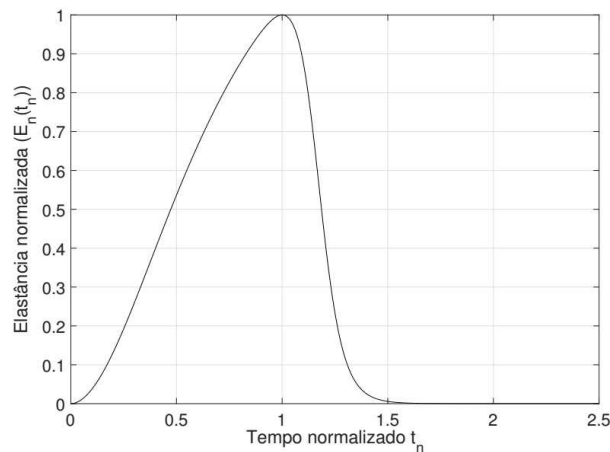


Figura 3.5: Função elastância normalizada no tempo e na amplitude que descreve a relação entre a pressão e o volume ventricular.

Para simulação de diferentes condições fisiológicas ou patológicas de um paciente, pode-se alterar os valores de alguns parâmetros como por exemplo a  $E_{max}$  ou a  $FC$ . Quanto menor o valor de  $E_{max}$ , mais deficiente se encontra o ventrículo de um paciente. Um exemplo pode ser visto na Figura 3.6, em que três diferentes condições são apresentadas para três diferentes combinações de valores dos parâmetros  $FC$  e  $E_{max}$ . A condição 1 pode ser interpretada como a curva da função Elastância de um ventrículo esquerdo saudável, sendo  $FC = 60bpm$  e  $E_{max} = 2,0$ . Elevando a frequência cardíaca do paciente para  $FC = 75bpm$  pode-se perceber o deslocamento do instante em que o valor máximo da função elastância ocorre, de acordo com a condição 2. Diminuindo o valor de  $E_{max}$  para 1 e mantendo  $FC = 75bpm$ ,



percebe-se que a frequência do sinal permanece a mesma, entretanto a amplitude da função é diminuída pela metade, situação que pode representar um ventrículo com insuficiência cardíaca.

A alteração de parâmetros desse modelo influencia diretamente o comportamento da condição clínica de um paciente. Isso pode ser percebido na Figura 3.7, em que estão apresentadas duas curvas da pressão na aorta referentes às condições 1 e 3 apresentadas na Figura 3.6. Percebe-se claramente que a pressão na Aorta é diminuída na condição 3, uma vez que essa condição diz respeito ao funcionamento do ventrículo esquerdo de um paciente doente.

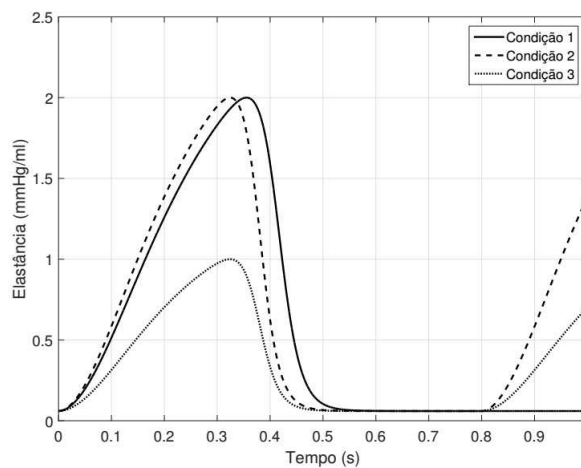


Figura 3.6: Diferentes curvas da função elastância para três diferentes condições variando os parâmetros  $E_{max}$  e FC. Condição 1: FC = 60 bpm e  $E_{max} = 2$ ; Condição 2: FC = 75 bpm e  $E_{max} = 2$ ; Condição 3: FC = 75 bpm e  $E_{max} = 1$ . Cenários de simulação adotados por Cordeiro [5].

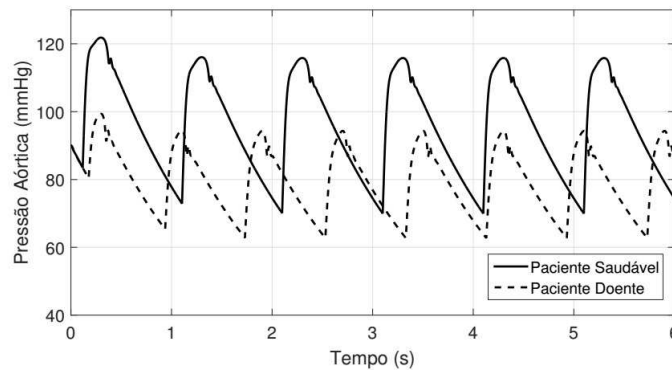


Figura 3.7: Diferentes curvas da pressão na aorta para duas condições distintas de funcionamento do ventrículo esquerdo. Cenário de simulação adotado por Cordeiro [5].

### 3.3 Modelo 0D do SCH

O modelo de circuito elétrico proposto por Simaan et al [46] é observado na Figura 3.8. Esse circuito elétrico tem como objetivo reproduzir a hemodinâmica do ventrículo esquerdo. Por esse motivo, assume-se que o final da circulação sistêmica se dá no átrio esquerdo e não no átrio direito.

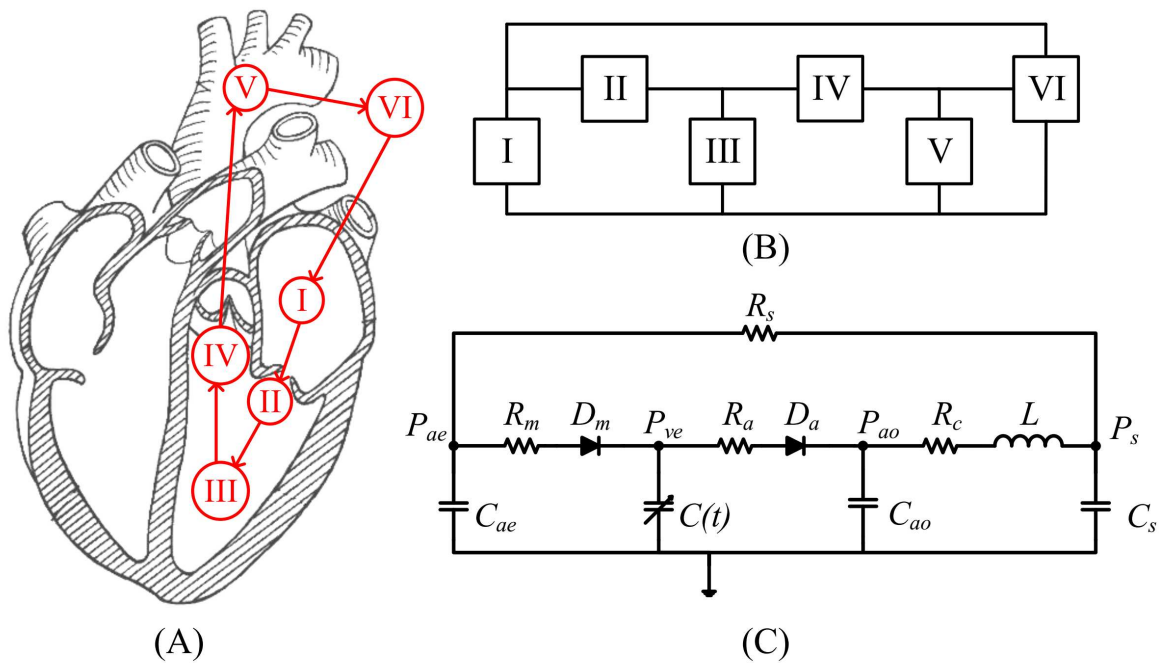


Figura 3.8: (a) Analogia do coração humano, (b) Diagrama de blocos análogo (c) circuito elétrico equivalente proposto por Simaan [46]; (I) átrio esquerdo; (II) válvula mitral; (III) ventrículo esquerdo; (IV) válvula aórtica; (V) aorta; (VI) representação da circulação sistêmica partindo da aorta e retornando ao átrio esquerdo. (Adaptado de Cordeiro [5]).

Neste circuito, o átrio esquerdo é representado pelo capacitor  $C_{ae}$ ; a válvula mitral é representada pelo resistor  $R_m$  e pelo diodo ideal  $D_m$ ; a válvula aórtica é representada pelo resistor  $R_a$  e pelo diodo ideal  $D_a$ ; a complacência da aorta é representada pelo capacitor  $C_{ao}$  e a pós-carga é representada pelo modelo Windkessel de 4 elementos com os seguintes componentes:  $R_c$  (resistência característica),  $L$  (indutância do sangue na aorta),  $C_s$  (complacência sistêmica) e  $R_s$  (resistência sistêmica). A Tabela 3.2 lista os parâmetros do circuito e os seus valores.

Tabela 3.2: Parâmetros do circuito elétrico apresentado por Simaan et al [46].

Parâmetro	Valor	Significado Fisiológico
<b>Resistências</b> (mmHg.s/ml)		
$R_s$	1,0000	Resistência sistêmica
$R_m$	0,0050	Resistência da válvula mitral
$R_a$	0,0010	Resistência da valvula aórtica
$R_c$	0,0398	Resistência característica
<b>Complacências</b> (ml/mmHg)		
$C(t) = (V_{ve}(t) - V_o)/P_{ve}(t)$	-	Complacência do ventrículo esquerdo
$C_{ae}$	4,4000	Complacência do átrio esquerdo
$C_s$	1,3333	Complacência sistêmica
$C_{ao}$	0,0800	Complacência da aorta
<b>Inertância</b> (mmHg.s <sup>2</sup> /ml)		
L	0,0005	Indutância do sangue na aorta
<b>Válvulas</b>		
$D_m$	-	Válvula mitral
$D_a$	-	Válvula aórtica

### 3.3.1 Representação em variáveis de estado

O modelo apresentado é descrito por equações diferenciais não lineares e variantes no tempo. A representação em variáveis de estado do sistema é da forma [46]

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}(\mathbf{t})\mathbf{x} + \mathbf{p}(\mathbf{t}). \tag{3.7}$$

As equações que descrevem o comportamento do sistema são obtidas por meio da aplicação das leis de Kirchoff de tensão e corrente. As variáveis de estado são definidas de modo que

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_{ao} \\ Q_a \\ V_{ve} \\ P_s \\ P_{ae} \end{bmatrix}. \tag{3.8}$$

A matriz  $\mathbf{A}(\mathbf{t})$  é variante no tempo devido à função elastância do ventrículo esquerdo,  $E(t)$ , e caracteriza, por meio do comportamento dos diodos, não linearidades do sistema.

Essa matriz é dada por

$$\mathbf{A}(t) = \begin{bmatrix} -\frac{D_a}{R_a C_{ao}} & -\frac{1}{C_{ao}} & \frac{D_a}{R_a C_{ao}} E(t) & 0 & 0 \\ \frac{1}{L} & -\frac{R_c}{L} & 0 & -\frac{1}{L} & 0 \\ \frac{D_a}{R_a} & 0 & -[\frac{D_m}{R_m} + \frac{D_a}{R_a}] E(t) & 0 & \frac{D_m}{R_m} \\ 0 & \frac{1}{C_s} & 0 & -\frac{1}{R_s C_s} & \frac{1}{R_s C_s} \\ 0 & 0 & \frac{D_m}{R_m C_{ae}} E(t) & \frac{1}{R_s C_{ae}} & -\frac{1}{C_{ae}} [\frac{1}{R_s} + \frac{D_m}{R_m}] \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

e o vetor  $\mathbf{p}(t)$ , também variante no tempo, contém os termos independentes das variáveis de estados, dado por [46]

$$\mathbf{p}(t) = \begin{bmatrix} -\frac{D_a}{R_a C_{ao}} E(t) V_o \\ 0 \\ [\frac{D_m}{R_m} + \frac{D_a}{R_a}] E(t) V_o \\ 0 \\ -\frac{D_m}{R_m C_{ae}} E(t) V_o \end{bmatrix}. \quad (3.10)$$

Na Figura 3.9 estão representadas as curvas de pressão na aorta ( $P_{ao}$ ), pressão no ventrículo esquerdo ( $P_{ve}$ ) e pressão no átrio esquerdo ( $P_{ae}$ ) obtidas com a simulação do modelo apresentado.

As curvas representadas na Figura 3.9, obtidas com o modelo de 5ª ordem proposto por Simaan *et al* [46], reproduzem uma boa aproximação das curvas do ciclo cardíaco do SCH apresentadas por Guyton *et al* [47].

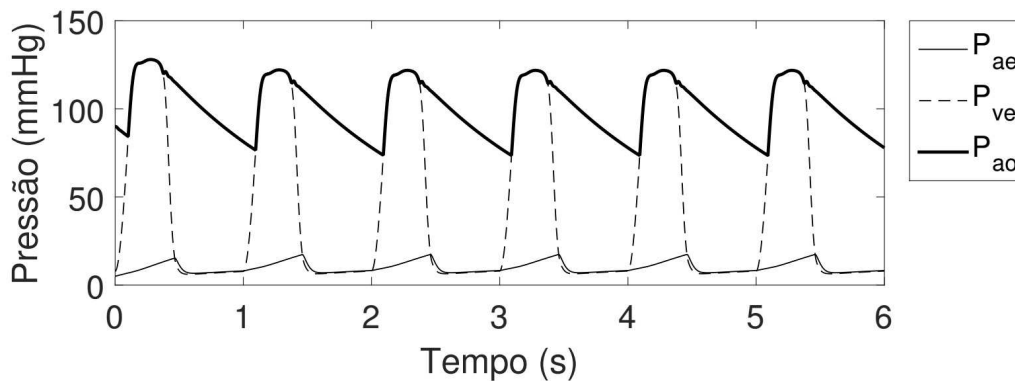
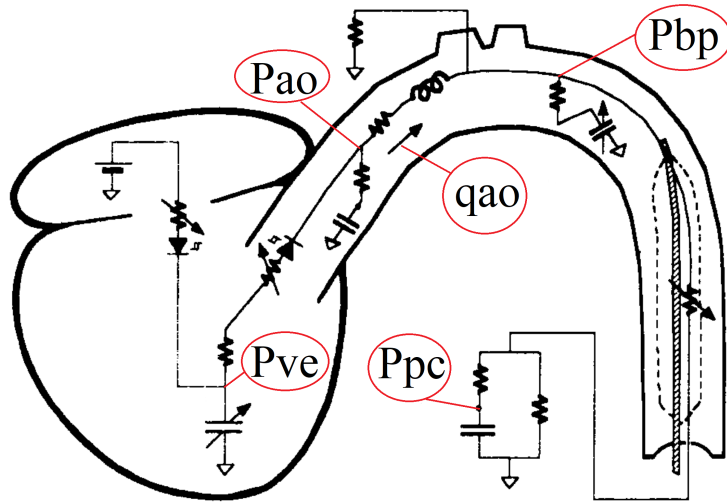


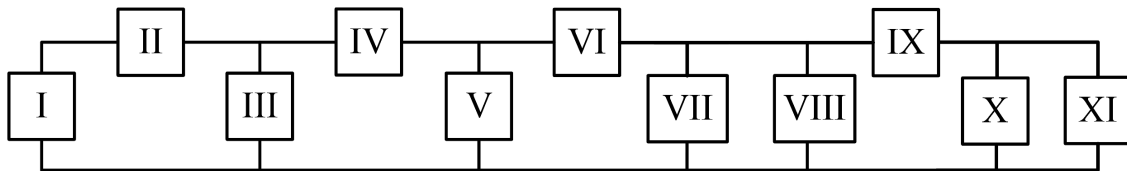
Figura 3.9: Curvas de pressões obtidas por intermédio do modelo apresentado por Simaan *et al*. A legenda dos gráficos diferencia os estados de pressão no: átrio esquerdo ( $P_{ae}$ ), ventrículo esquerdo ( $P_{ve}$ ) e pressão na aorta ( $P_{ao}$ ). Cenário de simulação adotado por Cordeiro [5].

### 3.4 Modelo 0D do BIA

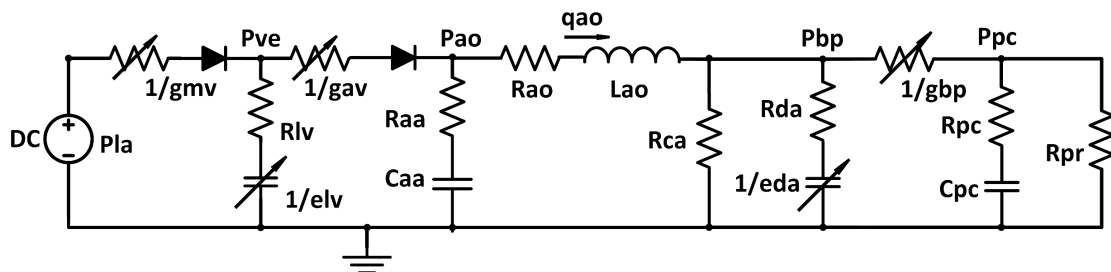
O modelo de circuito elétrico proposto por Ying Sun [17] pode ser observado na Figura 3.10. Esse circuito elétrico permite investigar o efeito de como a alteração de alguns parâmetros do BIA afetam o acoplamento entre o ventrículo esquerdo e a aorta.



(a) Analogia do coração humano (Adaptado de Ying Sun [17]).



(b) Diagrama de blocos análogo; (I) átrio esquerdo; (II) válvula mitral; (III) ventrículo esquerdo; (IV) válvula aórtica; (V,VI) aorta ascendente; (VII) artérias carótidas/subclávias; (VIII,IX) aorta descendente; (X,XI) vasos periféricos.



(c) Circuito elétrico equivalente.

Figura 3.10: Ilustração do modelo de BIA acoplado ao SCH [17].

