



MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO TRANSPORTE DE GASES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO UTILIZANDO O SIMULADOR DE PROCESSOS EMSO

Juliane Natalizi Cabral Cavalcanti

Bernardo Bordallo Gregorio

Projeto Final do Curso

Orientadores:

Heloisa Lajas Sanches Fernandes, D.Sc

Argimiro Resende Secchi, D.Sc.

Junho de 2021

MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO TRANSPORTE DE GASES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO UTILIZANDO O SIMULADOR DE PROCESSOS EMSO

Juliane Natalizi Cabral Cavalcanti

Bernardo Bordallo Gregorio

Projeto Final de Curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de engenheiro químico.

Aprovado por:

Bruno Didier Olivier Capron, D.Sc.

Luiza Diniz, M.Sc.

Bernardo Dias Ribeiro, D.Sc.

Orientado por:

Prof. Argimiro Resende Secchi, D.Sc.

Profa. Heloisa Lajas Sanches Fernandes, D.Sc.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Junho de 2021

Cavalcanti, Juliane Natalizi Cabral; Gregorio, Bernardo
Bordallo

Modelagem e simulação do transporte de gases no sistema cardiovascular humano utilizando o simulador de processos EMSO / Juliane Natalizi Cabral Cavalcanti e Bernardo Bordallo Gregorio. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2021.

xiii, 46 p.; il.

(Monografia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2021

Orientadores: Heloisa Lajas Sanches Fernandes e Argimiro Resende Secchi

1. Modelo Macroscópico. 2. Sistema Respiratório. 3. EMSO. 4. Monografia (Graduação- UFRJ/EQ). 5. Heloisa Lajas Sanches Fernandes. 6. Argimiro Resende Secchi. I. Título.

Para as nossas famílias e amigos.

“The mystery of human existence lies not in just staying alive, but in finding something to live for.”

- *Fiodor Dostoievski*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a minha mãe e a minha irmã pelo suporte durante toda a minha vida. Aos nossos orientadores, por toda a excelência, mentoria e cuidado. Aos amigos Alisson, Gustavo e Patrick, por todo o carinho e ajuda durante a graduação. Ao João, pelo apoio imensurável nesses últimos meses. Ao pessoal do LABCOM (em especial Cris, Rafa, Débora, Renan e Renato), por terem me ensinado a base e o amor pela pesquisa científica. Não menos importante, também gostaria de agradecer à Universidade Federal do Rio de Janeiro e a todos que a fazem ser a maior universidade do Brasil.

Juliane

Gostaria de agradecer primeiramente a minha família que sempre me dá todo apoio nas decisões que eu faço na vida, e em seguida agradecer a todos os mestres e professores que passaram pela minha jornada até aqui contribuindo para minha formação acadêmica e pessoal.

Bernardo

Resumo do Projeto de Final de Curso apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de engenheiro químico.

MODELAGEM E SIMULAÇÃO DO TRANSPORTE DE GASES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO UTILIZANDO O SIMULADOR DE PROCESSOS EMSO

Juliane Natalizi Cabral Cavalcanti

Bernardo Bordallo Gregorio

Junho, 2021

Orientadores: Prof^a Heloisa Lajas Sanches Fernandes, D.Sc.

Prof^o Argimiro Resende Secchi, D.Sc.

O avanço da tecnologia na área médica vem trazendo diversos benefícios tanto para médicos quanto para pacientes e a interdisciplinaridade é um fator fundamental para esse avanço. Os conhecimentos da área da engenharia química, em específico, podem trazer novas ferramentas para o diagnóstico e combate de diversas doenças respiratórias e cardiovasculares. O objetivo geral deste trabalho foi desenvolver um modelo 0D compartimental capaz de simular as trocas gasosas que ocorrem nos alvéolos pulmonares, quando assumido o equilíbrio entre o ar alveolar e o sangue nos capilares pulmonares, e a subsequente distribuição de gases pelo corpo humano, assim como acoplá-lo a modelos macroscópicos já existentes do sistema cardiovascular. Isso foi feito através de um ambiente de simulação de processos utilizado em engenharia química: o EMSO. Foi constatado que o modelo apresentado consegue representar adequadamente o funcionamento do sistema respiratório, apresentando concentrações dos gases próximas aos valores de referência para o sangue arterial e venoso previstos pela literatura. Também foi avaliada a influência de três parâmetros atribuídos ao sistema respiratório a partir do estudo de caso de pacientes com condições clínicas comuns associadas à respiração (asma, enfisema pulmonar e hipertensão pulmonar). São eles: a resistência ao escoamento de ar das vias aéreas, a complacência pulmonar e a complacência e resistência da artéria pulmonar. Os resultados dessa análise de sensibilidade comprovaram as maiores dificuldades respiratórias geradas por essas patologias, que são refletidas na menor capacidade de trocas gasosas nos alvéolos no caso da asma e do enfisema pulmonar.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 O sangue	4
2.2 O sistema cardiovascular	4
2.3 O sistema respiratório	6
2.4 Troca gasosa entre alvéolos e sangue	10
2.5 Transporte gasoso pelo sangue	11
2.6 Propriedades das estruturas do sistema cardiorrespiratório	13
2.7 Modelos compartimentais	16
3 METODOLOGIA	19
3.1 Simulador de processos EMSO	19
3.2 Modelos do sistema respiratório	21
3.3 Modelagem do sistema cardiovascular	24
3.3.1 <i>Modelo das câmaras cardíacas</i>	25
3.3.2 <i>Modelo das válvulas cardíacas</i>	28
3.3.3 <i>Modelo dos grandes vasos</i>	28
3.3.4 <i>Microcirculação</i>	29
3.3.5 <i>Condições iniciais do sistema</i>	31
4 RESULTADOS	32
4.1 Condições fisiológicas padrão (controle)	32
4.2 Estudo de caso: doenças respiratórias	35
4.2.1 <i>Asma</i>	36
4.2.2 <i>Enfisema pulmonar</i>	38
4.2.3 <i>Hipertensão pulmonar</i>	40
5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Circulação sanguínea.	6
Figura 2 – Representação do coração humano.	7
Figura 3 – Componentes do sistema respiratório (a), estrutura dos alvéolos (b) e representação da troca gasosa entre ar alveolar e capilares sanguíneos (c).	8
Figura 4 – Pressão intrapulmonar, transpulmonar e intrapleural nas fronteiras pulmonares. .	10
Figura 5 – Variação do volume pulmonar e das pressões alveolar e intrapleural durante um ciclo respiratório.	10
Figura 6 – Anatomia dos alvéolos e capilares pulmonares.	11
Figura 7 – Concentração total de O ₂ no sangue em função da sua pressão parcial, para uma pressão parcial de CO ₂ de 40 mmHg.	12
Figura 8 – Troca gasosa e transporte de O ₂ e CO ₂	13
Figura 9 – Circuito RC.	16
Figura 10 – Circuito RLCR.	16
Figura 11 – Exemplo de <i>model</i> dentro do EMSO.	20
Figura 12 – Exemplo de declaração de <i>devices</i> (A) e <i>connections</i> (B) no EMSO.	21
Figura 13 – Integração do compartimento do sistema respiratório desenvolvido (em cinza) com os modelos do sistema cardiovascular.	26
Figura 14 – Evolução da pressão (eixo principal) e volume (eixo secundário) alveolares, P_{alv} e V , em função da variação da pressão pleural (P_{ip}).	34
Figura 15 – Comportamento das concentrações de oxigênio de saída (eixo principal) e entrada (eixo secundário) dos capilares pulmonares em condições normais de saúde.	34
Figura 16 – Comportamento da concentração de O ₂ nos tecidos do corpo, através das concentrações de entrada (eixo principal) e saída (eixo secundário) do compartimento.	35
Figura 17 – Comportamento da concentração de CO ₂ nos tecidos do corpo, através das concentrações de entrada (eixo principal) e saída (eixo secundário) do compartimento.	35
Figura 18 – Oxigenação do sangue arterial em função de diferentes frequências respiratórias.	36
Figura 19 – Concentração de O ₂ no sangue de saída dos capilares pulmonares de um indivíduo asmático e de um indivíduo sem sintomas (controle).	38

Figura 20 – Concentração de CO ₂ no sangue de entrada dos capilares pulmonares de um indivíduo asmático (eixo secundário) e de um indivíduo sem sintomas (controle, eixo principal).	38
Figura 21 – Variação da pressão alveolar de um indivíduo asmático e de um indivíduo sem sintomas (controle).	39
Figura 22 – Variação da pressão alveolar de um indivíduo com enfisema pulmonar e de um indivíduo sem sintomas (controle)	40
Figura 23 – Variação na concentração de O ₂ no sangue de saída dos capilares pulmonares de um indivíduo com enfisema pulmonar, de um indivíduo asmático e de um caso sem sintomas (controle).	40
Figura 24 – Comportamento da pressão na artéria pulmonar e da vazão de sangue que escoia em direção aos capilares pulmonares de um indivíduo com hipertensão pulmonar e de um caso sem sintomas (controle).	41
Figura 25 – Perfis de concentração de O ₂ no sangue de saída dos capilares pulmonares de um indivíduo com hipertensão pulmonar e de um caso sem sintomas (controle).	42

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros do compartimento dos alvéolos e capilares pulmonares para condições de saúde normais.	24
Tabela 2 – Categorias de blocos do sistema cardiovascular.	25
Tabela 3 – Parâmetros das câmaras cardíacas.	27
Tabela 4 – Parâmetros para válvulas cardíacas.	28
Tabela 5 – Parâmetros para os grandes vasos.	29
Tabela 6 – Parâmetros do compartimento da microcirculação.	30
Tabela 7 – Condições iniciais da simulação do sistema cardiovascular (os traços significam que a variável não é especificada como uma condição inicial).	31
Tabela 8 – Condições iniciais da simulação do sistema respiratório.	31

LISTA DE SÍMBOLOS

a_1	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979)
a_2	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979)
C_0	Concentração molar inicial (especificada como mol/m ³ ou mol/L)
C_1^-	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979) (mol/m ³)
C_2^-	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979) (mol/m ³)
C	Complacência de um compartimento (mL/mmHg)
C_a	Capacitância das arteríolas (mmHg·s/mL)
$C_{alv,i}$	Concentração molar do componente i nos alvéolos (mol/m ³)
$C_{ar,i}$	Concentração molar do componente i no ar atmosférico (mol/m ³)
C_i	Concentração molar do componente i ($i = O_2$ ou CO_2), podendo vir acompanhada do subscrito e (entrada) ou s (saída) (mol/m ³)
E_a	Amplitude de elastância (mmHg/mL)
E_b	Elastância base (mmHg/mL)
f	Frequência respiratória (Hz)
G_i	Consumo/geração de $i = O_2$ ou CO_2 respectivamente (mol/min)
K_1	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979) (mmHg)
K_2	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979) (mmHg)
L	Inertância de um compartimento (mmHg·s ² /mL)
P_0	Valores iniciais de pressão (mmHg)
P	Pressão interna de um compartimento (mmHg)
P_{alv}	Pressão alveolar (mmHg)
P_e	Pressão de entrada de um compartimento (mmHg)
P_{ip}	Pressão intrapleurar (mmHg)
P_s	Pressão de saída de um compartimento (mmHg)
Q_0	Valores iniciais de vazão volumétrica (mL/s)
Q_{cap}	Vazão volumétrica de sangue que sai dos capilares pulmonares (L/min)
Q_e	Vazão volumétrica de sangue na entrada de um compartimento (L/min)
Q_s	Vazão volumétrica de sangue na saída de um compartimento (L/min)
R	Resistência de um compartimento (mmHg·s/mL)
R_a	Resistência das arteríolas (mmHg·s/mL)
R_c	Resistência dos capilares (mmHg·s/mL)
R_g	Constante Universal dos gases (atm L/(K·mol))
S_{ch}	Coefficiente de viscosidade da parede cardíaca (s·mmHg/mL)
T_0	Duração total do ciclo cardíaco (s)
t	Tempo de simulação (s)

T	Temperatura no interior dos alvéolos (K)
t_{ar}	Tempo que os átrios começam a relaxar (s)
T_{ar}	Duração do relaxamento dos átrios (s)
t_{ac}	Tempo que os átrios começam a contrair (s)
T_{ac}	Duração de contração dos átrios (s)
T_{vc}	Duração da contração dos ventrículos (s)
T_{vr}	Duração do relaxamento dos ventrículos (s)
V_0	Valores iniciais de volume (mL)
V	Volume de um compartimento (L)
V_{cap}	Volume de sangue presente nos capilares pulmonares (mL)
V_m	Volume morto das câmaras cardíacas (mL)
α_1	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979) (1/mmHg)
α_2	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979) (1/mmHg)
α_{ch}	Parâmetro relacionado à viscosidade da parede cardíaca (s/mL)
β_1	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979) (1/mmHg)
β_2	Parâmetro das equações de Spencer, Firouztale e Mellins (1979) (1/mmHg)

1 INTRODUÇÃO

O avanço da ciência não é exclusivamente motivado pela sofisticação de conhecimentos isolados. Durante a história, grandes avanços tecnológicos se deram pelo casamento de campos científicos separados - inclusive permitindo o surgimento de novas ciências ao longo do tempo (SCHMID-SCHÖNBEIN, WOO e ZWEIFACH, 2012). Nesse sentido, um dos casos mais evidentes é o desenvolvimento da bioengenharia, motivado pelas aplicações e produtos de engenharia na medicina.

A utilização de ferramentas de engenharia e modelos matemáticos para estudar fenômenos do corpo humano vem sendo utilizada por décadas (CANUTO *et al.*, 2018). Essa estratégia corresponde a uma alternativa não-invasiva para ensinar, estudar e explicar mecanismos fisiológicos relevantes e/ou patológicos, além de ter o potencial de ser uma ferramenta complementar de análise clínica (JEZEK *et al.*, 2017). Nesse sentido, de acordo com o Fórum Internacional de Sociedades Respiratórias (2017) doenças cardiovasculares e doenças respiratórias crônicas estão entre as principais causas de morte mundialmente. Mais recentemente, a pandemia da COVID-19 reforçou a necessidade de diferentes tipos de diagnósticos e ações rápidas de contenção (WEISSLEDER *et al.*, 2020).

Dentro do escopo tradicional da engenharia química, a engenharia de processos tem os sistemas como objeto de estudo. Sistemas são formados por elementos e conexões, abstratos ou concretos, e o conjunto das operações que o compõem é definido como projeto (PERLINGEIRO, 2005). Dessa forma, a engenharia de processos reúne a compreensão e a modelagem matemática de fenômenos físico-químicos e conhecimentos em equipamentos com o objetivo de projetar um processo integrado, então tratando um processo químico ou indústria como um sistema. A extensão dessa abordagem clássica decerto não é nova na medicina: no corpo humano, os órgãos são interdependentes e são frequentemente interpretados como partes de um sistema integrado (URSINO, MAGOSSO e VANZOLINI, 2001).

Apesar dessa natureza interdisciplinar, lacunas consideráveis entre os diferentes tipos de literatura persistem, já que existe um distanciamento da especialização médica dos métodos computacionais e ferramentas de engenharia e, por parte do engenheiro, da fisiologia (HUBERTS *et al.*, 2017 *apud* DINIZ, 2019). Como consequência, é possível que os desafios interdisciplinares não sejam abordados corretamente. Além disso, existe a problemática da

obtenção de parâmetros fisiológicos, o que muitas vezes se mostra como um dos maiores empecilhos na elaboração de modelos genéricos (e individualizados) para o sistema humano (DINIZ, 2019).

Entretanto, existe considerável robustez na literatura de algumas dessas interpretações. Destaca-se a modelagem macroscópica ou 0D do sistema cardiovascular (DINIZ, 2019), na qual cada elemento do sistema é reduzido a um só ponto, e a modelagem 1D, em que a dependência espacial das variáveis é reduzida a um só eixo. Muitos trabalhos relacionados à fisiologia humana representam os sistemas de interesse por modelos multicompartimentais compostos por um número finito de compartimentos interconectados através de fluxos de massa ou sinais de controle (BRONZINO, 2000). No presente trabalho, o sistema cardiorrespiratório (união do sistema cardiovascular com o respiratório) será estudado através de um modelo 0D compartimental.

É importante ressaltar que a escolha do modelo irá depender, dentre outros objetivos, da necessidade de escala do estudo. No caso do modelo macroscópico, a simplificação permite uma visão mais global sobre o sistema, o que permite simular, por exemplo, o efeito dos parâmetros de um compartimento em variáveis não locais. Já modelos de dimensões maiores aumentam a complexidade do problema, de forma a forçar a redução da escala da análise e/ou aumentos dos recursos computacionais (BLANCO e FEIJÓ, 2011).

Problemas complexos geralmente demandam demasiado esforço computacional, de forma que é recorrente o uso de simuladores de processos programados com procedimentos adequados para a resolução de grandes sistemas. No Brasil, Perlingeiro (2005) destaca duas iniciativas: o Programa de Simulação de Processos Químicos e Tratamento de Minérios (PSPE) e o Ambiente Livre para Simulação, Otimização e Controle de Processos (ALSOC), dentro do qual vem sendo desenvolvido o *Environment for Modelling, Simulation and Optimization* (EMSO).

Assim, o presente trabalho tem como objetivo geral utilizar uma abordagem de engenharia de processos para simular a distribuição de oxigênio e gás carbônico pelo sistema cardiorrespiratório e entender como se comporta a variação de pressão e do fluxo sanguíneo pelos órgãos e vasos sanguíneos que o compõem. Para computar o conjunto de equações usadas no modelo, que dão forma a um complexo modelo multicompartimental, foi utilizado o simulador de processos EMSO.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Implementar no EMSO um modelo de troca gasosa entre o ar nos alvéolos e o sangue nos capilares pulmonares;
- Acoplar este modelo a um modelo do sistema cardiovascular (DINIZ, 2019);
- Avaliar quantitativamente as concentrações de O_2 e CO_2 no sangue em em condições normais de saúde e como essas se comportam em pacientes com enfermidades.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O sangue

Dentre os componentes do sistema circulatório, HERMAN (2007) define o sangue como sendo o veículo de transporte. Ele é responsável por levar os nutrientes (combustível) e oxigênio para as células produzirem energia e, depois, por remover os rejeitos, como metabólitos e CO₂, do sistema. Além disso, o sangue também transporta calor e diversas outras substâncias, como hormônios e fármacos, pelo organismo (KOKALARI, KARAJA e GUERRESI, 2013).

