

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA



ANDRÉ LEITE WANDERLEY

The image shows a large, light gray watermark of the coat of arms of the University of Pernambuco. It features three flames at the top, a central shield with a lion and a cross, and a banner at the bottom with the motto 'VIRTUS IMPAVIDA'.

SOBRE A DINÂMICA DO SISTEMA  
CARDIOVASCULAR

RECIFE, SETEMBRO DE 2005.

**ANDRÉ LEITE WANDERLEY**

**SOBRE A DINÂMICA DO SISTEMA  
CARDIOVASCULAR**

**Dissertação** submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do grau de **Mestre em Engenharia Elétrica**

**ORIENTADOR: PROF. FERNANDO MENEZES CAMPELLO DE SOUZA, PH.D.**

Recife, Setembro de 2005.

©André Leite Wanderley, 2005

**Wanderley, André Leite**  
**Sobre a dinâmica do sistema cardiovascular /**  
**André Leite Wanderley. – Recife : O Autor, 2005.**  
**66 folhas : il., fig., tab.**

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal**  
**de Pernambuco. CTG. Engenharia Elétrica, 2005.**

**Inclui bibliografia.**

**1. Engenharia elétrica – Modelagem de sistemas.**  
**2. Sistema cardiovascular – Modelos matemáticos –**  
**Dinâmica não-linear – Modelos estatísticos. I. Título.**

<b>621.3:004.414.23</b>	<b>CDU (2.ed.)</b>	<b>UFPE</b>
<b>620.001 1</b>	<b>CDD (22.ed.)</b>	<b>BC2006-338</b>



Universidade Federal de Pernambuco

Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

PARECER DA COMISSÃO EXAMINADORA DE DEFESA DE  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO DE

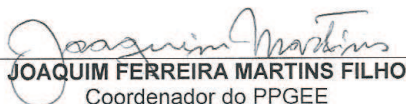
**ANDRÉ LEITE WANDERLEY**

TÍTULO

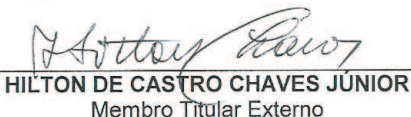
**“SOBRE A DINÂMICA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR”**

A comissão examinadora composta pelos professores: FERNANDO MENEZES CAMPELLO DE SOUZA, DES/UFPE, HÉLIO MAGALHÃES DE OLIVEIRA, DES/UFPE, HILTON DE CASTRO CHAVES JÚNIOR, DMC/UFPE e EDUARDO MOACYR KRIEGER, INCOR/USP, sob a presidência do primeiro, consideram o candidato **André Leite Wanderley APROVADO.**

Recife, 30 de setembro de 2005.

  
JOAQUIM FERREIRA MARTINS FILHO  
Coordenador do PPGE

  
FERNANDO MENEZES CAMPELLO DE SOUZA  
Orientador e Titular Interno

  
HILTON DE CASTRO CHAVES JÚNIOR  
Membro Titular Externo

  
HÉLIO MAGALHÃES DE OLIVEIRA  
Membro Titular Interno

  
EDUARDO MOACYR KRIEGER  
Membro Titular Externo

Ao meu irmão,  
**Alexandre**  
*in memoriam*

# AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas foram deveras importante nesses anos de mestrado, de modo que gostaria de expressar meu sincero agradecimento:

A minha Família, pelo apoio e incentivo constante.

Ao Prof. Fernando Menezes Campello de Souza, orientador da dissertação, pela sua dedicação a seus alunos.

Aos amigos da Eng. Elétrica e Eng. de Produção: Emery Lins, Eric Arantes, Elton Bandeira, Eric Bouton, Marcos Müller, Anelle Valença e Márcio Lima, Alane Alves, Diogo Carvalho, Pedro Leon, Luis H. de Santana, Alessandra Berenguer, Joel de Jesus, Julio Jansen, Gertrudes Nadler e Luciano Nadler, que fizeram da convivência na sala 402 tão agradável e estimulante.

A Luciano Drager e a Patrícia Lessa, pesquisadores do InCor/SP, que forneceram dados para estimação de parâmetros do sistema cardiovascular, além de receber o autor no InCor durante uma semana.

Ao Prof. Hilton Chaves, pelos ensinamentos sobre a medicina, em particular sobre o sistema cardiovascular e hipertensão.

À Leda Clair, que muito ajudou na adequação desta dissertação às normas da ABNT.

Finalmente, gostaria de agradecer a CAPES e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.

*Universidade Federal de Pernambuco*

*30 de Setembro de 2005*

A. L. W.

*Sans les mathématiques on ne pénètre point au fond de la philosophie. Sans la philosophie on ne pénètre point au fond des mathématiques. Sans les deux on ne pénètre au fond de rien.*

— **Leibniz**

Resumo da Dissertação apresentada à UFPE como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Elétrica

## **SOBRE A DINÂMICA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR**

**André Leite Wanderley**

Setembro/2005

**Orientador:** Prof. Fernando Menezes Campello de Souza, Ph.D.

**Área de Concentração:** Sistemas

**Palavras-chaves:** sistema cardiovascular, complacência, hipertrofia ventricular esquerda, arritmias, engenharia cardiovascular, parâmetros cardiovasculares.

**Número de páginas:** 66

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



Abstract of Dissertation presented to UFPE as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Electrical Engineering

## ON THE DYNAMICS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

André Leite Wanderley

September/2005

**Supervisor:** Prof. Fernando Menezes Campello de Souza, Ph.D.

**Area of Concentration:** Systems

**Keywords:** Cardiovascular systems, complacency, left ventricular hypertrophy, arrhythmias, cardiovascular engineering, cardiovascular parameters.

**Number of pages:** 66

The cardiovascular systems dynamics is studied under the point of view of systems dynamics. The basic elements of the cardiovascular system physiology are presented, from the viewpoint of the autonomic control, with the introduction of conditioning parameters of this control, taking simplicity as a paradigm. The arterial bed is represented by an ordinary first order differential equation (two-element Windkessel model), from which the parameters were obtained. The basic philosophy guiding the model development was the elaboration of diagnostic support procedures for the disorders of the cardiovascular system which could make use of simple and commonplace medical tests, like blood pressure and heart rate office measures. The intention was to increase the potential of those tests in the clinical setup. The echocardiography, the 24h-Hölder, the 24h ambulatory blood pressure monitoring, the biochemical laboratory tests, amongst other exams, were used either as golden standards or as markers of the several disorders, such as left ventricular hypertrophy, diabetes and arrhythmias. The results were vindicated through a database with 3,035 (three thousand and thirty five) individuals.

# LISTA DE FIGURAS

2.1	Esquema anatômico do coração. . . . .	19
2.2	Sistema de condução de estímulos do coração. . . . .	20
2.3	À direita uma ilustração de um eletrocardiograma mostrando as ondas P, Q, R, S e T; e, à esquerda, dados reais de um eletrocardiograma de uma pessoa sadia. . . . .	21
2.4	Os eventos do ciclo cardíaco. . . . .	22
2.5	Representação esquemática da circulação do sangue. . . . .	23
2.6	Contorno da curva de pressão arterial. . . . .	28
2.7	Fluxo sanguíneo como uma função da pressão arterial. . . . .	29
2.8	(a) Fluxo sanguíneo em função da deficiência de $O_2$ no sangue. (b) Fluxo sanguíneo em função do metabolismo. . . . .	30
2.9	Arco barorreflexo, esquema da regulação da pressão arterial ( <i>cf.</i> seção 2.5.2). . . . .	34
3.1	A construção de modelos . . . . .	36
3.2	Ilustração de um trecho de vaso complacente. . . . .	38
3.3	Modelo de Windkessel de 2 elementos. . . . .	38
3.4	Contorno da curva de pressão arterial. . . . .	40
3.5	Relação entre a média calculada e a média estimada no modelo de <i>Windkessel</i> . . . . .	40
3.6	Contorno da curva de pressão arterial. . . . .	42
3.7	Relação entre a média calculada e a média estimada no ajuste triangular. . . . .	43
3.8	Contorno da curva de pressão arterial e ajuste polinomial. . . . .	43
3.9	Relação entre a média calculada e a média estimada no ajuste polinomial. . . . .	45
3.10	Esboço da variedade $M$ . . . . .	49
3.11	Ilustração da dinâmica para valores diferentes de $a$ . . . . .	51
4.1	Influência do peso no $-\log \alpha_\Delta$ . . . . .	56
4.2	Influência do IMC no $-\log \alpha_\Delta$ . . . . .	56

# LISTA DE TABELAS

3.1	Resultado da estimação do parâmetro $n$ . . . . .	45
3.2	Resultado da estimação do parâmetro $n$ em um exame de MAPA-24h. . . . .	45
4.1	Estatística descritiva dos parâmetros. . . . .	54
4.2	Influência do sexo nos parâmetros. . . . .	54
4.3	Influência da idade nos parâmetros. . . . .	55
4.4	Influência do Peso nos parâmetros. . . . .	55
4.5	Influência da relação cintura quadril nos parâmetros. . . . .	57
5.1	Relação entre os parâmetros e o sistema cardiovascular. . . . .	61

# SUMÁRIO

<b>I</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>1.1</b>	<b>Os Tipos de modelos</b>	<b>13</b>
<b>1.2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>15</b>
<b>1.3</b>	<b>A Metodologia</b>	<b>16</b>
<b>1.4</b>	<b>Organização da dissertação</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>FISIOLOGIA DO SISTEMA CARDIVASCULAR</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>O coração</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>A circulação do sangue</b>	<b>22</b>
2.2.1	A Mecânica da Circulação	24
2.2.2	O Efeito da Pressão Sanguínea e da Resistência do Vaso no Fluxo Sanguíneo	27
2.2.3	A dinâmica da pressão nas artérias	28
<b>2.3</b>	<b>Os mecanismos de controle a curto prazo do SCV</b>	<b>28</b>
<b>2.4</b>	<b>A auto-regulação</b>	<b>29</b>
<b>2.5</b>	<b>Controle do sistema cardiovascular pelo SNA</b>	<b>31</b>
2.5.1	Sistema nervoso autônomo	31
2.5.2	O controle nervoso do coração	31
2.5.3	O controle nervoso do leito arterial	32
2.5.4	O barorreflexo	32
<b>3</b>	<b>MODELOS MATEMÁTICOS</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Modelo do leito arterial – modelo de <i>Windkessel</i></b>	<b>37</b>
<b>3.2</b>	<b>Modelos <i>top down</i> da dinâmica da pressão arterial</b>	<b>41</b>
3.2.1	Ajuste triangular	42
3.2.2	Ajuste polinomial	43
<b>3.3</b>	<b>O batimento cardíaco e a equação de Van der Pol</b>	<b>46</b>
<b>3.4</b>	<b>O modelo de Zeeman para a fibra cardíaca</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>OS PARÂMETROS DO SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>A amostra</b>	<b>52</b>
<b>4.2</b>	<b>A estatística descritiva dos parâmetros</b>	<b>53</b>

<b>4.3 A influência dos fatores antropológicos e antropométricos</b>	<b>54</b>
4.3.1 A influência do sexo	54
4.3.2 A influência da idade	54
4.3.3 A influência do peso	55
4.3.4 A influência do índice de massa corpórea	56
4.3.5 A influência da relação cintura quadril	57
<b>4.4 A reprodutibilidade dos parâmetros</b>	<b>57</b>
<b>4.5 Os parâmetros e a hipertensão</b>	<b>57</b>
<b>4.6 Os parâmetros e a série bioquímica</b>	<b>58</b>
<b>4.7 Os parâmetros e a hipertrofia ventricular esquerda</b>	<b>59</b>
<b>4.8 Os parâmetros e as arritmias</b>	<b>59</b>
<b>4.9 Os parâmetros e o barorreflexo</b>	<b>60</b>
<b>4.10 Comentários finais</b>	<b>60</b>
<b>5 CONCLUSÕES</b>	<b>61</b>
<b>5.1 Sugestões para futuros estudos</b>	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>63</b>

# CAPÍTULO I

## INTRODUÇÃO

A matemática vem desempenhando um papel cada vez mais importante nas mais diversas áreas do conhecimento, inclusive a medicina. Isso é verdade não apenas no que concerne à existência de novos equipamentos de vários tipos, mas também no que diz respeito ao desenvolvimento de modelos matemáticos que permitem a maior compreensão de fenômenos médicos, permitindo diagnósticos, prognósticos e tratamentos simultaneamente mais eficientes e eficazes [1].

O sistema cardiovascular vem recebendo uma atenção crescente, pois as doenças do sistema cardiovascular foram as causas de mais de 16 milhões de mortes no mundo, em 2002 [2]. No Brasil, esse número ultrapassou 250 mil [2]. Mais de 300 fatores de risco foram associados com as disfunções do sistema cardiovascular. Os principais fatores de risco satisfazem a três critérios: uma alta prevalência em muitas populações; impacto independente no risco da doença cardíaca; e o tratamento e controle destes fatores resulta numa diminuição do risco.

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

O estudo da dinâmica do sistema cardiovascular possui numerosos interesses em fisiologia, patologia (diagnóstico e prognóstico) e farmacologia [3]:

- ▷ Pesquisa de índices preditivos de morte súbita;
- ▷ Acompanhamento de pós infarto;

- ▷ Acompanhamento de neuropatias;
- ▷ Acompanhamento de *performance* ao esforço em atletas;
- ▷ Acompanhamento da readaptação ao esforço em transplantados cardíacos;
- ▷ Acompanhamento de pacientes hipertensos;
- ▷ Estudos farmacológicos de drogas inibitórias ou miméticas do sistema nervoso autônomo;
- ▷ Acompanhamento da variabilidade dia-noite. As variabilidades do sistema cardiovascular mudam durante o ciclo dia-noite. O período de despertar matinal seria uma fase crítica em certas patologias cardíacas.
- ▷ Acompanhamento durante o sono. Sabe-se que se produz grandes mudanças de variabilidade durante as diferentes fases do sono.

Num trabalho de natureza interdisciplinar, como o desta dissertação, é mister dizer-se algo sobre as epistemologias envolvidas. Uma, a tipicamente adotada pelo engenheiro de sistemas, pela sua própria formação cartesiana, é a hipotético-dedutiva. A outra, a teleológico-finalista, é mais consentânea com a formação dos pesquisadores da área biológica (*cf.* [4]).

## **I.1 Os Tipos de modelos**

Uma classificação básica dos modelos busca caracterizá-los entre os do tipo *bottom up* e os do tipo *top down*. Algumas sutilezas epistemológicas estão envolvidas. Os modelos *bottom up* têm uma natureza mais hipotético-dedutiva. Parte-se das relações hipotetizadas entre as variáveis dos subsistemas e em seguida esses subsistemas são interligados (concatenação). Obtém-se então o modelo global; o modelo do sistema como um todo. Visto que, como disse Aristóteles, “*o todo é maior do que a soma das suas partes*”, o tratamento matemático do modelo leva a resultados. A palavra resultados, aqui, deve ser entendida como resultados lógicos; decorrentes de silogismos que trabalham com as premissas básicas. São resultados que, por serem, e para serem, de natureza hipotético-dedutiva, devem, necessariamente, não envolver análise de dados. Eles constituem o segmento da dedução do ciclo científico como um todo, no paradigma filosófico de Charles Sanders Peirce.

Mais detalhes da filosofia de Peirce podem ser encontrados em [5]. De forma resumida, o paradigma epistemológico de Peirce envolve três fases:

- ▷ **Abdução** — Trata-se de um silogismo onde uma das premissas é apenas provável. Abduz-se a “realidade” do jeito como ela é vista, percebida, com qualquer que seja o instrumento que se dispõe. É a partir desta abdução que são escritos os axiomas, ou postulados. É um primeiro contato com as coisas; com a “realidade”;
- ▷ **Dedução** — Esta fase caracteriza a espinha dorsal do método científico. É nela que são demonstradas as primeiras proposições e lemas, e em seguida os teoremas e corolários. Chega-se então aos resultados, que embora estejam “embutidos”, logicamente, nos axiomas (postulados), são aqui tornados explícitos. Desvenda-se então aspectos invisíveis, imperceptíveis, e insuspeitados, da “realidade”. Há um enorme ganho epistemológico. A famosa fórmula  $e = mc^2$ , obtida por Albert Einstein, não foi um resultado experimental; empírico. É um resultado dito teórico; um teorema. E foi verificado por experimentos posteriores (bomba atômica, reatores nucleares, etc.). O resultado diz que é possível transformar massa em energia;
- ▷ **Indução** — Esta é a fase de verificação, ou vindicação, da teoria. Trata-se de observar se os resultados (hipotético-dedutivos) são condizentes com o que se pode observar no “mundo real” (tenha-se em mente que essa observação nunca poderia ser feita antes dos resultados hipotéticos-dedutivos, pois os aspectos desvendados estavam embutidos, imersos, e eram imperceptíveis e insuspeitados; são os teoremas que indicam como devem ser feitos os experimentos; não se poderia saber qual experimento realizar; não haveria nada a ser vindicado). Aqui a estatística desempenha um papel fundamental. A indução permite a correção, se os teoremas não estiverem em bom acordo com os experimentos feitos segundo os resultados ditos teóricos (como disse Immanuel Kant, “*Nada é mais prático do que uma boa teoria*”). Volta-se então à abdução, já com um olhar mais apurado, mais crítico, e continua-se no ciclo.

