



Universidade Federal de Campina Grande
Centro de Engenharia Elétrica e Informática
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Sistema de Controle Fisiológico Síncrono Aplicado a Dispositivos de Assistência Ventricular

Thiago Damasceno Cordeiro

Campina Grande, Paraíba, Brasil

©Thiago Damasceno Cordeiro, 6 de novembro de 2018



Universidade Federal de Campina Grande
Centro de Engenharia Elétrica e Informática
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Sistema de Controle Fisiológico Síncrono Aplicado a Dispositivos de Assistência Ventricular

Thiago Damasceno Cordeiro

Tese de Doutorado apresentada à Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Campina Grande - Campus de Campina Grande como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Doutor em Ciências no Domínio da Engenharia Elétrica.

Área de Concentração: Processamento da Informação

Antonio Marcus Nogueira Lima, Dr.

Orientador

Idágene Aparecida Cestari, Dra.

Orientadora

Campina Grande, Paraíba, Brasil

©Thiago Damasceno Cordeiro, 6 de novembro de 2018

C794s

Cordeiro, Thiago Damasceno.

Sistema de controle fisiológico síncrono aplicado a dispositivos de assistência ventricular / Thiago Damasceno Cordeiro. - Campina Grande, 2018.

101 f. : il. color.

Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Engenharia Elétrica e Informática, 2018.

"Orientação: Prof. Dr. Antonio Marcus Nogueira Lima, Profa. Dra. Idágene Aparecida Cestari".

Referências.

1. Dispositivo de Assistência Ventricular. 2. Simulação Computacional. 3. Engenharia Elétrica - Modelagem. 4. Sistema Cardiovascular. 5. Sistema de Controle Fisiológico. 6. Eletrocardiograma. I. Lima, Antonio Marcus Nogueira. II. Cestari, Idágene Aparecida. III. Título.

CDU 621(043)

"SISTEMA DE CONTROLE FISIOLÓGICO SÍNCRONO APLICADO A DISPOSITIVOS DE ASSISTÊNCIA VENTRICULAR"

THIAGO DAMASCENO CORDEIRO

TESE APROVADA EM 30/08/2018



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

IDÁGENE APARECIDA CESTARI, Dr., INCOR
Orientador(a)



OSWALDO HORIKAWA, Dr., USP
Examinador(a)



CARLOS EDUARDO TRABUCO DOREA, Dr., UFRN
Examinador(a)



ANGELO PERKUSICH, D.Sc., UFCG
Examinador(a)



JOSÉ SÉRGIO DA ROCHA NETO, D.Sc., UFCG
Examinador(a)

CAMPINA GRANDE - PB

Agradecimentos

A Deus, por todos os dias com saúde durante a realização deste trabalho.

Aos meus orientadores, Prof. Antonio Marcus Nogueira Lima e Profa. Idágene Aparecida Cestari, pelo exemplo, amizade, ensinamentos, incentivo e ajuda inestimável.

À Coordenação de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), pelo suporte dado neste trabalho. Também agradeço ao CNPq, à CAPES e à Universidade Federal de Alagoas (UFAL) por todo o suporte financeiro.

À minha esposa Caroline Falbo, por todo amor e paciência. Você é o amor da minha vida! A conclusão deste trabalho seria impossível sem a sua ajuda.

Aos meus pais, Raimundo Cordeiro e Cândida Damasceno, e às minha irmãs Helanne e Anne, pela torcida constante em todos os momentos e pela compreensão nos momentos de ausência.

Aos colegas da sala "LARCA 107" pelos inesquecíveis momentos de convivência. Em particular, ao amigo Daniel Leal Sousa por sempre repetir a frase "vai dar certo".

Aos amigos Elthon Ferreira e Paulo César Sales da Silva, por toda hospitalidade, amizade, risos, pratos de cuscuz e pelo apoio fundamental nos momentos finais do desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, a todos que nunca acreditaram que a finalização deste trabalho seria possível.

Resumo

Dispositivos de assistência ventricular (DAVs) são bombas mecânicas utilizadas para fornecer suporte ao sistema circulatório de pacientes com deficiência na função ventricular e que estão à espera de um transplante cardíaco. Sistemas de controle fisiológico vêm sendo utilizados para melhorar o desempenho de DAVs, principalmente em casos onde o suporte precisa ser realizado por um longo período de tempo (semanas ou meses). Neste trabalho, foi desenvolvido um sistema de controle fisiológico para ser aplicado a um DAV do tipo pulsátil com o objetivo de ajustar a pressão de ejeção deste dispositivo, a cada ciclo cardíaco, e manter o valor da pressão aórtica média em um valor de referência. Um algoritmo de detecção do batimento cardíaco, baseado em sinais de eletrocardiograma (ECG), é utilizado para que este sistema de controle opere em sincronia com o batimento cardíaco do paciente. Para testar o desempenho do sistema de controle proposto e avaliar a resposta cardiovascular sob assistência ventricular, serão utilizados modelos matemáticos do sistema cardiovascular pediátrico e de um DAV pediátrico do tipo pulsátil. Analisando os resultados por meio de simulação computacional, pôde-se concluir que o sistema de controle fisiológico proposto adequou a resposta cardiovascular às variações nos valores de referência, definidos de acordo com estado clínico do paciente.

Palavras chave: Dispositivo de assistência ventricular, modelagem, simulação computacional, sistema cardiovascular, sistema de controle fisiológico, eletrocardiograma.

Abstract

Ventricular assist devices (VADs) are mechanical pumps used to provide support to the circulatory system of patients with some ventricular dysfunction and that are waiting for a heart transplantation. When this support lasts for weeks or months, physiological control systems can improve this treatment by changing automatically the pump output in response to changes in the cardiovascular system. In this work, a physiological control system was developed to adjust the pump ejection pressure at each cardiac cycle to keep the mean aortic pressure at a specified reference value. A heart beat detection algorithm based on electrocardiogram signals (ECG) is used in such way the control system works in synchronization with the heart beat. Mathematical models of the pediatric cardiovascular system and of a specific pulsatile pediatric pump were used to evaluate the cardiovascular response under ventricular assistance. Computational simulation results were analyzed and one may conclude the synchronous physiological control system adapted the cardiovascular response to the changes in reference values, defined in accordance with the patient clinical status.

Keywords: Ventricular assist device, modeling, computational simulation, cardiovascular system, physiological control system, electrocardiogram.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Justificativa	1
1.2	Objetivos	5
1.3	Metodologia e organização do trabalho	5
2	Fisiologia do sistema cardiovascular humano	7
2.1	O ciclo cardíaco	7
2.1.1	Mecanismo de Frank-Starling	13
2.2	Mecanismo de controle da pressão arterial	14
2.3	Doenças cardiovasculares	16
2.3.1	Doenças cardíacas em pacientes pediátricos	18
2.3.2	Conclusão	20
3	Modelagem do sistema cardiovascular	21
3.1	Modelos de três dimensões - 3D	21
3.2	Modelos de uma dimensão - 1D	23
3.3	Modelos a parâmetros concentrados - 0D	26
3.3.1	Modelagem dos vasos sanguíneos - modelos Windkessel	30
3.3.2	Modelagem das válvulas cardíacas	32
3.3.3	Modelagem dos ventrículos	33
3.4	Modelo 0D do sistema cardiovascular humano	38
3.4.1	Modelo 0D do sistema cardiovascular pediátrico	42
3.5	Conclusão	50

4	Modelagem 0D do dispositivo pDAV InCor	52
4.1	Dispositivos de assistência ventricular	52
4.1.1	DAVs pediátricos	53
4.2	Modelo 0D do Thoratec® PVAD	56
4.3	Modelo 0D do pDAV InCor	58
4.4	Conclusão	67
5	Sistema de controle fisiológico síncrono aplicado a DAVs	68
5.1	Introdução	68
5.2	Utilização de um sinal de ECG como ativação da função elastância	70
5.2.1	Sincronismo entre a ejeção pDAV e a frequência cardíaca	74
5.3	Estrutura do controlador	76
5.3.1	Regras de segurança aplicadas ao SCFS	78
5.3.2	Sintonia dos parâmetros do controlador	79
5.4	Resultados de simulação	82
5.5	Conclusão	91
6	Conclusões e perspectivas de trabalhos futuros	92
	Referências bibliográficas	95

Lista de Tabelas

3.1	Parâmetros utilizados para a função $E(t)$ proposta por Lim <i>et al.</i> [46].	37
3.2	Fases do ciclo cardíaco.	41
3.3	Parâmetros do circuito elétrico análogo ao sistema cardiovascular pediátrico. . . .	45
5.1	Parâmetros do modelo dinâmico do sinal de ECG sintético.	72
5.2	Análise de desempenho da resposta temporal do SCP sob assistência do SCFS utilizando o índice ITSE.	87

Lista de Figuras

2.1	Representação esquemática do coração humano (Adaptado de Guyton <i>et al.</i> [18]).	8
2.2	Os dois estágios (sístole e diástole) e as quatro fases do ciclo cardíaco.	9
2.3	Fases e eventos do ciclo cardíaco que ocorrem no lado esquerdo do coração (Adaptado de Guyton <i>et al.</i> [18]).	10
2.4	Sinal de eletrocardiograma (ECG) durante o ciclo cardíaco.	11
2.5	Curva da relação pressão-volume que representa o mecanismo de Frank-Starling.	14
2.6	Indicação da localização dos baroreceptores na bifurcação das artérias carótidas e no arco aórtico (Adaptado de Iaizzo [19]).	16
3.1	Exemplo de construção de um modelo 3D da aorta com base em imagens médicas (adaptada de [29]); (A) Imagens obtidas por meio de exames clínicos, e.g., ressonância magnética; (B) contornos das paredes da aorta utilizados para a construção do modelo 3D; (C) geometria 3D com planos correspondentes a medidas específicas de fluxo sanguíneo.	23
3.2	(A) Forma genérica de um modelo 3D para uma artéria bifurcada. (B) Esquema representativo de um modelo 3D acoplado a um modelo 1D.	24
3.3	Forma genérica de um modelo 3D de um segmento de uma artéria.	24
3.4	Circuito elétrico análogo ao modelo 0D da equação (3.15).	29
3.5	Comparação entre o bombeamento de água utilizando câmaras de ar e o bombeamento do coração.	30
3.6	Modelo Windkessel de 2 elementos.	31
3.7	Modelo Windkessel de 3 elementos.	32
3.8	Modelo Windkessel de 4 elementos.	33
3.9	Circuito representativo do funcionamento de uma válvula cardíaca.	33

3.10	Função elastância normalizada no tempo e na amplitude que descreve a relação entre a pressão e o volume ventricular.	36
3.11	Relação entre as partes da função $E(t)$ definida por Lim <i>et al.</i> [46] e as fases do ciclo cardíaco.	36
3.12	Sobreposição das curvas $E(t)$ definidas por Simaan <i>et al.</i> [45] e por Lim <i>et al.</i> [46].	37
3.13	Diferentes curvas da função elastância para três diferentes condições variando-se 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 $E_{max} = 1$	38
3.14	Diferentes curvas da pressão na aorta para duas condições distintas de funcionamento do ventrículo esquerdo.	38
3.15	Metodologia de estimação paramétrica utilizada em modelos 0D para representação do SCH.	39
3.16	Analogia do coração humano (A), por meio de diagrama de blocos (B), com o circuito elétrico proposto por Simaan (C); (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.	40
3.17	Modelo do SCH de 5ª ordem utilizando modelo windkessel de 4 elementos para representação da circulação sistêmica (adaptado de [45]).	41
3.18	Circuito elétrico análogo ao sistema cardiovascular pediátrico.	42
3.19	Variáveis hemodinâmicas, obtidas por meio de simulação, que representam a dinâmica do lado esquerdo do coração (pressões no átrio e ventrículo esquerdo) e na aorta.	50
4.1	Modelos de DAVs pulsáteis fabricados no InCor.	53
4.2	DAV Berlin Heart EXCOR em dois tamanhos distintos dedicados a pacientes adultos e pediátrico: 80 e 10 mL.	55
4.3	Dispositivo pulsátil Thoratec® PVAD (imagem disponível em [66]).	56
4.4	Simulador hidráulico desenvolvido pelo laboratório de bioengenharia do InCor para simular o comportamento de parte da circulação sistêmica de pacientes adultos e para testar a dinâmica de DAVs.	57
4.5	Modelo 0D do Thoratec® PVAD de acordo com Hunsberger [51].	57

4.6	Modelo 0D do Thoratec® PVAD com o atuador pneumático (adaptado de [51]).	58
4.7	Dispositivo de assistência ventricular pulsátil - pDAV InCor.	59
4.8	(A) prótese valvular cardíaca biológica utilizada no pDAV; (B) próteses valvulares cardíacas biológica acopladas ao pDAV: nota-se a válvula de entrada com o sentido de abertura voltado para o interior do pDAV e a válvula de saída com o sentido de abertura para fora do pDAV.	59
4.9	Diagrama de blocos do pDAV utilizado no sistema hidráulico.	60
4.10	Ilustração dos instantes de enchimento e ejeção (T_{sis}) atribuídos ao DAV InCor.	60
4.11	Esquemático simplificado do atuador pneumático do pDAV.	60
4.12	Modelo 0D do atuador pneumático do pDAV.	61
4.13	Curva de pressão na câmara de ar do pDAV.	61
4.14	Teste estático realizado para modelagem do pDAV.	62
4.15	Imagem do sistema hidráulico desenvolvido pelo InCor e utilizado para testar e modelar dispositivo de assistência ventricular pediátrico pDAV.	63
4.16	(a) Modelo 0D, (b) esquemático simplificado do pDAV, cânulas e atuador pneumático.	64
4.17	Circuito elétrico análogo ao sistema cardiovascular pediátrico.	66
5.1	Perfil senoidal de velocidade de rotação aplicado a um DAV rotativo de acordo com a função elastância.	70
5.2	Comportamento da função elastância ($E(t)$) de acordo com a detecção de uma onda-R (<i>R-wave</i>) em um sinal sintético de ECG gerado pelo modelo dinâmico desenvolvido por Mesharry <i>et al.</i> [71].	72
5.3	Diagrama temporal indicando a detecção da onda-R no sinal de ECG ($\delta_R[k]$), o instante de ocorrência da detecção ($t_R[k]$) e o período do ciclo cardíaco ($T_c[k]$).	73
5.4	Diagrama de blocos ilustrativo do processo de detecção da onda-R e ativação da função elastância no SCP.	73
5.5	Um modelo híbrido da ativação da função elastância por meio da detecção da onda-R.	74
5.6	Detecção de onda-R do coração ($\delta_R[k]$), instante de ejeção do pDAV ($\delta_{pDAV}[k]$) e atraso de tempo utilizado para ativar a ejeção do pDAV InCor ($\lambda T_c[k]$).	75

5.7	Diagrama de blocos do SCFS proposto. A pressão arterial é utilizada por se tratar de uma variável hemodinâmica que pode ser facilmente mensurada e por ser um método conveniente para monitorar continuamente os paciente, utilizando-se equipamentos que são comumente utilizados em ambientes clínicos.	77
5.8	Representação da curva de pressão do atuador pneumático, em tempo contínuo, gerada de acordo com a saída do controlador, $P_e[k]$, e a pressão de enchimento $P_f[k]$	78
5.9	Resposta do SCP sob ação do SCFS utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 2ª ordem. (a) Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência. (b) Sinal de saída do controlador.	84
5.10	Resposta do SCP sob ação do SCFS utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 3ª ordem. (a) Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência. (b) Sinal de saída do controlador.	85
5.11	Resposta do SCP sob ação do SCFS utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 4ª ordem. (a) Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência. (b) Sinal de saída do controlador.	86
5.12	Resposta do SCP sob ação do SCFS utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do novo controlador de 4ª ordem. (a) Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência. (b) Sinal de saída do novo controlador de 4ª ordem.	88
5.13	Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 4ª ordem utilizando o método SQP.	88
5.14	Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 4ª ordem utilizando o algoritmo reflexivo da região de confiança.	89
5.15	Resposta do sistema cardiovascular pediátrico sob assistência do SCFS com alteração do valor do parâmetro $R_{sa,i}$. (a) $\overline{P_{sa,i}}$ comparado com $\overline{P_{sa,i}^*}$. (b) Variação do parâmetro R_{sp} entre 2,0 para 2,5 mmHg s/mL utilizando funções do tipo rampa. (c) Sinal em tempo contínuo da pressão arterial $P_{sa,i}(t)$. (d) Sinal de saída do novo controlador de 4ª ordem.	90

Capítulo 1

Introdução

Neste capítulo serão apresentados a justificativa para o desenvolvimento deste trabalho, o objetivo geral e os objetivos específicos e a seção de metodologia e organização do trabalho.

1.1 Justificativa

De acordo com dados obtidos no departamento de informática do sistema único de saúde do Brasil (DATASUS) [1], doenças relacionadas ao aparelho circulatório são as principais causas de morte no Brasil. Em 2013, foram 339.672 óbitos de um total de 1.210.474, representando aproximadamente 28% 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. Salim *et al.* [2] realizaram um estudo descritivo das taxas de mortalidade por doenças do aparelho circulatório e malformações do aparelho circulatório (MAC) em crianças e adolescentes no estado do Rio de Janeiro, Brasil, no período de 1996 a 2012. No período citado, ocorreram 115.728 óbitos de indivíduos menores de 18 anos no estado do Rio de Janeiro, 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 MAC. 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 [3]. Rossano *et al.* [4] demonstraram que aproximadamente 14 mil crianças são hospitalizadas anualmente por insuficiência cardíaca nos Estados Unidos e que a taxa de mortalidade desses pacientes é de 7%. Esses autores também observaram que pacientes pediátricos permanecem mais tempo na fila de espera por um transplante cardíaco do que os adultos, resultando em um aumento na taxa de mortalidade desses pacientes.

O transplante cardíaco ainda é a melhor solução no tratamento de pacientes em quadro grave de IC, sejam eles adultos ou pediátricos, mas a quantidade de órgãos disponíveis, principalmente os compatíveis com crianças de baixo peso e superfície corporal, permanece escassa, elevando a taxa de mortalidade dos pacientes devido ao elevado tempo na lista de espera [5]. Alternativamente, dispositivos de assistência ventricular (DAVs) vêm sendo utilizados para melhorar a qualidade de vida dos pacientes que se encontram na lista de espera até que um órgão esteja disponível e o transplante possa ser realizado. Um dispositivo de assistência ventricular é uma bomba mecânica conectada entre o coração e uma artéria para auxiliar a circulação sanguínea em casos onde o músculo cardíaco encontra-se debilitado. A crescente utilização desses dispositivos, aliada às dificuldades inerentes ao transplante cardíaco, transformaram essa prática em uma alternativa importante no tratamento da IC [6].

De acordo com Loor *et al.* [7], existem duas classes mais amplas utilizadas para classificar DAVs de acordo com seu princípio de funcionamento: dispositivos rotativos e pulsáteis. Dispositivos rotativos fornecem fluxo sanguíneo de maneira contínua e, quando funcionando com velocidades constantes de rotação, não propagam a pulsatilidade de grandezas como pressões e fluxos na saída do dispositivo. A principal preocupação em relação ao uso dessa classe de DAVs consiste em não permitir velocidades de rotação extremamente altas ou baixas. Para velocidades de rotação muito baixas, a pressão na aorta será alta o suficiente para permitir que haja um fluxo retrógrado pelo interior do DAV (fenômeno conhecido como regurgitação). No caso de velocidades muito elevadas, o dispositivo poderá gerar uma pressão de sucção no interior do ventrículo ocasionando danos à parede ventricular.

Dispositivos de assistência ventricular pulsáteis, assim como os rotativos, consistem basicamente de uma bomba e de cânulas de entrada e saída. Se o acionamento desse tipo de dispositivo é realizado por meio de um atuador pneumático, ele é basicamente constituído por duas câmaras rígidas, sendo uma câmara de ar e outra câmara de sangue, separadas por uma membrana impermeável. Durante parte de seu ciclo de funcionamento, a câmara de sangue possui baixas

pressões, o que permite o seu enchimento por meio da cânula de entrada. Com a fase de enchimento encerrada, o mecanismo de acionamento pneumático pressuriza a câmara de ar, o que gera um deslocamento da membrana e eleva a pressão no interior da câmara sanguínea. Esse processo permite a ejeção do volume sanguíneo no interior da câmara sanguínea através da cânula de saída. Dispositivos pulsáteis também podem ser acionados de forma eletromagnética com retorno por mola, como no dispositivo Novacor LVAS N100 PC (Novacor Division, World Heart Corp., Oakland, CA) [8].

Modelos computacionais para DAVs, com diferentes complexidades, têm sido utilizados para auxiliar médicos e especialistas a compreender melhor o funcionamento e a interação desses dispositivos com o sistema cardiovascular humano (SCH). Modelos a parâmetros concentrados (0D) continuam sendo amplamente utilizados, uma vez que são menos complexos (geralmente descritos por um conjunto de equações diferenciais) e fornecem informações precisas e suficientes sobre importantes variáveis hemodinâmicas (e.g, fluxo sanguíneo, volumes e pressões). Shi *et al.* [9] realizaram uma excelente revisão de vários modelos do SCH, onde enfatizaram que não existe um modelo ótimo do SCH que seja adequado a todos os estudos. Os autores argumentam que cada modelo deve ser desenvolvido e destinado a um estudo específico e, por isso, possuem estruturas, parâmetros e complexidades diferentes. Modelos mais complexos não são, necessariamente, mais completos do que modelos mais simples, os quais podem apresentar características hemodinâmicas que não se fazem presentes em modelos mais complexos (e.g., interação ventricular descrita por Maughan *et al.* [10]).

Além dos modelos computacionais, simuladores hidráulicos também são utilizados para testar o funcionamento dos DAVs e sua interação com o sistema cardiovascular. Tais simuladores são representações *in vitro* da circulação sanguínea, capazes de representar importantes características fisiológicas do SCH. Embora esses simuladores não consigam reproduzir perfeitamente o comportamento do SCH, excelentes resultados sobre a interação entre DAVs e pacientes pediátricos podem ser alcançados.

O controle de DAVs é um dos objetivos mais importantes quando se trata de prolongar o tempo de tratamento de pacientes que estão na fila de transplante à espera de um coração. Várias técnicas de controle, invasivas e não invasivas, vêm sendo desenvolvidas para controlar fisiologicamente o funcionamento desses dispositivos e de maneira adaptativa, de acordo com o quadro clínico de cada paciente e evitando situações não desejadas que coloquem em risco a vida dos

indivíduos [11]. Estudos de técnicas de controle podem ser realizados em modelos computacionais ou simuladores hidráulicos sem que haja a necessidade de intervenção cirúrgica em animais ou seres humanos. A tarefa de controlar um dispositivo mecânico que interage com o corpo humano, além de ser uma tarefa de grande responsabilidade por fatores que colocam em risco a vida dos pacientes, consiste em um procedimento muito complexo uma vez que o próprio SCH possui mecanismos de compensação que regulam o seu funcionamento.

Um sistema de controle aplicado a DAVs desenvolvido para trabalhar de maneira fisiológica, deve ser capaz de alterar o funcionamento do dispositivo aumentando ou diminuindo a quantidade de fluxo sanguíneo fornecida pelo dispositivo, de modo a compensar as necessidades fisiológicas do paciente. Essa característica é crucial para aumentar o tempo de sobrevivência de um paciente assistido por um DAV [12].

Comparados com os dispositivos pulsáteis, os DAVs rotativos têm como vantagens o fato de serem mais compactos, a ausência de válvulas cardíacas na entrada e na saída e menor consumo de energia. O controle de dispositivos rotativos é realizado de maneira mais intuitiva, uma vez que o controle de velocidade de motores elétricos é uma técnica já bastante consolidada. Entretanto, grande parte dos DAVs rotativos são projetados para funcionar com velocidades de rotação constantes produzindo assim um fluxo sanguíneo sem pulsatilidade [13]. De acordo com Undar [14], a pulsatilidade do fluxo sanguíneo possui o importante efeito fisiológico de realizar a circulação nos menores vasos sanguíneos e até mesmo em nível celular. Dessa maneira, a velocidade de rotação de DAVs rotativos deve ser alterada de acordo com a duração do ciclo cardíaco [15].

Amacher *et al.* [16], classificaram o tipo de controle desses dispositivos em dois grandes grupos:

- **Controle de baixo nível:** Sistema de controle desenvolvido para controlar componentes específicos do DAV (e.g, tensões, correntes, velocidade de rotação, pressões de ejeção), sem se preocupar em como essas variáveis influenciam o SCH.
- **Controle de alto nível:** Sistema de controle desenvolvido para realizar a interação do DAV com o SCH e assim manter bons níveis fisiológicos para determinadas variáveis hemodinâmicas.

Para desenvolver sistemas de controle classificados como de alto nível, variáveis hemodinâmicas precisam ser obtidas diretamente dos paciente ou estimadas para serem comparadas com

referências previamente definidas por especialistas da área. Nesse contexto, os dois maiores desafios encontrados no desenvolvimento de controladores aplicados a DAVs e que respeitem as condições fisiológicas do paciente são: (i) que sensores estarão disponíveis para que se possa analisar as variáveis hemodinâmicas de interesse; e (ii) o projeto da técnica de controle que deverá ajustar o funcionamento do DAV de acordo com os valores obtidos ou estimados das variáveis hemodinâmicas e das referências estabelecidas [17].

1.2 Objetivos

O objetivo neste trabalho é desenvolver um sistema de controle fisiológico em malha fechada que seja capaz de ajustar a pressão de ejeção de um DAV pediátrico (pDAV) do tipo pulsátil em sincronia com o funcionamento do coração nativo e de acordo com a condição clínica do paciente sob suporte ventricular, para manter o valor médio da pressão arterial em um valor de referência.

Para alcançar este objetivo, serão realizadas as seguintes etapas:

1. avaliar o desempenho de um modelo a parâmetros concentrados do sistema cardiovascular pediátrico (SCP) que seja capaz de simular um paciente com insuficiência cardíaca;
2. identificar a estrutura de um modelo 0D para pDAV e estimar os parâmetros desse modelo;
3. acoplar o modelo matemático do pDAV ao modelo do SCP (SCP+pDAV);
4. utilizar um algoritmo de detecção do batimento cardíaco e utilizar sinais sintéticos de eletrocardiograma (ECG) para governar o funcionamento do modelo acoplado;
5. desenvolver um sistema de controle em malha fechada que opere em sincronia com o batimento cardíaco do paciente e que seja capaz de manter o valor médio da pressão arterial em níveis pré-determinados por especialistas;
6. analisar o desempenho do sistema de controle proposto aplicado ao modelo SCP+pDAV.

1.3 Metodologia e organização do trabalho

No capítulo 2, uma revisão sobre os principais tópicos da fisiologia do sistema cardiovascular humano será apresentada. Esse capítulo servirá como base para o restante deste trabalho, uma vez

que nele são apresentados os termos necessários para uma boa compreensão do conteúdo.

O capítulo 3 contém comentários sobre os diversos níveis de modelagem utilizados no estudo do SCH. A escolha por modelos a parâmetros concentrados (0D) é explicitada e uma extensa discussão sobre a função elastância, utilizada para modelagem do comportamento dinâmico do ventrículo, é apresentada. Um modelo 0D para pacientes pediátricos disponível na literatura, e baseado na modelagem do ventrículo cardíaco por meio da função elastância, será descrito. Trata-se de um modelo composto pelos dois lados do coração (dois átrios e dois ventrículos) capaz de representar variáveis de uma criança com aproximadamente seis meses de vida.

No capítulo 4, uma revisão sobre alguns modelos de DAVs do tipo pulsátil será apresentada, incluindo um dispositivo desenvolvido no Brasil e que é direcionado para pacientes pediátricos (pDAV InCor). Um modelo 0D deste DAV será descrito neste capítulo com auxílio de um simulador hidráulico do sistema cardiovascular pediátrico, o qual é composto por um reservatório atrial (aberto) e um reservatório aórtico (fechado), além de uma resistência mecânica para simular o efeito da resistência sistêmica. Este modelo 0D será acoplado ao modelo 0D do SCP descrito no capítulo anterior (SCP+pDAV).

No capítulo 5, será realizada a adição de sinais sintéticos de ECG ao modelo do SCP para governar o mecanismo de contração dos ventrículos. Um algoritmo de detecção de batimentos cardíacos (ondas-R) será utilizado para sincronizar a ejeção do pDAV com o batimento cardíaco, caracterizando um modo de funcionamento síncrono. Em seguida, será apresentado o sistema de controle fisiológico desenvolvido neste trabalho. Seu desempenho será avaliado por meio de simulações computacionais utilizando modelo SCP+pDAV descrito nos capítulos anteriores.

No capítulo 6 são apresentados os comentários finais sobre esta tese e no capítulo 7 serão apresentadas as perspectivas para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Fisiologia do sistema cardiovascular humano

As estruturas principais do sistema cardiovascular humano e suas funcionalidades serão apresentadas a seguir, bem como os conceitos básicos sobre a fisiologia desse complexo sistema composto basicamente de três estruturas principais: o coração, os vasos sanguíneos e o sangue.

2.1 O ciclo cardíaco

A função do SCH é fornecer condições adequadas a todas as partes do corpo humano realizando o transporte de nutrientes, hormônios, a excreção de resíduos dentre outras funções. Para isso, este sistema conta com uma vasta rede de vasos sanguíneos e com o coração, que atua como uma bomba para garantir bons níveis de fluxo e pressão em todo o sistema.

Os grandes vasos sanguíneos, como a aorta ou a artéria pulmonar, bifurcam-se várias vezes em vasos cada vez menores até formarem os vasos conhecidos como capilares. Os grandes vasos possuem paredes mais elásticas do que as paredes dos vasos menores, que são mais musculares e possuem paredes mais espessas. Por esse motivo, a resistência oferecida pelos vasos menores é maior do que a resistência oferecida pelos grandes vasos.

O coração é dividido ao meio por uma parede muscular interna denominada septo. Cada lado do coração (direito e esquerdo) é composto por duas câmaras denominadas de átrio (câmara superior) e ventrículo (câmara inferior) que são interligadas por válvulas cardíacas. Os átrios são as

vias de entrada do sangue no coração. Após ser acumulado nos átrios, o sangue é bombeado para os ventrículos que são os responsáveis por bombear o sangue para fora do coração, direcionando o fluxo sanguíneo ou em direção aos pulmões (lado direito do coração), através da circulação pulmonar, ou em direção à aorta (lado esquerdo do coração) e em seguida ao restante do corpo humano através da circulação sistêmica (Fig. 2.1).

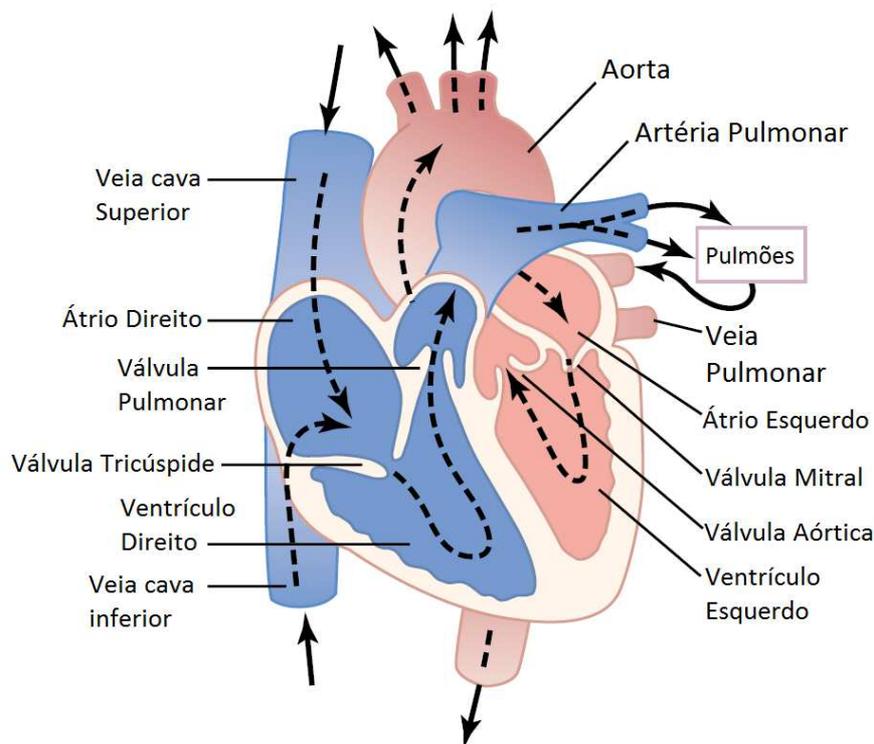


Figura 2.1: Representação esquemática do coração humano (Adaptado de Guyton *et al.* [18]).

