



# MODELAGEM E SIMULAÇÃO DA DINÂMICA DO OXIGÊNIO E DA GLICOSE NOS CAPILARES SANGUÍNEOS E NO TECIDO CEREBRAL

J. K. ANDREAZZA<sup>1</sup>, A. A. BONAN<sup>1</sup>, A. A. F. de OLIVEIRA<sup>1</sup> e L. T. PINTO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos  
e-mail: [j\\_andreazza@hotmail.com](mailto:j_andreazza@hotmail.com), [leonel@enq.ufsc.br](mailto:leonel@enq.ufsc.br)

**RESUMO** – O metabolismo do tecido cerebral representa 25% do consumo energético corporal e, para funcionar necessita de um aporte contínuo de oxigênio e de glicose. A ausência destes e de outros metabólicos, pode provocar patologias cerebrais, tais como cefaléias crônicas, paralisia cerebral, Alzheimer e etc. O entendimento dos processos envolvidos no fornecimento destes metabólicos é fundamental para prevenção e tratamento destas e de outras patologias. Ambos são fornecidos pela corrente sanguínea e as trocas com o tecido ocorrem nos capilares. Neste trabalho é proposto um modelo matemático fenomenológico, baseado nas leis de conservação, para descrever a dinâmica do oxigênio e da glicose nos capilares sanguíneos e no tecido celular. Para tanto, são calculados os perfis de concentração de oxihemoglobina, oxigênio e glicose nos capilares e, no caso dos dois últimos, no tecido circunvizinho. Baseado no cilindro de Krogh é considerado que cada capilar irriga uma região de espessura igual a três dos seus raios. Além dos fenômenos de transporte, convecção e difusão axial e radial, o modelo considera as reações de consumo de oxigênio e glicose, no capilar e no tecido. No tecido, o consumo metabólico depende tanto da concentração de glicose como da de oxigênio, os quais estão relacionados através de uma reação cinética acoplada. O sistema resultante é solucionado pelo método das linhas, com discretização espacial por diferenças finitas, e os resultados são validados com dados da literatura.

**PALAVRAS-CHAVE:** oxigênio; glicose; tecido cerebral; capilar sanguíneo; modelo matemático

## 1. INTRODUÇÃO

O metabolismo celular exige um suprimento constante de oxigênio (O<sub>2</sub>) e glicose (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>). Ambos são transportados pela corrente sanguínea. A glicose é transportada dissolvida no plasma sanguíneo, enquanto o oxigênio está em sua quase totalidade, ligado quimicamente à hemoglobina (Hb), formando a oxihemoglobina (HbO<sub>2</sub>). Sob o ponto de vista

do transporte de metabólicos para o tecido, as artérias e as arteríolas podem ser consideradas isoladas. Nos capilares, por outro lado, oxigênio e glicose atravessam com facilidade a membrana, se difundindo pelo tecido celular. Nele, ambos participam das reações metabólicas, mantendo a homeostase celular. No cérebro, esta membrana é chamada barreira hematoencefálica e tem a propriedade de facilitar o transporte de oxigênio e glicose e



dificultar a passagem de compostos de maior peso molecular, que podem causar dano ao tecido celular.

O conjunto dos fenômenos associados é muito complexo, razão pela qual os modelos matemáticos desconsideram muitas etapas importantes. Esta complexidade nasce da excessiva heterogeneidade do ambiente onde os fenômenos ocorrem. Como exemplo, os capilares têm comprimentos, diâmetros e formas irregulares e estão distribuídos espacialmente de maneira dispersa e desorganizada. Sua distribuição depende das necessidades locais de energia, de modo que irrigam com maior intensidade as regiões do tecido celular mais constantemente estimuladas. Deste modo, no nível de microcirculação a organização espacial da rede de capilares é irregular, exigindo uma descrição tridimensional heterogênea. Com relação a isto, especificamente, uma simplificação foi proposta por Krogh (1919), conforme mostra a Figura 1, na qual se considera os capilares cilíndricos, de diâmetro constante, distribuídos homogeneamente no tecido, cada um deles oxigenando individualmente uma região cilíndrica circunscrita.

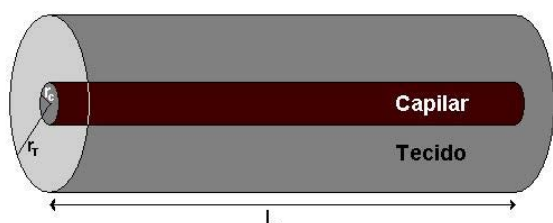


Figura 1 - Esquema do sistema capilar-tecido segundo o modelo de Krogh (1919).

