

# Modelos do sistema cardiovascular para apoio ao diagnóstico

**André Leite,**

UFPE — Departamento de Estatística

E-mail: leite@de.ufpe.br

**Luís H. de Santana**

UFPE — Departamento de Matemática

E-mail: desantananlh@gmail.com

**Fernando Menezes Campello de Souza**

UFPE — Departamento de Eletrônica e Sistemas

E-mail: fmcs@hotmail.com.br

**Resumo:** *Estuda-se a dinâmica do sistema cardiovascular à luz de modelos matemáticos de sistemas dinâmicos. O leito arterial é representado por uma equação diferencial ordinária de primeira ordem (chamado modelo de Windkessel de dois elementos), de onde foram elaborados os parâmetros. O desenvolvimento de novos marcadores teve como paradigma básico a elaboração de procedimentos de apoio ao diagnóstico das disfunções do sistema cardiovascular que pudessem fazer uso de exames complementares simples, como a aferição da pressão arterial e da frequência cardíaca. Buscou-se aumentar o potencial destes testes na prática clínica. A Ecocardiografia, o exame de Hölter-24h, a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas, o Eletrocardiograma, a Série Bioquímica, entre outros exames, foram usados, ora como padrões ouro, ora como marcadores das diversas disfunções do sistema, entre estas a hipertrofia ventricular esquerda, a diabetes e arritmias. Os resultados foram vindicados por intermédio de uma base de dados com 3.035 (três mil e trinta e cinco) indivíduos.*

**Palavras-chave:** *engenharia cardiovascular, apoio ao diagnóstico, hipertensão arterial*

## 1 Introdução

O sistema cardiovascular (SCV) vem recebendo uma atenção crescente, pois as doenças do sistema cardiovascular foram as causas de mais de 17 milhões de mortes no mundo, em 2008 [6]. No Brasil, esse número ultrapassou 300 mil [6]. Mais de 300 fatores de risco foram associados com as disfunções do sistema cardiovascular. Os principais fatores de risco satisfazem a três critérios: uma alta prevalência em muitas populações; impacto independente no risco da doença cardíaca; e o tratamento e controle destes fatores resulta numa diminuição do risco.

Nos países em desenvolvimento, no mínimo um terço de todas as doenças cardiovasculares são associadas a cinco fatores de risco: tabagismo, uso de álcool, hipertensão arterial, colesterol alto e obesidade [6, parte 2]. Alguns dos principais fatores de risco podem ser modificados, pode-se prevenir, tratar ou controlá-los.

Neste contexto, tem-se os seguintes objetivos:

- Estudar a dinâmica do sistema cardiovascular, via modelos matemáticos.
- Elaborar parâmetros (ou marcadores) que sejam representativos do sistema circulatório.
- Propor modelos de apoio ao diagnóstico.

## 2 Modelo do leito arterial – modelo de *Windkessel*

O Modelo de *Windkessel* é usado para descrever a carga (pressão) a que o coração é submetido enquanto bombeia o sangue através do leito arterial, assim como a relação entre a pressão sanguínea e o fluxo sanguíneo na aorta.<sup>1</sup> Caracterizar a carga do sistema arterial no coração em termos de parâmetros provenientes do modelo de *Windkessel*, tais como complacência e resistência periférica, é de importância, por exemplo, para a quantificação de efeitos de drogas vasodilatadoras ou vasoconstritoras.

Assumindo-se que a relação da pressão do ar e volume do ar na câmara é constante; e que o fluxo do fluido nos tubos que conectam a câmara à bomba segue a lei de Poiseuille e é proporcional a pressão do fluido, a seguinte equação diferencial é encontrada para relacionar o fluxo de líquido e pressão:

$$I(t) = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP(t)}{dt}, \quad (1)$$

em que  $I(t)$  é o fluxo de água que sai da bomba em função do tempo, medido em unidade de volume por tempo,  $P(t)$  é a pressão em função do tempo medida em unidade de força por área,  $C$  é a relação constante da pressão do ar e volume do ar; e  $R$  é a constante de proporcionalidade fluxo-pressão.