Se os resultados do experimento (e aqui a palavra “resultados” tem uma outra semântica; é a tônica empírica, experimentalista, fundamental, *sine qua non*, para o fechamento do ciclo da ciência) refletirem o que os teoremas disseram antes, consolida-se a teoria, que pode ser usada então, posteriormente, numa nova fase de abdução, para que possa haver progresso científico. É aqui que aparece nitidamente a possibilidade de refutação, de que fala Popper, necessária ao conceito de ciência.

O conhecimento, para ser de base científica, é, necessariamente, provisório; é o paradigma popperiano moderno da ciência. Até mesmo do ponto de vista puramente lógico, nenhum



sistema de axiomas é completo, no sentido de poder explicar tudo (demonstrar todos os possíveis teoremas), e, ao mesmo tempo, consistente. Em palavras simples, esse resultado (no sentido hipotético-dedutivo), devido ao matemático e lógico austríaco Kurt Gödel, mostra que se um sistema de axiomas é internamente consistente, então ele é necessariamente incompleto; e se for completo, é necessariamente inconsistente. Este famoso teorema de Gödel foi a resposta a um dos 23 problemas lançados pelo matemático alemão David Hilbert, em 1900, num colóquio internacional em Paris. Hilbert acreditava que era possível um sistema completo e consistente.

Os modelos **bottom up** permitem que se chegue a uma visão da estrutura interna do sistema; possibilitam, por assim dizer, uma “dissecação” do sistema.

Os modelos **top down** são mais de natureza “caixa preta”; não se sabe o que está dentro do sistema. Ele é visto apenas pelas relações (matemáticas) entre as suas entradas e as suas saídas. Podem ser obtidos tanto teoricamente como por intermédio de análises estatísticas. Neste último caso, a natureza é bem menos hipotético-dedutiva e muito mais empírica.

É interessante trabalhar-se nas duas vias, principalmente quando se está trabalhando em sistemas complexos, como os biológicos, mormente o sistema cardiovascular. Ter-se-á então um encontro de epistemologias. Isto requer um certo ajuste de linguagens e de estrutura de argumentação e apresentação dos estudos.

O ciclo de Peirce está sempre sendo trafegado pelos pesquisadores. Como a fase de indução não pára, chega-se, mais cedo ou mais tarde, a uma discrepância entre os resultados ditos teóricos (teoremas) e os resultados de experimentos (empíricos). Continua-se então, no ciclo, passando-se à abdução, novos postulados (muitas vezes pequenas correções dos antigos, ou mudanças radicais), novas deduções, etc.

## 1.2 Objetivos

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

### 1.3 A Metodologia

A escolha dos modelos matemáticos usados pautou-se pelo princípio da parsimônia no uso de variáveis e parâmetros, no paradigma de William de Ockham (a “lâmina de Ockham”, ou Occam), que estabelece<sup>1</sup>:

*“non sunt multiplicanda entia praeter necessitatem.”*

Os modelos dinâmicos (equações diferenciais) e os polinômios a partir dos quais foram obtidos os parâmetros do sistema cardiovascular são os mais simples possíveis.

O conhecimento existente sobre o sistema cardiovascular serviu de base para a abdução que levou aos modelos matemáticos. Tem-se então um racional para os parâmetros. Do ponto de vista experimental, o estudo tem um caráter observacional. Várias amostras foram usadas, compondo uma única base de dados. Nenhuma das amostras foi projetada tendo em vista um teste de hipótese específico, ou uma condição (estado) de saúde específica. Na fase de indução mostra-se que os parâmetros propostos são capazes, além de permitir uma melhor visão do SCV, de servir de apoio ao diagnóstico de diversas disfunções do sistema cardiovascular. Eles funcionam como um denominador comum para uma série de situações. Nessa vindicação, foram usadas técnicas estatísticas como testes de hipóteses (*t* de Student, Mann-Whitney), análise de variância.

A metodologia, portanto, foi um estudo dos aspectos do sistema cardiovascular que dizem respeito à sua dinâmica, a escolha de modelos matemáticos (teóricos), variando entre *bottom up* e *top down*, a obtenção de parâmetros a partir destes modelos, e as indicações de como esses parâmetros podem ser indicativos, ou marcadores, de certas disfunções do sistema cardiovascular. A influência de fatores antropológicos e antropométricos foi também estudada, do ponto de vista estatístico, para que se tivesse um quadro mais completo.

Mostrou-se que os parâmetros obtidos, tanto a partir de medidas de consultório (pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca), como a partir da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas, são reprodutíveis. As pressões e frequência cardíaca de consultório não são reprodutíveis, mas os parâmetros obtidos por intermédio delas o são. Esta é uma das vantagens de se usar parâmetros ao invés de variáveis, no apoio ao diagnóstico médico [6].

---

<sup>1</sup> “As entidades não devem ser multiplicadas sem necessidade.”

A abordagem encerra, pois, uma agenda de encontros de epistemologias, que traz no seu bojo as dificuldades não apenas inerentes à complexidade do sistema e das questões estudadas, mas as devidas às diferenças naturais de linguagem, ferramentas e enfoque da engenharia e da medicina. Um dos objetivos foi catalizar a interdisciplinaridade, que, acredita-se, seja útil para todos os que aceitam os desafios de estudar o sistema cardiovascular.

#### **I.4 Organização da dissertação**

A dissertação está dividida da seguinte maneira.

No capítulo 2, apresenta-se uma revisão da fisiologia do sistema cardiovascular e de seus mecanismos de controle, sobretudo a influência do sistema nervoso autonômico.

No capítulo 3, alguns elementos do sistema cardiovascular são modelados matematicamente. Parâmetros elaborados a partir dos modelos são apresentados.

No capítulo 4, avalia-se, pela estatística, as relações dos parâmetros criados no capítulo anterior com as disfunções do sistema cardiovascular.

No capítulo 5, por fim, apresentam-se algumas conclusões e sugestões para trabalhos futuros.

## CAPÍTULO 2

# FISIOLOGIA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

*Life is a dynamic equilibrium in a polyphasic system*

— Hopkins

**E**STE capítulo é uma revisão dos conhecimentos sobre a fisiologia do sistemas cardiovascular (SCV) e sua regulação pelo sistema nervoso autônomo (SNA). As principais referências são [7, 8, 9, 10, 11].

O sistema cardiovascular (SCV) ou circulatório é uma ampla rede de tubos complacentes de vários tipos e calibres, que atende a todas as partes do corpo. Dentro desses tubos flui o sangue, impulsionado pelas contrações rítmicas do coração.

O principal objetivo do SCV é o fornecimento de oxigênio ( $O_2$ ) e nutrientes aos diferentes tecidos do organismo. Neste empreendimento, os seguintes órgãos<sup>1</sup> são essenciais:

- ▷ O **sangue** – meio de transporte de  $O_2$ , nutrientes, resíduos metabólicos, etc.;
- ▷ O **leito vascular** – sistema de tubos complacentes responsável pela condução do sangue;
- ▷ O **coração** – bomba pulsátil responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo nos vasos.

Além de transporte de  $O_2$  e nutrientes entre as diversas partes do corpo, o SCV é também responsável por: transporte de resíduos metabólicos, transporte de hormônios, intercâmbio de materiais, distribuição de mecanismos de defesa, coagulação sanguínea, transporte de calor.

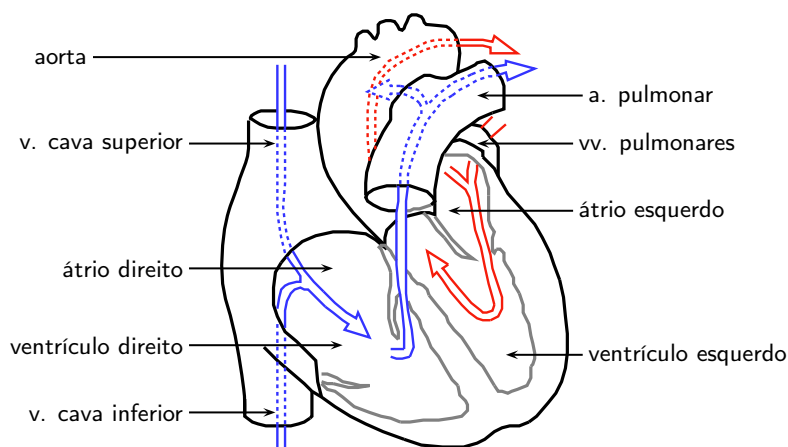
---

<sup>1</sup>Parte de um organismo, composta por elementos celulares que interagem fisiologicamente, e que desempenha uma ou mais funções específicas.

Discute-se agora cada um destes elementos e suas ligações com o SNA na regulação da homeostase<sup>2</sup>.

## 2.1 O coração

O coração é um órgão formado por um músculo oco, o miocárdio<sup>3</sup>, que se localiza no meio da caixa torácica, sob o osso esterno, ligeiramente deslocado para a esquerda. Em uma pessoa adulta, tem o tamanho aproximado de um punho fechado e pesa cerca de 400 gramas. Ele é dividido em quatro cavidades: átrio e ventrículo direitos, que recebem o sangue pobre em  $O_2$  e o impulsiona em direção aos pulmões; e átrio e ventrículo esquerdos, que recebem o sangue rico em  $O_2$  proveniente dos pulmões e o bombeia, através da aorta, em alta pressão, para todo o corpo. Não existe comunicação direta entre o lado direito e o esquerdo. Um esboço do coração é apresentado na Figura 2.1.



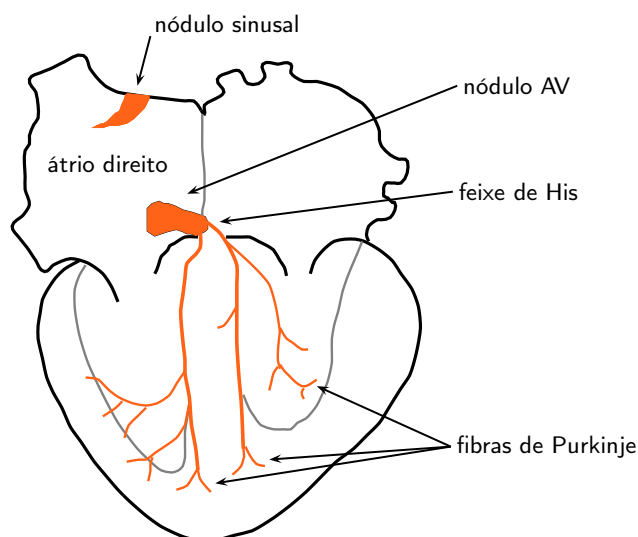
**Figura 2.1:** Esquema anatômico do coração.

O coração possui um sistema especializado para a geração e transmissão de impulsos elétricos rítmicos que causam contrações do miocárdio (*cf.* Figura 2.2, p. 20). O principal elemento desse sistema é o **nódulo sinoatrial**, chamado também **nó ou nódulo sinusal**, que é o responsável pela geração dos impulsos rítmicos; é um oscilador natural que gera um sinal *quasi*-periódico com uma frequência média de 72 bpm (1,2 Hz). O nó sinusal localiza-se perto da junção entre o átrio direito e a veia cava superior (*cf.* Figura 2.2) e é constituído por um aglomerado de células musculares especializadas.

<sup>2</sup>Estado de equilíbrio das diversas funções e composições químicas do corpo, *e.g.*, temperatura, pressão arterial.

<sup>3</sup>Do grego, músculo cardíaco.

Outros elementos desse sistema são o nó atrioventricular (nó AV) e o sistema de Purkinje, que formam o sistema de condução propriamente dito, pois embora o impulso possa percorrer perfeitamente todas as fibras musculares, este sistema transmite os impulsos elétricos com uma velocidade aproximadamente 6 vezes maior do que o músculo cardíaco normal [7].



**Figura 2.2:** Sistema de condução de estímulos do coração.

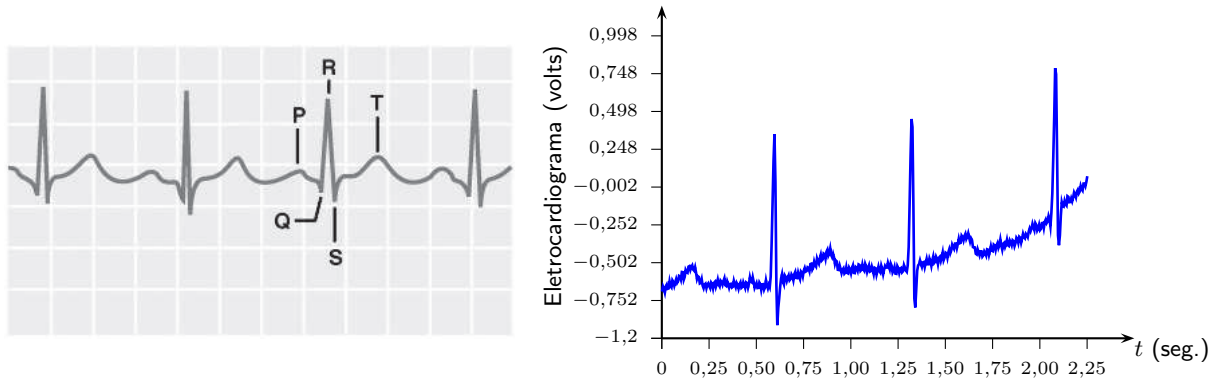
Note-se que, na ausência de impulsos do nó sinusal (oscilador principal), o nó atrioventricular continua oscilando, contudo a uma frequência menor (40 – 60 bpm); e na ausência dos dois osciladores anteriores, o sistema de Purkinje também funciona como um oscilador gerando impulsos rítmicos a uma frequência de 20 bpm [7, 12, 13, 14]. No funcionamento normal, acontece um **encarrilhamento de frequência**<sup>4</sup>, onde a frequência do nó sinusal é imposta aos outros dois osciladores [7, 15].

Após a geração do impulso no nóculo sinusal, este gera uma contração do átrios e é transmitido pelas paredes do átrio direito, por feixes de fibras especializadas chamadas *vias internodais*, a uma velocidade  $\approx 0,5 \text{ m/s}$  até atingir o nóculo atrioventricular. O impulso elétrico é então retransmitido para todo o coração pelo feixe de His e fibras de Purkinje, resultando em uma contração dos ventrículos. A velocidade de condução no sistema de Purkinje é de 1 a 4  $\text{m/s}$ . Este retardo na transmissão do impulso nos átrios permite que os átrios esvaziem todo o seu conteúdo nos ventrículos [7, 12].

<sup>4</sup>Em inglês, *frequency entrainment*.

À medida que o impulso cardíaco se propaga pelos tecidos do coração, correntes elétricas disseminam-se pelos tecidos adjacentes e uma pequena proporção dessas correntes atingem a superfície do corpo. Para registrar esses sinais, eletrodos são colocados em lados opostos do coração de modo a registrar a diferença de potencial. Este sinal é conhecido como Eletrocardiograma (ECG). Um eletrocardiograma de uma pessoa saudável é apresentado na Figura 2.3, composto por uma onda P, um complexo QRS e uma onda T. O complexo QRS é formado por três ondas, a onda Q, a onda R e onda S.

A onda P é consequência de correntes geradas pela despolarização dos átrios antes da sua contração, e o complexo QRS é causado por correntes geradas na despolarização dos ventrículos antes da contração, *i.e.*, quando a onda de despolarização se propaga através dos ventrículos. A onda T é consequência da repolarização dos ventrículos.

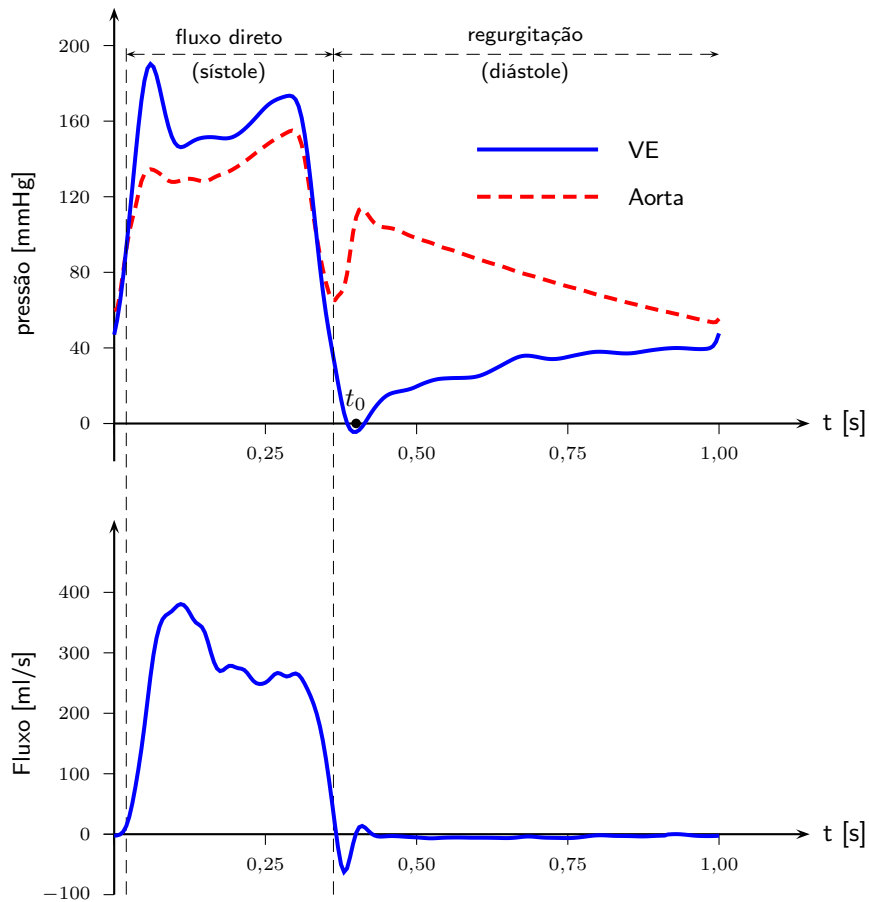


**Figura 2.3:** À direita uma ilustração de um eletrocardiograma mostrando as ondas P, Q, R, S e T; e, à esquerda, dados reais de um eletrocardiograma de uma pessoa sadia.