A cinética da reação entre o oxigênio e a hemoglobina varia ao longo do capilar. Ela depende do pH sanguíneo e da concentração de  $\text{CO}_2$ , entre outros fatores. Os poucos trabalhos experimentais que existem na literatura são relativamente antigos e não possibilitam a proposição de equações

cinéticas satisfatórias (Bock *et al.*, 1924; Staub *et al.*, 1961 ; Sharan e Selvakumar, 1992). Esta reação ocorre no interior dos eritrócitos, que são transportados pela corrente sanguínea. Os eritrócitos, ou hemácias, possuem dimensões da ordem de  $7\mu\text{m}$  e contém alta concentração de hemoglobina. Como o diâmetro típico dos capilares é de  $6\mu\text{m}$ , os eritrócitos sofrem uma deformação na sua passagem por eles, justamente na região de troca de massa com o tecido. As transferências do oxigênio e da glicose para o tecido são fortemente influenciadas por estas deformações. Além do que, sob o ponto de vista de modelagem matemática, os capilares apresentam regiões discretas, ricas em oxigênio, intercaladas por regiões ricas em glicose. Isto dificulta a utilização de equações do contínuo para a simulação do fornecimento de ambos para o metabolismo celular.

No tecido, a dificuldade com relação às reações metabólicas fica por conta do número de etapas e pela grande diversidade de condições encontradas. Os valores da taxa metabólica são influenciados por parâmetros como consumo de  $\text{O}_2$  e glicose, batimentos cardíacos, ventilação respiratória, excreção de nitrogênio, sistemas enzimáticos e outros (Aubert e Costalat, 2002; Gusatti, 2006).

Existe ainda a questão do acoplamento entre o fluxo sanguíneo e o metabolismo celular. Este aspecto é mais observado no metabolismo cerebral, já que os estímulos são mais localizados, forçando um rápido ajuste do fluxo na microcirculação da região onde eles se encontram. Em geral se considera que um aumento localizado da demanda metabólica é acompanhado por um aumento do fluxo sanguíneo nos capilares mais próximos. Não existe clareza com relação a quais são os mecanismos que provocam esta associação. Algumas idéias incluem emissão de neurotransmissores pelas células, outras consideram que o oxigênio seja vaso



constritor, de modo que um aumento do metabolismo, reduzindo sua concentração nos capilares, produz automaticamente uma dilatação, aumentando o fluxo sanguíneo (Aubert e Costalat, 2002; Kim, 2002; Payne, 2006). A seleção entre estas hipóteses pode ser realizada com o uso de modelos matemáticos. Estudos neste sentido vêm sendo realizados no Laboratório de Neuroengenharia Computacional, NeuroLab, da Universidade Federal de Santa Catarina (Andreazza *et al.*, 2006; Bonan, 2006; Gusatti e Pinto, 2006; Oliveira, 2010).

De um modo geral, os principais fenômenos que podem ser considerados para o desenvolvimento de modelos matemáticos são os de transferência de massa, convecção e difusão nos capilares, passagem pela membrana, ou barreira hematoencefálica, difusão no líquido extracelular no tecido e as reações no capilar e no tecido. Existem ainda questões de geometria e as variações significativas das condições fisiológicas. Estes e outros fenômenos têm sido incorporados gradativamente nos modelos matemáticos, como mostra a seleção de artigos seguinte: Sheth e Hellums (1980); Ursino *et al.* (1989); Millarld e Gorman (1997); Secomb *et al.* (1999); Goldman e Popel (2000); Payne (2006); Go (2007); Ances *et al.* (2008). No entanto, nenhum dos trabalhos publicados até a presente data considera de forma dinâmica todos estes fenômenos. Neste trabalho é proposto um modelo dinâmico para descrever o transporte e consumo do oxigênio e da glicose nos capilares sanguíneos e no tecido cerebral. A principal simplificação se situa na descrição das reações metabólicas. As células são vistas por um balanço global, do qual é possível se escrever uma reação hipotética entre o oxigênio e a glicose. Das relações estequiométricas entre estes reagentes é possível se relacionar as constantes cinéticas, de modo que o modelo passa a ter apenas um parâmetro desconhecido. Este parâmetro, a constante cinética da reação metabólica, é

estimado com comparação dos resultados do modelo com dados fisiológicos conhecidos em situações normais.