O sangue é uma suspensão que se comporta como um fluido não-newtoniano incompressível (BLANCO e FEIJÓ, 2011). Em condições normais do sistema cardiovascular, isso decorre da alta resistência à deformação volumétrica do sangue (na ordem de grandeza de 109 N/m²) em comparação com a resistência à variação do volume contido no vaso (105 N/m²). Em outras palavras, variações de pressão no sistema circulatório implicam deformações nas paredes dos vasos, desprezando comparativamente variações na massa específica do sangue (ρ). Ele é composto por células (essencialmente eritrócitos, leucócitos e plaquetas) suspensas em sua parte líquida - chamada de plasma.

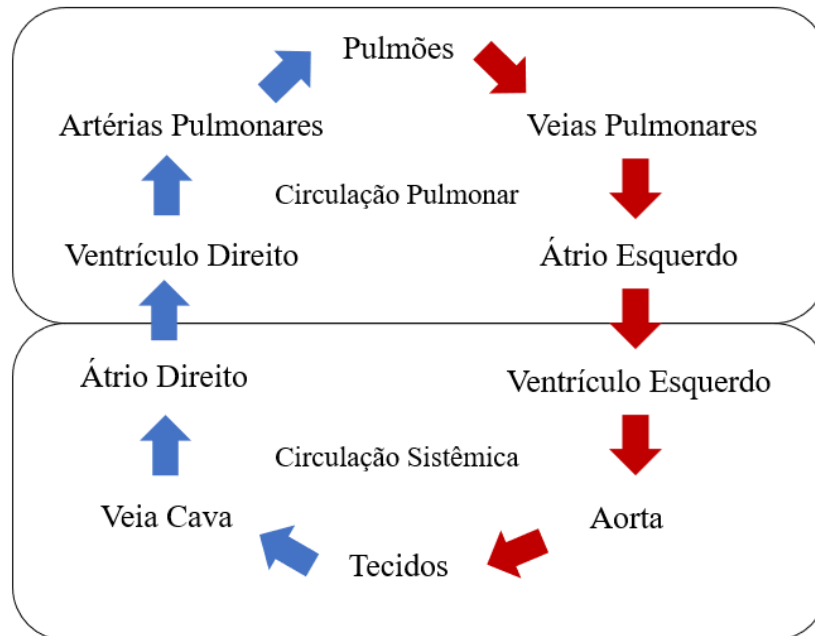
O plasma é um fluido levemente viscoso e transparente, composto por água (90% de seu peso), proteínas (7%), como albumina e globulina, substâncias inorgânicas (1%) e orgânicas. Em função da concentração dos elementos em suspensão, o sangue tem sua viscosidade variável, apesar do plasma apresentar comportamento newtoniano quando testado em um viscosímetro (BLANCO e FEIJÓ, 2011). A quantificação da espécie predominante (denominada de hematócrito, geralmente representado por H), a concentração dos eritrócitos geralmente é utilizada para modelar a viscosidade do sangue.

2.2 O sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular é composto pelo sangue, por vasos sanguíneos e suas ramificações (artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias) e pelo coração. A circulação sanguínea é dividida em dois tipos: sistêmica e pulmonar (Figura 1). Na circulação pulmonar, o lado direito do coração bombeia sangue venoso para os pulmões, que, após oxigená-lo, retornam para o lado esquerdo do coração. Esse, por sua vez, bombeia o sangue, agora arterial,

para o resto do corpo, que irá consumir o oxigênio durante a respiração celular. O retorno desse sangue ao coração pelo lado direito completa a circulação sistêmica (HERMAN, 2007).

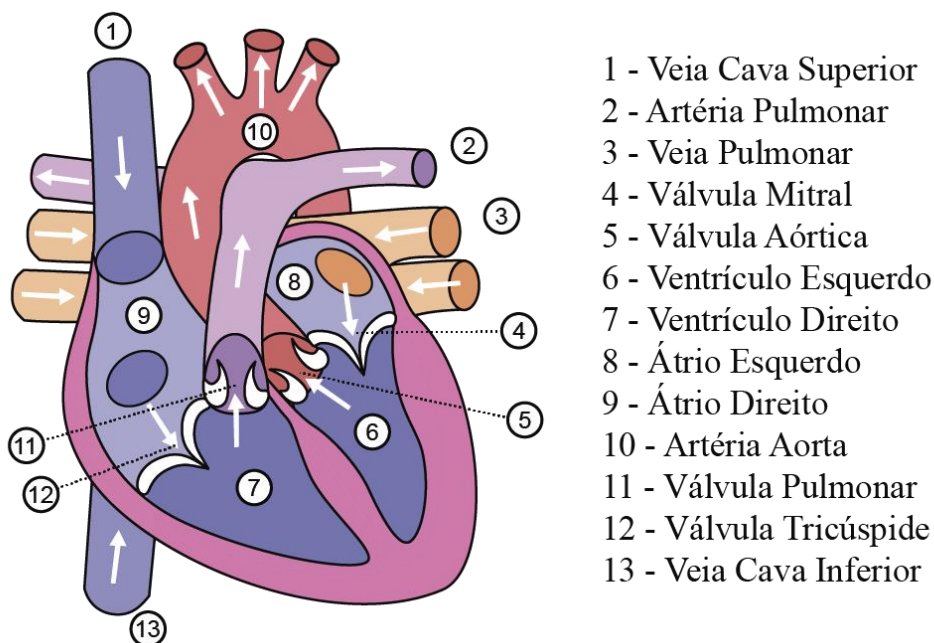
Figura 1 – Circulação sanguínea.



O coração (Figura 2) é revestido por forte tecido muscular e possui quatro válvulas e quatro câmaras (dois átrios e dois ventrículos). Ele é o órgão responsável por bombear o sangue pelo corpo - o débito cardíaco, ou volume de sangue bombeado pelo coração em um intervalo de tempo, é de cerca de 5 L/min, em um adulto comum (RAINES, JAFFRIN e SHAPIRO, 1992). Esse movimento é feito através dos ventrículos: o direito bombeia o sangue para o pulmão (circulação pulmonar) e o esquerdo, para o resto do corpo (circulação sistêmica). Os átrios, que possuem uma força de bombeamento menor, direcionam o sangue para dentro dos ventrículos (HERMAN, 2007).

O coração atua em ciclos que alternam o relaxamento e a contração, chamados de, respectivamente, diástole e sístole. Durante o relaxamento, com o decréscimo da pressão nos átrios, há entrada de sangue no coração. Quando os ventrículos se enchem por completo, inicia-se a contração com grande acréscimo da pressão. Para que o funcionamento do coração seja eficiente, existe internamente um mecanismo de válvulas composto pelas valvas atrioventriculares (válvulas tricúspide e mitral) e pelas valvas semilunares (válvulas aórtica e pulmonar). Elas são responsáveis por impedir que o sangue nos ventrículos retorne para os átrios durante as contrações (atrioventriculares) e que ocorra refluxo das artérias para os ventrículos (semilunares) (CARROLL, 2006).

Figura 2 – Representação do coração humano.



Fonte: Adaptado de Messerwoland (2006).

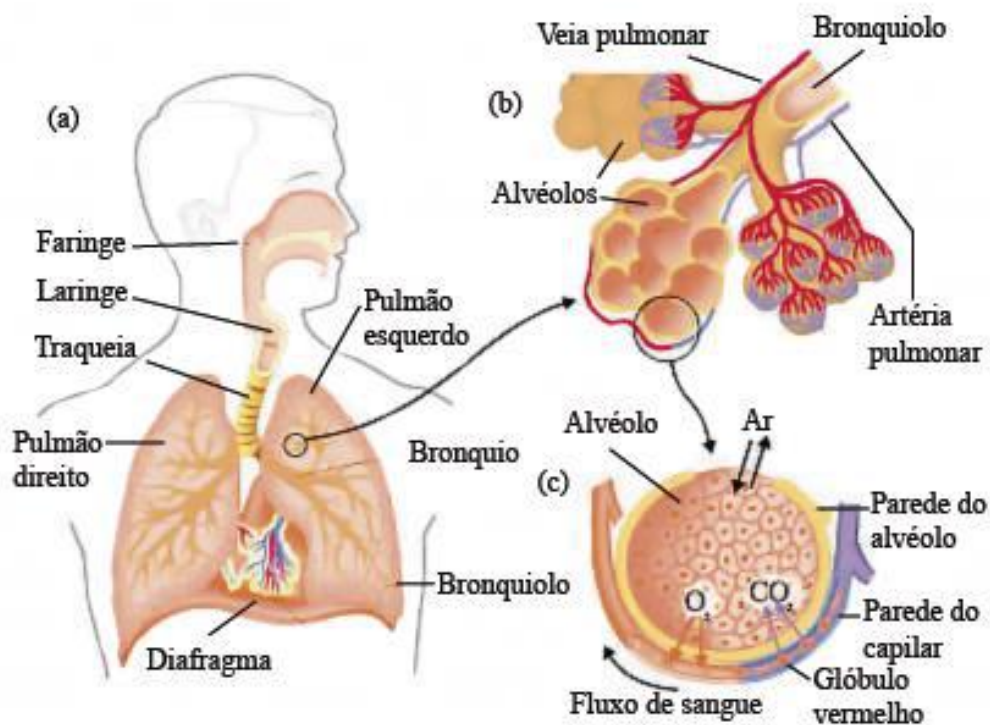
Os vasos sanguíneos compõem o sistema de distribuição do sangue pelo corpo. Eles possuem diferentes características e propriedades, que dependem da função que exercem no sistema circulatório. Nesse sentido, vasos próximos ao coração, como artérias, possuem paredes fortes capazes de resistir às altas pressões impostas pelo bombeamento do sangue. Elas se ramificam em arteríolas – vasos menores que as conectam com os capilares. Os capilares, por sua vez, são vasos com paredes finas e porosas, que permitem a troca de substâncias e gases com outros tecidos do corpo. As vênulas conectam o final dos capilares com as veias, que retornam o escoamento para o coração. Tanto as vênulas quanto as veias possuem paredes finas, mas flexíveis, já que, nesse ponto, não há necessidade de suportar altas pressões (BLANCO e FEIJÓ, 2011). As veias apresentam válvulas antirrefluxo para compensar a perda de pressão e evitar o fluxo inverso do sangue.

2.3 O sistema respiratório

O sistema respiratório tem como principais funções garantir a entrada de oxigênio no corpo e remover o excesso de gás carbônico do sangue. São partes desse sistema: canais condutores de ar, os pulmões, a vasculatura e músculos pulmonares e as estruturas e tecidos do entorno (JOHNSON, LAUSTED e BRONZINO, 2006).

No processo de inspiração, o ar que entra pelas cavidades nasais, ou pela boca, passa pela faringe e pela glote antes de chegar à laringe (entrada da traqueia). Ao fim desse conduto, a traqueia se bifurca em dois brônquios: um esquerdo e um direito, que seguem um para cada pulmão. Os brônquios vão se subdividindo em estruturas cada vez menores, formando uma “árvore bronquial”. A menor estrutura ao final de cada ramificação são os alvéolos pulmonares - as estruturas que permitem a troca dos gases do ar contido nos alvéolos com o sangue. Na expiração, o ar escoia por esses condutos em sentido contrário. A Figura 3 ilustra como essas estruturas se conectam e se dispõem no corpo.

Figura 3 – Componentes do sistema respiratório (a), estrutura dos alvéolos (b) e representação da troca gasosa entre ar alveolar e capilares sanguíneos (c).



Fonte: Adaptado de Pabloeus (2017).

Sob o ponto de vista de propriedades mecânicas, a maior resistência ao escoamento do ar está nos canais condutores de ar e na superfície de alguns tecidos, como os dos pulmões e do peito. Sabe-se que a dimensão dessas resistências depende da etapa da respiração - expiração ou inspiração - e também é afetada pela frequência respiratória (JOHNSON, LAUSTED e BRONZINO, 2006).

Os pulmões são estruturas mais complacentes do sistema respiratório. Em geral, quanto maior a distensibilidade dos pulmões, maior será a expansão do volume pulmonar para uma

dada pressão transpulmonar, apesar de que alguns fatores, como a própria condição de saúde do indivíduo e a aceleração da frequência respiratória, sejam capazes de reduzir esse valor (JOHNSON, LAUSTED e BRONZINO, 2006).

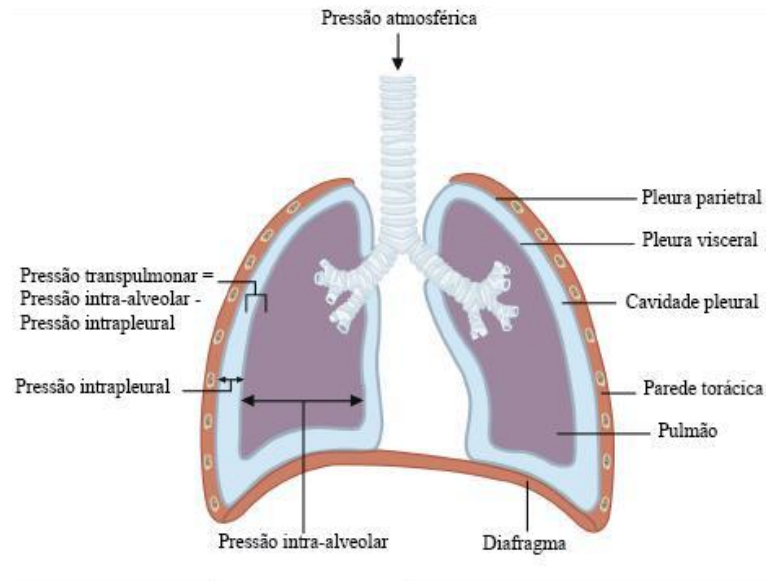
A ventilação pulmonar é definida como a movimentação dos gases do ar para fora e para dentro dos pulmões. Uma das formas de mensurar a ventilação pulmonar é através do volume de ar exalado por minuto. Para o adulto comum em repouso, o valor de referência usual para ventilação é de 5 L/min, mas pode chegar até 200 L/min durante atividades físicas extremas (ASTRAND e RODAHL, 1970). A atividade física também afeta o fluxo sanguíneo (conhecido como perfusão) nos capilares pulmonares. Para que as trocas gasosas nos alvéolos sejam eficientes, é necessário que a ventilação e a perfusão ocorram de forma acoplada (MARIEB e HOEHN, 2019).

A pressão que atua na parte interna dos pulmões e nas paredes dos alvéolos pulmonares é chamada de pressão alveolar ou de pressão intrapulmonar. O sentido do escoamento do ar pelas vias respiratórias está associado à diferença entre essa pressão e a pressão na boca (ou narinas), geralmente tida como atmosférica, que geralmente está dentro da faixa de 1 mmHg. Assim, quando a pressão alveolar é maior, o fluxo de ar é para fora dos pulmões e a ventilação está na fase de expiração. O oposto corresponde à fase de inspiração (MARIEB e HOEHN, 2019).

Na parte externa aos pulmões, existe uma cavidade chamada de cavidade pleural, que contém uma camada líquida que une a parede externa do pulmão e a parede torácica. Nela incide a pressão intrapleural, que atua de forma a unir essas duas estruturas, uma vez que a resultante das forças que nela atuam estão sempre voltadas para o seu interior. Essa pressão é a responsável por manter os pulmões expandidos, evitando que a estrutura pulmonar seja colapsada. Durante a expiração, essa pressão aumenta de -6 mmHg até -4 mmHg, valor que decresce novamente durante a inspiração, seguindo o período respiratório (MARIEB e HOEHN, 2019). Já a pressão transpulmonar é a diferença entre a pressão alveolar e a pressão intrapleural, sendo a responsável por manter a estrutura pulmonar íntegra.

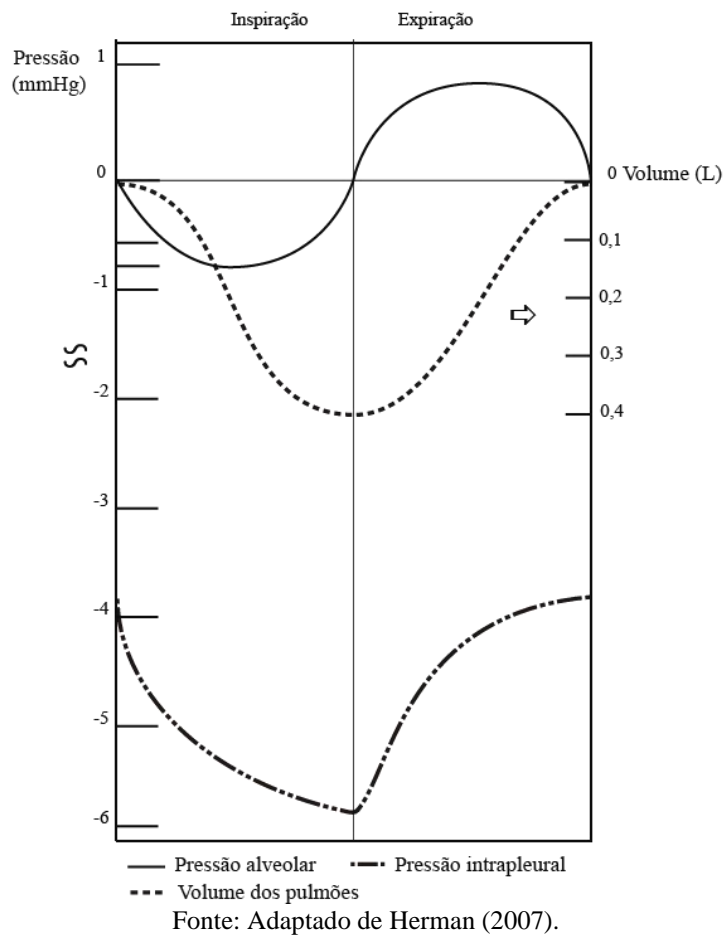
Assim, existem três pressões de referência associadas às atividades pulmonares: a pressão intrapulmonar, a pressão transpulmonar e a pressão intrapleural (ou torácica). As Figuras 4 e 5 ilustram onde e como elas atuam durante a respiração para manter a integridade da estrutura pulmonar.