Neste circuito, o átrio esquerdo é representado pela fonte DC  $P_{la}$ ; a válvula mitral é representada por um diodo ideal em série com a admitância  $g_{mv}$ ; a válvula aórtica é representada por um diodo ideal em série com a admitância  $g_{av}$ ; a complacência da aorta

é representada pelo capacitor  $C_{aa}$ ; a circulação dos vasos carotídeos é representada pela resistência  $R_{ca}$ ; a complacência do balão é reproduzida por meio do capacitor variável  $e_{da}$  e da admitância  $g_{bp}$ ; a circulação periférica é representada pela complacência do capacitor  $C_{pc}$  e da resistência  $R_{pc}$ .

O modelo de ventrículo esquerdo proposto por Ying Sun [17] é representado pela elastância variante no tempo  $e_{lv}(t)$  em série com a resistência  $R_{lv}$ . A relação de pressão e volume do ventrículo esquerdo no modelo é dada por  $p_{lv} = e_{lv}(t) \cdot v_{lv}$ .

A forma de onda  $e_{lv}(t)$  é reproduzida na Figura 3.11. A reprodução é obtida por meio da aplicação da descrição matemática da curva [17], dada por

$$e_{lv}(t) = \begin{cases} E_{lva}(1 - \exp^{-t/\tau_1}) + E_{lvb} \\ (e_{lv}|_{tee} - E_{lvb}) \exp^{-(t-tee)/\tau_2} + E_{lvb} \end{cases} \quad (3.11)$$

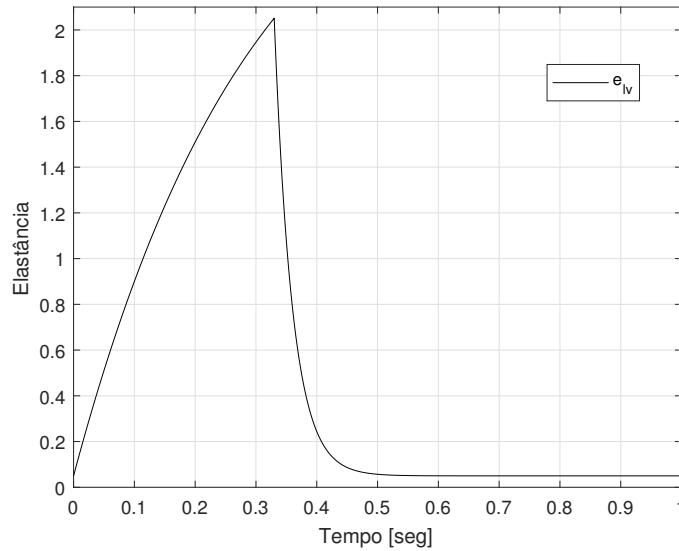


Figura 3.11: Curva de elastância proposta por Ying Sun [17].

A geometria do BIA e sua posição relativa na aorta descendente são descritas pelo uso do modelo de cilindro concêntrico exibido na Figura 3.12. Esse modelo é utilizado para auxiliar a determinação dos parâmetros de condutância ( $g_{bp}$ ) e elastância ( $e_{da}$ ) no circuito elétrico equivalente. O modelo assume que as ações de inflação e deflação do balão definem até dois valores para cada um desses parâmetros, conforme Equações (3.12) e (3.13) [17].

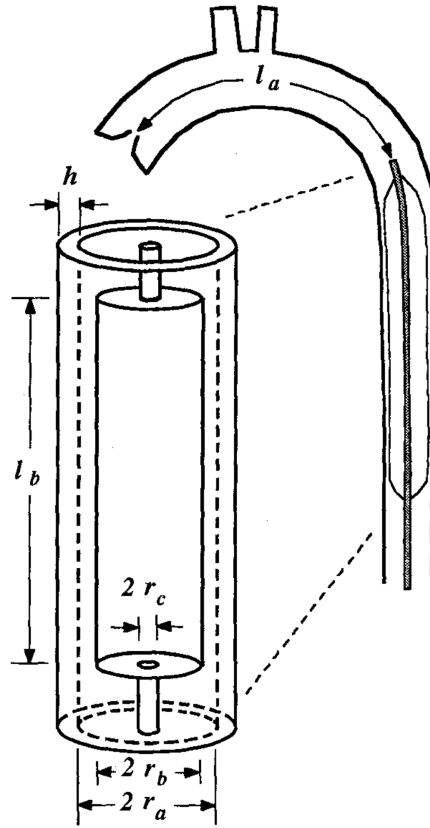


Figura 3.12: Ilustração do cilindro concêntrico utilizado na parametrização do BIA [17].

$$g_{bp} = \begin{cases} \left\{ \begin{array}{l} \{[16/3(r_a - r_c)^4 + 32/3r_c(r_a - r_c)^3]/81\mu l_b\} \\ \cdot 1333 \text{ (ml.mmHg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}) \text{ Completamente desinflado} \end{array} \right. & (3.12) \\ \left\{ \begin{array}{l} \{[16/3(r_a - r_b)^4 + 32/3r_b(r_a - r_b)^3]/81\mu l_b\} \\ \cdot 1333 \text{ (ml.mmHg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}) \text{ Completamente inflado} \end{array} \right. \end{cases}$$

$$e_{da} = \begin{cases} 2Yh/3\pi r_a^3 l_b / 1333 \text{ (mmHg/ml) Completamente desinflado} & (3.13) \\ 2Yh(r_a^2 - r_c^2) / [3\pi r_a^3 l_b (r_a^2 r_b^2)] / 1333 \text{ mmHg/ml Completamente inflado} \end{cases}$$

### 3.4.1 Representação em variáveis de estado

O modelo é descrito por equações diferenciais não lineares e variantes no tempo. A representação em variáveis de estado proposta para o sistema é da forma

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}(\mathbf{t})\mathbf{x} + \mathbf{g}. \quad (3.14)$$

As equações que descrevem o comportamento do sistema são obtidas por meio da aplicação das leis de Kirchoff de tensão e corrente. As variáveis de estado são definidas de modo que

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} v_{lv} \\ p_{aa} \\ q_{ao} \\ v_{da} \\ p_{pc} \end{bmatrix}. \quad (3.15)$$

O vetor  $\mathbf{g}$  contém os termos independentes das variáveis de estados e é dado por

$$\mathbf{g} = \begin{bmatrix} P_{la}g_{mv} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (3.16)$$

A matriz  $\mathbf{A}(\mathbf{t})$  é variante no tempo devido à função elastância do ventrículo esquerdo,  $e_{lv}(t)$ , e caracteriza, por meio do comportamento dos diodos, não linearidades do sistema. Essa matriz é dada por

$$\mathbf{A}(\mathbf{t}) = \begin{bmatrix} a_{1,1}(t) & a_{1,2}(t) & a_{1,3}(t) & 0 & 0 \\ a_{2,1}(t) & a_{2,2}(t) & a_{2,3}(t) & 0 & 0 \\ a_{3,1}(t) & a_{3,2}(t) & a_{3,3}(t) & a_{3,4}(t) & a_{3,5}(t) \\ 0 & 0 & a_{4,3}(t) & a_{4,4}(t) & a_{4,5}(t) \\ 0 & 0 & a_{5,3}(t) & a_{5,4}(t) & a_{5,5}(t) \end{bmatrix} \quad (3.17)$$



Os termos não nulos  $a_{i,j}(t)$  na matriz  $\mathbf{A}(t)$ , são escritos como:

$$a_{1,1}(t) = e_{lv}(t)(g_{mv} + \frac{g_{av}}{R_{Lv}g_{av} + 1}) - \frac{g_{av}R_{aa}e_{lv}g_{av}}{\tau_{vlv}}, \quad (3.18)$$

$$a_{1,2}(t) = -\frac{g_{av}R_{aa}g_{av}}{\tau_{vlv}} + \frac{g_{av}}{R_{lv}g_{av} + 1}, \quad (3.19)$$

$$a_{1,3}(t) = \frac{-g_{av}R_{aa} - g_{av}R_{aa}R_{lv}g_{av}}{\tau_{vlv}}, \quad (3.20)$$

$$a_{2,1}(t) = \frac{e_{lv}(t)g_{av}}{\tau_{paa}}, \quad (3.21)$$

$$a_{2,2}(t) = \frac{-g_{av}}{\tau_{paa}}, \quad (3.22)$$

$$a_{2,3}(t) = \frac{-R_{lv}g_{av} - 1}{\tau_{paa}}, \quad (3.23)$$

$$a_{3,1}(t) = \frac{R_{aa}e_{lv}(t)g_{av}}{L_{ao}(R_{aa}g_{av} + R_{lv}g_{av} + 1)}, \quad (3.24)$$

$$a_{3,2}(t) = \frac{1}{L_{ao}} - \frac{R_{aa}g_{av}}{L_{ao}(R_{aa}g_{av} + R_{lv}g_{av} + 1)}, \quad (3.25)$$

$$a_{3,3}(t) = \frac{-R_{aa} - R_{lv}g_{av}}{L_{ao}(R_{aa}g_{av} + R_{lv}g_{av} + 1)} - \frac{R_{ao}}{L_{ao}} - \frac{R_{da}R_{ca}R_{pr}}{\tau_{qao}} - \frac{R_{da}R_{ca}R_{pc}}{\tau_{qao}} - \frac{R_{da}R_{ca}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t)}{\tau_{qao}}, \quad (3.26)$$

$$a_{3,4}(t) = \frac{-e_{da}(t)}{L_{ao}} + \frac{R_{da}(R_{pc}e_{da}(t) + R_{pr}e_{da}(t) + R_{ca}R_{pc}e_{da}(t)g_{bp}(t))}{\tau_{qao}} + \frac{R_{ca}R_{pr}e_{da}(t)g_{bp}(t) + R_{pc}R_{pr}e_{da}(t)g_{bp}(t)}{\tau_{qao}}, \quad (3.27)$$

$$a_{3,5}(t) = \frac{-R_{da}R_{ca}R_{pr}g_{bp}(t)}{\tau_{qao}}, \quad (3.28)$$

$$a_{4,3}(t) = \frac{R_{ca}R_{pr} + R_{ca}R_{pc} + R_{ca}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t)}{\tau_{vda}}, \quad (3.29)$$

$$a_{4,4}(t) = \frac{-R_{pc}e_{da}(t) - R_{pr}e_{da}(t) - R_{ca}R_{pc}e_{da}(t)g_{bp}(t) - R_{ca}R_{pr}e_{da}(t)g_{bp}(t)}{\tau_{vda} - \frac{R_{pc}R_{pr}e_{da}(t)g_{bp}(t)}{\tau_{vda}}} \quad (3.30)$$

$$a_{4,5}(t) = \frac{R_{ca}R_{pr}g_{bp}(t)}{\tau_{vda}}, \quad (3.31)$$

$$a_{5,3}(t) = \frac{R_{ca}R_{da}R_{pr}g_{bp}(t)}{\tau_{ppc}}, \quad (3.32)$$

$$a_{5,4}(t) = \frac{R_{ca}R_{pr} + R_{ca}R_{pc} + R_{ca}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t)}{\tau_{ppc}}, \quad (3.33)$$

e

$$a_{5,5}(t) = \frac{-(R_{ca} + R_{da} + R_{ca}R_{da}g_{bp}(t) + R_{ca}R_{pr}g_{bp}(t) + R_{da}R_{pr}g_{bp}(t))}{\tau_{ppc}}. \quad (3.34)$$

As variáveis auxiliares  $\tau_{vlv}(t)$ ,  $\tau_{paa}(t)$ ,  $\tau_{qao}(t)$ ,  $\tau_{vda}(t)$ ,  $\tau_{ppc}(t)$  são respectivamente

$$\tau_{vlv}(t) = (R_{aa}g_{av} + R_{lv}g_{av} + 1)(R_{lv}g_{av} + 1), \quad (3.35)$$

$$\tau_{paa}(t) = C_{aa}(R_{aa}g_{av} + R_{lv}g_{av} + 1), \quad (3.36)$$

$$\tau_{qao}(t) = L_{ao}(R_{ca}R_{pc} + R_{ca}R_{pr} + R_{da}R_{pc} + R_{da}R_{pr} + R_{ca}R_{da}R_{pc}g_{bp}(t) + R_{ca}R_{da}R_{pr}g_{bp}(t) + R_{ca}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t) + R_{da}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t)), \quad (3.37)$$

$$\tau_{vda}(t) = R_{ca}R_{pc} + R_{ca}R_{pr} + R_{da}R_{pc} + R_{da}R_{pr} + R_{ca}R_{da}R_{pc}g_{bp}(t) + R_{ca}R_{da}R_{pr}g_{bp}(t) + R_{ca}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t) + R_{da}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t), \quad (3.38)$$

e

$$\tau_{ppc}(t) = C_{pc}(R_{ca}R_{pc} + R_{ca}R_{pr} + R_{da}R_{pc} + R_{da}R_{pr} + R_{ca}R_{da}R_{pc}g_{bp}(t) + R_{ca}R_{da}R_{pr}g_{bp}(t) + R_{ca}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t) + R_{da}R_{pc}R_{pr}g_{bp}(t)). \quad (3.39)$$

### Entrada de controle

O estudo do modelo apresentado na Equação 3.14 contribui para o desenvolvimento do trabalho na medida em que explicita as não-linearidades do sistema por meio da representação em espaço de estado. Para atuar no modelo, todavia, é necessário definir as variáveis  $e_{da}$  e  $g_{bp}$  enquanto entradas de controle do sistema, de modo que

$$\mathbf{u}(\mathbf{t}) = \begin{bmatrix} g_{bp}(t, T_B) \\ e_{da}(t, T_B) \end{bmatrix}. \quad (3.40)$$

Dessa forma, a representação em espaço de estado assume a forma não linear dada por

$$\dot{\mathbf{x}} = f(t, \mathbf{x}(\mathbf{t}), \mathbf{u}(\mathbf{t}), \mathbf{g}). \quad (3.41)$$

O período de ação ( $T_B$ ) do BIA é caracterizado pela duração dos tempos de inflação ( $t_{INF}$ ), deflação ( $t_{DEF}$ ) e atuação ( $t_{ON}$ ). O instante de ativação do BIA é denotado  $t_{0B}$ . A relação de duração entre os tempos do BIA é definida nesse trabalho de maneira que

$$T_B = T_{INF} + T_{ON} + T_{DEF}. \quad (3.42)$$

A Figura 3.13 estabelece a relação entre o período cardíaco e os instantes de atuação do BIA. Os instantes  $t_0, t_S$  e  $t_D$  definem, respectivamente, os instantes de início: do ciclo cardíaco, da sístole e da diástole. Esses instantes ocorrem no intervalo de duração de um ciclo cardíaco ( $T$ ).

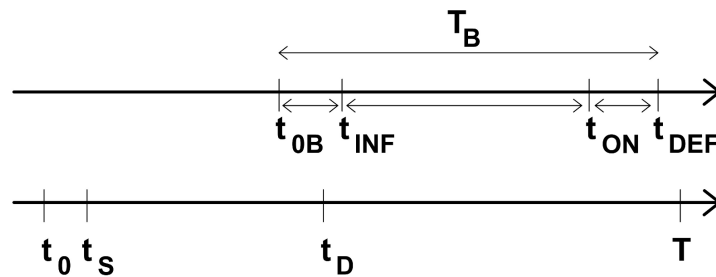


Figura 3.13: Relação definida entre o período cardíaco e os instantes de atuação do BIA.

O modelo considera que tanto a condutância ( $g_{bp}$ ) quanto a elastância ( $e_{da}$ ) variam linearmente durante as fases de transição de inflação e deflação. A Figura 3.14 explicita a

relação temporal entre a pressão no ventrículo esquerdo, pressão na aorta e os eventos de inflação e deflação do BIA.

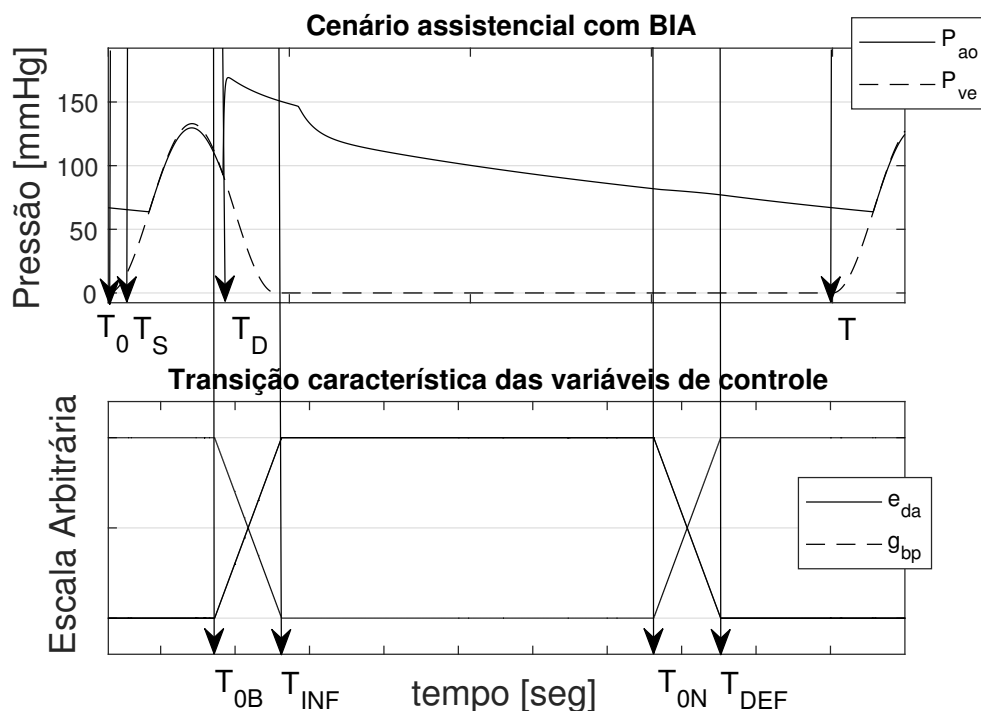


Figura 3.14: Relação entre os eventos do ciclo cardíaco e os instantes de atuação do BIA.