Em termos fisiológicos,  $I(t)$  é o fluxo de sangue do coração para a aorta, medido em, *e.g.*, centímetros cúbicos por segundo ( $cm^3/s$ );  $P(t)$  é a pressão sanguínea na aorta em milímetros de mercúrio (mm Hg);  $C$  é a complacência arterial da aorta em unidade de centímetros cúbicos por milímetro de mercúrio ( $cm^3/mm\ Hg$ ); e  $R$  é a resistência periférica da circulação sistêmica em unidade de milímetros de mercúrio por centímetro cúbico por segundo ( $mm\ Hg \cdot s/cm^3$ ).

Durante a diástole, quando não existe fluxo do coração para a aorta,  $I(t) = 0$ , e dessa maneira tem-se a seguinte solução para a pressão,  $P(t)$ , na aorta durante a diástole:

$$P(t) = P(t_d) \cdot e^{-\frac{1}{\tau}(t - t_d)}, \quad (2)$$

em que  $t_d$  é o tempo onde inicia diástole e  $P(t_d)$  é a pressão sanguínea na aorta em  $t_d$ .

Durante a sístole, o coração bombeia um certo volume  $V_0$ , chamado de volume de ejeção, para o leito arterial. Assumindo-se, por simplificação, um tempo de sístole nulo, *i.e.*, todo o volume é ejetado instantaneamente no leito arterial, tem-se a seguinte solução para o modelo de *Windkessel* de 2 elementos:

$$P(t) = P(0) \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (3)$$

em que  $P(0)$  é equivalente a pressão sistólica ( $P_s$ ) e  $P(T)$  é equivalente a pressão diastólica ( $P_d$ ), em que  $T$  é a duração do ciclo cardíaco. Note-se que  $\tau$  é o produto da resistência periférica pela complacência da aorta, podendo ser estimado a partir de  $P_s$ ,  $P_d$  e  $T$ , *i.e.*,

$$\tau = \frac{T}{[\log P_s - \log P_d]} \quad (4)$$

A pressão arterial média, conhecida na literatura médica por PAM e aqui notada por  $\bar{P}_\tau$ , é calculada a partir do modelo:

$$\begin{aligned} \bar{P}_\tau &= \frac{1}{T} \int_0^T P(t) dt \\ &= \frac{\tau}{T} (P_s - P_d) \Rightarrow \\ \bar{P}_\tau &= \frac{P_s - P_d}{\log P_s - \log P_d} \end{aligned} \quad (5)$$

Na Figura 1 apresenta-se uma comparação entre dados reais da pressão arterial e o resultado do modelo de *Windkessel*.

<sup>1</sup>Restringe-se aqui ao modelo da circulação sistêmica; o mesmo modelo poderá ser utilizado para a circulação pulmonar. Desprezam-se as pressões do lado venoso.

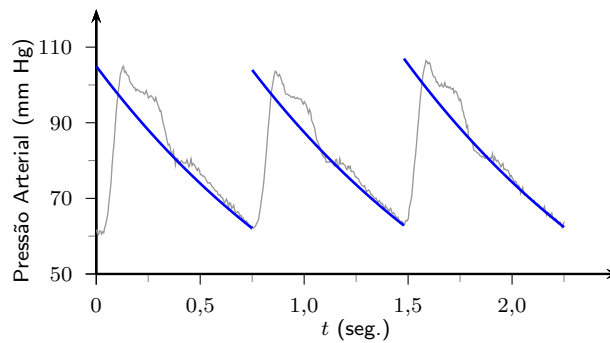


Figura 1: Contorno da curva de pressão arterial.

Seja  $\bar{P}_\tau$  a pressão arterial média do modelo de *Windkessel*, calculada pela Expressão 5, e  $\bar{P}$  a pressão arterial média calculada a partir de uma integração numérica dos dados. Para os dados mostrados na Figura 1, obteve-se uma correlação (R de Spearman) significativa de 0,975.

Note-se que, a partir de medidas simples ( $P_s$ ,  $P_d$  e  $F_c$ ), obtidas diretamente no consultório médico com instrumentos corriqueiros, é possível estimar o parâmetro  $\tau$  (cf. expressão 4), que nada mais é do que o produto da complacência (essencialmente das grandes artérias) pela resistência periférica (essencialmente nas arteríolas). O parâmetro  $\tau$  varia ao longo do ciclo circadiano, devido principalmente aos ajustes provenientes do barorreflexo [5]. Entretanto, ao contrário da pressão sistólica, diastólica e frequência cardíaca, o parâmetro  $\tau$  é reprodutível [1].