Figura 4 – Pressão intrapulmonar, transpulmonar e intrapleural nas fronteiras pulmonares.



Fonte: Adaptado de OpenStax College (2013).

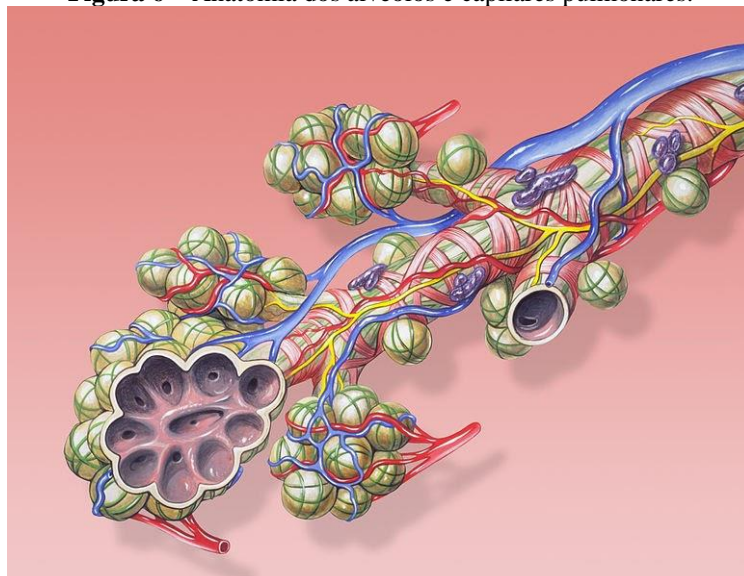
Figura 5 – Variação do volume pulmonar e das pressões alveolar e intrapleural durante um ciclo respiratório.



2.4 Troca gasosa entre alvéolos e sangue

Estima-se que existam entre 250 e 350 milhões de alvéolos pulmonares em um ser humano adulto (JOHNSON, LAUSTED e BRONZINO, 2006). Essas unidades são entremeadas por capilares e vênulas pulmonares, que são ramificações elásticas e finas da artéria e da veia pulmonar, conforme ilustrado na Figura 6. Os gases do ar alveolar se difundem rapidamente, de forma a remover o excesso de CO₂ e oxigenar o sangue venoso (proveniente da artéria pulmonar), através de uma membrana limitada pelas paredes dos alvéolos e dos capilares pulmonares.

Figura 6 – Anatomia dos alvéolos e capilares pulmonares.



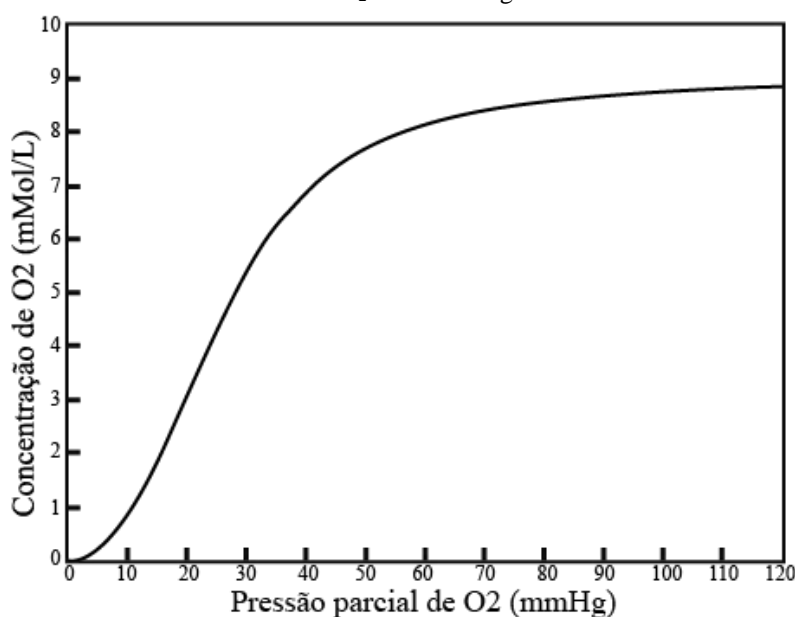
Fonte: Lynch (2006).

O processo de transferência de massa nos pulmões possui três estágios principais: a ventilação, as difusões gasosas e a circulação sanguínea pelos capilares pulmonares, em sequência. A etapa intermediária contém a difusão dos gases pela membrana respiratória e os processos relacionados à associação dos gases com hemoglobina presente nos glóbulos vermelhos. Esses, por sua vez, englobam a difusão através das paredes dos glóbulos vermelhos e as ligações químicas reversíveis com a hemoglobina (PIIPER *et al.*, 1994).

O equilíbrio entre os gases nos alvéolos e o plasma sanguíneo é atingido rapidamente. Isto é, a oxigenação máxima do sangue (chamada de ponto arterial), é atingida quando a saturação das hemoglobinas se encontra em por volta de 97,2% (DOUGLAS, JONES e REED, 1988), o que é alcançado em aproximadamente 0,25 segundos de troca gasosa (MARIEB e HOEHN, 2019). Além disso, estima-se que o equilíbrio entre o gás nos alvéolos e o sangue seja

atingido nos primeiros 20% da distância longitudinal total percorrida nos capilares pulmonares, em condições normais de saúde (SHARAN e SINGH, 1985). Spencer, Firouztale e Mellins (1979) representaram a relação entre a concentração de CO₂ e O₂ no sangue e a sua pressão parcial através de uma curva sigmoideal (Figura 7). Esse tipo de abordagem é comumente citada na literatura desde a Equação de Hill (HILL, 1910) e procura ser consistente com o equilíbrio entre oxigênio, hemoglobina insaturada e saturada, além das relações de interações entre as concentrações de CO₂ e O₂, que são melhor exploradas no tópico seguinte.

Figura 7 – Concentração total de O₂ no sangue em função da sua pressão parcial, para uma pressão parcial de CO₂ de 40 mmHg.



Fonte: Adaptado de Spencer, Firouztale e Mellins (1979).

É interessante ressaltar que, quando comparadas as concentrações mínimas e máximas de O₂ e CO₂ no sangue venoso e arterial, há maior discrepância no caso do oxigênio. Isso é, em termos de pressões parciais, para o oxigênio, espera-se uma pressão parcial de 40 mmHg no sangue venoso e 100 mmHg no arterial. No caso do CO₂, as pressões parciais de referência são 45 mmHg e 40 mmHg, para os respectivos tipos de sangue (MARIEB e HOEHN, 2019).

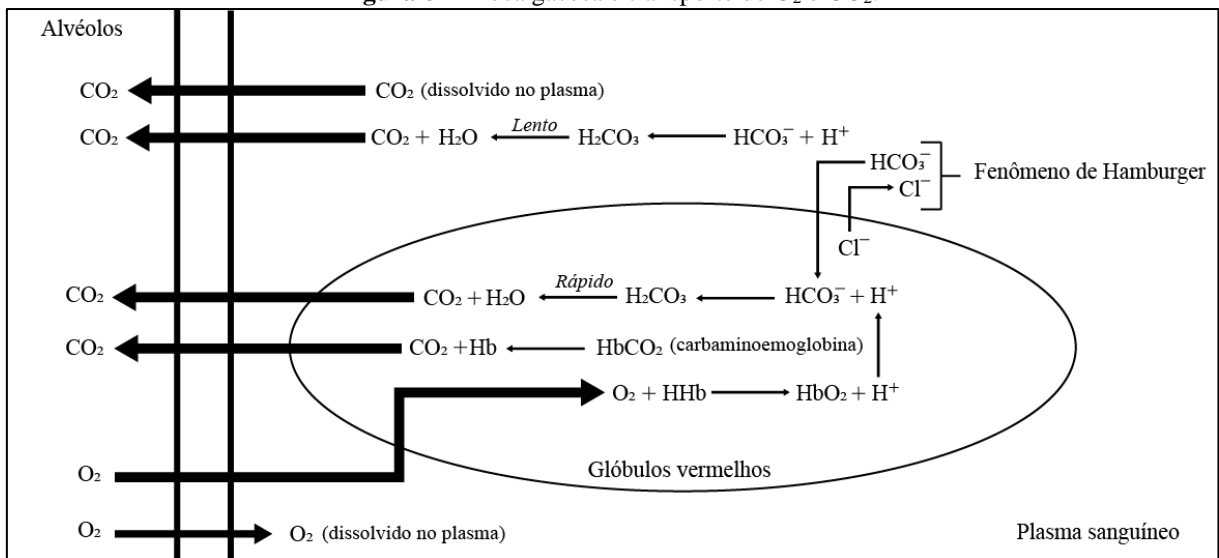
2.5 Transporte gasoso pelo sangue

O oxigênio é transportado pelo sangue em duas formas principais: dissolvido no plasma e associado aos quatro grupamentos heme da hemoglobina presente nos glóbulos vermelhos. Ressalta-se que existem outras formas de seu transporte pelo corpo, como com o auxílio da

mioglobina, por exemplo. A sua forma associada à hemoglobina é a contribuição mais expressiva para sua concentração total, devido a sua baixa solubilidade no plasma. Já o CO_2 é carregado pelo sangue de três formas: dissolvido no plasma, associado a grupos amino da hemoglobina (formando compostos chamados de carbamino-hemoglobinas) e, em maior quantidade, na forma de íons bicarbonato. Esses íons estão no sangue sob a forma de bicarbonato de sódio e, também, dissolvidos na água dentro dos glóbulos vermelhos (BOONE, 2014).

Os íons bicarbonato que estão no interior dos glóbulos vermelhos são formados (em conjunto com H^+) pela rápida dissociação do ácido carbônico, gerado pela atuação da enzima anidrase carbônica, que acelera a hidratação do CO_2 . Conforme a concentração desses íons bicarbonato aumenta, eles se difundem para o plasma sanguíneo. O cloreto liberado pela dissociação do cloreto de sódio se difunde para dentro dos glóbulos vermelhos, ao mesmo tempo que mais bicarbonato de sódio se forma no plasma. Essa troca de íons cloreto e bicarbonato através da membrana dos glóbulos vermelhos é chamada de fenômeno de Hamburger. Assim, mantém-se o equilíbrio iônico entre sangue e glóbulos vermelhos (BOONE, 2014). Além disso, o equilíbrio entre o ácido carbônico e o bicarbonato de sódio forma um importante sistema tampão para o sangue (sistema carbonato/bicarbonato). A Figura 8 representa essas principais formas do CO_2 , assim como as do oxigênio, no plasma sanguíneo e glóbulos vermelhos e os sentidos das reações durante as trocas gasosas nos alvéolos.

Figura 8 – Troca gasosa e transporte de O_2 e CO_2 .



Fonte: Adaptado de Marieb e Hoehn (2019).

O aumento da pressão parcial de CO₂ dissolvido no plasma, a elevação da temperatura e reduções no pH diminuem a saturação da hemoglobina através da promoção da dissociação entre ela e o oxigênio - fenômeno conhecido como Efeito de Bohr. Já em alta pressão parcial ou saturação de oxigênio, a capacidade da hemoglobina de formar carbaminoemoglobina é reduzida em preferência ao oxigênio, de forma que o CO₂ é liberado para o sangue. Essa propriedade, uma outra face do Efeito de Bohr, é chamada de Efeito Haldane. Em outras palavras, conforme a saturação de oxigênio aumenta, a pressão parcial de CO₂ no sangue também aumenta, devido à sua liberação dos sítios de ligação nas hemoglobinas. Esse efeito pode ser notado, em sentido oposto, durante a liberação de O₂ para os tecidos, quando a capacidade de formação de carbaminoemoglobina é elevada, o que facilita a remoção de CO₂ dos tecidos (BOONE, 2014).

Em relação ao consumo e geração dos gases pelo corpo, uma referência interessante é o coeficiente respiratório (RQ), definido como a razão entre o volume de oxigênio liberado e o volume de oxigênio absorvido durante a respiração. Esses valores geralmente são obtidos a partir de métodos calorimétricos indiretos quando o indivíduo está em repouso (MCCLAVE *et al.*, 2003). Os valores de RQ podem variar entre 0,7 e 1,0, a depender da fonte de nutrientes que está sendo utilizada pelo organismo no momento da medição. No caso de uma mistura de substratos, o RQ de referência é 0,8 (PATEL e BHARDWAJ, 2018).

2.6 Propriedades das estruturas do sistema cardiorrespiratório

Nos vasos sanguíneos, vazões, volumes e pressões estão associados a duas propriedades principais: resistência e complacência. Apesar de estarem correlacionadas, uma das abordagens mais comuns para defini-las é assumir que são independentes e modelá-los através de relações lineares (BLANCO e FEIJÓ, 2011).

A resistência (R) é definida como a relação entre a variação de pressão (ΔP) e a vazão volumétrica de sangue (Q). Essa expressão é análoga à definição da resistência em um circuito elétrico como sendo a razão entre a diferença de potencial e a corrente elétrica. Ademais, da Equação 2.1 também deriva que a vazão volumétrica de sangue pode ser escrita como a razão entre a diferença de pressão e a resistência (BLANCO e FEIJÓ, 2011).

$$R = \frac{\Delta P}{Q} \quad (2.1)$$

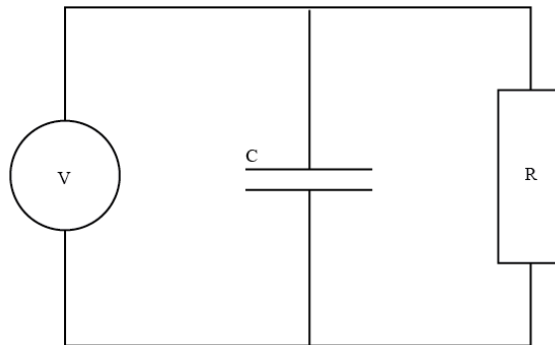
Já a complacência (C) é definida como a relação entre a diferença de volume (ΔV) e a diferença de pressão (ΔP) do sangue (Equação 2.2). Novamente traçando um paralelo com conceitos básicos de circuitos elétricos, a complacência seria equivalente à capacitância - definida como a razão entre carga acumulada e diferença de potencial. Nesse sentido, tanto a complacência quanto a capacitância representam uma propriedade de acúmulo de energia: capacitores acumulam energia elétrica e as paredes dos vasos, energia elástica (BLANCO e FEIJÓ, 2011). Adicionalmente, todos os vasos sanguíneos apresentam a propriedade de alterarem de volume em resposta às diferentes pressões, o que é chamado de distensibilidade vascular.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (2.2)$$

O modelo macroscópico do sistema cardiovascular conhecido como *Windkessel*, desenvolvido por Frank (1899 *apud* DINIZ, 2019), continha somente dois elementos em loop aberto: uma resistência e um elemento de complacência. Nele, a artéria aorta era representada por uma câmara elástica e as suas ramificações por uma resistência periférica constante (BLANCO e FEIJÓ, 2011). Ademais, a resistência das veias era desconsiderada. Pela natureza do modelo de simplificar toda a árvore arterial em um só compartimento, a propagação de pressão pelos vasos seria instantânea.

Estudos posteriores foram feitos em analogia com circuitos elétricos. Assim como um circuito pode ser composto por um capacitor e uma resistência, os vasos sanguíneos são resistivos e complacentes (RC). Nessa interpretação, fonte, capacitor e resistor estão ligados em paralelo (Figura 9), de forma que a presença do capacitor garante a existência da corrente no resistor, mesmo quando o circuito possui uma tensão nula. No caso do sistema cardiovascular, o gradiente de pressão é nulo quando ocorre a diástole (BLANCO e FEIJÓ, 2011).

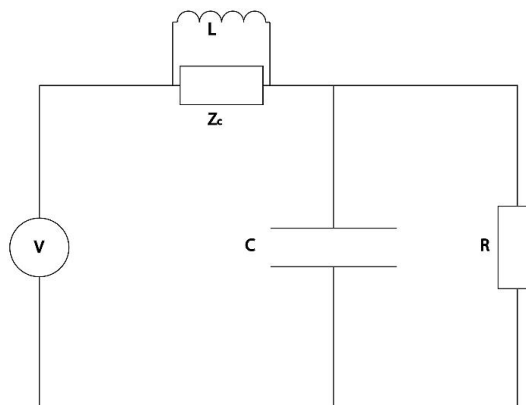
Figura 9 – Circuito RC.



Subsequentemente, a impedância das artérias (Z_c) também foi acrescentada como um terceiro elemento ao modelo (RCR) por Westerhof *et al.* (1969 *apud* KOKALARI, KARAJA e GUERRESI, 2013). Stergiopulos, Westerhof e Westerhof (1992 *apud* KOKALARI, KARAJA e GUERRESI, 2013) adicionaram inércia (L) arterial ao modelo para representar a inércia inerente dos vasos sanguíneos ou, em outras palavras, a oposição às mudanças no fluxo do escoamento. Assim, com a configuração RLCR, foi possível reproduzir dados experimentais relacionados à impedância vascular de forma mais satisfatória (DESWYSEN *et al.*, 1980; SHARP *et al.*, 2000 *apud* ARAÚJO e VECHI, 2020). Concluindo a comparação com circuitos elétricos, a inércia seria análoga à indutância, ou a tendência de um condutor a se opor às mudanças na corrente.