### 3.4.2 Aspectos funcionais do modelo

O modelo de 5ª ordem apresentado permite reproduzir uma aproximação do efeito do BIA no ciclo cardíaco do SCH. Além disso, o modelo permite reprodução de algumas cardiopatias. Na Figura 3.15 são reproduzidos para um único ciclo cardíaco os seguintes cenários: controle (sem patologias), assistencial do BIA, hipertensão e válvula aórtica estenosada.

O cenário de hipertensão é verificado ao observar-se a elevação do pico de pressão sistólica e da pressão diastólica final. O cenário da válvula aórtica estenosada provoca a redução dos níveis de pressão sistólica e diastólica frente a um mesmo nível de pressão de bombeamento do ventrículo esquerdo.

O cenário de controle exhibe as curvas de pressão de um paciente saudável. O cenário assistencial do BIA explicita a capacidade de reprodução do modelo acerca dos efeitos do BIA no SCH, sendo esse cenário o objeto de estudo do presente trabalho. Na Figura 3.16

são reproduzidos cinco ciclos estacionários desse cenário.

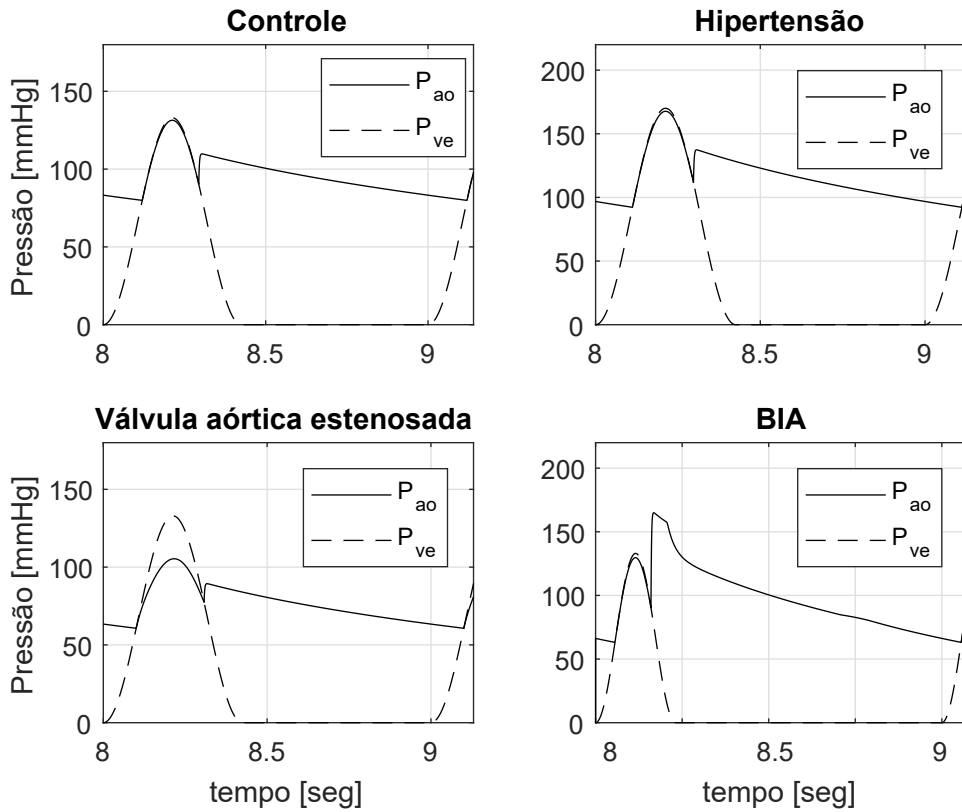


Figura 3.15: Curvas de pressões obtidas na simulação de cardiopatias.

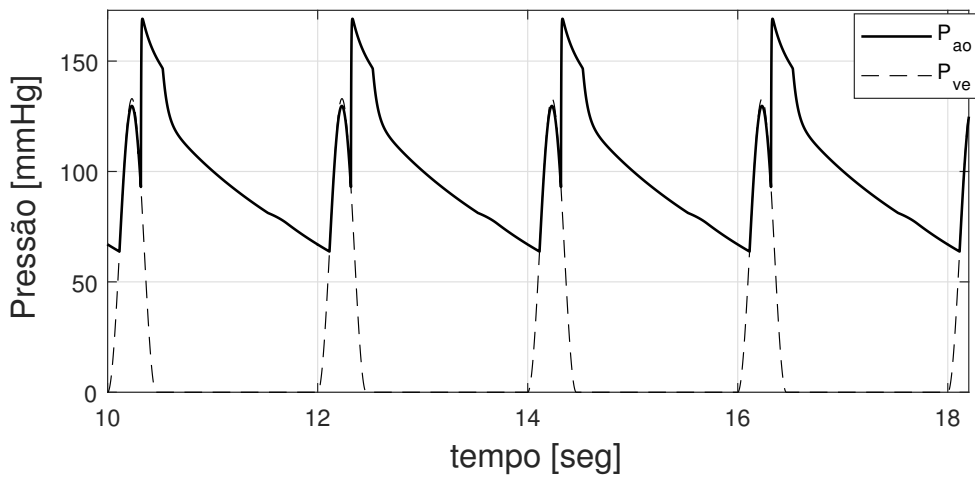


Figura 3.16: Curvas de pressão ciclo estacionárias obtidas na simulação do cenário assistencial com BIA.

Para a inicialização das referidas simulações considerou-se as condições iniciais dos elementos  $C_{aa}$ ,  $L_{ao}$ ,  $C_{pc}$  iguais a zero. A Tabela 3.3 lista os parâmetros definidos para cada caso de simulação apresentado e seus respectivos valores. As lacunas de valor de  $R_{da}$  indicam que o ramo correspondente do circuito foi considerado em aberto para o respectivo cenário de simulação. Nesses mesmos cenários o ramo correspondente à resistência variável  $g_{bp}$  foi curto circuitado. As variáveis de controle  $g_{bp}$  e  $e_{da}$  correspondentes ao cenário assistencial do BIA assumem dois valores

$$g_{bp} = \begin{cases} 100,0000 & (\text{ml.mmHg}^{-1}.\text{s}^{-1}) & \text{Completamente desinflado} \\ 0,1100 & (\text{ml.mmHg}^{-1}.\text{s}^{-1}) & \text{Completamente inflado} \end{cases} \quad (3.43)$$

e

$$e_{da} = \begin{cases} 1,0000 & (\text{mmHg/ml}) & \text{Completamente desinflado} \\ 2,0000 & (\text{mmHg/ml}) & \text{Completamente inflado.} \end{cases} \quad (3.44)$$

Tabela 3.3: Parâmetros utilizados para simulação do cenário de controle (CC), cenário assistencial do BIA (CABIA), cenário de hipertensão (CH) e do cenário de válvula aórtica estenosada (CVAE).

Parâmetro	Valor CC	Valor CABIA	Valor CH	Valor CVAE
<b>Fontes (mmHg)</b>				
$P_{la}$	5,0000	5,0000	5,0000	5,0000
<b>Resistências (mmHg.s/ml)</b>				
$1/g_{mv}$	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050
$1/g_{av}$	0,0010	0,0010	0,0010	0,0600
$R_{aa}$	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
$R_{ao}$	0,0697	0,0020	0,0697	0,0020
$R_{ca}$	10,000	1,5000	10,000	10,000
$R_{da}$	-	0,0010	-	-
$R_{pc}$	0,0010	0,0010	0,0010	0,0010
$R_{pr}$	1,500	1,5000	1,5000	1,5000
<b>Complacências (ml/mmHg)</b>				
$C_{aa}$	0,500	0,500	0,500	0,500
$C_{pc}$	0,500	0,500	0,500	0,500
<b>Inertância (mmHg.s<sup>2</sup>/ml)</b>				
$L_{ao}$	0,0020	0,0030	0,0020	0,0020

A determinação de parte dos parâmetros apresentados na Tabela 3.3 foi realizada em-

piricamente, uma vez que a redação disposta por Ying Sun [17] não confere precisamente com esses valores.

## 3.5 Conclusões

Este capítulo apresenta uma introdução à modelagem do SCH e aborda aspectos fundamentais sobre as geometrias multi-nível 0D, 1D, 2D e 3D. Modelos 0D do SCH e do BIA disponíveis na literatura foram apresentados para posterior composição de casos de simulação. O capítulo seguinte apresenta a metodologia para geração de opções de controle proposta enquanto objetivo do presente trabalho.

# Capítulo 4

## Metodologia para geração de opções de controle

Este capítulo apresenta a formulação metodológica proposta para geração de opções de controle dos tempos de atuação do BIA. Neste espaço apresenta-se também a formulação para o problema de otimização proposto e discute-se os índices de desempenho e objetivos de controle do BIA. Os resultados obtidos são avaliados por meio de casos de simulação.

### 4.1 Referencial Teórico

Os algoritmos de controle do BIA determinam o comportamento de principalmente três variáveis operacionais: o tempo de atuação e os tempos de inflação e deflação. A literatura apresenta, notadamente, contribuições relativas aos aspectos teóricos dos algoritmos de controle do BIA nos estudos apresentados por Clark *et al* [9] e Barnea *et al* [13].

Clark apresentou em 1973 uma estratégia de controle em malha fechada para o controle do BIA testado em experimentos com cães. O objetivo principal do trabalho é indicar a viabilidade do controle em malha fechada do BIA e, particularmente, sua flexibilidade em alcançar tanto o aumento diastólico da pressão média aórtica quanto o controle do nível de pressão diastólica final.

Barnea apresentou em 1992 um algoritmo de controle ótimo adaptado para identificar e rastrear o tempo ideal de deflação do BIA. O sistema de controle foi projetado para



fornecer otimização em tempo real. O controlador maximiza continuamente um índice de desempenho enquanto observa restrições. O índice de desempenho é composto por variáveis hemodinâmicas clinicamente disponíveis que indicam alterações no balanço energético do músculo cardíaco. Valores apropriados para os parâmetros do algoritmo foram determinados em testes experimentais com animais.

Em síntese, observa-se que ambas as propostas consistem no rastreamento do ponto ótimo de operação do BIA por meio da manipulação dos tempos de inflação e deflação. Nesse sentido, vários índices de desempenho são compostos por variáveis hemodinâmicas e portanto capazes de refletir objetivos clínicos da utilização do BIA. Esses índices também são verificados de modo semelhantes em relatos mais breves da literatura, como os descritos por Smith *et al* em 1989 [48], Barnea *et al* em 1990 [49], Bai *et al* em 1992 [10] e Weller *et al* em 2002 [12].

Outro problema apresentado na literatura acerca dos aspectos de controle do BIA diz respeito à sincronização dos tempos de inflação e deflação em relação ao ciclo cardíaco. Esses eventos de sincronização são disparados comumente por meio do sinal de ECG e/ou segundo observação dos níveis da curva da pressão aórtica. No entanto esses gatilhos, datados de 1990, eram considerados algoritmos de malha aberta que não levavam em conta ajustes fisiológicos do coração e/ou alterações da frequência cardíaca. Esse tipo de problema associado ao BIA é apreciado na literatura por Zelano *et al* [50], que introduziu um esquema capaz de compensar as mudanças nos tempos de atuação do BIA tendo em vista alterações de frequências cardíacas instáveis. Essa contribuição está associada à capacidade do algoritmo proposto de detectar o sinal do "segundo som cardíaco",  $S_2$ , em tempo real, e ajustar dinamicamente o tempo de inflação do BIA de acordo com mudanças verificadas na frequência cardíaca.

Considerando os trabalhos notadamente destacados na literatura, o presente trabalho propõe a utilização de modelos 0D para a formulação de uma metodologia para geração de opções de controle. Nesse contexto, são explorados algoritmos de controle e otimização na composição de casos de simulação que permitam verificar a usabilidade dos tempos de atuação do BIA. Para tanto, utiliza-se o modelo 0D do BIA apresentada por Ying Sun [17] e associam-se índices de pulsatilidade para avaliação.

## 4.2 Estrutura de controle do BIA

Os aspectos gerais do controle em malha fechada do BIA estão indicados na Figura 4.1. A estrutura de controle considera um SCH com um BIA implantado na artéria aorta. A fonte pneumática é acionada por um sistema de controle que recebe informações sobre o estado do sistema cardiovascular (pressão aórtica, frequência cardíaca, etc.).

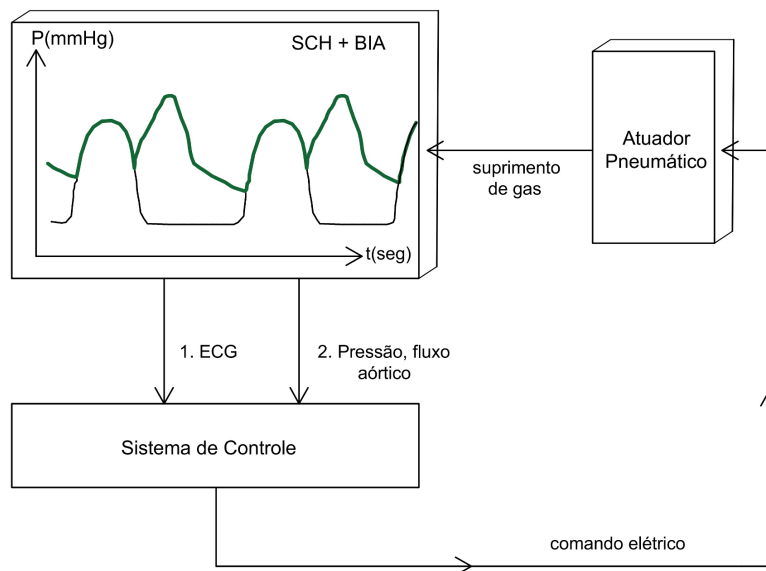


Figura 4.1: Diagrama de blocos do controle em malha fechada do BIA.

O sistema de controle monitora a condição do paciente, calcula um índice de desempenho baseado nas variáveis hemodinâmicas mensuradas e aplica um algoritmo para selecionar um novo ponto operacional.

Os efeitos hemodinâmicos observados por meio dos índices de desempenho podem variar de acordo com os parâmetros físicos do BIA, sua localização na artéria aorta, pressão de ejeção do gás e os tempos de atuação do BIA com relação ao ciclo cardíaco. No entanto, no cenário clínico, apenas os tempos de atuação do BIA podem ser controlados [13]. A literatura é vasta no datado de experiências que explicitam respostas às variações dos tempos de atuação do BIA [9], [17], [13], [50], [51].

Os sistemas de controle associados ao BIA contemplam fundamentalmente os modos de controle automático e manual [9]. O modo manual é constantemente ajustado por um profissional treinado. O modo automático disposto nos equipamentos comerciais utiliza algoritmos de controle em tempo real, que a partir do monitoramento das variáveis hemodi-

nâmicas do paciente, efetua ajustes continuamente de modo a melhor atender os objetivos clínicos da terapia de contrapulsção associada à utilização do BIA.

Em se tratando dos aspectos teóricos desses algoritmos, a literatura dispõe de raras apresentações [9] [13]. Em redações comerciais, considerando as informações disponíveis em manuais de fabricantes [52], verifica-se a ausência de informações relevantes sobre o funcionamento desses modos.

Tendo em vista os aspectos apresentados, o presente trabalho propõe uma metodologia para geração de opções de controle. Esta proposta enseja auxiliar a operação em modo manual desses dispositivos.

Na Figura 4.2 são exibidos a disposição dos modos de operação supracitados e a localização da proposta para geração de opções. Nesse contexto destaca-se que a proposta para geração de opções é independente da operação do console de controle do BIA.

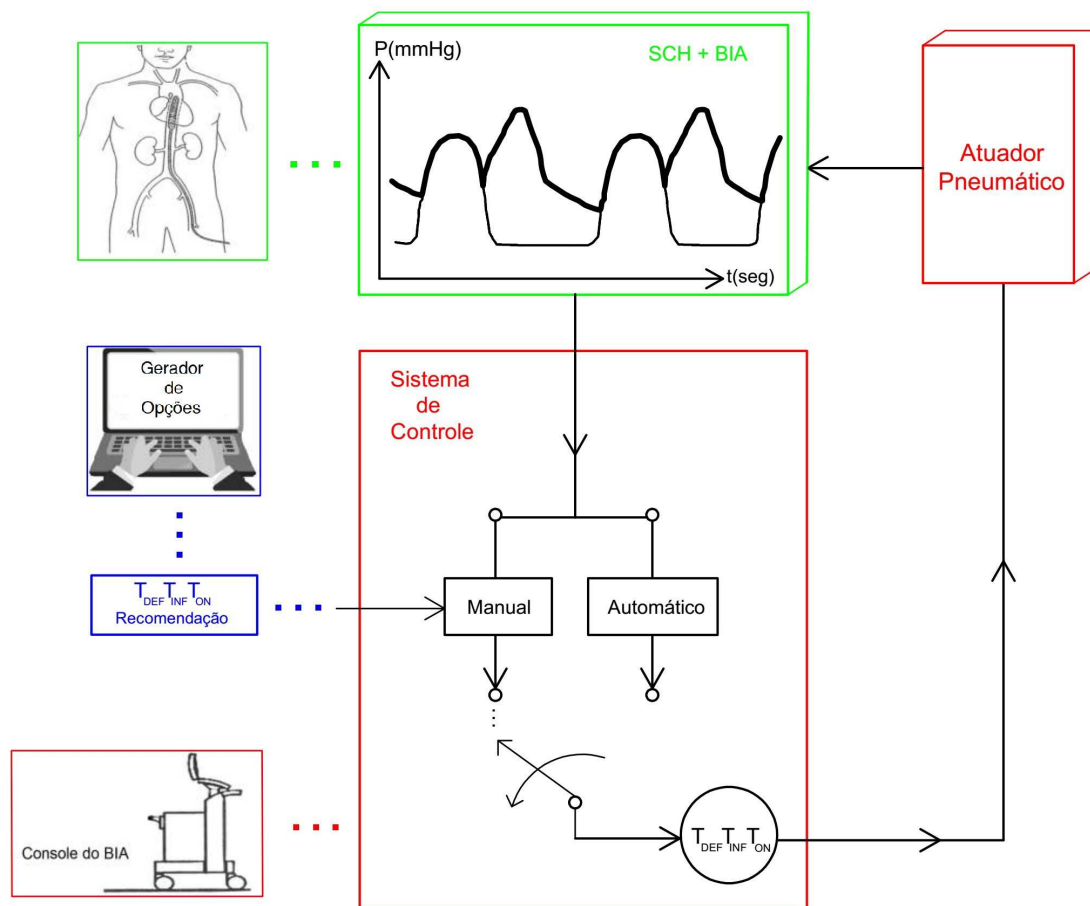


Figura 4.2: Estrutura de aplicação do gerador de opções.