Um batimento cardíaco corresponde a uma contração, e a sucessão de eventos entre dois batimentos cardíacos é chamado de ciclo cardíaco. Usualmente o ciclo cardíaco é dividido da seguinte maneira:

1. Contração isovolumétrica;
2. Ejeção;
3. Relaxação isovolumétrica;
4. Enchimento.

As fases 1 e 2 determinam a sístole, as fases 3 e 4 a diástole. A Figura 2.4 ilustra os diferentes eventos do ciclo cardíaco. Cada ciclo é iniciado pela geração de um potencial de ação (pulso elétrico) no nódulo sinoatrial.



**Figura 2.4:** Os eventos do ciclo cardíaco.

O SNA pode influenciar o funcionamento do coração de diversas maneiras, estes mecanismos serão comentados na seção 2.3. A seguir estuda-se a fisiologia do leito vascular.

## 2.2 A circulação do sangue

A circulação sangüínea se divide em circulação sistêmica, também chamada de grande circulação ou circulação periférica, pois distribui e coleta o sangue na maioria dos órgãos com exceção do pulmão; e em circulação pulmonar, responsável em levar sangue do ventrículo direito (pobre em  $O_2$ ) para os pulmões e de volta para o átrio esquerdo (rico em  $O_2$ ).

Na Figura 2.5 apresenta-se um esboço do SCV. O leito vascular é classificado da seguinte maneira [7]:

**Artérias** – vasos com paredes resistentes que transportam o sangue em alta pressão;



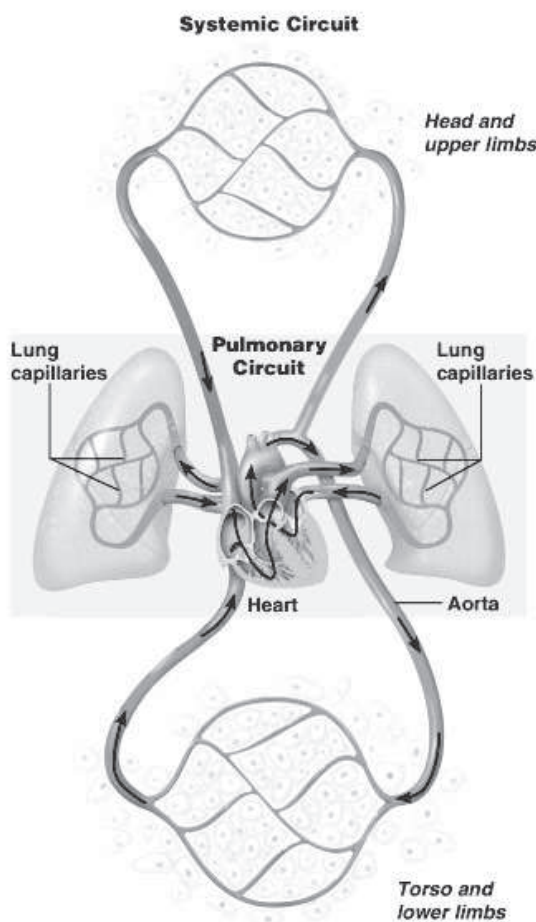
**Arteriolas** – últimas ramificações do sistema arterial. Possuem uma parede forte e mecanismos de regulação capazes de contrair alterando assim a luz do vaso;

**Esfíncteres pré-capilares** – estruturas musculares que contornam os capilares, permitindo sua abertura ou fechamento, constituído de fibras musculares lisas;

**Capilares** – redes delgadas e permeáveis, estabelecem a conexão entre sistema arterial e venoso. É nos capilares que acontece a troca de  $O_2 - CO_2$  e nutrientes;

**Vênulas** – coletam o sangue do vaso; coalescem gradualmente em veias progressivamente maiores;

**Veias** – condutos para o transporte do sangue dos tecidos para o coração. Ao contrário das artérias, a pressão nas veias é muito baixa. Atuam como reservatório de sangue.



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

**Figura 2.5:** Representação esquemática da circulação do sangue.

A fisiologia da circulação sanguínea humana pode ser dividida em dois processos distintos mas notavelmente harmonizados:

1. O bombeamento de sangue pelo coração, e
2. O transporte de sangue para todos os tecidos do corpo por intermédio do leito vascular (ou vasos sanguíneos).

O sangue supre todos os tecidos do corpo com as substâncias necessárias para a sobrevivência. É vital, pois, que o fornecimento do sangue seja amplo para as demandas dos tecidos.

### **2.2.1 A Mecânica da Circulação**

Examine-se, para um primeiro entendimento de como o sangue é transportado ao longo do corpo, três fatores que influenciam o modo como o sangue circula pelo sistema cardiovascular.

1. Fluxo sanguíneo;
2. Pressão Arterial;
3. Resistência periférica.

Usa-se aqui a expressão pressão sanguínea para incluir ambos os casos, a circulação arterial e a venosa. As veias não têm músculos, mas são atuadas por outros músculos do corpo, que as “espremem”, provocando um peristaltismo que ajuda a impelir o sangue venoso. A preocupação maior, naturalmente, é com a circulação arterial sistêmica. Neste caso, fala-se de pressão arterial.

O **fluxo sanguíneo** é a quantidade de sangue que se move, que se desloca, por uma área do corpo, ou por todo o sistema cardiovascular, num dado período de tempo. Embora o fluxo total de sangue seja determinado pelo débito cardíaco (a quantidade de sangue que o coração é capaz de bombear por minuto, o fluxo de sangue para áreas específicas do corpo pode variar num dado período de tempo. Os órgãos diferem quanto às suas necessidades, de um momento para o outro, e os vasos sanguíneos podem sofrer ou não constrição, por parte dos seus diversos mecanismos de controle, no intuito de regular o fluxo sanguíneo local para as diversas áreas, em resposta às necessidades imediatas do tecidos. O fluxo sanguíneo pode, conseqüentemente, aumentar em algumas regiões e diminuir em outras regiões, simultaneamente.

A **pressão sanguínea** é a força que o sangue exerce contra a parede de um vaso sanguíneo, dividida pela área deste. Devido à atividade cardíaca, a pressão é maior no trecho, de qualquer

artéria, que fica do lado do coração. Por um curto espaço de tempo, no final da sístole, há uma inversão. E, no período diastólico, o sangue arterial vai da artéria aorta para as coronárias; portanto, se aproximando do coração. Por causa do efeito da resistência periférica, que será discutida logo a seguir, a pressão dentro das artérias, ou de qualquer vaso sanguíneo, à medida que cresce a distância (em termos do comprimento do vaso; a integral de linha ao longo do vaso) do coração. Este gradiente de pressão faz com que o sangue se mova a partir do coração e então retorne a este, sempre se movendo de áreas de alta pressão para áreas de baixa pressão.

A **resistência periférica** é a oposição ao fluxo sanguíneo resultante do atrito que se desenvolve à medida que o sangue passa, numa corrente, pelos vasos sanguíneos. Três fatores afetam a resistência dos vasos:

1. A viscosidade do sangue;
2. O raio do vaso;
3. O comprimento do vaso.

A viscosidade do sangue é uma medida da sua “espessura” e é causada pela presença de proteína e elementos do plasma (a parte fluida do sangue). À medida que a viscosidade de um fluido cresce, sua velocidade de fluxo na passagem por um tubo decresce. A viscosidade do sangue em pessoas saudáveis, híginas, normalmente não se altera, mas certas condições, como, por exemplo, células sanguíneas demais ou de menos, pode modificá-la.

O controle do raio do vaso sanguíneo é o método principal para o controle do fluxo sanguíneo. Isto é realizado contraindo-se ou relaxando o músculo liso dentro das paredes dos vasos. Para se perceber melhor porque o raio tem um efeito tão pronunciado no fluxo sanguíneo, há que se explorar a relação física entre o sangue e a parede do vaso. Em contato direto com a parede do vaso, o sangue flui relativamente devagar por causa do atrito entre ele e o revestimento interno do vaso. O fluido no centro do vaso (ao redor do eixo), em contraste, flui mais livremente, pois não está “se esfregando” na parede. Quando se contrasta vasos de raio grande com vasos de raio pequeno, vê-se que, proporcionalmente, mais sangue está em contato com a parede nos vasos de raio menor, e portanto o fluxo sanguíneo é notadamente “freiado” nos vasos de raio pequeno.

O fluxo de um fluido ao longo de um tubo cilíndrico pode ser laminar ou turbulento. O primeiro é caracterizado por um perfil longitudinal de velocidade que exhibe uma frente de onda parabólica suave. O fluxo no centro do tubo, ao longo do seu eixo, tem a maior velocidade e o fluido em contato com as paredes, teoricamente, não se move. O fluxo turbulento

é caracterizado por um movimento desorganizado em muitas direções, apresentando muitos redemoinhos. A frente de onda torna-se um plano (fica “quadrada”). Um parâmetro adimensional, chamado número de Reynolds ( $R_e$ ), prediz se o fluxo, por um tubo cilíndrico, será laminar ou turbulento. Ele é dado por:

$$R_e = \frac{\bar{v}d\rho}{\eta}, \quad (2.1)$$

onde:

- ▷  $\bar{v}$  – velocidade média do fluido ( $cm/s$ , por exemplo);
- ▷  $d$  – diâmetro do tubo ( $cm$ );
- ▷  $\rho$  – densidade do fluido ( $g/cm^3$ );
- ▷  $\eta$  – viscosidade do fluido (Poise).

Sabe-se que [7, p. 183] se  $R_e$  exceder 200, o fluxo turbulento começa em pontos em que ocorrem bifurcações nos tubos. Se  $R_e$  exceder 2000, o fluxo será turbulento, mesmo em tubos suaves e retos.

A viscosidade do sangue é geralmente cerca de 0,03 Poise e a sua densidade é de cerca de 1,05 [16]. A velocidade média na aorta é cerca de 0,3  $m/s$ ; a velocidade média em um vaso capilar é cerca de  $10^{-3} m/s$  (1  $mm/s$ ) [7]. No sistema circulatório humano normal, os sítios primários em que ocorrem os fluxos turbulentos são o arco da aorta e a artéria pulmonar. Durante a rápida ejeção do sangue pelos ventrículos, a alta velocidade dele e o aumento transitório no diâmetro desses vasos contribuem para o aumento de  $R_e$  em vários milhares de unidades, provocando assim um fluxo turbulento. Nas grandes artérias,  $R_e$  normalmente alcança várias centenas de unidades em ramos principais, levando a algumas turbulências nestes ramos também. Certas condições cardiovasculares podem produzir fluxos turbulentos, os quais, por sua vez, aumentam o trabalho exigido e os gastos energéticos do coração.

A viscosidade representa a resistência ao fluxo devida ao atrito interno do fluido. Fluidos ditos newtonianos permanecem não afetados pela taxa de fluxo, enquanto os fluidos não newtonianos exibem uma viscosidade que é uma função das condições de fluxo. Visto que o sangue é, sob o ponto de vista mecânico, essencialmente uma suspensão de partículas (células sanguíneas) em um líquido aquoso (plasma), a viscosidade dele depende de vários fatores, a saber:

1. À medida que o fluxo decresce, a viscosidade cresce (isto é, o sangue é um fluido não newtoniano);

2. À medida que os hematócritos (percentual do volume sanguíneo composto de células vermelhas) crescem, a viscosidade aumenta;
3. Quando o sangue atinge arteríolas de cerca de 1 mm de diâmetro, as células sanguíneas, que têm a forma de lentilhas, parecem alinhar-se ao longo da direção do fluxo laminar, reduzindo, por conseguinte, a viscosidade;
4. Nos capilares, as células sanguíneas se espremem numa fila única, indiana, aumentando assim a viscosidade aparente.

Embora o comprimento do vaso não mude, em geral, numa pessoa saudável, qualquer aumento no seu comprimento provoca um correspondente decréscimo no fluxo. Este efeito é causado principalmente pelo atrito entre o sangue e a parede do vaso. Dados, por conseguinte, dois vasos de mesmo diâmetro, o vaso mais comprido terá uma resistência maior e portanto, *ceteris paribus*, um fluxo de sangue reduzido.

### 2.2.2 O Efeito da Pressão Sanguínea e da Resistência do Vaso no Fluxo Sanguíneo

O análogo da lei de Ohm para os circuitos hidráulicos<sup>5</sup> é:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}, \quad (2.2)$$

onde  $Q$  é o fluxo,  $\Delta P$  o gradiente de pressão e  $R$  a resistência.

A equação de Poiseuille descreve a relação entre pressão, raio e comprimento do vaso, viscosidade e o fluxo sanguíneo:

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta l}. \quad (2.3)$$

Nesta equação,  $\Delta P$  é a diferença de pressão entre as duas extremidades do vaso e representa a “força” propulsora por trás do fluxo de sangue. A viscosidade ( $\eta$ ) e o comprimento do vaso ( $l$ ) não são, tipicamente, alterados, num adulto sadio. Pode-se ver também, pela equação, que o fluxo sanguíneo é diretamente proporcional à quarta potência do raio do vaso ( $r^4$ ), o que significa que pequenas alterações no raio do vaso traduzem-se em grandes variações no fluxo sanguíneo. No corpo humano, a possibilidade de variação do raio dos vasos fornece um método extremamente efetivo e sensível para se controlar o fluxo de sangue. A resistência periférica é o fator mais importante no controle do fluxo de sangue, porque as circulações para órgãos individuais podem ser independentemente reguladas mesmo que a pressão sistêmica possa estar variando.

<sup>5</sup>Proposto por Jean Louis Poiseuille (1799 – 1869).

A lei de Poiseuille é baseada em três suposições que não são, a rigor, satisfeitas pelo fluxo sanguíneo: o fluxo não é inteiramente laminar em todas as partes da circulação; o sangue não é um fluido newtoniano, pois sua viscosidade varia com o fluxo; e o fluxo não é estacionário, mas sim pulsátil, no leito arterial.

### 2.2.3 A dinâmica da pressão nas artérias

Como o coração é uma bomba pulsátil, o sangue entra nas artérias de forma intermitente, a cada batimento cardíaco, produzindo pulsos de pressão no sistema arterial. A pressão máxima atingida durante um ciclo é chamada de *pressão sistólica* ( $P_s$ ); seu valor está em torno de 120 mm Hg; a pressão mínima é chamada de *pressão diastólica* ( $P_d$ ); cerca de 80 mm Hg. A diferença entre estas duas pressões é chamada de *pressão de pulso* ( $P_p$ ). A Figura 2.6 mostra três ciclos da pressão arterial de uma mulher de 27 anos de idade e índice de massa corpórea 23.<sup>6</sup>

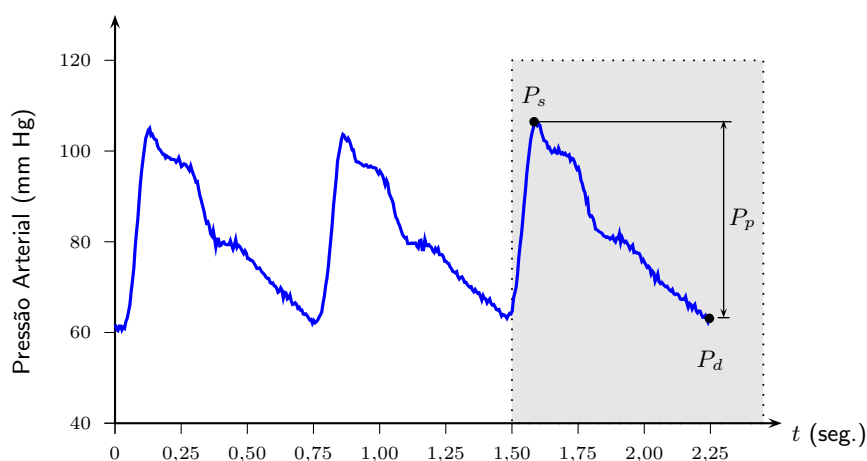


Figura 2.6: Contorno da curva de pressão arterial.