Modelos hemodinâmicos análogos aos circuitos elétricos, como o *Windkessel* e RLCR (Figura 10), fazem parte do grupo dos chamados de modelos 0D ou modelos macroscópicos. Como descrito anteriormente, essa abordagem trata como uniforme a distribuição de variáveis como pressão, volume e fluxo, desconsiderando suas variações espaciais (KOKALARI, KARAJA e GUERRESI, 2013).

Figura 10 – Circuito RLCR.



A fim de estudar como as variáveis se comportam espacialmente no sistema cardiovascular, modelos compostos por compartimentos sequenciados, sendo cada um descrito pelo seu próprio modelo macroscópico, foram desenvolvidos (ARAÚJO e VECHI, 2020), o que será aprofundado na seção seguinte. Outras estratégias nesse sentido incluem o desenvolvimento de modelos 1D (ou seja, em que as variáveis são estudadas também em função do comprimento do vaso), compartimentais ou não, como o de Raines, Jaffrin e Shapiro (1974) e Stergiopoulos, Young e Rogge (1992), por exemplo.

Na engenharia química, o uso de modelos multicompartimentais é frequente, pois esses são capazes de ceder informações locais e do sistema como um todo. Para isso, simplificações precisam ser adotadas, balanceando objetivo, complexidade e acurácia do problema (JOURDAN *et al.*, 2019).

2.7 Modelos compartimentais

Modelos compartimentais são considerados híbridos de duas abordagens de modelagem: a sistêmica e a local. Eles são definidos como a representação de um sistema complexo baseada na sua divisão em compartimentos funcionais capazes de descrever o seu comportamento dinâmico em múltiplas escalas (JOURDAN *et al.*, 2019).

Até meados da década de 90, a classificação ‘modelos compartimentais’ era utilizada para se referir a redes de reatores ideais, como um sinônimo para abordagem sistêmica. Nesse tipo de abordagem, informações de entrada e saída são utilizadas para calcular conversão e balanços globais, através de redes de reatores baseadas em idealizações como o reator contínuo de tanque agitado (CSTR, do inglês) e o reator de fluxo pistonado (PFR, do inglês). Já a abordagem local utilizava medidas experimentais locais e simulações numéricas, como a fluidodinâmica computacional (CFD, do inglês) para a obtenção de informações como perfis de velocidades, pressões, temperaturas, concentrações e turbulências. Para combinar as vantagens de ambas, foi desenvolvida a abordagem compartimental (JOURDAN *et al.*, 2019).

Modelos que combinavam dados empíricos locais, simulação hidrodinâmica e hipóteses de reatores ideais surgiram em um contexto de descrever ambientes com fases ou zonas diferentes (*e.g.* cristalizadores e reatores com colunas de bolhas). Alexopoulos *et al.* (2002 *apud* JOURDAN *et al.*, 2019) e Maggioris *et al.* (1998, 2002 *apud* JOURDAN *et al.*, 2019) desenvolveram modelos de dois compartimentos, nos quais cada um representava uma zona da

geometria do reator: o agitador e o resto do volume, o que permitiu o estudo da turbulência e da qualidade do processo em tanques de mistura. Nesse caso, a simulação em CFD não foi utilizada para a definição do compartimento em si, mas os seus resultados foram utilizados como parâmetros de turbulência na descrição independente de cada compartimento do equipamento.

Bermingham *et al.* (1998, 1999 *apud* JOURDAN *et al.*, 2019) utilizaram os resultados da simulação em CFD para definir os limites de cada compartimento do sistema. Alex *et al.* (1999, 2002 *apud* JOURDAN *et al.*, 2019) e Yu *et al.* (2017 *apud* JOURDAN *et al.*, 2019) também definiram os compartimentos dos seus modelos através de propriedades e padrões oriundos das simulações hidrodinâmicas, mas adotaram hipóteses de CSTR para descrever o que ocorria dentro de cada um. Rigopoulos e Jones (2003 *apud* JOURDAN *et al.*, 2019) foram os primeiros a, além de utilizar a hidrodinâmica para definir os compartimentos do modelo, incorporar a racionalização do número dos compartimentos e dar enfoque nos fluxos de troca entre eles (que representavam fenômenos de transferência de massa). Tajssoleiman *et al.* (2019 *apud* JOURDAN *et al.*, 2019) desenvolveram um método automatizado para criação dos compartimentos, através de um algoritmo de zoneamento de células de CFD, baseado na sensibilidade de uma variável escolhida. Reitera-se que, em geral, a aplicação de CFD no caso de modelos compartimentais é feita como um pós-processamento de informações.

A definição dos critérios de construção do compartimento é uma das principais questões desse tipo de modelagem. Nos casos em que o fenômeno observado (que pode ser uma reação química, por exemplo) afeta a hidrodinâmica, a escolha da abordagem compartimental pode ser prejudicada se a definição dos compartimentos não for feita adequadamente. Nesse sentido, quanto mais acoplada for a hidrodinâmica com o fenômeno, mais complexa será a modelagem. Assim, a modelagem compartimental é mais utilizada nos casos em que isso não ocorre, apesar de que hoje já existam estratégias para lidar com isso de forma eficiente (JOURDAN *et al.*, 2019).

Existem diversos desafios na construção de modelos compartimentais para o corpo humano. A medida de parâmetros (como, por exemplo, viscosidade do sangue, diâmetro e elasticidade dos vasos) é uma das maiores dificuldades nesse sentido, sendo muitas vezes impossível de ser feita diretamente (ou de forma não-invasiva). Por esse motivo, a maior parte das pesquisas em fisiologia é baseada em experimentos com animais (KOKALARI, KARAJA e GUERRESI, 2013).

Há na literatura diversos trabalhos sobre a simulação do sistema cardiovascular humano. Em relação aos modelos macroscópicos, Jezek *et al.* (2017) construíram uma extensa biblioteca de modelos do sistema cardiovascular, com diferentes níveis de complexidade, dentre os quais destacam-se Burkhoff e Tyberg (1993), Smith *et al.* (2004), van Meurs (2011), de Canete *et al.* (2014) e Kalecký (2015). Esses modelos podem ser selecionados e interconectados, como compartimentos, conforme objetivo da simulação.

A abordagem compartimental foi bastante utilizada também em estudos de farmacocinética (evolução temporal e distribuição de medicamentos pelo corpo). Entretanto, tradicionalmente nesse tipo de literatura, a estratégia de modelagem estava mais relacionada ao ajuste de dados empíricos aos compartimentos – ou seja, uma modelagem de tipo “caixa-preta” (GODFREY, 1982). Recentemente, Diniz (2019) utilizou um modelo 0D multicompartimental de farmacocinética acoplado ao sistema cardiovascular para trazer a perspectiva de simulação de processos a esse objeto de estudo.

Diversos modelos do sistema respiratório (sobretudo de um só compartimento) foram desenvolvidos na literatura de modelos compartimentais do corpo humano (SIMIŁOWSKI e BATES, 1991). Neste trabalho, destaca-se o modelo do sistema respiratório com três compartimentos desenvolvido por Ursino, Magosso e Avanzolini (2001), capaz de descrever trocas gasosas nos alvéolos, o consumo e a geração dos gases pelos tecidos e pelo cérebro. Esse modelo também foi acoplado a um sistema de controle *feedback* para representar a ação de quimiorreceptores periféricos e centrais e a depressão ventilatória central.

Nesse sentido, o presente trabalho utiliza uma abordagem macroscópica para descrever a distribuição de oxigênio e gás carbônico pelas unidades do sistema cardiorrespiratório. Para isso, foi acoplado um compartimento de trocas gasosas, que representa as vias respiratórias, alvéolos e capilares pulmonares, a compartimentos do sistema cardiovascular utilizados por Blanco e Feijó (2011) e Diniz (2019).

3 METODOLOGIA

3.1 Simulador de processos EMSO

O simulador de processos EMSO é um *software*, com interface gráfica, para simulação de processos e resolução de sistemas baseados em equações. Na modelagem orientada a objeto, as relações entre as variáveis do sistema são expressas em equações algébricas e/ou diferenciais (SOARES e SECCHI, 2003).

Programado em C++, ele utiliza uma sintaxe própria, também orientada a objetos. Além de ser de uso livre para instituições de ensino, o EMSO possui uma rica biblioteca de modelos (com os principais equipamentos da indústria química) e outras funcionalidades interessantes, como um sistema de checagem de unidades e de consistência do equacionamento e não necessitar de compilação para rodar o código (SOARES, 2007). A implementação de um processo (*flowsheet*) no EMSO é composta por três categorias de objeto: *device*, *model* e *connection*. Um *device* representa cada equipamento ou compartimento do sistema, com suas variáveis e parâmetros. Ele é descrito por um *model*, que atua como uma função na definição convencional de programação, com suas equações e parâmetros e variáveis locais (Figura 11).

Figura 11 – Exemplo de *model* dentro do EMSO.

```
1 using "Corrente";
2
3 Model Heart_Valve
4
5 ATTRIBUTES
6
7 Pallete = true;
8 Brief = "Model for the heart valves";
9
10 PARAMETERS
11
12 L as inductance (Brief="Circuit Inductance");
13 R as resistance (Brief="Vessel Resistance");
14 NComp as Integer (Brief = "Number of Components", Lower = 1);
15
16 VARIABLES
17
18 in INLET as Corrente;
19 out OUTLET as Corrente;
20
21 EQUATIONS
22
23 L*diff(OUTLET.Q)+R*OUTLET.Q=0.5*(INLET.P-OUTLET.P)*(1+tanh((INLET.P-OUTLET.P)*100/mmHg));
24
25 INLET.Q=OUTLET.Q;
26
27 INLET.X([1:NComp])=OUTLET.X([1:NComp]);
28
29 end
```


Uma *connection* representa a relação entre um *device* e outro, através da igualdade entre *inputs* e *outputs* de cada compartimento (por exemplo, a saída de um compartimento é a mesma variável do que a entrada do seguinte). Essas conexões são declaradas dentro do *flowsheet*, que também reúne todos os *devices*, equações em geral, valoração de parâmetros e condições iniciais do sistema (Figura 12). Dessa forma, através de *devices*, cujas variáveis em comum são unidas por *connections* em um *flowsheet*, o programa consegue processar a simulação desejada.

Figura 12 – Exemplo de declaração de devices (A) e connections (B) no EMSO.

DEVICES (A)	CONNECTIONS (B)
<pre> #Heart Valves tricuspide as Heart_Valve; mitral as Heart_Valve; pulmonary as Heart_Valve; aortic as Heart_Valve; #Lungs_Vessels pulmonary_artery as Large_Vessel_Null_L; pulmonary_vein as Large_Vessel_Null_L; #Large_Vessels systemic_arteries as Systemic_Arteries; inferior_veins as Large_Vessel; superior_veins as Large_Vessel; inferior_vena_cava as Large_Vessel; superior_vena_cava as Large_Vessel; </pre>	<pre> #Heart left_atrium.OUTLET to mitral.INLET; mitral.OUTLET to left_ventricle.INLET; left_ventricle.OUTLET to aortic.INLET; aortic.OUTLET to systemic_arteries.INLET; #Sistemic_Circulation systemic_arteries.OUTLET to arterioles.INLET1; arterioles.OUTLET to venules.INLET; #*Superior_Circulation*# venules.OUTLET1 to superior_veins.INLET; superior_veins.OUTLET to superior_vena_cava.INLET; superior_vena_cava.OUTLET to mixer.INLET1; #Inferior_Circulation venules.OUTLET2 to inferior_veins.INLET; inferior_veins.OUTLET to inferior_vena_cava.INLET; inferior_vena_cava.OUTLET to mixer.INLET2; </pre>

As simulações do presente trabalho foram feitas em um sistema operacional *Windows* 10 de 64 bits com RAM de 8.00 GB e processador *Intel(R) Core(TM) i5-8400 CPU @ 2.80 GHz* baseado em x64. A versão do *software* utilizada foi a *Academic beta version 0.10.10* para *Windows* 32 bits. As simulações apresentadas neste trabalho foram executadas até 1200 s, com intervalos de reportagem dos resultados de 0,1 s. Foi escolhido o algoritmo “*dasslc*” para resolução do sistema de equações algébrico-diferenciais, por ser capaz de ajustar o passo de integração e a ordem do método quando ocorre um evento temporal ou nos estados do sistema para controlar o erro local e atender a acurácia desejada (ARAÚJO e VECHI, 2020).

3.2 Modelos do sistema respiratório

O sistema respiratório foi descrito por só um bloco de troca gasosa que inclui vias aéreas superiores, alvéolos e capilares pulmonares, tendo os alvéolos como volume de controle. Nesse modelo, as vias respiratórias de entrada e saída de ar, compostas por boca, traqueia e brônquios, foram simplificadas dentro do termo da resistência total ao escoamento dos gases. Desprezou-se a hidratação do ar que ocorre na traqueia, de forma que o ar presente nos alvéolos é seco.

A variação de volume na fase gasosa é definida através da Equação (3.1) abaixo.

$$\frac{dV}{dt} = Q_e - Q_s \quad (3.1)$$

Na qual t é o tempo de simulação (variável independente), V é o volume dos alvéolos e Q a vazão volumétrica de ar, para a qual os subscritos e e s representam a entrada e a saída, respectivamente. Durante a inspiração, a vazão de saída de ar dos alvéolos é tida como nula, o que ocorre para a vazão de entrada durante a expiração. A expiração ocorre quando a diferencial do volume com o tempo é menor ou igual a zero, e a inspiração ocorre nos outros instantes.

Segundo Marieb e Hoehn (2019), a diferença de pressão entre a boca e os alvéolos é a força motriz para o fluxo de ar através do sistema respiratório. Adotando a hipótese de tubo rígido para os canais aéreos, sendo R a sua resistência total, pela definição da resistência hidrodinâmica tem-se a Equação 3.2:

$$R = \frac{\Delta P}{\frac{dV}{dt}} \quad (3.2)$$

Na qual $\Delta P = P_{alv} - P_{atm}$ (considerando P_{atm} a pressão na boca e P_{alv} a pressão no interior dos alvéolos). A pressão intrapleural (P_{ip}), relacionada com a variação de P_{alv} na equação posterior, foi modelada através de uma senoide na Equação 3.3:

$$P_{ip} = \sin(2 \pi f t) + 755 \quad (3.3)$$

Em que f é a frequência respiratória e 755 mmHg se refere à pressão atmosférica subtraída de 5 mmHg, valor em torno do qual varia a pressão intrapleural (MARIEB e HOEHN, 2019), para dar tratamento absoluto às pressões.

Fung (1990) aponta que a complacência pulmonar (C) é praticamente constante com a variação de volume, dentro dos limites aplicáveis, de forma que é possível defini-la conforme a Equação 3.4.

$$C = \frac{\frac{dV}{dt}}{\frac{d(P_{alv} - P_{ip})}{dt}} \quad (3.4)$$

Em relação às trocas gasosas entre alvéolos e capilares, devido à sua rapidez, assumiu-se equilíbrio entre as fases que saem deste compartimento. A relação de equilíbrio termodinâmico (Equações 3.5 e 3.6) desenvolvida por Spencer, Firouztale e Mellins (1979) descreve a relação de equilíbrio entre a pressão parcial no interior dos alvéolos e a concentração total dos gases dissolvidos no sangue, o que inclui, implicitamente o equilíbrio entre essas espécies e a hemoglobina, através dos parâmetros de dissociação contidos no equacionamento. A natureza sigmoïdal dessas relações também é análoga à curva de saturação das espécies prevista por Hill (1910), conforme mencionado na Seção 2.4 deste trabalho.

$$C_{O_2} = C_1^- F_1 \frac{1}{a_1} / (1 + F_1 \frac{1}{a_1}) \quad (3.5)$$

$$C_{CO_2} = C_2^- F_2 \frac{1}{a_2} / (1 + F_2 \frac{1}{a_2}) \quad (3.6)$$

Nas quais C_{O_2} e C_{CO_2} são as concentrações de oxigênio e gás carbônico no sangue e C_1^- , C_2^- , a_1 e a_2 são parâmetros empíricos. F_1 e F_2 são definidos, respectivamente, pelas Equações 3.7 e 3.8 abaixo.

$$F_1 = P_{alv,O_2} (1 + \beta_1 P_{alv,CO_2}) / [K_1 (1 + \alpha_1 P_{alv,CO_2})] \quad (3.7)$$

$$F_2 = P_{alv,CO_2} (1 + \beta_2 P_{alv,O_2}) / [K_2 (1 + \alpha_2 P_{alv,O_2})] \quad (3.8)$$

Nas quais P_{alv,O_2} e P_{alv,CO_2} são as pressões parciais de oxigênio e gás carbônico nos alvéolos e K_1 , K_2 , α_1 , α_2 , β_1 e β_2 são parâmetros empíricos.

As trocas gasosas entre alvéolos e capilares pulmonares foram representadas através do balanço de massa (em mol) descrito pela Equação 3.9, na qual V , como anteriormente, é o volume no interior dos alvéolos, $C_{alv,i}$ é a concentração molar do componente i ($i = O_2, CO_2$) nos alvéolos e $C_{ar,i}$ representa a concentração de i no ar atmosférico, como parâmetros. V_{cap} é o volume de sangue no interior dos capilares pulmonares, considerado constante e $C_{e,i}$ e C_i são, respectivamente, as concentrações de i na entrada e na saída dos capilares (por hipótese de mistura perfeita, as concentrações de saída são iguais a C_{O_2} e C_{CO_2} das Equações 3.5 e 3.6, associadas ao seio da fase). Q_e e Q_s , como anteriormente, são as vazões volumétricas de entrada e saída de ar nos alvéolos e Q_{cap} é a vazão volumétrica de sangue que sai dos capilares. O parâmetro s , do inglês *shunt*, no caso do sistema respiratório, representa a fração do sangue presente nos capilares pulmonares que realiza um *bypass* nas trocas gasosas com os alvéolos.

$$\frac{d(V C_{alv,i} + V_{cap} C_i)}{dt} = (Q_e C_{ar,i} - Q_s C_{alv,i}) + Q_{cap} (1 - s) (C_{e,i} - C_i) \quad (3.9)$$

O primeiro termo do lado direito da Equação 3.9 indica o transporte de massa que chega e sai dos pulmões pela respiração, enquanto o segundo termo indica o quanto dessa massa foi carregada pelos capilares sanguíneos. O lado esquerdo representa o acúmulo de cada componente i no interior dos alvéolos e capilares. A relação entre $C_{alv,i}$ e a sua pressão parcial (utilizada nas relações de equilíbrio anteriores) é descrita pela Equação 3.10, na qual assumiu-se comportamento ideal dos gases. Nela, R_g é a constante dos gases perfeitos e T a temperatura no interior dos alvéolos - ambos parâmetros.

$$P_{alv,i} = R_g T C_{alv,i} \quad (3.10)$$

A Tabela 1 apresenta os parâmetros das equações que compõem o compartimento de alvéolos e capilares pulmonares.