Após fluir por todas as partes do corpo humano, o sangue retorna ao interior do coração pelo átrio direito e passa pela válvula tricúspide para o ventrículo direito que bombeia o sangue através da válvula pulmonar em direção à artéria pulmonar, fazendo com que o sangue chegue até os pulmões, onde ocorrem as trocas gasosas. O sangue, agora repleto de oxigênio, retorna para o átrio esquerdo do coração, encerrando assim o que conhecemos como circulação pulmonar. O átrio esquerdo comunica-se com o ventrículo esquerdo (VE) pela válvula mitral. Esse ventrículo bombeia o sangue através da válvula aórtica para a aorta, onde inicia-se a circulação sistêmica. A partir da aorta, o sangue segue em direção a todas as partes do corpo até retornar novamente ao átrio direito. O fluxo sanguíneo que retorna ao coração em cada minuto é chamado de *retorno venoso* e, em condições normais, deve ser igual ao fluxo sanguíneo que sai do coração em cada

minuto, o qual é chamado de *débito cardíaco*.

A sucessão de contrações rítmicas e contínuas no músculo cardíaco, conhecidas como batimentos cardíacos, tem origem no chamado nó sinoatrial, localizado na parte superior do átrio direito. Devido à localização desse nó, esses impulsos elétricos ocorrem primeiramente nos átrios e demoram aproximadamente 0,1 segundos até chegarem aos ventrículos, tempo suficiente para gerar uma contração antecipada nos átrios que auxilia o enchimento dos ventrículos antes que a válvula átrio-ventricular interrompa o fluxo sanguíneo entre as duas câmaras. Devido a isso, os átrios são normalmente conhecidos como bombas primárias para os ventrículos [18].

Os eventos citados ocorrem repetidamente a cada batimento cardíaco e o intervalo de tempo entre dois eventos consecutivos é denominado de ciclo cardíaco. Este ciclo é composto por um estágio de relaxamento chamado diástole, durante o qual o coração se enche de sangue, e um estágio de contração muscular chamado sístole, caracterizado pela saída de sangue do coração (Fig. 2.2). O ciclo cardíaco ocorre em ambos os lados do coração, com diferença apenas nos níveis de fluxo e de pressão em cada cavidade. Por esse motivo, a partir de agora serão apresentados apenas os eventos que ocorrem no lado esquerdo.

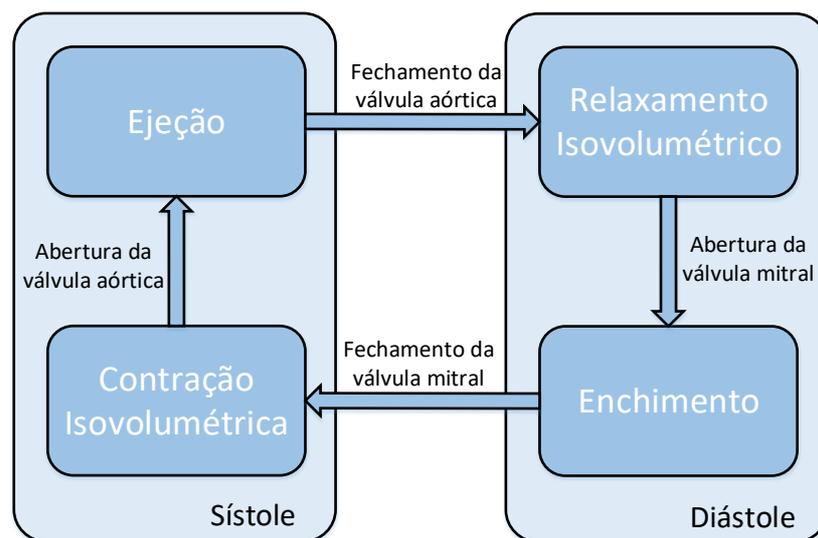


Figura 2.2: Os dois estágios (sístole e diástole) e as quatro fases do ciclo cardíaco.

A estágio da diástole inicia-se com um 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). A pressão e o volume sanguíneo no interior dos

átrios são altos o suficiente para forçar a abertura da válvula mitral, iniciando-se assim a fase de enchimento do VE. 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 a pressão no interior do VE, ocasionando o fechamento da válvula mitral (fase de contração isovolumétrica). Com o 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 sanguíneo bombeado pelo VE.

Ao término da ejeção, um leve fluxo retrógrado da aorta em direção ao VE 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. Este fenômeno é denominado de nó dicrótico e pode ser visualizado na Figura 2.3.

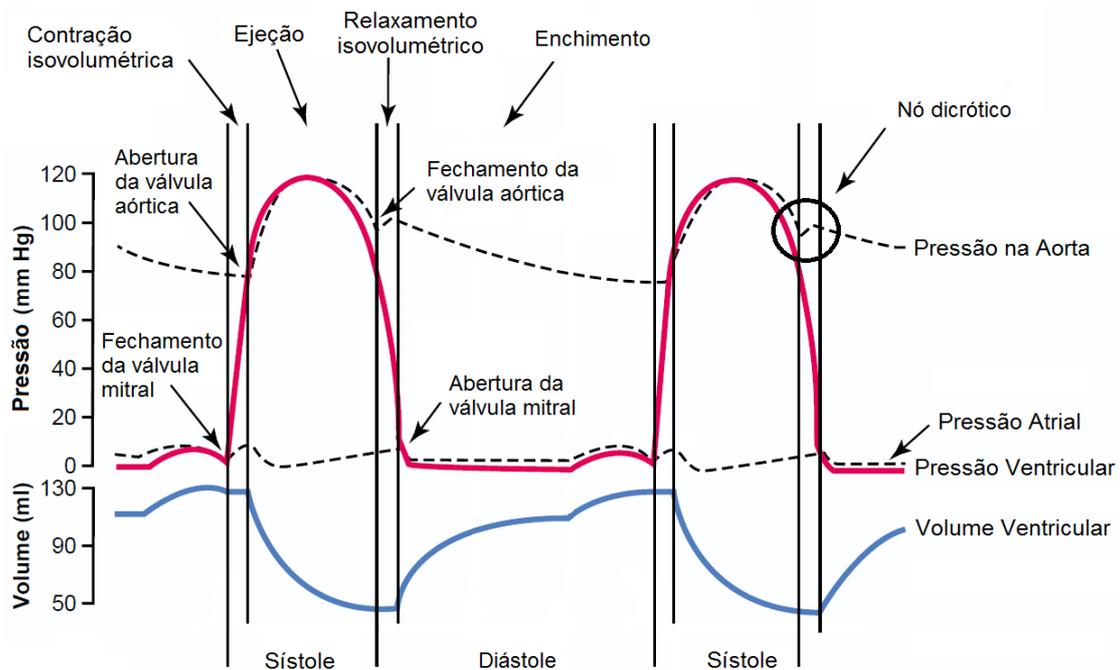


Figura 2.3: Fases e eventos do ciclo cardíaco que ocorrem no lado esquerdo do coração (Adaptado de Guyton *et al.* [18]).

O funcionamento normal desse sistema ocorre em função do sistema especial de geração de impulsos elétricos que, quando passam por todo o coração, espalham uma pequena porção dessa

corrente elétrica pela superfície do corpo. Esse sinal elétrico, conhecido como eletrocardiograma (ECG), pode ser obtido por meio de eletrodos e é composto de cinco ondas: uma onda P, um conjunto de três ondas que juntas são chamadas de complexo QRS, e por uma 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 encerra-se até o fim da onda T (Fig. 2.4).

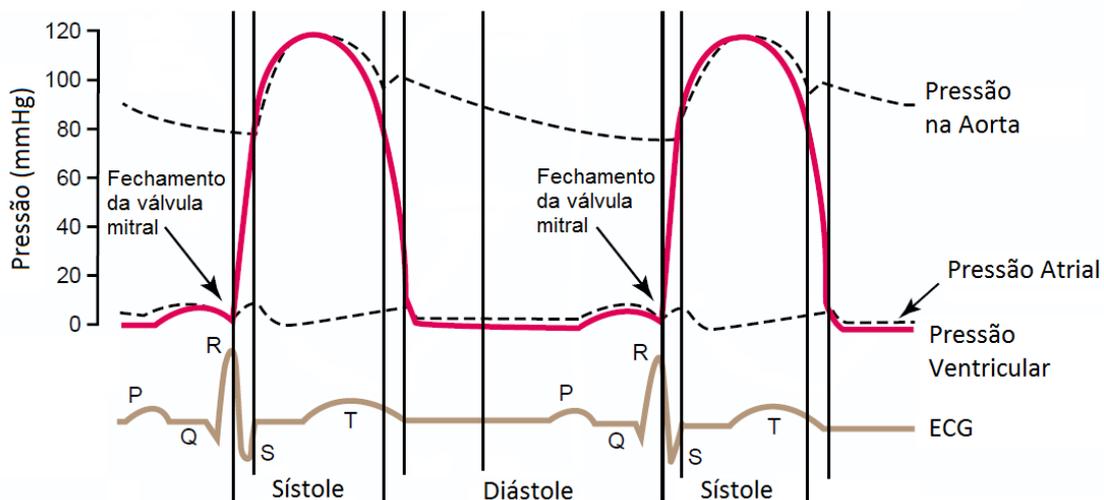


Figura 2.4: Sinal de eletrocardiograma (ECG) durante o ciclo cardíaco.

A frequência cardíaca pode ser facilmente determinada utilizando-se um sinal de ECG, 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) duas ondas R consecutivas. Do sinal de ECG mostrado na Figura 2.4 também podemos extrair alguns fenômenos importantes que ocorrem durante um ciclo cardíaco, como por exemplo o fechamento e abertura das válvulas cardíacas ou início e término da fases do ciclo cardíaco [18].

Outros dois conceitos que merecem atenção, com relação ao funcionamento do coração, são a pré-carga e a 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 medir o tamanho dessas fibras em tempo real. Tratando-se da pré-carga cardíaca, e assumindo que é impossível medir esse comprimento durante o funcionamento normal 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 [18]. Uma vez que esse trabalho

trata do sistema circulatório humano, todas as vezes que os termos pré-carga e pós-carga forem utilizados fica subentendido que se faz referência à pré-carga e à pós-carga cardíaca.

Percebe-se um aumento na pré-carga sempre que houver um aumento do retorno venoso, pois as células da parede do VE 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 a PDF for diminuída, uma vez que teremos 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, podemos citar as resistências vasculares periféricas, a resistência que o volume precisa vencer para passar do ventrículo esquerdo para a aorta e o volume de sangue presente na aorta antes mesmo da ejeção ventricular.

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 VE leva a um acúmulo de sangue no átrio esquerdo (elevação da pré-carga do VE), 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 VE 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.

2.1.1 Mecanismo de Frank-Starling

De acordo com os conceitos de pré-carga e pós-carga comentados na seção anterior, sabemos que variações no retorno venoso ou na PDF do ventrículo esquerdo alteram a resposta cardíaca. Esta habilidade do coração em auto-ajustar sua saída em face a essas alterações é conhecida como *Mecanismo de Frank-Starling* em homenagem a Otto Frank and Ernest Starling, dois fisiologistas que perceberam esse comportamento. De acordo com esse mecanismo, quanto maior a quantidade de sangue que entra nos ventrículos, maior será o alongamento das fibras musculares. Consequentemente, a força de contração será maior e irá provocar um aumento na quantidade de sangue ejetada pelo mesmo ventrículo, respeitando os limites fisiológicos do músculos cardíaco [18].

Uma maneira de expressar o mecanismo de Frank-Starling é utilizar um gráfico que mostre a relação entre a pré-carga e o débito sistólico (Fig. 2.5). Como podemos perceber por meio dessa figura, não existe apenas uma única curva que descreve o funcionamento desse mecanismo. Nessa figura, a curva tracejada indica uma condição normal, mas várias curvas de Frank-Starling podem ser desenhadas, sendo todas dependentes da contratilidade do músculo cardíaco. Quanto maior for a pressão diastólica experimentada pelo ventrículo, maior será o débito sistólico, respeitando-se as capacidade de contratilidade do músculo cardíaco.

Se a contratilidade for diminuída, a curva de Frank-Starling é deslocada para baixo e para direita, o que implica em uma diminuição do débito sistólico e um aumento da PDF e do volume residual no interior do ventrículo após a fase de ejeção. Esse é um dois fenômenos mais comuns em casos de insuficiência cardíaca, doença que será abordada na próxima seção. Em contrapartida, em casos onde a contratilidade é aumentada, a curva de Frank-Starling é deslocada para cima e para a esquerda, aumentando o débito sistólico e diminuindo a PDF. Isso pode ser percebido nos corações de atletas, onde o músculo cardíaco sofre hipertrofia, um fenômeno fisiológico que aumenta o tamanho das células musculares em resposta a estímulos gerados pelo exercício físico. Nesses casos, a parede ventricular se torna mais espessa e a força de contração do músculo é aumentada substancialmente, diminuindo inclusive a frequência cardíaca desses indivíduos, uma

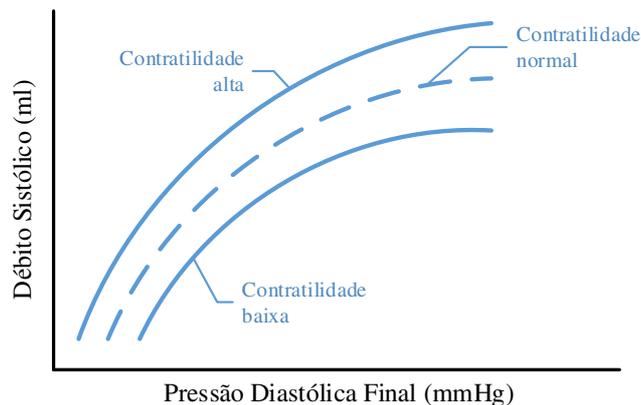


Figura 2.5: Curva da relação pressão-volume que representa o mecanismo de Frank-Starling.

vez que poucos batimentos conseguem manter um bom débito sistólico.

A frequência cardíaca também pode afetar consideravelmente a resposta cardíaca pois está diretamente relacionada à duração da sístole e da diástole. Um aumento da frequência cardíaca diminui o tempo de contração do músculo cardíaco e, conseqüentemente, a força envolvida nesse processo; além de diminuir o tempo de enchimento ventricular e a pré-carga e o volume de ejeção.

2.2 Mecanismo de controle da pressão arterial

O controle do bombeamento do coração é realizado pelo sistema nervoso autônomo, por meio do sistema nervoso simpático, que pode elevar o débito cardíaco aumentando a frequência cardíaca e/ou aumentando a força de contração dos ventrículos, e do sistema nervoso parassimpático, que pode diminuir o débito cardíaco reduzindo a frequência cardíaca e/ou a força de contração. Dessa maneira, o sistema nervoso autônomo controla quase que inteiramente a circulação humana. Fibras nervosas partem da medula espinhal e são conectadas aos vasos sanguíneos, sendo responsáveis por aumentar a resistência desses vasos por meio da diminuição do volume sanguíneo em seu interior, fenômeno chamado de vasoconstrição [18]. Para isso, três alterações fisiológicas principais ocorrem no sistema cardiovascular:

1. Quase todas as arteríolas sofrem vasoconstrição, o que eleva a resistência da circulação sistêmica e eleva a pressão arterial.

2. As artérias passam por um processo fortíssimo de vasoconstrição, deslocando mais sangue para o coração e elevando o volume sanguíneo nos átrios e nos ventrículos. De acordo com o mecanismo de Frank-Starling, o coração irá bombear uma quantidade maior de sangue elevando a pressão arterial.
3. Ocorre uma elevação da frequência do batimento cardíaco, fazendo com que o coração seja capaz de bombear um volume sanguíneo quase que duas vezes maior do que em situações normais, o que também contribui para um aumento na pressão arterial.

De todos os mecanismos do sistema nervoso autônomo responsáveis pelo controle da pressão arterial, o mais importante é o fenômeno conhecido como mecanismo de barorreflexo. Terminações nervosas sensíveis a alterações no diâmetro arterial encontram-se localizadas em vários locais estratégicos, como na cavidade torácica e no pescoço. Esses nervos agrupados são comumente conhecidos como baroreceptores e estão localizados principalmente no arco aórtico e no interior das artérias carótidas, região também conhecida como seio carótido (Fig. 2.6). Basicamente, este mecanismo funciona como um sensor de estiramento (ou de contração) da parede das artérias. Quando os baroreceptores detectam um aumento na pressão arterial média, ocorre uma diminuição dos estímulos do sistema nervoso simpático, acompanhado de um aumento de estímulo do sistema parassimpático. O contrário ocorre quando há uma diminuição da pressão arterial média [19]. Em outras palavras, o barorreflexo se comporta como um sistema de controle se opondo a elevações ou a diminuições da pressão arterial.

Além do controle da pressão arterial realizado pelo sistema nervoso, o corpo humano também conta com outro importante mecanismo para regular a pressão arterial que depende do bom funcionamento dos rins. Quando o ser humano ingere uma quantidade elevada de líquidos, a pressão arterial sobe instantaneamente. Essa ingestão possui um efeito direto e imediato nos rins que imediatamente iniciam o processo de excreção de líquidos através da urina, fazendo com a pressão retorne para valores mais baixos.

Quando uma pessoa possui uma pressão arterial média maior do que valores aceitáveis (i.e., valor médio acima de 110mmHg¹, pressões diastólicas maiores do que 90mmHg ou pressões sistólicas maiores do que 135mmHg), pode-se dizer que esta pessoa está com um quadro de hiper-

¹A unidade de pressão mmHg (milímetros de mercúrio), embora não seja uma unidade padrão de pressão do sistema internacional (SI), é amplamente utilizada na medicina. A pressão de 1 mmHg é equivalente a aproximadamente $1,3332 \times 10^{-3}$ bar.

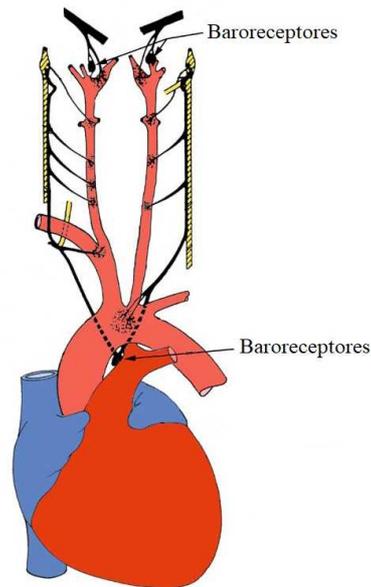


Figura 2.6: Indicação da localização dos barorreceptores na bifurcação das artérias carótidas e no arco aórtico (Adaptado de Iaizzo [19]).

tensão. Em casos mais graves de hipertensão, a pressão arterial média pode chegar até 170mmHg, com pressões diastólicas acima de 150mmHg e pressões sistólicas acima de 250mmHg. Essa elevação nos valores de pressão pode ser causada pelo mau funcionamento dos rins, que não conseguindo excretar a quantidade adequada e necessária de líquidos, permitem que um volume extra permaneça no corpo, elevando a pressão arterial.

2.3 Doenças cardiovasculares

Como citado anteriormente, 28% das mortes registradas no Brasil em 2013 foram causadas por doenças relacionadas ao aparelho circulatório, destacando-se as doenças isquêmicas do coração e a Insuficiência Cardíaca [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. Essas artérias espalham-se pela superfície externa do músculo cardíaco e bifurcam-se em artérias menores que penetram o coração para irrigar o órgão.

As artérias coronárias podem sofrer estreitamento devido a aterosclerose, que é o processo de formação de placas de gordura no interior da artéria. Essas placas dificultam a passagem de

sangue através dos vasos, reduzindo o fluxo sanguíneo que irriga o coração, condição conhecida como isquemia. 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 IC. Em casos ainda mais extremos, o fluxo sanguíneo nas 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 [18].

Outra grave doença cardíaca, e talvez a mais importante a ser estudada devido ao alto índice de mortalidade, é a chamada insuficiência cardíaca. Basicamente, ela é resultado de uma diminuição da contratilidade, geralmente causada pela diminuição do fluxo sanguíneo coronariano, como comentado anteriormente.

Uma grave diminuição no débito sistólico do ventrículo leva ao acúmulo de sangue nos pulmões (congestionamento) e ao posterior aparecimento de edemas em outras partes do corpo como nos pés, tornozelos, pernas ou abdômen. Quando esse ventrículo está muito debilitado, o sangue oriundo dos pulmões não consegue ser ejetado para a aorta e, através de um mecanismo de compensação natural do corpo humano, parte do fluido presente no sangue é armazenado nos tecidos pulmonares. Por outro lado, se a funcionalidade do ventrículo direito está comprometida, um processo semelhante causa um acúmulo excessivo de sangue nas veias e nos órgãos periféricos, ocasionando o surgimento dos mesmos edemas citados anteriormente. Esse grau de insuficiência é conhecido como Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), tendo como principal sintoma um constante estado de cansaço decorrente da dificuldade de respirar por causa do acúmulo de líquido nos pulmões. A maioria dos pacientes que sofrem de ICC chegam a óbito por disfunção pulmonar. A ausência de tratamento adequado para essa doença faz com que outros órgãos progressivamente tenham o seu funcionamento comprometido resultando em uma condição conhecida como falência múltipla dos órgãos [20].

Como outras possíveis causas para o surgimento da insuficiência cardíaca temos o mau funcionamento de válvulas cardíacas ou a ocorrência de cardiomiopatias, que são inflamações do coração e que causam um aumento de tamanho no músculo cardíaco, comprometendo sua capacidade de bombeamento. Quando alguma válvula cardíaca não funciona adequadamente, seja por estenose ou por mau fechamento, tem-se a necessidade de intervenção cirúrgica para substituição

dessa válvula. Infecções virais ou o abuso de substâncias como drogas e álcool podem ser algumas causas para o desenvolvimento de cardiomiopatias, que podem ocorrer de 3 formas: dilatação do coração, rigidez da musculatura cardíaca prejudicando a fase de enchimento; ou hipertrofia do músculo cardíaco e/ou do septo obstruindo parte do fluxo sanguíneo.

Existem vários tratamentos para a ICC que são geralmente combinados com o uso de medicamentos e com uma mudança brusca no estilo de vida com a inclusão da prática regular de exercícios físicos e por meio de dietas que reduzam a quantidade principalmente de sódio e de colesterol. O principal papel dos medicamentos no tratamento inicial da insuficiência cardíaca, especificamente dos vasodilatadores, é a diminuição da pós-carga enfrentada pelo ventrículo esquerdo para tentar aliviar a carga de trabalho do coração. Entretanto, o tratamento depende da condição específica de cada paciente, seja para elevar as pressões sanguíneas ou para regularizar a frequência cardíaca.

Para pacientes em quadro grave de IC, o transplante cardíaco ainda é a melhor solução. Entretanto, o paciente precisa ter condições mínimas para enfrentar o processo cirúrgico necessário, uma vez que trata-se de um processo extremamente invasivo e com o período pós-operatório bastante delicado. Pacientes à espera de doadores e que não possuem tais condições mínimas não serão submetidos ao transplante cardíaco, uma vez que o processo é irreversível e a quantidade de doares é muito pequena [6]. Tais pacientes serão excluídos da fila de espera e só retornarão em caso de melhora no quadro clínico. Outros fatores que influenciam o posicionamento e até mesmo a permanência de pacientes da lista de espera pelo transplante cardíaco são: doenças graves no fígado, nos pulmões e/ou nos rins, câncer, algumas infecções como tuberculose ou HIV, idade avançada, pacientes fumantes, etc [21]. Caso o paciente possua condições mínimas para realizar o transplante, ele permanece na lista de espera.

2.3.1 Doenças cardíacas em pacientes pediátricos

A taxa de mortalidade infantil no Brasil vem diminuindo ao longo das décadas, mas continua alta se comparada à de países desenvolvidos. Grande parte dessas mortes ainda está diretamente relacionada à realidade social e sanitária do país, principalmente no que diz respeito às ações dos serviços públicos de saúde. As principais causas de mortalidade neonatal no Brasil são asfixia intrauterina/intraparto e baixo peso ao nascer/prematuridade, enquanto que nos países desenvolvidos

as principais causas de morte, no período neonatal, são a prematuridade extrema e a malformação congênita. Em segundo lugar, ainda no cenário brasileiro, encontram-se as mortes causadas por malformações congênitas, especialmente as cardiopatias. Em [22], Brum *et al.* avaliaram as causas de morte de crianças menores de um ano no município de Novo Hamburgo, no interior do estado do Rio Grande do Sul, Brasil, entre os anos de 2007 a 2010. Foram registrados 157 óbitos, sendo que a taxa de mortalidade foi de 13,1 óbitos/1.000 nascimentos nesse período. Por meio desse estudo foi possível concluir que a principal causa de mortalidade infantil foi cardiovascular (13,4%), o que demonstrou uma atenção primária em saúde pouco organizada e com pré-natal de baixa qualidade.

Esse cenário parece se repetir em todos os países ao redor do mundo, inclusive nos países mais desenvolvidos. Em 2014, Kirk *et al.* [23] publicaram as diretrizes para a conduta de pacientes pediátricos com insuficiência cardíaca, enfatizando as poucas tentativas direcionadas ao tratamento de crianças com IC. Rossano *et al.* [4] analisaram a base de dados KID (do inglês Kids' Inpatient Database), desenvolvida pelo projeto norte-americano HCUP (do inglês Healthcare Cost and Utilization Project). Eles constataram que pacientes pediátricos com IC enfrentam longos períodos de internação e altos índices de mortalidade.

Na Austrália, um estudo realizado pelo projeto NACCS (National Australian Childhood Cardiomyopathy Study) mostrou que 26% dos pacientes pediátricos recém diagnosticados com cardiomiopatia dilatada precisarão passar por transplante cardíaco ou acabarão indo a óbito [24].

O grupo de pesquisa chamado PHN (Pediatric Heart Network) é um grupo de hospitais da América do Norte que realiza pesquisas em crianças com doenças cardíacas congênitas ou adquiridas. Um dos estudos realizados pelos pesquisadores desse grupo identificou características-chaves que predizem a progressão de cardiomiopatias crônicas e estáveis em crianças [25]. Nesse estudo, a análise de variáveis hemodinâmicas como dimensões físicas do ventrículo esquerdo, débito sistólico, idade e função diastólica conseguem prever a evolução da doença.

Vale ressaltar que apesar dos inúmeros e importantes avanços com relação ao procedimento de transplantes cardíacos, principalmente em relação à utilização dos órgãos disponíveis, a mortalidade de pacientes na lista de espera ou pós-transplantados ainda permanece alta [26].

2.3.2 Conclusão

Neste capítulo, uma revisão da fisiologia do SCH foi apresentada com o intuito de oferecer uma visão geral desse assunto e auxiliar os leitores que possuem pouco ou nenhum conhecimento sobre essa área. Os principais termos técnicos, bem como as principais variáveis que fazem parte deste trabalho, foram definidos neste capítulo. Algumas doenças cardíacas foram comentadas, dando ênfase à insuficiência cardíaca. Dados relacionados a doenças cardíacas em pacientes pediátricos foram apresentados com o intuito de destacar a importância de novos tratamentos para esse grupo de pacientes. O próximo capítulo será destinado à modelagem do sistema cardiovascular pediátrico utilizando modelos 0D que possuem sua estrutura baseada em circuitos elétricos análogos e que utilizam a modelagem conhecida como windkessel.

Capítulo 3

Modelagem do sistema cardiovascular

Neste capítulo, a modelagem do sistema cardiovascular será abordada com ênfase em modelos 0D obtidos por meio da simplificação de modelos mais complexos. Será apresentado um modelo do sistema cardiovascular pediátrico, o qual será utilizado no restante deste trabalho.

3.1 Modelos de três dimensões - 3D

O funcionamento do sistema cardiovascular envolve complexas interações com todo o corpo humano e é dependente de vários processos fisiológicos. A simulação computacional desse sistema possui enorme importância para a compreensão do seu funcionamento, bem como para a predição e o diagnóstico em situações patológicas. Entretanto, a modelagem do SCH consiste em uma tarefa desafiadora para os pesquisadores, principalmente com relação à sua complexidade. Fenômenos globais e locais do sistema cardiovascular devem ser considerados separadamente para que diferentes modelos sejam escolhidos apropriadamente.

Para lidar com essa diversidade de complexidades, pode-se utilizar o que chamamos de modelagem geométrica multi-nível, que consiste em uma descrição hierárquica de diferentes partes do SCH com diferentes níveis de precisão. No mais alto nível, encontram-se os modelos em três dimensões (3D) que são capazes de descrever precisamente o comportamento de variáveis hemodinâmicas. Essa modelagem é necessária em casos onde complexos padrões do fluxo sanguíneo precisam ser analisados (e.g, fluxo no interior dos ventrículos ou em regiões próximas as válvulas cardíacas [9]). Modelos 3D capazes de simular a interação entre DAVs e o sistema circulatório

também fornecem resultados mais precisos, como por exemplo a escolha do melhor local para inserção das cânulas no ventrículo ou nas artérias [27, 28].

Para simplificar a tarefa de modelagem, podemos reduzir a ordem do modelo utilizando apenas uma coordenada (axial) para representar a direção do fluxo sanguíneo (modelos 1D). Nesses modelos, o fluxo é calculado com base no perfil de velocidade por meio da integral em cada seção transversal de um determinado vaso e, assim como os modelos 3D, também são baseados nas equações de Navier-Stokes. A partir dessas equações, modelos a parâmetros concentrados também podem ser derivados para reproduzir o comportamento global do SCH, como alterações nos perfis de pressão e fluxo (modelos 0D). Tais modelos possuem a facilidade de utilizarem equações diferenciais ordinárias em sua estrutura e uma quantidade de parâmetros bastante reduzida. Isso implica em menor esforço computacional para simulação destes e permite que situações fisiológicas particulares sejam facilmente representadas nesses modelos. Essa característica explica o motivo de nossa escolha pela utilização de modelos 0D nesse trabalho.

Apesar da utilização de modelos 3D não ser o objetivo desse estudo, alguns comentários sobre eles serão fornecidos na seção a seguir. Na prática, os chamados modelos 3D são aplicados apenas para estudos detalhados de determinadas regiões de interesse, uma vez que o custo computacional necessário para lidar com esses modelos é muito alto. Atualmente, mesmo sendo possível utilizar imagens médicas para fornecer ainda mais precisão, representar fielmente o SCH em sua totalidade, por meio de modelos 3D, ainda é impraticável (Fig. 3.1).

A fim de diminuir o custo computacional, a modelagem desses sistemas pode considerar as paredes dos vasos como rígidas para calcular somente algumas das características essenciais do fluxo sanguíneo. Entretanto, essas considerações não são válidas para qualquer situação, principalmente para aquelas onde os vasos sanguíneos sofrem grandes deformações, como ocorre na aorta durante a fase de ejeção do ventrículo esquerdo. Este problema pode ser abordado utilizando-se modelos 3D que levam em consideração a interação fluido-estrutura (do inglês fluid-structure interaction - FSI) entre o sangue e as paredes dos vasos sanguíneos. Modelos computacionais que utilizam essa metodologia são conhecidos na literatura como modelos 3D-FSI [30].

Embora seja considerado que o comportamento do sangue seja o mesmo de um fluido Newtoniano incompressível [31], essa consideração não é válida para os vasos menores, uma vez que o tamanho das células que compõe o sangue passa a não ser desprezível em relação ao tamanho dos vasos.

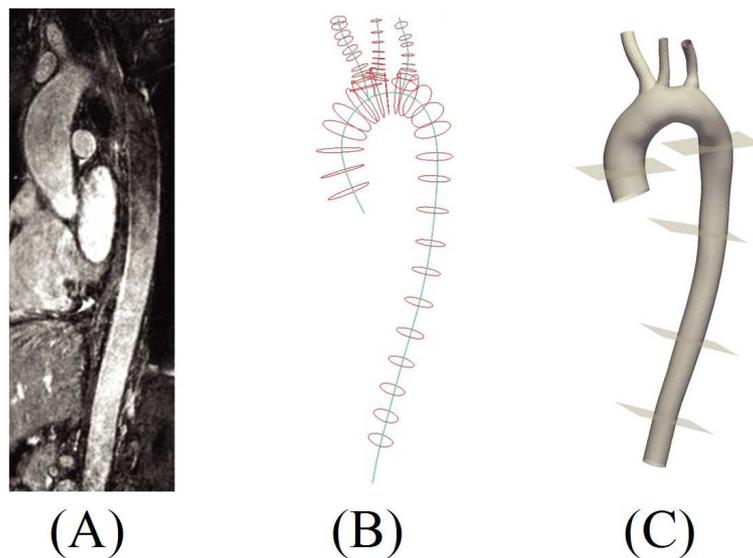


Figura 3.1: Exemplo de construção de um modelo 3D da aorta com base em imagens médicas (adaptada de [29]); (A) Imagens obtidas por meio de exames clínicos, e.g., ressonância magnética; (B) contornos das paredes da aorta utilizados para a construção do modelo 3D; (C) geometria 3D com planos correspondentes a medidas específicas de fluxo sanguíneo.