## 2.3 Os mecanismos de controle a curto prazo do SCV

O SCV é munido de um complexo sistema de controle do fluxo sanguíneo. Existem três mecanismos de controle que se destacam:

1. Controle local do fluxo sanguíneo, nos tecidos, determinados pelas necessidades metabólicas individuais (Auto-regulação);

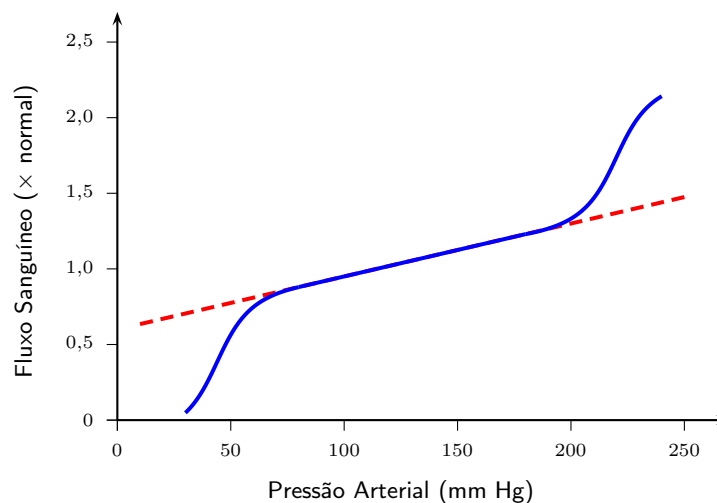
<sup>6</sup>Dados cedidos pelo Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Controle neural, pelo SNA simpático e parassimpático, controlando o fluxo cardíaco mediante controle da resistência periférica e atividade cardíaca;
3. Controle hormonal, no qual substâncias dissolvidas no sangue, tais como hormônios, ou outras substâncias, causam mudanças no fluxo sanguíneo, por ação sobre as paredes das artérias.

## 2.4 A auto-regulação

A *auto-regulação* é um mecanismo de controle local que age sobre o fluxo sanguíneo em um tecido como resposta ao metabolismo (principalmente o consumo de  $O_2$ ). Em tecidos onde o consumo de  $O_2$  é crítico, cérebro e coração, por exemplo, o fluxo local de sangue é superior ao requerido [7, 17, 18].

Em órgãos mortos, um aumento da pressão arterial produz um aumento linear do fluxo sanguíneo, sugerindo um modelo com resistência linear. Entretanto, no funcionamento normal, a pressão arterial pode variar em uma ampla faixa de valores na qual a variação do fluxo sanguíneo resultante é pequena (cf. Figura 2.7).

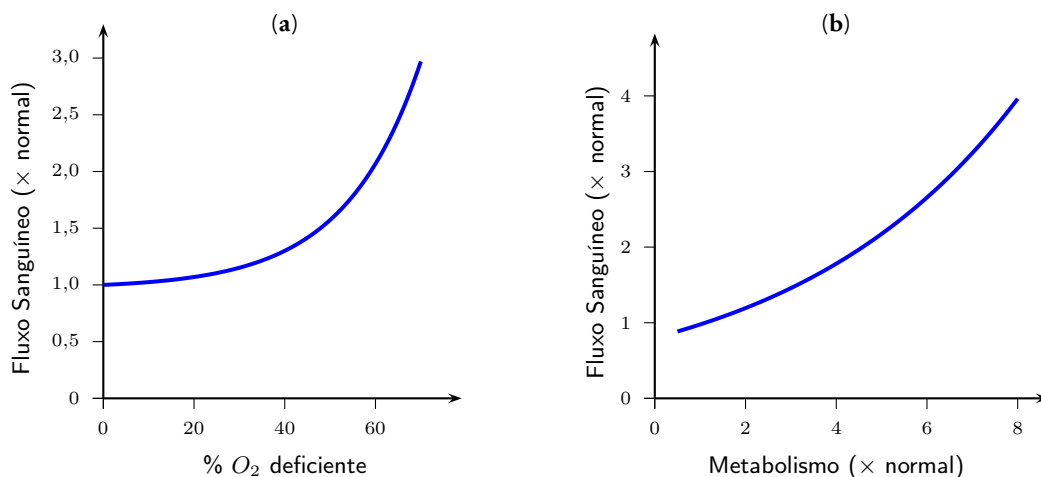


**Figura 2.7:** Fluxo sanguíneo como uma função da pressão arterial.

Sabe-se que o fluxo sanguíneo responde à demanda de  $O_2$ . Por exemplo, um aumento do metabolismo de 4 vezes, faz com que o fluxo duplique, como mostrado na Figura 2.8 (b). Analogamente, se a concentração de  $O_2$  no sangue diminuir<sup>7</sup>, o fluxo sanguíneo aumenta para compensar os baixos níveis de  $O_2$ . Por exemplo, uma redução para 25% do nível normal

<sup>7</sup>Devido a, e.g., anemia, intoxicação com monóxido de carbono, alta altitude.

de saturação de  $O_2$  provoca um aumento de aproximadamente 3 vezes no fluxo [17], cf. Figura 2.8 (a).



**Figura 2.8:** (a) Fluxo sanguíneo em função da deficiência de  $O_2$  no sangue, mantendo pressão arterial e metabolismo constante. (b) Fluxo sanguíneo em função do metabolismo, mantendo pressão arterial e  $O_2$  fixos e com valores normais [7, p. 200 e 201].

Embora o mecanismo de auto-regulação não esteja completamente entendido, existem evidências de que a resistência nos tecidos responda a alterações bioquímicas, tais como a concentração de  $H^+$ ,  $CO_2$ ,  $O_2$  e ácido lático. Note-se que cada tecido possui seu controle de fluxo. Nos rins, por exemplo, o controle do fluxo sanguíneo está muito mais ligado à concentração no sangue de sódio e produtos de desdobramento do metabolismo protéico do que da concentração de  $O_2$ . Já no cérebro, um mecanismo de controle do fluxo que se destaca, leva em consideração a concentração de  $CO_2$  e  $H^+$  no sangue.

Em comum a todos os mecanismos de controle da auto-regulação, estão os atuadores. As arteríolas, como foi visto, possuem paredes formadas por músculos e podem alterar seu diâmetro, mudando a resistência nos vasos arteriais e portanto o fluxo nos tecidos. Os esfíncteres pré-capilares, em uma escalar menor, também atuam na regulação do fluxo, abrindo ou fechando capilares, mudando assim a resistência equivalente da rede.



## 2.5 Controle do sistema cardiovascular pelo SNA

### 2.5.1 Sistema nervoso autônomo

O **sistema nervoso autônomo**, chamado também **vegetativo**, é a parte do sistema nervoso responsável pela regulação das funções internas do organismo: cardiovascular, pulmonar, renal, digestiva, entre outras, para garantir a homeostase <sup>8</sup> [7], um ritmo de base harmoniosa e para permitir uma adaptação do organismo a toda mudança deste ritmo de base. Esta regulação ocorre independente de toda vida consciente.

O sistema nervoso autônomo possui dois ramos: um ramo chamado **parassimpático** ou **vagal**, cujo mediador químico terminal<sup>9</sup> é a acetilcolina e um outro ramo chamado **simpático** cujo mediador químico terminal é a noradrenalina.

A transmissão do influxo nervoso no ramo simpático é mais lenta que no ramo parassimpático. Estes dois ramos possuem efeitos antagonistas, em geral, nos sistemas em que atuam; sobre o ritmo cardíaco, nitidamente, o parassimpático possui um efeito moderador enquanto que o simpático possui um efeito acelerador. No que concerne ao sistema cardiovascular, o objetivo do sistema nervoso autônomo é manter em todas as partes do corpo uma pressão adequada para a oxigenação dos tecidos.

O sistema nervoso autônomo atua, essencialmente, em duas partes do sistema cardiovascular para regular a pressão<sup>10</sup>: no coração e nos vasos. No que segue, apresenta-se a atuação do SNA nestes elementos.

### 2.5.2 O controle nervoso do coração

O sistema nervoso autônomo controla o automatismo cardíaco pelo intermédio do balanço simpático-parassimpático permitindo ao coração modular o seu ritmo.

Embora o coração possua seus próprios sistemas intrínsecos de controle (*e.g.*, Lei de Starling) a eficácia da ação cardíaca só é alcançada mediante os impulsos reguladores do sistema nervoso central, por intermédio do SNA simpático e vagal. A estimulação dos nervos parassimpáticos causa os seguintes efeitos sobre o coração (*cf.* Figura 2.9):

1. diminuição da frequência dos batimentos cardíacos (efeito cronotrópico negativo);

---

<sup>8</sup>Termo usado na teoria geral dos sistemas para descrever a ação de processos de realimentação negativa, visando a manutenção de um estado de equilíbrio.

<sup>9</sup>Ou neurotransmissor: substância química localizada nas terminações nervosas e liberadas pelo influxo nervoso.

<sup>10</sup>E portanto o fluxo.

2. diminuição na velocidade de condução dos impulsos por intermédio do nódulo AV (átrio-ventricular), aumentando o período de retardo entre a contração atrial e a ventricular (efeito dromotrópico negativo); e
3. diminuição da força de contração do músculo atrial (efeito inotrópico negativo).

A estimulação dos nervos simpáticos apresenta efeitos opostos sobre o coração (*cf.* Figura 2.9):

1. aumento da frequência cardíaca (efeito cronotrópico positivo);
2. aumento na velocidade de condução dos impulsos por intermédio do nódulo AV (átrio-ventricular), aumentando o período de retardo entre a contração atrial e a ventricular (efeito dromotrópico positivo);
3. aumento da força de contração (efeito inotrópico positivo); e
4. aumento do fluxo sanguíneo através dos vasos coronários visando a suprir o aumento da nutrição do músculo cardíaco.

Todos esses efeitos podem ser resumidos, dizendo-se que a estimulação vagal diminui as atividades do coração, enquanto a simpática aumenta a atividade cardíaca como bomba, algumas vezes aumentando a capacidade de bombear sangue em até 100%. Note-se que uma estimulação simpática é sempre acompanhada de uma inibição vagal, e *vice-versa*.

### 2.5.3 O controle nervoso do leito arterial

Nos vasos, o efeito mais importante do sistema nervoso autônomo é a vasoconstrição (ativa) pelo ramo simpático. Alterando o diâmetro e a rigidez dos vasos (principalmente nas arteríolas), o sistema nervoso autônomo aumenta a pressão arterial; reciprocamente, uma inibição simpática provoca um relaxamento (vasodilatação passiva) dos vasos [7, 11].

A maior parte dos vasos está, no repouso, em um estado de tensão média, este nível de tensão é chamado de *tonus muscular*. A deservação provoca uma dilatação parcial dos vasos<sup>11</sup>.

### 2.5.4 O barorreflexo

A malha do baroreceptor é um mecanismo de realimentação do SCV que usa o SNA para ajustar a atividade cardíaca e a pressão venosa de maneira a manter a pressão arterial em um

---

<sup>11</sup>A deservação provoca uma perda de tonus nos vasos e, pela ação da pressão sanguínea arterial, ocorre um dilatação

determinado nível.

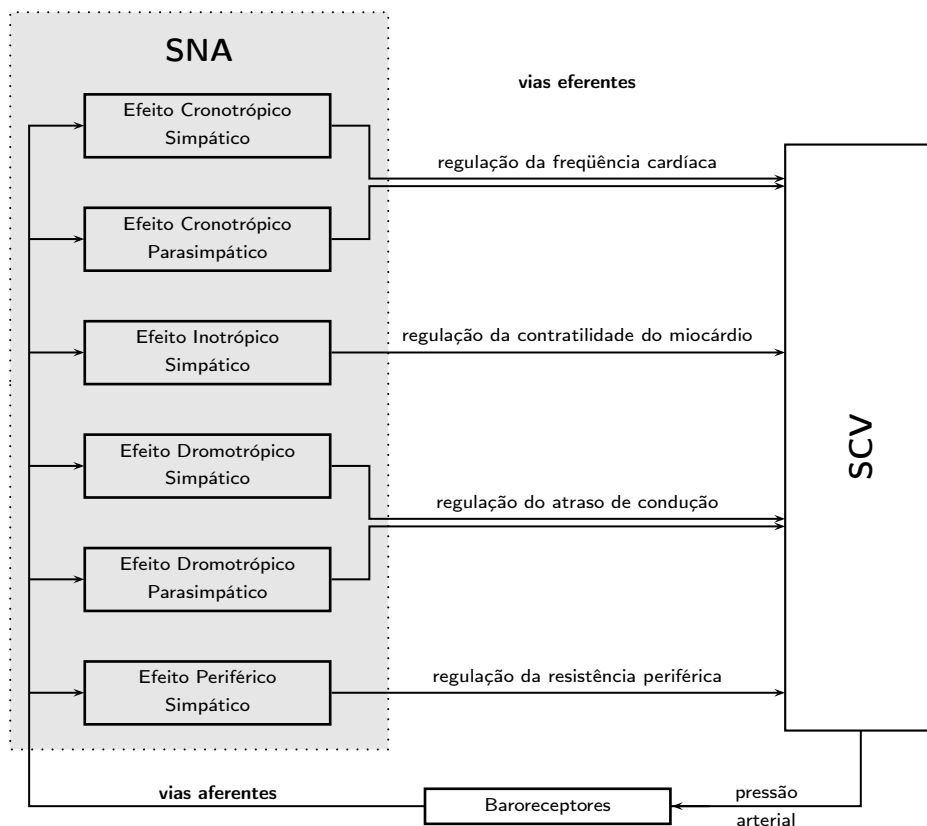
O mecanismo neural mais importante para o controle do débito cardíaco é o *reflexo barorreceptor* ou *barorreflexo* [17]. Este reflexo é iniciado por receptores de pressão, chamados pressorreceptores ou barorreceptores; os principais estão localizados nas paredes dos seios carótídeos e no arco da aorta. Uma elevação da pressão arterial é detectada e provoca um aumento na frequência de pulsos gerados pelo baroreceptor para o sistema nervoso central. Um sinal é então realimentado através do SNA para o SCV, permitindo a regulação da pressão arterial.

O barorreflexo, por exemplo, ocorre quando uma pessoa levanta-se após passar um tempo deitado. Imediatamente ao levantar-se, a pressão arterial na parte superior do corpo diminui, devido ao efeito da gravidade, podendo provocar tontura ou perda de consciência. A diminuição da pressão arterial nos barorreceptores provoca um reflexo imediato, resultando uma forte estimulação do SNA simpático, minimizando a queda de pressão.

A parte mais importante do SNA para o controle da circulação é o SNA simpático, o qual possui enervação em quase todos os vasos sanguíneos, com exceção dos capilares. Os efeitos principais de uma estimulação do simpático são:

1. a contração de pequenas artérias e arteríolas (pela estimulação dos músculos que as circundam) para aumentar a resistência ao fluxo sanguíneo e portanto diminuir o fluxo nos tecidos;
2. constrição das veias, diminuindo a quantidade de sangue no sistema venoso; e
3. estimulação do músculo cardíaco, aumentando o ritmo cardíaco e a força de contração (e portanto o volume de ejeção).

O efeito dos barorreceptores é aumentar a estimulação simpática e diminuir a parassimpática quando face a uma diminuição da pressão arterial. Um diagrama em blocos representando o barorreflexo é apresentado na Figura 2.9.



**Figura 2.9:** Arco barorreflexo, esquema da regulação da pressão arterial (cf. seção 2.5.2).

## CAPÍTULO 3

# MODELOS MATEMÁTICOS

*All models are wrong, but some are useful.*

— George Box

**I**NICIA-SE aqui a fase de modelagem do sistema cardiovascular. Apresenta-se modelos para subsistemas do SCV, a saber: o leito arterial, o batimento cardíaco e a dinâmica da fibra cardíaca.

A motivação principal, para a elaboração ou escolha dos modelos aqui apresentados, é a busca de parâmetros simples, que representem o comportamento do sistema circulatório. Espera-se que a simplicidade dos modelos reflita na facilidade de estimação dos seus parâmetros.

Quer-se aproveitar ao máximo as variáveis obtidas a baixo custo, *e.g.* pressões sistólica e diastólica e frequência cardíaca, evitando o uso de tecnologias caras. Esse paradigma é interessante em pelo menos duas situações:

- ▷ Melhor aplicação de verbas e redução de custos na saúde pública, evitando uso de exames caros. Um exemplo disso é o uso da ecocardiografia (exame caro) para estimação da hipertrofia ventricular esquerda. O professor Hilton Chaves, em seu doutoramento, propôs um modelo de regressão que permite reduzir o uso desnecessário do referido exame [19].
- ▷ Em regiões menos desenvolvidas, com pouca tecnologia disponível. O uso de modelos pode aumentar o poder de diagnóstico, de imediato, senão de capacitação dos profissionais.