### 4.3 Gerador de opções

A metodologia proposta para a geração de opções é apresentada na Figura 4.3 e possui duas estruturas principais: mapeamento e otimização.

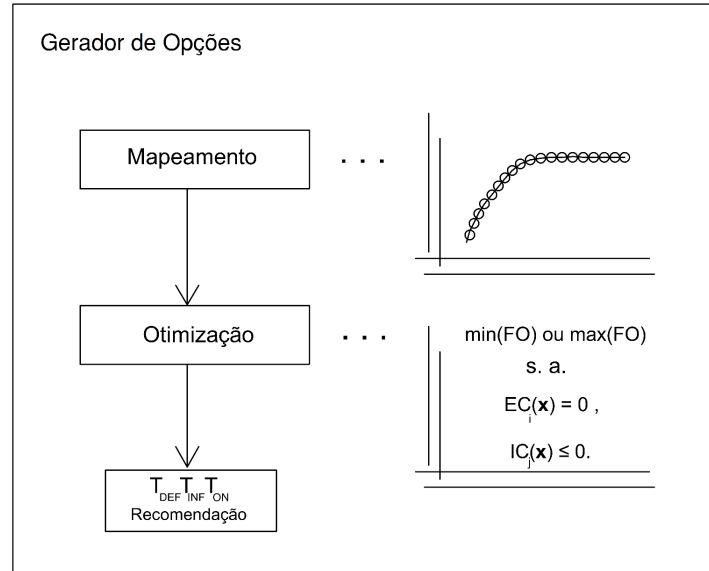


Figura 4.3: Diagrama do gerador de opções.

A etapa de mapeamento é responsável por resolver as equações diferenciais associadas ao modelo 0D do BIA, em compromisso com as restrições físicas impostas às variáveis de controle, e , mapear todo o conjunto de possíveis soluções (tendo em vista os indicadores de desempenho adotados). A etapa de otimização formula o problema de otimização associado aos tempos de atuação do BIA.

Para concepção das soluções apresentadas, é imprescindível a compreensão dos indicadores de desempenho do BIA. Nesse sentido, apresentamos a seguir uma discussão acerca desses indicadores. Nas subseções seguintes são apresentados os procedimentos que detalham o funcionamento de cada uma dessas estruturas, e ainda, os resultados obtidos e suas respectivas análises.

### 4.3.1 Objetivos de controle

O gerador de opções proposto avalia o desempenho das entradas de controle impostas ao modelo 0D por meio de uma função objetivo. A função objetivo é responsável por traduzir os objetivos de controle da estratégia. No caso do BIA, os objetivos de controle devem ser consistentes com seus objetivos clínicos de funcionamento.

#### Desempenho clínico

Os objetivos clínicos gerais do BIA são em síntese: 1) a redução do nível de pressão requerido pelo ventrículo esquerdo para iniciar o próximo ciclo cardíaco (pré-carga), e 2) o aumento do fluxo sanguíneo através das circulações coronariana e carotídea e a consequente redução do consumo de oxigênio do músculo cardíaco.

A mensuração do consumo de oxigênio do músculo cardíaco, assim como a medição do fluxo nos vasos sanguíneos, é, além de potencialmente perigosa, de complexa aferição. Nesse contexto, os índices de desempenho derivados do sinal de pressão aórtica: pressão diastólica média e/ou pico de pressão diastólica (PPD), são bem aceitos e substitutos apropriados para essa medida uma vez que estão diretamente correlacionados à perfusão cardíaca e à redução da carga de trabalho requerida para o coração pulsar [8].

O aumento diastólico médio da pressão aórtica é suficiente para a realização do segundo objetivo. Em relação ao primeiro, sob as restrições atraumáticas impostas pelo uso clínico do BIA, a pressão ventricular esquerda não pode ser medida. No entanto, a pressão aórtica pode ser facilmente mensurada, e ambas as medidas de gasto de energia miocárdica mencionadas acima (consumo de oxigênio e pré-carga) são reduzidas quando a pressão diastólica final (PDF) é reduzida (ver Figura 2.7) [8].

Nesse contexto, a duração do período de contração isovolumétrica é reduzido e o valor de pico da pressão no ventrículo esquerdo também. A redução da PDF assegura ainda que o ventrículo esquerdo deverá contrapor-se a um nível menor de pré-carga para iniciar um novo ciclo cardíaco, sendo extremamente importante para a minimização do trabalho total do coração.

Assim, a capacidade do BIA para: 1) reduzir o nível da PDF e 2) aumentar o pico da pressão aórtica (PPD) durante a diástole traduzem os objetivos clínicos do BIA no

sistema de controle em malha fechada. A indicação dos índices de desempenho descritos é apresentada na Figura 4.4.

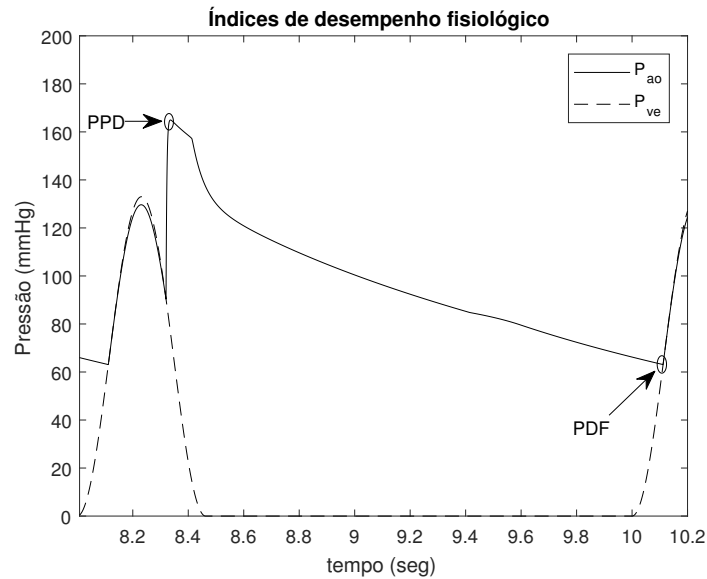


Figura 4.4: Curvas de pressão com indicação dos índices PPD e PDF.

### Desempenho pulsátil

Em se tratando de objetivos de controle associados aos DMACs, a literatura admite ainda critérios para avaliação da pulsatilidade. A Tabela 4.1 destaca as quantificações mais amplamente utilizadas na literatura quando se avalia a hemodinâmica pulsátil.

Verifica-se em estudos anteriores que não há consenso sobre qual medida é mais adequada para quantificar a pulsatilidade hemodinâmica, já que nenhuma das grandezas discutidas parece capturar todos os aspectos relevantes das formas de onda pulsáteis em um único número [22]. Estudos clínicos de longo prazo ressaltam que o significado individual de quantidades específicas, com relação à sua capacidade de traduzir adequadamente a pulsatilidade e sua importância para a fisiologia humana, não existem até o momento [22].

As quantificações mais simples de pulsatilidade, como pressão de pulso (PP) e índice de pulsatilidade (PI), são baseadas em valores máximos, mínimos e/ou médios das formas de onda de pressão e fluxo. PP é a diferença entre a pressão arterial mínima e máxima e, portanto, descreve a amplitude do pulso de pressão. PI é pulsatilidade do fluxo normalizada pela taxa de fluxo média. [22].

Tabela 4.1: Índices de desempenho de pulsatilidade hemodinâmica \* [22].

Quantidade	Equação	Unidade
Pressão de Pulso	$PP = \max_{t \in [nT, (n+1)T]} P(t) - \min_{t \in [nT, (n+1)T]} P(t)$	mmHg
Índice de Pulsatilidade	$PI = \frac{\max_{t \in [nT, (n+1)T]} Q(t) - \min_{t \in [nT, (n+1)T]} Q(t)}{\text{medio}_{t \in [nT, (n+1)T]} Q(t)}$	adimensional
Derivada de Pressão	$DP = \left( \frac{d}{dt} P(t) \right)_{max}$	mmHg/s
Energia equivalente Pressão	$EEP = \frac{\int_{nT}^{(n+1)T} P(t) \cdot Q(t) dt}{\int_{nT}^{(n+1)T} Q(t) dt}$	mmHg
Pressão Arterial Média	$MAP = \frac{1}{T} \int_{nT}^{(n+1)T} P(t) dt$	mmHg
Energia Hemodinâmica Excedente	$SHE = 1332 \cdot (EEP - MAP)$	erg/cm <sup>3</sup>

\*Q(t) é o fluxo sanguíneo instantâneo (mL/s); P(t) é a pressão arterial instantânea (mmHg); dt é o incremento no tempo; nT é o tempo inicial a cada ciclo cardíaco T. Neste trabalho, P(t) = P<sub>ao</sub>(t), Q(t) = Q<sub>ao</sub>(t).

O DP máximo caracteriza a inclinação do aumento da pressão arterial sistólica, que é uma variável determinante na resposta autoregulatória desencadeada pelo barorreflexo [22]. O EEP e o SHE quantificam o conteúdo de energia nas formas de onda fluxo e pressão arterial. O EEP descreve o quociente da integral de tempo da potência hidráulica instantânea, e, da integral de tempo da vazão que passa pela área da seção transversal de um vaso sanguíneo. Portanto, corresponde à energia hidráulica total transmitida com um volume de sangue.

SHE é a diferença de EEP e pressão arterial média (PAM), que é convertida para a unidade de erg/cm<sup>3</sup> por meio do fator constante 1332, e quantifica a energia hemodinâmica adicional gerada apenas pelo fluxo pulsátil.

### 4.3.2 Mapeamento

Para avaliar a composição da função objetivo associada ao problema de otimização, utiliza-se a solução disposta no Algoritmo 1. A presente rotina é responsável por calcular os índices de desempenho em compromisso com as restrições paramétricas das variáveis de controle. Esse procedimento permite mapear o conjunto de possíveis soluções do modelo e elencar, dentre os diversos índices de desempenho, aqueles que melhor refletem os objetivos de controle do BIA.

Neste trabalho, considera-se que os tempos de inflação e deflação são igualmente modificados, a semelhança da apresentação disposta por Ying Sun [17].

---

#### Algorithm 1 Mapeamento das soluções

---

- 1:  $p \leftarrow$  valores iniciais dos parâmetros do modelo;
  - 2:  $q_1 \leftarrow$  quantização para vetor  $t_{INF/DEF}$ ;
  - 3:  $q_2 \leftarrow$  quantização para vetor  $t_{ON}$ ;
  - 4:  $t_{INF/DEF}(q_1) \leftarrow$  restrição do intervalo de tempo de inflação/deflação;
  - 5:  $t_{ON}(q_2) \leftarrow$  restrição do intervalo de tempo de ativação;
  - 6:  $tamanho \leftarrow$  número de elementos do vetor de restrições;
  - 7: **for**  $i \leftarrow 1$  até  $tamanho$  **do**
  - 8:      $[PDF_i, PPD_i, PP_i, PI_i, DP_i, EEP_i, SHE_i] = modelo(t_{INF/DEF(i)}, t_{ON(i)}, p)$
  - 9:                                     ▷ A chamada da linha 8 executa a função 'modelo'
  - 10:      $\vec{PDF} \leftarrow PDF_i$                                      ▷ Empilha o valor de  $PDF_i$
  - 11:      $\vec{PPD} \leftarrow PPD_i$                                      ▷ Empilha o valor de  $PPD_i$
  - 12:      $\vec{PP} \leftarrow PP_i$    ▷ Empilha o valor de  $PP_i$
  - 13:      $\vec{PI} \leftarrow PI_i$    ▷ Empilha o valor de  $PI_i$
  - 14:      $\vec{DP} \leftarrow DP_i$    ▷ Empilha o valor de  $DP_i$
  - 15:      $\vec{EEP} \leftarrow EEP_i$                                      ▷ Empilha o valor de  $EEP_i$
  - 16:      $\vec{SHE} \leftarrow SHE_i$                                      ▷ Empilha o valor de  $SHE_i$
  - 17: **end for**
  - 18: **plot** ( $\vec{PPD}, t_{INF/DEF}, t_{ON}$ )                             ▷ Exibe em três eixos a relação entre os vetores
  - 19: **plot** ( $\vec{PDF}, t_{INF/DEF}, t_{ON}$ )                             ▷ Exibe em três eixos a relação entre os vetores
  - 20: **plot** ( $\vec{PP}, t_{INF/DEF}, t_{ON}$ )                             ▷ Exibe em três eixos a relação entre os vetores
  - 21: **plot** ( $\vec{PI}, t_{INF/DEF}, t_{ON}$ )                             ▷ Exibe em três eixos a relação entre os vetores
  - 22: **plot** ( $\vec{DP}, t_{INF/DEF}, t_{ON}$ )                             ▷ Exibe em três eixos a relação entre os vetores
  - 23: **plot** ( $\vec{EEP}, t_{INF/DEF}, t_{ON}$ )                             ▷ Exibe em três eixos a relação entre os vetores
  - 24: **plot** ( $\vec{SHE}, t_{INF/DEF}, t_{ON}$ )                             ▷ Exibe em três eixos a relação entre os vetores
-



O algoritmo define inicialmente os parâmetros do modelo (linha 1), em seguida, define os intervalos de quantização que são utilizadas na geração dos vetores correspondente às variáveis de controle (linha 2 e 3). Para execução do algoritmo é necessário que a determinação desses valores atendam dois critérios: o número de elementos de ambos os vetores de restrição deve ser igual; deve ser de valor suficientemente reduzido de modo a cobrir variações sucintas do modelo. No estudo realizado, verifica-se que os valores  $q_1 = 5e - 3$  e  $q_2 = 12,5e - 3$  atendem ambos os critérios de maneira satisfatória.

Os intervalos de variação dos vetores associados às variáveis de controle são definidos nas linha 4 e 5. Esses valores são definidos em compromisso com as restrições físicas do console de controle do BIA. À semelhança do proposto por Ying Sun [17], considera-se no presente trabalho que os tempos de inflação e deflação formulam uma única variável de controle ( $T_{INF/DEF}$ ). Para reprodução dos resultados apresentados considera-se os intervalos de variação também propostos por Ying Sun ( $T_{INF/DEF(min)} = 20ms$ ,  $T_{INF/DEF(max)} = 180ms$ ,  $T_{ON(min)} = 0,6$  e  $T_{ON(max)} = 1,0$ ).

O laço de repetição é percorrido de acordo com o número de elementos verificado nos vetores referentes às variáveis de controle, conforme explicitado nas linhas 6 e 7.

A função 'modelo' chamada dentro do laço de repetição do algoritmo (linha 8) deve ser capaz de resolver as equações diferenciais associadas ao BIA e calcular os índices de desempenho em questão.

- **Atributos da Função 'modelo'**: Para resolução das equações diferenciais do modelo utilizou-se a regra dos trapézios aplicada ao método de newton-euler [53].

As condições iniciais do sistema são adotadas nulas. Para calcular os índices de desempenho é necessário que a simulação ocorra em regime permanente. Neste trabalho verificam-se cinco ciclos de regime (10,2 segundos de simulação aproximadamente), tomando o quinto ciclo como referencia para realização dos cálculos.

O regime permanente é assumido quando o valor absoluto do erro entre os valores de pico da variável fisiológica em dois ciclos cardíacos consecutivos é menor que uma tolerância estabelecida, de modo que

$$|\epsilon(nT)| < tol, \quad (4.1)$$

em que  $tol$  é a tolerância, dada por  $tol = 10^{-3}$ , e  $\epsilon(nT)$  é o erro entre os valores de pico, conforme explicitado a seguir

$$\epsilon(nT) = P_{p1} - P_{p2}, \quad n = 1, 2, 3, 4, \dots, \quad (4.2)$$

na qual

$$P_{p1} = \max_{t \in [nT, (n+1)T]} P_{ao}(t) \quad (4.3)$$

e

$$P_{p2} = \max_{t \in [(n+1)T, (n+2)T]} P_{ao}(t) . \quad (4.4)$$

Uma representação gráfica do regime permanente da variável de pressão aórtica é ilustrada na Figura 4.5. Ao ser alcançado regime permanente, os índices de desempenho são calculados.

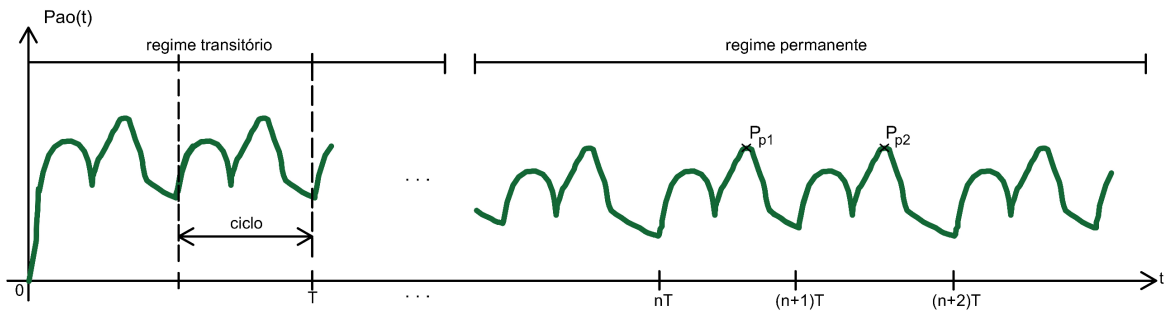


Figura 4.5: Representação do regime permanente da variável fisiológica  $P_{ao}(t)$ , evidenciando o erro entre os valores de pico em dois ciclos cardíacos consecutivos.