## 2. MODELO MATEMÁTICO

O modelo matemático descreve a dinâmica do oxigênio e da glicose desde o início dos capilares até a reação metabólica que ocorre no tecido celular. Para atingir este objetivo são realizados os balanços de massa no capilar e no tecido. O resultado é um conjunto de equações parciais, que é solucionado pelo método das linhas, com discretização espacial por diferenças finitas. O sistema de equações diferenciais ordinárias resultante é resolvido pelo uso de um procedimento Runge-Kutta de 4ª ordem, com passo variável.

### 2.1 Modelo Matemático nos Capilares

O uso do modelo de Krogh para os capilares e o fato de que os eritrócitos atravessam os capilares em fila indiana permite a desconsideração dos perfis radiais para a velocidade axial, mas exige que se leve em conta os perfis radiais para as concentrações de oxigênio, hemoglobina e glicose (Whitmore, 1968). Por esta razão os fenômenos considerados são convecção na direção do fluxo sanguíneo e as difusões nas duas direções, radial e axial. A reação entre a hemoglobina e o oxigênio é descrita por uma cinética do tipo Michaelis-Menten, com base em dados da literatura (Staub *et al.*, 1961; Andreazza *et al.*, 2006).

$$\frac{\partial C_{\text{HbO}_2}}{\partial t} = -v \frac{\partial C_{\text{HbO}_2}}{\partial z} + D_{\text{HbO}_2} \left( \frac{\partial^2 C_{\text{HbO}_2}}{\partial z^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C_{\text{HbO}_2}}{\partial r} \right) \right) + \bar{r} \quad (1)$$



$$\frac{\partial C_{O_2}^C}{\partial t} = -v \frac{\partial C_{O_2}^C}{\partial z} + D_{O_2}^C \left( \frac{\partial^2 C_{O_2}^C}{\partial z^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C_{O_2}^C}{\partial r} \right) \right) - \bar{r} \quad (2)$$

$$\frac{\partial C_{GLC}^C}{\partial t} = -v \frac{\partial C_{GLC}^C}{\partial z} + D_{GLC}^C \left( \frac{\partial^2 C_{GLC}^C}{\partial z^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C_{GLC}^C}{\partial r} \right) \right) \quad (3)$$

Nestas e nas próximas equações 'C' são as concentrações (mol do composto/cm<sup>3</sup>), 'D' as difusividades (cm<sup>2</sup>/s), 'v' a velocidade do fluxo sanguíneo (cm/s), 'z' e 'r', respectivamente, a distância axial e radial (cm) e 't' tempo (s). Os sobrescritos 'C', 'T' e 'art' associam as concentrações às regiões do capilar, do tecido e da artéria, enquanto que os subscritos Hb, HbO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> e GLC se referem, respectivamente, a hemoglobina, oxi-hemoglobina, oxigênio e glicose.

O termo ' $\bar{r}$ ' representa a reação entre a hemoglobina e o oxigênio, que ocorre no interior dos eritrócitos e é descrito pela Equação (4).

$$\frac{dC_{HbO_2}}{dt} = k_a C_{O_2}^C \cdot (C_{Hb}^{art} - C_{HbO_2}) - k_b C_{HbO_2} \quad (4)$$

Os coeficientes cinéticos da Equação (4) dependem das condições existentes na corrente sanguínea. Estas condições variam ao longo do capilar. Levando isto em conta e baseado em dados experimentais da literatura, Andrezza (2003) propôs a equação (5).

$$k_a = \frac{k_a^{art}}{1 + 10,385(f^{art} - f)^{0,9}} \quad (5)$$

Onde f é a fração de saturação da hemoglobina. O valor do coeficiente cinético da associação na artéria é determinado quando se tem uma fração de saturação igual a 97%. Portanto, quando  $f^{art}=0,97$ ,  $k_a^{art} = 2,45 \cdot 10^9$  ml<sub>plasma</sub>/mol<sub>O<sub>2</sub></sub>·s conforme experimentos realizados por Staub *et al.* (1961).

Para calcular o coeficiente da reação de dissociação, consideramos que, no equilíbrio, a quantidade de oxigênio que se associa com a hemoglobina é igual à quantidade que se dissocia. Portanto,  $k_a \cdot C_{Hb} \cdot C_{O_2}^C = k_b \cdot C_{HbO_2}$ . Desta forma pode-se obter uma relação entre os valores de k<sub>a</sub> e k<sub>b</sub>, equação (6).

$$\frac{k_a}{k_b} = \frac{C_{Hb} \cdot C_{O_2}^C}{C_{HbO_2}} \quad (6)$$

## 2.2 Modelo Matemático no Tecido Celular

No tecido os únicos fenômenos de interesse são as difusões nas duas direções, longitudinal e radial, além da reação metabólica, responsável pelo consumo de oxigênio e glicose. Para descrever o metabolismo é utilizado um balanço global, no qual não se leva em conta as reações que ocorrem no interior da célula. Este balanço resulta na Equação (7).