Tabela 1 – Parâmetros do compartimento dos alvéolos e capilares pulmonares para condições de saúde normais.

Parâmetro	Valor	Referência
f	0,25 Hz	Marieb e Hoehn (2019)
C	0,50792 L/(inH ₂ O)	Cheng <i>et al.</i> (2016)
R	1,2842 (mmHg s)/L	
T	310 K	Ursino, Magosso e Avanzolini (2001)
R_g	0,082 atm L/(K mol)	
V_{cap}	80×10^{-3} L	
S	0,02	
P_{atm}	1 atm	Weaver e Frederikse (1977)
C_{ar,O_2}	0,0084 mol/L	
C_{ar,CO_2}	$1,34 \times 10^{-5}$ mol/L	
a_1	0,3836	Spencer, Firouztale e Mellins (1979)
K_1	14,99 mmHg	
C_1^-	9 mol/m ³	
α_1	0,03198 1/mmHg	
β_1	0,008275 1/mmHg	
a_2	1,819	
K_2	194,4 mmHg	
C_2^-	86,11 mol/m ³	
α_2	0,05591 1/mmHg	
β_2	0,03255 1/mmHg	

Fonte: Referências na própria tabela.

3.3 Modelagem do sistema cardiovascular

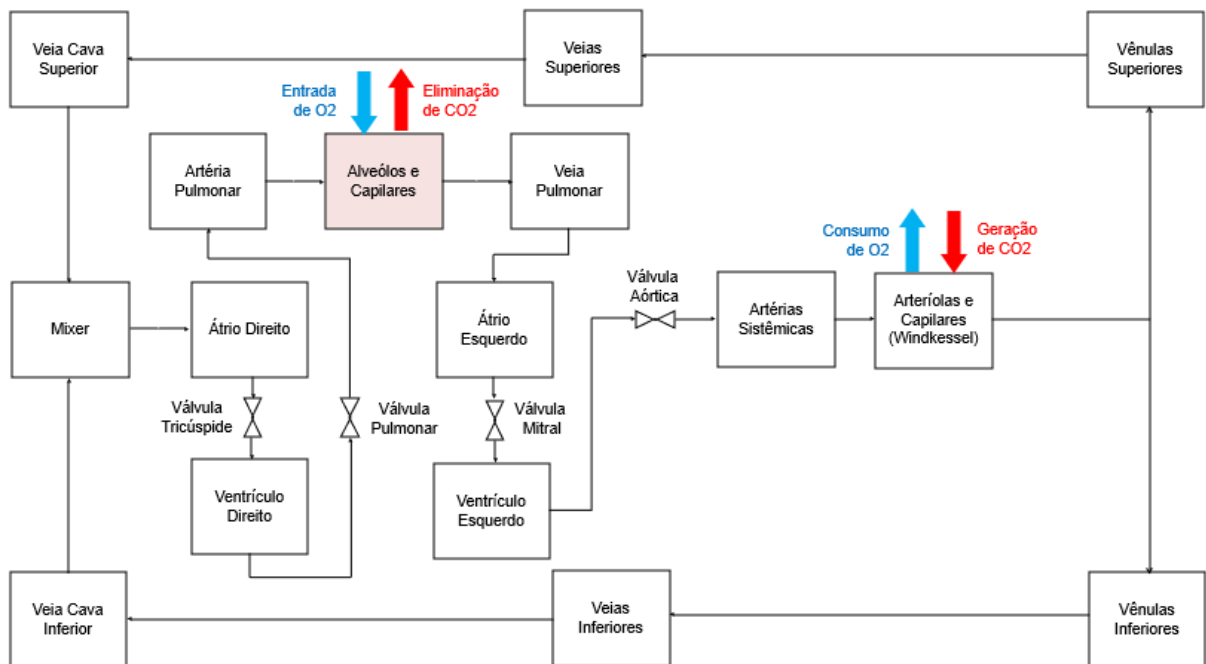
Os compartimentos do sistema cardiovascular foram divididos em 4 categorias: câmaras cardíacas, válvulas cardíacas, grandes vasos e microcirculação. Esses modelos foram implementados segundo o trabalho de Diniz (2019) através do EMSO, de forma que cada categoria aplicada nos blocos (*devices*) explicitados na Tabela 2 corresponde a um *model*. A Figura 13 reforça como esses compartimentos estão conectados entre si, assim como a sua comunicação com o *device* de trocas gasosas, destacado em cinza na figura, desenvolvido na Seção 3.2.

Tabela 2 – Categorias de blocos do sistema cardiovascular.

Categorias	Blocos
Câmaras Cardíacas	Átrio Direito
	Átrio Esquerdo
	Ventrículo Direito
	Ventrículo Esquerdo
Válvulas Cardíacas	Pulmonar
	Mitral
	Tricúspide
	Aórtica
Grandes Vasos	Artéria Pulmonar
	Veia Pulmonar
	Artérias Sistêmicas
	Veias Inferiores
	Veia Cava Inferior
	Vênulas Inferiores
	Veias Superiores
	Veia Cava Superior
Vênulas Superiores	
Microcirculação	Arteriolas e Capilares

Fonte: Diniz (2019).

Figura 13 – Integração do compartimento do sistema respiratório desenvolvido (em cinza) com os modelos do sistema cardiovascular.



Fonte: Diniz (2019).

3.3.1 Modelo das câmaras cardíacas

Para representar as quatro câmaras do coração (átrios e ventrículos), foi escolhido o modelo utilizado por Diniz (2019) de elastância variável (E), que é baseado em funções

cossenoidais normalizadas $e_{ch}(t)$ capazes de simular a contração e o relaxamento cardíaco durante o ciclo cardíaco (Equação 3.11).

$$E = E_A e_{ch} + E_B \quad (3.11)$$

Na qual E_A e E_B são parâmetros que indicam a amplitude da elastância e a elastância base. A definição de e_{ch} é diferente para átrios (nos quais se torna e_a) e ventrículos (em que é definido por e_v), conforme Equações 3.12 e 3.13 respectivamente.

$$e_a(t) = \left\{ \begin{array}{ll} \frac{1}{2} \left[1 - \cos \left(\pi \frac{(t - t_{ac})}{T_{ac}} \right) \right] & t_{ac} \leq t \leq t_{ac} + T_{ac} \\ \frac{1}{2} \left[1 + \cos \left(\pi \frac{(t - t_{ar})}{T_{ar}} \right) \right] & t_{ac} + T_{ac} \leq t \leq T_0 \\ \frac{1}{2} \left[1 + \cos \left(\pi \frac{(t + T_0 - t_{ar})}{T_{ar}} \right) \right] & t_{ar} + T_{ar} - T_0 \leq t \leq t_{ac} \end{array} \right\} \quad (3.12)$$

$$e_v(t) = \left\{ \begin{array}{ll} \frac{1}{2} \left[1 - \cos \left(\pi \frac{t}{T_{vc}} \right) \right] & 0 \leq t \leq T_{vc} \\ \frac{1}{2} \left[1 + \cos \left(\pi \frac{(t - T_{vc})}{T_{vr}} \right) \right] & T_{vc} \leq t \leq T_{vc} + T_{vr} \\ 0 & T_{vc} + T_{vr} \leq t \leq T_0 \end{array} \right\} \quad (3.13)$$

Nas equações acima, os parâmetros T_{ar} e T_{ac} , representam a duração do relaxamento e da contração dos átrios e T_{vr} e T_{vc} os mesmos tempos nos ventrículos. Os parâmetros t_{ac} e t_{ar} representam os tempos que os átrios começam a se contrair e a relaxar. Já T_0 corresponde à duração total do ciclo cardíaco. Devido ao equacionamento diferente para átrios e ventrículos, ressalta-se que eles foram descritos em *models* semelhantes, porém diferentes, no simulador EMSO. A pressão P em cada câmara é dada pela Equação 3.14.

$$P = E (V - V_m) + S_{ch} \frac{dV}{dt} \quad (3.14)$$

Na qual S_{ch} é o coeficiente de viscosidade da parede cardíaca obtido pela correlação descrita na Equação 3.15, em função do parâmetro α_{ch} , V representa o volume do compartimento e V_m o seu volume morto (tido como constante).

$$S_{ch} = \alpha_{ch} |P(t)| \quad (3.15)$$

O balanço de massa global desse *model* é dado pela Equação 3.16, na qual a notação Q é a usual vazão volumétrica que entra (subscrito e) e sai (subscrito s). Como consequência da presença dos gases, um balanço de massa por componente (Equação 3.17) também foi incluído no modelo.

$$\frac{dV}{dt} = Q_e - Q_s \quad (3.16)$$

$$V \frac{dC_i}{dt} = Q_e (C_{i,e} - C_i) \quad (3.17)$$

Na qual V é o volume do compartimento, C_i é a concentração molar da espécie i ($i = O_2, CO_2$) no interior e na saída e o subscrito e denota esse valor para a entrada. Os parâmetros associados a esse modelo estão indicados na Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros das câmaras cardíacas.

Parâmetros	Átrio Esquerdo	Átrio Direito	Ventrículo Esquerdo	Ventrículo Direito
E_a (mmHg/mL)	0,07	0,06	2,75	0,55
E_b (mmHg/mL)	0,09	0,07	0,08	0,05
T_{ac} (s)	0,17	0,17	0,30	0,30
t_{ac} (s)	0,80	0,80	–	–
T_{ar} (s)	0,17	0,17	0,15	0,15
t_{ar} (s)	0,97	0,97	–	–
T_{vc} (s)	-	-	0,30	0,30
T_{vr} (s)	-	-	0,15	0,15
T_o (s)	1,0	1,0	1,0	1,0
V_o (mL)	10	10	10	10
α_{ch} (s/mL)	0,0005	0,0005	0,0007	0,0005

Fonte: Diniz (2019).

3.3.2 Modelo das válvulas cardíacas

Diniz (2019) adotou para implementação no EMSO um modelo tipo RL para representar as válvulas cardíacas, visto que elas não apresentam complacência (Equação 3.18). Esse modelo descreve um comportamento binário de válvulas, que faz com que estejam ou abertas ou fechadas. Com essa simplificação, é possível garantir que o fluxo sanguíneo percorra apenas um sentido.

$$L \frac{dQ_s}{dt} + R Q_s = \frac{1}{2} (P_e - P_s) \{1 + \tanh[(P_e - P_s)100]\} \quad Q_s > 0 \quad (3.18)$$
$$Q_s = 0 \quad \text{para outros instantes}$$

Na expressão acima, L e R são as usuais notações de inércia e resistência, Q_s a vazão volumétrica de saída do compartimento e P as pressões de entrada (subscrito e) e saída (subscrito s). Neste compartimento, as vazões volumétricas e as concentrações de cada componente na entrada foram consideradas iguais às saídas. Os parâmetros das válvulas cardíacas estão listados na Tabela 4.

Tabela 4 – Parâmetros para válvulas cardíacas.

Parâmetros	Mitral	Aórtica	Tricúspide	Pulmonar
L (mmHg s ² /mL)	0,00002	0,00005	0,00002	0,00005
R (mmHg s/mL)	0,001	0,003	0,001	0,003

Fonte: Diniz (2019).

3.3.3 Modelo dos grandes vasos

Blanco e Feijó (2011), Diniz (2019) e Araújo e Vechi (2020) indicaram um modelo tipo RLC para os grandes vasos, que incluem artérias, veias e vênulas. Esse modelo é descrito pelas Equações 3.19, 3.20 e 3.21, que utilizam os conceitos de complacência, inércia e resistência, representados pelas suas usuais notações.

$$L \frac{dQ_s}{dt} + R Q_s = P_e - P_s \quad (3.19)$$

$$C \frac{dP_e}{dt} = Q_e - Q_s \quad (3.20)$$

$$\frac{dV}{dt} = C \frac{dP_e}{dt} \quad (3.21)$$

Nas equações acima, P_e , a pressão de entrada, foi tida como a pressão no interior do compartimento. Q representa as vazões volumétricas de entrada (subscrito e) e de saída (subscrito s) e a pressão de saída é definida por P_s . Também foi adicionado um balanço de massa por componente (Equação 3.22) no modelo, no qual, pela notação usual, C_i é a concentração molar da espécie i ($i = O_2, CO_2$) na entrada (subscrito e) e na saída (subscrito s).

$$V \frac{dC_i}{dt} = Q_e (C_{i,e} - C_i) \quad (3.22)$$

Os parâmetros para vênulas, artérias e veias estão representados na Tabela 5.

Tabela 5 – Parâmetros para os grandes vasos.

Parâmetros	Vênulas Inf.	Vênulas Sup.	Veias Inf.	Veias Sup.	Veia Cava Inf.	Veia Cava Sup.	Artérias Sist.	Veias Pulmon.	Artérias Pulmon.
L (mmHg s ² /mL)	0,00001	0,00001	0,000005	0,000005	0,000005	0,000005	0	0	0
R (mmHg s/mL)	0,0400	0,1400	0,0090	0,030	0,0005	0,0005	0,0010	0,0100	0,0800
C (mL/mm Hg)	1,50	0,50	75,00	15,00	15,00	5,00	1,25	80,00	4,12

Fonte: Diniz (2019).

3.3.4 Microcirculação

Apesar da microcirculação (ou circulação periférica) abranger os menores vasos do sistema circulatório, como as vênulas foram incluídas nos grandes vasos, a modelagem desta seção foi utilizada para arteríolas e capilares, que constituem um só compartimento. Blanco e Feijó (2011) apresentaram um modelo *Windkessel* RCR, no qual os capilares estão contidos dentro da resistência R_c , em série com a resistência (R_a) e a complacência (C) das arteríolas

(balanço de momento - Equação 3.23). Adicionalmente, foram incluídos um balanço de massa (Equação 3.24) e a definição de complacência (Equação 3.25).

$$\frac{dQ_e}{dt} = \frac{1}{R_c R_a C} \left[R_a C \frac{d(P_e - P_s)}{dt} + (P_e - P_s) - (R_c + R_a) Q_e \right] \quad (3.23)$$

$$\frac{dV}{dt} = Q_e - Q_s \quad (3.24)$$

$$\frac{dV}{dt} = C \frac{dP_e}{dt} \quad (3.25)$$

Nas Equações acima, as notações para volume do compartimento, pressões e vazões são as usuais.

Como a microcirculação é responsável por direcionar o sangue aos tecidos do corpo, para recebimento de gases e nutrientes e recolhimento de gás carbônico e metabólitos, no balanço de massa por componente foi adicionada uma taxa G_i de consumo (no caso de $i = O_2$) e geração ($i = CO_2$), admitida constante (Equação 3.26).

$$V \frac{dC_i}{dt} = Q_e C_{i,e} - Q_s C_i + G_i \quad (3.26)$$

Os parâmetros do modelo estão apresentados na Tabela 6. Ressalta-se que a taxa molar de geração de CO_2 foi considerada como 0,7 da taxa de consumo de O_2 , tendo em vista um RQ baixo para simulação de um indivíduo em repouso.

Tabela 6 – Parâmetros do compartimento da microcirculação.

Parâmetros	Valores	Referências
R_a (mmHg s/mL)	0,464	
R_c (mmHg s/mL)	1,855	Diniz (2019)
C (mL/mmHg)	0,00001	
G_{O_2} (mol/min)	-0,714	Bertuzzi e Souza (2009)
G_{CO_2} (mol/min)	0,687	Módulo considerado 0,7 (RQ) do consumo de O_2 .

Fonte: Na própria Tabela, quando aplicável.

3.3.5 Condições iniciais do sistema

As condições iniciais para os modelos que compõe o sistema cardiovascular estão apresentadas na Tabela 7. P_0 , Q_0 e V_0 são valores iniciais de pressão, vazão e volume dos compartimentos, enquanto C_{0,O_2} e C_{0,CO_2} são as concentrações iniciais dos gases nesses compartimentos. As notações e e s indicam entrada e saída, respectivamente.

Os valores iniciais utilizados para o compartimento de trocas gasosas estão representados na Tabela 8. O interior dos alvéolos, nessas condições, descreve as condições usuais do ar atmosférico.

Tabela 7 – Condições iniciais da simulação do sistema cardiovascular (os traços significam que a variável não é especificada como uma condição inicial).

Compartimento	P_0 (mmHg) (*)	Q_0 (mL/s) (*)	V_0 (mL) (*)	C_{0,O_2} (mol/L)	C_{0,CO_2} (mol/L)
Artéria Pulmonar	8(e)	60(e)	100	0,00665(s)	0,0235(s)
Veia Pulmonar	5(e)	–	350	0,00665(s)	0,0235(s)
Microcirculação	50(e),5(s)	2(e)	450	0,00665(s)	0,0235(s)
Vênulas Inferiores	–	–	370	0,00665(s)	0,0235(s)
Vênulas Superiores	–	–	500	0,00665(s)	0,0235(s)
Veias Inferiores	3(e)	13(e)	800	0,00665(s)	0,0235(s)
Veias Superiores	3(e)	12(e)	750	0,00665(s)	0,0235(s)
Veia Cava Inferior	3(e)	13(e),10(s)	370	0,00665(s)	0,0235(s)
Veia Cava Superior	3(e)	12(e),10(s)	400	0,00665(s)	0,0235(s)
Artérias Sistêmicas	–	0(e)	550	0,00665(s)	0,0235(s)
Átrio Direito	–	–	–	0,00665(s)	0,0235(s)
Átrio Esquerdo	–	–	–	0,00665(s)	0,0235(s)
Ventrículo Esquerdo	–	10(e)	–	0,00665(s)	0,0235(s)
Ventrículo Direito	–	10(e)	–	0,00665(s)	0,0235(s)

Fonte (*): Diniz (2019).