O intervalo entre as linhas 10 e 16 explicitam o empilhamento dos índices de desempenho calculados. A Figura 4.6 exibe a variação dos níveis de pressão aórtica do modelo frente os níveis de variação das variáveis de controle, tendo em vista a utilização do Algoritmo 1.

O intervalos entre as linhas 18 e 24 explicitam a exibição dos resultados. O empilhamento correspondente dos índices calculados configura os resultados explicitados da Figuras 4.7-4.14.

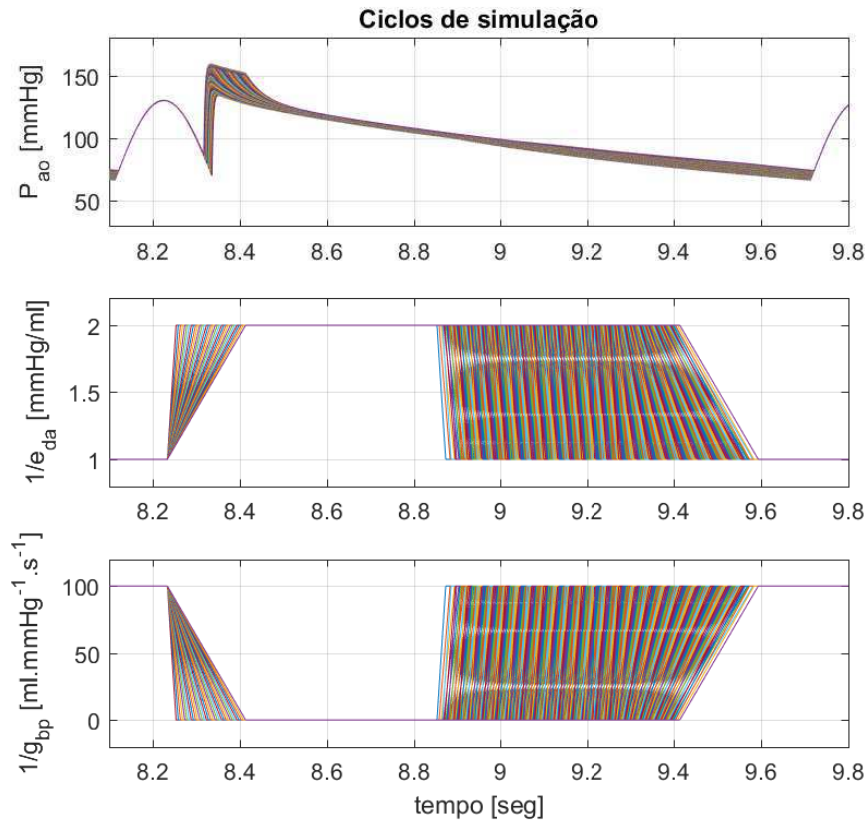


Figura 4.6: Variação dos níveis de pressão aórtica frente variação das variáveis de controle nos ciclos de simulação da etapa de mapeamento.

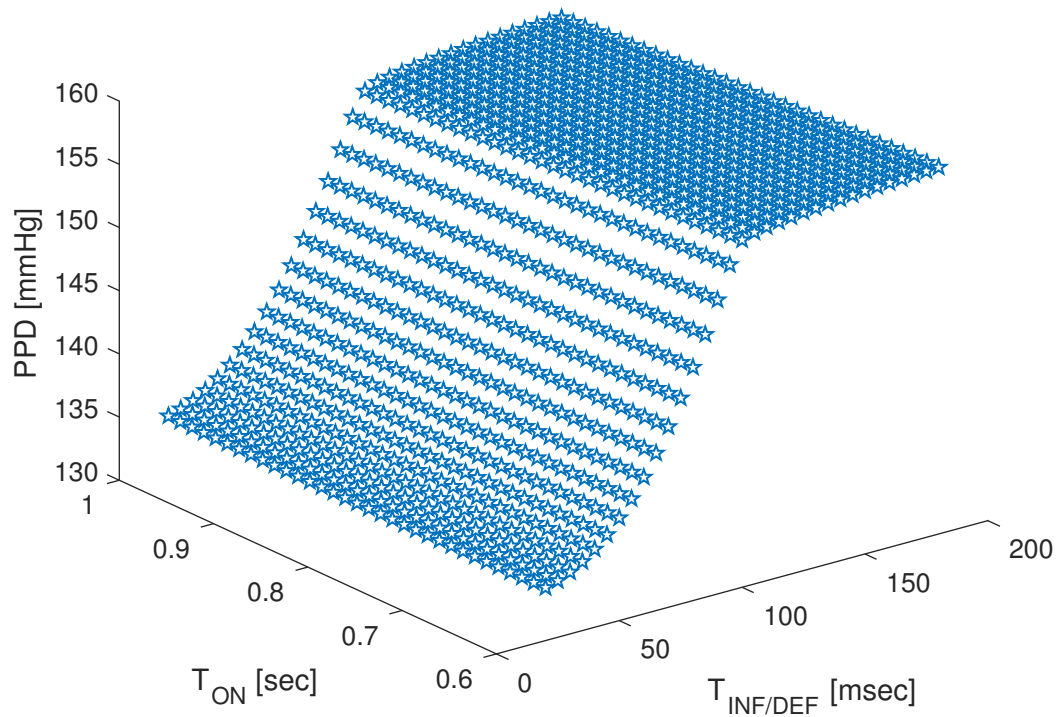
### Análise dos resultados

1. **Índices de desempenho fisiológico:** As Figuras 4.7 e 4.8 apresentam as superfícies de possíveis soluções associadas aos índices fisiológicos de desempenho PPD e PDF.

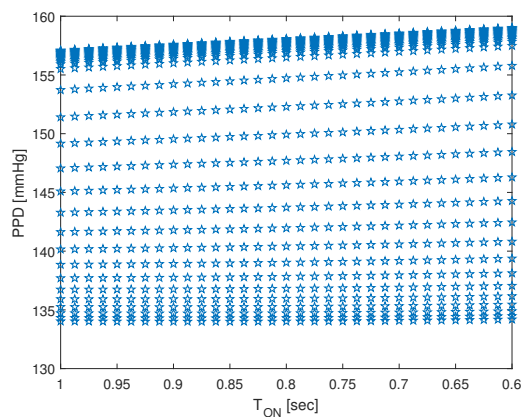
Tendo em vista que enquanto objetivo de controle, deseja-se a maximização do índice PPD, a Figura 4.7 explicita que os ajustes necessários para atender essa demanda se realiza no sentido de reduzir o tempo de atuação da variável de controle  $T_{ON}$  e aumentar o tempo de atuação da variável  $T_{INF/DEF}$ .

Para o índice PDF, deseja-se a minimização. A Figura 4.8 explicita que os ajustes necessários nesse contexto traduzem-se por meio da redução dos tempos de atuação de ambas as variáveis de controle  $T_{ON}$  e  $T_{INF/DEF}$ .

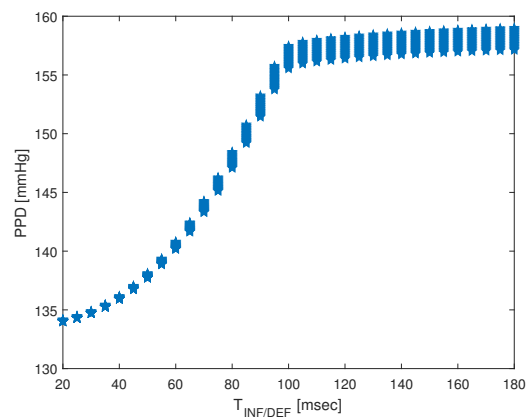
A Figura 4.9 explicita que o índice MAP, relativo ao desempenho da pressão aórtica média, encontra-se vinculado ao ajuste da variável de controle  $T_{INF/DEF}$ .



(a) Superfície de possíveis soluções do índice PPD.

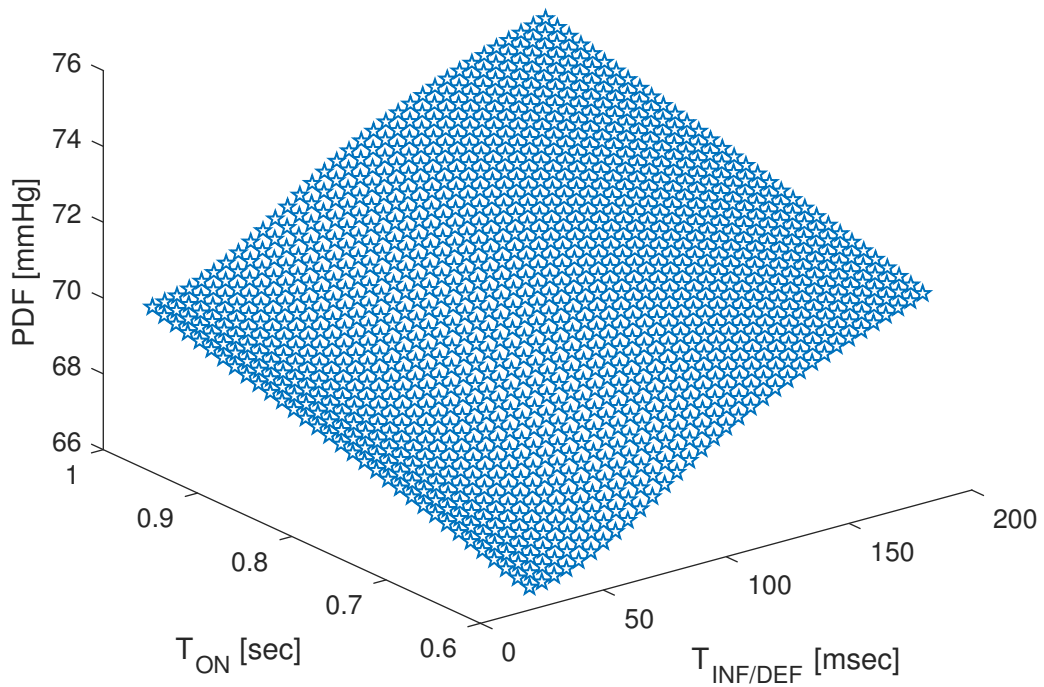


(b) Vista do eixo  $T_{ON}$  das possíveis soluções do índice PPD.

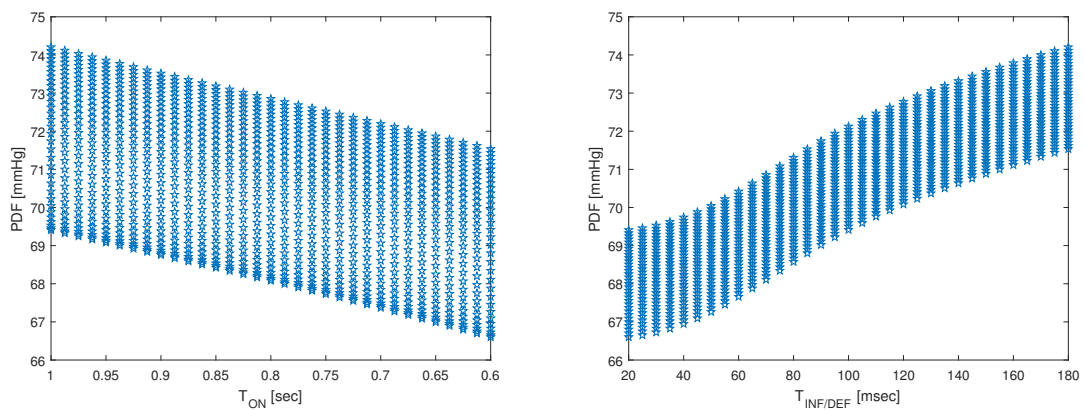


(c) Vista do eixo  $T_{INF/DEF}$  das possíveis soluções de máximo da PPD.

Figura 4.7: Soluções do índice PPD.

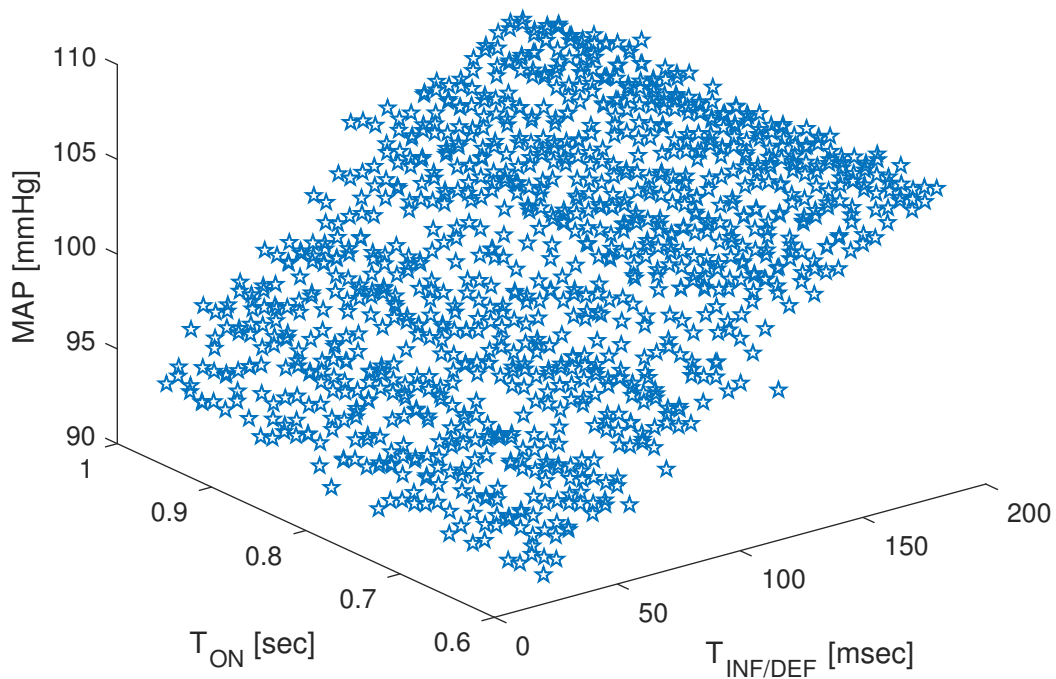


(a) Superfície de possíveis soluções do índice PDF.

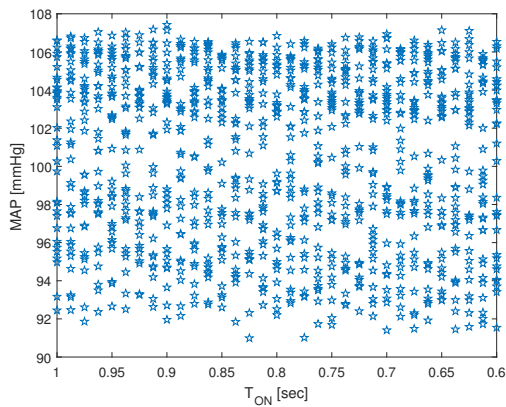


(b) Vista do eixo  $T_{ON}$  das possíveis soluções do índice PDF. (c) Vista do eixo  $T_{INF/DEF}$  das possíveis soluções do índice PDF.

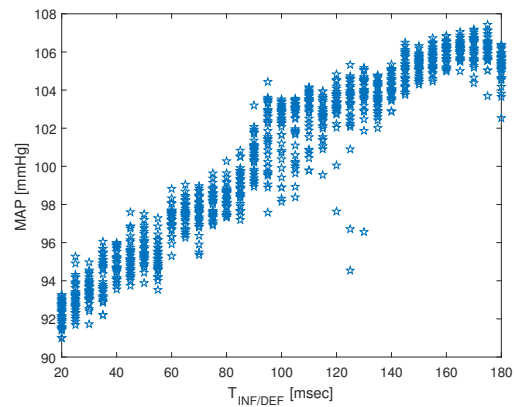
Figura 4.8: Soluções do índice PDF.



(a) Superfície de possíveis soluções do índice MAP.



(b) Vista do eixo  $T_{ON}$  das possíveis soluções do índice MAP.



(c) Vista do eixo  $T_{INF/DEF}$  das possíveis soluções do índice MAP.

Figura 4.9: Soluções do índice MAP.

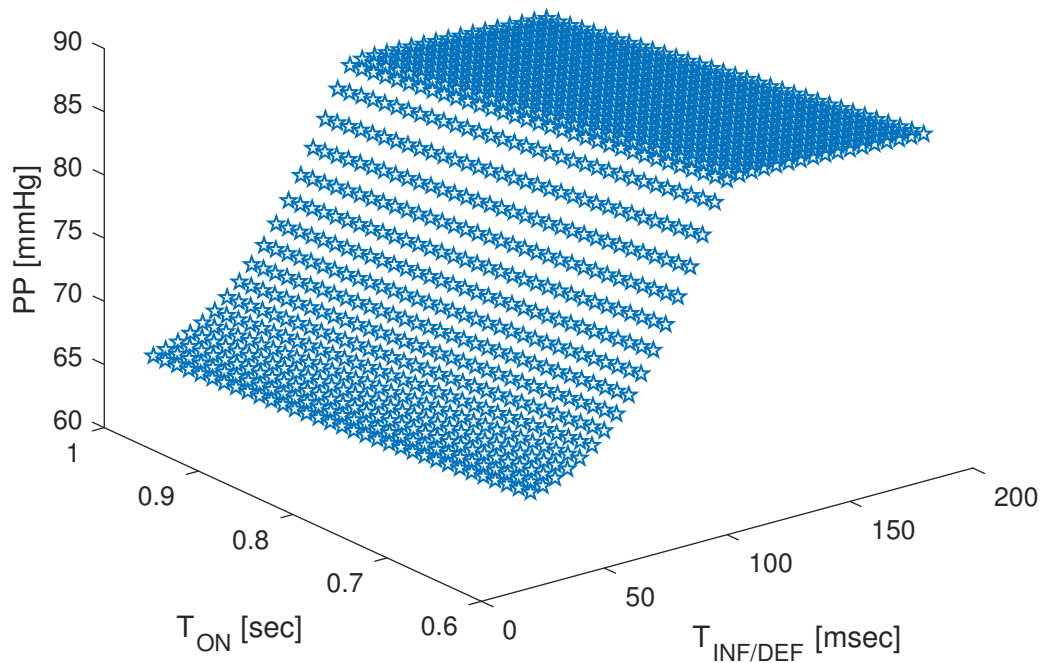
2. **Índices de desempenho da pulsatilidade:** A Figura 4.10 exibe a superfície de possíveis soluções para o índice PP. Os resultados evidenciam que a maximização do índice PP ocorre quando o tempo de atuação da variável de controle  $T_{ON}$  é reduzido e o tempo de atuação da variável de controle  $T_{INF/DEF}$  é ampliado. Verifica-se portanto que maximizar o índice PP gera opção equivalentes a maximizar o índice PPD.