Pode-se definir Ω como uma região limitada em \mathbb{R}^3 que corresponde a uma porção de determinada artéria. Definimos por Γ_a a condição de contorno correspondente à parede física da artéria em questão e por $\Gamma_i, i = 1, \dots, n$, as condições de contorno correspondentes às entradas e saídas dessa artéria e que serão as interfaces com o restante do sistema circulatório (Fig. 3.2.A). As condições de contorno de entrada e saída podem ser definidas por dados anatômicos e/ou fisiológicos, o que aumenta a precisão do modelo. Na ausência de tais dados, valores médios definidos com base na literatura podem ser utilizados para a simulação desses modelos, como por exemplo valores de fluxo e pressões. Outra estratégia utilizada é a de representar grande parte do sistema circulatório humano utilizando modelos mais simples que, embora tenham menor precisão, possuem custo computacional menor do que o custo exigido por modelos 3D. Além disso, pode-se acoplar o modelo 3D a esses modelos de ordem reduzida, como por exemplo os modelos unidimensionais também conhecidos como modelos 1D (Fig. 3.2.B).

3.2 Modelos de uma dimensão - 1D

A utilização de modelos 1D é uma alternativa para o estudo do fluxo sanguíneo, principalmente para o desenvolvimento de redes arteriais complexas, onde a utilização de modelos 3D demanda

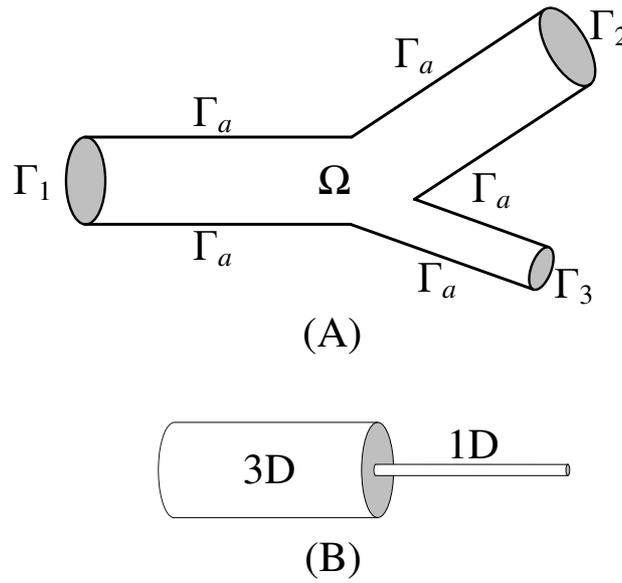


Figura 3.2: (A) Forma genérica de um modelo 3D para uma artéria bifurcada. (B) Esquema representativo de um modelo 3D acoplado a um modelo 1D.

altíssimo poder computacional e um exaustivo trabalho para a definição das dimensões geométricas do modelo.

De maneira análoga aos modelos 3D, podemos definir uma artéria simples com um formato cilíndrico cujo domínio seja representado pela região Ω . As condições de contorno referentes às paredes físicas da artéria são representadas por Γ_a . As condições de contorno correspondentes às interfaces de entrada e saída são representadas por Γ_1 , Γ_2 e Γ_3 (Fig. 3.3).

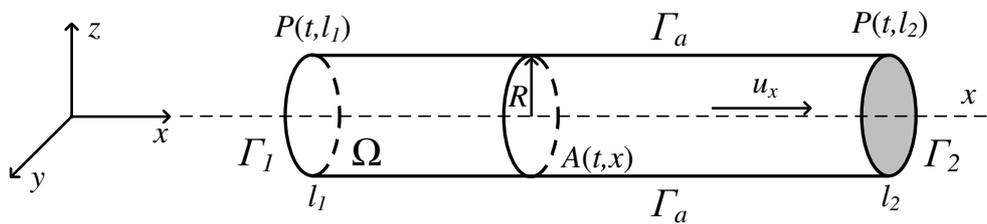


Figura 3.3: Forma genérica de um modelo 3D de um segmento de uma artéria.

Considerando o eixo x como referência para essa estrutura, temos que $l_1 \leq x \leq l_2$ para todo o domínio Ω , onde l é o comprimento da artéria. Para cada posição em x , definimos $A(t, x) = \pi R^2(t, x)$ como a medida da área da seção transversal da artéria, sendo $R(t, x)$ o raio.

A componente de velocidade referente ao fluxo sanguíneo na direção do eixo x é representada por u_x . De acordo com Formaggia *et. al.* [32], as equações que representam a conservação de massa e o balanço de momento em um tubo flexível para um modelo 1D, assumindo que tem-se um fluido incompressível passando através desse tubo, considerando que o lumen¹ é impermeável e que o fluxo através de uma seção seja definido por $Q = Au_x$, são as seguintes:

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0 \\ \frac{\partial Q}{\partial t} + \alpha \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + K_R \frac{Q}{A} = 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

sendo $x \in (0, l)$, $t \in (0, T]$, $Q_1(t) = Q(t, 0)$, $P_1(t) = P(t, 0)$, $Q_2(t) = Q(t, l)$ e $P_2(t) = P(t, l)$. Os parâmetros α (coeficiente de correção do momento do fluxo), ρ (densidade do sangue) e K_R (parâmetro de fricção) são considerados constantes. O parâmetro K_R é relacionado à viscosidade do sangue, ν , e sua expressão depende do perfil de velocidade escolhido. Para o perfil parabólico ou de Poiseuille, temos $K_R = 8\pi\nu$ [32].

De acordo com as equações descritas em 3.1, temos duas equações e três variáveis (A , P e Q), sendo necessária uma terceira equação para este modelo. Para tal, pode-se relacionar o deslocamento das paredes das artérias $\eta = R - R_0$ em função da pressão P por meio da equação a seguir:

$$P = P_{ext} + \beta(\sqrt{A} - \sqrt{A_0}) \quad (3.2)$$

onde P_{ext} é uma pressão de referência constante (externa à estrutura tubular), $A_0 = \pi R_0^2$ é um valor de referência constante para a área da seção transversal e

$$\beta = \frac{\sqrt{\pi} h E}{(1 - \xi^2) A_0} = \frac{4\sqrt{\pi} h E}{3A_0} \quad (3.3)$$

sendo h a espessura da parede arterial, E o módulo de Young e ξ^2 o coeficiente de Poisson com valor igual a $1/2$ para representar um tecido biológico incompressível.

¹Cavidade interna de uma estrutura tubular (e.g., vasos sanguíneos) por onde passa determinado fluido.

A expressão que caracteriza a pressão pode ser definida como:

$$P = P_{ext} + \Phi(A; A_0, \beta) \quad (3.4)$$

definindo $\Phi(\cdot)$ como uma função da seção A tendo como referência a área A_0 e dos parâmetros físicos da artéria definidos em β .

3.3 Modelos a parâmetros concentrados - 0D

Na modelagem a parâmetros concentrados, também conhecida como modelagem 0D, a analogia entre modelos hidráulicos e elétricos pode ser aplicada devido à similaridade entre o fluxo sanguíneo no sistema circulatório e a corrente elétrica que percorre determinado circuito. O gradiente de pressão que move o sangue contra resistências hidráulicas (e.g., perdas por atrito, elasticidade das paredes dos vasos, e a própria inércia do volume sanguíneo) é analogamente comparado ao gradiente de tensão elétrica que gera correntes elétricas contra resistências elétricas (resistências, capacitâncias e indutâncias). Representar a pressão sanguínea e o fluxo sanguíneo por meio de tensões e correntes, bem como descrever os efeitos de atrito, inércia e elasticidade da parede dos vasos utilizando resistências, indutores e capacitores, permite que métodos clássicos de análise de circuitos elétricos sejam aplicados no estudo da dinâmica do sistema cardiovascular [9].

O modelo 0D pode ser derivado com base nas equações do modelo 1D descritas na seção anterior. Considerando a mesma artéria da Figura 3.3 com formato cilíndrico e domínio representado por Ω ; assumindo V como o volume total no interior do domínio Ω ; x como o eixo de referência, tal que $0 \leq x \leq l$ para todo o domínio Ω ; e sendo l o comprimento da artéria, a pressão média e a área média no interior de uma artéria podem ser definidas como:

$$\hat{P} = \frac{1}{l} \int_0^l P dx, \hat{A} = \frac{1}{l} \int_0^l A dx \quad (3.5)$$

Derivando-se a equação 3.2 em relação ao tempo temos:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{\beta}{2\sqrt{A}} \frac{\partial A}{\partial t} \quad (3.6)$$

Integrando a equação 3.6 de 0 até l com relação a x , e considerando que a variação de A com

relação a x é muito pequena, temos:

$$\int_0^l \frac{\partial P}{\partial t} dx = \int_0^l \frac{\beta}{2\sqrt{A_0}} \frac{\partial A}{\partial t} dx \quad (3.7)$$

Associando a equação 3.5 com a equação 3.7, temos uma relação da variação da pressão média com a variação da área média da seguinte maneira:

$$\frac{\partial \hat{A}}{\partial t} = k_1 \frac{\partial \hat{P}}{\partial t} \quad (3.8)$$

sendo $k_1 = \frac{3\pi R_0^3}{2Eh}$. Substituindo a equação 3.8 na primeira equação de 3.1, essa equação pode ser reescrita como:

$$k_1 l \frac{d\hat{p}}{dt} + Q_2 - Q_1 = 0 \quad (3.9)$$

Realizando a integração da segunda equação do sistema (3.1) temos

$$\int_0^l \left[\frac{\partial Q}{\partial t} + \alpha \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + K_R \frac{Q}{A} \right] dx = \quad (3.10)$$

$$l \frac{d\hat{Q}}{dt} + \alpha \left[\frac{Q_2^2}{A_2} - \frac{Q_1^2}{A_1} \right] + \int_0^l \left[\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + K_R \frac{Q}{A} \right] dx = 0 \quad (3.11)$$

De acordo com Formaggia *et al.* [33], o termo $\left[\frac{Q_2^2}{A_2} - \frac{Q_1^2}{A_1} \right]$ presente em 3.11 possui um valor muito pequeno quando o vaso a ser modelado possui comprimento muito pequeno e a área da seção transversal constante ou com poucas variação no intervalo considerado. Uma vez que essa configuração é similar à configuração dos vasos sanguíneos (i.e., as variações da área A , de acordo com o eixo x , e do fluxo Q são consideradas muito pequenas), a última integral em 3.11 pode ser alterada para

$$\int_0^l \left[\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + K_R \frac{Q}{A} \right] dx \approx \int_0^l \left[\frac{A_0}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + K_R \frac{Q}{A_0} \right] dx \quad (3.12)$$

Após algumas manipulações algébricas, chegamos à seguinte equação:

$$\frac{\rho l}{A_0} \frac{d\hat{Q}}{dt} + \frac{\rho K_R l}{A_0^2} \hat{Q} + P_2 - P_1 = 0 \quad (3.13)$$

As equações 3.9 e 3.13 descrevem um modelo 0D do fluxo sanguíneo através de um vaso cilíndrico, utilizando valores médios de fluxo e pressão em todo o domínio em questão. Os coeficientes dessas equações são, de fato, parâmetros concentrados que representam de maneira muito simplificada a geometria básica e as principais características físicas do sistema dinâmico, formado aqui pelo fluxo sanguíneo e pela artéria. Essa hipótese são aceitáveis para pequenos segmentos do sistema cardiovascular não podendo ser utilizados para segmentos com geometrias mais complexas, como por exemplo vasos sanguíneos que apresentem descontinuidades e/ou bifurcações [32].

Equações desse tipo são encontradas na análise de circuitos elétricos, o que nos permite utilizar a analogia com sistemas hidráulicos para modelar sistemas dessa natureza. A pressão em sistemas hidráulicos é representada pela tensão elétrica e o fluxo é representado pela corrente elétrica. Os tubos podem ser representados por resistências, indutâncias e capacitâncias, dependendo do comprimento, área da seção transversal e rigidez das paredes dos tubos. Com essa notação, podemos reescrever as equações (3.9) e (3.13) da seguinte maneira:

$$\begin{cases} C \frac{d\hat{P}}{dt} + Q_2 - Q_1 = 0 \\ L \frac{d\hat{Q}}{dt} + R\hat{Q} + P_2 - P_1 = 0 \end{cases} \quad (3.14)$$

Para exemplificar a analogia em questão, podemos considerar que os valores da pressão P_1 e do fluxo Q_2 são conhecidos. Dessa maneira, o sistema (3.14) passa a ter quatro variáveis (\hat{Q} , \hat{P} , P_2 e Q_1), mas apenas duas equações. Uma vez que a dinâmica desse sistema é determinada pela derivada no tempo das variáveis \hat{P} e \hat{Q} (variáveis de estado), e que essas variáveis representam valores médios de pressão e fluxo em todo o domínio Ω definido anteriormente, consideramos que $\hat{P} \approx P_2$, $\hat{Q} \approx Q_1$. Agora podemos reescrever o sistema (3.14) como:

$$\begin{cases} C \frac{dP_2}{dt} - Q_1 = -Q_2 \\ L \frac{dQ_1}{dt} + RQ_1 + P_2 = P_1 \end{cases} \quad (3.15)$$

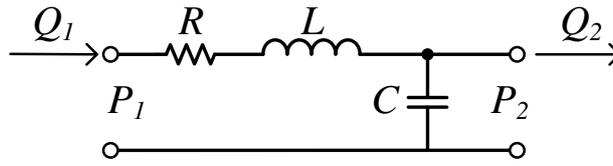


Figura 3.4: Circuito elétrico análogo ao modelo 0D da equação (3.15).

O circuito elétrico correspondente a esse modelo está ilustrado na Figura 3.4 e representa o fluxo sanguíneo através de um vaso que possui pequenas dimensões. Os coeficientes R , L e C são calculados da seguinte maneira [32]:

- **Resistências:** A partir de (3.13), e assumindo um perfil parabólico de velocidade, temos que a resistência a que o fluxo sanguíneo está sujeito, de acordo com a sua viscosidade, é calculada da seguinte maneira:

$$R = \frac{8\pi\rho\nu l}{\pi^2 R_0^4} \quad (3.16)$$

- **Indutâncias:** Também a partir da equação (3.13) podemos representar a indutância (inércia) do fluxo sanguíneo como:

$$L = \frac{\rho l}{A_0} = \frac{\rho l}{\pi R_0^2} \quad (3.17)$$

- **Capacitâncias:** A partir de (3.9), podemos representar a capacitância (complacência) dos vasos sanguíneos por:

$$C = k_1 l = \frac{3\pi R_0^3 l}{2Eh} \quad (3.18)$$

Partindo da modelagem explicitada acima, podemos utilizar os modelos 0D para representar o comportamento do SCH por meio de circuitos elétricos. Essa análise teve início com o estudo do comportamento do fluxo sanguíneo no interior dos vasos e foi ampliada para representar outras

partes do corpo humano como o próprio coração e as válvulas cardíacas. Uma excelente revisão sobre diversos modelos pode ser encontrada no trabalho realizado por Shi *et al.* [9].

3.3.1 Modelagem dos vasos sanguíneos - modelos Windkessel

Stephen Hales foi o primeiro pesquisador a observar que a pressão sanguínea não é constante durante um ciclo cardíaco [34]. Ele constatou que quando um líquido é bombeado para dentro de um reservatório fechado, o ar presente no interior deste reservatório é comprimido e empurra o líquido de volta para fora do reservatório devido ao aumento da pressão interna. Mais tarde, o famoso fisiologista alemão Otto Frank baseou-se nesses experimentos para descrever o fluxo sanguíneo no interior dos vasos sanguíneos [35]. Ele observou que os bombeiros da época já usufruíam deste princípio sempre que bombeavam água sob alta pressão para o interior de uma câmara de ar. Quando a câmara estava cheia, a alta pressão no interior da câmara de ar empurrava a água para fora da câmara (Fig. 3.5). Esse sistema ficou conhecido como *Windkessel*, expressão alemã traduzida como uma câmara de ar.

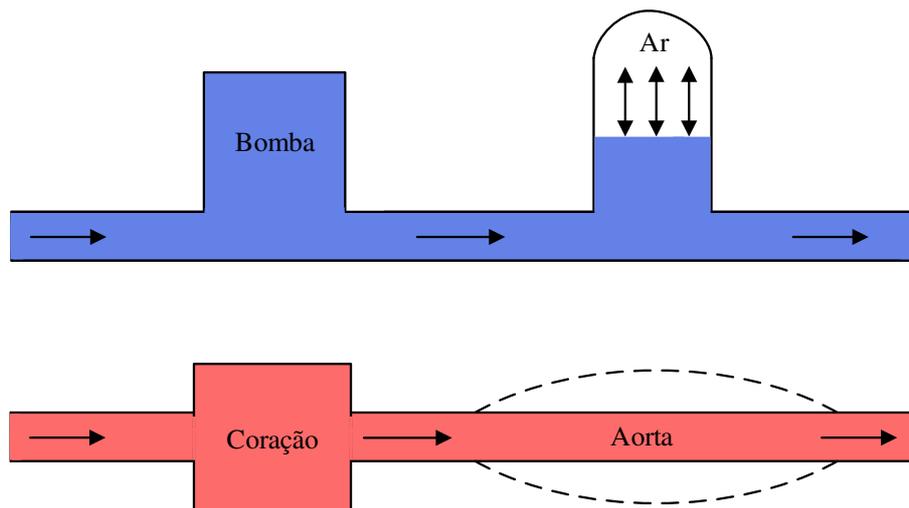


Figura 3.5: Comparação entre o bombeamento de água utilizando câmaras de ar e o bombeamento do coração.

Um fenômeno similar pode ser observado no SCH devido à propriedade elástica da parede dos vasos sanguíneos. Logo após o fim da sístole do ventrículo esquerdo, as paredes da aorta encontram-se dilatadas e cheias de sangue devido às elevadas pressões oriundas da ejeção do ven-

trículo esquerdo. Ao retornarem ao estado inicial, e considerando que a válvula aórtica encontra-se fechada, as paredes dessa artéria ajudam a expulsar o excesso de sangue em direção ao resto do corpo humano, auxiliando o sistema circulatório a manter bons níveis de pressão. De posse de tais observações, Frank desenvolveu um análise quantitativa das relações hidráulicas e mecânicas tanto para o sistema arterial quanto para o sistema de bombeamento utilizado pelos bombeiros para desenvolver o primeiro modelo analítico capaz de representar parte da circulação sanguínea [35].

Mais tarde, as ideias desenvolvidas por Otto Frank foram utilizadas como base para o desenvolvimento de modelos análogos baseados em circuitos elétricos, capazes de representar o comportamento do fluxo sanguíneo através da circulação sistêmica [36]. Assim, o modelo análogo 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 irá cair exponencialmente de acordo com a constante RC desse circuito (Fig. 3.6).

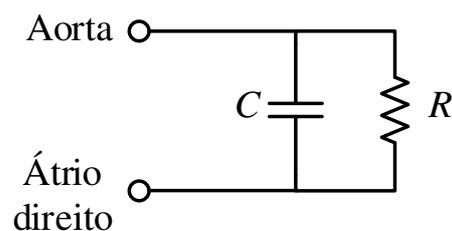


Figura 3.6: Modelo Windkessel de 2 elementos.

Embora esse modelo pareça extremamente simples frente a outros modelos muito mais sofisticados desenvolvidos atualmente, esse circuito representa de maneira satisfatória o decaimento exponencial da pressão na Aorta durante a diástole. Wang *et al.* [37] realizaram uma análise da pressão e do fluxo sanguíneo na aorta durante todo o ciclo cardíaco. Durante a diástole, o modelo windkessel de 2 elementos foi utilizado para simular o comportamento da pressão na aorta e os resultados se mostraram satisfatórios. Entretanto, durante o período da sístole, o comportamento desse modelo não conseguiu representar de maneira satisfatória o comportamento da pressão aór-

tica. Para compensar a diferença entre os valores medidos e os valores simulados, foi necessária a inclusão de uma resistência em série com o conjunto de 2 elementos com o objetivo de representar a resistência característica da própria aorta. Por meio desses resultados, ficou comprovado que a presença da resistência característica da aorta é necessária para representar os fluxos e as pressões durante todo o ciclo cardíaco. Esse é o chamado modelo windkessel de 3 elementos (Fig. 3.7).

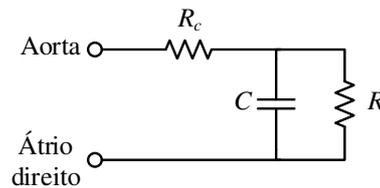


Figura 3.7: Modelo Windkessel de 3 elementos.

Apesar da melhora significativa nos resultados de simulação utilizando-se o modelo windkessel de 3 elementos, a inclusão de um resistor no lugar da resistência característica não é uma boa aproximação principalmente para sinais de baixa frequência. Para minimizar esses erros, Stergiopoulos *et al.*[38] propuseram o modelo windkessel de 4 elementos, sendo o quarto elemento um indutor para representar inércia arterial total do sistema circulatório. Mais tarde, Shi *et al.*[9] provaram que a inclusão desse indutor ajuda a melhorar a precisão da modelagem da impedância das artérias. Em [39], Sharp *et al.* demonstraram que os modelos windkessel com 4 elementos (RLCR), sendo a resistência característica em série com a indutância, constituem a melhor estrutura para representar a impedância do SCH adulto (Fig. 3.8). Vale ressaltar que trabalhos recentes utilizando modelos dessa natureza que representam o sistema circulatório de pacientes pediátricos não utilizam essa estrutura, eliminando os elementos indutores, como pode ser visto nos trabalhos propostos por Di Molfetta *et al.* [40–42].

3.3.2 Modelagem das válvulas cardíacas

As válvulas cardíacas podem ser representadas em modelos 0D por diodos em série com uma resistência, permitindo a passagem de fluxo sanguíneo apenas em um único sentido (Fig. 3.9). A corrente elétrica que flui do ponto P_1 para o ponto P_2 corresponde ao fluxo sanguíneo Q que passa pela válvula cardíaca representada pelo diodo D e pela resistência R .

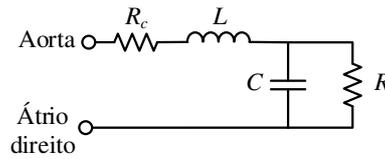


Figura 3.8: Modelo Windkessel de 4 elementos.

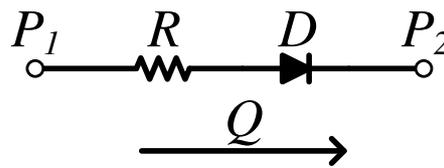


Figura 3.9: Circuito representativo do funcionamento de uma válvula cardíaca.

O fluxo sanguíneo pode ser representado pela expressão a seguir:

$$Q = \frac{D(P_1 - P_2)}{R} \frac{[\text{ml}]}{[\text{s}]} \quad (3.19)$$

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

3.3.3 Modelagem dos ventrículos

A cada impulso elétrico gerado no nó sinoatrial, a musculatura de um ventrículo saudável 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 0D, este 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 variável deve-se ao fato de que a variação da capacitância (e.g., alteração na distância entre as placas do capacitor) produz uma variação na tensão (pressão sanguínea) nos terminais do capacitor de acordo com a equação de carga: $Q = CV$. Considerando que existe uma carga inicial constante no capacitor, o que é análogo a um volume inicial no interior de um ventrículo, qualquer alteração na capacitância irá modificar 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 diminuída.

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 será fornecida ao sistema de acordo com a seguinte equação:

$$\Delta E = \frac{1}{2} Q_0 \Delta V_c \quad (3.20)$$

na qual ΔE é a variação da energia gerada pela variação da tensão ΔV , assumindo que o capacitor variável está em circuito aberto e com carga constante Q_0 [43].

Uma vez que a variação da pressão no interior do ventrículo depende da força de contração deste, o capacitor variável utilizado para modelar este ventrículo 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, sendo proposta em 1974 por Suga e Sagawa [44] como

$$E(t) = \frac{P_v(t)}{V_v(t) - V_o} \quad (3.21)$$

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_0 . Suga e Sagawa [44] também definiram essa função como o inverso da complacência ventricular ($C(t) = 1/E(t)$), que representa o comportamento de um ventrículo.

Existem várias funções analíticas que aproximam o formato da função elastância. Simaan *et al.* [45] utilizaram a seguinte:

$$E(t) = (E_{max} - E_{min})E_n(t_n) + E_{min} \quad (3.22)$$

sendo E_{max} e E_{min} constantes relacionadas à amplitude da função elastância, ou seja, à contratilidade do ventrículo. O termo $E_n(t_n)$ é uma função normalizada no tempo e na amplitude, sendo representada pela chamada função *double hill*, com valor mínimo igual a zero e valor máximo igual a um em $t_n = 1$, sendo representada pela seguinte expressão analítica:

$$E_n(t_n) = 1,55 \cdot \left[\frac{\left(\frac{t_n}{0,7}\right)^{1,9}}{1 + \left(\frac{t_n}{0,7}\right)^{1,9}} \right] \cdot \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{t_n}{1,17}\right)^{21,9}} \right] \quad (3.23)$$

onde $t_n = t/T_{max}$ é o tempo normalizado para um ciclo cardíaco, $T_{max} = 0,2 + 0,15T$, sendo T o intervalo de tempo referente à duração de um ciclo cardíaco e calculado como $T = 60/FC$, sendo FC igual à frequência cardíaca [45]. A Figura 3.10 mostra o formato da função $E_n(t_n)$.

Outro exemplo de função elastância foi proposta por Lim *et al.* [46] e é dada por:

$$E(t) = \begin{cases} \text{sen}^2 \left(\frac{\pi(t-t_0)}{2t_D} \right), & t_0 \leq t < t_D; \\ \text{cos}^2 \left(\frac{\pi(t-t_D)}{2(t_E-t_D)} \right), & t_D \leq t < t_E; \\ 0, & t_E \leq t < T_c \end{cases} \quad (3.24)$$

onde t_0 é o instante de tempo referente ao início do ciclo cardíaco, t_D o início da diástole, t_E o início da fase de enchimento do ventrículo e T_c o período do ciclo cardíaco (Fig. 3.11). A parte

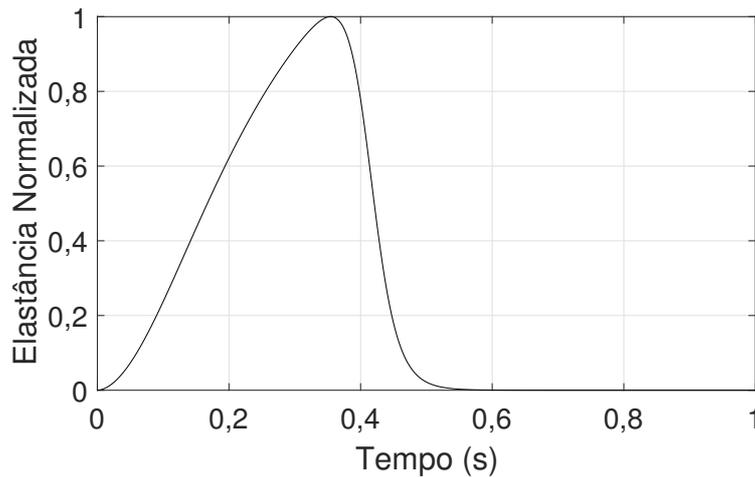


Figura 3.10: Função elastância normalizada no tempo e na amplitude que descreve a relação entre a pressão e o volume ventricular.

relativa à função seno, no período de tempo igual a $t_0 \leq t < t_D$, será mantida para as fases de contração isovolumétrica e de ejeção, ou seja, do início ao fim da sístole (início da diástole); a parte relativa à função cosseno, no período de tempo igual $t_D \leq t < t_E$, será mantida para a fase de relaxamento isovolumétrico; e o valor $E(t) = 0$ será utilizado para a fase de enchimento. Assim como a função double hill comentada anteriormente, esta função também é iniciada durante a fase de contração isovolumétrica do ciclo cardíaco.

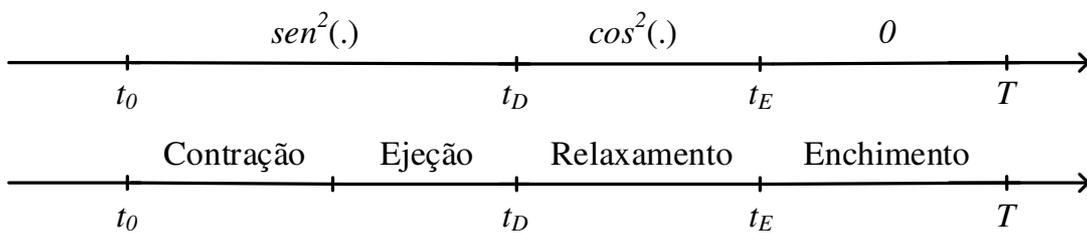


Figura 3.11: Relação entre as partes da função $E(t)$ definida por Lim *et al.* [46] e as fases do ciclo cardíaco.

Na Figura 3.12, podemos ver a sobreposição das duas funções $E(t)$ citadas durante um intervalo de tempo igual a 2 segundos e com $FC = 60$ bpm. Os parâmetros utilizados para essa função elastância estão listados na Tabela 3.1. O valor do erro médio quadrático, $EMQ = (E(t)_{Simaan} - E(t)_{Lim})^2 = 0,00093897$ entre essas duas curvas foi utilizado para avaliar esta aproximação.

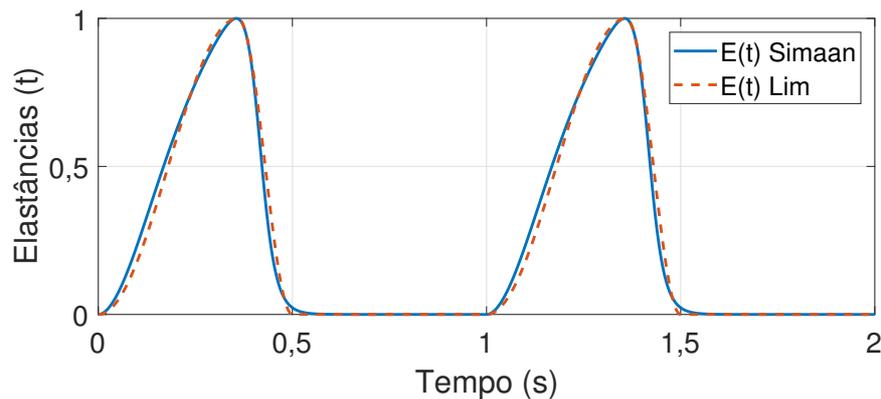


Figura 3.12: Sobreposição das curvas $E(t)$ definidas por Simaan *et al.* [45] e por Lim *et al.* [46].

Tabela 3.1: Parâmetros utilizados para a função $E(t)$ proposta por Lim *et al.* [46].

Parâmetros	Valor (s)
t_0	0,00
t_D	0,36
t_E	0,50
T	1,00

Para diferentes condições fisiológicas ou patológicas de um paciente, podemos 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 3.13, onde três condições são apresentadas para três diferentes valores dos parâmetros FC e E_{max} . A condição 1 representa a curva da função elastância de um ventrículo esquerdo saudável, sendo $FC = 60$ bpm e $E_{max} = 2.0$. Elevando-se a frequência cardíaca para $FC = 75$ bpm podemos 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 $FC = 75$ bpm, percebemos 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 3.14, onde estão apresentadas duas curvas da pressão na aorta referentes às condições 1 e 3 apresentadas na Figura 3.13. 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.

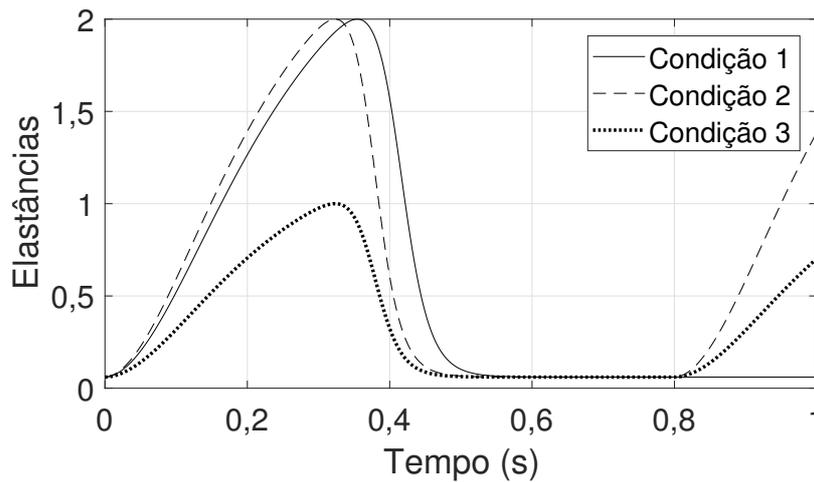


Figura 3.13: Diferentes curvas da função elastância para três diferentes condições variando-se os parâmetros E_{max} e FC . Condição 1: $FC = 60$ bpm e $E_{max} = 2$. Condição 2: $FC = 75$ bpm e $E_{max} = 2$. Condição 3: $FC = 75$ bpm e $E_{max} = 1$.