O parâmetro  $\tau$  é um indicador do funcionamento dinâmico do SCV. Ele controla a forma da curva pressórica arterial. Supondo que a complacência das grandes artérias é constante<sup>2</sup>, dois mecanismos de controle (ou malhas de realimentação) podem alterar o valor de  $\tau$ . *Primo*, o mecanismo de auto-regulação (controle local), pois, de acordo com as necessidades metabólicas nos tecidos, o diâmetro das arteríolas e a condição dos esfíncteres pré-capilares podem se alterar. *Secundo*, o ramo simpático do sistema nervoso autônomo, por intermédio do barorreflexo [5], controla o tonus muscular nas artérias menores, podendo também, alterar a resistência do sistema arterial. O balanço entre estes dois sistemas de controles ainda é pouco entendido [5]; a principal dificuldade é a escassez de dados, ou melhor, a falta de dados adequados, como, *e.g.*, a aquisição simultânea do pressão arterial, eletrocardiograma, respiração,  $O_2$  no sangue arterial,  $O_2$  no sangue venoso e fonocardiograma.

### 3 Modelos *top-down* da dinâmica da pressão arterial

Sempre no paradigma da simplicidade, tentar-se-á modelar a dinâmica da pressão arterial de modo a levar em consideração o tempo de sístole, suposto nulo na seção anterior.

A sístole pode ser dividida em duas fases, contração isovolumétrica e ejeção. Quando o ciclo cardíaco é iniciado, o ventrículo esquerdo começa a contrair-se, alterando a pressão interna, embora, como a válvula de acesso ao sistema arterial ainda esteja fechada, não haja alteração de volume, essa é chamada fase isovolumétrica.

Quando a pressão no ventrículo atinge a pressão na aorta (nesse instante chamada pressão diastólica), a válvula é então aberta e dá-se início a fase de ejeção. A pressão continua subindo até atingir o ponto de máximo. Este tempo de ejeção, entre a abertura da válvula até a pressão atingir seu máximo, está relacionado tanto com a força de contração e frequência cardíaca, parâmetros intrínsecos ao coração, quanto com o sistema arterial, pois depende basicamente da complacência e resistência do leito arterial.

<sup>2</sup>Sabe-se que a complacência se altera com a idade, indivíduos idosos possuem uma complacência menor. Todavia, essa alteração se processa de forma muito mais lenta que a dinâmica do SCV, tornando razoável a hipótese de uma complacência constante.

### 3.1 Modelo de ajuste triangular

Seja  $\alpha_\Delta$  a relação entre o tempo de ejeção e o período do ciclo (*cf.* Figura 2). Para estimar essa proporção, faz-se a hipótese de que o ângulo de subida (entre a curva da pressão e o eixo das pressões) é igual ao ângulo de descida, formado a partir de uma reta horizontal partindo da pressão sistólica e a curva da pressão.

Dessa maneira, obtém-se a seguinte relação:

$$\frac{\alpha_\Delta T}{P_p} = \frac{P_p}{(1 - \alpha_\Delta)T}, \tag{6}$$

onde  $P_p$  é a pressão de pulso e  $T$  é período do ciclo cardíaco. Resolvendo essa equação para  $\alpha_\Delta$ , chega-se à seguinte expressão:

$$\alpha_\Delta = \frac{1}{2} - \frac{1}{2T} \sqrt{T^2 - 4P_p^2} \tag{7}$$

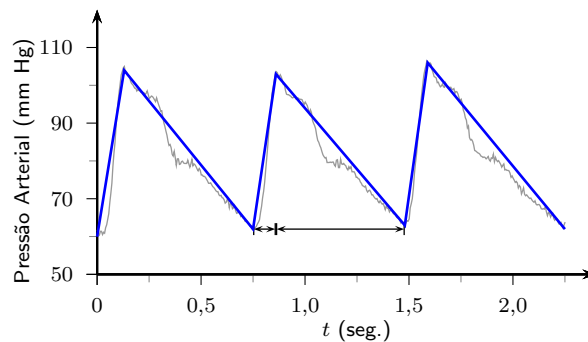


Figura 2: Contorno da curva de pressão arterial.

A pressão arterial média,  $\bar{P}_\Delta$ , nesse caso, vai ser dada pela média aritmética da pressão sistólica e diastólica. Obteve-se uma correlação (R de Spearman) significativa de 0,969.