A Figura 4.11 exibe a superfície de possíveis soluções para o índice PI. O resultado apresentado revela que a maximização ou minimização da superfície não têm reflexos direto no desempenho fisiológico da utilização do BIA. Isso é observado ao verificar que as diretrizes para maximização de PPD e/ou a minimização de PDF não coincidem com as possibilidades de otimização da superfície associada ao índice PI.

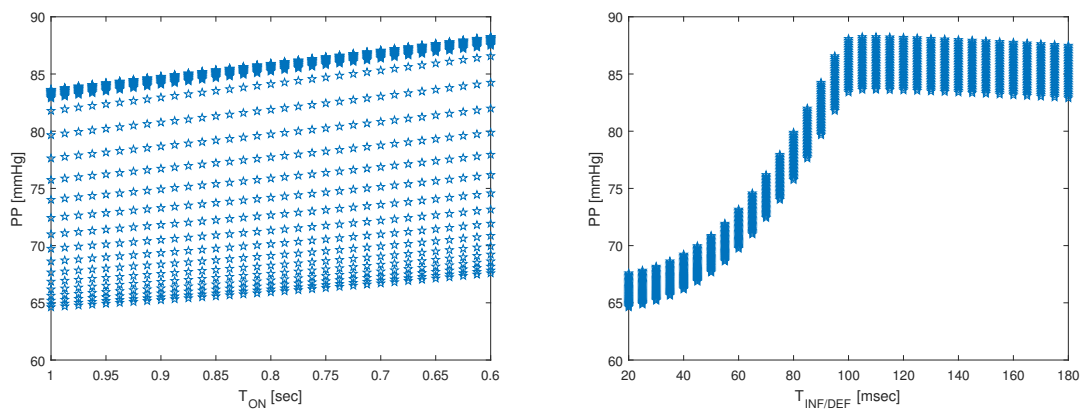
A Figura 4.12 exibe a superfície de possíveis soluções para o índice EEP. O resultado apresentado revela que a minimização da superfície reflete de maneira equivalente à recomendação para minimização do índice fisiológico PDF. Isso é verificado ao observar que ambos os índices são minimizados quando associados à recomendação de reduzir os valores de  $T_{ON}$  e  $T_{INF/DEF}$ .

A Figura 4.13 exibe a superfície de possíveis soluções para o índice DP. O resultado apresentado revela que a maximização da superfície reflete de maneira equivalente a recomendação para minimização do índice fisiológico PDF. Isso é verificado ao observar que o índice PDF é minimizado e DP é maximizado quando associados à recomendação de reduzir os valores de  $T_{ON}$  e  $T_{INF/DEF}$ .

A Figura 4.14 exibe as possíveis soluções para o índice SHE. Verifica-se que não é possível estabelecer um vínculo claro e direto entre os índices de desempenho fisiológico (PPD e PDF) e as variáveis de controle ( $T_{ON}$  e  $T_{INF/DEF}$ ) por meio do índice SHE. Isso se dá devido a natureza antagônica dos resultados obtidos para o índice MAP (Figura 4.9) e o índice EEP (Figuras 4.12), que constituem o cálculo do índice SHE, de modo a tornar a quantificação de desempenho aproximadamente constante frente o intervalo de variação das variáveis de controle ( $T_{ON}$  e  $T_{INF/DEF}$ ).



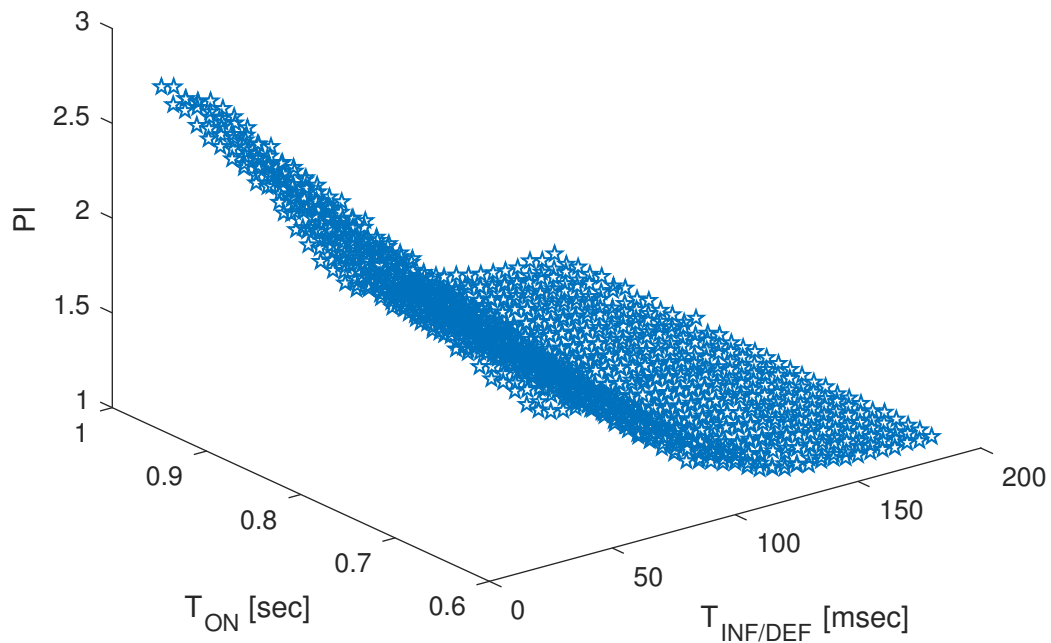
(a) Superfície de possíveis soluções do índice PP.



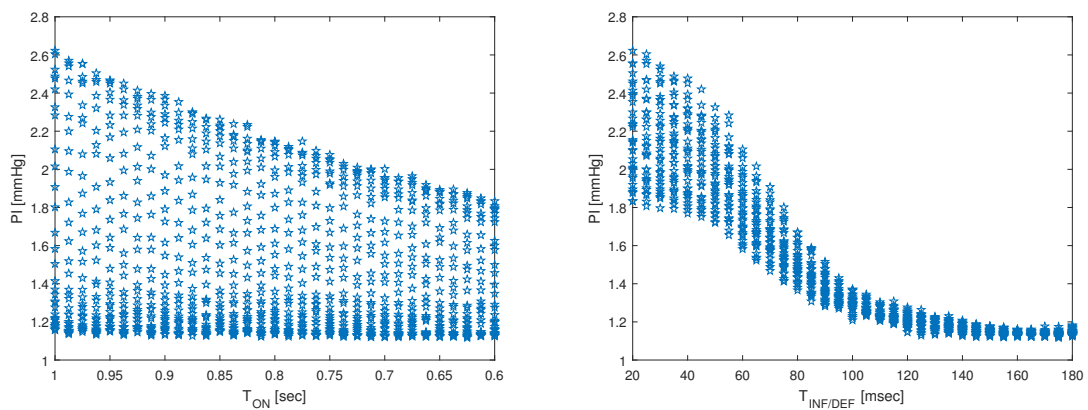
(b) Vista do eixo  $T_{ON}$  das possíveis soluções do índice PP. (c) Vista do eixo  $T_{INF/DEF}$  das possíveis soluções do índice PP.

Figura 4.10: Soluções do índice PP.



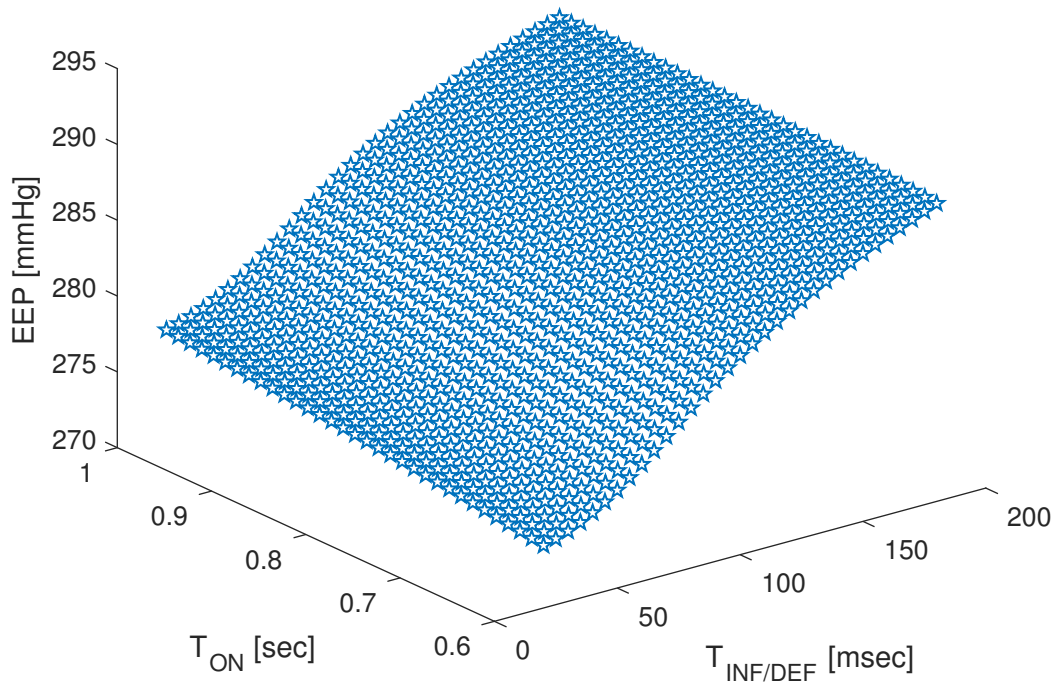


(a) Superfície de possíveis soluções do índice PI.

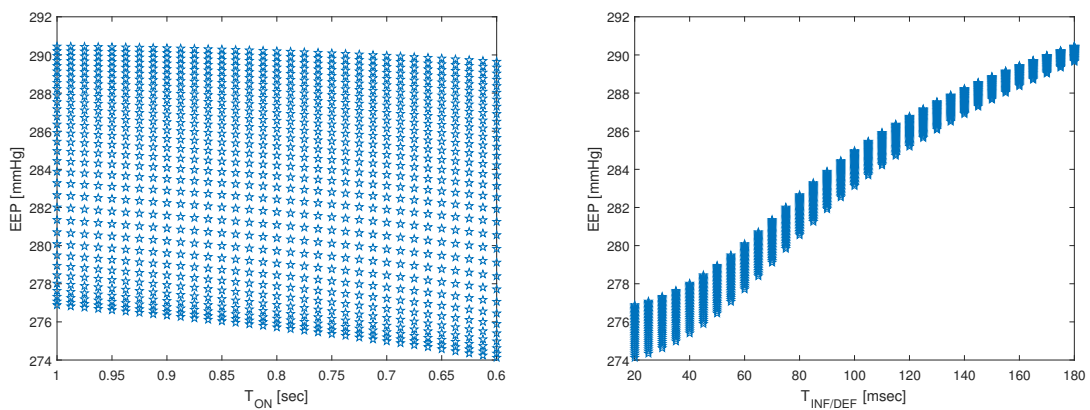


(b) Vista do eixo  $T_{ON}$  das possíveis soluções do índice PI. (c) Vista do eixo  $T_{INF/DEF}$  das possíveis soluções do índice PI.

Figura 4.11: Soluções do índice PI.

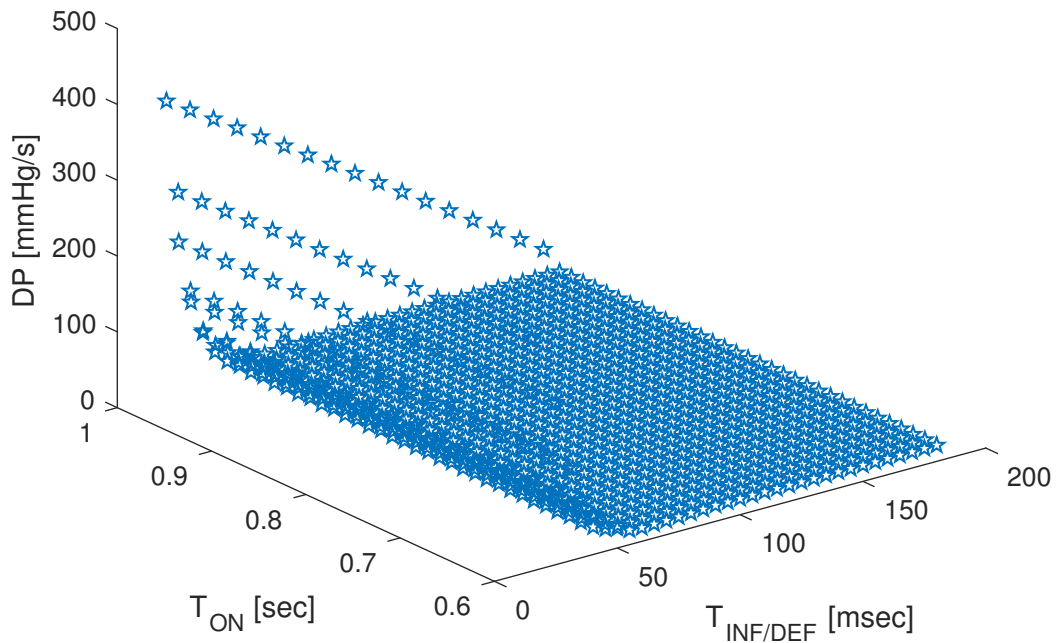


(a) Superfície de possíveis soluções do índice EEP.

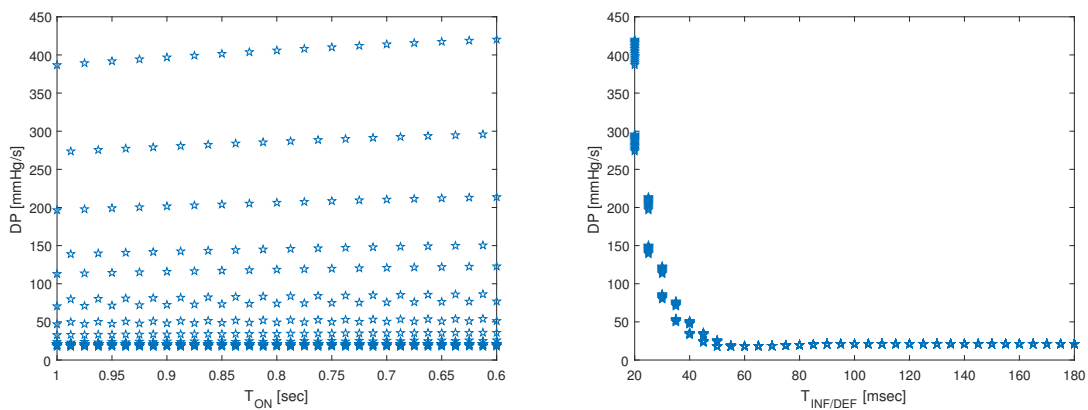


(b) Vista do eixo  $T_{ON}$  das possíveis soluções do índice EEP. (c) Vista do eixo  $T_{INF/DEF}$  das possíveis soluções do índice EEP.

Figura 4.12: Soluções do índice EEP.

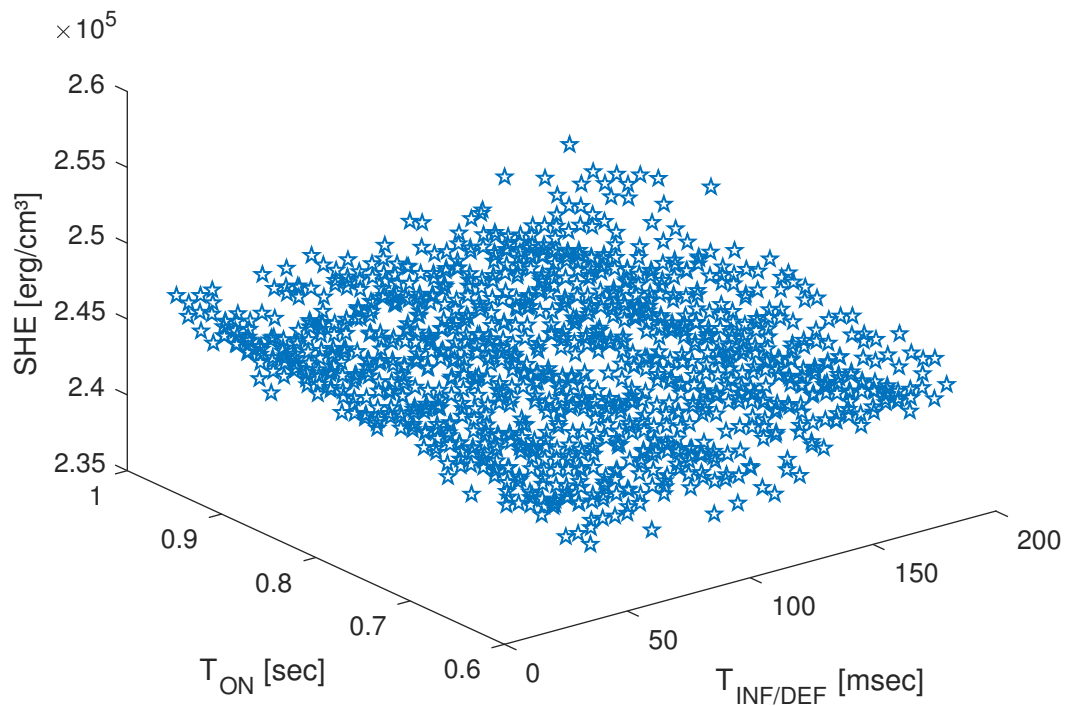


(a) Superfície de possíveis soluções do índice DP.