Tabela 8 – Condições iniciais da simulação do sistema respiratório.

Compartimento	C_{0,O_2} (mol/m ³)	C_{0,CO_2} (mol/m ³)	V_0 (mL) (*)	P_0 (mmHg)
Sistema Respiratório	7,950	0,017	3280	760

Fonte (*): Ursino, Magosso e Avanzolini (2001).

4 RESULTADOS

O modelo desenvolvido foi composto por 211 variáveis, 207 equações, 4 especificações e 75 condições iniciais (75 graus de liberdade dinâmicos). Os resultados das simulações realizadas com os parâmetros explicitados anteriormente, que correspondem a condições normais de saúde de um indivíduo em repouso (baixa frequência respiratória), estão apresentados na Seção 4.1. Para condições alternativas, foi realizada uma análise de sensibilidade com novos parâmetros do sistema respiratório, cujos resultados estão descritos na Seção 4.2. Ressalta-se que foram considerados instantes próximos ao fim da simulação, visto que o sistema já havia estabilizado de forma periodicamente estacionária.

4.1 Condições fisiológicas padrão (controle)

A Figura 14 mostra o comportamento da pressão e volume alveolares de acordo com a pressão intrapleural (variável de entrada). Destaca-se que a amplitude pico a pico de variação de volume alveolar encontrada (477 mL) está entre a faixa de 400 mL sugerida por Herman (2007) e 500 mL, indicada por Marieb e Hoehn (2019). A amplitude da pressão alveolar (0,48 mmHg) também está próxima à referência de 0,74 mmHg de Herman (2007).

A Figura 15 apresenta o comportamento da concentração molar de oxigênio no sangue da entrada (sangue venoso) e da saída (sangue arterial) do compartimento alveolar. Nota-se que o consumo de oxigênio pelos tecidos do corpo faz com que a sua concentração no sangue de entrada dos capilares pulmonares seja baixa e não oscile muito. A concentração da espécie após a oxigenação está relacionada com a escolha de parâmetros e também com o comportamento de outras variáveis envolvidas no balanço de massa, como a vazão volumétrica de sangue e as vazões de entrada e saída de ar pelos pulmões, o que implica o seu perfil levemente oscilatório. Os valores médios dos perfis (8,91 mmol/L para o sangue arterial e 7,16 mmol/L para o sangue venoso) estão próximos aos valores estimados a partir das referências em termos de pressões parciais indicados pela literatura (MARIEB e HOEHN, 2019; BRONZINO, 2020), que seriam em torno de 8,75 mmol/L para o sangue arterial e 6,70 mmol/L para o sangue venoso.

Figura 14 – Evolução da pressão (eixo principal) e volume (eixo secundário) alveolares, P_{alv} e V , em função da variação da pressão pleural (P_{ip}).

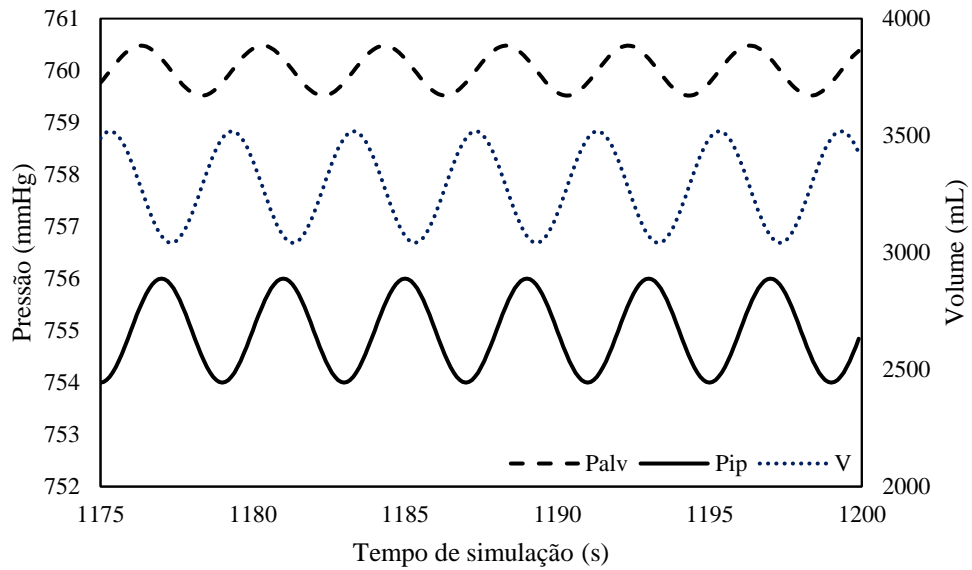
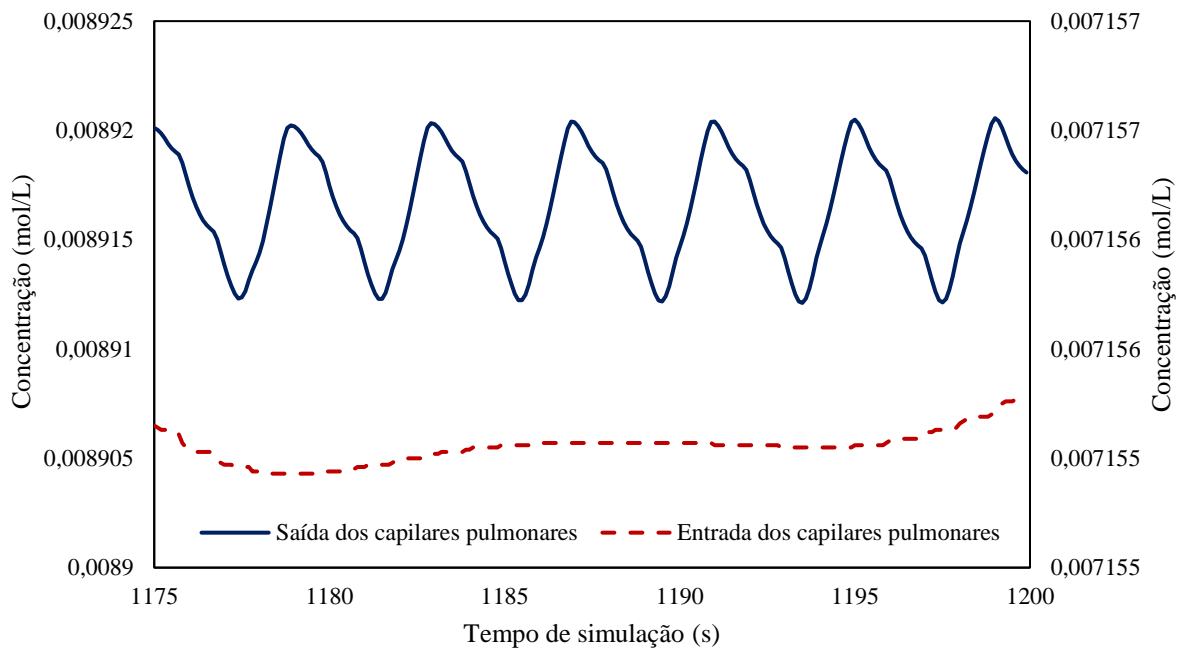


Figura 15 – Comportamento das concentrações de oxigênio de saída (eixo principal) e entrada (eixo secundário) dos capilares pulmonares em condições normais de saúde.



As Figuras 16 e 17 mostram o comportamento das concentrações O_2 e CO_2 nos tecidos do corpo pelo compartimento da microcirculação. Assim como no caso anterior, a saída do compartimento apresenta maior oscilação, devido às variações nas vazões de sangue, causadas pela oscilação da pressão. Como discutido anteriormente, as faixas de concentrações encontradas para o O_2 estão próximas aos intervalos indicados pela literatura. Da mesma forma,

as faixas de concentrações obtidas para o CO_2 (em média 17,1 mmol/L para o sangue arterial e 18,4 mmol/L para o sangue venoso) também estão próximas às concentrações (calculadas a partir das pressões parciais) de referência: 21,3 mmol/L para o sangue arterial e 23,3 mmol/L para o venoso (MARIEB e HOEHN, 2019; BRONZINO, 2020).

Figura 16 – Comportamento da concentração de O_2 nos tecidos do corpo, através das concentrações de entrada (eixo principal) e saída (eixo secundário) do compartimento.

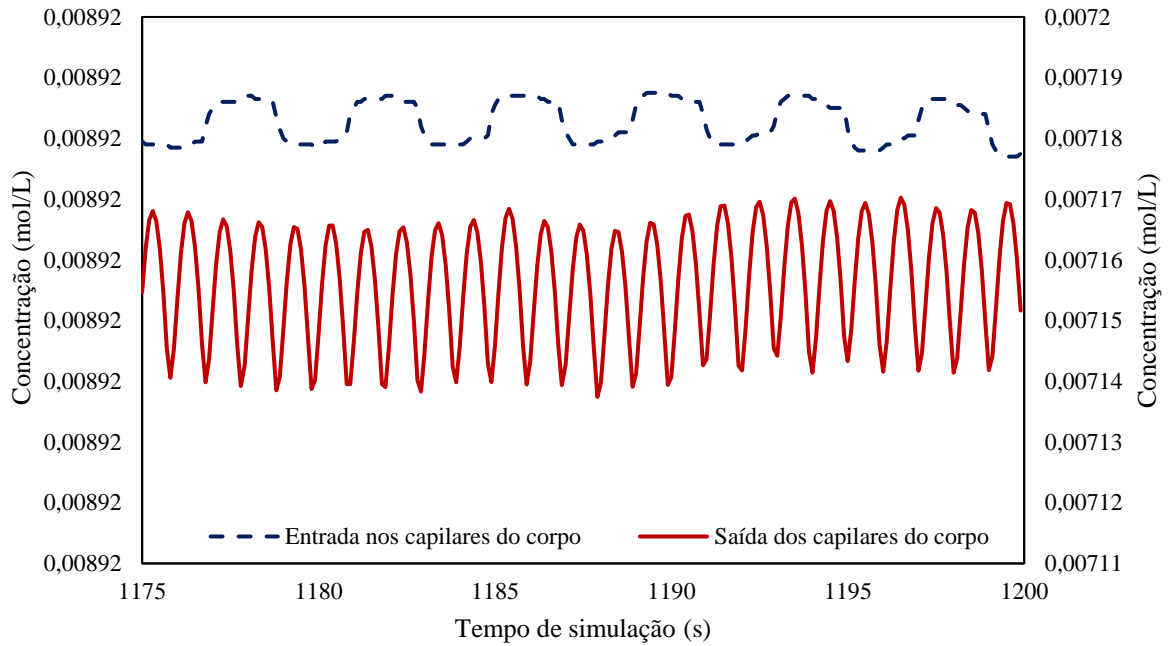
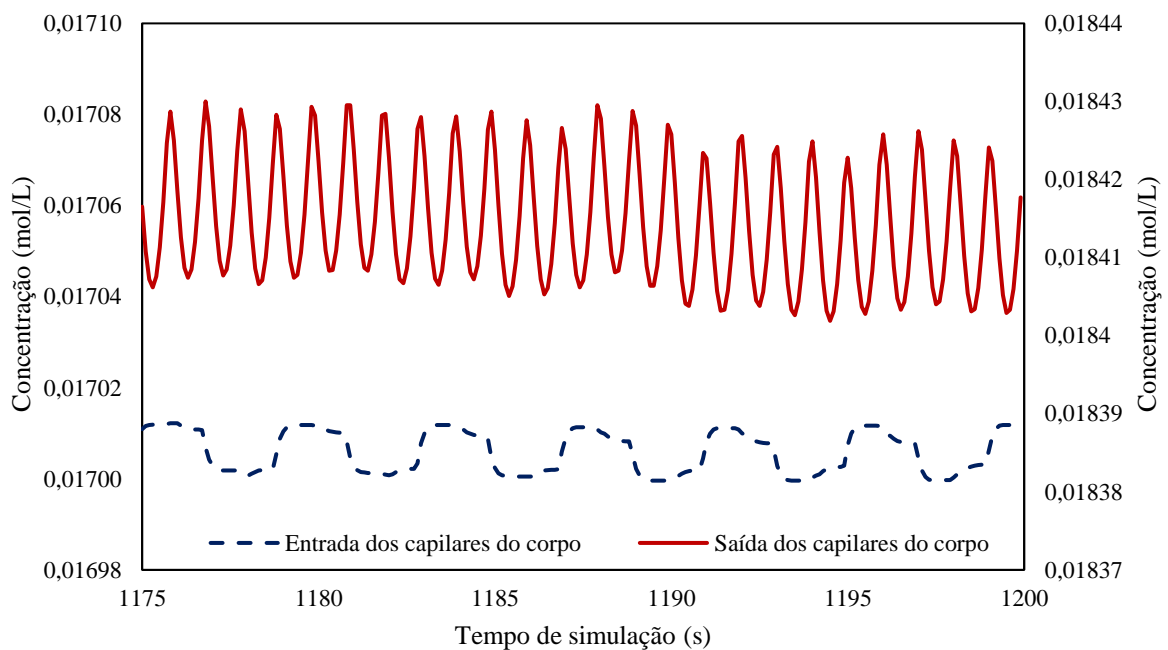
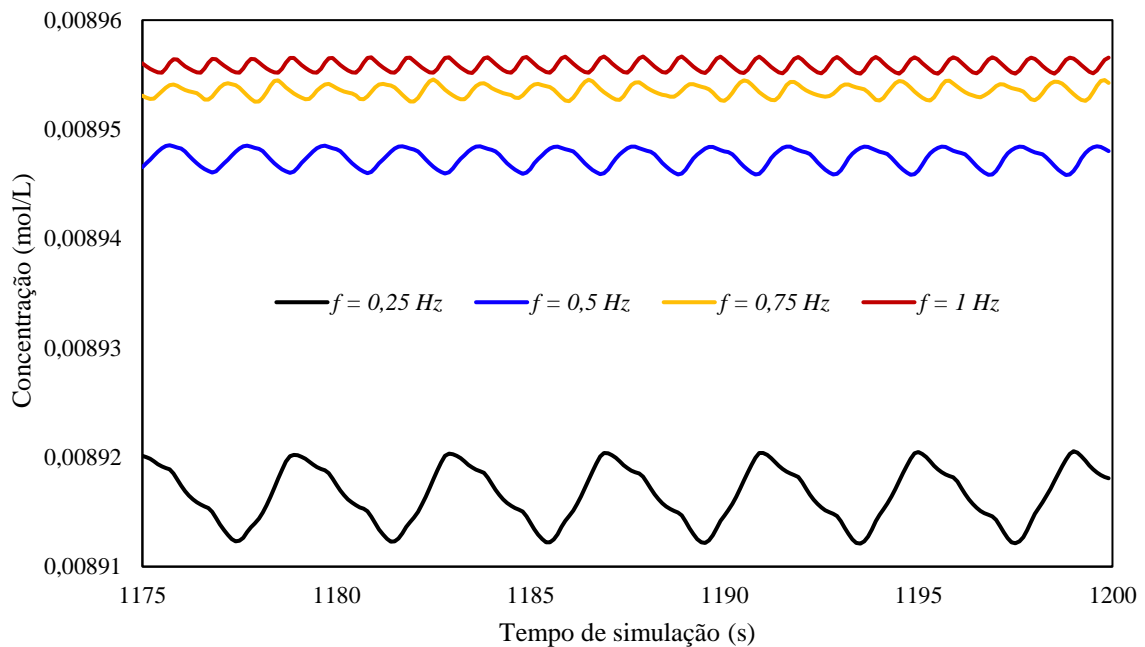


Figura 17 – Comportamento da concentração de CO_2 nos tecidos do corpo, através das concentrações de entrada (eixo principal) e saída (eixo secundário) do compartimento.



Reitera-se que os resultados obtidos acima correspondem ao caso de um indivíduo em mínimo esforço físico ou repouso, devido ao conjunto de parâmetros utilizados, sobretudo a baixa frequência respiratória – um dos mais importantes marcadores de esforço (NICOLO, MASSARONI e PASSFIELD, 2017). A Figura 18 mostra como o aumento da frequência respiratória f permite uma maior oxigenação do sangue, de forma a suprir uma maior demanda de oxigênio do corpo durante exercícios físicos moderados, que geram frequências superiores a 0,72 Hz, e mais intensos, superiores a 0,88 Hz (NICOLO, MASSARONI e PASSFIELD, 2017).

Figura 18 – Oxigenação do sangue arterial em função de diferentes frequências respiratórias.



4.2 Estudo de caso: doenças respiratórias

A fim de analisar o comportamento da simulação em condições fisiológicas alternativas, foi feito um estudo de sensibilidade dos parâmetros, de forma a representar algumas das principais limitações respiratórias. De forma geral, as condições clínicas desviantes simuladas foram traduzidas em alterações na complacência pulmonar, na resistência das vias respiratórias (DUBOIS *et al.*, 1955), resistência e complacência da artéria pulmonar e no *shunt* (VODOZ *et al.*, 2009).

4.2.1 Asma

Segundo Campos (2007), a asma é um resultado de fatores genéticos (expressão aumentada de genes inflamatórios) e condições fenotípicas ambientais. O desencadeamento do processo inflamatório implica o aumento da resistência das vias aéreas, devido ao estreitamento dos bronquíolos, que dificulta a ventilação. Para a simulação da asma, foi utilizada uma resistência das vias respiratórias de 4,2441 mmHg·s/L (cerca de 4 vezes maior do que o controle), que representa a média de 11 pacientes asmáticos (DUBOIS *et al.*, 1955).