### 3.2 Modelo de ajuste polinomial

Considere-se agora, uma função polinomial da seguinte maneira

$$P(t) = k_1 \cdot t \cdot (T - t)^n + k_2, \tag{8}$$

quer-se ajustar à esta equação um ciclo da pressão arterial ( $0 < t < T$ ), *cf.* Figura 3.

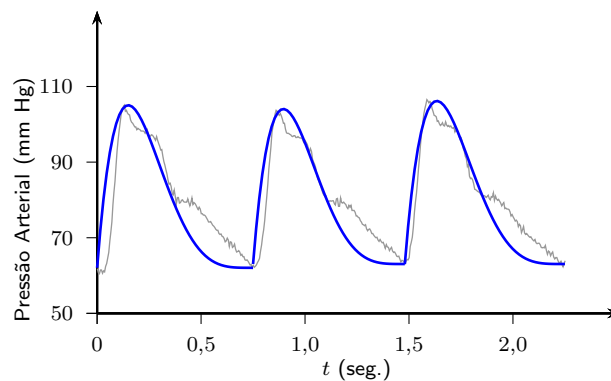


Figura 3: Contorno da curva de pressão arterial e ajuste polinomial.

Tem-se primeiro que calcular  $k_1$ ,  $k_2$  e  $n$  em função das variáveis  $P_s$ ,  $P_d$  e  $T$ . Note que, para  $t = 0$  ou  $t = T$ ,  $P(T) = P(0) = k_2$  e portanto  $k_2 = P_d$ . O ponto de máximo dessa função deve ser igual a  $P_s$ , tem-se então:

$$\begin{aligned} \frac{dP(t)}{dt} &= k_1(T-t)^n - k_1tn(T-t)^{n-1}; \\ 0 &= k_1(T-t^*)^n - k_1t^*n(T-t^*)^{n-1} \Rightarrow \\ t^* + nt^* &= T \end{aligned}$$

e portanto, o ponto de máximo ocorre em

$$t^* = \frac{T}{n+1} \tag{9}$$

Para encontrar  $k_1$ , basta igualar o valor da função no ponto de máximo à  $P_s$ :

$$\begin{aligned} P(t^*) &= P_s \\ k_1t^*(T-t^*)^n + P_d &= P_s \\ k_1n^n \left(\frac{T}{n+1}\right)^{n+1} &= P_p \end{aligned}$$

Tem-se então

$$k_1 = P_p \left(\frac{n+1}{T}\right)^{n+1} n^{-n} \tag{10}$$

Substituindo  $k_1$  e  $k_2$  na função 8:

$$P(t) = P_p \cdot \left(\frac{n+1}{T}\right)^{n+1} \cdot n^{-n} \cdot t \cdot (T-t)^n + P_d \tag{11}$$

Pode-se calcular a pressão arterial média,  $\bar{P}_n$ , usando a seguinte expressão:

$$\bar{P}_n = P_d + \frac{(n+1)^{n+1}}{(n+2)n^n} \cdot P_p \tag{12}$$

Note-se que o tempo de ejeção, tempo entre o início do ciclo e pico da pressão arterial, é exatamente  $t^*$ , tempo onde ocorre o máximo da pressão. A relação entre o tempo de ejeção e o período,  $\alpha_n$ , é dada por

$$\alpha_n = \frac{t^*}{T} = \frac{1}{n+1} \tag{13}$$

Ao contrário dos parâmetros anteriores ( $\tau$  e  $\alpha_\Delta$ ), esse novo parâmetro  $\alpha_n$ , não pode ser estimado apenas com uma medida de  $P_s$ ,  $P_d$  e  $T$ . Necessita-se da pressão arterial média. A partir dos dados disponibilizados pelo InCor<sup>3</sup>, pode-se estimar  $\alpha_n$  por intermédio de uma regressão não linear<sup>4</sup>, com base na expressão 12. A Tabela 1 mostra o resultado da regressão.

Tabela 1: Resultado da estimação do parâmetro  $n$ .