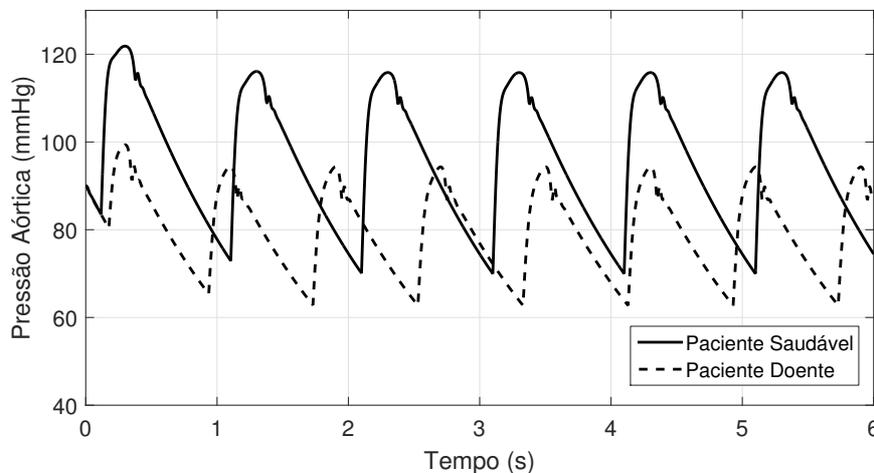


Figura 3.14: Diferentes curvas da pressão na aorta para duas condições distintas de funcionamento do ventrículo esquerdo.

3.4 Modelo 0D do sistema cardiovascular humano

Um modelo do SCH deve ser capaz de representar as principais variáveis hemodinâmicas desse sistema como pressões nos átrios, pressões nos ventrículos, circulação sistêmica e pulmonar e o fluxo arterial. Diversos procedimentos para estimar os parâmetros de modelos 0D vêm sendo desenvolvidos por vários autores, cada um destinado a um modelo específico e para determinado conjunto de medições [47–49]. Yu *et al.* [50] desenvolveram um procedimento de estimação dos parâmetros de um SCH baseado em um Filtro de Kalman Estendido (do inglês extended Kalman filter - EKF) utilizando sinais reais de variáveis hemodinâmicas de um paciente específico.

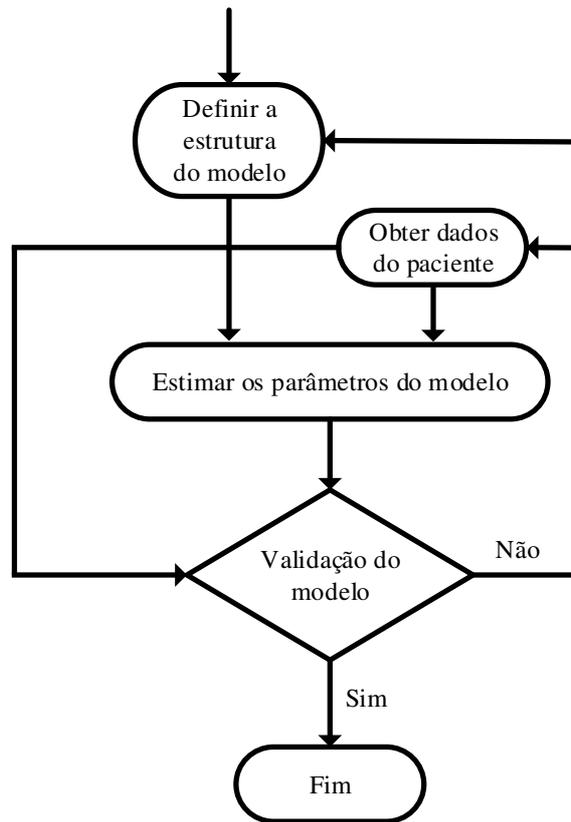


Figura 3.15: Metodologia de estimação paramétrica utilizada em modelos 0D para representação do SCH.

Para melhor compreender o procedimento de modelagem utilizado por Yu *et al.* [50], observemos a Figura 3.15. A definição da estrutura do modelo com relação à quantidade de parâmetros a serem representados foi escolhida previamente e os dados do paciente foram obtidos durante um procedimento cirúrgico. A técnica utilizada para a estimação paramétrica pode ser escolhida livremente pelo projetista. Com os parâmetros estimados, inicia-se o processo de validação que irá avaliar o erro entre a saída gerada pelo modelo numérico e um conjunto de dados reais escolhidos especificamente para a etapa de validação. Se o critério de avaliação for atendido, o processo é encerrado. Caso contrário, será necessário avaliar os dados reais que foram utilizados no processo de estimação ou até mesmo obter um novo conjunto de dados. Se ainda assim a etapa de validação do modelo não for garantida, pode-se concluir que a estrutura escolhida para o modelo SCH não é capaz de reproduzir as variáveis fisiológicas desejadas.

Simaan *et al.* [45] desenvolveram um modelo 0D do SCH que reproduz de maneira satisfatória o comportamento da pressão no átrio e no ventrículo esquerdo, a pressão e o fluxo na aorta e a circulação sistêmica. Trata-se de um circuito elétrico não-linear de 5ª ordem, no qual a complacência do ventrículo esquerdo, $C(t)$, é representada pelo inverso da função elastância. Na Figura 3.16 podemos ver uma analogia entre o coração humano e o circuito elétrico proposto por Simaan.

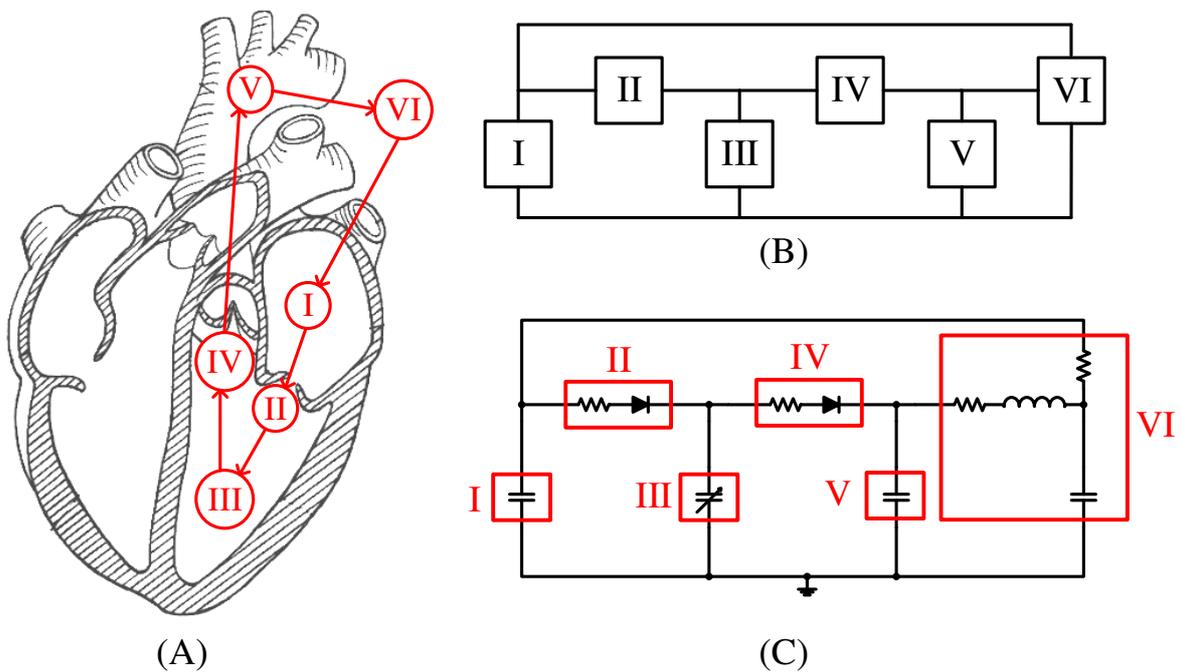


Figura 3.16: Analogia do coração humano (A), por meio de diagrama de blocos (B), com o circuito elétrico proposto por Simaan (C); (I) átrio esquerdo; (II) válvula mitral; (III) ventrículo esquerdo; (IV) válvula aórtica; (V) aorta; (VI) representação da circulação sistêmica partindo da aorta e retornando ao átrio esquerdo.

A principal diferença entre esse modelo e o modelo desenvolvido por Yu *et al.* [50] é a inclusão de um novo elemento capacitivo logo após a válvula aórtica para representar a complacência da aorta. Com a adição desse elemento ao circuito, a pressão aórtica é calculada diretamente pois esta torna-se uma variável de estado do sistema. Ressalta-se que a inclusão desse novo elemento não altera o desempenho do modelo do SCH, uma vez que a impedância elétrica vista pelo ventrículo esquerdo não sofre grandes alterações com relação à frequência do sinal de entrada [51].

Como pode ser visto na Figura 3.17, os autores representaram o comportamento do átrio esquerdo pelo capacitor C_{ae} , com a tensão nesse capacitor equivalente à pressão no átrio esquerdo

(P_{ae}). A tensão no capacitor C_s representa a pressão arterial sistêmica do indivíduo (P_s). A corrente elétrica que passa pelo indutor L representa o fluxo sanguíneo que sai do ventrículo esquerdo, passa pela aorta e flui em direção ao restante do corpo humano. A circulação sistêmica é modelada utilizando-se um modelo Windkessel de 4 elementos R_c , L , C_s e R_s . O lado direito e a circulação pulmonar não estão presentes nesse modelo. Por esse motivo, assume-se que o final da circulação sistêmica dá-se no átrio esquerdo e não no átrio direito. Os autores consideraram também que a circulação pulmonar e o lado direito estão em perfeitas condições, ou seja, eles pouco ou nada influenciam no comportamento hemodinâmico do lado esquerdo do coração.

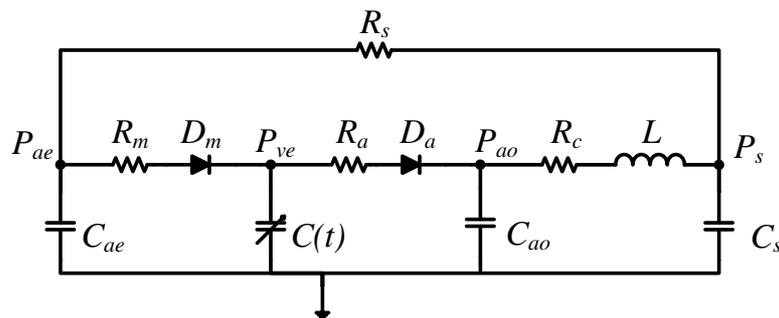


Figura 3.17: Modelo do SCH de 5ª ordem utilizando modelo windkessel de 4 elementos para representação da circulação sistêmica (adaptado de [45]).

Os diodos D_m e D_a presentes no circuito, juntamente com as resistências R_m e R_a , representam as válvulas mitral e aórtica, respectivamente. Vale ressaltar que o movimento imediato de abertura e fechamento das válvulas representa o comportamento de uma válvula ideal. A combinação dos estados desses diodos representam as quatro fases do ciclo cardíaco, como pode ser visto na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Fases do ciclo cardíaco.

Fases	D_M	D_A
Enchimento	1	0
Contração Isovolumétrica	0	0
Ejeção	0	1
Relaxamento Isovolumétrico	0	0

3.4.1 Modelo 0D do sistema cardiovascular pediátrico

Goodwin *et al.* [52] desenvolveram um modelo de 11^a ordem para o SCP que representa um paciente com aproximadamente seis meses de vida. Tal modelo consiste em um circuito elétrico análogo capaz de representar os lados direito e esquerdo do coração bem como as circulações sistêmica e pulmonar (Fig. 3.18).

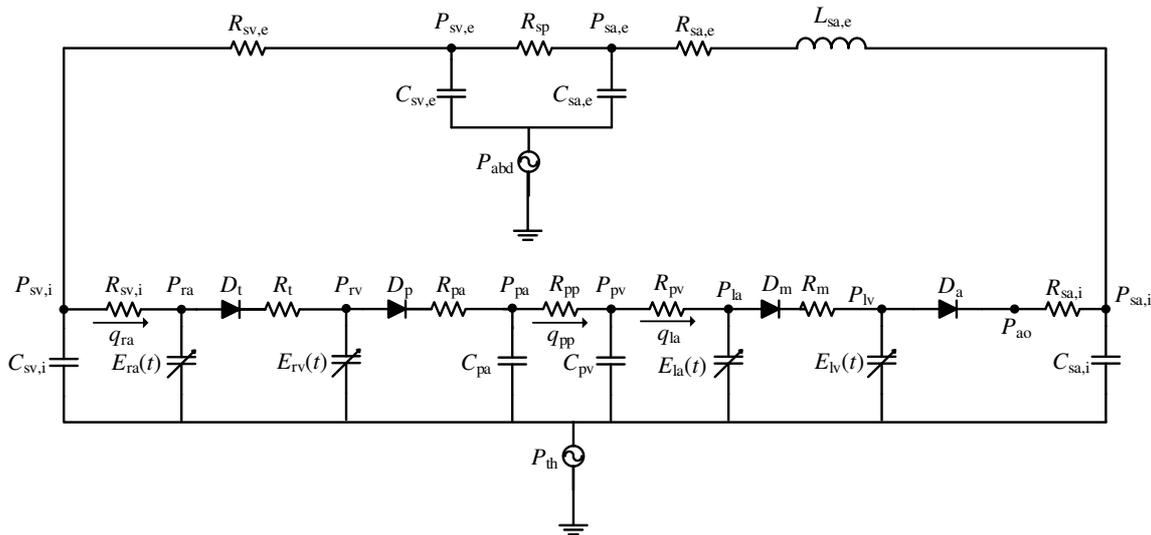


Figura 3.18: Circuito elétrico análogo ao sistema cardiovascular pediátrico.

As variáveis hemodinâmicas pressão sanguínea, fluxo sanguíneo e volume sanguíneo são calculadas para cada compartimento deste modelo, definido entre dois nós consecutivos do circuito elétrico equivalente (e.g., entre P_{sv_i} e P_{ra}). Todas as equações são dependentes, uma vez que o fluxo depende da pressão e o volume depende da diferença entre a entrada e a saída de fluxo sanguíneo em cada compartimento. A fonte de tensão P_{th} representa a pressão intratorácica média (-3,25 mmHg) como referência no lugar da pressão atmosférica (0 mmHg). O fluxo em cada compartimento é uma função linear entre as pressões dos nós das extremidades desse compartimento e a resistência entre esses nós é dada por:

$$q(t) = \frac{P_1(t) - P_2(t)}{R} \quad (3.25)$$

onde $P_1(t)$ é o nó de entrada de fluxo sanguíneo no compartimento, $P_2(t)$ é o nó de saída e R é o valor da resistência deste compartimento. A variação do volume sanguíneo, $dv(t)/dt$, é igual à

diferença entre o fluxo de entrada, $q_i(t)$, e o fluxo de saída, $q_o(t)$, e esta equação é dada por:

$$\frac{dv(t)}{dt} = q_i(t) - q_o(t) \quad (3.26)$$

onde $q_i(t)$ é o fluxo de entrada e $q_o(t)$ é o fluxo de saída do compartimento. O comportamento inercial do sangue no interior das artérias é representado pela seguinte equação diferencial:

$$\frac{dq(t)}{dt} = \frac{P_1(t) + R_i q(t) + P_2(t)}{L} \quad (3.27)$$

onde $P_1(t)$ é o nó de entrada do fluxo sanguíneo no compartimento, $P_2(t)$ é o nó de saída, R_i , para $i = 1, 2, \dots$, é o valor das resistências presentes neste compartimento e L é o valor da inercância.

As elastâncias das câmaras sanguíneas variam e refletem a contração dos átrios e ventrículos de acordo com a relação proposta por Suga *et al.* [44] e definida anteriormente na equação (3.21). A elastância ventricular, $E_v(t)$, proposta por Goodwin *et al.* [52] é descrita por meio da seguinte equação:

$$E_v(t) = \begin{cases} E_{v\min} + (E_{v\max} - E_{v\min}) \frac{t - (T_{as} + T_{av})}{K_n T_{vs}} \sin \left(\pi \frac{t - (T_{as} + T_{av})}{T_{vs}} \right) & , T_{as} + T_{av} \leq t < T_{as} + T_{av} + T_{vs} \\ E_{v\min} & , \text{ caso contrário} \end{cases} \quad (3.28)$$

onde $E_{v\min}$ e $E_{v\max}$ representam a elastância mínima e a elastância máxima do ventrículo (direito ou esquerdo), respectivamente. As constantes T_{as} , T_{av} , and T_{vs} representam a duração da sístole atrial, do atraso atrioventricular e da sístole ventricular, respectivamente e são definidas previamente como: $T_{as} = 0,03 + 0,09T_c$, $T_{av} = 0,01$ e $T_{vs} = 0,16 + 0,20T_c$. A variável K_n é uma constante normalizada definida como:

$$\text{máx} \left\{ \frac{t - (T_{as} + T_{av})}{T_{vs}} \sin \left(\pi \frac{t - (T_{as} + T_{av})}{T_{vs}} \right) \right\} \quad (3.29)$$

A elastância atrial, $E_a(t)$, proposta por Goodwin *et al.* [52] é descrita por meio da seguinte

equação:

$$E_a(t) = \begin{cases} E_{\text{amin}} + (E_{\text{amáx}} - E_{\text{amin}}) \sin\left(\pi \frac{t}{T_{\text{as}}}\right), & 0 \leq t < T_{\text{as}} \\ E_{\text{amin}}, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3.30)$$

onde E_{amin} e $E_{\text{amáx}}$ representam a elastância mínima e a elastância máxima do átrio (direito ou esquerdo), respectivamente. Com base nas equações (3.25-30), podemos obter todas as equações diferenciais do sistema da Figura 3.18. Os parâmetros do modelo estão listados na Tabela 3.3.

As variáveis de estados do sistema compõem o seguinte vetor de estados de 11ª ordem:

$$x_{\text{SCP}}(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \\ x_6(t) \\ x_7(t) \\ x_8(t) \\ x_{9x}(t) \\ x_{10}(t) \\ x_{11}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} V_{\text{la}}(t) \\ V_{\text{lv}}(t) \\ P_{\text{sai}}(t) \\ P_{\text{sae}}(t) \\ P_{\text{sve}}(t) \\ P_{\text{svi}}(t) \\ V_{\text{ra}}(t) \\ V_{\text{rv}}(t) \\ P_{\text{pa}}(t) \\ P_{\text{pv}}(t) \\ Q_{\text{sae}}(t) \end{bmatrix} \quad (3.31)$$

sendo $V_{\text{la}}(t)$ o volume sanguíneo no átrio esquerdo, $V_{\text{lv}}(t)$ o volume sanguíneo no ventrículo esquerdo, $P_{\text{sai}}(t)$ a pressão arterial sistêmica intratorácica, $P_{\text{sae}}(t)$ a pressão arterial sistêmica extratorácica, $P_{\text{sve}}(t)$ a pressão venosa sistêmica extratorácica, $P_{\text{svi}}(t)$ a pressão venosa sistêmica intratorácica, $V_{\text{ra}}(t)$ o volume sanguíneo no átrio direito, $V_{\text{rv}}(t)$ o volume sanguíneo no ventrículo direito, $P_{\text{pa}}(t)$ a pressão arterial pulmonar, $P_{\text{pv}}(t)$ a pressão da veia pulmonar e $Q_{\text{sae}}(t)$ o fluxo arterial sistêmico extratorácico.

Tabela 3.3: Parâmetros do circuito elétrico análogo ao sistema cardiovascular pediátrico.

Parâmetro	Valor	Descrição
Resistências (mmHg s/ml)		
$R_{sv,i}$	0,006	Resistência venosa sistêmica intratorácica
R_t	0,006	Resistência da válvula tricúspide
R_{pa}	0,006	Resistência arterial pulmonar
R_{pp}	0,220	Resistência pulmonar
R_{pv}	0,006	Resistência da veia pulmonar
R_m	0,006	Resistência da válvula mitral
$R_{sa,i}$	0,016	Resistência arterial sistêmica intratorácica
$R_{sa,e}$	0,016	Resistência arterial sistêmica extratorácica
R_{sp}	2,000	Resistência periférica sistêmica
$R_{sv,e}$	0,180	Resistência venosa sistêmica extratorácica
Complacências (ml/mmHg)		
C_{pa}	0,7874	Complacência da artéria pulmonar
C_{pv}	4,0486	Complacência da veia pulmonar
$C_{sa,i}$	0,1289	Complacência arterial sistêmica intratorácica
$C_{sa,e}$	0,3311	Complacência arterial sistêmica extratorácica
$C_{sv,e}$	10,8932	Complacência venosa sistêmica extratorácica
$C_{sv,i}$	10,1112	Complacência venosa sistêmica intratorácica
Elastâncias (mmHg/ml)		
E_{ramax}	0,63	Elastância máxima do átrio direito
E_{ramin}	0,317	Elastância mínima do átrio direito
E_{lamax}	1,99	Elastância máxima do átrio esquerdo
E_{lamin}	0,733	Elastância mínima do átrio esquerdo
E_{lvmax}	2,09	Elastância máxima do ventrículo esquerdo
E_{lvmin}	0,550	Elastância mínima do ventrículo esquerdo
E_{rvmax}	2,09	Elastância máxima do ventrículo direito
E_{rvmin}	0,348	Elastância mínima do ventrículo direito
Inertâncias (mmHg s²/ml)		
$L_{sa,e}$	0.0002	Inertância arterial sistêmica extratorácica

As equações diferenciais que regem a dinâmica deste modelo são mostradas abaixo:

$$\dot{x}_1(t) = Q_{la}(t) - Q_{mv}(t) \quad (3.32)$$

$$\dot{x}_2(t) = Q_{mv}(t) - Q_{sai}(t) \quad (3.33)$$

$$\dot{x}_3(t) = (Q_{sai}(t) - x_{11}(t))/C_{sai} \quad (3.34)$$

$$\dot{x}_4(t) = (x_{11}(t) - Q_{sp}(t))/C_{sae} \quad (3.35)$$

$$\dot{x}_5(t) = (Q_{sp}(t) - Q_{sve}(t))/C_{sve} \quad (3.36)$$

$$\dot{x}_6(t) = (Q_{sve}(t) - Q_{ra}(t))/C_{svi} \quad (3.37)$$

$$\dot{x}_7(t) = Q_{ra}(t) - Q_{tv}(t) \quad (3.38)$$

$$\dot{x}_8(t) = Q_{tv}(t) - Q_{pa}(t) \quad (3.39)$$

$$\dot{x}_9(t) = (Q_{pa}(t) - Q_{pp}(t))/C_{pa} \quad (3.40)$$

$$\dot{x}_{10}(t) = (Q_{pp}(t) - Q_{la}(t))/C_{pv} \quad (3.41)$$

$$\dot{x}_{11}(t) = (x_3(t) + P_{th} - x_4(t) - R_{sae}x_{11}(t))/L_{sae} \quad (3.42)$$

onde:

$$Q_{la}(t) = \frac{x_{10}(t) - P_{la}(t)}{k_{lin}R_{pv}} \quad (3.43)$$

$$P_{la}(t) = E_{la}(t)(x_1(t) - V_{lau}) \quad (3.44)$$

$$k_{lin} = \begin{cases} 1 & , x_{10}(t) \geq P_{la}(t) \\ 10 & , \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3.45)$$

sendo $E_{la}(t)$ a elastância do átrio esquerdo e calculada de acordo com a equação (3.30) e $V_{lau} = 1,0$ ml o volume inicial no átrio esquerdo.

$$Q_{mv}(t) = D_m \frac{P_{la}(t) - P_{lv}(t)}{R_{mv}} \quad (3.46)$$

$$P_{lv}(t) = E_{lv}(t)(x(2) - V_{lvu}) \quad (3.47)$$

sendo $E_{lv}(t)$ a elastância do ventrículo esquerdo e calculada de acordo com a equação (3.28) e $V_{lvu} = 2,0$ ml o volume inicial no ventrículo esquerdo.

$$Q_{sai}(t) = D_a \frac{P_{lv}(t) - x(3)}{R_{sai}} \quad (3.48)$$

$$Q_{sp}(t) = \frac{x(4) - x(5)}{R_{sp}} \quad (3.49)$$

$$Q_{sve}(t) = \frac{x(5) - x(6) - P_{th}}{R_{sve}} \quad (3.50)$$

$$Q_{ra}(t) = \frac{x(6) - P_{ra}(t)}{k_{rin}R_{svi}} \quad (3.51)$$

onde:

$$P_{ra}(t) = E_{ra}(t)(x_7(t) - V_{rau}) \quad (3.52)$$

$$k_{rin} = \begin{cases} 1 & , x_6(t) \geq P_{ra}(t) \\ 10 & , \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3.53)$$

sendo $E_{ra}(t)$ a elastância do átrio direito e calculada de acordo com a equação (3.30) e $V_{rau} = 1,5\text{ml}$ o volume inicial no átrio direito.

$$Q_{tv}(t) = D_t \frac{P_{ra}(t) - P_{rv}(t)}{R_{tv}} \quad (3.54)$$

$$P_{rv}(t) = E_{rv}(t)(x_8(t) - V_{rvu}) \quad (3.55)$$

sendo $E_{rv}(t)$ a elastância do ventrículo direito e calculada de acordo com a equação (3.28) e $V_{rvu} = 3,0\text{ml}$ o volume inicial no ventrículo esquerdo..

$$Q_{pa}(t) = D_p \frac{P_{rv}(t) - x_9(t)}{R_{pa}} \quad (3.56)$$

$$Q_{pp}(t) = \frac{x_9(t) - x_{10}(t)}{R_{pp}} \quad (3.57)$$

$$Q_{la}(t) = \frac{x(10) - P_{la}(t)}{k_{lin}R_{pv}} \quad (3.58)$$

Podemos reescrever as equações acima no formato matricial como segue:

$$\dot{x}_{SCP}(t) = A_{SCP}(t)x_{SCP}(t) + f_{SCP}(t) \quad (3.59)$$

sendo $x_{SCP}(t)_{11 \times 1}$ o vetor de estados do SCP, $A_{SCP}(t)_{11 \times 11}$ a matriz dinâmica do sistema composta

pelos termos dependentes das variáveis de estado e dada por:

$$A_{SCP}(t) = \begin{bmatrix}
 a_{1,1} & \frac{D_m E_{lv}(t)}{R_m} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{k_{lin} R_{pv}} & 0 \\
 \frac{D_m E_{la}(t)}{R_m} & a_{2,2} & \frac{D_a}{R_{sai}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & \frac{D_a E_{lv}(t)}{R_{sai} C_{sai}} & a_{3,3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-E_{lv}(t)}{C_{sai}} \\
 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{R_{sp} C_{sae}} & \frac{1}{R_{sp} C_{sae}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{C_{sae}} \\
 0 & 0 & 0 & \frac{1}{R_{sp} C_{sve}} & a_{5,5} & \frac{1}{R_{sve} C_{sve}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{R_{sve} C_{svi}} & a_{6,6} & a_{6,7} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{k_{rin} R_{svi}} & a_{7,7} & a_{7,8} & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{8,7} & a_{8,8} & \frac{D_p}{R_{pa}} & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{9,8} & a_{9,9} & \frac{1}{R_{pp} C_{pa}} & 0 \\
 a_{10,1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{10,9} & a_{10,10} & 0 \\
 0 & 0 & \frac{1}{L_{sae}} & \frac{-1}{L_{sae}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-R_{sae}}{L_{sae}}
 \end{bmatrix} \quad (3.60)$$

Os termos $a_{i,j}$ na matriz $A_{SCP}(t)$, sendo i e j os índices que representam o número da linha e o número da coluna, respectivamente, estão listados abaixo:

$$a_{1,1} = - \left[\frac{1}{k_{lin} R_{pv}} + \frac{D_m}{R_m} \right] E_{la}(t) \quad (3.61)$$

$$a_{2,2} = - \left[\frac{D_m}{R_m} + \frac{D_a}{R_{sai}} \right] E_{lv}(t) \quad (3.62)$$

$$a_{3,3} = - \left[\frac{D_a}{R_{sai} C_{sai}} \right] E_{lv}(t) \quad (3.63)$$

$$a_{5,5} = - \frac{1}{C_{sve}} \left[\frac{1}{R_{sp}} + \frac{1}{R_{sve}} \right] \quad (3.64)$$

$$a_{6,6} = \frac{1}{C_{svi}} \left[\frac{1}{k_{rin} R_{svi}} - \frac{1}{R_{sve}} \right] \quad (3.65)$$

$$a_{6,7} = \frac{1}{C_{svi}} \left[\frac{1}{k_{rin} R_{svi}} \right] E_{ra}(t) \quad (3.66)$$

$$a_{7,7} = - \left[\frac{1}{k_{rin} R_{svi}} + \frac{D_t}{R_{tv}} \right] E_{ra}(t) \quad (3.67)$$

$$a_{7,8} = \left[\frac{D_t}{R_{tv}} \right] E_{rv}(t) \quad (3.68)$$

$$a_{8,7} = \left[\frac{D_t}{R_{tv}} \right] E_{ra}(t) \quad (3.69)$$

$$a_{8,8} = - \left[\frac{D_t}{R_{tv}} + \frac{D_p}{R_{pa}} \right] E_{rv}(t) \quad (3.70)$$

$$a_{9,8} = \left[\frac{D_p}{R_{pa} C_{pa}} \right] E_{rv}(t) \quad (3.71)$$

$$a_{9,9} = - \frac{1}{C_{pa}} \left[\frac{D_p}{R_{pa}} + \frac{1}{R_{pp}} \right] E_{rv}(t) \quad (3.72)$$

$$a_{10,9} = \left[\frac{1}{R_{pp} C_{pv}} \right] \quad (3.73)$$

$$a_{10,10} = - \frac{1}{C_{pv}} \left[\frac{1}{R_{pp}} + \frac{1}{k_{lin} R_{pv}} \right] \quad (3.74)$$

O vetor coluna $f_{SCP}(t)_{11 \times 1}$ contém os termos não dependentes das variáveis de estados e é dado por:

$$f_{SCP}(t) = \begin{bmatrix} \left[\frac{1}{k_{lin} R_{pv}} + \frac{D_m}{R_m} \right] E_{la}(t) V_{lau} - \left[\frac{D_m}{R_m} \right] E_{lv}(t) V_{lvu} \\ \left[\frac{D_m}{R_m} + \frac{D_a}{R_{sai}} \right] E_{lv}(t) V_{lvu} \\ \left[\frac{D_a}{R_{sai} C_{sai}} \right] E_{lv}(t) V_{lvu} \\ 0 \\ \frac{1}{R_{sve} C_{sve}} P_{th} \\ - \left[\frac{1}{k_{rin} R_{svi} C_{svi}} \right] E_{ra}(t) V_{rau} - \frac{1}{R_{sve} C_{svi}} P_{th} \\ \left[\frac{1}{k_{rin} R_{svi}} + \frac{D_t}{R_{tv}} \right] E_{ra}(t) V_{rau} - \left[\frac{D_t}{R_{tv}} \right] E_{rv}(t) V_{rvu} \\ \left[\frac{D_t}{R_{tv}} \right] E_{ra}(t) V_{rau} + \left[\frac{D_t}{R_{tv}} + \frac{D_p}{R_{pa}} \right] E_{rv}(t) V_{rvu} \\ \left[\frac{D_p}{R_{pa} C_{pa}} \right] E_{rv}(t) V_{rvu} \\ \frac{1}{C_{pv}} \left[\frac{1}{k_{lin} R_{pv}} \right] E_{la}(t) V_{lau} \\ \frac{1}{L_{sae}} P_{th} \end{bmatrix} \quad (3.75)$$

A capacidade desse modelo em reproduzir o comportamento das variáveis hemodinâmicas

pode ser vista na Figura 3.19, onde estão reproduzidas as curvas das pressões no ventrículo e no átrio esquerdos e a pressão arterial sistêmica de um paciente pediátrico com $FC = 130$ bpm. Utilizando os valores dos parâmetros listados na Tabela 3.3, as pressões sistólica e diastólica, P_{sai} são aproximadamente 90 mmHg e 60 mmHg [52].