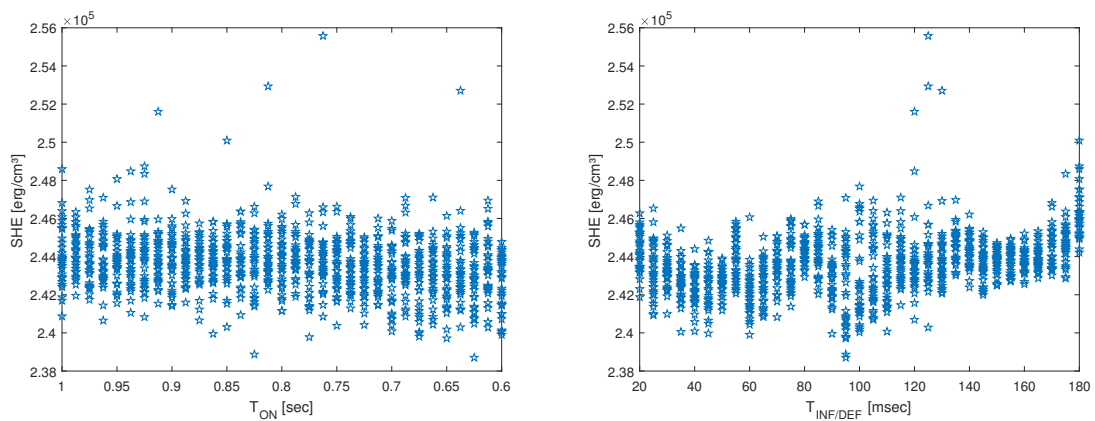


(b) Vista do eixo  $T_{ON}$  das possíveis soluções do índice DP. (c) Vista do eixo  $T_{INF/DEF}$  das possíveis soluções do índice DP.

Figura 4.13: Soluções do índice DP.



(a) Superfície de possíveis soluções do índice SHE.



(b) Vista do eixo  $T_{ON}$  das possíveis soluções do índice SHE. (c) Vista do eixo  $T_{INF/DEF}$  das possíveis soluções do índice SHE.

Figura 4.14: Soluções do índice SHE.

3. **Problema de otimização:** Tendo em vista a formulação do problema de otimização para geração de uma opção pontual, evidencia-se acerca dos resultados apresentados que a definição dos parâmetros de controle do BIA visando atender objetivos clínicos podem ser traduzidos por meio da minimização dos índices PDF ou EEP, ou também por meio da maximização de algum dos seguintes índices: PP, DP ou PPD.

### 4.3.3 Otimização dos tempos de atuação do BIA

A solução de um problema de otimização, de forma geral, maximiza ou minimiza uma função objetivo (FO) de acordo com os valores das variáveis de decisão. A solução de um problema de minimização resulta em um conjunto de valores, que tornam a FO mínima no espaço de soluções, definido pelos valores possíveis para  $\mathbf{x}_n$ . Quando esse espaço é finito, o problema possui restrições, que podem ser um vetor de restrição de igualdade (EC), 4.6, ou de restrição de desigualdade (InC), 4.7. Matematicamente, a otimização é:

$$\min \text{ ou } \max FO(x_n) \quad (4.5)$$

sujeito a:

$$EC_j(\mathbf{x}_n) = 0, \quad (4.6)$$

$$InC_i(\mathbf{x}_n) \leq 0, \quad (4.7)$$

em que  $\mathbf{x}_n$  é um vetor de  $n$  variáveis de decisão que minimizam ou maximizam  $FO(x_n)$ , 4.5. Se  $\mathbf{x}_n$ , variável independente ou de controle, for um escalar, a otimização é unidimensional. Do contrario, se  $\mathbf{x}_n$  for um vetor, a otimização é multidimensional;  $l = [1, 2, \dots, L_l]$  define o número de restrições de igualdade, variando de 1 até o valor máximo de restrições  $L_l$ ;  $j = [1, 2, \dots, J_j]$  define o número de restrições de desigualdade, variando de 1 até o valor máximo de restrições  $J_j$ .

#### Formulação do problema

A otimização da temporização do BIA constitui um problema clássico de minimização multivariável (uma vez que as variáveis de controle são os tempos de inflação, deflação e

atuação), não-linear (considerando a natureza das equações que descrevem o modelo) e com restrições (devido às limitações operacionais comumente adotadas no manuseio desses dispositivos) [17], [21].

1. **Função Objetivo:** Fundamentado nas considerações apresentadas na subseção 4.3.1, identificam-se dois objetivos clínicos no controle do BIA, a minimização do valor de pressão diastólica final (PDF) e a maximização do pico de pressão diastólica (PPD). Conforme evidenciado na Subseção 4.3.2, os objetivos clínicos podem ser satisfeito por meio de diferentes índices de desempenho. A formulação geral proposta para ajuste dos tempos de atuação do BIA é dada por

$$\theta_i = \arg \min_{\theta \in D_\theta \subset \mathbb{R}^{dim(\theta)}} FO_i, i \in \{PDF, EEP\} \quad (4.8)$$

$$\theta_i = \arg \max_{\theta \in D_\theta \subset \mathbb{R}^{dim(\theta)}} FO_i, i \in \{PPD, PP, DP\} \quad (4.9)$$

$$\theta = [T_{INF/DEF} \ T_{ON}]^T \quad (4.10)$$

2. **Restrições:** As restrições são definidas em relação ao limite operacional que o console do BIA impõe aos tempos de inflação ( $T_{INF}$ ), deflação ( $T_{DEF}$ ) e atuação ( $T_{ON}$ ). Considerando, que as restrições dessas variáveis determinam limites máximos e mínimos de operação, determina-se para o problema as seguintes restrições de desigualdade

$$T_{INF/DEF(min)} \leq t_{INF/DEF} \leq T_{INF/DEF(max)}, \quad (4.11)$$

$$T_{ON(min)} \leq t_{ON} \leq T_{ON(max)}, \quad (4.12)$$

e  $\forall [t_{INF/DEF}, t_{ON}] \in \mathbb{R}$ .

3. **Solução:** Para solução do problema de otimização apresentado, experimentou-se o método de pontos interiores descrito por Waltz *et al* [54].

### Análise das soluções

As Figura 4.15 e 4.16, referentes aos índices PDF e EEP, respectivamente, demonstram visualmente a busca pelo ponto mínimo nas superfícies correspondentes. Verifica-se que ambas as superfícies evidenciam a mesma opção de controle, tendo em vista a redução do nível da pressão diastólica final (PDF) ensejado.

As Figura 4.17, 4.18 e 4.19, referentes aos índices PPD, PP e DP, respectivamente, demonstram visualmente a busca pelo ponto máximo nas superfícies correspondentes. Destaca-se que as referidas superfícies evidenciam a mesma opção de controle, tendo em vista o aumento do pico de pressão diastólica (PPD) ensejado.

Para encontrar o máximo global para o índice DP verificou-se a necessidade de associar uma estratégia *multi-start* [55] [56] ao método de pontos interiores. Isso é evidenciado ao observar os pontos intermediários de busca (círculos vermelhos) do método na Figura 4.19.

Para os casos de simulação, em que a solução de mínimo é desejada, o algoritmo de busca é inicializado com os valores iniciais de  $T_{ON} = 0,8s$  e  $T_{INF/DEF} = 180ms$ . Para os casos em que a solução de máximo é desejada adota-se os valores iniciais de  $T_{ON} = 0,8s$  e  $T_{INF/DEF} = 20ms$ . A escolha desses valores é arbitrada no presente trabalho apenas a fim de verificar o desempenho do algoritmo de busca. Em uma aplicação prática, esses valores podem ser aqueles eventualmente estabelecidos no console de controle durante a introdução do BIA.

As opções de controle obtidas para os tempos de atuação do BIA são destacadas na Tabela 4.2. A igualdade de valores verificada entre os índices PDF e EEP, bem como a igualdade de valores também verificada entre os índices PPD, PP e DP, explicitam numericamente a equivalências de opções de controle.

Tabela 4.2: Opções para controle ótimo dos tempos de atuação do BIA.

Índice	$T_{ON}$ [seg]	$T_{INF/DEF}$ [mseg]
PDF	0,6	20
EEP	0,6	20
PPD	0,6	180
PP	0,6	180
DP	0,6	180

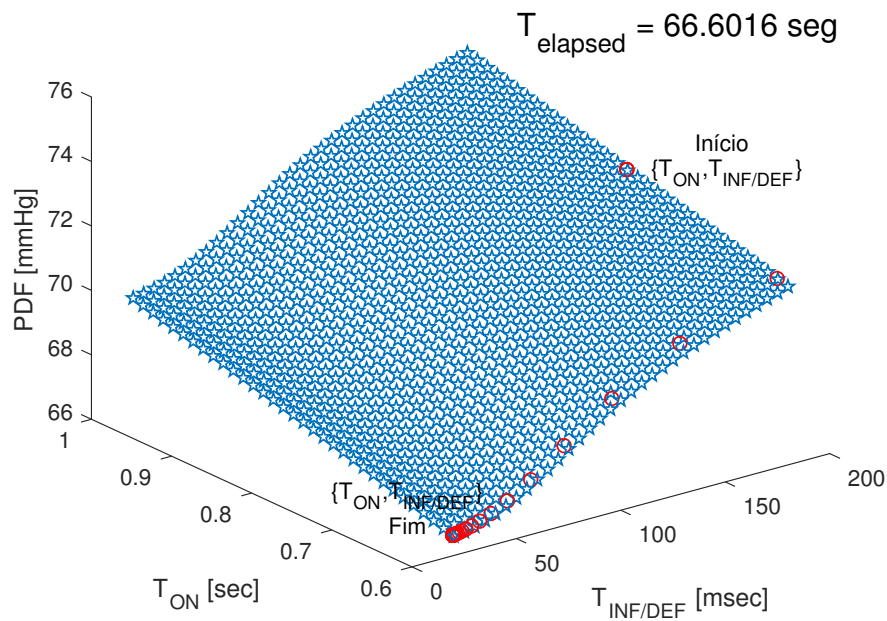


Figura 4.15: Superfícies de possíveis soluções do índice PDF com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca;  $T_{elapsed}$  é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final.

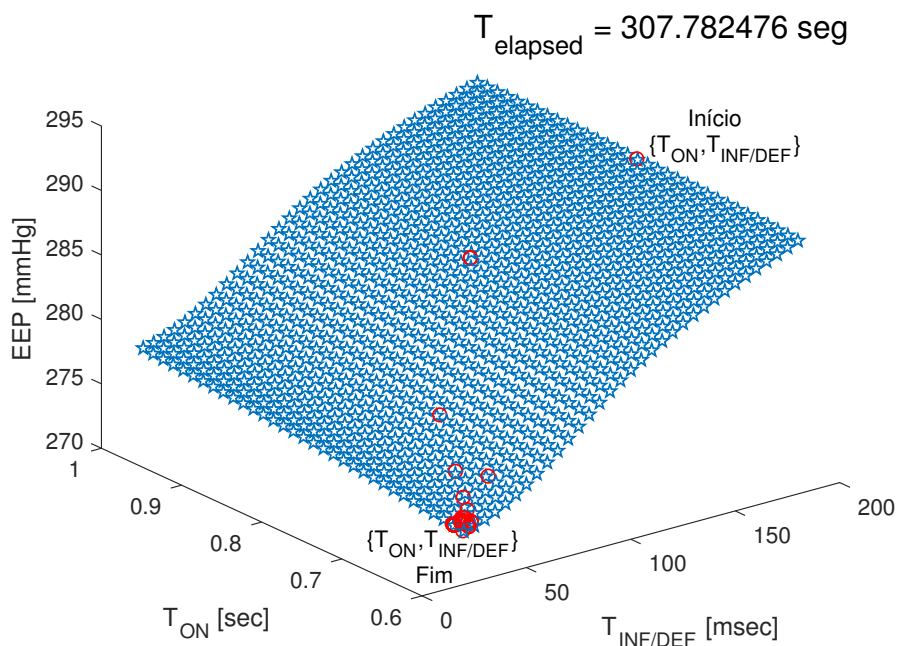


Figura 4.16: Superfícies de possíveis soluções do índice EEP com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca;  $T_{elapsed}$  é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final.



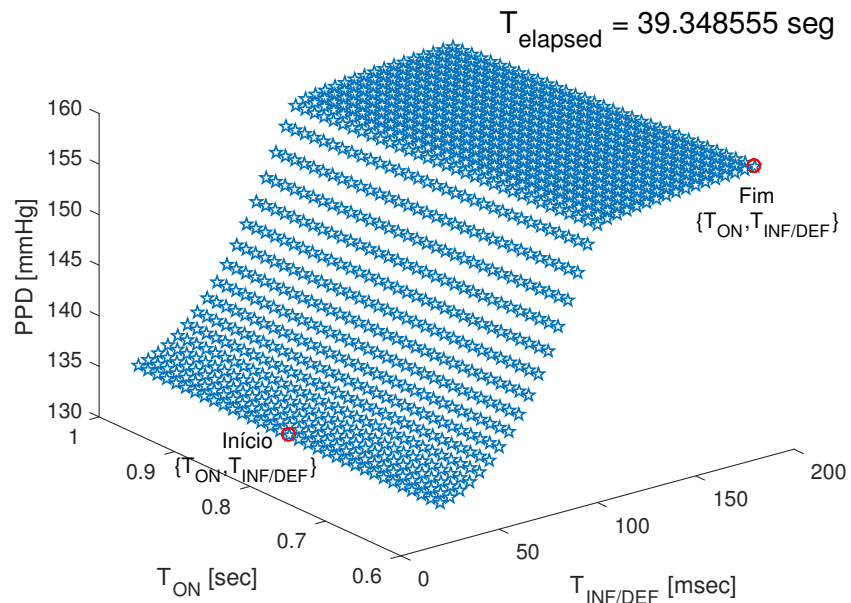


Figura 4.17: Superfícies de possíveis soluções do índice PPD com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca;  $T_{elapsed}$  é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final.

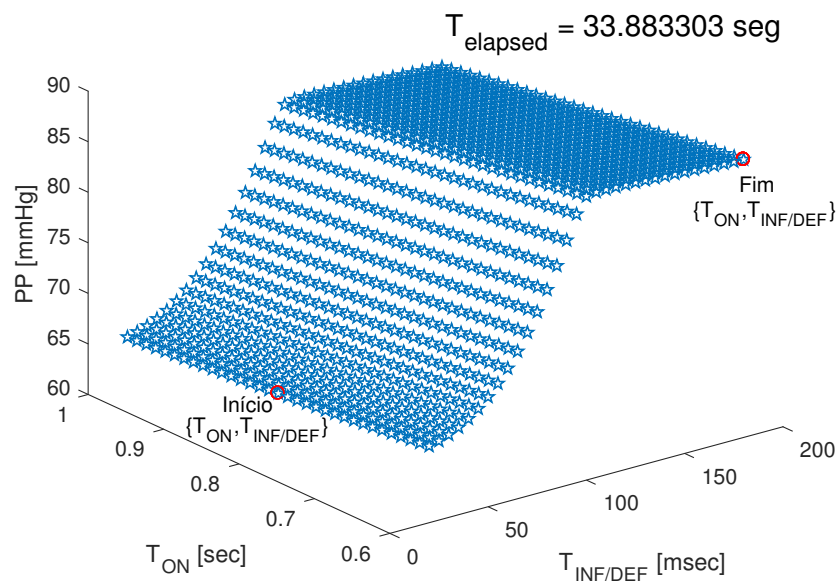


Figura 4.18: Superfícies de possíveis soluções do índice PP com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca;  $T_{elapsed}$  é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final.

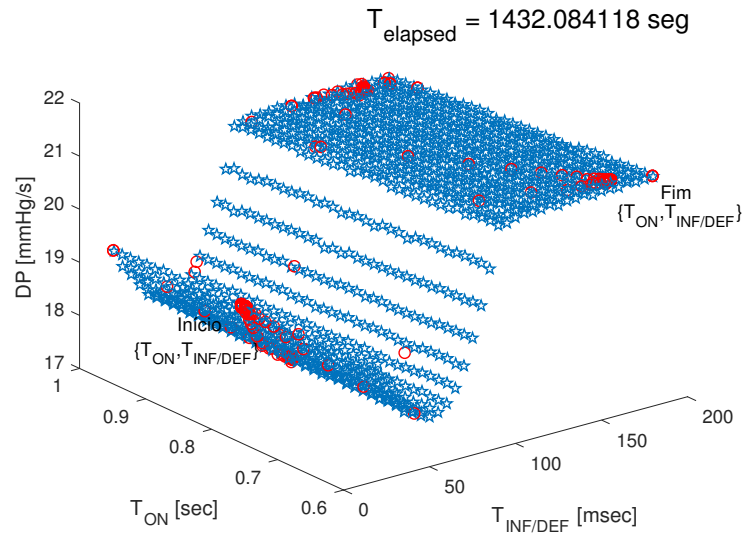


Figura 4.19: Superfícies de possíveis soluções do índice DP com destaque em vermelho para as soluções intermediárias do algoritmo de busca;  $T_{elapsed}$  é o tempo decorrido entre o chute inicial e a definição da solução final.

São apresentados na Figura 4.20 a superposição de quatro ciclos estacionários resultados da aplicação das opções ótimas de controle apontadas na Tabela 4.2. Observa-se que a solução de maximização ( $T_{ON} = 0,6s$  e  $T_{INF/DEF} = 180ms$ ) amplia o valor de pico da pressão diastólica (PDF) e a solução de minimização ( $T_{ON} = 0,6s$  e  $T_{INF/DEF} = 20ms$ ) reduz o valor da pressão diastólica final (PDF). Notadamente, a adoção de uma das soluções degrada o desempenho da outra.