A Figura 19 mostra como a oxigenação do sangue é prejudicada com o aumento da resistência das vias respiratórias, de forma que o ponto arterial se torna consideravelmente inferior, ou seja, há uma baixa concentração de oxigênio no sangue arterial (hipoxemia). O mesmo acontece com o sangue venoso, que se torna mais pobre em oxigênio. O inverso ocorre para a outra espécie: a maior dificuldade de ventilação prejudica as trocas gasosas, o que faz com que o sangue arterial e o venoso circulem com concentrações maiores de CO₂ (Figura 20). Essa situação representa o asmático em crise, sem qualquer resposta do corpo. Usualmente, a hipoxemia desencadeia a taquipneia (aumento do ciclo respiratório) e o aumento da ventilação (esforço para respirar) para possibilitar a eliminação do gás carbônico (MALDONADO e PORTELA, 2011). Quando a resposta do corpo não é suficiente, torna-se necessário o uso de broncodilatadores para alívio dos sintomas.

Também foram observadas as diferenças nas variações das pressões intrapulmonares no caso asmático e no controle (Figura 21). Para o asmático, a amplitude de oscilação da pressão alveolar foi mais elevada, assim como ocorreu com o volume alveolar. Isso ocorre por que uma maior resistência ao escoamento de ar torna necessária maior variação de pressão intrapulmonar, para promover uma mesma vazão de ar para os pulmões. Fisiologicamente, isso pode levar ao sobre-esforço muscular, além de um mecanismo naturalmente limitado. Além disso, também foi observado que a resposta à variação da pressão intrapleural foi mais demorada. Em suma, esses fatores indicam maiores dificuldades respiratórias no sentido de entrada e saída de ar dos pulmões.

Figura 19 – Concentração de O_2 no sangue de saída dos capilares pulmonares de um indivíduo asmático e de um indivíduo sem sintomas (controle).

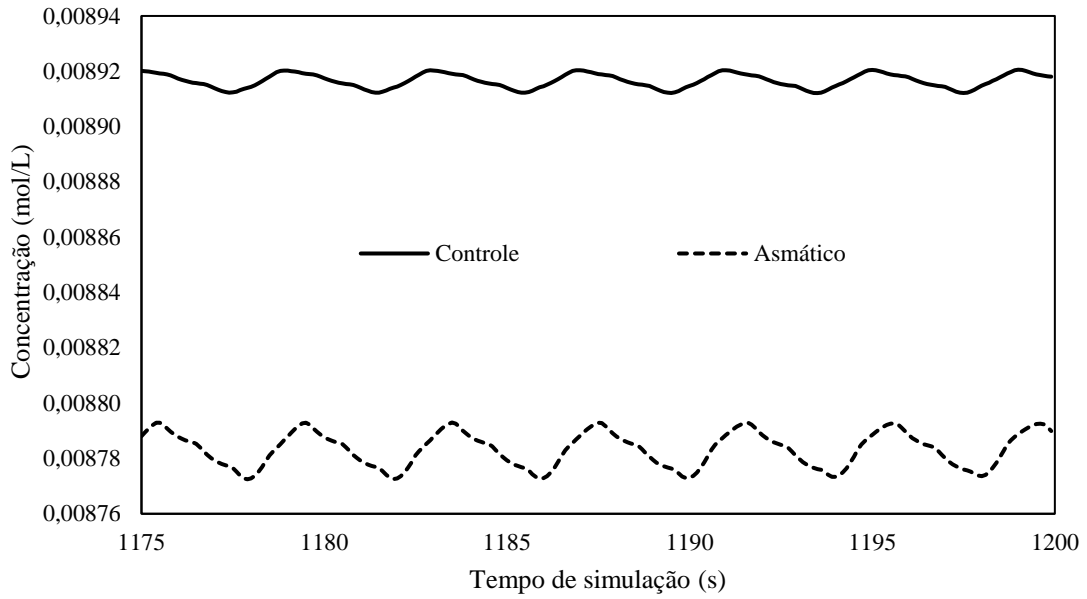


Figura 20 – Concentração de CO_2 no sangue de entrada dos capilares pulmonares de um indivíduo asmático (eixo secundário) e de um indivíduo sem sintomas (controle, eixo principal).

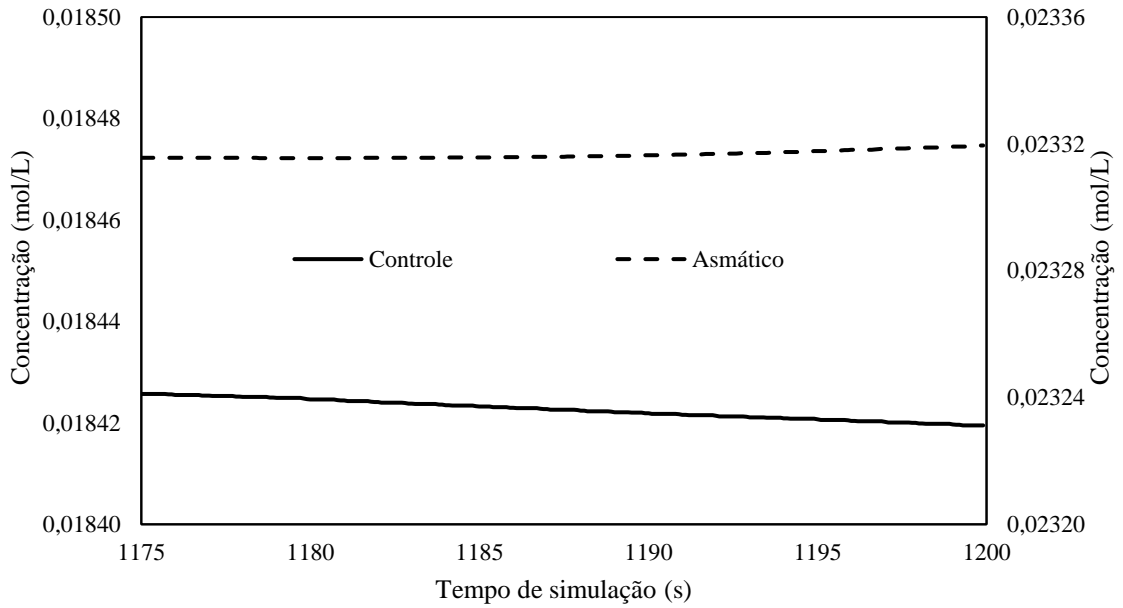
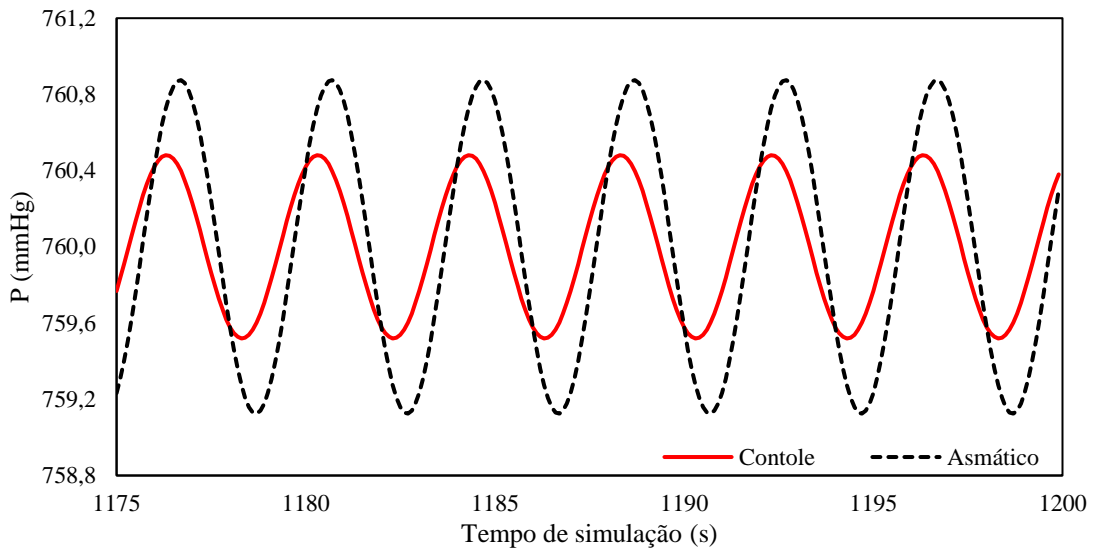


Figura 21 – Variação da pressão alveolar de um indivíduo asmático e de um indivíduo sem sintomas (controle).



4.2.2 Enfisema pulmonar

O enfisema pulmonar está no grupo das Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (DPOC), que engloba enfermidades respiratórias preveníveis e tratáveis. Segundo Bagatin, Jarim e Stirbulov (2006), essa condição é caracterizada pela obstrução crônica (normalmente, progressiva) das vias aéreas associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões, que pode estar relacionada à inalação de substâncias tóxicas (em muitos casos, devido ao tabagismo). Neste trabalho, essa condição se traduz na redução da complacência pulmonar para 0,15 L/mmHg (cerca de 1,8 vezes menor do que o controle) e no aumento da resistência das vias aéreas para 5,66 mmHg·s/L (cerca de 4,4 vezes maior), que representam as condições de um indivíduo que apresenta enfisema pulmonar (DUBOIS *et al.*, 1955).

A Figura 22 indica que a redução da complacência e o aumento da resistência tiveram efeitos de aumento da amplitude de variação da pressão alveolar semelhantes ao caso asmático, porém mais agravantes, ainda que o aumento da resistência tenha sido mais modesto no caso do enfisema pulmonar.

De forma análoga ao caso anterior, as concentrações de O₂ no sangue arterial e no sangue venoso foram consideravelmente inferiores ao controle e as concentrações de CO₂ foram maiores em geral. A Figura 23 mostra a oxigenação do sangue no caso de um enfisema pulmonar, assim como para o caso asmático. Outras variáveis foram omitidas para evitar repetição, mas ressalta-se que todas as observações citadas na seção 4.2.1 são análogas, porém mais agravantes no quadro de enfisema pulmonar. Isso é justificado pelo fato de que o aumento

da resistência e a redução da complacência atuam no mesmo sentido de forçar maior variação de pressão para obter uma mesma variação de volume pulmonar. Além disso, a resistência das vias pulmonares por si só já foi maior nesse caso.

Figura 22 – Variação da pressão alveolar de um indivíduo com enfisema pulmonar e de um indivíduo sem sintomas (controle)

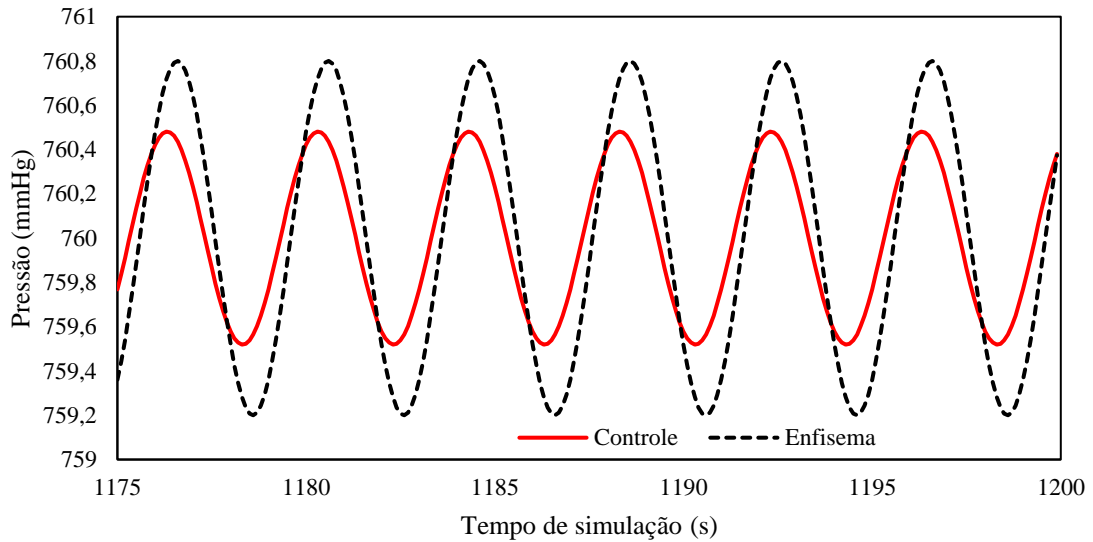
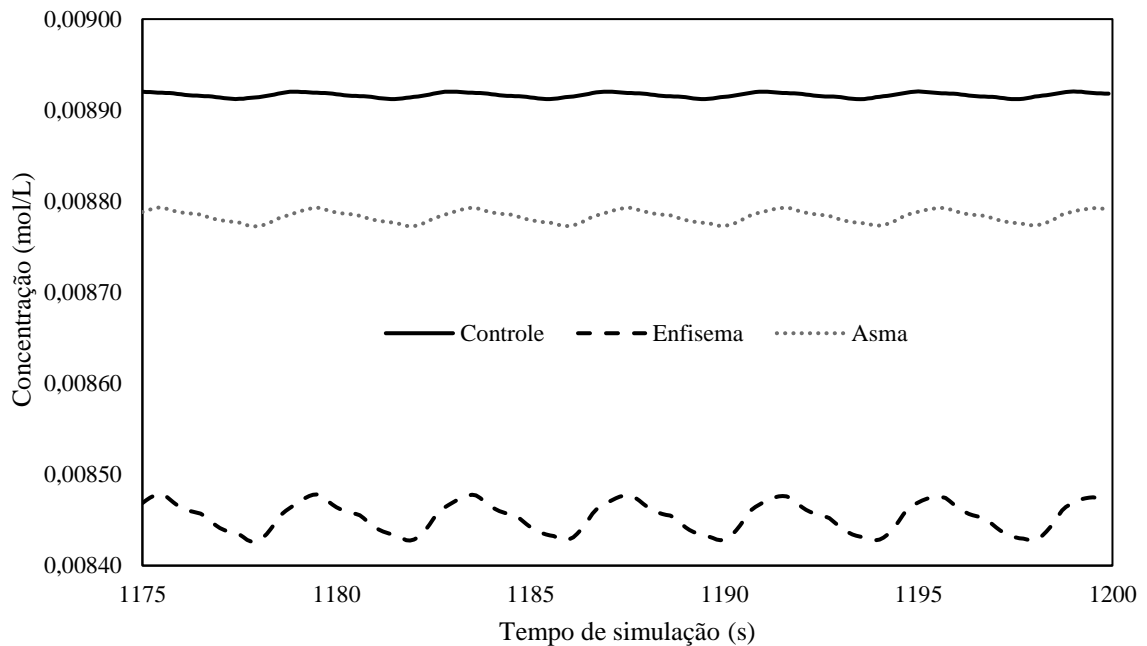


Figura 23 – Variação na concentração de O₂ no sangue de saída dos capilares pulmonares de um indivíduo com enfisema pulmonar, de um indivíduo asmático e de um caso sem sintomas (controle).

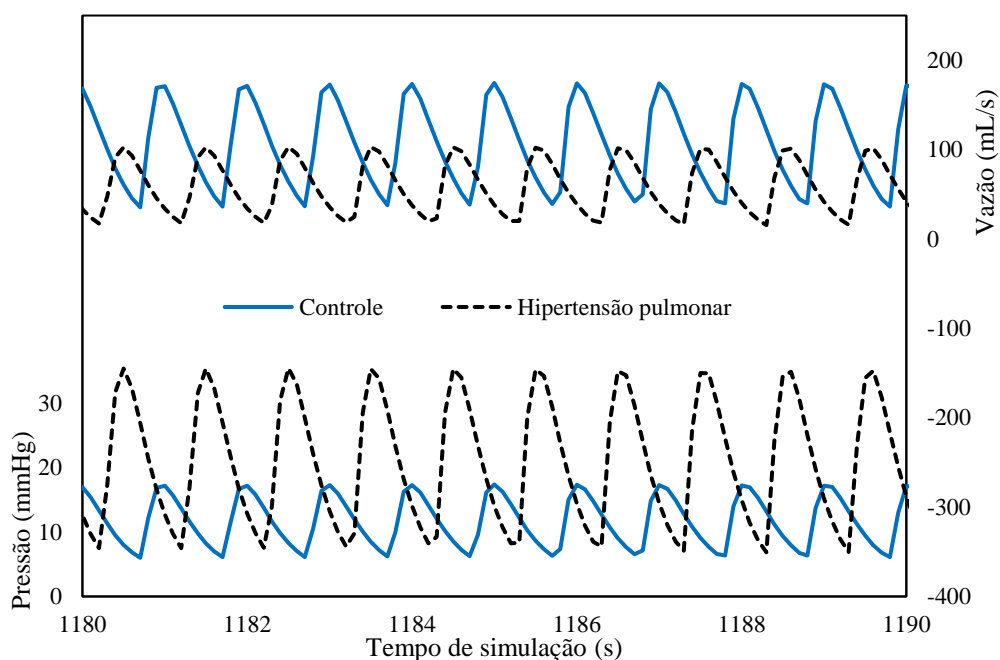


4.2.3 Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é um grupo de condições caracterizadas pelo aumento expressivo da pressão na região da artéria pulmonar, relacionada a vários problemas circulatórios distintos (HUMBERT *et al.*, 2013). Como consequência da hipertensão, ocorre um aumento na resistência e uma queda na complacência da artéria pulmonar, tornando-a mais rígida e estreita (REUBEN, 1971). A hipertensão pulmonar foi simulada neste trabalho através de alterações na complacência e resistência da artéria pulmonar. Nesse caso, a complacência da artéria pulmonar especificada foi de 0,85 mL/mmHg e a resistência, 0,326 mmHg·s /L, o que representa, em relação ao controle, uma redução de 4,8 vezes na complacência e um aumento de 4 vezes na resistência. Esses valores representam a média de 11 pacientes sob hipertensão pulmonar induzida (REUBEN, 1971).