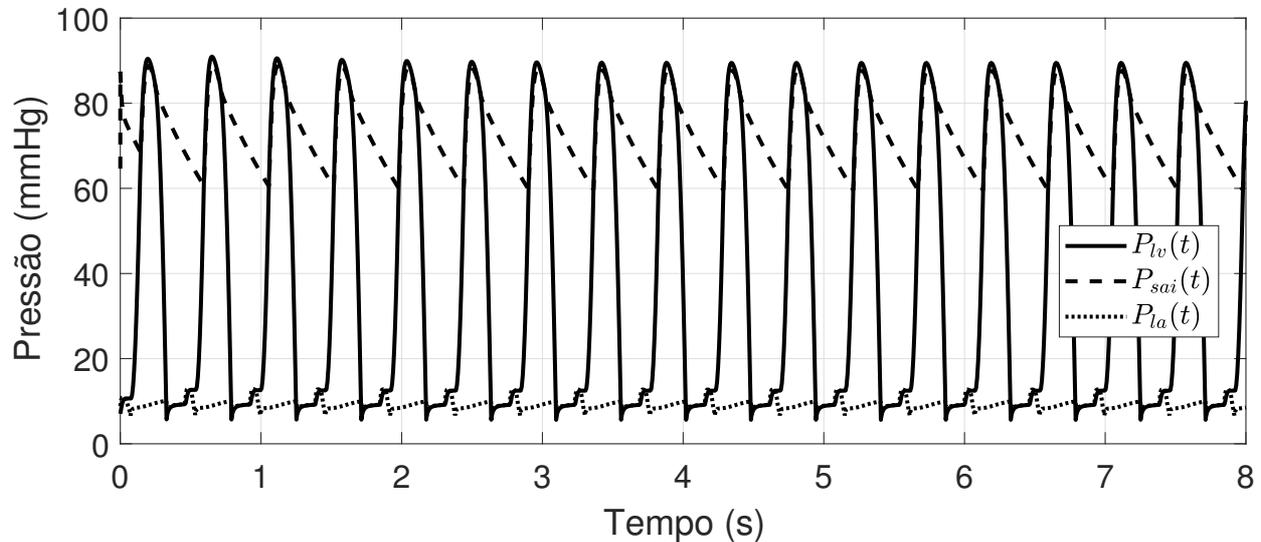


Figura 3.19: Variáveis hemodinâmicas, obtidas por meio de simulação, que representam a dinâmica do lado esquerdo do coração (pressões no átrio e ventrículo esquerdo) e na aorta.

3.5 Conclusão

Neste capítulo foi apresentada uma introdução à modelagem do sistema cardiovascular, comentando sobre a importância da modelagem geométrica multi-nível. Modelos 1D foram utilizados como ponto de partida para a criação de modelos 0D e para a compreensão da analogia realizada entre sistemas hidráulicos e elétricos. Com a utilização de modelos windkessel, é possível gerar uma infinidade de modelos 0D de acordo com o estudo a ser realizado. Um modelo 0D do sistema cardiovascular pediátrico disponível na literatura foi apresentado e será utilizado para as simulações que serão realizadas no decorrer deste trabalho. Trata-se de um modelo não-linear de 11ª ordem, devido ao comportamento das quatro válvulas cardíacas que são representadas pelos diodos ideais D_t , D_p , D_m e D_a . Assim como para o modelo adulto (Fig. 3.17), o comportamento dos dois ventrículos presentes no modelo 0D do SCP são modelados por uma função elastância. Em virtude da periodicidade dessa função, sempre em função da FC do paciente, pode-se compre-

ender esse sistema como um sistema periódico, o que facilitaria a compreensão de características importantes como a estabilidade desse sistema, de acordo com Bittanti *et al.* [53]. Entretanto, devido à complexidade deste modelo com relação às suas não linearidades e variâncias no tempo, tais técnicas devem ser adaptadas e serão investigadas futuramente. No capítulo seguinte, será apresentado um modelo 0D de um DAV pediátrico do tipo pulsátil que será acoplado ao modelo do SCP para que o desempenho da técnica de controle, que será desenvolvida neste trabalho, seja avaliado.

Capítulo 4

Modelagem 0D do dispositivo pDAV InCor

Neste capítulo, um modelo 0D do dispositivo pulsátil de assistência ventricular PVAD Thoratec® (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA) será apresentado. A estrutura desse modelo será utilizada como ponto de partida para a modelagem 0D do DAV pediátrico pDAV InCor, que será acoplado ao modelo 0D do SCP descrito no capítulo 3.

4.1 Dispositivos de assistência ventricular

Os primeiros dispositivos de assistência ventricular foram idealizados para oferecer uma oportunidade extra a pacientes na fila de transplante cardíaco, por um curto período de tempo, e em casos onde o paciente não respondia mais ao tratamento farmacológico. Entretanto, devido à evolução tecnológica desses dispositivos (dimensões físicas, consumo de energia, etc), atualmente os pacientes podem permanecer sob o suporte de alguns DAVs rotativos por tempo indeterminado ou até que haja uma recuperação satisfatória do músculo cardíaco, eliminando em alguns casos até a necessidade de realização do transplante [54].

No Brasil, a primeira experiência do uso de DAVs ocorreu em 1993 no Instituto do Coração (InCor) que faz parte do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Um paciente vítima da Doença de Chagas piorou rapidamente e um dispositivo de assistência ventricular foi utilizado como ponte para o transplante cardíaco. Nesse caso, o paciente provavelmente teria ido a óbito se não fosse submetido ao suporte ventricular [55]. Atualmente, os DAVs desenvolvidos pelo InCor são direcionados tanto para pacientes adultos (130 mL) quanto

para pacientes pediátricos, sendo chamados de pDAV InCor e projetados em dois tamanhos diferentes: 15mL (neonato), atendendo pacientes até 15kg, e 30mL (infantil), atendendo pacientes de 15kg até 40kg (Fig. 4.1).



Figura 4.1: Modelos de DAVs pulsáteis fabricados no InCor.

Estes dispositivos podem operar em três modos de operação distintos: modo sob demanda, onde o acionamento é ajustado automaticamente de acordo com o enchimento total da câmara de sangue; o modo síncrono, onde pode-se ajustar um atraso entre a detecção do início da sístole do paciente através de sinais de ECG e a ejeção do DAV; e o modo assíncrono, onde o acionamento do compressor é controlado em função de uma frequência fixa [56, 57].

4.1.1 DAVs pediátricos

Nas duas últimas décadas, a maioria dos casos de assistência ao sistema circulatório em pacientes pediátricos deu-se por meio de circulação mecânica utilizando oxigenação extracorpórea por membrana (do inglês extracorporeal membrane oxygenation - ECMO) [58]. Pacientes com falência nos sistemas circulatório e respiratório, situação na qual as trocas gasosas no sangue encontram-se gravemente comprometidas, são os candidatos imediatos para este tratamento. A circulação mecânica extracorpórea é uma técnica que remove o sangue cheio de gás carbônico do corpo do paciente e realiza a oxigenação artificial por meio de uma membrana que permanece em contato direto com oxigênio. Após este processo, o sangue oxigenado é então devolvido ao corpo

paciente.

Infelizmente, esse processo apresenta diversos problemas que não permitem que esta técnica seja adotada como assistência circulatória de longa duração. Os pacientes sujeitos a esse tratamento permanecem internados e em repouso absoluto, uma vez que quase sempre fazem uso de ventilação mecânica para auxiliar o processo respiratório. Além disso, o bombeamento do sangue para uma máquina externa destrói parte das células sanguíneas, o que implica na necessidade contínua de transfusão de sangue [59].

Devido a essas desvantagens, a utilização de DAVs surge como um excelente tratamento alternativo. Singh *et al.* [60], afirmaram que 13% das crianças que foram transplantadas em 2011 estavam utilizando dispositivos de assistência ventricular e que esse número vem crescendo a cada ano. Entretanto, o tratamento de pacientes pediátricos era realizado com a utilização de dispositivos destinados a pacientes adultos, o que gerava inúmeros problemas aos pacientes, principalmente com relação à diferença na anatomia do corpo e dos órgãos.

Apesar dos bons resultados provenientes da utilização de DAVs em pacientes pediátricos, a escolha dos pacientes e dos dispositivos ainda é um dos maiores problemas dessa área. A existência de registros relacionados à utilização de DAVs em crianças poderia auxiliar especialistas da área, entretanto tais informações ainda são muito escassas. Em 2011, nos Estados Unidos, o instituto NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) e a comunidade acadêmica de pediatria iniciaram a criação de uma base de dados para informações relacionadas a crianças e adolescentes com problemas cardíacos assistidos por DAVs. Esse registro ficou conhecido como PediMACS (Pediatric Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) e conta com mais de 200 casos registrados em 37 centros diferentes. Fazem parte desse registro pacientes que foram submetidos ao tratamento com DAVs e com idade inferior a 19 anos no momento da cirurgia. Esses pacientes são acompanhados até que o DAV seja retirado ou até o seu falecimento. Espera-se com a utilização de registros como esse uma melhora na tomada de decisão por melhores estratégias de assistência ventricular e uma melhora na seleção dos candidatos a esses tratamentos [61].

De todos os pacientes na lista de espera por um transplante cardíaco nos Estados Unidos, pacientes pediátricos apresentam a maior taxa de mortalidade. A cada ano, aproximadamente quinhentos novos candidatos são adicionados a essa lista e 17% deles morrem à espera de um órgão. Zafar *et al.* [62] afirmam que 20% das crianças internadas, vítimas de doenças cardíacas, já utilizam DAVs antes do transplante e que essa assistência tem reduzido bastante a mortalidade na

lista de espera. Esse estudo mostrou que houve uma redução da mortalidade na fila de espera de 55 para 28 pacientes a cada 100 que se encontravam na lista de espera. Este estudo também mostrou uma redução na mortalidade de pacientes implantados com DAVs (de 42 para 12 a cada 100 pacientes). Pacientes pediátricos com malformação do músculo cardíaco constituem um grupo especial para a aplicação desses dispositivos. Nesses casos, além de serem utilizados para manter o estado clínico dos pacientes enquanto a cirurgia de reconstrução do músculo cardíaco não é realizada, os dispositivos também vêm sendo utilizados para fornecer assistência ventricular durante o período pós-operatório desses pacientes [20].

O principal DAV desenvolvido apenas para pacientes pediátricos é o Berlin Heart®EXCOR [63]. Esse dispositivo é produzido em vários tamanhos (10, 25, 30, 50, 60 e 80 mL) e, de acordo com Almond *et al.* [64], 75% das crianças assistidas por ele sobrevivem na fila de espera até a realização do transplante (Fig. 4.2). De acordo com esse estudo, até o ano de 2013 mais de 45 centros médicos nos Estados Unidos e no Canadá já adotavam a utilização deste dispositivo como um padrão para o tratamento de crianças à espera do transplante em oposição a altíssima taxa de mortalidade devido ao tratamento com ou sem a utilização de circulação mecânica extracorpórea.



Figura 4.2: DAV Berlin Heart EXCOR em dois tamanhos distintos dedicados a pacientes adultos e pediátrico: 80 e 10 mL.

Reinhartz *et al.* [65] apresentaram alguns resultados clínicos, observando o período de 1982 a 2005, referentes à utilização de DAVs em 209 pacientes, sendo crianças e adolescentes entre 5 e 18

anos de idade. Todos os pacientes utilizaram suporte ventricular por meio do DAV adulto pulsátil Thoratec[®] PVAD (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA) por um tempo médio de 44 dias (Fig. 4.3). Trata-se de um DAV do tipo pulsátil, extracorpóreo e constituído por uma câmara sanguínea e por um reservatório de ar no interior dessa câmara. Um atuador pneumático injeta ar-comprimido para o interior deste reservatório expulsando o volume sanguíneo presente no interior da câmara. Pacientes com até 20kg não utilizaram esse dispositivo devido à formação de trombos, excessivo volume de saída e dificuldade para adaptar as cânulas tanto ao coração quanto às artérias, uma vez que estas foram projetadas para pacientes adultos. Nesses pacientes também foram observados casos de hemorragias cerebrais devido ao tratamento para anticoagulação, utilizado para tentar diminuir a formação de trombos [59].



Figura 4.3: Dispositivo pulsátil Thoratec[®] PVAD (imagem disponível em [66]).

4.2 Modelo 0D do Thoratec[®] PVAD

Hunsberger [51] desenvolveu um modelo 0D para o dispositivo de assistência ventricular Thoratec[®] PVAD. Com o dispositivo isolado, realizou-se um experimento para se obter a relação pressão-volume no interior da câmara sanguínea desse dispositivo e, assim, determinar a complacência dessa câmara. Para a modelagem das cânulas de entrada e saída do dispositivo e para a modelagem a dinâmica do atuador pneumático utilizado para bombear ar-comprimido para o interior do DAV, um simulador hidráulico com a mesma estrutura física do simulador mostrado na Figura 4.4 foi utilizado.

Considerando que este DAV possui duas válvulas, sendo uma na entrada da câmara sanguínea e outra na saída, e utilizando a analogia entre circuitos elétricos e sistemas hidráulicos explicitada



Figura 4.4: Simulador hidráulico desenvolvido pelo laboratório de bioengenharia do InCor para simular o comportamento de parte da circulação sistêmica de pacientes adultos e para testar a dinâmica de DAVs.

no capítulo anterior, o modelo proposto por Hunsberger para o Thoratec® PVAD está mostrado na Figura 4.5.

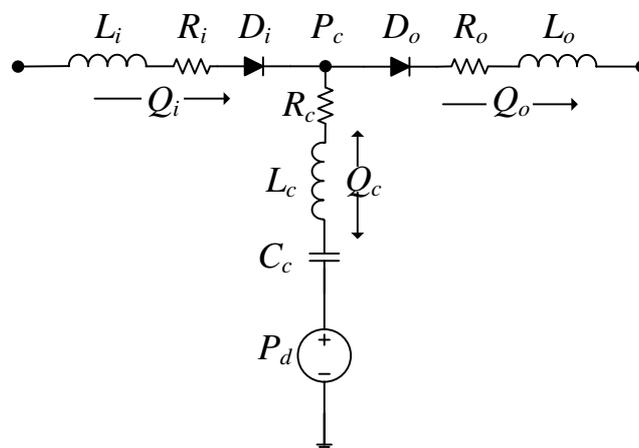


Figura 4.5: Modelo 0D do Thoratec® PVAD de acordo com Hunsberger [51].

O indutor L_i representa a inércia da cânula de entrada; o resistor R_i representa a resistência dessa cânula; e o diodo D_i representa a válvula de entrada na câmara sanguínea. O indutor L_o

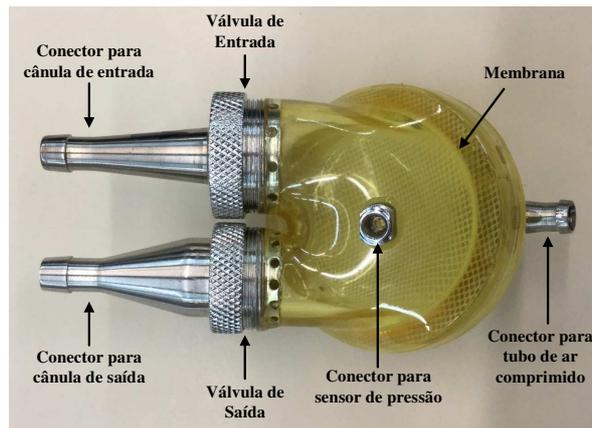


Figura 4.7: Dispositivo de assistência ventricular pulsátil - pDAV InCor.

(Figura 4.8).

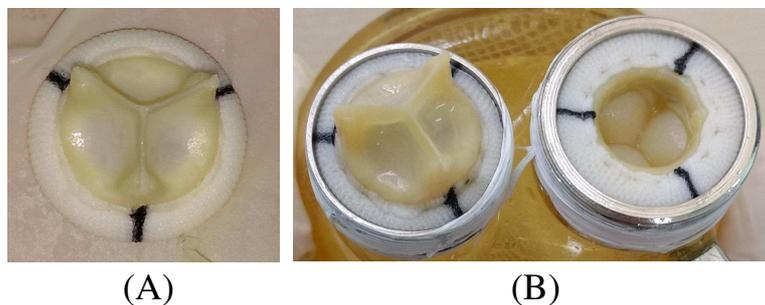


Figura 4.8: (A) prótese valvular cardíaca biológica utilizada no pDAV; (B) próteses valvulares cardíacas biológicas acopladas ao pDAV: nota-se a válvula de entrada com o sentido de abertura voltado para o interior do pDAV e a válvula de saída com o sentido de abertura para fora do pDAV.

A câmara pneumática é conectada a um atuador pneumático por meio de um tubo flexível. Um compressor de ar comprimido fornece pressão suficiente para este atuador, que por sua vez possui um regulador de pressão para garantir que o pDAV opere dentro dos limites de segurança. A pressão de saída do atuador deve ser suficiente para deslocar a membrana existente entre as duas câmaras. Na Figura 4.9 segue um diagrama de blocos simplificado da estrutura do pDAV InCor.

O deslocamento da membrana que separa as duas câmaras aumenta a pressão na câmara de sangue e expulsa o sangue através da cânula de saída. A pressão de ejeção (P_e) que o compressor fornece à câmara pneumática persiste durante um período de tempo conhecido como período de sístole do dispositivo (T_{sis}). Com a fase de ejeção concluída, o compressor interrompe o fornecimento de ar comprimido ou gera uma pressão negativa (vácuo), definindo o que chamamos de pressão de enchimento (P_f). Esse processo diminui a pressão no interior da câmara de sangue e

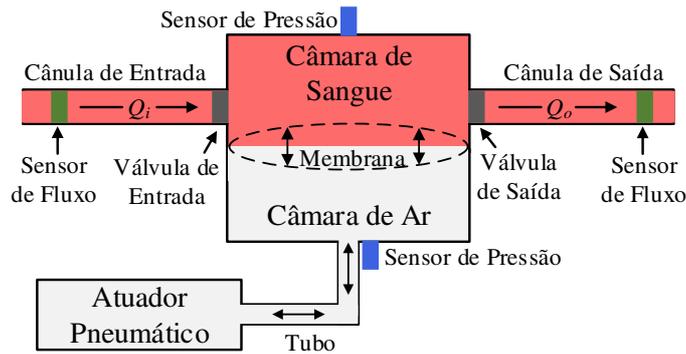


Figura 4.9: Diagrama de blocos do pDAV utilizado no sistema hidráulico.

permite a entrada de sangue através da cânula de entrada (Fig. 4.10).

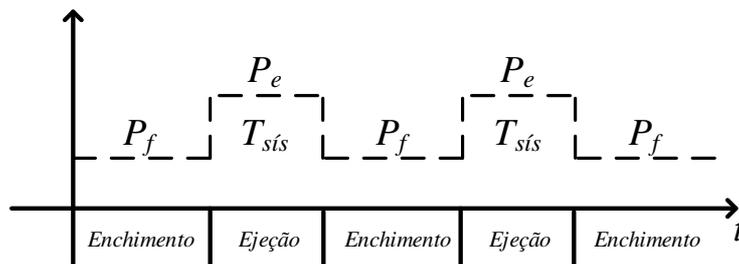


Figura 4.10: Ilustração dos instantes de enchimento e ejeção (T_{sfs}) atribuídos ao DAV InCor.

O modelo proposto para o atuador pneumático utilizado neste trabalho foi descrito por Sousa *et al.* [67] e está representado por meio do esquemático simplificado da Figura 4.11.

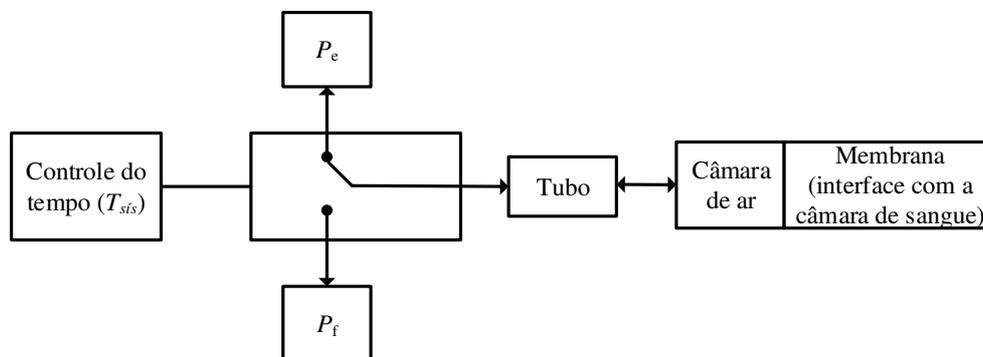


Figura 4.11: Esquemático simplificado do atuador pneumático do pDAV.

Utilizando novamente a analogia entre sistemas hidráulicos e elétricos, Sousa *et al.* [68] definiram a estrutura de um modelo 0D para o atuador do pDAV InCor por meio de um circuito RC

(Figura 4.12), sendo R_{ac} utilizado para representar a resistência do tubo flexível que liga o atuador à câmara pneumática e calculada utilizando a lei de Poiseuille [69]:

$$R_{ac} = \frac{8\eta l_{ac}}{\pi r_{ac}^4} \quad (4.1)$$

sendo η a viscosidade do ar, l_{ac} o comprimento do tubo e r_{ac} o raio do tubo. Assim, o valor da resistência do tubo foi calculado como $R_{ac} = 0,25 \text{ mmHg s/mL}$.

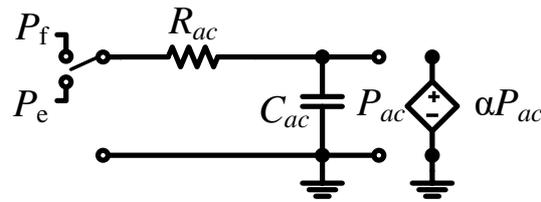


Figura 4.12: Modelo 0D do atuador pneumático do pDAV.

O capacitor C_{ac} representa a complacência da câmara de ar. O valor de C_{ac} foi estimado por meio de um experimento com o pDAV, onde obteve-se a curva de pressão na câmara de ar P_{ac} (Figura 4.13). Pode-se observar na curva de pressão na câmara de ar, que o seu comportamento é semelhante à resposta ao degrau de um circuito RC série, confirmando a estrutura utilizada para modelar esse sistema.

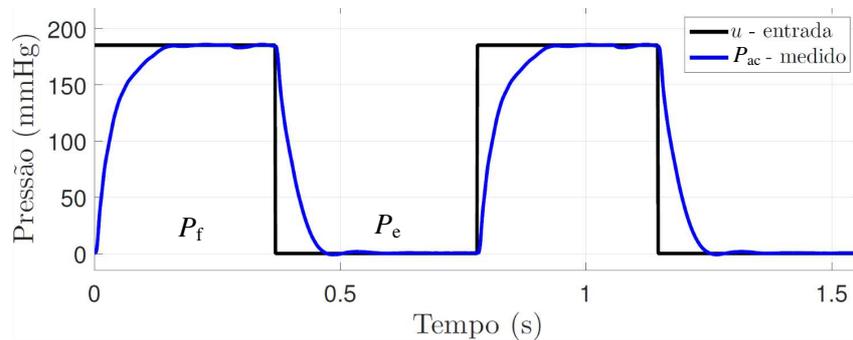


Figura 4.13: Curva de pressão na câmara de ar do pDAV.

A Pressão P_{ac} é equivalente à tensão sobre o capacitor C_{ac} e representa a pressão na câmara de ar, de acordo com P_f e P_e . Como não há troca de fluidos entre as câmaras, o deslocamento da membrana foi representado por uma fonte de tensão controlada por tensão, αP_{ac} , onde α representa a perda de pressão. A perda de pressão na membrana do pDAV InCor foi considerada

insignificante e $\alpha = 1$. Com as pressões P_{ac} , P_e e P_f , utilizou-se o método dos mínimos quadrados para encontrar os valores de R_{ac} e C_{ac} [68].

Para determinar a complacência da câmara de sangue, foi realizado um estudo com o pDAV InCor isolado (teste estático) a fim de se obter a relação entre a pressão e o volume no interior dessa câmara. Para realizar este teste, as duas válvulas do pDAV foram retiradas e todas as saídas do dispositivo foram vedadas. Então, encheu-se completamente a câmara de sangue do dispositivo com 35 mL do fluido que será utilizado no simulador hidráulico utilizado para este experimento. Esse fluido é uma solução composta por 2/3 de soro fisiológico e 1/3 de glicerina, e possui a viscosidade similar a viscosidade do sangue. Para evitar a proliferação de bactérias e fungos, foi adicionado à solução 1% de álcool benzílico.

Com a câmara de sangue completamente cheia, quantidades fixas de 1 mL foram retiradas utilizando-se uma seringa. Para cada retirada de 1 mL, a pressão (P_{cs}) e o volume da câmara de sangue (V_{cs}) foram registrados. Este experimento foi repetido cinco vezes, variando-se a pressão na câmara de ar (P_{ca}) e mantendo a mesma constante nos seguintes valores: 0, 50, 100, 150 e 200 mmHg. Uma volume-pressão foi traçada e pode ser observada na Figura 4.14.

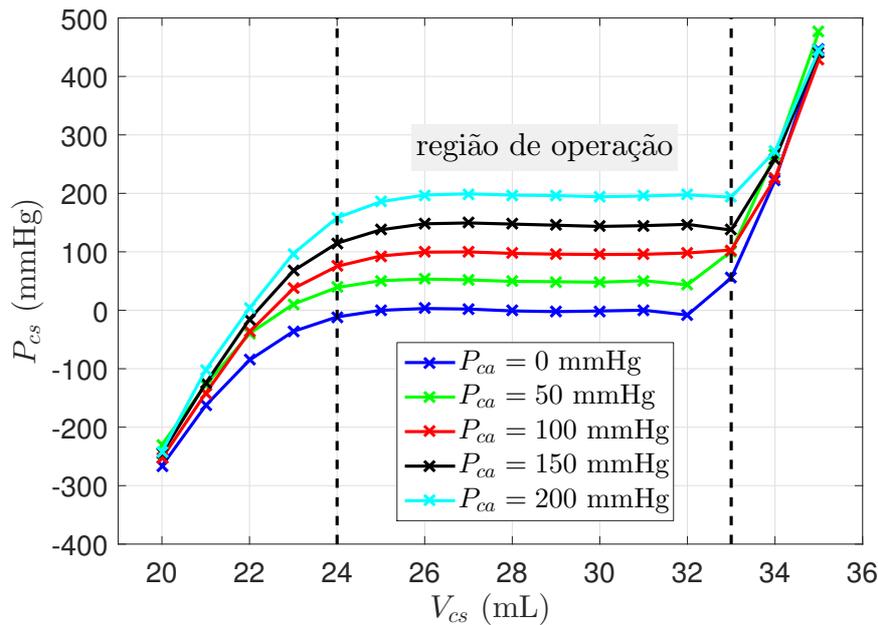


Figura 4.14: Teste estático realizado para modelagem do pDAV.

A variação da pressão com relação ao volume é aproximada por uma função linear para a região de operação do pDAV (24 mL a 33 mL). Como a complacência de uma câmara fechada é dada pela relação direta entre o volume e a pressão, a complacência da câmara de sangue do pDAV

foi calculada como $C_{bc} = 0,2525$ mL/mmHg pela relação entre a variação do volume (ΔV_{bc}) e a variação da pressão no interior da câmara de sangue (ΔP_{bc}), na faixa de operação do pDAV, de acordo com expressão:

$$C_{bc} = \frac{\Delta V_{bc}}{\Delta P_{bc}} \quad (4.2)$$

Com o sistema hidráulico montado (Figura 4.15), realizou-se um teste dinâmico para calcular a complacência da câmara de sangue do pDAV, com o objetivo de melhorar a estimativa realizada no teste anterior. Com o pDAV conectado ao sistema hidráulico, a câmara de ar do pDAV foi pressurizada com $P_e = 175$ mmHg e em seguida a cânula de saída foi fechada. A pressão de enchimento foi definida como $P_f = -30$ mmHg e os valores da pressão P_{bc} e do fluxo de entrada Q_i foram salvos.

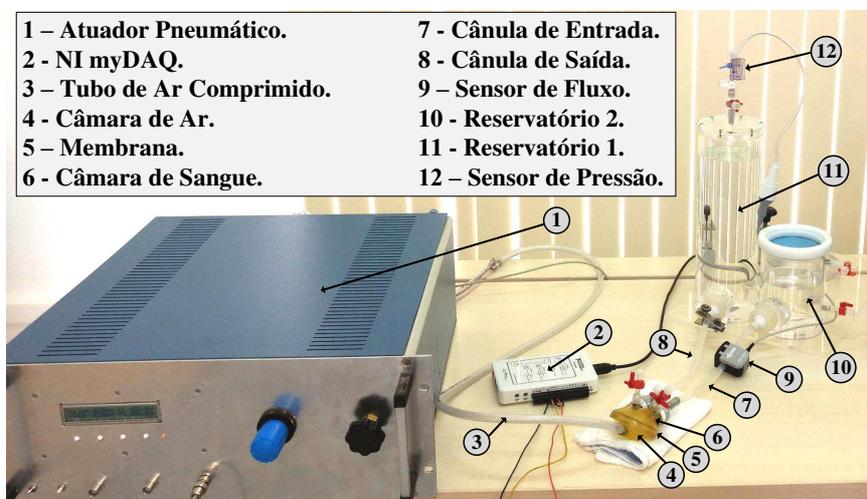


Figura 4.15: Imagem do sistema hidráulico desenvolvido pelo InCor e utilizado para testar e modelar dispositivo de assistência ventricular pediátrico pDAV.

A curva de fluxo foi utilizada para se obter o volume. Com os valores de volume e pressão, calculou-se o valor médio da complacência da câmara sanguínea como $C_{bc} = 0,2682$ mL/mmHg, um valor bem próximo ao obtido com o teste estático. Após este teste, a câmara de ar do pDAV foi pressurizada com $P_f = -30$ mmHg e em seguida a cânula de entrada foi fechada. A pressão de ejeção foi definida como $P_e = 175$ mmHg e os valores de P_{bc} e do fluxo de saída Q_o foram salvos. O valor obtido com este teste foi $C_{bc} = 0,2357$ mL/mmHg, que é bem próximo aos valores obtidos tanto no teste estático quanto no teste de enchimento [68].

O modelo 0D do pDAV, incluindo-se as cânulas e o atuador pneumático, pode ser visto na Figura 4.16(a), onde o indutor L_i e o resistor R_i representam a cânula de entrada do dispositivo e o diodo D_i representa a válvula de entrada na câmara de sangue. O indutor L_o e o resistor R_o representam a cânula de saída do dispositivo e o diodo D_o representa a válvula de saída da câmara de sangue. Um esquemático simplificado de todos os componentes pode ser visto na Figura 4.16(b).

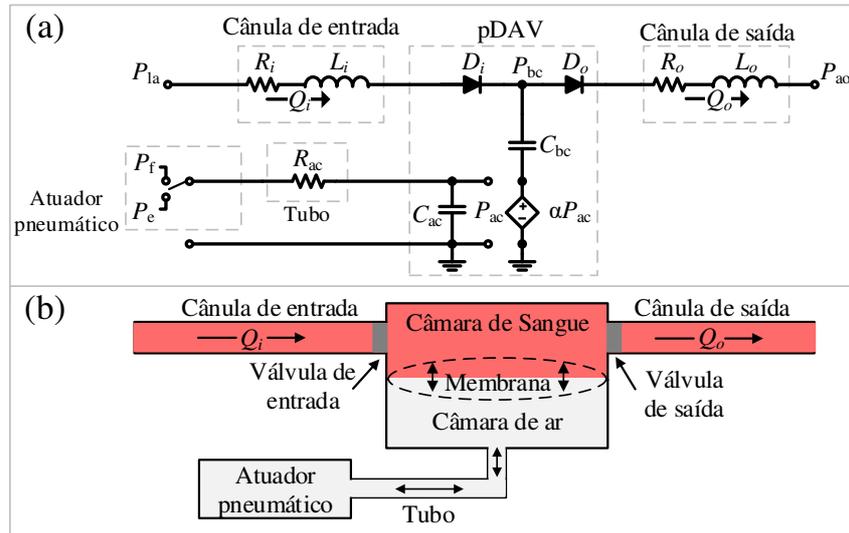


Figura 4.16: (a) Modelo 0D, (b) esquemático simplificado do pDAV, cânulas e atuador pneumático.

Este modelo é de 4ª ordem e o vetor das variáveis de estado desse modelo é definido como:

$$x_{\text{pDAV}}(t) = \begin{bmatrix} Q_i(t) \\ Q_o(t) \\ P_{bc}(t) \\ P_{ac}(t) \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

sendo $x_{\text{pDAV}}(t)_{4 \times 1}$ o vetor de estados do pDAV. As equações diferenciais que regem a dinâmica deste modelo, considerando que o pDAV está conectado entre o ventrículo esquerdo e a aorta, são

e $f_{\text{SCP+pDAV}}(t)_{15 \times 1}$ um vetor coluna com os termos não dependentes tanto das variáveis de estados do SCP quanto do pDAV e dado por:

$$f_{\text{SCP+pDAV}}(t) = \begin{bmatrix} f_{\text{SCP}}(t) \\ \frac{-D_i}{L_i} E_{\text{lv}}(t) V_{\text{lvu}} \\ \frac{D_o D_a}{L_o} E_{\text{lv}}(t) V_{\text{lvu}} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.11)$$

e o vetor coluna B relaciona a variável de estado $x_{15}(t) = P_{\text{ac}}(t)$ com o sinal de pressão $P_d(t)$ gerado pelo atuador pneumático e direcionado à câmara de ar. O vetor B é dado por:

$$B = \begin{bmatrix} \mathbf{0}_{14 \times 1} \\ \frac{1}{R_{\text{ac}} C_{\text{ac}}} \end{bmatrix} \quad (4.12)$$

Parte do circuito elétrico análogo ao modelo 0D do sistema SCP+pDAV, com o dispositivo conectado entre o ventrículo esquerdo e a aorta, pode ser visto abaixo na Figura 4.17.