Como resultado, os perfis de concentração no tecido são calculados pelas equações (8) e (9).



$$\frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial t} = D_{O_2}^T \left( \frac{\partial^2 C_{O_2}^T}{\partial z^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \right) \right) - k_{O_2}^T \cdot C_{GLC}^T \cdot C_{O_2}^T \quad (8)$$

$$P_{O_2}^C \Big|_{r=r_c^-} = P_{O_2}^T \Big|_{r=r_c^+} \quad (10)$$

$$\mu_{GLC}^C \Big|_{r=r_c^-} = \mu_{GLC}^T \Big|_{r=r_c^+} \quad (11)$$

$$\frac{\partial C_{GLC}^T}{\partial t} = D_{GLC}^T \left( \frac{\partial^2 C_{GLC}^T}{\partial z^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C_{GLC}^T}{\partial r} \right) \right) - k_{GLC}^T \cdot C_{GLC}^T \cdot C_{O_2}^T \quad (9)$$

No primeiro caso pode-se escrever uma relação entre pressão e concentração pela lei de Henry,  $C_{O_2}^i = \alpha_{O_2}^i \cdot P_{O_2}^i$ , onde  $i$  representa a fase. Para o segundo caso, o coeficiente de partição é calculado pela fração das solubilidades,  $\alpha$ . Deste modo, as equações (10) e (11) se transformam nas equações (12) e (13).

Onde a relação entre os dois coeficientes cinéticos é:  $6 \cdot k_{O_2}^T = k_{GLC}^T$

### 2.3 Condições de Contorno

Na entrada do capilar são usadas condições de contorno do primeiro tipo, na qual as concentrações correspondem às concentrações na arteríola, em condições fisiológicas consideradas normais. Deste modo, para os três compostos têm-se:  $C_{O_2}^C = C_{O_2}^{ant}$ ,  $C_{HbO_2}^C = C_{HbO_2}^{ant}$  e  $C_{GLC}^C = C_{GLC}^{ant}$ . Ainda no capilar, na região final, em contato com a vênula, e no centro, quando  $r = 0$ , são utilizadas condições do segundo tipo, respectivamente, continuidade e simetria, para os três compostos. No tecido, as condições são de isolamento em  $z = 0$  e  $z = L$  e simetria, em  $r = r_T$

$$C_{O_2}^T \Big|_{r=r_c^+} = \frac{\alpha_{O_2}^T}{\alpha_{O_2}^C} \cdot C_{O_2}^C \Big|_{r=r_c^-} \quad (12)$$

$$C_{GLC}^T \Big|_{r=r_c^+} = \frac{\alpha_{GLC}^T}{\alpha_{GLC}^C} \cdot C_{GLC}^C \Big|_{r=r_c^-} \quad (13)$$

São utilizadas ainda condições de igualdade de fluxo, de modo que,

$$D_{O_2}^C \cdot \frac{\partial C_{O_2}^C}{\partial r} \Big|_{r=r_c^-} = D_{O_2}^T \cdot \frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \Big|_{r=r_c^+} \quad (14)$$

$$D_{GLC}^C \cdot \frac{\partial C_{GLC}^C}{\partial r} \Big|_{r=r_c^-} = D_{GLC}^T \cdot \frac{\partial C_{GLC}^T}{\partial r} \Big|_{r=r_c^+} \quad (15)$$

Na interface entre o capilar e o tecido celular, para a oxihemoglobina, que não atravessa a parede, a condição é de isolamento. Por outro lado, a barreira hematoencefálica permite a passagem facilitada do oxigênio e da glicose. Deste modo as duas fases estão em equilíbrio para estes compostos. Para o oxigênio e para a glicose o equilíbrio é caracterizado, respectivamente, pelas igualdades das pressões parciais e dos potenciais químicos, equações (10) e (11).