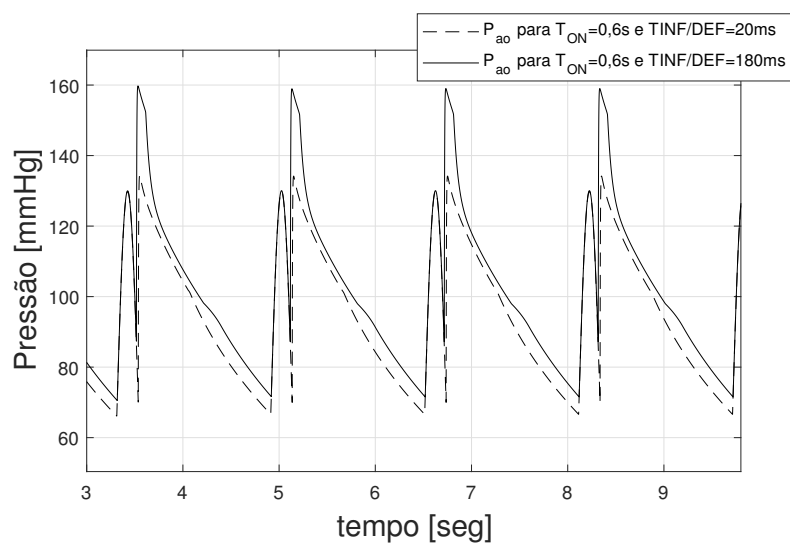


Figura 4.20: Curvas de pressão aórtica para as soluções ótimas de controle obtidas. O cenário de simulação é o mesmo estabelecido nos Seção 1(ver atributos da função 'modelo').

## 4.4 Conclusões

Neste capítulo foram descritos os principais aspectos associados às estruturas de controle do BIA. A estrutura metodológica proposta para geração de opções de controle foi apresentada. Índices de desempenho foram discutidos e tomados como figuras de mérito na avaliação dos casos de simulação apresentados.

# Capítulo 5

## Considerações Finais

Este trabalho apresenta uma metodologia baseada em modelos 0D para geração de opções de controle dos tempos de atuação do BIA. Os resultados obtidos sugerem que a metodologia pode ser aplicada à análise e definição de parâmetros de controle do BIA visando atender objetivos clínicos.

Uma revisão dos elementos de interesse do SCH é apresentada a fim de oferecer uma visão geral do assunto e auxiliar os leitores que possuem pouco ou nenhum conhecimento sobre o área. Nessa oportunidade, algumas doenças cardíacas são comentadas, dando ênfase à insuficiência cardíaca e à utilização do BIA.

Uma introdução à modelagem geométrica multinível (0D, 1D, 2D e 3D) do SCH é apresentada dando ênfase à modelagem 0D e aos modelos do BIA dispostos na literatura. Uma metodologia baseada em modelos 0D para geração de opções de controle dos tempos de atuação do BIA é apresentada.

Verificou-se, por meio das etapas de mapeamento e otimização da metodologia proposta, que os índices de pulsatilidade PP, DP e EEP podem ser utilizados para gerar opções de controle em compromissos com os objetivos clínicos de utilização do BIA.

Destaca-se que a metodologia proposta independe da escolha do modelo 0D adotado e do algoritmo de otimização aplicado. A utilização de outros modelos 0D e a experimentação de diferentes algoritmos de otimização não comprometem a metodologia apresentada.

O modelo 0D adequado à metodologia proposta deve ser capaz de refletir características particulares do paciente em sua parametrização, ensejando assim uma melhor precisão da

aplicação dos casos de simulação.

Em se tratando do método de pontos interiores utilizado, considerando sobretudo as características das superfícies de possíveis soluções obtidas e a sensibilidade da solução à condição de partida eventualmente adotada, verifica-se a necessidade de adaptação e/ou experimentação de outros métodos de otimização.

Os resultados apresentados evidenciam ainda a possibilidade de compreender uma formulação multiobjetivo para o problema de otimização dos tempos de atuação do BIA. Essa possibilidade é compreendida ao ponderar o desacoplamento entre as variáveis de controle  $T_{INF}$  e  $T_{DEF}$ , consideradas no presente trabalho como uma única variável  $T_{INF/DEF}$ . É esperado que esta formulação estabeleça novos cenários de análise por meio do traçado de curvas de pareto.

São temas para trabalhos futuros: a substituição do modelo 0D adotado e/ou proposição de um novo modelo; avaliação de desempenho do algoritmo de pontos interiores e a experimentação de outros algoritmos de otimização; investigação da formulação multiobjetivo para a etapa de otimização da metodologia proposta.

# Referências Bibliográficas

- 1 MENDIS, Shanthi; PUSKA, Pekka; NORRVING, Bo; ORGANIZATION, World Health et al. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. [S.l.]: Geneva: World Health Organization, 2011.
- 2 ABUBAKAR, II; TILLMANN, T; BANERJEE, A. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*, v. 385, n. 9963, p. 117–171, 2015.
- 3 KELLY, Bridget B; FUSTER, Valentin et al. *Promoting cardiovascular health in the developing world: a critical challenge to achieve global health*. [S.l.]: National Academies Press, 2010.
- 4 DATASUS. Ministério da saúde: Sistema de informações sobre mortalidade - SIM. capítulo CID-10. *Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>*, 2016.
- 5 CORDEIRO, Thiago Damasceno. *Sistemas de Controle Fisiológico Síncrono Aplicado a Dispositivos de Assistência Ventricular*. Tese — Centro de Engenharia Elétrica e Informática. Universidade Federal de Campina Grande, 2018.
- 6 SALIM, Thais Rocha; SOARES, Gabriel Porto; KLEIN, Carlos Henrique; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de. Mortality from circulatory system diseases and malformations in children in the state of rio de janeiro. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, SciELO Brasil, v. 106, n. 6, p. 464–473, 2016.
- 7 WALTER, Marian; HEINKE, Stefanie; SCHWANDTNER, Sebastian; LEONHARDT, Steffen. Control strategies for mechanical heart assist systems. In: IEEE. *Control Applications (CCA), 2012 IEEE International Conference on*. [S.l.], 2012. p. 57–62.
- 8 BRIDGEWATER, Ben; SOON, Sing Yang. The intra-aortic balloon pump. *Surgery (Oxford)*, Elsevier, v. 33, n. 2, p. 62–63, 2015.
- 9 CLARK, John W; KANE, Gerald R; BOURLAND, Hardy M. On the feasibility of closed-loop control of intra-aortic balloon pumping. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, n. 6, p. 404–412, 1973.
- 10 BAI, Jing; LIN, Hang. Simulation study of optimal configuration and control of multi-chamber balloon for iabp. In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology Society, 1992 14th Annual International Conference of the IEEE*. [S.l.], 1992. v. 2, p. 752–753.

- 11 WELKOWITZ, WALTER; LI, JK-J. Control aspects of intraaortic balloon pumping: an overview. *Proceedings of the IEEE*, IEEE, v. 76, n. 9, p. 1210–1217, 1988.
- 12 WELLER, PR; MORROW, DR; FEVRE, JE Le. Evolutionary design of a fuzzy controller for the intra-aortic balloon pump. In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint*. [S.l.], 2002. v. 2, p. 1569–1570.
- 13 BARNEA, O; SMITH, Brian T; DUBIN, Stephen; MOORE, Thomas W; JARON, Dov. Optimal controller for intraaortic balloon pumping. *IEEE transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 39, n. 6, p. 629–634, 1992.
- 14 FERRARI, Gianfranco; KHIR, Ashraf W; FRESIELLO, Libera; MOLFETTA, Arianna Di; KOZARSKI, Maciej. Hybrid model analysis of intra-aortic balloon pump performance as a function of ventricular and circulatory parameters. *Artificial organs*, Wiley Online Library, v. 35, n. 9, p. 902–911, 2011.
- 15 SOUSA, Daniel Leal. *Modelagem e caracterização de um simulador hidráulico e de um dispositivo de assistência ventricular*. Tese — Centro de Engenharia Elétrica e Informática. Universidade Federal de Campina Grande, Agosto 2017.
- 16 MINICH, L LuAnn; TANI, Lloyd Y; HAWKINS, John A; BARTKOWIAK, Roberta R; ROYALL, Marnie L; PANTALOS, George M. In vitro evaluation of the effect of aortic compliance on pediatric intra-aortic balloon pumping. *Pediatric Critical Care Medicine*, LWW, v. 2, n. 2, p. 139–144, 2001.
- 17 SUN, Ying. Modeling the dynamic interaction between left ventricle and intra-aortic balloon pump. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 261, n. 4, p. H1300–H1311, 1991.
- 18 OLSON, Jesse D; RIDEOUT, Vincent C. Continuous simulation language model of intra-aortic balloon pumping. In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology Society, 1990., Proceedings of the Twelfth Annual International Conference of the IEEE*. [S.l.], 1990. p. 1811–1812.
- 19 PHOU, Hong M; OHLEY, WJ. Real-time graphics display and simulation for the intra aortic balloon pump. In: IEEE. *Bioengineering Conference, 1992., Proceedings of the 1992 Eighteenth IEEE Annual Northeast*. [S.l.], 1992. p. 151–152.
- 20 LAZZARI, C De; FERRARI, G; MIMMO, R; TOSTI, G; AMBROSI, D; ITALIA, M. A numerical model of the circulatory system for iabp simulation: effect of the balloon volume and of its synchronisation. In: IEEE. *Computers in Cardiology 1995*. [S.l.], 1995. p. 605–608.
- 21 SCHAMPAERT, Stéphanie; RUTTEN, Marcel CM; VEER, Marcel van t; NUNEN, Lokien X van; TONINO, Pim AL; PIJLS, Nico HJ; VOSSE, Frans N van de. Modeling the interaction between the intra-aortic balloon pump and the cardiovascular system: the effect of timing. *ASAIO journal*, LWW, v. 59, n. 1, p. 30–36, 2013.



- 22 WU, Eric L; KLEINHEYER, Matthias; ÜNDAR, Akif. Pulsatile vs. continuous flow. In: *Mechanical Circulatory and Respiratory Support*. [S.l.]: Elsevier, 2018. p. 379–406.
- 23 HALL, John E. *Guyton E Hall Tratado De Fisiologia Médica*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2017.
- 24 BRASIL. Aorta. <https://en.wikipedia.org/wiki/aorta>. Acessado em Abril de 2019.
- 25 LAIZZO, Paul A. *Iaizzo2009-Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. 2. ed. Minnessota: Springer, 2009.
- 26 KANTROWITZ, Adrian; KANTROWITZ, Arthur. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery*, Elsevier, v. 34, n. 4, p. 678–687, 1953.
- 27 MOULOPOULOS, Spyridon D; TOPAZ, Stephen; KOLFF, Willem J. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta—a mechanical assistance to the failing circulation. *American heart journal*, Elsevier, v. 63, n. 5, p. 669–675, 1962.
- 28 FREEDMAN, R.J. The intra-aortic balloon pump system: current roles and future directions. *Journal of applied cardiology*, Pergamon Press, v. 6, n. 5, p. 313–318, 1991.
- 29 BRASIL. Multisaude educacional. <https://multisaude.com.br/artigos/balao-intra-aortico>. Acessado em Abril de 2019.
- 30 KOKALARI, Isidor; KARAJA, Theodor; GUERRISI, Maria. Review on lumped parameter method for modeling the blood flow in systemic arteries. *Journal of biomedical science and engineering*, Scientific Research Publishing, v. 6, n. 01, p. 92, 2013.
- 31 SIMAAN, Marwan A; FERREIRA, Antonio; CHEN, Shaohi; ANTAKI, James F; GALATI, David G. A dynamical state space representation and performance analysis of a feedback-controlled rotary left ventricular assist device. *Control Systems Technology, IEEE Transactions on*, IEEE, v. 17, n. 1, p. 15–28, 2009.
- 32 CORDEIRO, Thiago D; SOUSA, Daniel L; CESTARI, Idágene A; LIMA, Antonio MN. Controlling the cardiovascular response under synchronized ventricular assist device support. In: IEEE. *Automatica (ICA-ACCA), IEEE International Conference on*. Piscataway, 2016. p. 1–6.
- 33 SOUSA, Daniel L; CORDEIRO, Thiago D; MELO, Thamiles R; NETO, José S da Rocha; CESTARI, Idágene A; LIMA, Antonio MN. Modeling, characterization and test of a pediatric ventricular assist device. In: IMEKO. *International Measurement Federation Secretariat*. Budapest, 2016. p. 1–6.
- 34 YU, Yih-Choung; BOSTON, J Robert; SIMAAN, Marwan A; ANTAKI, James F. Estimation of systemic vascular bed parameters for artificial heart control. *IEEE Transactions on Automatic Control*, IEEE, v. 43, n. 6, p. 765–778, 1998.
- 35 KUKLINSKI, WS; JARON, D; OHLEY, WJ; GREENALL, RK. The intraaortic balloon pump: a nonlinear digital computer model. *Journal of biomechanical engineering*, American Society of Mechanical Engineers, v. 106, n. 3, p. 220–228, 1984.

- 36 ABDOLRAZAGHI, Mona; NAVIDBAKHS, Mahdi; HASSANI, Kamran; RABBANI, Shahram; AHMADI, Hossein. Analysis of intra-aortic balloon pump model with ovine myocardial infarction. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, v. 9, n. 6, 2009.
- 37 SHI, Yubing; LAWFORD, Patricia; HOSE, Rodney et al. Review of zero-d and 1-d models of blood flow in the cardiovascular system. *Biomed. Eng. Online*, v. 10, n. 1, p. 33, 2011.
- 38 FRANK, Otto. Die grundform des arteriellen pulses. *Z Biol*, v. 37, n. 483-526, p. 459, 1899.
- 39 CEBALLOS, Andres. A multiscale model of the neonatal circulatory system following hybrid norwood palliation. 2011.
- 40 SAGAWA, Kiichi; LIE, Reidar K; SCHAEFER, Jochen. Translation of otto frank's paper "die grundform des arteriellen pulses" zeitschrift für biologie 37: 483–526 (1899). *Journal of molecular and cellular cardiology*, Academic Press, v. 22, n. 3, p. 253–254, 1990.
- 41 WESTERHOF, Nico; LANKHAAR, Jan-Willem; WESTERHOF, Berend E. The arterial windkessel. *Medical & biological engineering & computing*, Springer, v. 47, n. 2, p. 131–141, 2009.
- 42 WANG, Jiun-Jr; O'BRIEN, Aoife B; SHRIVE, Nigel G; PARKER, Kim H; TYBERG, John V. Time-domain representation of ventricular-arterial coupling as a windkessel and wave system. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Am Physiological Soc, v. 284, n. 4, p. H1358–H1368, 2003.
- 43 STERGIOPULOS, N; MEISTER, J-J; WESTERHOF, N. Simple and accurate way for estimating total and segmental arterial compliance: the pulse pressure method. *Annals of biomedical engineering*, Springer, v. 22, n. 4, p. 392–397, 1994.
- 44 SHARP, M Keith; PANTALOS, George M; MINICH, Luann; TANI, Lloyd Y; MCGOUGH, Edwin C; HAWKINS, John A. Aortic input impedance in infants and children. *Journal of Applied Physiology*, Am Physiological Soc, v. 88, n. 6, p. 2227–2239, 2000.
- 45 SUGA, Hiroyuki; SAGAWA, Kiichi. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circulation research*, Am Heart Assoc, v. 35, n. 1, p. 117–126, 1974.
- 46 SUGA, Hiroyuki; SAGAWA, Kiichi. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circulation research*, Am Heart Assoc, v. 35, n. 1, p. 117–126, 1974.
- 47 HALL, John E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13. ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences, 2015.

- 48 SMITH, Brian; BARNEA, O; MOORE, Thomas W; JARON, Dov. An algorithm for optimal control of the intra-aortic balloon pump. In: IEEE. *Bioengineering Conference, 1989., Proceedings of the 1989 Fifteenth Annual Northeast*. [S.l.], 1989. p. 75–76.
- 49 BARNEA, O; SMITH, B; MOORE, TW; JARON, D. Simulation and optimization of intra-aortic balloon pumping. In: IEEE. *Computers in Cardiology 1989, Proceedings*. [S.l.], 1989. p. 237–240.
- 50 ZELANO, JA; LI, JK-J; WELKOWITZ, W. A closed-loop control scheme for intraaortic balloon pumping. *IEEE transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 37, n. 2, p. 182–192, 1990.
- 51 FRESIELLO, Libera; KHIR, Ashraf William; MOLFETTA, Arianna Di; KOZARSKI, Maciej; FERRARI, Gianfranco. Effects of intra-aortic balloon pump timing on baroreflex activities in a closed-loop cardiovascular hybrid model. *Artificial organs*, Wiley Online Library, v. 37, n. 3, p. 237–247, 2013.
- 52 BRASIL. Inframed soluções tecnológicas. <http://balaointraaortico.com.br/manuais>. Acessado em Abril de 2019.
- 53 HOSEA, ME; SHAMPINE, LF. Analysis and implementation of tr-bdf2. *Applied Numerical Mathematics*, Elsevier, v. 20, n. 1-2, p. 21–37, 1996.
- 54 WALTZ, Richard A; MORALES, José Luis; NOCEDAL, Jorge; ORBAN, Dominique. An interior algorithm for nonlinear optimization that combines line search and trust region steps. *Mathematical programming*, Springer, v. 107, n. 3, p. 391–408, 2006.
- 55 MARTÍ, Rafael; LOZANO, Jose A; MENDIBURU, Alexander; HERNANDO, Leticia. Multi-start methods. *Handbook of Heuristics*, Springer, p. 1–21, 2016.
- 56 MARTÍ, Rafael; RESENDE, Mauricio GC; RIBEIRO, Celso C. Multi-start methods for combinatorial optimization. *European Journal of Operational Research*, Elsevier, v. 226, n. 1, p. 1–8, 2013.