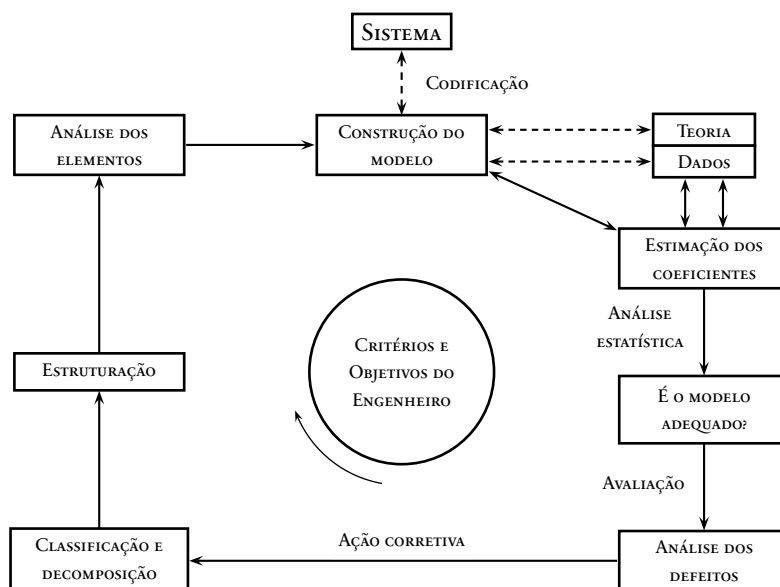
O impacto dessa proposta é ainda mais relevante quando se leva em conta que as doenças do sistema cardiovascular foram responsáveis por 27% das mortes no Brasil em 2001, e são a maior causa de mortalidade nos países em desenvolvimento [20].

A análise de sistemas complexos, como é o sistema circulatório e suas interações com o sistema nervoso autônomo, requer uma estratégia de abordagem. Uma linha geral para a modelagem de sistemas complexos consiste nas seguintes etapas [5]:

1. Formulação do problema. Estabelecimento de objetivos e critérios;
2. Inspeção preliminar e classificação do sistema. Reconhecer possíveis subsistemas;
3. Determinação preliminar das relações entre os subsistemas;
4. Análise das variáveis e das relações para se obter um conjunto simples, porém representativo do processo em estudo;
5. Modelagem matemática das relações em termo das variáveis e dos parâmetros;
6. Avaliação de quão bem o modelo representa o sistema real;
7. Aplicação do modelo; interpretação e compreensão dos resultados.

A Figura 3.1 ilustra a natureza cíclica do processo de modelagem. Segundo Karl Raimund Popper [21, p. 56], esse ciclo nunca termina:

*“O jogo da ciência é, em princípio, interminável. Quem decida, um dia, que os enunciados científicos não mais exigem prova, e podem ser vistos como definitivamente verificados, retira-se do jogo.”*



**Figura 3.1:** A construção de modelos [5, p. 123].

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

O Modelo de *Windkessel* é usado para descrever a carga a que o coração é submetido enquanto bombeia o sangue através do leito arterial, assim como a relação entre a pressão sanguínea e o fluxo sanguíneo na aorta<sup>1</sup>. Caracterizar a carga do sistema arterial no coração em termos de parâmetros provenientes do modelo de *Windkessel*, tais como complacência e resistência periférica, é de importância, por exemplo, para a quantificação de efeitos de drogas vasodilatadoras ou vasoconstritoras. Além disso, um modelo matemático da relação entre pressão e fluxo sanguíneos na aorta é conveniente, entre outras aplicações, no desenvolvimento e operação de corações artificiais e máquinas coração-pulmão, pois, se o sangue não for fornecido, por estes dispositivos, com níveis adequados de pressão e fluxo, o paciente não sobreviverá.

A descrição do primeiro modelo de *Windkessel* foi dada pelo fisiologista alemão Otto Frank [17] em um artigo publicado em 1899. Neste modelo, o coração e o leito arterial são modelados por um sistema hidráulico fechado, composto por uma bomba de água conectada a uma câmara. O circuito é preenchido com água exceto por uma porção de ar na câmara<sup>2</sup>. Na medida em que a água é bombeada para a câmara, parte da água comprime o ar da câmara e parte volta para a bomba. A compressibilidade do ar na câmara emula a elasticidade e extensibilidade das grandes artérias, quando o sangue é bombeado pelos ventrículos. Esta característica é tipicamente chamada de *complacência arterial*. A resistência encontrada pela água quando deixa o *Windkessel* e flui de volta para a bomba, emula a resistência que o fluxo sanguíneo encontra ao deixar as grandes artérias, sobretudo nas arteríolas e capilares, devido à diminuição do diâmetro dos vasos<sup>3</sup>. Esta resistência ao fluxo é chamada *resistência periférica*.

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

$$I(t) = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP}{dt}, \quad (3.1)$$

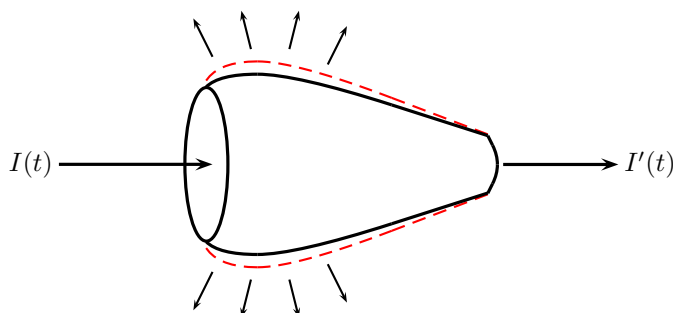
onde  $I(t)$  é o fluxo de água que sai da bomba em função do tempo, medido em unidade de volume por tempo,  $P(t)$  é a pressão em função do tempo medida em unidade de força

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

<sup>2</sup>*Windkessel* é a palavra em alemão para câmara com ar.

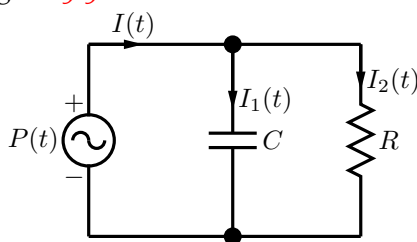
<sup>3</sup>Admitindo um fluxo laminar, a resistência ao fluxo é proporcional ao inverso da quarta potência do raio.

por área,  $C$  é a relação constante da pressão do ar e volume do ar; e  $R$  é a constante de proporcionalidade fluxo-pressão.



**Figura 3.2:** Ilustração de um trecho de vaso complacente.

A mesma equação descreve a relação entre corrente,  $I(t)$ , e tensão elétrica,  $P(t)$ , no circuito elétrico mostrado na Figura 3.3:



**Figura 3.3:** Modelo de Windkessel de 2 elementos.

Neste circuito,  $I_1$  é a corrente no ramo do meio do circuito,  $I_2$  é a corrente no ramo direito,  $R$  é a resistência do resistor e  $C$  é a capacitância do capacitor. Como este modelo possui apenas dois elementos passivos no circuito, resistor e capacitor, ele é chamado modelo de *Windkessel* de 2 elementos.

De acordo com a lei de Ohm, a diferença de potencial no resistor é  $I_2 \cdot R$ . A corrente no capacitor,  $I_1$ , é dada por  $C\dot{P}(t)$ . Da primeira lei de Kirchhoff, tem-se  $P(t) = I_2 \cdot R$ ; da segunda lei de Kirchhoff, lei das correntes, tem-se que  $I = I_1 + I_2$ , chega-se então a equação 3.2. Uma notação mais clássica em sistemas dinâmicos é a seguinte:

$$\dot{P}(t) + \frac{1}{RC}P(t) = \frac{1}{C}I(t) \quad (3.2)$$

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



por milímetro de mercúrio ( $cm^3/mm\text{ Hg}$ ); e  $R$  é a resistência periférica da circulação sistêmica em unidade de milímetros de mercúrio por centímetro cúbico por segundo ( $mm\text{ Hg} \cdot s/cm^3$ ).

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

$$P(t) = P(t_d) \cdot e^{-\frac{1}{\tau}(t - t_d)}, \quad (3.3)$$

onde  $t_d$  é o tempo onde inicia diástole e  $P(t_d)$  é a pressão sangüínea na aorta em  $t_d$ . O parâmetro  $\tau$  é a constante de tempo do circuito; é o produto da resistência pela capacitância:

$$\tau = R \cdot C \quad (3.4)$$

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

$$P(t) = P(0) \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (3.5)$$

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

$$\tau = \frac{T}{[\log P_s - \log P_d]} \quad (3.6)$$

Do ponto de vista matemático, considerar o tempo de sístole nulo significa modelar a bomba cardíaca por uma seqüência de deltas de Dirac de massa  $V_i$ , *i.e.*,

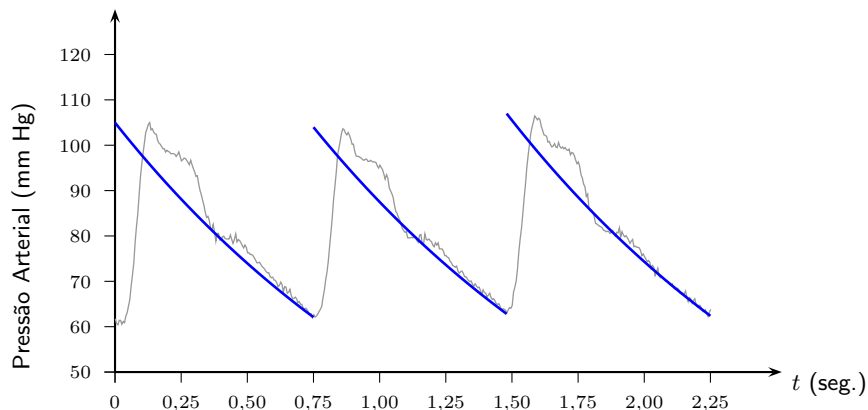
$$I(t) = \sum_i V_i \cdot \delta(t - T_i), \quad (3.7)$$

onde  $T_i$  é o período do ciclo  $i$  e  $V_i$  é o volume de ejeção do ciclo  $i$ . A frequência cardíaca,  $F_c$ , é dada pelo inverso do período  $T_i$ .

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

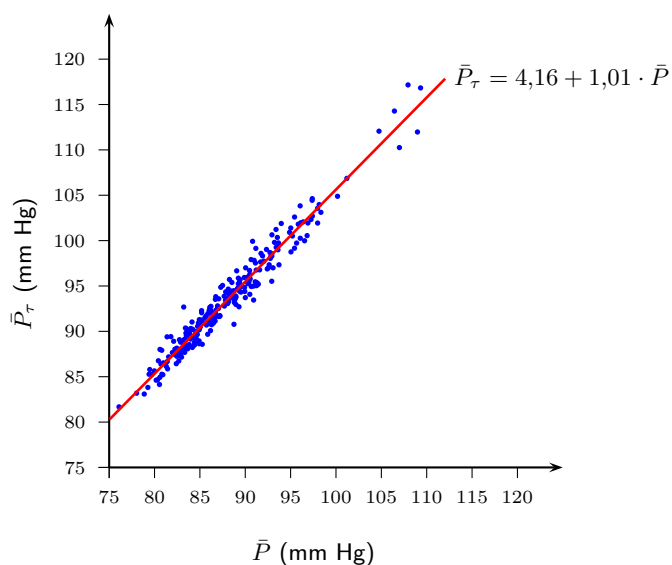
$$\begin{aligned} \bar{P} &= \frac{1}{T} \int_0^T P(t) dt \\ &= \frac{1}{T} \int_0^T P(0) \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} dt \\ &= \frac{\tau}{T} (P_s - P_d) \quad \Rightarrow \quad \bar{P} = \frac{P_s - P_d}{\log P_s - \log P_d} \end{aligned} \quad (3.8)$$

Na Figura 3.4 apresenta-se uma comparação entre dados reais da pressão arterial e o resultado do modelo de *Windkessel*.



**Figura 3.4:** Contorno da curva de pressão arterial.

Seja  $\bar{P}_\tau$  a pressão arterial média do modelo de *Windkessel*, calculada pela expressão 3.8, e  $\bar{P}$  a pressão arterial média calculada a partir de uma integração numérica dos dados. Para os dados mostrados na Figura 3.4, obteve-se uma correlação (R de Spearman) significativa de 0,975. A Figura 3.5 mostra um diagrama de dispersão de  $\bar{P}$  versus  $\bar{P}_\tau$ , deixando evidente a precisão do modelo, embora este não seja acurado, precisando de uma calibração (4,16 neste caso).



**Figura 3.5:** Relação entre a média calculada e a média estimada no modelo de *Windkessel*.

Note-se que, a partir de medidas simples ( $P_s$ ,  $P_d$  e  $F_c$ ), obtidas diretamente no consultório médico com instrumentos corriqueiros, é possível estimar o parâmetro  $\tau$  (cf. expressão 3.6), que nada mais é do que o produto da complacência (essencialmente das grandes artérias) pela resistência periférica (essencialmente nas arteríolas). O parâmetro  $\tau$  varia ao longo do ciclo circadiano, devido principalmente aos ajustes provenientes do barorreflexo (cf. seção 2.5.4). Entretanto, ao contrário da pressão sistólica, diastólica e frequência cardíaca, o parâmetro  $\tau$  é reprodutível [6].

O parâmetro  $\tau$  é um indicador do funcionamento dinâmico do SCV. Ele controla a forma da curva pressórica arterial. Supondo que a complacência das grandes artérias é constante<sup>4</sup>, dois mecanismos de controle (ou malhas de realimentação) podem alterar o valor de  $\tau$ . *Primo*, o mecanismo de auto-regulação (controle local, cf. seção 2.4), pois, de acordo com as necessidades metabólicas nos tecidos, o diâmetro das arteríolas e a condição dos esfíncteres pré-capilares podem se alterar. *Secundo*, o ramo simpático do sistema nervoso autonômico, por intermédio do barorreflexo (cf. seção 2.5.4), controla o tonus muscular nas artérias menores, podendo também, alterar a resistência do sistema arterial. O balanço entre estes dois sistemas de controles ainda é obscuro; a principal dificuldade é a escassez de dados, ou melhor, a falta de dados adequados, como, *e.g.*, a aquisição simultânea do pressão arterial, eletrocardiograma, respiração,  $O_2$  no sangue arterial,  $O_2$  no sangue venoso e fonocardiograma.

### 3.2 Modelos *top down* da dinâmica da pressão arterial

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

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

Quando a pressão no ventrículo atinge a pressão na aorta (nesse instante chamada pressão diastólica), a válvula é então aberta e dá-se início a fase de ejeção. A pressão continua subindo até atingir o ponto de máximo (pressão diastólica, cf. Figura 2.4, p. 22). Este tempo de ejeção, entre a abertura da válvula até a pressão atingir seu máximo, está relacionado tanto com a

<sup>4</sup>Sabe-se que a complacência se altera com a idade, indivíduos idosos possuem uma complacência menor. Todavia, essa alteração se processa de forma muito mais lenta que a dinâmica do SCV, tornando razoável a hipótese de uma complacência constante.

força de contração e frequência cardíaca, parâmetros intrínsecos ao coração, quanto com o sistema arterial, pois depende, basicamente, da complacência e resistência do leito arterial.

### 3.2.1 Ajuste triangular

Neste primeiro modelo, ajusta-se à curva da pressão arterial uma onda triangular, como mostrado na Figura 3.6.

A pressão arterial média,  $\bar{P}_\Delta$ , nesse caso, vai ser dada pela média aritmética da pressão sistólica e diastólica. Obteve-se uma correlação (R de Spearman) significativa de 0,969. A Figura 3.5 mostra um diagrama de dispersão de  $\bar{P}$  versus  $\bar{P}_\Delta$ .

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

$$\frac{\alpha_\Delta T}{P_p} = \frac{P_p}{(1 - \alpha_\Delta)T}, \quad (3.9)$$

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

$$\alpha_\Delta = \frac{1}{2} - \frac{1}{2T} \sqrt{T^2 - 4P_p^2} \quad (3.10)$$

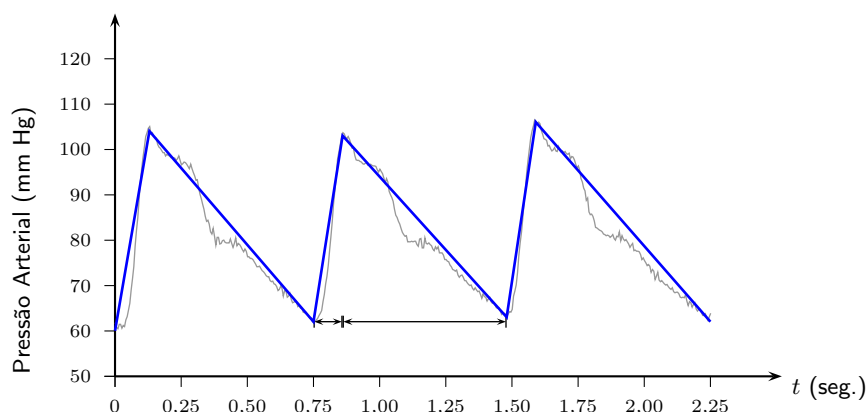


Figura 3.6: Contorno da curva de pressão arterial.