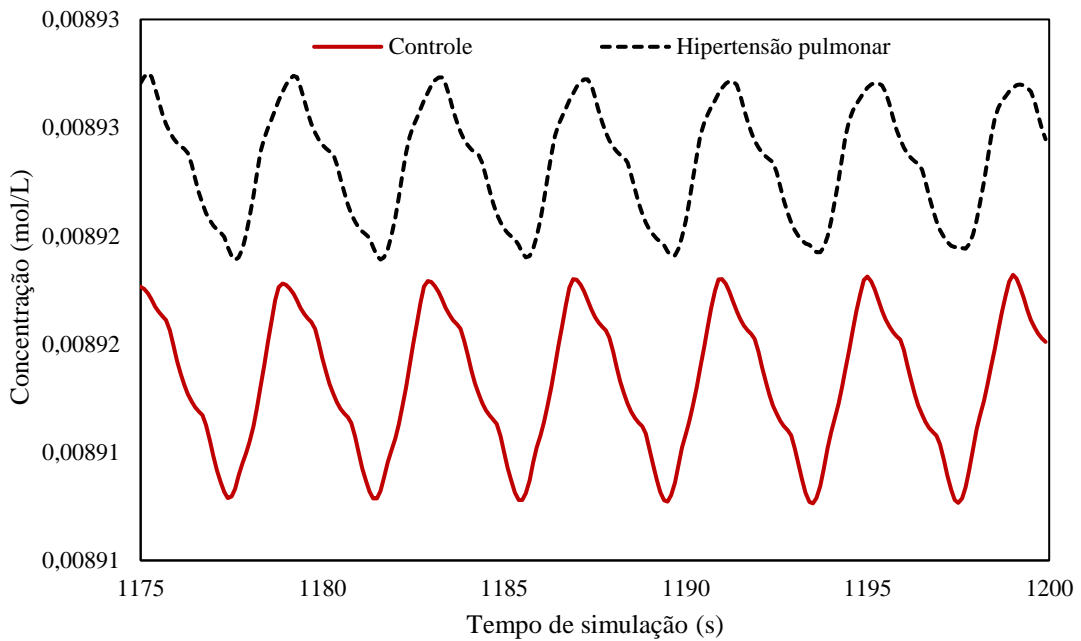
A Figura 24 evidencia a discrepante diferença entre a pressão na artéria pulmonar no controle e em uma crise de hipertensão pulmonar. O valor médio encontrado para a pressão arterial do hipertenso, 21 mmHg, está próxima à referência clínica de 25 mmHg (JUNIOR, 2014). Ademais, também é possível perceber a redução na vazão volumétrica de sangue da saída em relação ao controle, sintoma geral de casos de hipertensão, uma vez que os vasos estão menos elásticos com a redução da complacência (MAYET e HUGHES, 2003).

Figura 24 – Comportamento da pressão na artéria pulmonar e da vazão de sangue que escoam em direção aos capilares pulmonares de um indivíduo com hipertensão pulmonar e de um caso sem sintomas (controle).



A Figura 25 mostra que as alterações nos parâmetros causaram uma elevação na concentração de oxigênio no sangue arterial. Dado que uma das possíveis causas da hipertensão pulmonar é a hipoxia (VODOZ *et al.*, 2009; JUNIOR, 2014), esses resultados podem ser interpretados como uma resposta do corpo em situações de baixa concentração de oxigênio no sangue arterial, de forma que essa elevação além do normal não seria percebida. Ressalta-se que esse efeito ocorre no presente modelo como consequência da elevação da pressão da artéria pulmonar, que causa o aumento da vazão de sangue na entrada dos capilares pulmonares, e permite maior troca gasosa, já que foi adotada a hipótese do equilíbrio entre o ar alveolar e o sangue. Fisiologicamente, o sobre-esforço (em bombear mais sangue) causador da elevação da pressão, característico da hipertensão, pode levar à insuficiência cardíaca e ser fatal (REUBEN, 1971).

Figura 25 – Perfis de concentração de O₂ no sangue de saída dos capilares pulmonares de um indivíduo com hipertensão pulmonar e de um caso sem sintomas (controle).



5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES

A modelagem macroscópica empregada neste trabalho foi bem sucedida em quantificar as concentrações de oxigênio e gás carbônico presentes no sangue dos compartimentos do sistema cardiorrespiratório próximas às faixas previstas pela literatura. Além disso, variáveis características do escoamento sanguíneo, como pressão e vazão, se comportaram conforme esperado pela implementação dos modelos sistema cardiovascular.

O modelo desenvolvido também conseguiu simular, através de parâmetros obtidos na literatura, situações de hipoxemia causadas por enfermidades como asma e enfisema pulmonar. Já o estudo da hipertensão pulmonar possibilitou o entendimento de como uma sobre-pressão pontual pode afetar as trocas gasosas e a transmissão da pressão e vazão sanguínea pelo corpo. As observações feitas nos três casos refletem verificações gerais da literatura.

Assim, tanto o objetivo principal, quanto os secundários, foram cumpridos adequadamente ao longo deste trabalho. Ademais, a escolha do simulador de processos EMSO se mostrou promissora para esse tipo de implementação, pois trouxe facilidade na conexão dos compartimentos, na definição de variáveis locais e na aplicação de modelos comuns para os blocos.

Para trabalhos futuros, recomenda-se a implementação dos sistemas reguladores, que atuam em resposta à variação das condições normais do corpo, de forma a serem simplificados como controladores *feedback*. Posteriormente, seria interessante a integração de um modelo farmacocinético ao sistema respiratório, a fim de prever a distribuição de fármacos inaláveis. Também seria desejável o maior detalhamento dos compartimentos selecionados, subdividindo, por exemplo, os tecidos do corpo em unidades mais específicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, B.; VECHI, L. **Desenvolvimento de um modelo macroscópico para a distribuição de fármacos no sistema cardiovascular humano utilizando o simulador de processos EMSO**. Tese (Graduação em Engenharia Química) – Escola de Química, UFRJ. Rio de Janeiro, 2020.
- ASTRAND, P. O.; RODAHL, K. **Textbook of Work Physiology**. New York, **McGraw-Hill**, 3a ed, p 177-213, 1970.
- BAGATIN, E.; JARDIM, J.; STIRBULOV, R. **Doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional**. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, v. 32, 2006.
- BERTUZZI, R. C.; SOUZA, E. R. **Resposta cinética do consumo de oxigênio: relação entre metabolismo aeróbio e atp-cp**. *Arquivos em Movimento*, v. 5, n. 1, p. 99-118, 2009.
- BLANCO, P. J., FEIJÓO, R. A. **Introdução à Modelagem e Simulação Computacional do Sistema Cardiovascular Humano**. Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC/MCT), Rio de Janeiro, 2011.
- BOONE, T. **Introduction to Exercise Physiology**. 1 ed. Manhattan: **Jones & Bartlett Learning**, 2014.
- BOUWER, S. T.; HOOFD, L.; KREUZER, F. Diffusion coefficients of oxygen and hemoglobin measured by facilitated oxygen diffusion through hemoglobin solutions. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology**, n. 1, v. 1338, p. 127-136, 1997.
- BRONZINO, Joseph D. **Biomedical Engineering Handbook 2**. Springer Science & Business Media, 2000.
- CAMPOS, H. S. **Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide**. *Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária*, v. 15, n. 1, 2007.
- CANUTO, Daniel *et al.* **A regulated multiscale closed-loop cardiovascular model, with applications to hemorrhage and hypertension**. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, v. 34, n. 6, p. e2975, 2018.
- CARROLL, R. G. **Elsevier's Integrated Physiology E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2006.
- CHENG, Limei *et al.* **An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model validation under hypercapnia and hypoxia**. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 310, n. 7, p. H922-H937, 2016.

CHOI, Y.; KO, S. B. Model study of inspiratory fall of blood pressure in airway obstruction. **Proceedings of the 5th WSEAS Int. Conf. on CIRCUITS, SYSTEMS, ELECTRONICS, CONTROL & SIGNAL PROCESSING**, p 175-180, 2006.

DASH, R. K.; BASSINGTHWAIGHTE, J. B. Erratum to: Blood HbO₂ and HbCO₂ Dissociation Curves at Varied O₂, CO₂, pH, 2,3-DPG and Temperature Levels. **Annals of biomedical engineering**, v. 38, n. 4, p. 1683-1701, 2010.

DINIZ, L. W. **Mathematical modeling of blood flow and mass transfer in the human cardiovascular system**. Tese (Mestrado em Engenharia Química) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Química, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

DIONG, B. *et al.* **Modeling Human Respiratory Impedance: Comparing the Best Method with the Least Estimation Errors**. IEEE Engineering In Medicine And Biology Magazine, v. 26, p. 48-55, 2007.

DOUGLAS, A. R.; JONES, N. L.; REED, J. W. Calculation of whole blood CO₂ content. **Journal of Applied Physiology**, v. 65, n. 1, p. 473-477, 1988.

DUBOIS, A. B. *et al.* **A New Method For Measuring Airway Resistance In Man Using A Body Plethysmograph**: Values In Normal Subjects And In Patients With Respiratory Disease. Department of Physiology and Pharmacology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa., p. 327-335, 1955.

FÓRUM INTERNACIONAL DE SOCIEDADES RESPIRATÓRIAS. **O Impacto Global da Doença Respiratória**. 2 ed. México: Associação Latino-Americana de Tórax, 2017.

Disponível em:

<https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease_POR.pdf>. Acesso em: 14 mai. 2021.

FRANK, A. O.; CHUONG, C. J. C.; JOHNSON, R. L. A. finite-element model of oxygen diffusion in the pulmonary capillaries. **Journal of Applied Physiology**, v. 82, n. 6, p. 2036-2044, 1997.

FUNG, Y. C. **Biomechanics: Motion, Flow, Stress and Growth**. 1 ed. New York: **Springer Science**, 1990.

GEHR, P.; BACHOFEN, M.; WEIBEL, R. E. The Normal Human Lung: Ultrastructure And Morphometric Estimation Of Diffusion Capacity. **Respiration Physiology**, v. 32, p. 121-140, 1978.

GHAFFARIAN, P.; JAMAATI, H.; HASHEMIAN, S. M. A Review on Respiratory Modeling. **Tanaffos**. v. 15, n.2, p.61-69, 2016.

GODFREY, K. R. Pharmacokinetics: The Role of Compartmental Models. **IFAC Proceedings Volumes**, v. 15, n. 4, p. 1033-1038, 1982.

HERMAN, I. P. *Physics of the Human Body*. 1 ed. New York: **Springer-Verlag Berlin Heidelberg**, 2007.

HILL, A. V. The possible effects of the aggregation of molecules of hemoglobin on the dissociation curves. **Proceedings of the Physiological Society**, v. 40, 1910.

HOOK, C. *et al.* Oxygen transfer of red blood cells: experimental data and model analysis. **Respiration Physiology**, v. 72, p. 65-82, 1988.

HUMBERT, Marc *et al.* **Definition and classification of pulmonary hypertension**. Pharmacotherapy of pulmonary hypertension, p. 3-29, 2013.

HYDE, R. W. *et al.* Measurement of O₂ Diffusing Capacity of the Lungs with a Stable O₂ Isotope. **Journal of Clinical Investigation**, v. 45, n. 7, p. 1178-1193, 1966.

JAFARZADEH, N.; OSCUII, H. N. Numerical simulation of mucous layer formation effects on oxygen transfer phenomena from the respiratory membrane in pulmonary diseases. **Biomedical Physics & Engineering**, v. 5, n. 6, 2019.

JEŽEK, Filip *et al.* Lumped models of the cardiovascular system of various complexity. **Biocybernetics and Biomedical Engineering**, v. 37, n. 4, p. 666-678, 2017.

JOHNSON, A. T.; LAUSTED, C. G.; BRONZINO, J. D. Respiratory System. *In*: BRONZINO, J. D. *et al.* (Ed.) **The Biomedical Engineering Handbook**. Connecticut: CRC Press, 2006, p. 7.1-7.17.

JOURDAN, N. *et al.* Compartmental Modelling in chemical engineering: A critical review. **Chemical Engineering Science**, v. 210, p. 115-196, 2019.

JÚNIOR, L. Hipertensão pulmonar. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 16, n. 4, p. 161-163, 2014.

KINNE, F. L. **Mass Transfer in the Human Respiratory System**. 1972. Tese (PhD em Engenharia Química) - Iowa State University. Iowa, Estados Unidos da América.

KOKALARI, I.; KARAJA, T.; GUERRISI, M. Review on lumped parameter method for modeling the blood flow in systemic arteries. **J. Biomedical Science and Engineering**, v. 6, p. 92-99, 2013.

LYNCH. File:Bronchial anatomy.jpg. *In*: **WIKIMEDIA COMMONS**, a midiateca livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2006. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bronchial_anatomy.jpg> sob CC-BY-2.5. Acesso em: 18 abr. 2021

MALDONADO, M.; PORTELA, L. **Análise de variáveis fisiológicas de adolescentes com diagnóstico clínico de asma leve intermitente ou leve persistente quando submetidos a hipóxia aguda e teste de esforço máximo**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 37, n. 6, p. 712-719, 2011.

MARIEB, E. N.; HOEHN, K. N. **Human Anatomy & Physiology**. 11 ed. Pearson education, 2019.

MAYET, J.; HUGHES, A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. **Heart**, v. 89, n. 9, p. 1104-1109, 2003.

MCCLAVE, S. *et al.* **Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry**. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, v. 27, n. 1, p. 21-26, 2003.

MESSERWOLAND. File: Diagram of the human heart (multilingual).svg. *In: WIKIMEDIA COMMONS*, a midiateca livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2006. Disponível em: <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_\(multilingual\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagram_of_the_human_heart_(multilingual).svg)> sob CC-BY-SA-2.5. Acesso em: 16 abr. 2021

NICOLÒ, A.; MASSARONI, C.; PASSFIELD, L. Respiratory frequency during exercise: the neglected physiological measure. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 922, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5732209>>. Acesso em: 12 mai. 2021.

OPENSTAX COLLEGE. File:2315 Intrapulmonary and Intrapleural Pressure.jpg. *In: WIKIMEDIA COMMONS*, a midiateca livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2013. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2315_Intrapulmonary_and_Intrapleural_Pressure.jpg> sob CC-BY-3.0. Acesso em: 16 abr. 2021

PATEL, H.; BHARDWAJ, A. Physiology, respiratory quotient. **StatPearls [Internet]**, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531494>>. Acesso em: 15 abr. 2021.

PABLOEUS. File:Sistema respiratorio.jpg. *In: WIKIMEDIA COMMONS*, a midiateca livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2017. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sistema_respiratorio.jpg> sob CC-BY-SA-4.0. Acesso em: 16 abr. 2021

PERLINGEIRO, C. **Engenharia de processos: análise, simulação, otimização e síntese de processos químicos**. Editora Blucher, 2005.

PIIPER, J. Advances In Experimental Medicine And Biology. *In: VAUPEL, P. et al.* (Ed.) **Oxygen Transport to Tissue XV**. New York: Plenum Press, 1994, p. 7-11.

PIIPER, J. Apparent increase of the O₂ diffusing capacity with increased O₂ uptake in inhomogeneous lungs: Theory. **Respiration Physiology**, v. 6, p. 209-218, 1969.

PITTMAN, R. N. Regulation of tissue oxygenation. *In: Colloquium series on integrated systems physiology: from molecule to function*. Morgan & Claypool Life Sciences, 2011. p. 1-100.

RAINES, J.; JAFFRIN, M.; SHAPIRO, A. A computer simulation of arterial dynamics in the human leg. **Journal of biomechanics**, v. 7, n. 1, p. 77-91, 1974.

REUBEN, S. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. **Circulation Research**, v. 29, n. 1, p. 40-50, 1971.

ROSELLI, R. J.; DILLER, K. R. **Biotransport: Principles and Applications**. Springer Science + Business Media, 2011.

SALAZAR, E.; KNOWLES, J. H. An analysis of pressure-volume characteristics of the lungs. **Journal of Applied Physiology**, v. 19, n. 1, p. 97-104, 1964.

SCHMID-SCHÖNBEIN, G.; WOO, SL-Y.; ZWEIFACH, B. **Frontiers in biomechanics**. Springer Science & Business Media, 2012.

SHARAN, M.; SINGH, M. P. **Numerical Simulation Of Pulmonary O₂ And Co₂ Exchange**. Int. J. Bio-Medical Computing, p. 59-80, 1985.

SIMIŁOWSKI, T.; BATES, J. H. **Two-compartment modelling of respiratory system mechanics at low frequencies: gas redistribution or tissue rheology?** European Respiratory Journal, v. 4, n. 3, p. 353-358, 1991.

SOARES, R. **Depuração para simuladores de processos baseados em equações**. Tese (Doutorado em Engenharia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2007.

SOARES, R.; SECCHI, A. EMSO: **A new environment for modelling, simulation and optimisation**. In: Computer Aided Chemical Engineering. Elsevier, 2003. p. 947-952.

SPENCER, J. L.; FIROUZTALE, E.; MELLINS, R. B. **Computational expressions for blood oxygen and carbon dioxide concentrations**. Annals of biomedical engineering, v. 7, n. 1, p. 59-66, 1979.

STERGIOPULOS, N.; YOUNG, D. F.; ROGGE, T. R. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. **Journal of biomechanics**, v. 25, n. 12, p. 1477-1488, 1992.

TEBOUL, J. L.; SCHEEREN, T. Understanding the Haldane effect. **Intensive care medicine**, v. 43, n. 1, p. 91-93, 2017.

URSINO, M.; MAGOSSO, E.; AVANZOLINI, G. **An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypercapnia**. Clinical physiology, v. 21, n. 4, p. 447-464, 2001.

VODOZ, J. F. *et al.* **Right-to-left shunt with hypoxemia in pulmonary hypertension**. BMC Cardiovascular Disorders, v. 31, p. 1-7, 2009.

WEAVER, J. H.; FREDERIKSE, H. P. R. **Crc handbook of chemistry and physics**. Boca Raton, FL: CRC Press, 1977.

WEISSLEDER, R. *et al.* **COVID-19 diagnostics in context**. Science translational medicine, v. 12, n. 546, 2020.