### 3. RESULTADOS

O modelo matemático é ajustado para condições fisiológicas consideradas normais, nas quais,  $r_c = 4.10^{-4}$  cm,  $r_T = 12.10^{-4}$  cm,  $L = 0,05$  cm,  $v = 0,033$  cm/s, e as concentrações, em mol do composto por mol de plasma, para a artéria são,  $1,45.10^{-7}$  (oxigênio),  $2,134.10^{-5}$  (oxihemoglobina) e  $8,33.10^{-6}$  (glicose). Outros parâmetros são: concentração total de hemoglobina,  $2,2.10^{-5}$  mol Hb/mol plasma; solubilidades (mol/mol de plasma.mmHg)



respectivamente capilar e no tecido,  $1,4 \cdot 10^{-9}$  e  $1,3 \cdot 10^{-9}$  (oxigênio),  $7,0 \cdot 10^{-9}$  e  $6,9 \cdot 10^{-9}$  (glicose); difusividades ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) respectivamente no capilar e no tecido,  $0,8 \cdot 10^{-5}$  e  $1,6 \cdot 10^{-5}$  (oxigênio) e  $0,673 \cdot 10^{-5}$  e  $1,473 \cdot 10^{-5}$  (glicose) (Guyton (1992), Mitragotri *et al.* (2000), Sheth *et al.* (1980), Ursino *et al.* (1989)).

Inicialmente, as porcentagens de saturação da oxihemoglobina são associadas às pressões parciais do oxigênio no capilar. Estes últimos valores são obtidos com o uso da lei de Henry. No capilar, as pressões parciais do oxigênio variam, da artéria até a veia, de 100 a 40 mmHg. A fração de saturação da hemoglobina varia na mesma região de 0,97 a 0,75. A Figura 2 mostra uma comparação do perfil fornecido pelo modelo matemático para a curva de dissociação da oxihemoglobina com dados experimentais obtidos da literatura. Percebe-se que ocorre um aumento progressivo na porcentagem de hemoglobina que se combina com  $\text{O}_2$  à medida que a  $\text{PO}_2$  aumenta. O oxigênio se liga à hemoglobina quando a  $\text{PO}_2$  é alta, como nos capilares pulmonares, e se dissocia, quando a  $\text{PO}_2$  é baixa, como nos capilares dos tecidos.

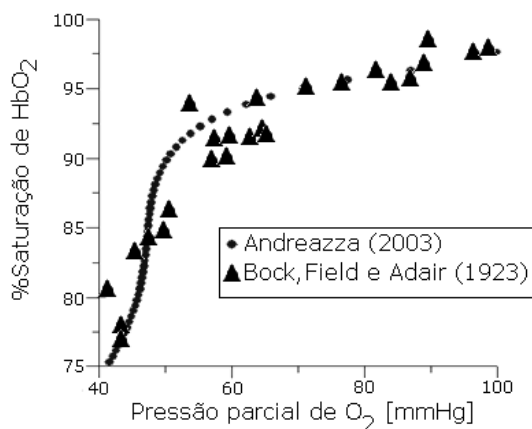


Figura 2 - Comparação de resultados simulados, Andrezza (2003) e experimentais, Bock *et al.* (1923) para a curva de dissociação de  $\text{HbO}_2$  no capilar.

O perfil de concentração adimensional médio de oxigênio no capilar, calculado pela Equação (12), é mostrado na Figura 3. Pode-se observar que o modelo matemático fornece, para a pressão de oxigênio no final do capilar, o valor de 40 mmHg, que é o valor considerado normal e usado para a otimização do modelo matemático. A figura mostra que o oxigênio é transferido para o tecido principalmente no primeiro terço do capilar, o que está de acordo com observações experimentais (Guyton, 1997). Este fato torna possível a absorção de uma quantidade maior de oxigênio quando as condições metabólicas assim exigirem.

$$\bar{C}_{\text{O}_2}^{\text{C}}(z, r) = \frac{1}{r_{\text{C}}^2} \int_0^{r_{\text{C}}} C_{\text{O}_2}^{\text{C}}(r, z, \infty) dr^2 \quad (12)$$

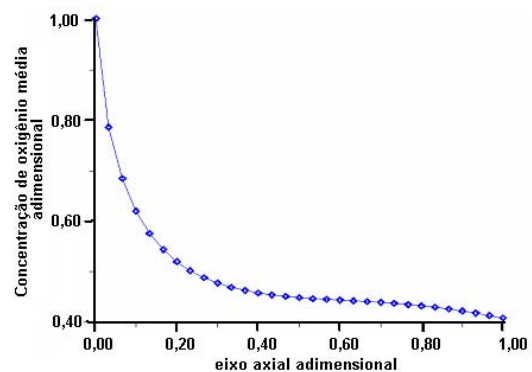


Figura 3 – Perfil médio da concentração adimensional de  $\text{O}_2$  no capilar, Bonan (2006).