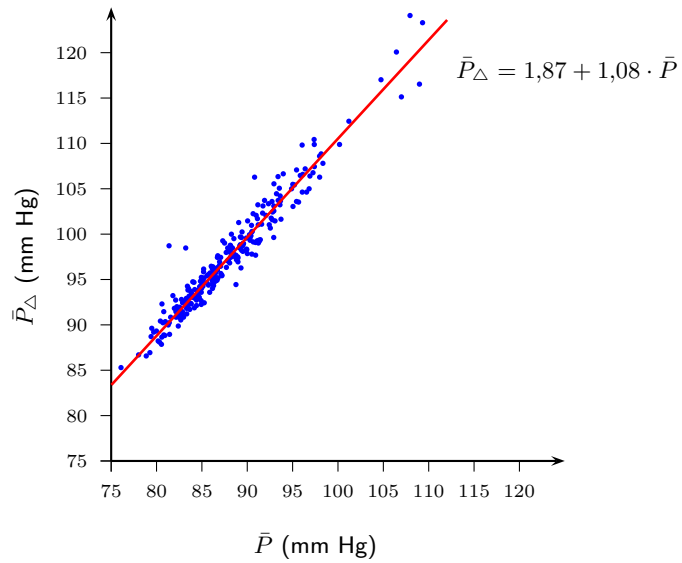


Figura 3.7: Relação entre a média calculada e a média estimada no ajuste triangular.

### 3.2.2 Ajuste polinomial

Considere-se agora, uma função polinomial da seguinte maneira

$$P(t) = k_1 \cdot t \cdot (T - t)^n + k_2, \quad (3.11)$$

quer-se ajustar à esta equação um ciclo da pressão arterial ( $0 < t < T$ ), cf. Figura 3.8.

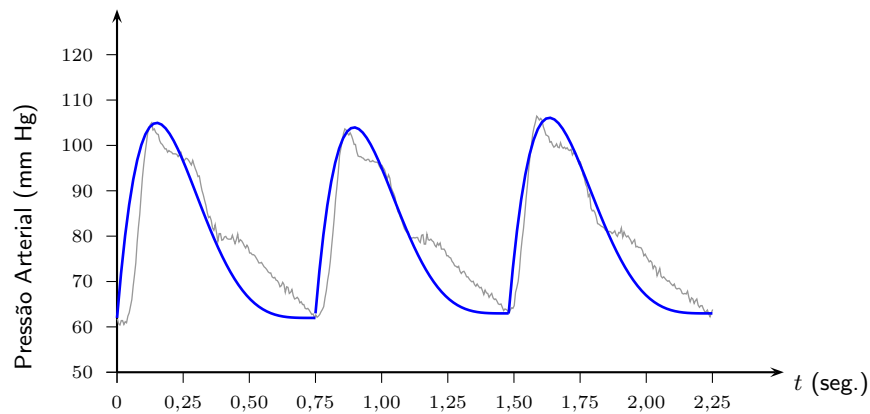


Figura 3.8: Contorno da curva de pressão arterial e ajuste polinomial.

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

função deve ser igual a  $P_s$ , tem-se então:

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

e portanto, o ponto de máximo ocorre em

$$t^* = \frac{T}{n+1} \quad (3.12)$$

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

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

Tem-se então

$$k_1 = P_p \left(\frac{n+1}{T}\right)^{n+1} n^{-n} \quad (3.13)$$

Substituindo  $k_1$  e  $k_2$  na função 3.11:

$$P(t) = P_p \cdot \left(\frac{n+1}{T}\right)^{n+1} \cdot n^{-n} \cdot t \cdot (T-t)^n + P_d \quad (3.14)$$

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

$$\bar{P}_n = P_d + \frac{(n+1)^{n+1}}{(n+2)n^n} \cdot P_p \quad (3.15)$$

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

$$\alpha_n = \frac{t^*}{T} = \frac{1}{n+1} \quad (3.16)$$

Ao contrário dos parâmetros anteriores ( $\tau$  e  $\alpha_\Delta$ ), esse novo parâmetro  $\alpha_n$ , não pode ser estimado apenas com uma medida de  $P_s$ ,  $P_d$  e  $T$ . Necessita-se da pressão arterial média. A partir dos dados disponibilizados pelo InCor<sup>5</sup>, pode-se estimar  $\alpha_n$  por intermédio de uma regressão não linear<sup>6</sup>, com base na expressão 3.15. A Tabela 3.1 mostra o resultado da regressão.

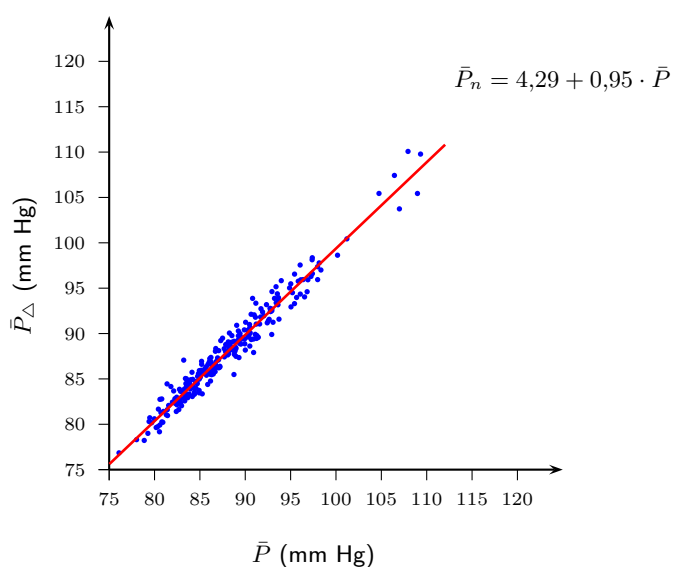
<sup>5</sup>Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>6</sup>Nesta dissertação, utilizou-se o algoritmo *Rosenbrock Pattern Search*.

**Tabela 3.1:** Resultado da estimação do parâmetro  $n$ .

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

Tem-se então,  $\alpha_{\hat{n}} \approx 0,17$ , ou seja, o tempo de ejeção foi 17% do tempo total do ciclo cardíaco. Trata-se de um valor nos limites da normalidade [7]. A Figura 3.9 mostra o diagrama de dispersão entre a pressão arterial média e a pressão arterial média estimada a partir do modelo. A correlação (R de Spearman) é significativa com valor 0,975.



**Figura 3.9:** Relação entre a média calculada e a média estimada no ajuste polinomial.

Na Tabela 3.2, apresenta-se o resultado da estimação de  $n$  com dados de exame de MAPA-24h<sup>7</sup>, provenientes da base de dados do Professor Hilton Chaves [19, 22].

**Tabela 3.2:** Resultado da estimação do parâmetro  $n$  em um exame de MAPA-24h.

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

<sup>7</sup>Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

### 3.3 O batimento cardíaco e a equação de Van der Pol

Uma das primeiras tentativas de modelagem do sistemas cardiovascular, foi feita pelos engenheiros holandeses van der Pol e van der Mark [23, 24], em 1928. Em seu artigo, eles modelaram o coração como um oscilador a relaxação. A equação diferencial proposta, hoje conhecida como equação de van der Pol, é dada pela seguinte expressão:

$$\ddot{x} + 2\xi(\beta x^2 - 1)\omega_0\dot{x} + \omega_0^2x = 0, \quad (3.17)$$

onde a variável  $x$  representa a pressão arterial;  $\dot{x}$  e  $\ddot{x}$  são, respectivamente, a primeira e a segunda derivada da pressão arterial.

Trata-se de um sistema de segunda ordem com amortecimento não linear. A equação 3.17 pertence à classe de sistemas dinâmicos conhecidos como *sistemas de Liénard*, cuja fórmula geral é:

$$\ddot{x} + f(x)\dot{x} + g(x) = 0$$

Pelo teorema de Liénard [25, p. 210 – 211], tem-se que a equação de van der Pol possui um único ciclo limite, e este é estável.

Note-se que o sistema elétrico (nódulo sinoatrial, nódulo AV, sistema de condução, etc.) e o sistema mecânico (o miocárdio), foram aglomerados em uma só equação.

Um modelo mais elaborado, construído por Lessa em 1996 [15], trata cada câmara do coração como uma equação de van der Pol. Embora este modelo seja mais aderente à realidade, passa novamente ao largo da questão do sistema elétrico do coração.

A solução mais natural para esse problema, próximo da fisiologia, é considerar apenas o sistema elétrico como um oscilador de van der Pol. Este oscilador, cuja frequência é modulada pelo sistema nervoso autonômico, gera então um pulso que, ao atingir as fibras cardíacas, provoca uma contração. O mecanismo da contração das fibras cardíacas será estudado na seção 3.4.

Pode-se ainda considerar, em um modelo mais completo, três osciladores no coração, o nódulo sinoatrial, o nódulo AV e as fibras de Purkinje, cada um como sendo osciladores de van der Pol, cujo oscilador de menor potência, o nó sinoatrial, impõe a frequência de funcionamento do sistema, por intermédio do fenômeno de encarrilhamento de frequência.

Um trabalho interessante, nesse linha de raciocínio, é o de Nomura *et alii* [26], que usa uma modificação da equação 3.17, conhecida como equação de Bonhoeffer-van de Pol, para



modelar o nódulo sinoatrial e a influência do sistema nervoso autônomo no ritmo do nódulo cardíaco.

Em [27], os autores propõem equações de Liénard para o nódulo sinusal e para o nódulo AV. A ênfase do artigo é em possíveis comportamentos caóticos do conjunto de osciladores.

A principal dificuldade de tratar com a equação de van der pol é o problema de obter uma solução analítica. A equação de van der Pol não pode ser resolvida analiticamente, e assim acontece na maioria dos sistemas não lineares. Entretanto, existem muitas técnicas matemáticas para o estudo da dinâmica desses sistemas, e a riqueza de possíveis comportamentos num sistema não linear, impossíveis de serem modeladas pelos sistemas lineares, torna os sistemas dinâmicos não lineares a ferramenta mais apropriada para a modelagem de sistemas complexos [25, 28].

### 3.4 O modelo de Zeeman para a fibra cardíaca

Uma abordagem qualitativa, via teoria das catástrofes, da dinâmica das fibras cardíacas é apresentada. A idéia é, no lugar de tentar uma modelagem fina das interações físico-químicas do sistema biológico que provoca a contração das fibras, obter uma descrição da dinâmica deste processo por um sistema de dimensão baixa. Segue-se aqui o raciocínio apresentado em [29] por Zeeman.

As três características dinâmicas que as fibras musculares cardíacas apresentam são:

1. um equilíbrio estável;
2. um limiar para deslanchar uma ação;
3. um rápido retorno.

Sabe-se [29] que, se o coração (de um sapo, por exemplo) é retirado do organismo, então ele para de bater. Se ele é cortado e aberto, entretanto, como uma membrana plana, e esticado sob uma pequena tensão mecânica, começará a bater novamente e continuará a bater por algumas horas. Se a tensão for relaxada, os batimentos cessam. Se o marca-passo, alternativamente, for removido, então os batimentos param. Há que se qualificar esta última afirmação, porque existe um marca-passo secundário mais fraco, e mesmo se ambos estes falharem, então, depois de alguns momentos, novos espontâneos marca-passos podem surgir, os quais são chamados marca-passos ectópicos (“fora do lugar”). Ambos os fatores, portanto, são necessários para o batimento cardíaco, a tensão (mecânica) e a onda (elétrica do marca-

passo). A tensão *in situ* é fornecida, é claro, pela pressão arterial. Entretanto é diferente em diferentes partes do coração.

De acordo com a lei de Starling [7, 30] quanto mais as fibras musculares são estendidas antes do batimento, mais forte será este batimento. Trata-se de um sistema projetado para fazer face às emergências. Suponha-se, por exemplo, que o medo ou a raiva provoque uma descarga de adrenalina na corrente sanguínea. Isto fará as artérias se contraírem e a frequência cardíaca aumentar, o que provocará um aumento da pressão sanguínea e fará com que os átrios empurrem mais sangue para dentro dos ventrículos. A lei de Starling descreve como os ventrículos estendidos (distendidos) darão então um batimento mais forte, sobrepujando a pressão arterial de retorno aumentada, e fazendo o sangue circular mais rapidamente (*cf.* cap. 2).

No outro lado da escala, se se faz o fluxo sanguíneo passar por fora do coração, *e.g.* numa cirurgia, de forma que não há mais nenhuma pressão no coração, então o batimento torna-se vagaroso, e o coração tende a bombear o sangue sem alterar muito o seu tamanho. Este fenômeno é similar ao experimento de Ryback [31], no qual o batimento cessa quando a tensão mecânica cai.

Em suma, as fibras musculares individuais podem comportar-se muito diferentemente, dependendo das circunstâncias e de onde elas estão localizadas. A maior parte desta diferença de comportamento pode ser atribuída à diferença de tensão (mecânica) causada pela pressão sanguínea variável. O modelo de Zeeman [29] explica essa influência, e permite uma representação dos seguintes fenômenos:

1. O experimento de Ryback e o batimento vagaroso do coração “*bypassado*” (numa cirurgia);
2. O grande batimento ventricular, obedecendo à lei de Starling;
3. A sobre-distensão, provocando a falha cardíaca.

Note-se que o experimento de Ryback mostra que o coração pode parar de bater mesmo que o marca-passo esteja funcionando. Se uma fibra, portanto, não tiver mais sob tensão mecânica, a onda do marca-passo não mais disparará uma contração súbita. Noutras palavras, se a tensão cai, o limiar necessariamente desaparece. Ao contrário, à medida que a tensão aumenta, o limiar aparece.

O modelo de Zeeman [29] é o seguinte:

$$\epsilon \dot{x} = -(x^3 + ax + b) \quad (3.18a)$$

$$\dot{b} = x - x_a \quad (3.18b)$$

onde, a menos de uma constante multiplicativa e aditiva

$x$  – comprimento da fibra muscular cardíaca;

$b$  – controle químico (possivelmente o potencial de membrana<sup>8</sup>);

$a$  – tensão mecânica;

$\epsilon$  – um número pequeno positivo que caracteriza a dinâmica rápida fora da variedade  $M$  definida por  $M = \{(x, a, b) \in \mathbb{R}^3 \mid x^3 + ax + b = 0\}$ .

A dinâmica subjacente é a de uma catástrofe [25] do tipo *cusp*. Do ponto de vista da teoria das catástrofes,  $a$  e  $b$  são dois parâmetros de controle no espaço de controle  $\mathcal{C}$ , definido por

$$\mathcal{C} = \{(a, b) \in \mathbb{R}^2 \mid x = k\}$$

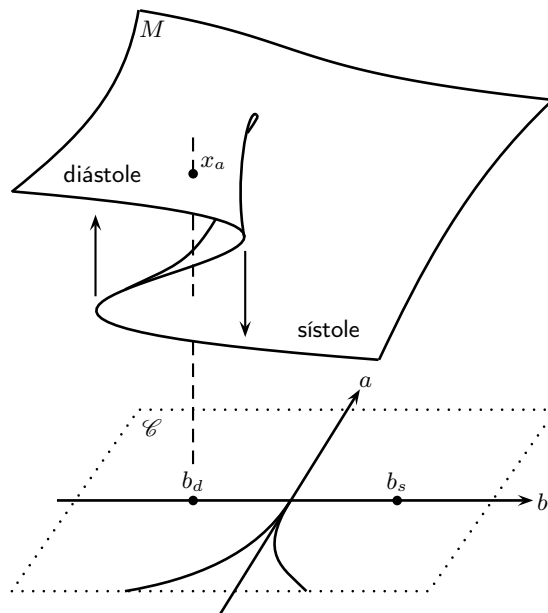


Figura 3.10: Esboço da variedade  $M$ .

A Figura 3.10 ilustra a dinâmica. Nela pode-se ver como os dois controles,  $a$  e  $b$ , determinam o comprimento da fibra muscular. A realimentação em  $M$  é determinada pela equação lenta (cf. equação 3.18b).

<sup>8</sup>pode ser modelado como um equação de van der Pol (cf. seção 3.3).

Suponha-se que o controle químico  $b$  assuma o valor  $b_d$  na diástole e o valor  $b_s$  na sístole. Mas precisamente,  $b = b_d$  é a posição de equilíbrio, e o disparo move  $b$  de  $b_d$  para  $b_s$ , depois do que a equação lenta retorna  $b$  para  $b_d$ . Durante a diástole, de fato,  $b$  é fixo em  $b_d$ , mas durante a sístole  $b$  varia, com um máximo em  $b_s$ . Assume-se que  $b_d < b < b_s$ .

Sob uma dada tensão  $a$ , o comprimento  $x_a$  da fibra na diástole será dado pela condição de equilíbrio<sup>9</sup>

$$\frac{dx}{dt} = 0. \quad (3.19)$$

Portanto  $x_a$  é a solução da equação algébrica

$$x_a^3 + ax_a + b_d = 0 \quad (3.20)$$

que se situa na superfície diastólica superior. Noutras palavras, satisfazendo à desigualdade

$$x_a > \sqrt{-\frac{a}{3}}. \quad (3.21)$$

Note-se que

$$\frac{d}{dt}(x_a^3 + ax_a + b_d) = 3x_a^2 + a = 0 \quad (3.22)$$

é a condição necessária para o ponto de inflexão. Então 3.21 é a condição para o máximo da variedade  $M$  (lenta) encontrar-se na superfície diastólica; tangência desta com a foliação rápida.