$\hat{n}$	4,926
Erro padrão	0,0097
Significância ( $p$ )	0
Variância explicada	96%

Tem-se então,  $\alpha_{\hat{n}} \approx 0,17$ , ou seja, o tempo de ejeção foi 17% do tempo total do ciclo cardíaco. Trata-se de um valor nos limites da normalidade [4]. A Figura 4 mostra o diagrama de

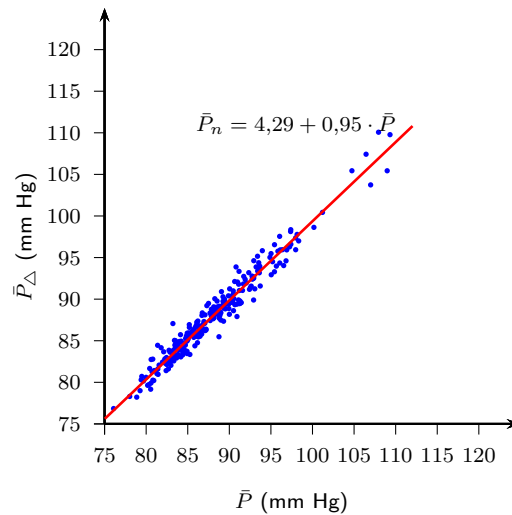


Figura 4: Relação entre a média calculada e a média estimada no ajuste polinomial.

dispersão entre a pressão arterial média e a pressão arterial média estimada a partir do modelo. A correlação (R de Spearman) é significativa com valor 0,975.

Na Tabela 2, apresenta-se o resultado da estimação de  $n$  com dados de exame de MAPA-24h<sup>5</sup>, provenientes da base de dados do Professor Hilton Chaves [3, 2].

Tabela 2: Resultado da estimação do parâmetro  $n$  em um exame de MAPA-24h.

$\hat{n}$	6,376
Erro padrão	0,0395
Significância ( $p$ )	0
Variância explicada	94%

## 4 Resultados e Conclusões

Os parâmetros propostos, obtidos a partir de modelos matemáticos do sistema cardiovascular, mostraram-se reprodutíveis e correlacionados com diversos marcadores do estado de saúde desse sistema. Abriu-se então a perspectiva para o uso desses parâmetros, isoladamente ou em conjunto, no apoio ao diagnóstico e acompanhamento das condições do sistema cardiovascular. A Tabela 3 mostra quais os parâmetros que estão correlacionados com quais as condições do sistema cardiovascular. Os resultados dos diversos procedimentos estatísticos, *i.e.*, a vindicação dos modelos, encontram-se em [5].

Há que se explorar melhor essas relações trabalhando-se com uma base de dados correspondente a uma amostra bem maior.

Note-se que o parâmetro  $\tau$ , do SCV, está mais ligado ao leito arterial. Os parâmetros  $\alpha_\Delta$ ,  $\alpha_n$ ,  $t^*$ , e os derivados destes, também são do SCV, mas têm ligação maior com o coração.

<sup>3</sup>Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>4</sup>Utilizou-se o algoritmo *Rosenbrock Pattern Search*.

<sup>5</sup>Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Tabela 3: Relação entre os parâmetros e o sistema cardiovascular.

	$\alpha_{\Delta}$	$\alpha_n$	$t^*$
HVE	×	×	
Glicemia	×		
Parâmetros elétricos	×	×	×
Parâmetros mecânicos	×	×	
Sensibilidade do barorreceptor	×		
Classificação da hipertensão	×	×	
Série bioquímica	×	×	×
Hormônios		×	×

## Agradecimentos

Ao Dr. Luciano Drager e a Dr. Patrícia Lessa, pesquisadores do InCor/SP, que forneceram dados para estimação de parâmetros do sistema cardiovascular.

## Referências

- [1] F. M. CAMPELLO DE SOUZA. *O apoio ao diagnóstico médico: o que se pode fazer com um tensiômetro e um relógio*. Recife: Vade Mecum, 2004.
- [2] H. CHAVES. *Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA-24h): sua reprodutibilidade e importância na construção de modelos para estimar a hipertrofia cardíaca*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.
- [3] L. CHAVES RÊGO E F. M. CAMPELLO DE SOUZA. Improved estimation of left ventricular hypertrophy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, v. 18, n. 1, p. 66 – 68, 2002.
- [4] A. T. GUYTON *Tratado de fisiologia médica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1981.
- [5] A. LEITE. *Sobre a dinâmica do sistema cardiovascular*. Dissertação, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2005.
- [6] WHO. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Genova: World Health Organization, 2011.