Os perfis de concentração adimensional em estado estacionário para o oxigênio no tecido é mostrado nas Figuras 4 e 5. Na região da interface entre o capilar e o tecido ambos mostram o mesmo comportamento, uma vez que são mutuamente dependentes. No capilar pode-se observar que a concentração de oxigênio em  $z = 0$  não apresenta perfil radial. Isto se deve a que a condição de contorno utilizada considera que no início do capilar,  $C_{\text{O}_2}^{\text{C}} \Big|_{z=0} = C_{\text{O}_2}^{\text{art}}$ .

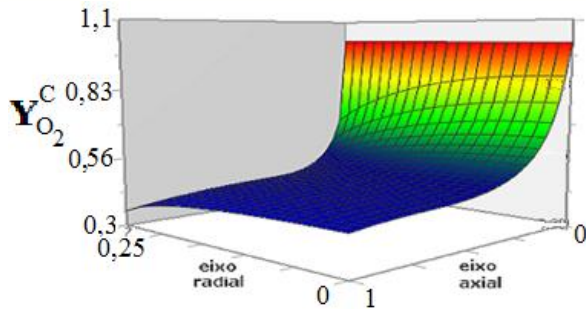


Figura 4 – Superfície de concentração adimensional de oxigênio no capilar, Bonan (2006).

Quanto mais afastado da região de interface, mais baixo é o valor de concentração de oxigênio. A região de menor concentração, correspondente ao ponto  $z = 1$  e  $r = 1$ , é chamada “*dead end*”, por ser aonde se inicia a morte do tecido no caso de isquemia. Nas simulações realizadas o valor obtido para este ponto sempre esteve acima do valor da pressão crítica, 5 mmHg.

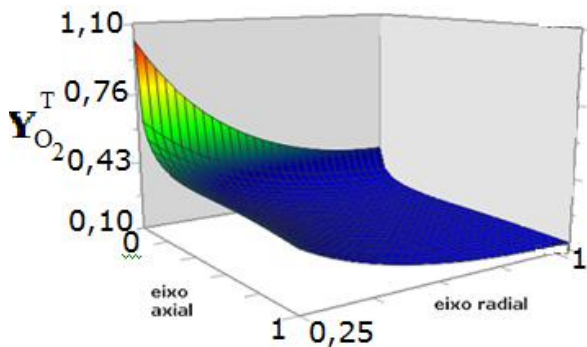


Figura 5 – Perfil da concentração adimensional de oxigênio no tecido, Bonan (2006).

Na Figura 5 observa-se que a superfície adimensional de concentração do oxigênio no tecido mantém a forma mesmo quando se afasta da interface. Em outras palavras, a difusão axial que é levada em conta pelo modelo não supera o efeito da convecção no capilar. Isto é, como numericamente a convecção é muito maior do que a difusão, é a primeira a responsável pela forma dos perfis de concentração. O valor de 0,25 corresponde à interface capilar-tecido e é

obtido na discretização, quando se calcula  $r_C/r_T$ .

A Figura 6 apresenta a superfície da concentração de glicose adimensional no tecido no estado estacionário. No eixo axial, região de interface entre o capilar e tecido, observa-se um comportamento idêntico entre as duas fases. Segundo a literatura, a concentração da glicose na artéria varia de 50 a 250 mg/dl (Guyton, 1997). Neste trabalho o valor usado é de 110 mg/dl. Pelo perfil radial pouco pronunciado pode-se concluir que a difusão de glicose no tecido compensa o consumo metabólico nas condições das simulações.

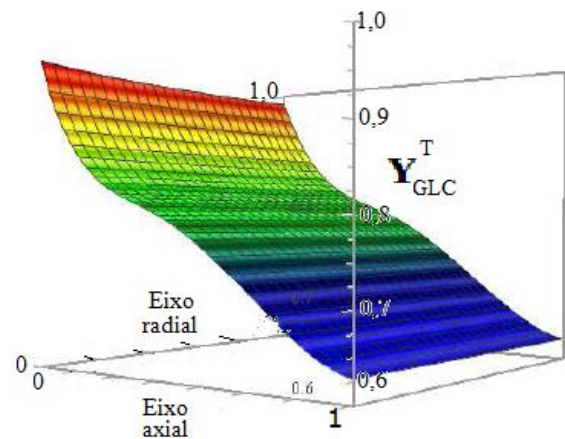


Figura 6 – Perfil da concentração adimensional de glicose no tecido, Oliveira (2010).