Zeeman estuda o comportamento do comprimento da fibra para diversos valores de  $a$ :

**Caso 1** ( $a_1$ ) – nenhuma tensão (coração “*bypassado*”);

**Caso 2** ( $a_2$ ) – tensão baixa; batimento de uma fibra atrial;

**Caso 3** ( $a_3$ ) – alta tensão; batimento de uma fibra ventricular;

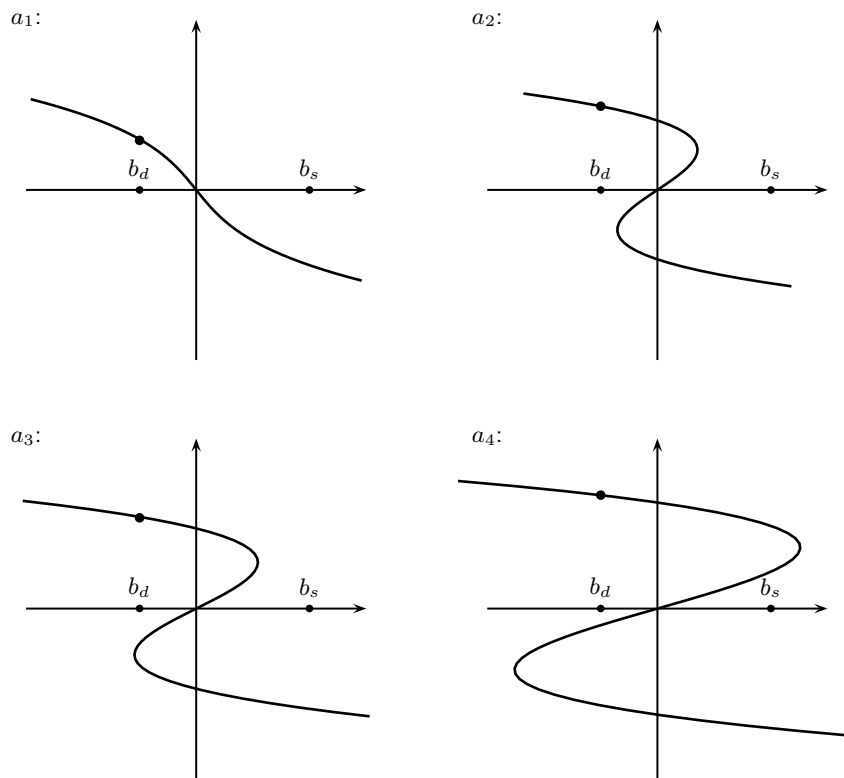
**Caso 4** ( $a_4$ ) – tensão muito alta; falha cardíaca.

A Figura 3.II ilustra o comportamento dinâmico para cada um desses valores.

**Caso 1.** Cada fibra contrai-se um pouco, mas vagarosamente, ao invés de rapidamente. A onda do marca-passo, portanto, induz uma reação muscular que pode ser observada como uma onda de contração vagarosa que se espalha sobre o coração, ao invés de uma contração nítida.

**Caso 2.** Depois de um pequeno batimento, os átrios continuam a contrair-se vagarosamente, por um momento, espremendo, portanto, o sangue pela válvula de admissão.

<sup>9</sup>Usar-se-á, sem distinção, ora a notação de Newton,  $\dot{x}$ , ora a notação de Leibniz,  $\frac{dx}{dt}$ .



**Figura 3.11:** Ilustração da dinâmica para valores diferentes de  $a$ .

**Caso 3.** Depois do relaxamento, os ventrículos se expandem além do equilíbrio, ajudando-os a encherem-se o máximo possível antes que o próximo ciclo comece. Se a tensão for aumentada, então a forma em “S” da variedade lenta  $M$  tornar-se-á mais pronunciada, de tal maneira que a fibra estender-se-á mais na diástole e contrair-se-á mais (ficará mais curta) na sístole. A ação é então maior e mais rápida, tornando o batimento mais forte e, por conseguinte, explicando a lei de Starling.

**Caso 4.** Este caso ocorrerá se a tensão for suficientemente grande. Matematicamente a condição em  $a_4$  é

$$a_4 < -\sqrt[3]{\frac{27b_s^2}{4}} \quad (3.23)$$

A condição afasta o limiar para além de  $b_s$ , de forma que o disparo não o atinge mais. Conseqüentemente, a fibra permanece em diástole. Se umas poucas fibras ventriculares conseguem contrair-se primeiro, então elas ajudam a sobre-estender as outras e prevenir o resto de se contrair, resultando num batimento ventricular fraco. Enquanto isso, os átrios aumentam a força de seu batimento, pela lei de Starling, enchendo demasiadamente, mais ainda, os ventrículos, e causando possivelmente, um dano permanente a estes, por distendê-los demais.

## CAPÍTULO 4

# OS PARÂMETROS DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

**I**NICIA-SE agora a fase de indução, segundo o paradigma do filósofo C. S. Peirce, *apud* [5]. Apresenta-se inicialmente a base de dados utilizada. Segue-se com a estatística descritiva dos parâmetros e analisa-se a questão da reprodutibilidade.

Avalia-se também a relação dos parâmetros com as principais disfunções do SCV, *e.g.*, hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, arritmias.

### 4.1 A amostra

A amostra usada foi a mesma que serviu de base para os resultados apresentados em [6]. Ela é proveniente dos seguintes estudos:

- ▷ Trabalho de conclusão da disciplina de Bioestatística dos alunos do programa de doutorado em medicina da Universidade Federal de Pernambuco;
- ▷ Trabalho apresentado no 9º Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão em Recife; os dados levantados incluem indivíduos de muitos estados brasileiros;
- ▷ Trabalho apresentado, sob a forma de relatório escrito e distribuído gratuitamente pela *Vademecum Consultoria*<sup>1</sup>, no 9º Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, no Recife, em 1995;

---

<sup>1</sup>[www.vademecum.com.br](http://www.vademecum.com.br)

- ▷ Trabalho feito para a administração da Universidade Federal de Pernambuco, baseado em dados levantados no Congresso Nacional, em Brasília, sobre a Produção da Universidade Brasileira; o trabalho foi do mesmo tipo do que o apresentado no 9º Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, no Recife, em 1995;
- ▷ Dissertação de mestrado em engenharia elétrica na Universidade Federal de Pernambuco [15];
- ▷ Programa de pré-doutorado, em 1997, da Fundação de Apoio à Ciência do Estado de Pernambuco (FACEPE) da aluna Patrícia Silva Lessa, orientado pelo Prof. Fernando Menezes Campello de Souza;
- ▷ Tese de doutorado do prof. Hilton Chaves, no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, orientada pelo prof. Dr. Eduardo Moacyr Krieger [19];
- ▷ Dissertação de mestrado em medicina interna, na Universidade Federal de Pernambuco, do aluno Jorge Francisco da Silva, orientada pelo prof. Dr. Hilton Chaves [32].
- ▷ Tese de Doutorado do Dr. Marcus Vinícius Bolívar Malachias, no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, orientada pelo prof. Dr. Eduardo Moacyr Krieger [33];

Todas essas bases de dados, que agora compõem uma única base de dados, utilizadas inicialmente em [6], contêm medidas das pressões sistólica e diastólica, além de dados sobre sexo e idade. Nem sempre as outras variáveis estão com todas as 3.035 observações disponíveis; mesmo os dados sobre idade (2.995) não estão completos.

Como afirmado em Campello de Souza [6],

*“[...] do ponto de vista estatístico, a amostra é parte observacional, parte projetada. Do ponto de vista da representatividade da população, tem os seus vieses, mas o estudo e a pesquisa cujos resultados são apresentados neste livro não são experimentais; são científicos. A estatística entra na parte final do ‘ciclo científico’, na fase de indução. Não se trata de um estudo epidemiológico, e sim de relações entre as diversas variáveis do sistema cardiovascular, com apresentação de parâmetros (sendo dois deles inéditos), e de como esses parâmetros podem ser usados como apoio ao diagnóstico e acompanhamento em medicina.”*

## 4.2 A estatística descritiva dos parâmetros

A estatística descritiva dos parâmetros é apresentada na Tabela 4.1. Apenas os parâmetros  $n$  e  $\alpha_n$  são gaussianos ( $p > 0,20$  nos testes de Kolmogorov-Smirnov e Lilliefors). Os demais parâmetros não aderem à normal. Usar-se-á, portanto, testes não paramétricos na maioria

dos casos. Quando se considera apenas a base de dados do Professor Hilton Chaves [19], chamada daqui em diante de  $\mathcal{B}_{hc}$ , os parâmetros  $\tau$ ,  $t^*$  e  $-\log \alpha_{\Delta}$  passam no teste de aderência de Kolmogorov-Smirnov para a distribuição gaussiana.

**Tabela 4.1:** Estatística descritiva dos parâmetros.

Parâmetro	$N$	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	D.P.
$\tau$	1648	0,0318	0,0305	0,0135	0,2133	0,01038
$n$	101	5,2491	5,2451	4,0500	6,6201	0,55387
$t^*$	101	0,0022	0,0021	0,0015	0,0035	0,00049
$\alpha_{\Delta}$	1648	0,0042	0,0033	0,0001	0,0414	0,00346
$\alpha_n$	101	0,1613	0,1601	0,1312	0,1980	0,01437

### 4.3 A influência dos fatores antropológicos e antropométricos

#### 4.3.1 A influência do sexo

Os parâmetros  $\tau$  e  $\alpha_{\Delta}$  apresentaram-se significativamente diferentes, entre os sexos, pelo teste de Mann-Whitney ( $p = 0,02$  e  $p = 0,03$ ; respectivamente). Para os demais parâmetros, as diferenças não são estatisticamente significativas. Os resultados são apresentados na Tabela 4.2. Note-se que os outros parâmetros,  $n$ ,  $t^*$  e  $\alpha_n$ , são os relacionados ao modelo de ajuste polinomial. Todos têm a ver com o tempo de duração da ejeção do sangue para a aorta (a fase sistólica).

**Tabela 4.2:** Influência do sexo nos parâmetros.

Parâmetro	Média		$N$		D.P.	
	1	0	1	0	1	0
$\tau$	0,0322	0,0315	797	851	0,00931	0,01128
$n$	5,3324	5,1736	48	53	0,66653	0,41974
$t^*$	0,0022	0,0021	48	53	0,00054	0,00043
$\alpha_{\Delta}$	0,0043	0,0042	797	851	0,00340	0,00351
$\alpha_n$	0,1597	0,1613	48	53	0,17262	0,01112

1: Homem; 0: Mulher.

#### 4.3.2 A influência da idade

Com exceção de  $n$  (que apresenta uma diferença marginal,  $p = 0,052$ , entre as categorias de idade 1 e 2), há diferença significativa para todos os parâmetros ( $p \leq 0,01$ , teste de Mann-



Whitney). Apresenta-se na Tabela 4.3 os resultados da estatística descritiva das categorias.

Esse é um resultado já esperado, pois, com a idade, os parâmetros do SCV vão se “desgastando”. Aqui também se aplica a famosa curva da banheira, usada em engenharia de manutenção, para a probabilidade de defeito de equipamentos [5, p. 282]

**Tabela 4.3:** *Influência da idade nos parâmetros.*

Parâmetro	Média			N			D.P.		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
$\tau$	0,0329	0,0308	0,0285	1029	384	200	0,01103	0,00876	0,00903
$n$	5,3315	5,2987	4,9511	32	33	36	0,46389	0,00876	0,53736
$t^*$	0,0019	0,0021	0,0025	32	33	36	0,00035	0,00876	0,00054
$\alpha_{\Delta}$	0,0034	0,0053	0,0062	1029	384	200	0,00253	0,00876	0,00382
$\alpha_n$	0,1538	0,1597	0,1693	32	33	36	0,01098	0,00876	0,01511

1:  $\leq 45$  anos; 2:  $\geq 45$  e  $\leq 60$  anos; 3:  $\geq 60$  anos

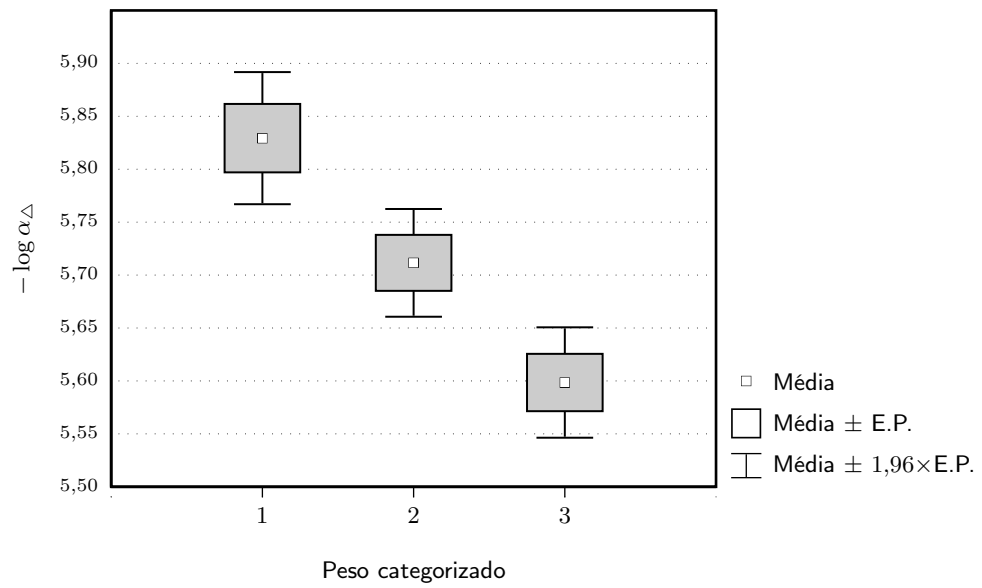
### 4.3.3 A influência do peso

Existe diferença significativa entre as categorias 2 e 3 (cf. Tabela 4.4), para as seguintes variáveis:  $n$ ,  $\alpha_n$  e  $\alpha_{\Delta}$  ( $p \leq 0,05$ ). O logaritmo do inverso de  $\alpha_{\Delta}$  decresce monotonicamente com o peso ( $p \leq 0,01$ ), cf. Figura 4.1.

**Tabela 4.4:** *Influência do Peso nos parâmetros.*

Parâmetro	Média			N			D.P.		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
$\tau$	0,0325	0,0317	0,0315	530	565	525	0,01298	0,00091	0,00855
$n$	5,0331	5,1350	4,4365	26	28	47	0,40943	0,58153	0,55419
$t^*$	0,0022	0,0022	0,0022	26	28	47	0,00038	0,00055	0,00051
$\alpha_{\Delta}$	0,0039	0,0040	0,0045	530	565	525	0,00378	0,00287	0,00320
$\alpha_n$	0,1665	0,1644	0,1565	26	28	47	0,01186	0,01509	0,01396

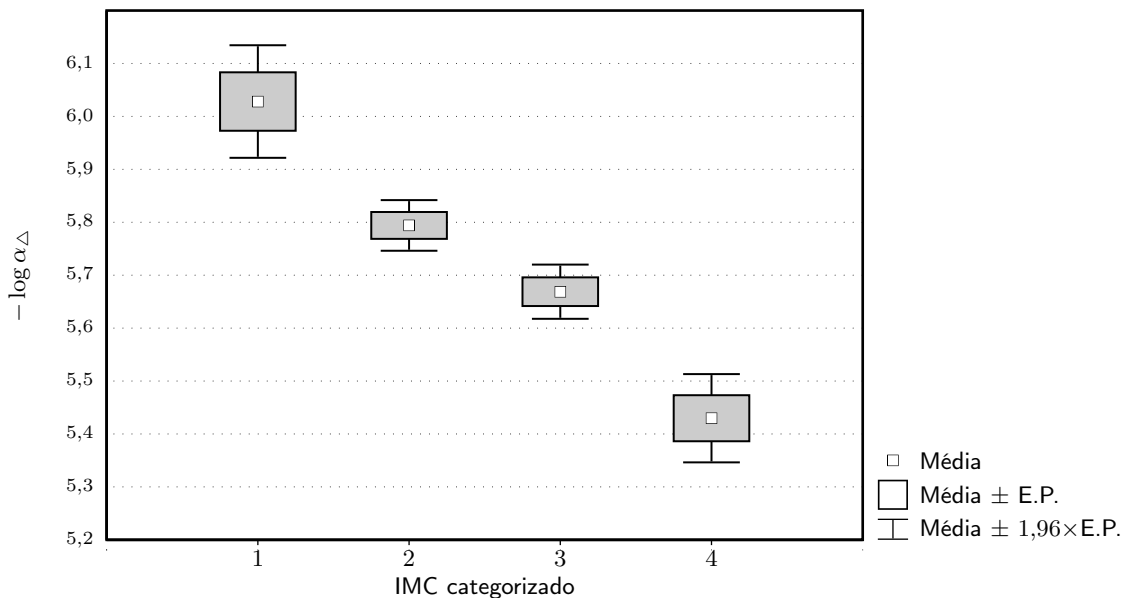
1:  $\leq 62$  kg; 2:  $\geq 62$  e  $\leq 75$  kg; 3:  $\geq 75$  kg



**Figura 4.1:** Influência do peso no  $-\log \alpha_{\Delta}$ .

#### 4.3.4 A influência do índice de massa corpórea

O parâmetro  $\alpha_{\Delta}$  decresce monotonicamente com o índice de massa corpórea (IMC),  $p \leq 0,001$  (Teste de Mann-Whitney), cf. Figura 4.2, onde 1 significa um IMC menor que 20, 2 entre 20 e 25, 3 entre 25 e 30, e 4 maior do que 30.