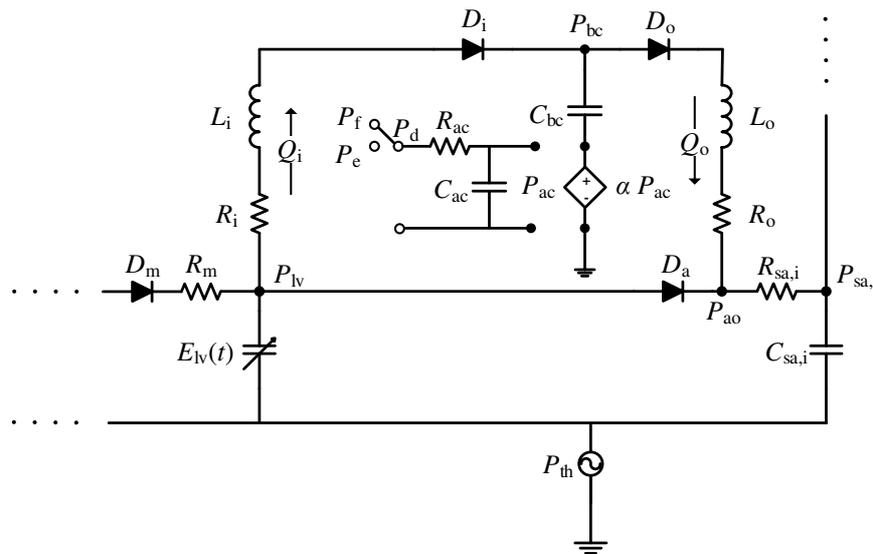


Figura 4.17: Circuito elétrico análogo ao sistema cardiovascular pediátrico.

4.4 Conclusão

Neste capítulo foi apresentada a metodologia utilizada na modelagem 0D do pDAV InCor. Os principais componentes necessários para o funcionamento deste dispositivo foram modelados, como o atuador pneumático, as cânulas de entrada e saída, câmaras de sangue e de ar e a membrana entre essas câmaras. O sistema acoplado SCP+pDAV possui agora seis diodos ideais, sendo quatro válvulas cardíacas (tricúspide, pulmonar, mitral e aórtica) e mais duas válvulas do pDAV (entrada e saída). No capítulo seguinte, será apresentado o sistema de controle fisiológico síncrono desenvolvido neste trabalho.

Capítulo 5

Sistema de controle fisiológico síncrono aplicado a DAVs

Neste capítulo, será proposto um sistema de controle fisiológico em malha fechada projetado para manter o valor médio da pressão arterial em um valor de referência com o objetivo de melhorar a qualidade de vida de pacientes que estão sob suporte de DAVs. O desempenho do sistema de controle proposto será avaliado por meio de simulações computacionais utilizando os modelos 0D do pDAV InCor e do SCP apresentados nos capítulos anteriores.

5.1 Introdução

O corpo humano possui mecanismos que operam simultaneamente para garantir bons níveis fisiológicos a todas as partes do corpo (e.g., controle da frequência cardíaca, mecanismo de Frank-Starling, barorreflexo), mesmo durante ocorrências internas ou externas ao indivíduo, como por exemplo o mau funcionamento de algum órgão ou no caso de hemorragias. Aqui, o termo fisiológico está relacionado diretamente a funções orgânicas ou a processos vitais do corpo humano, e.g., o mecanismo de controle da pressão arterial.

Neste contexto, o termo sistema de controle fisiológico diz respeito a um sistema de controle capaz de alterar variáveis fisiológicas do corpo humano. Quando relacionado a um DAV, independente de seu princípio de funcionamento, este SCF deve ser responsável pela redução no número de intervenções humanas durante o funcionamento do dispositivo, sempre tentando melhorar a

qualidade de vida de pacientes que estão sob esta terapia. Desenvolver essa classe de sistemas de controle e torná-los disponíveis em ambiente clínicos, de modo a serem utilizados com segurança por médicos e especialistas, ainda é um desafio, principalmente quando se trata da utilização de DAVs por períodos longos. Entretanto, a maioria dos especialistas envolvidos nesse tipo de tratamento é exclusivamente da área da saúde e não compreende detalhes sobre o funcionamento dos sistemas de controle convencionais. Algumas vezes, o termo "modo de controle" diz respeito apenas a um modo particular de operação dos dispositivos, não sendo realizado nenhum tipo de controle automático, em malha fechada, entre o funcionamento da bomba (atuador) e o paciente. Em situações críticas ou de emergência, onde o SCF pode levar o paciente para estados críticos e/ou indesejáveis, médicos e especialistas perdem a confiança no sistema de controle e geralmente optam por interromper a ação de controle do sistema (malha fechada), retornando ao modo de operação manual (malha aberta).

O trabalho desenvolvido por Shi *et al.* [15] se propõe a otimizar o funcionamento de um DAV rotativo avaliando a resposta do sistema cardiovascular sob o suporte do DAV Berlin Heart INCOR. Para tal, são realizadas variações tanto da velocidade de rotação da bomba quanto da fase de pulsação de um determinado perfil senoidal de velocidade de acordo com a equação a seguir:

$$\omega = \omega_0 + \omega_p \cdot \sin((2\pi t/T_c) + \phi) \quad (5.1)$$

onde T_c é o período cardíaco, ω_0 corresponde à componente DC, ω_p é a amplitude e ϕ é o deslocamento de fase do sinal de velocidade de acordo com a função elastância, $E(t)$, como pode ser visto na Figura 5.1.

Embora a estratégia desenvolvida por Shi *et al.* [15] tenha sido proposta para um DAV do tipo rotativo, ela é baseada na característica mais importante do sistema de controle proposto nesta tese: o modo de operação síncrono entre o DAV e o SCH. A variação da velocidade de rotação da bomba, em sincronia com o funcionamento do coração nativo, produz um fluxo sanguíneo pulsátil na saída do DAV que é mais vantajoso para o paciente quando comparado ao funcionamento do DAV com velocidade constante, que produz um fluxo sanguíneo constante na saída do dispositivo (fluxo sem pulsatilidade). De acordo com Undar [14], a principal vantagem de se possuir um fluxo pulsátil está na melhora significativa do fluxo sanguíneo em órgãos vitais como o cérebro, os rins e até mesmo no próprio miocárdio, garantindo melhores níveis de perfusão.

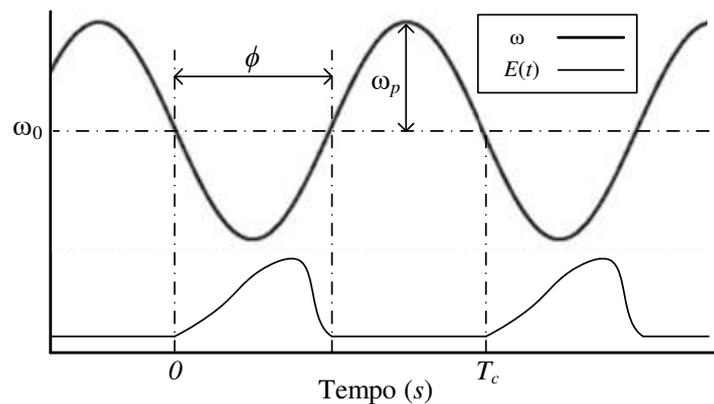


Figura 5.1: Perfil senoidal de velocidade de rotação aplicado a um DAV rotativo de acordo com a função elastância.

Amacher *et al.* [16] desenvolveram um experimento com oito ovelhas para analisar o desempenho de um DAV do tipo pulsátil, acoplado entre o ventrículo esquerdo e a aorta, que opera de modo síncrono ao SCH desses animais. Um algoritmo de detecção do batimento cardíaco, baseado em sinais de ECG [70], foi utilizado para sincronizar a ejeção do DAV, configurado para trabalhar com pressão de ejeção constante, ao início da fase de ejeção do ventrículo esquerdo das ovelhas. Com base em variáveis hemodinâmicas obtidas dos animais (pressões e volumes sanguíneos), os autores concluíram que o instante de ejeção de um DAV, ocorrendo apenas uma vez a cada ciclo cardíaco, influencia na eficiência do tratamento de pacientes que estão sob suporte ventricular, e.g., eleva-se a saída cardíaca com consequente diminuição da pré-carga, o que alivia a carga de trabalho do ventrículo esquerdo. Embora tais resultados sejam fisiologicamente relevantes, principalmente por terem sido realizados *in vivo*, eles não podem ser considerados para cada animal especificamente. Em outras palavras, um dado instante de ejeção pode beneficiar um determinado animal ao mesmo tempo que pode prejudicar outro.

5.2 Utilização de um sinal de ECG como ativação da função elastância

O modelo 0D do SCP, desenvolvido por Goodwin *et al.* [52] e descrito no capítulo 3, assim como o modelo desenvolvido por Simaan *et al.* [45], utiliza a função elastância para representar o com-

portamento dos átrios e ventrículos. Esta função depende do parâmetro constante FC , definido previamente em cada simulação, para definir a duração do ciclo cardíaco $T_c = 60/FC$. Entretanto, a função elastância não é uma função autônoma que governa o comportamento de um ventrículo, como foi apresentado pelos autores. Na realidade, ela representa uma relação entre pressão e volume no interior do ventrículo durante as fases de um ciclo cardíaco. A contração do músculo cardíaco, que resulta em seu bombeamento, ocorre em função de um impulso elétrico que percorre a superfície do coração e que é representado pelo sinal de ECG. Em outras palavras, podemos dizer que a curva da função elastância é gerada a cada contração ventricular em função do sinal de ECG.

Para tornar o modelo do SCP mais fiel fisiologicamente, um sinal de ECG sintético será utilizado em conjunto com este modelo. A ideia aqui é utilizar um algoritmo de detecção de ondas-R para fazer com que o início do ciclo cardíaco (fase de contração) coincida com o início da função elastância, como já ilustrado na Figura 2.4. Como o início da fase de contração coincide com o início da função elastância [18], essa função deverá ser calculada a cada detecção de onda-R para que o modelo 0D do SCP evolua por mais um ciclo cardíaco.

Para este trabalho, o modelo dinâmico escolhido para a geração do sinal de ECG sintético foi desenvolvido por Mcsharry *et al.* [71]. Trata-se de um modelo clássico da literatura capaz de fornecer um padrão realístico ao sinal de ECG, que é gerado com parâmetros que podem ser alterados facilmente para casos específicos, como por exemplo diferentes frequências cardíacas (variantes no tempo ou não) ou até mesmo níveis de ruído. A dinâmica deste modelo é governada pelas 3 equações diferenciais mostradas a seguir:

$$\dot{x} = \alpha x - \omega y \quad (5.2)$$

$$\dot{y} = \alpha y + \omega x \quad (5.3)$$

$$\dot{z} = - \sum_{i \in \{P, Q, R, S, T\}} a_i \Delta \theta_i \exp\left(-\frac{\Delta \theta_i^2}{2b_i^2}\right) - (z - z_0) \quad (5.4)$$

onde $\alpha = 1 - \sqrt{x^2 + y^2}$, $\Delta \theta_i = (\theta - \theta_i)$, $\theta = \tan^{-1}(y, x)$, com $-\pi \leq \tan^{-1}(y, x) \leq \pi$, e ω é a velocidade angular da trajetória à medida que esta se move ao longo do ciclo limite. A amplitude e a duração das ondas PQRST são definidas pelas constantes a_i e b_i , respectivamente, e θ_i é a posição relativa de cada onda com relação à onda-R. Os parâmetros utilizados neste trabalho

estão listados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Parâmetros do modelo dinâmico do sinal de ECG sintético.

Index(i)	P	Q	R	S	T
Tempo (s)	-0,2	-0,05	0	0,05	0,3
θ_i (rad)	$-\frac{1}{3}\pi$	$-\frac{1}{12}\pi$	0	$\frac{1}{12}\pi$	$\frac{1}{2}\pi$
a_i	1,2	-5,0	30,0	-7,5	0,75
b_i	0,25	0,1	0,1	0,1	0,4

Fazendo z_0 se comportar em função da frequência de respiração do paciente, é possível adicionar ao sinal sintético de ECG uma flutuação chamada de *baseline wander*, presente em sinais reais. Dessa maneira, a constante z_0 torna-se um parâmetro variante no tempo, $z_0(t) = A \sin(2\pi f_2 t)$. Uma porção de um sinal de ECG sintético gerado pelo modelo explicitado pode ser visualizado na Figura 5.2.

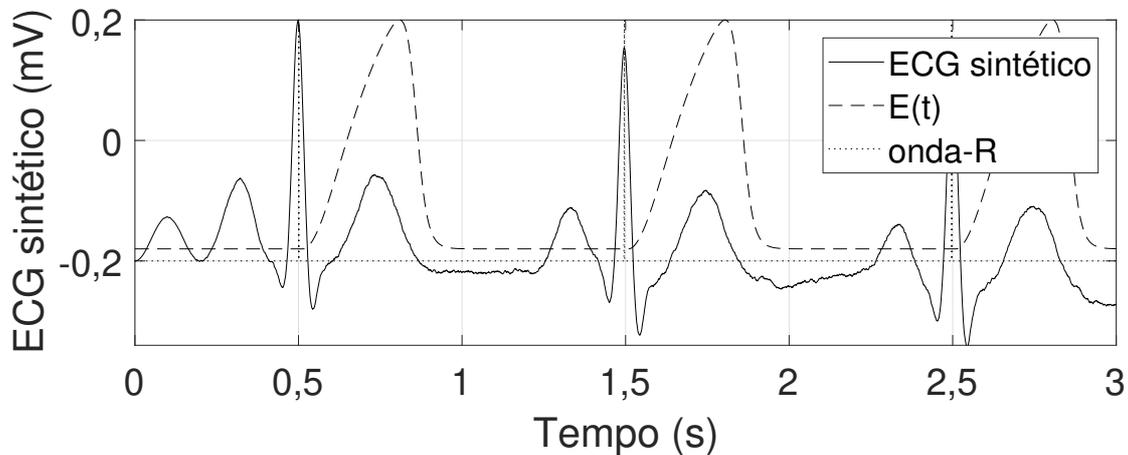


Figura 5.2: Comportamento da função elastância ($E(t)$) de acordo com a detecção de uma onda-R (*R-wave*) em um sinal sintético de ECG gerado pelo modelo dinâmico desenvolvido por Mcsharry *et al.* [71].

Vários algoritmos de detecção podem ser encontrados no trabalho desenvolvido por Bert *et al.* [72]. O algoritmo de detecção utilizado neste trabalho foi desenvolvido por Castells-Rufas e Carrabina [73] e tem como principais características um baixo custo computacional e uma taxa de detecção acima de 99%. Além disso, este método de detecção foi desenvolvido para ser utilizado em tempo real, o que é indispensável para futuros testes *in vivo* do sistema de controle que está sendo proposto neste trabalho.

O instante de detecção de uma onda-R ocorre no instante de tempo $t_R[k]$, sendo indicado pelo sinal discreto $\delta_R[k]$ como:

$$\delta_R[k] = \begin{cases} 1, & \text{onda-R detectada} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (5.5)$$

sendo $k \in \mathbb{N}$ o ciclo cardíaco atual. O início do próximo ciclo cardíaco ocorre no instante de tempo $t_R[k+1]$ e é definido pelo sinal discreto $\delta_R[k+1]$. O período do ciclo cardíaco k é definido como $T_c[k] = t_R[k+1] - t_R[k]$, como podemos ver no diagrama temporal da Figura 5.3.

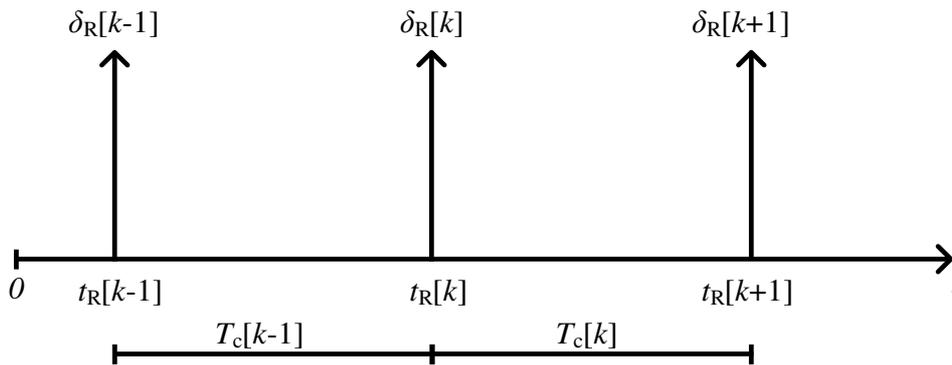


Figura 5.3: Diagrama temporal indicando a detecção da onda-R no sinal de ECG ($\delta_R[k]$), o instante de ocorrência da detecção ($t_R[k]$) e o período do ciclo cardíaco ($T_c[k]$).

No diagrama de blocos da Figura 5.4 está ilustrada a utilização de um sinal de ECG como entrada do bloco (algoritmo) de detecção de onda-R para a geração do sinal $\delta_R[k]$, que servirá como evento de ativação da função elastância no SCH.

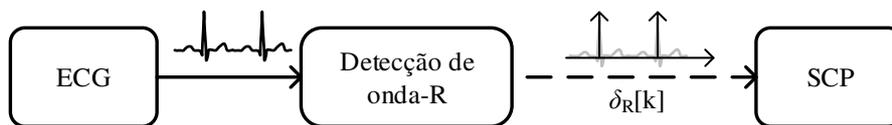


Figura 5.4: Diagrama de blocos ilustrativo do processo de detecção da onda-R e ativação da função elastância no SCP.

A modelagem da ativação da função elastância a cada evento $\delta_R[k]$ é feita utilizando-se a teoria de sistemas híbridos para representar o estado do sistema como (q, x) , onde $q \in Q$ e Q é o conjunto de estados discretos; e $x \in X$, sendo X o conjunto de estados contínuos com as

equações diferenciais que regem o comportamento do modelo [74]. Para o problema em questão, $Q = \{0, 1\}$ e o estado discreto $q = 0$ representa o estado onde a função elastância é mantida em seu valor mínimo. O sistema deve permanecer nesse estado até que um evento $\delta_R[k]$ ocorra, o que leva o sistema para o estado discreto $q = 1$, onde a função elastância é ativada de acordo com cada câmara cardíaca (átrios ou ventrículos). O sistema permanecerá no estado $q = 1$ até que a transição B seja ativada, ou seja, até que o tempo seja maior ou igual ao ciclo cardíaco atual $T_c[k]$ (Fig. 5.5).

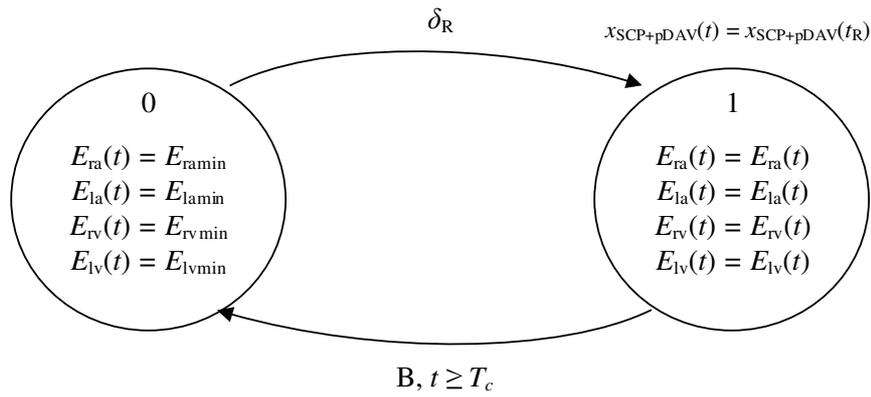


Figura 5.5: Um modelo híbrido da ativação da função elastância por meio da detecção da onda-R.

5.2.1 Sincronismo entre a ejeção pDAV e a frequência cardíaca

O sistema de controle fisiológico síncrono (SCFS) proposto nessa tese opera em sincronia com o batimento cardíaco do paciente por meio da detecção de ondas-R em sinais de ECG mas, diferentemente da estratégia implementada por Amacher *et al.* [16], altera o valor da pressão de ejeção do dispositivo de acordo com o estado do paciente e mantém o valor médio da pressão arterial em um valor de referência definido por médicos e especialistas. Assim, esta técnica de controle é definida como a escolha ótima de duas variáveis: a determinação do instante de ejeção do pDAV e a pressão de ejeção adequada.

Resultados preliminares desse trabalho já foram publicados em [75], mas considerando um modelo 0D para um paciente adulto [45] acoplado a um modelo 0D de um DAV pulsátil também destinado para pacientes adultos (Thoratec[®] PVAD) [51]. Como o modelo 0D do SCH descrito em [45] não possui sinais de ECG, o sincronismo entre a ejeção do DAV e o coração nativo

foi realizado de acordo com os estados das válvulas mitral e aórtica do modelo, as quais são representadas por diodos ideais. Uma vez que o estado das válvulas cardíacas não podem ser monitorados facilmente em pacientes, o sinal de ECG, por meio da detecção de ondas-R, torna-se mais adequado para que o sincronismo seja efetuado no caso de testes *in vivo*. Este é o motivo pelo qual adicionou-se um sinal de ECG sintético ao modelo 0D do SCP.

Com o instante de detecção da onda-R definido, e consequentemente a duração do ciclo cardíaco, podemos definir o instante de ejeção do dispositivo em sincronia com o batimento cardíaco do paciente. Como pode ser visto na Figura 5.6, o evento de ejeção do pDAV é indicado pelo sinal $\delta_{\text{pDAV}}[k]$, o qual é definido como:

$$\delta_{\text{pDAV}}[k] = \begin{cases} 1, & t = t_{\text{pDAV}}[k] \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (5.6)$$

onde $t_{\text{pDAV}}[k] = t_{\text{R}}[k] + \lambda T_{\text{c}}[k - 1]$ é o instante de ejeção do pDAV, $T_{\text{c}}[k - 1]$ é o período do último ciclo cardíaco e λ define um atraso entre a ejeção do pDAV e a última onda-R com base na duração do último ciclo cardíaco tal que $0 \leq \lambda < 1$. Considera-se aqui que o valor de T_{c} não altera bruscamente entre dois batimentos consecutivos.

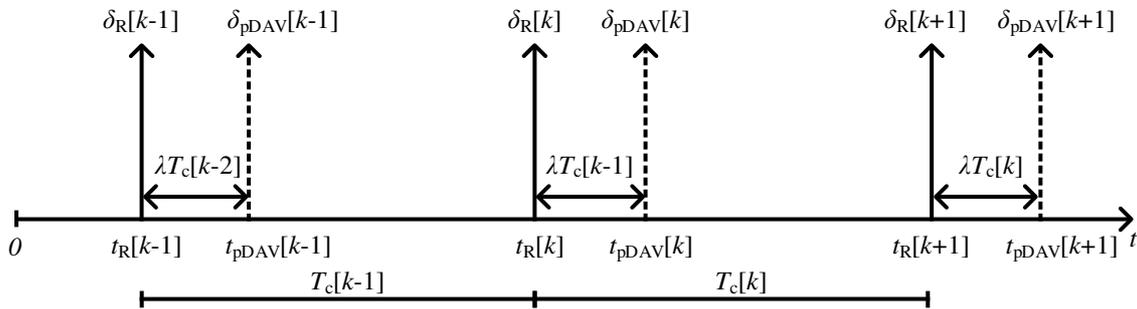


Figura 5.6: Detecção de onda-R do coração ($\delta_{\text{R}}[k]$), instante de ejeção do pDAV ($\delta_{\text{pDAV}}[k]$) e atraso de tempo utilizado para ativar a ejeção do pDAV InCor ($\lambda T_{\text{c}}[k]$).

5.3 Estrutura do controlador

Com a definição do instante de ejeção do pDAV, é preciso projetar um controlador que definirá a pressão de ejeção do dispositivo a cada ciclo cardíaco k com base em um sinal de erro calculado entre a pressão arterial média do paciente e um valor médio de referência. O valor médio da pressão arterial, $\overline{P_{sa,i}}[k]$, é calculado com os valores do sinal em tempo contínuo da pressão arterial sistêmica do paciente, $P_{sa,i}(t)$, de acordo com a seguinte equação:

$$\overline{P_{sa,i}}[k] = \frac{1}{T_c[k-1]} \int_{t_{pDAV}[k-1]}^{t_{pDAV}[k]} P_{sa,i}(t) dt \quad (5.7)$$

Em outras palavras, o valor médio da pressão arterial é calculado utilizando os valores de $P_{sa,i}(t)$ obtidos desde o instante da última ejeção do pDAV, $t_{pDAV}[k-1]$, até o instante da ejeção atual, $t_{pDAV}[k]$.

Para gerar o sinal de erro $e[k] = \overline{P_{sa,i}^*}[k] - \overline{P_{sa,i}}[k]$, que será o sinal de entrada de um controlador em tempo discreto, o valor de $\overline{P_{sa,i}}[k]$ é subtraído do valor do sinal de referência $\overline{P_{sa,i}^*}[k]$. A estrutura do controlador em tempo discreto é representada a seguir:

$$C(z) = \frac{U(z)}{E(z)} = K \frac{(z - z_1)(z - z_2) \dots (z - z_M)}{(z - p_1)(z - p_2) \dots (z - p_N)} \quad (5.8)$$

onde $\mathcal{Z}\{\cdot\}$ representa a transformada \mathcal{Z} , $U(z) = \mathcal{Z}\{u[k]\}$, $E(z) = \mathcal{Z}\{e[k]\}$, $u[k]$ é a saída do controlador e $C(z)$ é a função de transferência do controlador em tempo discreto. A ordem do polinômio do numerador é M , a ordem do polinômio do denominador é N and $M \leq N$ [76].

O diagrama de blocos do SCFS proposto pode ser visualizado na Figura 5.7.

A saída do controlador, $P_e[k]$, é calculada apenas uma vez por ciclo cardíaco no instante de tempo $t_{pDAV}[k]$, como pode ser visto na Figura 5.8. Ao final do período de sístole do pDAV, calculado como $T_{sys}[k] = t_{pDAV}[k] + \sigma T_c[k-1]$, com $0 \leq \sigma < 1$, um mecanismo de chaveamento altera a saída do controlador para $P_f[k]$. A sequência composta dos sinais $P_e[k]$ e $P_f[k]$ formam o sinal discreto $P_d[k]$ que governa o funcionamento do pDAV. Utilizando um dispositivo do tipo

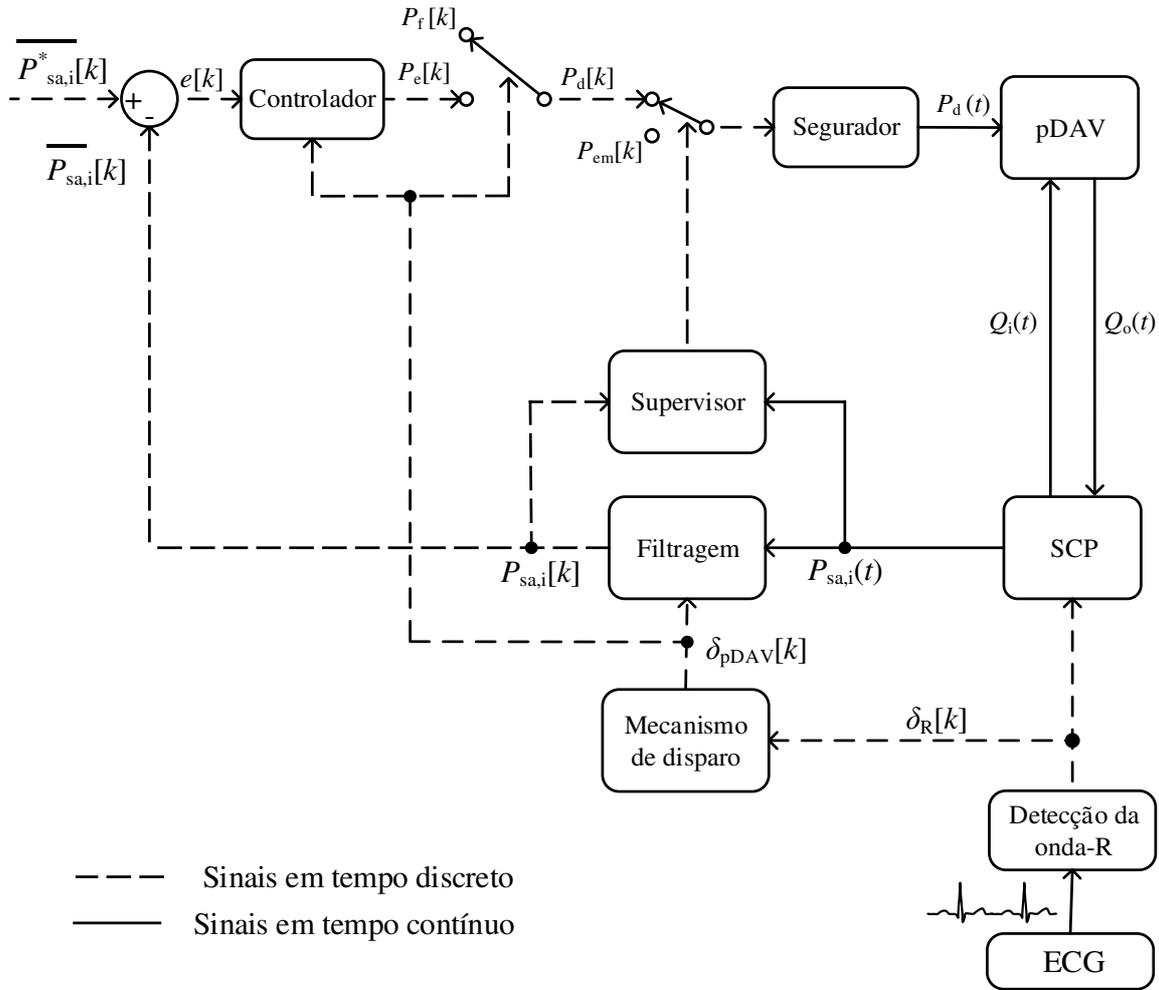


Figura 5.7: Diagrama de blocos do SCFS proposto. A pressão arterial é utilizada por se tratar de uma variável hemodinâmica que pode ser facilmente mensurada e por ser um método conveniente para monitorar continuamente os paciente, utilizando-se equipamentos que são comumente utilizados em ambientes clínicos.

segurador para o sinal $P_d[k]$, o sinal de tempo contínuo $P_d(t)$ é definido como:

$$P_d(t) = \begin{cases} P_e[k], & t_{\text{pDAV}} \leq t < T_{\text{sys}}[k] \\ P_f[k], & T_{\text{sys}}[k] \leq t < t_{\text{pDAV}}[k+1] \end{cases} \quad (5.9)$$

para $k = 0, 1, 2, \dots$ com $k \in \mathbb{N}$ e $T_{\text{sys}}[k]$ constante para todo t .

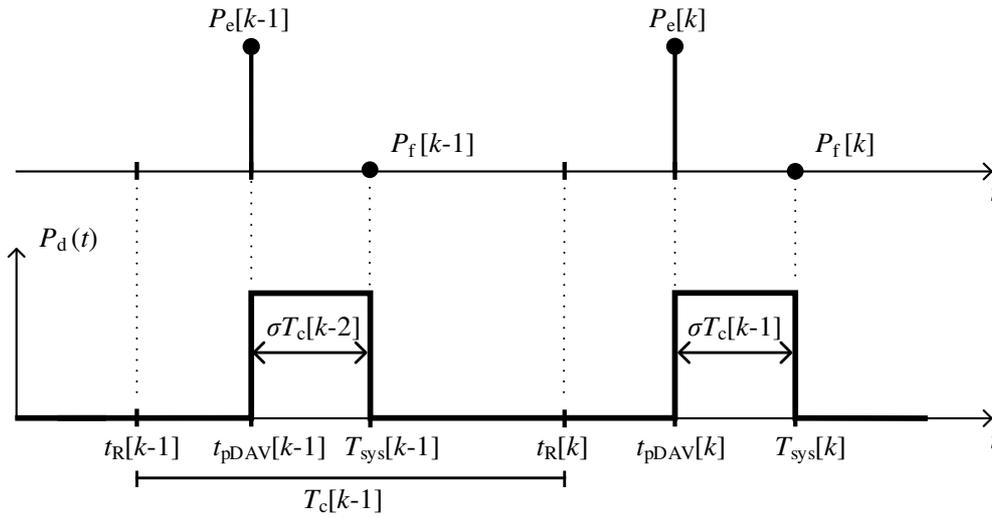


Figura 5.8: Representação da curva de pressão do atuador pneumático, em tempo contínuo, gerada de acordo com a saída do controlador, $P_e[k]$, e a pressão de enchimento $P_f[k]$.