O único parâmetro livre no modelo matemático é a constante cinética para a reação metabólica,  $k_{O_2}^T$ . Para sua obtenção o modelo é otimizado através da comparação dos seus resultados com os valores conhecidos para as concentrações na veia, para oxigênio, oxihemoglobina e glicose. Estes valores são, respectivamente  $5,6 \cdot 10^{-8}$ ,  $1,65 \cdot 10^{-5}$  e  $3,89 \cdot 10^{-6}$ . Em pressões parciais de oxigênio e hemoglobina estes valores são, respectivamente, 40 e 0,75 mmHg. Para a estimativa do parâmetro  $k_{O_2}^T$  é utilizado o método dos mínimos quadrados, como mostra a Equação (13). Nela os  $Y$  significam



concentrações adimensionais. Na Figura 7 é mostrado que o valor ótimo da constante cinética de consumo metabólico do oxigênio no tecido é de 7,2 ml/mol.s.

$$\text{Erro} = \left( Y_{O_2}^{\text{veia}} - Y_{O_2}^c \Big|_{z=1} \right)^2 + \left( Y_{\text{GLC}}^{\text{veia}} - Y_{\text{GLC}}^c \Big|_{z=1} \right)^2 \quad (13)$$

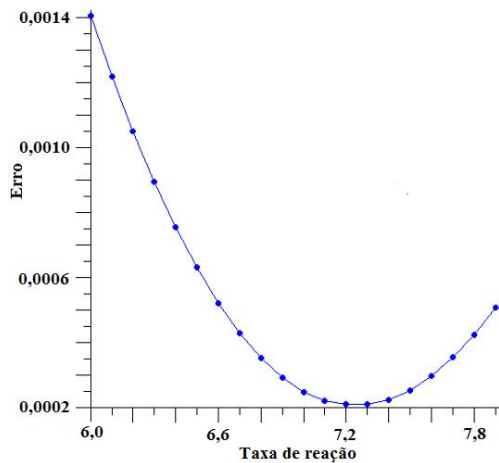


Figura 7 - Otimização dos valores da constante cinética  $k_{O_2}^T$  na região 6,0 a 7,9, Oliveira (2010).

## 4. CONCLUSÃO

Um modelo matemático dinâmico capaz de representar uma situação fisiológica humana normal, para uso no estudo de casos isquêmicos ou de variação metabólica, foi apresentado neste trabalho. O modelo levou em conta uma situação considerada normal no tecido cerebral, dando como resultado as concentrações esperadas de oxigênio e glicose na veia. O modelo ainda reproduziu as pressões de oxigênio consideradas ideais no tecido e o perfil conhecido de oxigênio e hemoglobina no capilar. O único parâmetro livre, a constante cinética da reação metabólica,  $k_{O_2}^T$ , foi calculado através de um procedimento de otimização. O resultado

final para o parâmetro livre foi  $k_{O_2}^T = 7,2$  ml/mol.s.

Como proposto no início do trabalho, o modelo, validado com dados experimentais referentes à situações fisiológicas consideradas normais, pode agora ser utilizado para estudo de casos isquêmicos ou de variação metabólica.

## 5. NOMENCLATURA

C	Concentração, mol / ml <sub>plasma</sub>
$\bar{C}$	Concentração média, mol / ml <sub>plasma</sub>
D	Difusividade, cm <sup>2</sup> /s
f	Fração de Saturação HbO <sub>2</sub>
k	Coefficiente cinético da reação oxigênio-glicose, ml <sub>plasma</sub> / mol.s
k <sub>a</sub>	Coefficiente cinético de associação Hb-O <sub>2</sub> , ml <sub>plasma</sub> / molO <sub>2</sub> .s
k <sub>b</sub>	Coefficiente cinético de dissociação Hb-O <sub>2</sub> , s <sup>-1</sup>
P	Pressão parcial, mmHg
r	Raio / Direção radial
Y	Concentração adimensional
z	Direção axial
α	Solubilidade, molO <sub>2</sub> /mmHg ml <sub>plasma</sub>
μ	Potencial químico

### Sub-índices:

Art	Artéria
C	Capilar
Veia	Veia

### Sub-índices:

GLC	Glicose
Hb	Hemoglobina
HbO <sub>2</sub>	Oxihemoglobina
O <sub>2</sub>	Oxigênio
T	Tecido





## Agradecimentos

O presente trabalho teve o apoio do CNPq – Brasil.

## 6. REFERÊNCIAS

ANCES, B.M.; LEONTIEV, O.; PERTHEN, J.E.; LIANG, C; LANSING, A.E.; BUXTON, R. B. Regional differences in the coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism changes in response to activation. *Implications for BOLD-Fmri, NeuroImage*, 39, 1510-1521, 2008.