**Figura 4.2:** Influência do IMC no  $-\log \alpha_{\Delta}$ .

### 4.3.5 A influência da relação cintura quadril

Os parâmetros  $n$  e  $\alpha_n$  são significativamente maiores na categoria 2 do que nas outras ( $p \leq 0,05$ , teste  $t$  de Student). O  $\alpha_\Delta$  cresce monotonicamente com a relação cintura quadril ( $p \leq 0,01$ , teste de Mann-Whitney).

**Tabela 4.5:** Influência da relação cintura quadril nos parâmetros.

Parâmetro	Média			N			D.P.		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
$\tau$	0,0337	0,0323	0,0311	348	394	374	0,01370	0,01017	0,00829
$n$	5,3715	5,0306	4,4051	12	41	48	0,46535	0,43288	0,61013
$t^*$	0,0021	0,0023	0,0021	12	41	48	0,00052	0,00049	0,00048
$\alpha_\Delta$	0,0030	0,0038	0,0043	348	394	374	0,00192	0,00255	0,00320
$\alpha_n$	0,1572	0,1667	0,1575	12	41	48	0,01154	0,01246	0,01523

1:  $\leq 0,83$ ; 2:  $\geq 0,83$  e  $\leq 0,92$ ; 3:  $\geq 0,92$

## 4.4 A reprodutibilidade dos parâmetros

Para examinar a reprodutibilidade dos parâmetros do SCV, foi usada a ANOVA de Friedman. Os dados são os da tese de doutorado do Dr. Hilton Chaves [19]; foram feitas três medidas de cada variável, em dias diferentes, com intervalo de menos de 15 dias entre duas medidas. Para os parâmetros  $\tau$ ,  $n$ ,  $t^*$ ,  $\alpha_n$  e  $\alpha_\Delta$ , os resultados foram, respectivamente,  $p = 0,24$ ,  $p = 0,47$ ,  $p = 0,81$ ,  $p = 0,47$  e  $p = 0,69$ . Portanto os parâmetros são reprodutíveis.

O mesmo não acontece para  $P_s$ ,  $P_d$  e  $F_c$ , pois  $p = 0,0003$ ,  $p = 0,0002$  e  $p = 0,01$ . Ou seja, as variáveis pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca de consultório não são reprodutíveis, mas os parâmetros obtidos a partir delas, por intermédio de modelos matemáticos de natureza hipotético-dedutiva (modelos *bottom-up*), o são. Isto potencializa o uso de medidas de consultório e os registros da MAPA-24h no apoio ao diagnóstico. A reprodutibilidade da MAPA-24h já foi estabelecida [34].

## 4.5 Os parâmetros e a hipertensão

Uma definição usual de hipertensão é uma pressão arterial persistente sistólica maior do que 140 mm Hg ou uma pressão arterial persistente diastólica maior do que 90 mm Hg. Tem-se então quatro possibilidades de indivíduos:

- ▷ Os não hipertensos (nHT):  $P_s < 140$  e  $P_d < 90$ ;
- ▷ Os hipertensos sistólicos, mas não diastólicos ( $HT_s$ ):  $P_s \geq 140$  e  $P_d < 90$ ;
- ▷ Os hipertensos diastólicos, mas não sistólicos ( $HT_d$ ):  $P_s < 140$  e  $P_d \geq 90$ ; e
- ▷ Os hipertensos sistólicos e diastólicos ( $HT_{sd}$ ):  $P_s \geq 140$  e  $P_d \geq 90$ .

Tomando-se como fator de agrupamentos as variáveis dicotômicas nHT,  $HT_s$ ,  $HT_d$  e  $HT_{sd}$ , obteve-se os seguintes resultados:

- ▷ com relação à nHT: apenas em relação aos parâmetros  $\alpha_\Delta$  e  $\tau$  existe uma diferença significativa. Os indivíduos não hipertensos apresentaram uma média menor de  $\alpha_\Delta$  e maior de  $\tau$ .
- ▷ com relação à  $HT_s$ : todas as diferenças, nas médias de todos os parâmetros, são estatisticamente diferentes.
- ▷ com relação à  $HT_d$ : apenas os parâmetros  $\alpha_\Delta$ ,  $\tau$  e  $t^*$ , são estatisticamente diferentes.
- ▷ com relação à  $HT_{sd}$ : todas as diferenças, nas médias de todos os parâmetros, são estatisticamente diferentes.

## 4.6 Os parâmetros e a série bioquímica

Tomando-se como fatores de agrupamentos as variáveis dicotômicas construídas a partir da série bioquímica, tem-se os seguintes resultados (em todos os resultados apresentados nesta seção,  $p \leq 0,05$ ):

1. Em relação à glicemia:
  - ▷ indivíduos com um valor de hemoglobina glicosada maior que 7, apresentaram um valor menor para  $\tau$ ,  $n$  e  $\alpha_\Delta$ ;
  - ▷ indivíduos com um valor de glicemia pós-prandial maior que 110, apresentaram um valor menor de  $\tau$  e  $\alpha_\Delta$ ;
2. Em relação à proteinúria, indivíduos que apresentaram proteína na urina, tiveram um  $\tau$  menor.

Tomando-se como fator de agrupamentos as variáveis dicotômicas construídas a partir dos parâmetros, usando-se com ponto de corte o valor da mediana, tem-se os seguintes resultados:

1. Em relação ao parâmetros  $\tau$ :
  - ▷ apresenta diferença para a glicemia;
  - ▷ apresenta diferença para a proteinúria;
2. Em relação ao parâmetro  $n$ :
  - ▷ apresenta diferença para a hemoglobina e hematócritos;
3. Em relação ao parâmetro  $t^*$ :
  - ▷ apresenta diferença para a hemoglobina glicosada;
  - ▷ apresenta diferença para o colesterol de baixa densidade;
  - ▷ apresenta diferença para as plaquetas;
4. Em relação ao parâmetro  $\alpha_{\Delta}$ :
  - ▷ apresenta diferença para a glicemia;
  - ▷ apresenta diferença para os hematócritos;

#### **4.7 Os parâmetros e a hipertrofia ventricular esquerda**

Tomando-se como fator de agrupamentos a variável dicotômica HVE (hipertrofia ventricular esquerda), nota-se diferença significativa nos parâmetros  $\tau$ ,  $n$  e  $\alpha_{\Delta}$ .

#### **4.8 Os parâmetros e as arritmias**

O estudo de arritmia foi feito para 108 indivíduos na base de dados proveniente de [32]. As arritmias ventriculares foram somadas e agrupadas em uma variável dicotômica, que toma o valor 1 quando o número de arritmias é maior do que 4, e 0 caso contrário. O mesmo foi feito para as arritmias atriais. Compara-se esta variável com os parâmetros  $\tau$  e  $\alpha_{\Delta}$ . As variáveis desta base não permitem o cálculo dos parâmetros  $n$  e  $\alpha_n$ .

Os parâmetros  $\tau$  e  $\alpha_{\Delta}$  apresentaram uma diferença significativa em relação tanto ao número de arritmias ventriculares quanto ao número de arritmias atriais.

## 4.9 Os parâmetros e o barorreflexo

Novamente aqui, as variáveis desta base, proveniente de [33], não permitem o cálculo dos parâmetros  $n$  e  $\alpha_n$ . Compara-se então a sensibilidade do barorreflexo com os parâmetros  $\tau$  e  $\alpha_\Delta$ , dicotomizados a partir do valor da mediana.

Apresenta-se uma diferença significativa do ganho do barorreflexo apenas em relação ao parâmetro  $\alpha_\Delta$ .

## 4.10 Comentários finais

Os resultados apresentados neste capítulo confirmaram a existência de relações entre os parâmetros propostos e o funcionamento do sistema cardiovascular, vindicando assim o modelo. Fica clara a possibilidade do uso de modelos estatísticos, *e.g.*, regressão logística e análise discriminante, como marcadores de disfunções do sistema cardiovascular, ou seja, modelos de apoio ao diagnóstico.

# CAPÍTULO 5

## CONCLUSÕES

Os parâmetros propostos no capítulo 3, obtidos a partir de modelos matemáticos do sistema cardiovascular, mostraram-se reprodutíveis e correlacionados com diversos marcadores do estado de saúde desse sistema. Abriu-se então a perspectiva para o uso desses parâmetros, isoladamente ou em conjunto, no apoio ao diagnóstico e acompanhamento das condições do sistema cardiovascular. A Tabela 5.1 mostra quais os parâmetros que estão correlacionados com quais as condições do sistema cardiovascular. Os resultados dos diversos procedimentos estatísticos, *i.e.*, a vindicação dos modelos, encontram-se no capítulo 4.

**Tabela 5.1:** *Relação entre os parâmetros e o sistema cardiovascular.*

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

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

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

## 5.1 Sugestões para futuros estudos

- ▷ Explorar o uso dos parâmetros nos registros da MAPA-24h, concentrando as atenções no período do sono e no ciclo circadiano como um todo;
- ▷ Estudar os mecanismos de encarrilhamento de frequência entre os osciladores naturais do coração;
- ▷ Modelar o acoplamento entre o modelo de van der Pol, o de Zeeman e o leito arterial;
- ▷ Estudar as interações entre o SCV e outros sistemas, *e.g.*, o sistema respiratório; e
- ▷ Modelar o sistema nervoso autônomo e sua interação com o sistema cardiovascular.



## REFERÊNCIAS

- [1] F. M. CAMPELLO DE SOUZA, B. CAMPELLO DE SOUZA, & A. STAMFORD DA SILVA, **Elementos da pesquisa científica em medicina**. Recife: Editora Universitária da UFPE, 2002.
- [2] J. MACKAY & G. MENSAH, Eds., **The Atlas of Heart Disease and Stroke**. World Health Organization, 2004.
- [3] M. MALIK, J. T. BIGGER, A. J. CAMM, R. E. KLEIGER, A. MALLIANI, A. J. MOSS, & P. J. SCHWARTZ, Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use, *Circulation*, v. 93, n. 5, p. 1043 – 1065, 1996.
- [4] L. HEGENBERG, **Explicações científicas: introdução à filosofia da ciência**. São Paulo, SP: Editora da Universidade de São Paulo, 1973.
- [5] F. M. CAMPELLO DE SOUZA, **Decisões racionais em situações de incerteza**, 2<sup>a</sup> ed. Recife: *Vade Mecum*, 2005.
- [6] —, **O apoio ao diagnóstico médico: o que se pode fazer com um tensiômetro e um relógio**. Recife: *Vade Mecum*, 2004.
- [7] A. T. GUYTON, **Tratado de fisiologia médica**, 6<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1981.
- [8] F. C. HOPPENSTEAD & C. S. PESKIN, **Mathematics in medicine and the life sciences**. New York: Springer-Verlag, 1992.
- [9] C. VERMEIREN, Analyse et modélisation du système cardio-vasculaire à curte terme par le système nerveux autonome, Tese, Université de Paris Val de Marne, 1996.
- [10] A. STEFANOVSKA & M. BRAČIČ, Physics of the human cardiovascular system, *Contemporary Physics*, v. 40, n. 1, p. 31 – 55, 1999.

- [11] A. MONTI, Modélisation et analyse des rythmes dans les systèmes respiratoire et cardiovasculaire, Tese, Université Paris XI, Paris, 2002.
- [12] H. SEIDEL & H. HERZEL, Modelling heart rate variability due to respiration and baroreflex, E. MOSEKILD & O. G. MOURITSEN, Eds., In: **Modelling the dynamics of biological systems**. Berlin: Springer-Verlag, 1995, p. 205 – 229.
- [13] L. CHAVES RÊGO, Modelos dinâmicos estocásticos do sistema cardiovascular, Dissertação, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2001.
- [14] D. T. KAPLAN & M. TALAJIC, Dynamics of heart rate, *chaos*, v. 1, n. 3, p. 251 – 256, 1991.
- [15] P. S. LESSA, Incertezas na medida da pressão arterial, Dissertação, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1996.
- [16] W. R. MILNOR, Principles of hemodynamics, V. B. MOUNTCASTLE, Ed., In: **Medical Physiology**. St. Louis: CV Mosby, 1968.
- [17] J. P. KEENER & J. SNEYD, **Mathematical physiology**. New York: Springer-Verlag, 1998.
- [18] E. P. SOUZA NETO, J. NEIDECKER, & J. J. LEHOT, Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, v. 22, p. 425 – 452, 2003.
- [19] H. CHAVES, Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA-24h): sua reprodutibilidade e importância na construção de modelos para estimar a hipertrofia cardíaca, Tese, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.
- [20] A. F. FERNANDES, Mito dessacralizado, *Scientific American Brasil*, v. 7, p. 3, 2003, edição especial.
- [21] K. R. POPPER, **A lógica da pesquisa científica**. São Paulo: Cultrix, 1972.
- [22] L. CHAVES RÊGO & F. M. CAMPELLO DE SOUZA, Improved estimation of left ventricular hypertrophy, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, v. 18, n. 1, p. 66 – 68, 2002.
- [23] B. VAN DER POL & J. VAN DER MARK, Le battement du cœur considéré comme oscillation de relaxation, *Onde Electrique*, v. 7, p. 365 – 392, 1928.
- [24] —, The heartbeat considered as a relaxation oscillator, and an electrical model of the heart, *Phillips Magazine*, v. 6, p. 763 – 775, 1928.

- [25] S. H. STROGATZ, **Nonlinear dynamics and chaos**. Cambridge: Perseus Books, 1994.
- [26] T. NOMURA, S. SHUNSUKE, D. SHINJI, J. P. SEGUNDO, & M. D. STIBER, A Bonhoeffer-van de Pol oscillator model of locked and non-locked behaviors of living pacemaker neurons, *Biological Cybernetics*, v. 69, p. 429 – 437, 1993.
- [27] J. J. ŻEBROWSKI, G. KRZYSZTOF, & R. BARANOWSKI, Observations and modeling of unusual patterns in human heart, *Acta Physica Polonica*, v. 36, n. 5, p. 1881 – 1895, 2005.
- [28] K. L. VON BERTALANFFY, **General system theory: foundations, development and applications**. Penguin Books, 1968.
- [29] E. C. ZEEMAN, **Catastrophe theory: selected papers: 1972 – 1977**. Massachusetts: Addison-Wesley, 1977, cap. Differential equations for the heart beat and nerve impulse, p. 81 – 139.
- [30] E. BRAUNWALD, C. J. FRAHM, & J. ROSS, Studies on Starling’s law of the heart. V. Left ventricular function in man, *Journal of Clinical Investigation*, v. 40, n. 10, p. 1882 – 1890, Outubro 1961.
- [31] B. RYBAK & J. J. BÉCHET, Recherches sur l’électromécanique cardiaque, *Pathologie-Biologie*, v. 9, p. 1861 – 1871, 2035 – 2054, 1961.
- [32] J. F. SILVA FILHO, Estudo da modulação autonômica em função da variabilidade cardíaca em hipertensos com e sem hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, Dissertação, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.
- [33] M. V. B. MALACHIAS, A rigidez arterial e o barorreflexo em diabéticos do tipo 2, Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- [34] H. CHAVES, F. M. CAMPELLO DE SOUZA, & E. M. KRIEGER, The reproducibility of dipping status: beyond the cutoff points, *Blood Pressure Monitoring*, v. 10, n. 4, p. 201 – 205, 2005.

## SOBRE O AUTOR



O autor nasceu em Olinda, Pernambuco, no dia 15 de abril de 1979. Formado em Engenharia Elétrica, modalidade Eletrônica, pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Participou, durante a graduação, do programa de formação integrado de estudantes de engenharia brasileiros na França, na *Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs Electriciens de Grenoble* (ENSIEG), com ênfase em *Signaux et Systèmes*.

Entre suas áreas de interesse estão os sistemas dinâmicos, controle e otimização de processos, fundamentos da teoria da probabilidade, probabilidades imprecisas, teoria da decisão, teoria da informação, filosofia, historia das ciências.

Endereço: Rua Aluizio de Azevedo, 236

Jardim Atlântico

Olinda – PE, Brasil

C.E.P: 53.140 – 100

*e-mail*: leite.andre@gmail.com

Esta dissertação foi diagramada usando  $\text{\LaTeX} 2_{\epsilon}$ <sup>1</sup> pelo autor.

---

<sup>1</sup> $\text{\LaTeX} 2_{\epsilon}$  é uma extensão do  $\text{\LaTeX}$ .  $\text{\LaTeX}$  é uma coleção de macros criadas por Leslie Lamport para o sistema  $\text{\TeX}$ , que foi desenvolvido por Donald E. Knuth.  $\text{\TeX}$  é uma marca registrada da Sociedade Americana de Matemática ( $\mathcal{AMS}$ ). O estilo usado na formatação desta dissertação foi escrito por Dinesh Das, Universidade do Texas. Modificado em 2001 por Renato José de Sobral Cintra, Universidade Federal de Pernambuco, e em 2005 por André Leite Wanderley.