5.3.1 Regras de segurança aplicadas ao SCFS

A fim de garantir o bem estar do paciente do paciente sob assistência do pDAV, regras de segurança devem ser criadas com base em variáveis hemodinâmicas que possam ser medidas em tempo real, de modo a evitar que o funcionamento do dispositivo leve o paciente para um estado clínico indesejado. Tais regras serão implementadas em um bloco chamado *Supervisor*, que deverá chavar a pressão de ejeção do pDAV calculada na saída do controlador para uma pressão de ejeção de emergência constante $P_{em}[k]$. O modo de funcionamento do dispositivo também será alterado para o modo de operação assíncrono, com uma frequência de batimentos fixa, independente do batimento cardíaco do paciente. Para a avaliação *in vivo* deste sistema de controle, sinais de alerta serão gerados com o intuito de notificar a equipe médica sobre o estado de emergência. A combinação do modo assíncrono com a pressão de ejeção de emergência constante $P_{em}[k]$ define o que passaremos a chamar de modo de emergência.

Embora a elaboração das regras de emergência não faça parte do escopo desse trabalho, podemos implementar minimamente o funcionamento de regras de segurança no bloco Supervisor analisando as variáveis hemodinâmicas $\overline{P_{sa,i}}[k]$ e $P_{sa,i}(t)$. A ideia é que tais variáveis sejam constantemente medidas e comparadas a valores máximos e mínimos (valores de segurança) para que

não ultrapassem valores limites pré-estabelecidos. Assim, a pressão de ejeção é definida pelo controlador discreto até que uma das regras de segurança seja violada, o que leva o sistema a operar no modo de emergência. O SCFS permanecerá no modo de emergência até que alguma pessoa responsável pelo paciente decida levar o sistema novamente para o modo de operação síncrono e em função do SCFS. Assim, o sinal de tempo contínuo $P_d(t)$, em virtude do modo de emergência, é redefinido como:

$$P_d(t) = \begin{cases} P_e[k], & t_{pDAV}[k] \leq t < T_{sys}[k] \\ P_f[k], & T_{sys}[k] \leq t < t_{pDAV}[k+1] \\ P_{em}[k], & \overline{P_{sa,i}[k]} > \overline{P_{sa,i(max)}} \text{ ou} \\ & P_{sa,i(max)} < P_{sa,i}(t) < P_{sa,i(min)} \end{cases} \quad (5.10)$$

5.3.2 Sintonia dos parâmetros do controlador

O procedimento adotado para a sintonia dos parâmetros do controlador descrito na equação (5.8) ocorre de maneira diferente dos métodos tradicionais de sintonia, onde o posicionamento de polos e zeros é realizado de modo a obedecer especificações de desempenho (gabarito da resposta temporal) como tempo de subida, tempo de acomodação, ultrapassagem percentual, etc.

O objetivo de controle aqui será fazer com que a pressão arterial média acompanhe um valor de referência no menor tempo possível e com um mínimo de ultrapassagem percentual, sendo os limites dessas grandezas definidos por especialistas e de acordo com a situação clínica de cada paciente. Em outras palavras, cada paciente será submetido ao processo de sintonia dos parâmetros do controlador. Este processo, quando realizado *in silico*, dependerá diretamente da variabilidade dos parâmetros do modelo 0D do SCP.

O início do procedimento de sintonia dá-se por meio do vetor $\theta_0 = [z_0 \ z_1 \ \dots \ z_M \ p_1 \ p_2 \ \dots \ p_N]^T$, que define o posicionamento inicial dos polos e zeros do controlador dentro do círculo unitário para fins de estabilidade. Após um intervalo de tempo suficiente para que $\overline{P_{sa,i}[k]}$ alcance o valor inicial de referência $\overline{P_{sa,i}^*}[k]$, uma variação do tipo degrau é aplicada ao sinal de referência, no

instante de tempo t_d , como explicitado a seguir:

$$\overline{P_{sa,i}^*}[k] = \begin{cases} \overline{P_{sa,i_1}^*}, & t_i \leq t < t_d \\ \overline{P_{sa,i_2}^*}, & t_d \leq t < t_f \end{cases} \quad (5.11)$$

sendo t é o tempo de simulação, t_i é o tempo inicial da simulação, t_f é o tempo final da simulação, t_d é o instante de aplicação da variação do tipo degrau. Os valores de $\overline{P_{sa,i_1}^*}$ e $\overline{P_{sa,i_2}^*}$ devem ser os mesmos durante todo o processo de sintonia.

Inicialmente, um método de pontos interiores, descrito por Waltz *et al.* [77], será utilizado para resolver um problema de minimização com restrições responsável por alterar os parâmetros do vetor θ . Este problema de minimização possui a seguinte forma:

$$\begin{aligned} & \min_x f(x) \\ & \text{sujeito a: } h(x) = 0 \\ & \quad \quad \quad g(x) \leq 0 \end{aligned}$$

onde $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, $h : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^l$ e $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ são funções contínuas duplamente diferenciáveis.

Os novos valores dos parâmetros de θ são utilizados na iteração seguinte, com o intuito de minimizar algum índice de desempenho que seja baseado no sinal de erro em tempo contínuo definido como:

$$e(t) = \overline{P_{sa,i}^*}[k] - \overline{P_{sa,i}}[k], \quad t_d \leq t < t_f \quad (5.12)$$

para $k = 0, 1, 2, \dots$ com $k \in \mathbb{N}$.

Dentre os índices de desempenho mais conhecidos, temos o chamado ISE (integral of the square of the error), definido como

$$\text{ISE} = \int_0^T e^2(t) dt \quad (5.13)$$

sendo T um tempo finito e suficiente para o que o sistema alcance o regime permanente. Usualmente, o valor de T é definido como o valor do tempo de acomodação definido na especificação

de desempenho do projeto do controlador [78].

Como o sistema de controle em questão se propõe a manter a pressão arterial média de um paciente em um valor de referência (erro nulo em regime permanente) em um período de tempo aceitável (tempo de acomodação), de acordo com a situação de cada paciente, é interessante utilizar um índice de desempenho que leve o tempo em consideração. Vale salientar também que o controlador deve operar com o mínimo de sobressinal no valor da pressão arterial média, uma vez que os valores sistólicos do sinal de pressão em tempo contínuo podem aumentar demasiadamente e ativar o modo de emergência.

A fim de reduzir o efeito de grandes erros iniciais, como no caso de variações do tipo degrau no sinal de referência (equação 5.11), assim como para enfatizar erros que ocorrem posteriormente no comportamento do sistema, o índice chamado ITAE (integral of time multiplied by absolute error) é definido como

$$\text{ITAE} = \int_0^T t|e(t)|dt \quad (5.14)$$

De acordo com Dorf [78], este índice possui a melhor seletividade entre os índices de performance, isto é, o valor mínimo da integral é prontamente obtido com a variação de parâmetros do sistema. Apesar deste índice levar o tempo em consideração como desejado, o módulo do sinal de erro não permite que esta função seja duplamente diferenciável, o que é necessário para a utilização do método de pontos interiores descrito em [77]. Para cumprir esse requisito, iremos utilizar o índice chamado ITSE (integral of time multiplied by the square of the error) que é definido como

$$\text{ITSE} = \int_0^T te^2(t)dt \quad (5.15)$$

Utilizando este índice, a formulação geral do ajuste dos ganhos do controlador é dada abaixo:

$$\theta_{\text{ITSE}} = \arg \min_{\theta \in D_{\theta} \subset \mathbb{R}^{\dim(\theta)}} \left\{ \int_{t_d}^{t_f} te^2(t)dt \right\}$$

$$\theta = [z_0 \ z_1 \ \dots \ z_M \ p_1 \ p_2 \ \dots \ p_N]^T$$

sujeito a:

$$\dot{x}_{\text{SCP+pDAV}}(t) = A_{\text{SCP+pDAV}}(t)x_{\text{SCP+pDAV}}(t) + f_{\text{SCP+pDAV}}(t) + BP_d(t) \quad (5.16)$$

$$\overline{P_{\text{sa},i}}[k] = \frac{1}{T_c[k-1]} \int_{t_{\text{pDAV}}[k-1]}^{t_{\text{pDAV}}[k]} P_{\text{sa},i}(t) dt \quad (5.17)$$

$$e[k] = \overline{P_{\text{sa},i}^*}[k] - \overline{P_{\text{sa},i}}[k] \quad (5.18)$$

$$L_j^z \leq z_j \leq U_j^z, j = 1, 2, \dots, M \quad (5.19)$$

$$L_i^p \leq p_i \leq U_i^p, i = 1, 2, \dots, N \quad (5.20)$$

$$P_e[k] = -\frac{1}{a_0} \left[\sum_{i=1}^N a_i P_e[k-i] + \sum_{j=0}^M b_j e[k-j] \right] \quad (5.21)$$

$$P_{d(\max)} \leq P_d(t) \leq P_{d(\max)}, \forall t \in [t_i, t_f] \quad (5.22)$$

sendo L_i^z , L_i^p são os limites inferiores e U_i^z , U_i^p são os limites superiores para os zeros z_i e para os polos p_i do controlador, respectivamente, para assegurar que todos permaneçam no interior do círculo unitário.

5.4 Resultados de simulação

Duas variáveis do pDAV podem ser manipuladas a fim de melhorar o desempenho do SCFS: a pressão de ejeção do pDAV, $P_e[k]$, e o instante de ejeção do DAV, $t_{\text{pDAV}}[k] = t_R[k] + \lambda T_c[k-1]$. Nesse trabalho, utilizamos $\lambda = 0,4$ para que o instante de ejeção ocorra pouco antes da metade do ciclo cardíaco. Embora saiba-se que a variação deste parâmetro pode alterar o desempenho do sistema de controle, optou-se por mantê-lo constante com o intuito de diminuir o esforço

computacional durante o procedimento de sintonia do controlador. Pretende-se avaliar o efeito da variação deste parâmetro durante testes *in vitro* que serão realizados futuramente. O valor de $T_{\text{sys}}[k] = t_{\text{pDAV}}[k] + \sigma T_c[k - 1]$ foi calculado com $\sigma = 0,4$ para todos os casos de teste, definindo o tempo de sístole para o pDAV de aproximadamente 40% do ciclo cardíaco. O sinal de entrada da planta é limitado entre $P_{\text{d}(\text{min})} = 0$ mmHg e $P_{\text{d}(\text{max})} = 300$ mmHg, respeitando os valores limites descritos no manual do atuador pneumático que foi disponibilizado pela equipe técnica do Laboratório de Bioengenharia do InCor.

Neste trabalho, o controlador polinomial discreto mostrado na equação (5.8) é utilizado e o valor de seus parâmetros é calculados por meio do problema de minimização apresentado na seção anterior. Resultados preliminares dessa estratégia de controle, já aplicados a um modelo 0D de um paciente pediátrico e utilizando um controlador discreto com estrutura polinomial [79].

A primeira tentativa de sintonia do controlador foi realizada para $N = M = 2$ (2ª ordem), com os limites inferiores $L_1^z = L_2^z = 0,001$ e os limites superiores $U_1^z = U_2^z = 0,1$ para os zeros. A fim de eliminar erros em estado estacionário, um dos pólos é mantido como $p_1 = 1$. O limite inferior para o outro polo é $L_2^p = 0,4$ e o limite superior é $U_2^p = 1,0$. A função de transferência desse controlador está descrita a seguir:

$$C(z) = K \frac{(z - z_1)(z - z_2)}{(z - p_1)(z - p_2)} = \frac{b_0 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2}}{a_0 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2}}, \quad (5.23)$$

onde os coeficientes resultantes do processo de otimização são os seguintes: $K = 1$, $b_0 = 1$, $b_1 = -0,0024$ e $b_2 \approx 0$; e os coeficientes do denominador são dados por $a_0 = 1$, $a_1 = -1,67$ e $a_2 = 0,67$. O desempenho do SCFS pode ser visualizado na Figura 5.9. Os transitórios visíveis no início da simulação ocorrem em função dos valores das condições iniciais das variáveis de estado do sistema. Na Figura 5.9b, podemos visualizar a saída do controlador em uma faixa aceitável de valores, de acordo com os limites de saturação definidos ($P_{\text{d}(\text{min})}$ e $P_{\text{d}(\text{max})}$). Os valores para o sinal de referência $\overline{P_{\text{sa,i}}^*}[k]$ foram definidos como:

$$\overline{P_{\text{sa,i}}^*}[k](\text{mmHg}) = \begin{cases} 70, & 0 \leq k < 25 \\ 85, & 25 \leq k < 70 \\ 80, & k \geq 70 \end{cases} \quad (5.24)$$

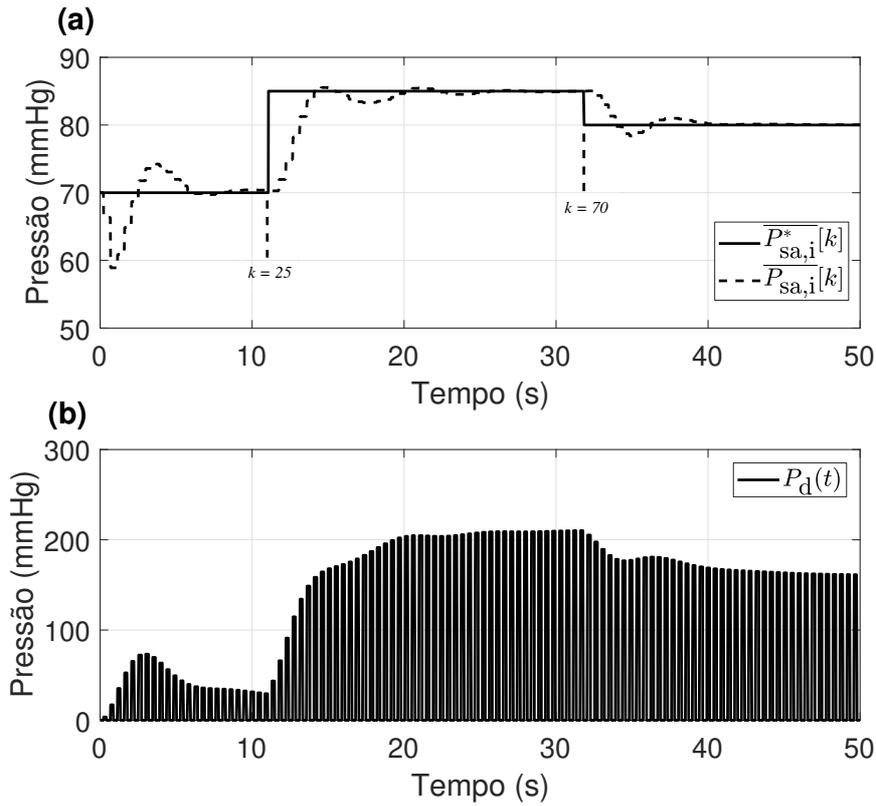


Figura 5.9: Resposta do SCP sob ação do SCFS utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 2ª ordem. (a) Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência. (b) Sinal de saída do controlador.

sendo k o número de ciclos cardíacos. Os valores de $k = 25$ e $k = 70$ foram definidos de modo a serem suficientes para que o erro em regime permanente seja próximo de zero até a próxima alteração no valor de referência. Vale ressaltar que esses valores podem ser diferentes para cada paciente.

Um desempenho similar foi obtido para o controlador de 3ª ordem, com $N = M = 3$, definido de acordo com a equação (5.25), e com os limites inferiores $L_1^z = L_2^z = L_3^z = 0,001$ e os limites superiores $U_1^z = U_2^z = U_3^z = 0,1$ para os zeros. A fim de eliminar erros em estado estacionário, $p_1 = 1$. O limite inferior para os outros dois polos é $L_2^p = L_3^p = 0,4$ e o limite superior é $U_2^p = U_3^p = 1,0$. A função de transferência desse controlador está descrita a seguir:

$$C(z) = K \frac{(z - z_1)(z - z_2)(z - z_3)}{(z - p_1)(z - p_2)(z - p_3)} = \frac{b_0 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2} + b_3 z^{-3}}{a_0 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2} + a_3 z^{-3}}, \quad (5.25)$$

onde os coeficientes resultantes do processo de otimização são os seguintes: $K = 1$, $b_0 = 1$, $b_1 =$

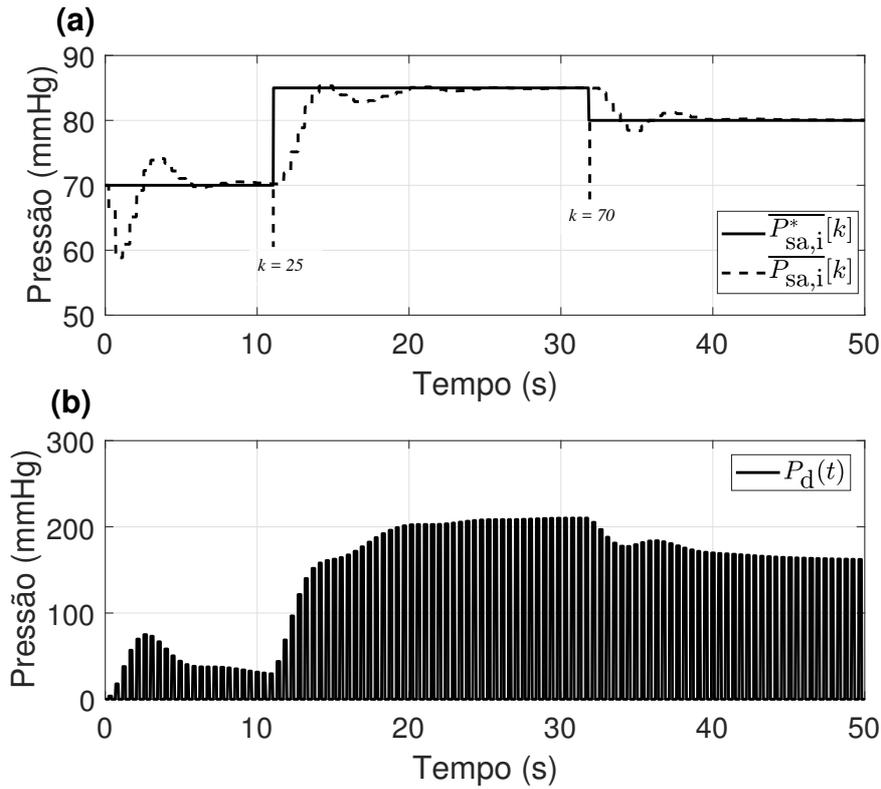


Figura 5.10: Resposta do SCP sob ação do SCFS utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 3ª ordem. (a) Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência. (b) Sinal de saída do controlador.

$-0,003$, $b_2 = b_3 \approx 0$; e os coeficientes do denominador são dados por $a_0 = 1$, $a_1 = -1,8216$, $a_2 = 0,9902$ e $a_3 = -0,1686$.

A variação do sinal de referência foi feita de acordo com a equação (5.24) e o desempenho do SCFS proposto, utilizando o índice ITSE e um controlador de 3ª ordem pode ser visto na Fig. 5.10a. Na Figura 5.10b, podemos visualizar a saída do controlador em uma faixa aceitável de valores, de acordo com os limites de saturação definidos ($P_{d(\min)}$ e $P_{d(\max)}$).

Para tentar melhorar o desempenho da resposta, tentou-se aumentar novamente a ordem do controlador com $N = M = 4$ (4ª ordem), com os limites inferiores e superior para polos e zeros mantidos nos mesmos valores utilizados para a sintonia do controlador de 3ª ordem, mantendo-se um dos polos em $p_1 = 1$. A função de transferência desse controlador, está descrita a seguir:

$$C(z) = K \frac{(z - z_1)(z - z_2)(z - z_3)(z - z_4)}{(z - p_1)(z - p_2)(z - p_3)(z - p_4)} = \frac{b_0 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2} + b_3 z^{-3} + b_4 z^{-4}}{a_0 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2} + a_3 z^{-3} + a_4 z^{-4}}, \quad (5.26)$$

onde os coeficientes resultantes do processo de otimização são os seguintes: $K = 1$, $b_0 = 1$,

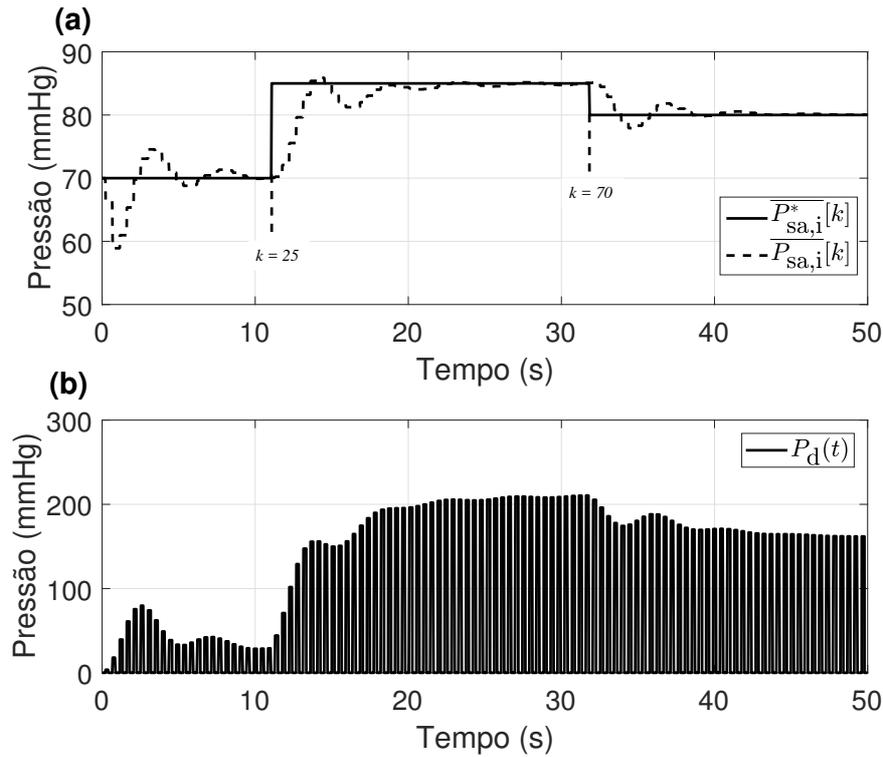


Figura 5.11: Resposta do SCP sob ação do SCFS utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 4ª ordem. (a) Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência. (b) Sinal de saída do controlador.

$b_1 = -0,2955$, $b_2 = 0,0324$, $b_3 = -0,0016$ e $b_4 \approx 0$; e os coeficientes do denominador são dados por $a_0 = 1$, $a_1 = -2,2043$, $a_2 = 1,6877$, $a_3 = -0,5481$ e $a_4 = 0,0647$.

O desempenho do SCFS proposto, com a mesma variação do sinal de referência da equação (5.24), utilizando o índice ITSE e um controlador de 4ª ordem pode ser visto na Fig. 5.11a. Na Figura 5.11b, podemos visualizar a saída do controlador em uma faixa aceitável de valores, de acordo com os limites de saturação definidos ($P_{d(\min)}$ e $P_{d(\max)}$).

Podemos avaliar o desempenho da resposta temporal dos três controladores testados (2ª, 3ª e 4ª ordem), de acordo com o índice ITSE, sempre calculado a partir do instante de aplicação da variação do tipo degrau, $t = t_d$, no sinal de referência do sistema de controle ($k = 25$ ciclos). Os índices calculados de acordo com a ordem do controlador $C(z)$ estão mostrados na Tabela 5.2.

De acordo com as informações mostradas nesta tabela, a melhor opção para o controlador utilizado neste trabalho é a estrutura de segunda ordem. Entretanto, percebe-se que há uma redução no valor do índice quando eleva-se a ordem do controlador de 3 para 4. Por esse motivo, em vez de elevar-se a ordem do controlador para tentar melhorar o desempenho da resposta, optou-se

Tabela 5.2: Análise de desempenho da resposta temporal do SCP sob assistência do SCFS utilizando o índice ITSE.

Ordem de $C(z)$	ITSE
2ª ordem	$1,0880 \times 10^6$
3ª ordem	$2,6709 \times 10^6$
4ª ordem	$1,2664 \times 10^6$

por modificar os limites superiores e inferiores dos polos e zeros na tentativa de que o método de otimização pudesse melhorar ainda mais o desempenho do sistema, mas sem elevar a ordem do controlador.

Assim, para o novo controlador de 4ª ordem, que possui a mesma estrutura do controlador de 4ª ordem calculado anteriormente, os limites inferiores e superiores para os zeros serão modificados para $L_1^z = L_2^z = L_3^z = L_4^z = 0,0001$ e para $U_1^z = U_2^z = U_3^z = U_4^z = 0,15$, respectivamente. Um único polo será mantido em $p_1 = 1$ e os limites inferiores e superiores para os outros polos serão modificados para $L_2^p = L_3^p = L_4^p = 0,2$ e para $U_2^p = U_3^p = U_4^p = 1,0$. A função de transferência desse controlador é igual à função de transferência descrita na equação (5.26) com os seguintes coeficientes: $K = 1$, $b_0 = 1$, $b_1 = -0,0095$, $b_2 = b_3 = b_4 \approx 0$; e os coeficientes do denominador são dados por $a_0 = 1$, $a_1 = -1,8363$, $a_2 = 1,0682$, $a_3 = -0,2532$ e $a_4 = 0,0213$.

O desempenho do SCFS proposto utilizando o novo controlador de 4ª ordem pode ser visto na Fig. 5.12a. O índice ITSE calculado para esta resposta foi igual a $1,0855 \times 10^6$, que possui um valor menor que o índice calculado para o controlador de 2ª ordem. Na Figura 5.12b, podemos visualizar a saída do controlador em uma faixa aceitável de valores, de acordo com os limites de saturação definidos ($P_{d(\min)}$ e $P_{d(\max)}$).

Outros métodos numéricos foram utilizados para tentar melhorar a resposta temporal do controlador de quarta ordem, sendo eles o método de programação quadrática sequencial (Sequential Quadratic Programming - SQP) e o algoritmo reflexivo da região de confiança. Entretanto, nenhum deles conseguiu calcular um conjunto ótimo de valores de polos e zeros de forma a minimizar o índice ITSE para o controlador de quarta ordem. Os coeficientes do controlador calculado com o método SQP são os seguintes: $K = 1$, $b_0 = 1$, $b_1 = -0,8$, $b_2 = 0,24$, $b_3 = -0,0320$, $b_4 = 0,0016$, $a_0 = 1$, $a_1 = -2,2043$, $a_2 = 1,6877$, $a_3 = -0,5481$ e $a_4 = 0,0647$. Apesar da resposta do SCP se comportar de maneira estável para esses coeficientes (Fig. 5.13), o índice

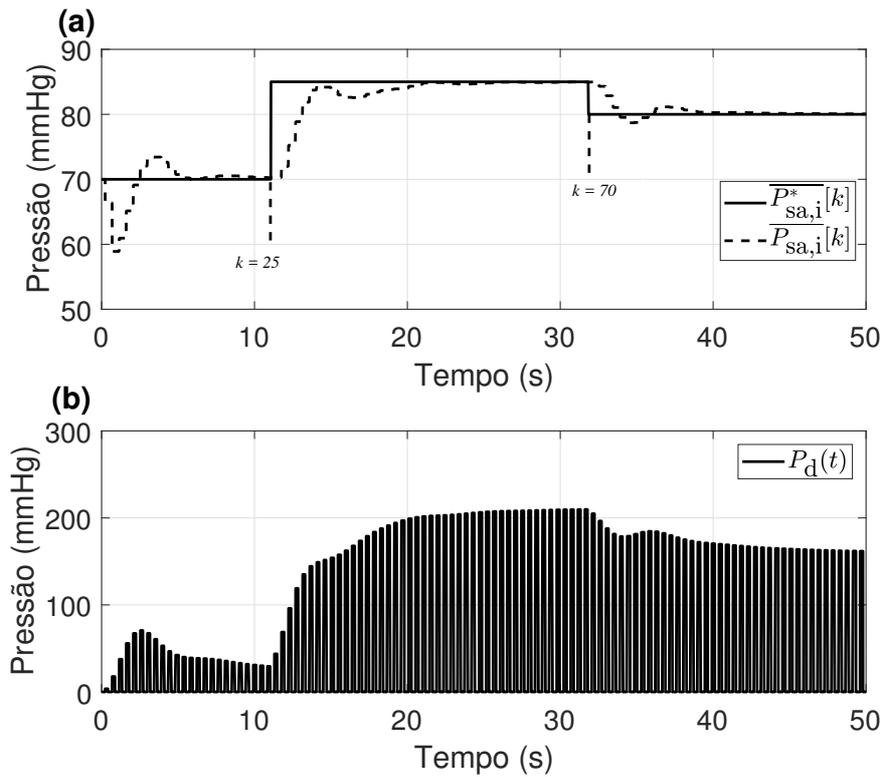


Figura 5.12: Resposta do SCP sob ação do SCFS utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do novo controlador de 4ª ordem. (a) Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência. (b) Sinal de saída do novo controlador de 4ª ordem.

ITSE calculado para esta resposta foi igual a $1,6166 \times 10^6$, que possui um valor maior que o índice calculado para o controlador de 4ª ordem calculado com o método de pontos interiores.

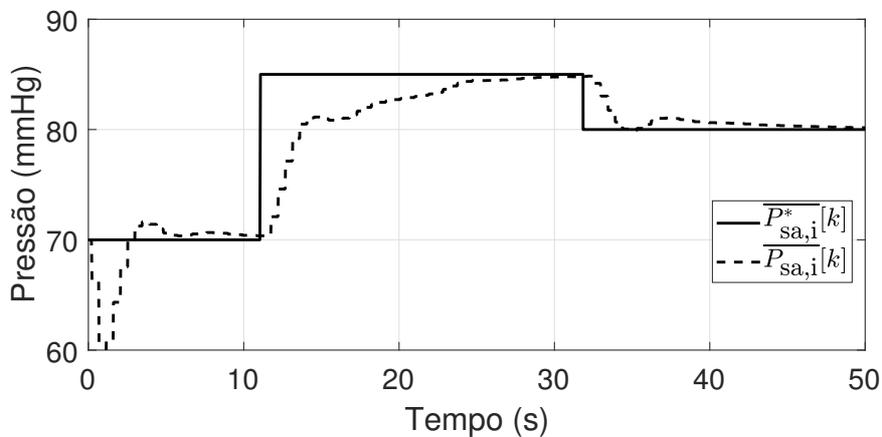


Figura 5.13: Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 4ª ordem utilizando o método SQP.

Já os resultados do SCP utilizando como método de sintonia do controlador o algoritmo refle-

xivo da região de confiança não se mostraram aceitáveis (Fig. 5.14). Ao contrário, a resposta do SCP tornou-se instável, cenário onde regras de segurança seriam ativadas e o bloco supervisor faria todo o SCFS funcionar em modo de emergência. Os coeficientes do controlador calculado com o método SQP são os seguintes: $K = 1$, $b_0 = 1$, $b_1 = -0,004$, $b_2 = 0,6 \times 10^{-5}$, $b_3 = b_4 \approx 0$, $a_0 = 1$, $a_1 = -2,2962$, $a_2 = 1,8562$, $a_3 = -0,6407$ e $a_4 = 0,0806$.

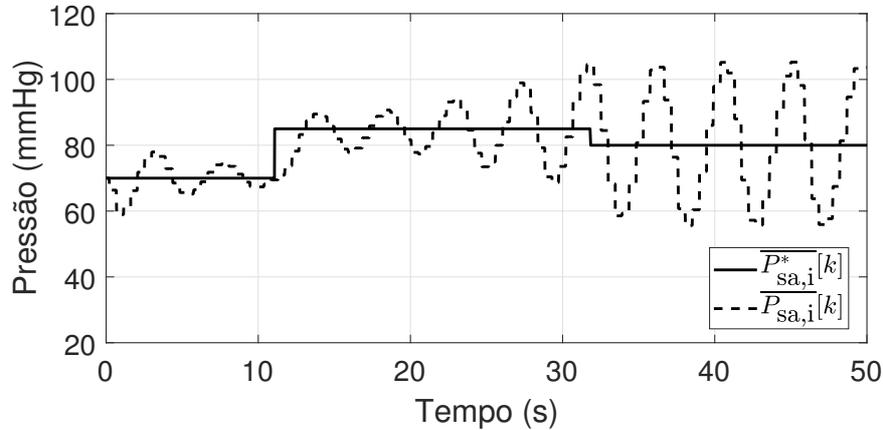


Figura 5.14: Valor médio da pressão arterial versus o sinal de referência utilizando os valores calculados pelo índice ITSE para o vetor de ganhos θ do controlador de 4ª ordem utilizando o algoritmo reflexivo da região de confiança.

Vale ressaltar que a sintonia dos parâmetros do controlador, para os três métodos de otimização utilizados, foi realizada considerando o paciente em repouso, ou seja, utilizando os valores listados na Tabela 3.3. Para avaliar o desempenho do SCFS na presença de alterações paramétricas, as quais representam variações fisiológicas do sistema cardiovascular do paciente, uma simulação com alterações no valor da resistência periférica sistêmica, R_{sp} , foi realizada de forma a representar um paciente com certa alteração no nível de atividade física, tomando como base a variação apresentada por Simaan *et al.* [45]. Sabe-se que a alteração desse parâmetro é insuficiente para uma avaliação qualitativa da robustez do sistema de controle proposto. Entretanto, por se tratar de um sistema com grande dependência entre as variáveis, uma combinação perfeita de todos os parâmetros para que haja uma representatividade minimamente coerente de alterações nos níveis de atividade física é uma tarefa que demanda um conhecimento muito aprofundado da fisiologia do sistema cardiovascular. Uma outra abordagem seria realizar um estudo sobre a sensibilidade paramétrica deste modelo para definir quais parâmetros são mais representativos ao sistema e realizar alterações apenas nesses parâmetros. Ainda assim, a combinação dessas variações ainda seria problemática e demandaria um esforço considerável.

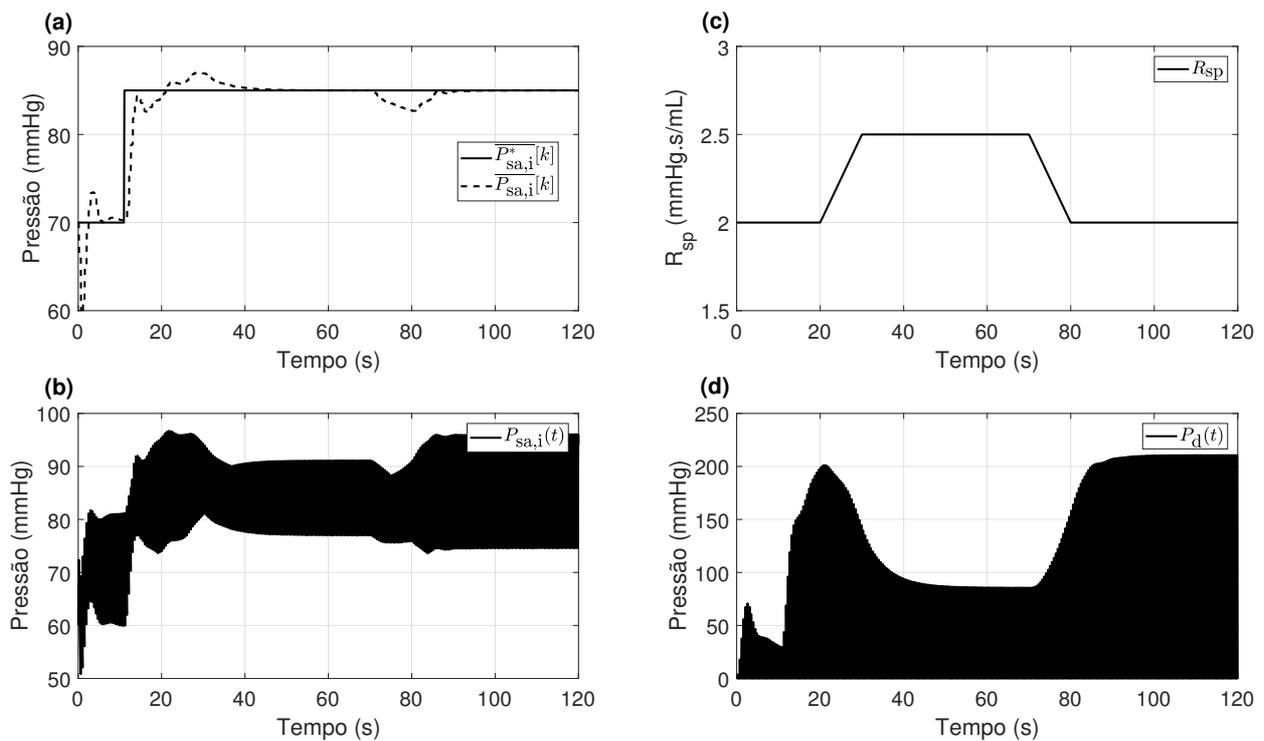


Figura 5.15: Resposta do sistema cardiovascular pediátrico sob assistência do SCFS com alteração do valor do parâmetro $R_{sa,i}$. (a) $\overline{P}_{sa,i}$ comparado com $\overline{P}_{sa,i}^*$. (b) Variação do parâmetro R_{sp} entre 2,0 para 2,5 mmHg s/mL utilizando funções do tipo rampa. (c) Sinal em tempo contínuo da pressão arterial $P_{sa,i}(t)$. (d) Sinal de saída do novo controlador de 4ª ordem.

O procedimento para alteração do parâmetro R_{sp} é explicado a seguir: partindo do instante inicial de simulação até 20 segundos, o valor de R_{sp} é mantido em um valor igual a 2,0 mmHg s/mL. A partir deste instante, uma função rampa é utilizada para aumentar o valor da resistência para 2,5 mmHg s/mL. Essa alteração leva 10 segundos. Nos 40 seguintes segundos, o valor de R_{sp} é mantido em 2,5 mmHg s/mL para depois ser reduzido novamente para o valor inicial de 2,0 mmHg s/mL com a utilização de uma função do tipo rampa novamente. Visualizando a Figura 5.15a, podemos analisar o desempenho do SCFS sob tal condição, considerando que o valor do sinal de referência $\overline{P_{sa,i}^*}[k]$ foi especificado como

$$\overline{P_{sa,i}^*}[k](\text{mmHg}) = \begin{cases} 70, & 0 \leq k < 25 \\ 85, & k \geq 25 \end{cases} \quad (5.27)$$

A curva do sinal de tempo contínuo da pressão arterial pode ser vista na Figura 5.15b. A curva da função rampa está ilustrada na Figura 5.15c. A Figura 5.15d contém a curva do sinal de saída do controlador.

Podemos ver por meio dessa figura que a pressão de ejeção do pDAV foi apropriadamente ajustada de acordo com a variação do parâmetro R_{sp} , mantendo o valor da pressão arterial média no valor de referência (erro nulo em regime permanente) em intervalos de tempo considerados satisfatórios e por todo o tempo de simulação.

5.5 Conclusão

O projeto de um SCFS foi descrito nesse capítulo. Modelos 0D foram utilizados para analisar a resposta cardiovascular sob assistência desse sistema de controle. A alteração automática da pressão de ejeção do pDAV ($P_e[k]$), de acordo com o estado fisiológico do paciente, foi utilizada a fim de manter o valor médio da pressão arterial em um valor de referência ($\overline{P_{sa,i}^*}$), com auxílio de um controlador polinomial discreto de quarta ordem. Com base nesses resultados, pode-se afirmar que métodos síncronos de funcionamento de DAVs do tipo pulsáteis, com diferentes valores da pressão de ejeção, podem melhorar a resposta cardiovascular no tratamento de doenças cardíacas que necessitem de suporte ventricular.

Capítulo 6

Conclusões e perspectivas de trabalhos futuros

Neste trabalho, foi apresentado um sistema de controle fisiológico síncrono que opera em sincronia com o batimento cardíaco do sistema circulatório de um paciente pediátrico. Este sistema de controle foi aplicado ao modelo de um dispositivo de assistência ventricular pediátrico do tipo pulsátil com o objetivo de manter o nível da pressão arterial média em um valor de referência pré-determinado de acordo o quadro clínico do paciente. O fato de o sistema de controle desenvolvido aqui ter sido aplicado a um modelo particular de DAV não exclui a possibilidade de se implementar essa técnica em outros dispositivos, inclusive naqueles que utilizam outros mecanismos de funcionamento como os DAVs rotativos.

Uma revisão da anatomia e da fisiologia do sistema circulatório humano foi apresentada no início deste trabalho para oferecer uma visão geral sobre este assunto, bem como comentários sucintos sobre algumas doenças relacionadas ao sistema cardiovascular. Alguns comentários sobre a utilização de DAVs, bem como uma relação dos principais dispositivos pediátricos em utilização no mundo, foram apresentados, dando ênfase para o pDAV InCor.

Foi apresentada uma introdução à modelagem do sistema cardiovascular utilizando-se a modelagem 1D como base para criação de modelos 0D. Essa metodologia foi utilizada para a modelagem do pDAV InCor. Um modelo 0D para o sistema circulatório pediátrico disponível na literatura foi descrito e utilizado em conjunto com o modelo 0D do pDAV InCor, que também foi parte deste trabalho, para a realização dos testes do SCFS proposto nesta tese. Esses dois modelos

0D foram acoplados para que o desempenho da técnica de controle pudesse ser avaliado.

O desempenho do sistema controlado foi avaliado, por meio de simulações computacionais, para diferentes ordem do controlador e na presença de alterações paramétricas do modelo 0D do sistema cardiovascular. Resultados comprovaram que o sistema de controle proposto é capaz de manter o valor médio da pressão arterial em um valor de referência, definido de acordo com necessidade de cada paciente.

Para testes *in vivo* do sistema de controle proposto neste trabalho, os parâmetros do modelo 0D do SCP deverão ser estimados especificamente para cada paciente. Dessa forma, deverá ser desenvolvido um algoritmo de estimação paramétrica para que o modelo 0D do SCP seja capaz de representar as principais variáveis hemodinâmicas de um determinado paciente. Neste contexto, a complexidade do modelo está diretamente relacionada ao custo computacional do algoritmo de estimação, ou seja, à quantidade mínima de parâmetros que precisam ser estimados.

Com relação ao modelo 0D do pDAV InCor, simulações adicionais precisam ser realizadas com o intuito de melhorar a modelagem das válvulas que estão presentes na entrada e na saída do dispositivo. Atualmente, a dinâmica dessas válvulas está modelada por meio de diodos ideais, fato apresentado na maioria dos modelos 0D que se propõe a representar o funcionamento do sistema cardiovascular. Entretanto, devido a sensores de fluxo mais precisos, observa-se um fluxo retrógrado através das válvulas biológicas utilizadas em nosso simulador hidráulico com características bem diferentes do comportamento idealizado por diodos. Estes experimentos já iniciaram, no laboratório de nosso grupo de pesquisa, localizado na UFCG, e serão publicados em breve.

O problema relacionado ao funcionamento do bloco Supervisor deve ser formalizado e as regras de segurança devem ser definidas com auxílio de médicos ou especialistas da área de saúde. Outras características do modelo 0D acoplado como controlabilidade e resposta em frequência serão investigadas futuramente utilizando como base a teoria de sistema periódicos não-lineares e variantes no tempo. Ainda que não se tenha provado de maneira explícita a estabilidade do sistema em malha fechada, a estabilidade do controlador foi garantida de acordo com as restrições do problema.

Com relação ao desempenho do controlador, ainda é preciso investigar se o método de sintonia utilizado é a melhor maneira para se obter o conjunto de parâmetros. Embora os resultados de simulação obtidos tenham comprovado que é possível alterar o nível da pressão arterial média variando a pressão de ejeção do pDAV, para que testes *in vitro* possam ser realizados, ainda é

necessário que reguladores automáticos de pressão seja adicionados ao simulador hidráulico que foi utilizado para caracterizar o modelo do pDAV. Além disso, será necessário adicionar a este simulador uma estrutura que seja capaz de simular o ventrículo de um paciente pediátrico com insuficiência cardíaca.

Outro ponto que deverá ser investigado profundamente é o processamento do sinal de ECG após o implante do DAV no coração do paciente. Com a alteração do formato normal da parede do ventrículo, o sinal de ECG tem seu formato piorado, quando comparado por exemplo ao formato do sinal sintético utilizado neste trabalho, o que pode comprometer a detecção das ondas-R. Somente após a finalização dessas investigações será possível realizar os primeiros testes *in vivo*.

Referências bibliográficas

- 1 DATASUS. Ministério da saúde: Sistema de informações sobre mortalidade - SIM. capítulo CID-10. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>, 2016.
- 2 SALIM, Thais Rocha; SOARES, Gabriel Porto; KLEIN, Carlos Henrique; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de. Mortalidade por doenças e malformações do aparelho circulatório em crianças no estado do rio de janeiro. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 106, n. 6, p. 464–473, 2016.
- 3 SOARES, Gabriel Porto; KLEIN, Carlos Henrique; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de et al. Evolution of cardiovascular diseases mortality in the counties of the state of rio de janeiro from 1979 to 2010. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, SciELO Brasil, v. 104, n. 5, p. 356–365, 2015.
- 4 ROSSANO, Joseph W; KIM, Jeffrey J; DECKER, Jamie A; PRICE, Jack F; ZAFAR, Farhan; GRAVES, Daniel E; MORALES, David LS; HEINLE, Jeffrey S; BOZKURT, Biykem; TOWBIN, Jeffrey A et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure–related hospitalizations in children in the united states: A population-based study. *Journal of cardiac failure*, Elsevier, v. 18, n. 6, p. 459–470, 2012.
- 5 STEIN, Mary Lynette; DAO, Duy T; DOAN, Lan N; REINHARTZ, Olaf; MAEDA, Katsuhide; HOLLANDER, Seth A; YEH, Justin; KAUFMAN, Beth D; ALMOND, Christopher S; ROSENTHAL, David N. Ventricular assist devices in a contemporary pediatric cohort: morbidity, functional recovery, and survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier, v. 35, n. 1, p. 92–98, 2016.
- 6 BISELLI, Bruno; AYUB-FERREIRA, Silvia Moreira; AVILA, Monica Samuel; GAIOTTO, Fábio Antonio; JATENE, Fabio Biscegli; BOCCHI, Edimar Alcides et al. Dispositivo de assistência ventricular esquerda seguido de transplante cardíaco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 104, n. 3, p. E22–E24, 2015.
- 7 LOOR, Gabriel; GONZALEZ-STAWINSKI, Gonzalo. Pulsatile vs. continuous flow in ventricular assist device therapy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, Elsevier, v. 26, n. 2, p. 105–115, 2012.
- 8 YU, Yih-Choung; BOSTON, J Robert; SIMAAN, Marwan A; MILLER, Phil J; ANTAKI, James F. Pressure-volume relationship of a pulsatile blood pump for ventricular assist device development. *ASAIO journal*, LWW, v. 47, n. 3, p. 293–301, 2001.
- 9 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.

- 10 MAUGHAN, W LOWELL; SUNAGAWA, KENJI; SAGAWA, KIICHI. Ventricular systolic interdependence: volume elastance model in isolated canine hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Am Physiological Soc, v. 253, n. 6, p. H1381–H1390, 1987.
- 11 ALOMARI, Abdul-Hakeem H; SAVKIN, Andrey V; STEVENS, Michael; MASON, David G; TIMMS, Daniel L; SALAMONSEN, Robert F; LOVELL, Nigel H. Developments in control systems for rotary left ventricular assist devices for heart failure patients: a review. *Physiological measurement*, IOP Publishing, v. 34, n. 1, p. R1, 2012.
- 12 WU, Yi; ALLAIRE, Paul E; TAO, Gang; OLSEN, Don. Modeling, estimation, and control of human circulatory system with a left ventricular assist device. *IEEE transactions on control systems technology*, IEEE, v. 15, n. 4, p. 754–767, 2007.
- 13 AMACHER, Raffael; ASPRION, Jonas; OCHSNER, Gregor; TEVAEARAI, Hendrik; WILHELM, Markus J; PLASS, André; AMSTUTZ, Alois; VANDENBERGHE, Stijn; DANERS, Marianne Schmid. Numerical optimal control of turbo dynamic ventricular assist devices. *bio-engineering*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 1, n. 1, p. 22–46, 2013.
- 14 ÜNDAR, Akif. Myths and truths of pulsatile and nonpulsatile perfusion during acute and chronic cardiac support. *Artificial organs*, Wiley Online Library, v. 28, n. 5, p. 439–443, 2004.
- 15 SHI, Yubing; BROWN, Alistair G; LAWFORDE, Patricia V; ARNDT, Andreas; NUESSEER, Peter; HOSE, D Rodney. Computational modelling and evaluation of cardiovascular response under pulsatile impeller pump support. *Interface focus*, Royal Society, v. 1, n. 3, p. 320–337, 2011.
- 16 AMACHER, Raffael; WEBER, Alberto; BRINKS, Henriette; AXIAK, Shannon; FERREIRA, Antonio; GUZZELLA, Lino; CARREL, Thierry; ANTAKI, James; VANDENBERGHE, Stijn. Control of ventricular unloading using an electrocardiogram-synchronized thoratec paracorporeal ventricular assist device. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, Elsevier, v. 146, n. 3, p. 710–717, 2013.
- 17 PETROU, Anastasios; OCHSNER, Gregor; AMACHER, Raffael; PERGANTIS, Panagiotis; REBHOLZ, Mathias; MEBOLDT, Mirko; DANERS, Marianne Schmid. A physiological controller for turbodynamic ventricular assist devices based on left ventricular systolic pressure. *Artificial organs*, Wiley Online Library, v. 40, n. 9, p. 842–855, 2016.
- 18 GUYTON, A C; HALL, John E. Guyton and hall textbook of medical physiology. Elsevier Health Sciences, 2015.
- 19 IAIZZO, Paul A. *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2009.
- 20 VANDENBERGHE, Stijn. *Modeling the interaction between cardiac assist devices and the left ventricle*. Tese (Doutorado) — Ghent University, 2004.
- 21 VANDENBERGHE, Stijn; SHU, Fangjun; ARNOLD, Dorian K; ANTAKI, James F. A simple, economical, and effective portable paediatric mock circulatory system. *Proceedings of the*

Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, SAGE Publications, v. 225, n. 7, p. 648–656, 2011.

22 BRUM, Camila de Andrade; STEIN, Airton Tetelbom; PELLANDA, Lucia Campos. Mortalidade infantil em novo hamburgo: Fatores associados e causas cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*, SciELO Brasil, v. 104, n. 4, p. 257–265, 2015.

23 KIRK, Richard; DIPCHAND, Anne I; ROSENTHAL, David N; ADDONIZIO, Linda; BURCH, Michael; CHRISANT, Maryanne; DUBIN, Anne; EVERITT, Melanie; GAJARSKI, Robert; MERTENS, Luc et al. The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary.[corrected]. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, v. 33, n. 9, p. 888, 2014.

24 ALEXANDER, Peta MA; DAUBENEY, Piers EF; NUGENT, Alan W; LEE, Katherine J; TURNER, Christian; COLAN, Steven D; ROBERTSON, Terry; DAVIS, Andrew M; RAMSAY, James; JUSTO, Robert et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation*, Am Heart Assoc, p. CIRCULATIONAHA-113, 2013.

25 MOLINA, Kimberly M; SHRADER, Peter; COLAN, Steven D; MITAL, Seema; MARGOSSIAN, Renee; SLEEPER, Lynn A; SHIRALI, Girish; BARKER, Piers; CANTER, Charles E; ALTMANN, Karen et al. Predictors of disease progression in pediatric dilated cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*, Am Heart Assoc, p. CIRCHEARTFAILURE-113, 2013.

26 KINDEL, SJ; EVERITT, MD. A contemporary review of paediatric heart transplantation and mechanical circulatory support. *Cardiology in the young*, p. 1–9, 2016.

27 ONG, ChiWei; DOKOS, Socrates; CHAN, BeeTing; LIM, Einly; ABED, Amr Al; OSMAN, NoorAzuanBinAbu; KADIMAN, Suhaini; LOVELL, Nigel H. Numerical investigation of the effect of cannula placement on thrombosis. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, BioMed Central, v. 10, n. 1, p. 1, 2013.

28 BONNEMAIN, Jean; MALOSSI, A Cristiano I; LESINIGO, Matteo; DEPARIS, Simone; QUARTERONI, Alfio; SEGESSER, Ludwig K von. Numerical simulation of left ventricular assist device implantations: comparing the ascending and the descending aorta cannulations. *Medical engineering & physics*, Elsevier, v. 35, n. 10, p. 1465–1475, 2013.

29 ALASTRUEY, Jordi; XIAO, Nan; FOK, Henry; SCHAEFFTER, Tobias; FIGUEROA, C Alberto. On the impact of modelling assumptions in multi-scale, subject-specific models of aortic haemodynamics. *Journal of The Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 13, n. 119, p. 20160073, 2016.

30 MALOSSI, Adelmo Cristiano Innocenza. *Partitioned solution of geometrical multiscale problems for the cardiovascular system: models, algorithms, and applications*. Tese (Doutorado) — ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE LAUSANNE, 2012.

31 MOURA, A. *The geometrical multiscale modelling of the cardiovascular system: Coupling 3D and 1D FSI models*. Tese (Doutorado) — Ph. D. thesis, Politecnico di Milano, 2007.

- 32 FORMAGGIA, Luca; QUARTERONI, Alfio; VENEZIANI, Alessandro. Cardiovascular mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system. Springer Science & Business Media, v. 1, 2009.
- 33 FORMAGGIA, Luca; VENEZIANI, Alessandro. Reduced and multiscale models for the human cardiovascular system. *Lecture notes VKI lecture series*, v. 7, 2003.
- 34 HALES, Stephen. Statical essays: Haemastatics. Innys, v. 2, 1740.
- 35 FRANK, Otto. Die grundform des arteriellen pulses. *Z Biol*, v. 37, n. 483-526, p. 459, 1899.
- 36 WESTERHOF, Nico; LANKHAAR, Jan-Willem; WESTERHOF, Berend E. The arterial windkessel. *Medical & biological engineering & computing*, Springer, v. 47, n. 2, p. 131–141, 2009.
- 37 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.
- 38 STERGIOPULOS, Nikos; WESTERHOF, Berend E; WESTERHOF, Nico. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Am Physiological Soc, v. 276, n. 1, p. H81–H88, 1999.
- 39 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.
- 40 MOLFETTA, Arianna Di; AMODEO, Antonio; GAGLIARDI, Maria G; TRIVELLA, Maria G; FRESIELLO, Libera; FILIPPELLI, Sergio; TOSCANO, Alessandra; FERRARI, Gianfranco. Hemodynamic effects of ventricular assist device implantation on norwood, glenn, and fontan circulation: a simulation study. *Artificial organs*, Wiley Online Library, 2015.
- 41 MOLFETTA, Arianna Di; FERRARI, Gianfranco; IACOBELLI, Roberta; FILIPPELLI, Sergio; AMODEO, Antonio. Concurrent use of continuous and pulsatile flow ventricular assist device on a fontan patient: A simulation study. *Artificial Organs*, Wiley Online Library, 2016.
- 42 MOLFETTA, Arianna Di; FERRARI, Gianfranco; IACOBELLI, Roberta; FILIPPELLI, Sergio; FRESIELLO, Libera; GUCCIONE, Paolo; TOSCANO, Alessandra; AMODEO, Antonio. Application of a lumped parameter model to study the feasibility of simultaneous implantation of a continuous flow ventricular assist device (vad) and a pulsatile flow vad in bivad patients. *Artificial organs*, Wiley Online Library, v. 41, n. 3, p. 242–252, 2017.
- 43 FLORENTINO, Hélder R; FREIRE, Raimundo CS; CATUNDA, Sebastian YC; SÁ, Alan VS; ATUNDA, Dimitri Galayko. Energy harvesting circuit using variable capacitor for power systems. p. 1–4, 2011.
- 44 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.

- 45 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.
- 46 LIM, Einly; DOKOS, Socrates; CLOHERTY, Shaun L; SALAMONSEN, Robert F; MASON, David G; REIZES, John A; LOVELL, Nigel H. Parameter-optimized model of cardiovascular–rotary blood pump interactions. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 57, n. 2, p. 254–266, 2010.
- 47 CLARK, John W; LING, Robert YS; SRINIVASAN, R; COLE, JS; PRUETT, Roderick C. A two-stage identification scheme for the determination of the parameters of a model of left heart and systemic circulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, n. 1, p. 20–29, 1980.
- 48 DESWYSEN, B; CHARLIER, AA; GEVERS, M. Quantitative evaluation of the systemic arterial bed by parameter estimation of a simple model. *Medical and Biological Engineering and Computing*, Springer, v. 18, n. 2, p. 153–166, 1980.
- 49 WESTERHOF, Nicolaas; BOSMAN, Frederik; VRIES, Cornelis J De; NOORDERGRAAF, Abraham. Analog studies of the human systemic arterial tree. *Journal of biomechanics*, Elsevier, v. 2, n. 2, p. 121IN1135IN3137IN5139–134136138143, 1969.
- 50 YU, Yih-Choung; BOSTON, J Robert; SIMAAN, Marwan A; ANTAKI, James F. Estimation of systemic vascular bed parameters for artificial heart control. *Automatic Control, IEEE Transactions on*, IEEE, v. 43, n. 6, p. 765–778, 1998.
- 51 HUNSBERGER, Andrew Zygmund. *Modeling and analysis of interactions between a pulsatile pneumatic ventricular assist device and the left ventricle*. Tese (Doutorado) — University of Pittsburgh, 2005.
- 52 GOODWIN, Jane A; MEURS, Willem L van; COUTO, Carla D Sa; BENEKEN, Jan EW; GRAVES, Shirley A. A model for educational simulation of infant cardiovascular physiology. *Anesthesia & Analgesia*, LWW, v. 99, n. 6, p. 1655–1664, 2004.
- 53 BITTANTI, Sergio; COLANERI, Patrizio. *Periodic systems: filtering and control*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2009. v. 5108985.
- 54 OCHSNER, Gregor; AMACHER, Raffael; WILHELM, Markus J; VANDENBERGHE, Stijn; TEVAEARAI, Hendrik; PLASS, André; AMSTUTZ, Alois; FALK, Volkmar; DANERS, Marianne Schmid. A physiological controller for turbodynamic ventricular assist devices based on a measurement of the left ventricular volume. *Artificial organs*, Wiley Online Library, v. 38, n. 7, p. 527–538, 2014.
- 55 BOCCHI, E A; VIEIRA, M L C; FIORELLI, A; HAYASHIDA, S; MAYZATO, M; LEIRNER, A; STOLF, N; BELLOTTI, G; JATENE, A; PILEGGI, F. Perfil hemodinâmico e neuro-hormonal durante assistência circulatória com ventrículo artificial heterotópico seguida de transplante cardíaco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 62, n. 1, p. E23–E27, 1994.

- 56 CESTARI, I A. Dispositivos de assistência ventricular com fluxo pulsátil e fluxo contínuo: a experiência do instituto do coração (incor). *XXIII Congresso Brasileiro em Engenharia Biomédica*, 2012.
- 57 MAZZETTO, M; HAYASHIDA, S A; CESTARI, I A. Sistema de controle para o propulsor do dispositivo de assistência ventricular pediátrico incor. *XXIII Congresso Brasileiro em Engenharia Biomédica*, 2012.
- 58 COOPER, David S; JACOBS, Jeffrey P; MOORE, Lisa; STOCK, Arabela; GAYNOR, J William; CHANCY, Thomas; PARPARD, Michael; GRIFFIN, Dee Ann; OWENS, Tami; CHECCHIA, Paul A et al. Cardiac extracorporeal life support: state of the art in 2007. *Cardiology in the young*, Cambridge Univ Press, v. 17, n. S4, p. 104–115, 2007.
- 59 LODGE, Andrew J; ANTUNEZ, Alexis G; JAQUISS, Robert DB. Pediatric ventricular assist devices. *Progress in Pediatric Cardiology*, Elsevier, v. 33, n. 2, p. 169–176, 2012.
- 60 SINGH, Tajinder P; ALMOND, Christopher S; PIERCEY, Gary; GAUVREAU, Kimberlee. Trends in wait-list mortality in children listed for heart transplantation in the united states: Era effect across racial/ethnic groups. *American Journal of Transplantation*, Wiley Online Library, v. 11, n. 12, p. 2692–2699, 2011.
- 61 BLUME, Elizabeth D; ROSENTHAL, David N; ROSSANO, Joseph W; BALDWIN, J Timothy; EGHTEADY, Pirooz; MORALES, David LS; CANTOR, Ryan S; CONWAY, Jennifer; LORTS, Angela; ALMOND, Christopher S et al. Outcomes of children implanted with ventricular assist devices in the united states: First analysis of the pediatric interagency registry for mechanical circulatory support (pedimacs). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier, v. 35, n. 5, p. 578–584, 2016.
- 62 ZAFAR, Farhan; CASTLEBERRY, Chesney; KHAN, Muhammad S; MEHTA, Vivek; BRYANT, Roosevelt; LORTS, Angela; WILMOT, Ivan; JEFFERIES, John L; CHIN, Clifford; MORALES, David LS. Pediatric heart transplant waiting list mortality in the era of ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Elsevier, v. 34, n. 1, p. 82–88, 2015.
- 63 BERLIN Heart EXCOR. 2018. Disponível em: <<https://www.berlinheart.de>>.
- 64 ALMOND, Christopher S; MORALES, David L; BLACKSTONE, Eugene H; TURRENTINE, Mark; IMAMURA, Michiaki; MASSICOTTE, Patricia; JORDAN, Lori C; DEVANEY, Eric; RAVISHANKAR, Chitra; KANTER, Kirk R et al. The berlin heart excor® pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in us children. *Circulation*, Am Heart Assoc, p. CIRCULATIONAHA-112, 2013.
- 65 REINHARTZ, Olaf; HILL, J Donald; AL-KHALDI, Abdulaziz; PELLETIER, Marc P; ROBBINS, Robert C; FARRAR, David J. Thoratec ventricular assist devices in pediatric patients: Update on clinical results. *ASAIO journal*, LWW, v. 51, n. 5, p. 501–503, 2005.
- 66 THORATEC PVAD. 2018. Disponível em: <<http://www.thoratec.com/medical-professionals/vad-product-information/thoratec-pvad.aspx>>.

- 67 SOUSA, DL; CORDEIRO, TD; MELO, TR; NETO, JS da Rocha; CESTARI, IA; LIMA, AMN. Modeling, characterization and test of a pediatric ventricular assist device. In: IOP PUBLISHING. *Journal of Physics: Conference Series*. [S.l.], 2018. v. 1044, n. 1, p. 012047.
- 68 SOUSA, Daniel Leal. *Modelagem e caracterização de um simulador hidráulico e de um dispositivo de assistência ventricular*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Campina Grande, 2017.
- 69 OLUFSEN, Mette S; NADIM, Ali et al. On deriving lumped models for blood flow and pressure in the systemic arteries. *Math Biosci Eng*, v. 1, n. 1, p. 61–80, 2004.
- 70 AMACHER, Raffael; OCHSNER, Gregor; FERREIRA, Antonio; VANDENBERGHE, Stijn; DANERS, Marianne Schmid. A robust reference signal generator for synchronized ventricular assist devices. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, v. 60, n. 8, p. 2174–2183, 2013.
- 71 MCSHARRY, Patrick E; CLIFFORD, Gari D; TARASSENKO, Lionel; SMITH, Leonard A. A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals. *IEEE transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 50, n. 3, p. 289–294, 2003.
- 72 BERT-UWE, Köhler; CARSTEN, Hennig; REINHOLD, Orglmeister. The principle of software qrs detection-reviewing and comparing algorithms for detecting this important ecg waveform. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, p. 42, 2002.
- 73 CASTELLS-RUFAS, David; CARRABINA, Jordi. Simple real-time qrs detector with the mamemi filter. *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, v. 21, p. 137–145, 2015.
- 74 CASSANDRAS, Christos G; LAFORTUNE, Stephane. *Introduction to discrete event systems*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2009.
- 75 CORDEIRO, T D; SOUSA, D L; CESTARI, I A; LIMA, A M N. Controlling the cardiovascular response under synchronized ventricular assist device support. *IEEE International Conference on Automatica and XXII Congreso de la Asociación Chilena de Control Automático ACCA*, 2016.
- 76 OGATA, Katsuhiko. *Discrete-time control systems*. [S.l.]: Prentice Hall Englewood Cliffs, NJ, 1995. v. 2.
- 77 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.
- 78 DORF, Richard C; BISHOP, Robert H. *Modern control systems*. [S.l.]: Pearson, 2011.
- 79 CORDEIRO, T D; SOUSA, D L; CESTARI, I A; LIMA, A M N. A physiological control system for ecg-synchronized pulsatile pediatric ventricular assist devices. *Biomedical Signal Processing and Control (under review)*, Elsevier, 2018.