ANDREAZZA, J. K. Modelagem e simulação da oxigenação tecidual. *Dissertação de Mestrado*. CPGENQ, UFSC, 2003.

ANDREAZZA, J. K. SILVADO, C. E. S. PINTO, L. T. Modelling and simulation of ischemic process that following the clamping of cerebral arteries. *XXII CIIQ 2006 e V CAIQ*. Buenos Aires, v. CD, p. 1-14, 2006.

AUBERT, A.; COSTALAT, R. A. Model of the coupling between brain electrical activity, metabolism and hemodynamics: application to the interpretation of functional neuroimaging, *NeuroImage*, 17, 1162-1181, 2002.

BOCK, A. V.; FIELD JR. H. ; ADAIR G. S. The oxygen and carbon dioxide dissociation curves of human blood, *J. Biol. Chem.*, 59, 353-378, 1924.

BONAN, A. A. Modelagem Matemática da oxigenação tecidual cerebral: otimização e determinação de parâmetros cinéticos e estruturais. *Dissertação de Mestrado*. CPGENQ, UFSC, 2006.

GO, J.W. Oxygen delivery through capillaries. *Math. Biosci.*, 208, 166–176, 2007.

GUSATTI, M. Modelagem Matemática do Acoplamento Entre Atividade Elétrica Cerebral, Metabolismo e Hemodinâmica. *Dissertação de Mestrado*. CPGENQ, UFSC, 2006.

GUSATTI, M.; PINTO, L. T. Mathematical modeling of the coupling between brain electrical activity, metabolism and hemodynamics. *XXII CIIQ 2006 e V CAIQ*. Buenos Aires, v. CD, p. 1-18, 2006.

GOLDMAN, D.; POPEL, A. S. A computational study of the effect of capillary network anastomoses and tortuosity on oxygen transport. *J. Theor. Biol.*, 206, 181-194, 2000.

GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiologia Médica*. Guanabara – Koogan, 1992.

KIM, S.-G.; DUONG, T. Q.; KIM, D.-S.; NAGAOKA, T.; HAREL, N. Spatial specificity of CBF and BOLD responses induced by neural activity. *International Congress Series*, 1235, 39– 47, 2002.

KROGH, A. The Number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol.*, 52, 409-515, 1919.

MILLARD, C.A.; GORMAN, A.D. A model for substrate concentrations in tissue surrounding single capillaries. *Math. and Computer Modelling*, 25 (11), 1-7, 1997.

MITRAGOTRI, S.; COLEMAN, M.; KOST, J.; LANGER, R. Analysis of ultrasonically extracted interstitial fluid as a predictor of blood glucose levels. *J. Appl Physiol.*, 89, 961-966, 2000.



OLIVEIRA, A. A. F. Desenvolvimento de um modelo matemático para o estudo da dinâmica do fornecimento de glicose para o tecido celular pela corrente sanguínea. *Dissertação de Mestrado*. CPGENQ, UFSC, 2010.

<http://www.neurolab.ufsc.br/publicacao/publicacao.htm>

PAYNE, S. J. A model of the interaction between autoregulation and neural activation in the brain. *Math. Biosci.*, 204, 260–281, 2006.

SECOMB, T.W., HSU, R.; BRAUN, R. D. DEWHIRST, W. Analysis of oxygen transport to tumors: causes of heterogeneous tissue oxygenation. *Bioengineering Conference*. Big Sky, Montana, USA, 1999.

SHARAN, M.; SELVAKUMAR, S. The effects of chemical kinetics on oxygen delivery to tissue. *Math. Biosci.*, 108, 253-277, 1992.

SHETH, B.V.; HELLUMS, J. D. Transient oxygen transport in hemoglobin layers under conditions of the microcirculation. *Annals of Biomedical Engineering*, 8, 183-196, 1980.

URSINO, M., DI GIAMMARCO, P.; BELARDINELLI, E. A mathematical model of cerebral blood flow chemical regulation – Part I: Diffusion processes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 36 (2), 183-191, 1989.

STAUB, N. C.; BISHOP, J. M.; FORSTER, R. E. Velocity of O<sub>2</sub> uptake by human red blood cells. *J. Appl. Physiol.*, 16, 511, 516, 1961.

WHITMORE, R.L., *Rheology of the circulation*, Pergamon, Oxford, 1968.

OBS: Os artigos e dissertações de Andrezza, Bonan e Gusatti podem ser obtidos no site do NeuroLab, no endereço: