

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA OXIGENAÇÃO TECIDUAL CEREBRAL:
OTIMIZAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS CINÉTICOS E
ESTRUTURAIS**

ANDRÉIA ALINE BONAN

**FLORIANÓPOLIS
2006**

ANDRÉIA ALINE BONAN

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA OXIGENAÇÃO TECIDUAL CEREBRAL:
OTIMIZAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS CINÉTICOS E
ESTRUTURAIS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia Química do Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. LEONEL TEIXEIRA PINTO

FLORIANÓPOLIS

2006

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Adelina e Euclides, e as minhas irmãs, Angela e Andressa, por todo amor, apoio e incentivo.

Ao Jackson Machado de Souza por me apoiar e estar sempre presente.

À Adriana E. Costa, Estela C. Ferretti, Janaína K. Andrezza e Elizângela Krauss, pela amizade sincera, companheirismo e pelos bons e inesquecíveis momentos que passamos juntas.

Às amigas Marivone Gusatti e Jeane Almeida do Rosário pelas risadas nos momentos de desespero.

Aos amigos Artiva Goudel, Ana Paula Immich, Aline Resmini Melo, Ricardo Rezende, Felipe Trevisani, Marcelo F. Xavier e Claudimir Carminatti que sempre estiveram dispostos a auxiliar e contribuir no que fosse preciso.

Ao Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto, pela paciência e orientação deste trabalho.

Ao professor Dr. Agenor Furigo Jr pelo apoio e participação na banca examinadora.

Ao professor Dr. João Borges Laurindo, pela disponibilidade prestada e participação na banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Luismar Marques Porto pelos conselhos.

Ao colega da Coordenadoria de Pós-Graduação em Engenharia Química, Edvilson Silva, pelo apoio e dedicação.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

Aos grandes amigos, que embora não citados nominalmente, foram muito importantes neste período.

A Deus, muito obrigada!

"It is not the critic who counts: not the man who points out how the strong man stumbles or where the doer of deeds could have done better. The credit belongs to the man who is actually in the arena, whose face is marred by dust and sweat and blood, who strives valiantly, who errs and comes up short again and again, because there is no effort without error or shortcoming, but who knows the great enthusiasm, the great devotions, who spends himself for a worthy cause; who, at the best, knows, in the end, the triumph of high achievement, and who, at the worst, if he fails, at least he fails while daring greatly, so that his place shall never be with those cold and timid souls who know neither victory nor defeat."

Theodore Roosevelt

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
NOMENCLATURA	x
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO	01
CAPÍTULO II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	02
2.1. Aspectos fisiológicos.....	02
2.2. Curva de Dissociação da Hemoglobina	11
2.3. Modelos matemáticos	14
2.4. Conclusão	20
CAPÍTULO III - MODELAGEM MATEMÁTICA.....	21
3.1. Geometria	21
3.2. Modelo matemático.....	23
3.2.1. Balanço de massa para a oxihemoglobina no capilar.....	23
3.2.2. Balanço de massa para o oxigênio no capilar.....	26
3.2.3. Balanço de massa para o oxigênio no tecido.....	29
3.2.4. Condições de contorno	30
3.2.5. Adimensionalização do modelo matemático	34
3.2.5.1 Balanço de massa para a oxihemoglobina adimensional	36
3.2.5.2 Balanço de massa para a oxigênio adimensional.....	37
3.2.5.3 Balanço de massa para o oxigênio no tecido adimensional	37
3.2.6. Discretização	38

3.2.6.1 Balanço de massa para a oxihemoglobina adimensional discretizada	39
3.2.6.2 Balanço de massa para o oxigênio no capilar adimensional discretizada.....	40
3.2.6.3 Balanço de massa para o oxigênio no tecido adimensional discretizada.....	41
3.3. Fluxograma do programa computacional	42
3.4. Conclusão	43
CAPÍTULO IV – RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
4.1. Constantes e parâmetros	44
4.2. Perfis iniciais de concentração para hemoglobina e oxigênio aproximados	47
4.3. Otimização do modelo matemático para a determinação dos parâmetros cinéticos e estruturais, r_t e k^{met}	49
4.4. Perfis finais de concentração para hemoglobina e oxigênio.....	53
4.5. Conclusão Curva de saturação hemoglobínica	60
4.6. Conclusão	62
CAPÍTULO V – CONCLUSÃO E SUGESTÕES.....	64
CAPÍTULO VI – BIBLIOGRAFIA.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Valores dos parâmetros encontrados na literatura.	45
Tabela 4.2 - Valores dos parâmetros utilizados na solução do modelo matemático.	46

LISTA DE FIGURAS

Figura II.1 - Esquema do transporte dos gases respiratórios.....	3
Figura II.2 - Caminho do O ₂ do espaço alveolar até a reação com a hemoglobina no glóbulo vermelho. A curva mostra a representação da variação da PO ₂	4
Figura II.3 - Variação PO ₂ ao longo dos capilares pulmonares	5
Figura II.4 - (a) Molécula de hemoglobina. (b) Representação da ligação entre as moléculas de hemoglobina das células vermelhas e o oxigênio	9
Figura II.5 - Curva de dissociação da hemoglobina. Mostra a correlação da saturação de oxigênio com a PO ₂ do sangue.....	12
Figura II.6 - Cilindro de Krogh.....	14
Figura II.7 - Diagrama de blocos dos modelo de multicompartimental do transporte de O ₂ na microcirculação proposto por Sharan	15
Figura II.8 - Estrutura mostrando as regiões consideradas no modelo matemático proposto por Eggleton et al.(2000).....	17
Figura II.9 - Estrutura proposta por Andrezza, 2003. (a) Esquema mostrando o tecido e capilares paralelos e (b) fenômenos envolvidos no sistema capilar-tecido	18
Figura III.1 - Esquema do sistema capilar-tecido.	22
Figura III.2 - Representação dos eritrócitos.....	22
Figura III.3 - Volume de controle da região do capilar sanguíneo.....	23
Figura III.4 - Coeficiente da reação de dissociação x fração de saturação de Hemoglobina de interesse.....	28
Figura III.5 - Esquema utilizado na discretização do modelo matemático	39
Figura III.6 - Fluxograma do programa computacional.....	42
Figura IV.1 - Diagrama para a otimização dos valores da constante metabólica e da espessura do tecido..	53
Figura IV.2 - Perfil da concentração adimensional de oxihemoglobina em estado estacionário	54
Figura IV.3 - Perfil médio da concentração adimensional de oxihemoglobina em estado estacionário.	55

Figura IV.4 - Comparação de perfis médios de concentração adimensional de oxihemoglobina em estado estacionário.....	55
Figura IV.5 - Perfil da concentração adimensional de oxigênio no capilar em estado estacionário	56
Figura IV.6 - Perfil médio da concentração adimensional de oxigênio no capilar em estado estacionário.	57
Figura IV.7 - Perfil estado estacionário da pressão parcial de oxigênio no capilar sanguíneo em equilíbrio com a concentração adimensional de oxihemoglobina	58
Figura IV.8 - Perfil da concentração adimensional de oxigênio no tecido em estado estacionário	59
Figura IV.9 - Comparação entre curvas de dissociação HbO_2	60

NOMENCLATURA

- A_r = Área da secção radial do volume de controle (cm^2)
- A_z = Área da secção axial do volume de controle (cm^2)
- C_{Hb} = Concentração de hemoglobina livre, (mol/cm^3)
- $C_{\text{O}_2}^c$ = Concentração de O_2 livre no capilar ($\text{mol de O}_2 / \text{cm}^3$ de sangue)
- $C_{\text{O}_2}^T$ = Concentração de O_2 no tecido ($\text{mol de O}_2 / \text{cm}^3$ de sangue)
- C_{HbO_2} = Concentração de HbO_2 ($\text{mol de HbO}_2 / \text{cm}^3$ de sangue)
- $C_{\text{O}_2}^{\text{veia}}$ = Concentração de O_2 na veia ($\text{mol de O}_2 / \text{cm}^3$ de sangue)
- $C_{\text{HbO}_2}^{\text{veia}}$ = Concentração de HbO_2 na veia ($\text{mol de HbO}_2 / \text{cm}^3$ de sangue)
- $C_{\text{HbO}_2}^{\text{art}}$ = Concentração de oxihemoglobina no sangue de alimentação, ($\text{mol de HbO}_2 / \text{cm}^3$ de sangue)
- $C_{\text{O}_2}^{\text{art}}$ = Concentração de oxigênio livre no sangue de alimentação ($\text{mol de O}_2 / \text{cm}^3$ de sangue)
- $C_{\text{Hb}}^{\text{Total}}$ = Concentração total de hemoglobina no sangue de alimentação (mol / cm^3)
- $C_{\text{O}_2}^{T, \text{ref}}$ = Concentração adimensional de O_2 no tecido em equilíbrio com a concentração de O_2 no sangue de alimentação
- $D_{\text{O}_2}^T$ = Difusividade do O_2 no tecido (cm^2 / s)
- $D_{\text{O}_2}^c$ = Difusividade do O_2 no capilar (cm^2 / s)
- D_{HbO_2} = Difusividade do HbO_2 no capilar (cm^2 / s)
- f^{art} = Fração de saturação de hemoglobina na artéria
- K_a = Coeficiente cinético de associação ($\text{ml}_{\text{sangue}}/\text{mol}_{\text{O}_2} \cdot \text{s}$)
- K_b = Coeficiente cinético de dissociação hemoglobina-oxigênio (s^{-1})
- k^{met} = Constante da reação de consumo de O_2 no tecido (s^{-1})
- L = Comprimento do capilar (cm)
- n = Coeficiente de Hill
- N_r^c = Número de subintervalos da região do capilar na direção radial
- N_z = Número de subintervalos da região do capilar na direção axial

- N_r^T = Número de subintervalos da região do tecido na direção radial
 P_{O_2} = Pressão parcial de oxigênio (mmHg)
 r = Direção radial do capilar (cm)
 r_{cap} = Raio do capilar (cm)
 r_T = Raio do tecido em torno do capilar (cm)
 \bar{r} = Distância radial do capilar adimensional
 S_{O_2} = Saturação do oxigênio
 t = Tempo (s)
 T = Reação cinética entre hemoglobina e oxigênio (mol / s.ml_{sangue})
 v = Velocidade sanguínea (cm / s)
 V_{VC} = Volume do volume de controle capilar (cm³)
 $Y_{O_2}^C$ = Concentração adimensional de oxigênio no capilar
 Y_{HbO_2} = Concentração adimensional de oxihemoglobina
 $Y_{O_2}^T$ = Concentração adimensional de oxigênio no tecido
 z = Direção axial do capilar (cm)
 \bar{z} = Distância adimensional axial do capilar
 $\alpha_{O_2}^C$ = Coeficiente de solubilidade do oxigênio no capilar
 (mol_{O2}/ml_{sangue}.mmHg)
 $\alpha_{O_2}^T$ = Coeficiente de solubilidade do oxigênio no tecido
 (mol_{O2}/ml_{sangue}.mmHg)

RESUMO

A presente dissertação de mestrado teve por objetivo propor um modelo matemático dinâmico que possa ser utilizado para estudo de casos no processo de oxigenação das células do tecido cerebral. A geometria utilizada considera que os capilares são organizados espacialmente de acordo com uma distribuição homogênea na qual se tem um capilar cilíndrico central rodeado por uma região de tecido cilíndrico. No capilar, desenvolveu-se um balanço de massa para o oxigênio livre e para o oxigênio ligado a hemoglobina e os fenômenos considerados são a convecção, a difusão na direção axial e radial e a reação reversível entre a hemoglobina e o oxigênio. Os transportes de monóxido e dióxido de carbono não são considerados. No tecido, desenvolveu-se um balanço de massa para o oxigênio no qual é considerada uma difusão na direção radial e a reação de consumo de oxigênio no metabolismo celular. A equação cinética para a hemoglobina e para o oxigênio no capilar foi simplificada e seus coeficientes são expressos como uma função da saturação hemoglobínica. As equações diferenciais parciais obtidas no modelo matemático são discretizadas por diferenças finitas explícitas e solucionadas pelo método das linhas para a implementação de um programa computacional. A validação do modelo é feita por meio de uma comparação com dados da literatura e se mostra adequado para descrever o comportamento dinâmico da oxigenação tecidual.

Palavras chave: Oxigenação tecidual, simulação computacional, reação cinética, modelo matemático.

ABSTRACT

The objective of the present master's dissertation is proposing a dynamic mathematical model to be used in the study of cases in the oxygenation process of the cerebral tissue cells. The applied geometry considers that the capillaries are specially organized according to a homogenous distribution, in which each one is surrounded by a cylinder of tissue. In the capillary, it is developed a mass balance to the free oxygen and to the oxygen combined with hemoglobin. The considered phenomena are convection, diffusion in radial and axial directions and the reversible reaction between the hemoglobin and the oxygen. The monoxide and dioxide transports are not considered. In the tissue, it is developed a mass balance to the oxygen, considering radial diffusion and the consume of the oxygen by the cell metabolism reaction. The kinetic equation to the reaction of hemoglobin and oxygen in the capillary, is simplified and their coefficients are expressed as a hemoglobin saturation function. The partial differential equations obtained in the mathematical model are discretized by finite differences method and solved by the method of lines. The model's validation is done through literature data comparison and it is considered adequate to describe the dynamic behavior of the tissue oxygenation.

I. INTRODUÇÃO

A integridade funcional e estrutural das células do corpo humano depende de um aporte contínuo de oxigênio, e quando a oferta de oxigênio aos tecidos é reduzida o funcionamento celular fica prejudicado, podendo mesmo cessar, determinando a morte celular. O sistema respiratório tem como função transportar o oxigênio presente no ar externo e remover o gás carbônico liberado pelo metabolismo dos tecidos para o ambiente. O transporte do oxigênio às células engloba fenômenos físicos e químicos, como convecção, difusão e reação. No sangue, o oxigênio é transportado em solução, dissolvido na água plasmática e em ligação covalente com a hemoglobina, formando por meio de uma reação reversível a oxihemoglobina.

Na literatura existem diversos trabalhos teóricos e modelos que representam este processo de oxigenação, sendo a maioria deles empíricos, cujos resultados apresentam consistência somente nas condições em que o experimento é realizado.

O objetivo deste trabalho é propor um modelo matemático dinâmico com bases fisiológicas que possa ser utilizado para estudo de casos no processo de oxigenação das células do tecido cerebral, considerando o transporte de oxigênio. É utilizada uma estrutura que considera os capilares distribuídos de forma homogênea na qual se tem um capilar cilíndrico central rodeado por uma região de tecido cilíndrico. São feitos balanços de massa para a região do capilar sanguíneo e para o tecido, considerando os fenômenos mais relevantes do processo de oxigenação. De forma simplificada o modelo representa o que ocorre no processo de transferência de oxigênio para o tecido cerebral a partir dos capilares sanguíneos no corpo humano.

O modelo matemático é então utilizado para representar uma situação fisiológica normal. Através de uma estimativa de parâmetros são determinados valores para a constante cinética da reação metabólica de consumo de oxigênio e para a espessura do tecido alimentado por um capilar.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo será apresentada uma revisão da literatura que aborda conceitos fisiológicos relativos ao sistema respiratório e a circulação sangüínea e alguns dos modelos matemáticos encontrados sobre este assunto. Seu entendimento é necessário para a compreensão do presente trabalho, visto que se refere à modelagem e simulação da oxigenação tecidual.

2.1 Aspectos fisiológicos

Os tecidos do corpo humano utilizam o O_2 para gerar energia e geram o CO_2 como produto. A função do sistema respiratório é transportar o O_2 do ar externo até os tecidos e remover o CO_2 dos tecidos para o ambiente. O transporte de O_2 para o cérebro é um complicado processo dinâmico que envolve vários parâmetros fisiológicos como o fluxo de sangue, transporte de O_2 e características do leito do capilar (Buxton, 1997). O sistema respiratório pode ser dividido em quatro partes principais:

1. Ventilação pulmonar – também conhecida como respiração externa, é o processo onde o ar externo entra e sai dos pulmões;
2. Difusão pulmonar – a troca de gases entre o ar presente no pulmão e o sangue que está passando por ele;
3. Transporte dos gases no sangue e nos tecidos;
4. Metabolismo dos gases.

A Fig. (II.1) mostra uma representação esquemática das partes do sistema respiratório citadas anteriormente. A parte destacada por pontilhados vermelhos representa a região de estudo deste trabalho.

Nos pulmões existem cerca de 300 milhões de alvéolos com diâmetro médio de 0,28 mm. Em volta de suas paredes extremamente finas passa uma rede de capilares fazendo com que os gases presentes nos alvéolos estejam próximos do sangue. A composição das membranas existentes entre os gases e o sangue é conhecida por membrana respiratória, também conhecida por membrana pulmonar (Mountcastle, 1980).

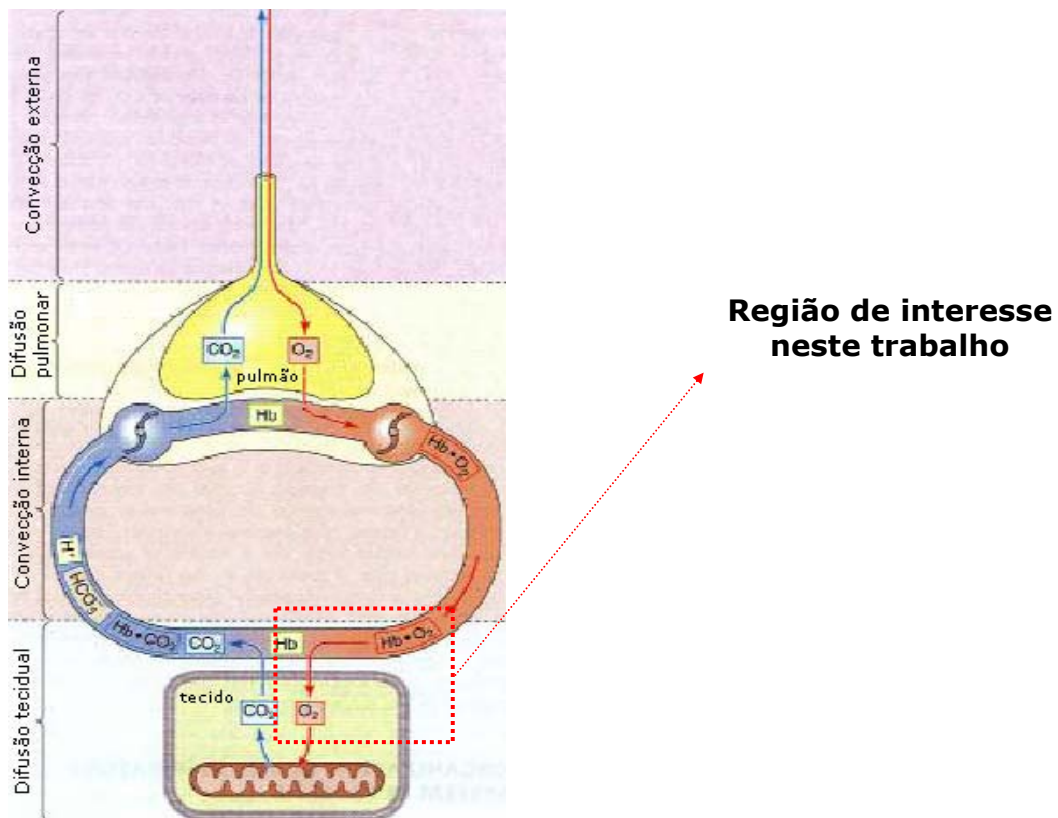


Figura II.1 - Esquema do transporte dos gases respiratórios.

A Fig. (II.2) mostra as camadas existentes dos alvéolos até o sangue, junto com uma representação da variação da pressão parcial de O_2 (P_{O_2}). As moléculas de O_2 no espaço alveolar passam pela membrana alveolar, pelo espaço intersticial existente entre os alvéolos e os capilares e pela rede de capilares. No sangue, parte do O_2 permanece dissolvido no plasma e parte reage com a hemoglobina (Hb) nos glóbulos vermelhos, componentes celulares também conhecidos por hemácias.

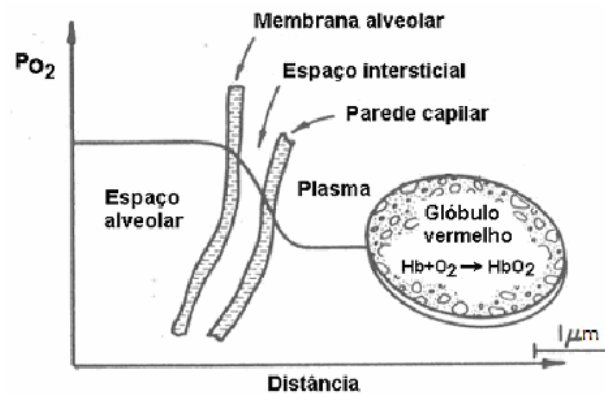


Figura II.2 – Caminho do O_2 do espaço alveolar até a reação com a hemoglobina no glóbulo vermelho. A curva mostra a representação da variação da P_{O_2} . (Albuquerque, 2005)

O gás presente nos alvéolos não tem composição uniforme. Entretanto, como a taxa de renovação do ar é lenta as diferenças das pressões parciais dos gases são pequenas. Com isso, para efeitos de difusão pulmonar, a composição do gás pode ser considerada constante em todos os alvéolos.

Já nos capilares pulmonares há uma grande diferença de pressão parcial dos gases no sangue. O sangue entra nos capilares com uma pequena quantidade de O_2 e uma grande quantidade de CO_2 e, enquanto passa pelos mesmos, é oxigenado e o CO_2 eliminado. Como a capacidade de difusão é grande e eficiente, para condições de repouso o sangue satura em O_2 quase que totalmente em 1/3 do trajeto dos capilares pulmonares (Mountcastle, 1980). Em caso de exercício físico ou falta de oxigênio o sangue demora mais tempo para saturar de O_2 . Na Fig. (II.3) representa-se o comportamento da variação da pressão parcial de O_2 , P_{O_2} , ao longo dos capilares para condições normais.

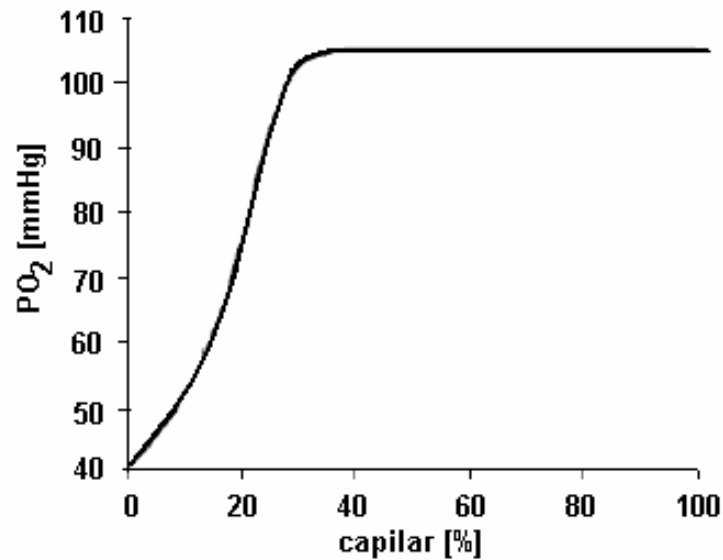


Figura II.3 – Variação P_{O_2} ao longo dos capilares pulmonares. (Albuquerque, 2005)

No sangue o O_2 é transportado tanto dissolvido quanto reagido quimicamente. A quantidade de O_2 dissolvido no sangue é diretamente proporcional a P_{O_2} , essa relação depende do coeficiente de solubilidade do O_2 no sangue. A lei de Henry descreve essa relação segundo a Eq.(2.1), onde se considera que o O_2 está no sangue somente dissolvido. O superíndice y é válido tanto para o O_2 na região do capilar quanto para o O_2 na região do tecido.

$$C_{O_2}^y = \alpha_{O_2}^y P_{O_2}^y \quad (2.1)$$

Onde:

$\alpha_{O_2}^y$ = Coeficiente de solubilidade do oxigênio no sangue
(mols de O_2 / mmHg . ml de sangue)

$C_{O_2}^y$ = Concentração de oxigênio no sangue
(mols de O_2 / ml de sangue)

Muitas substâncias não passam do sangue para os líquidos intersticiais do cérebro, apesar de estas mesmas substâncias passarem facilmente para dentro do líquido intersticial de outras partes do corpo. Isto ocorre porque no cérebro existe uma barreira chamada de barreira hematoencefálica, entre o sangue e o líquido intersticial cerebral. A barreira é altamente permeável à água, dióxido de carbono, oxigênio e a maioria das substâncias lipossolúveis, como o álcool e a maioria dos anestésicos, ligeiramente permeáveis aos eletrólitos, como sódio, cloreto e potássio e quase totalmente impermeáveis às proteínas plasmáticas e à maior parte das grandes moléculas orgânicas não-lipossolúveis. Esta barreira freqüentemente impossibilita a obtenção de concentrações eficazes de drogas terapêuticas para o tratamento de patologias. A causa da baixa permeabilidade é a maneira pela qual as células endoteliais dos capilares se unem umas às outras (Guyton,1997).

A função mais importante da circulação sangüínea é fornecer nutrientes para cada célula do organismo e também remover os vários produtos resultantes do metabolismo celular na circulação do sangue através dos capilares. Os capilares sangüíneos consistem de células endoteliais que tem poros ultramicroscópicos no qual moléculas de vários tamanhos podem penetrar e passar para o tecido circunvizinho (Elshahed, 2004).

O sangue é composto de uma fase líquida (plasma) e componentes celulares (glóbulos vermelhos e células brancas). As células brancas podem ser desconsideradas pois sua quantidade destas células é muito inferior a quantidade de glóbulos vermelhos, além disso, elas não modificam o movimento dos glóbulos vermelhos e o transporte do oxigênio. O O₂ é transportado no sangue quase que totalmente através de reações nos glóbulos vermelhos com a hemoglobina, aproximadamente 99% (Wootton, 1999).

As células do corpo humano precisam consumir oxigênio para funcionar adequadamente. A principal função dos eritrócitos é transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos e o dióxido de carbono, dos tecidos para os pulmões. O transporte do oxigênio é feito pela hemoglobina contida nos glóbulos vermelhos do sangue, através de ligações químicas. Quando a oferta de oxigênio aos tecidos é reduzida, o funcionamento celular se deteriora, podendo mesmo cessar, determinando a morte.

Os eritrócitos, *hemácias ou glóbulos vermelhos*, são as células mais numerosas no sangue. Tem a forma de um disco bicôncavo, com um excesso de membrana, em relação ao conteúdo celular. A forma bicôncava do eritrócito favorece a existência de uma grande superfície de difusão, em relação ao seu tamanho e volume. A membrana em excesso permite ao eritrócito alterar a sua forma na passagem pelos capilares, sem sofrer distensão ou ruptura. O eritrócito não tem núcleo, seu diâmetro médio é de aproximadamente 8 μm e a espessura é de 2 μm na periferia e cerca de 1 μm na sua porção central.

A quantidade de eritrócitos no sangue varia com o sexo. No homem adulto normal, sua concentração é de aproximadamente 5.200.000 por ml de sangue, enquanto na mulher normal é de 4.800.000. A altitude em que a pessoa vive afeta o número de eritrócitos em circulação. As populações que vivem em grandes altitudes, onde a P_{O_2} no ar é mais baixa, tem necessidade de uma maior quantidade de eritrócitos na circulação para manter a oxigenação dos tecidos adequada.

A quantidade de hemácias no sistema circulatório é controlada pelo organismo, de tal forma que um certo número de eritrócitos está sempre disponível para o transporte de oxigênio aos tecidos. Qualquer condição que diminua a quantidade de oxigênio nos tecidos, tende a aumentar a produção de eritrócitos.

A hemoglobina é o principal componente do eritrócito. Ela é formada no interior dos eritroblastos na medula óssea e além de ser responsável pelo transporte do oxigênio para os tecidos confere ao eritrócito a sua coloração avermelhada. Quando a quantidade de hemoglobina combinada com o oxigênio é grande, o sangue toma a coloração vermelho viva, do sangue arterial. Quando a combinação com o oxigênio existe em pequenas quantidades, a coloração do sangue é vermelho escura, do sangue venoso (Guyton, 1997). A hemoglobina é formada pela união de radicais heme com uma proteína, chamada globina. Cada molécula de hemoglobina contém quatro moléculas do radical heme e dois pares de cadeias de polipeptídios, estruturalmente formadas por diversos aminoácidos.

A estrutura química da molécula da hemoglobina foi demonstrada por Perutz e Kendrew que, em 1962 receberam o prêmio Nobel de química, pelos seus trabalhos com aquele pigmento. Uma molécula de hemoglobina possui

10.000 átomos, dos quais apenas 4 são de ferro. No interior da Hb, o átomo de ferro representa o ponto central de ligação de 4 grupos pirrólicos, constituindo o grupo Heme. Quatro grupos Heme, cada um contendo um átomo de ferro, se ligam ao maior componente da hemoglobina, a globina.

A configuração química da hemoglobina permite um aproveitamento excepcional pois cada molécula de Hb pode transportar quatro moléculas de oxigênio. O oxigênio liga-se à hemoglobina na razão de 1,34 ml/g de Hb por meio de uma ligação reversível que depende somente da P_{O_2} do sangue e é chamada de oxigenação. Esta relação equivale a 22,4 L (1 mol) de O_2 /mol de ferro presente na hemoglobina. Nesta base, uma molécula de O_2 reage com um átomo de ferro e uma molécula de hemoglobina reage reversivelmente com 4 moléculas de oxigênio, ou seja, cada molécula de hemoglobina contém quatro átomos de ferro, podendo se ligar a quatro moléculas de O_2 . (Voet, 1990).

A combinação química do radical heme com a molécula de oxigênio é facilmente reversível, o que facilita a sua captação nos capilares pulmonares e a sua liberação nos capilares dos tecidos. A ligação do oxigênio à hemoglobina é do tipo cooperativo, isto significa que a ligação de uma molécula de oxigênio ao grupo heme facilita a ligação da segunda molécula, que torna mais fácil a ligação com a terceira molécula e, mais fácil ainda, a ligação com a quarta e última molécula, numa espécie de reação cuja velocidade aumenta à medida que vai sendo processada (Perutz, 1970).

A oxihemoglobina é a molécula da hemoglobina saturada com quatro moléculas de oxigênio. A capacidade de oxigenação dos tecidos pelo sangue está relacionada ao número de glóbulos vermelhos circulantes e à quantidade de hemoglobina que contém. No adulto normal, cada 100 ml de sangue contém aproximadamente 15 gramas de hemoglobina.

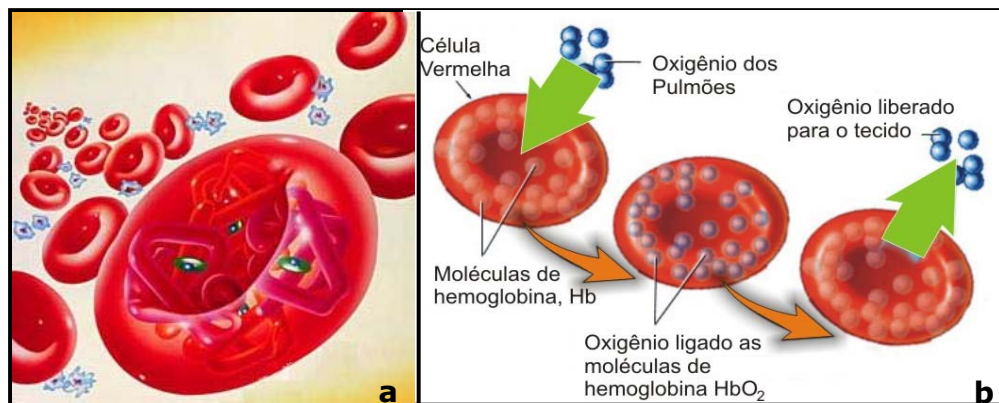


Figura II.4 – (a) Molécula de hemoglobina. (b) Representação da ligação entre as moléculas de hemoglobina das células vermelhas e o oxigênio.
(yalenewhavenhealth.org)

A reação reversível da hemoglobina com o O_2 costuma ser escrita da seguinte maneira:



A reação mostrada na Eq. (2.2) é uma reação reversível de uma única etapa (Moll, 1968; Shelh e Helums, 1980), onde k_a e k_b são coeficientes cinéticos de associação e dissociação da primeira etapa, respectivamente.

A geração de energia no corpo humano é realizada através da oxidação de alguns compostos com ligações entre carbono e hidrogênio. Esses compostos são os carboidratos, gorduras e algumas cadeias de ligação carbono-hidrogênio. Como produto dessa oxidação, nos processos aeróbios, são gerados CO_2 e H_2O . Esse processo é conhecido como metabolismo.

Os tecidos realizam troca de gases com o sangue, quando este passa pelos capilares teciduais, através do processo de difusão. Os gases são transportados por difusão nos tecidos. O processo do transporte dos gases nos tecidos junto com o metabolismo que nele ocorre é conhecido como respiração interna.

A forma bicôncava dos glóbulos vermelhos é ideal para a absorção e liberação rápida de gases. A ausência de núcleo também favorece o transporte

de oxigênio, porque a célula pode conter maior quantidade de hemoglobina, contribuindo para sua maior eficiência por unidade de volume. A estrutura molecular tetramérica, com quatro moléculas do radical heme e a característica ligação cooperativa com o oxigênio, permitem à hemoglobina modificar a sua afinidade pelo oxigênio, dependendo de diversos fatores, como o número de moléculas de oxigênio já combinadas à sua própria molécula, a presença e quantidade de dióxido de carbono, o pH do sangue, a temperatura e a quantidade de fosfatos orgânicos presentes. Esses fatores constituem um importante mecanismo de controle, que permite à hemoglobina captar oxigênio do gás alveolar em um instante e liberá-lo eficientemente no instante seguinte ao metabolismo celular, de tal modo que, com P_{O_2} de 100 mmHg, a saturação é de 97,5% e com P_{O_2} de 60 mmHg, a saturação é de 95%, ou seja, praticamente a mesma. Desse modo, grandes variações na P_{O_2} alveolar não afetam substancialmente a saturação da oxihemoglobina. Isso representa proteção contra hipoxemia que ocorreria nas grandes altitudes ou numa despressurização, como pode ocorrer dentro de aviões. Já no capilar sistêmico, a hemoglobina apresenta uma incrível queda na sua afinidade pelo oxigênio, entregando com facilidade o O_2 tão necessário ao metabolismo celular.

Conforme a oxihemoglobina percorre o sistema arterial e chega a regiões de baixa concentração de oxigênio, a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio diminui e esse gás pode ser desprendido da hemoglobina e passar para as células teciduais que necessitam dele para o seu metabolismo. Quando o O_2 passa para o tecido, o gás carbônico produzido pelo metabolismo celular, passa para o plasma sangüíneo onde uma grande parte junta-se a moléculas de bicarbonato, formando ácido carbônico e a outra se liga as moléculas de hemoglobina passando a ser chamada de carboxiemoglobina, que será liberada nos pulmões (Nigro, 1993).

Existe no sangue uma capacidade máxima do O_2 se ligar com a hemoglobina. O percentual de O_2 ligado com a hemoglobina é a saturação de O_2 , onde 100% correspondem a capacidade máxima.

A afinidade pelo oxigênio e a capacidade de liberação do mesmo, são descritas por equações e curvas que representam a dissociação da hemoglobina.

2.2. Curva de Dissociação da Hemoglobina

A curva de dissociação da oxihemoglobina é uma importante ferramenta para compreender como nosso sangue transporta e libera o oxigênio. Especificamente, a curva de dissociação da oxihemoglobina relaciona a saturação do oxigênio, S_{O_2} , que é a medida da quantidade de oxigênio que está ligado a hemoglobina expresso em valor percentual ($\%HbO_2$), com a pressão parcial do oxigênio no sangue (P_{O_2}), medida em mmHg, e mostra como a hemoglobina adquire e libera moléculas de oxigênio de seu tecido circunvizinho (Hsia, 1998).

Bohr, Hasselbach e Krogh em 1904, deram a atual forma à curva de dissociação da oxihemoglobina do sangue, estabelecendo a precisa correspondência entre a P_{O_2} em mmHg e a $\%HbO_2$, e observando que a curva para uma solução de hemoglobina pura diferia da curva do sangue. Apesar de a $\%HbO_2$ depender da P_{O_2} e de variarem no mesmo sentido, a relação que mantém entre si não é linear, mas expressa por uma curva característica, em "S", cuja parte superior é aplanada. Entre outras, ressaltam duas propriedades peculiares dessa curva: a) com $P_{O_2} > 80$ mmHg a hemoglobina já se satura quase completamente; b) com $P_{O_2} < 50 - 60$ mmHg libera O_2 com grande facilidade. A primeira propriedade representa eficaz defesa do organismo contra a hipóxia, e a segunda assegura fácil e pronta oxigenação tecidual. O reforço fisiológico que a curva de dissociação da hemoglobina recebe para liberar O_2 na periferia, pela mais alta PCO_2 e mais baixo pH presentes nos tecidos, foi também descrito, em 1904, por Bohr, Hasselbach e Krogh. A curva de dissociação da HbO_2 mostrada na Fig. (II.5), atende a requisitos fisiológicos fundamentais e propiciou o cálculo rotineiro e preciso do conteúdo, transporte e consumo de O_2 do organismo, permitindo quantificar as funções respiratória e cardíaca (Gottschall, 1999).

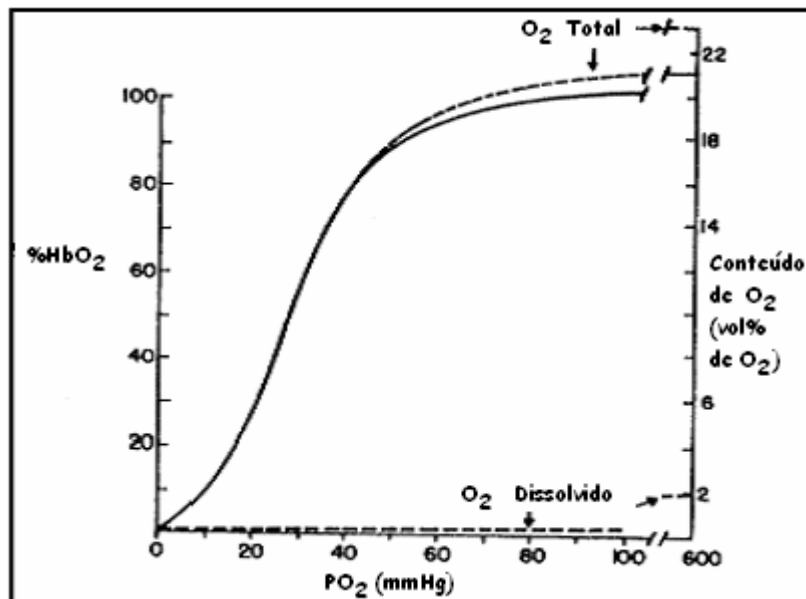


Figura II.5 - Curva de dissociação da hemoglobina. Mostra a correlação da saturação de oxigênio com a P_{O_2} do sangue. (Gottschall, 1999).

Na Fig. (II.5), se observa que a afinidade pelo oxigênio progressivamente aumenta à medida que moléculas sucessivas de O_2 combinam com a hemoglobina. O sangue que deixa os pulmões tem uma P_{O_2} de 100mmHg e, nessas condições, a hemoglobina está plenamente saturada.

A posição na curva que define a maior ou menor afinidade da hemoglobina pelo oxigênio é expressa pela P_{50} , definida como a P_{O_2} na qual a hemoglobina está saturada em 50%. Em indivíduos normais em repouso a P_{50} normal é de 26,6 mmHg.

Quando a P_{50} é maior que 26,6 mmHg, diz-se que houve um "desvio para a direita", pois a Hb ficou saturada em 50% com P_{O_2} mais elevada, indicando liberação mais fácil, ou seja menor afinidade e portanto, aumenta a oferta de oxigênio para os tecidos. A curva de dissociação da Hb se desvia para a direita (maior liberação de O_2 para os tecidos) por efeitos isolados ou combinados da temperatura, PCO_2 e pH. Quando a P_{50} é menor que 26,6 mmHg, desvio para a

esquerda, então a Hb continua ligada ao O_2 mesmo com baixos níveis de P_{O_2} , o que implica maior afinidade da Hb pelo O_2 e, portanto, menor oferta de oxigênio aos tecidos. Sempre que ocorre desvio para a esquerda, o oxigênio tende a ficar ligado à Hb, de modo que menos oxigênio é liberado ao nível dos capilares sistêmicos. No desvio para a direita, a Hb mostra-se menos saturada que o normal, qualquer que seja o nível de P_{O_2} considerado. Com P_{O_2} de 600mmHg a saturação praticamente não aumenta, e o conteúdo de O_2 dissolvido no plasma é cerca de 2 vol% contra os 20 vol% de O_2 carreados pela Hb.

De acordo com Guyton (1997) o sangue nas artérias possui usualmente uma pressão P_{O_2} em torno de 95 mmHg. Pode-se notar, observando-se a curva de saturação, que em condições normais, a saturação do sangue arterial com oxigênio, é de aproximadamente 97%. Por outro lado, em condições normais no sangue venoso que retorna dos tecidos, a P_{O_2} é de aproximadamente 40 mmHg e a saturação da hemoglobina é de cerca de 75%.

Pesquisadores de diversas áreas tem feito estudos teóricos, experimentais e computacionais do processo da oxigenação tecidual visando um melhor entendimento, sendo que diferentes propostas foram utilizadas para construir modelos matemáticos com diversos níveis de complexidade.

Os principais problemas encontrados referem-se às reações que ocorrem no capilar e no tecido, aos fenômenos envolvidos no transporte de massa na fase fluida do capilar e nos interstícios do tecido, aos mecanismos envolvidos no transporte na parede do capilar e à descrição geométrica dos capilares.

Muitos modelos matemáticos utilizados possuem um grande nível de simplicidade com o objetivo de diminuir o número de parâmetros de difícil medida envolvidos e para facilitar a solução matemática.

2.3. Modelos matemáticos

Modelos matemáticos para descrever o transporte de oxigênio do plasma sangüíneo para o tecido vem sendo desenvolvidos por diversos pesquisadores, baseados no trabalho de August Krogh (1919). Em Krogh (1919), o abastecimento de oxigênio ocorre por difusão radial e a difusão axial é negligenciada, significando que o oxigênio sai do capilar e entra no tecido na direção radial. Krogh propôs uma unidade na qual um capilar cilíndrico central supre o oxigênio para o tecido cilíndrico concêntrico, o chamado "cilindro de Krogh", mostrado na Fig. II.6, que considera que os capilares são organizados espacialmente de acordo com uma distribuição homogênea. Porém a geometria e a hemodinâmica das redes de capilares na realidade são muito mais complexas que as assumidas por Krogh (Ellsworth et. Al 1994, Pittman, 1995, Manjunatha, 2003), e nos tecidos o oxigênio se difunde numa região tridimensional através de muitas estruturas histológicas diferentes (Gonzáles-Fernandes, 1968). Modelos heterogêneos que utilizam uma configuração tridimensional dos capilares no tecido foram propostos por Secomb et al.(1999), Goldman e Popel (2000) e Wang (2001).

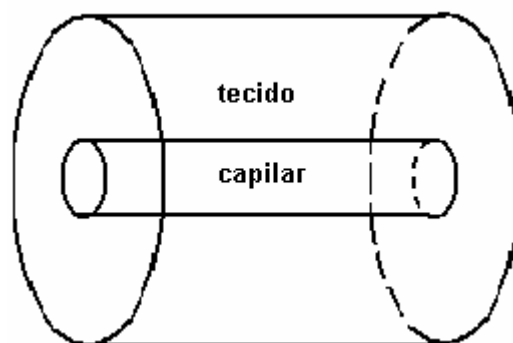


Figura II.6 – Cilindro de Krogh

Gonzáles-Fernandes e Atta (1968) desenvolveram um modelo matemático simplificado para o transporte de oxigênio em estado estacionário, baseado na estrutura de Krogh. Os fenômenos considerados para o capilar foram convecção e difusão axial e a reação entre o oxigênio e a hemoglobina. No tecido o modelo considera as difusões radial e axial e a reação metabólica, para a qual é proposta uma cinética de Michaelis-Menten. Uma das principais dificuldades associadas a

esta descrição matemática é a determinação da cinética da reação química entre a hemoglobina e o oxigênio.

Esta reação possui quatro etapas, conforme visto anteriormente, e mesmo procurando simplificar esta equação para apenas uma etapa, o que é possível porque a velocidade de reação aumenta significativamente após cada uma delas, a determinação das cinéticas é difícil e os valores dos coeficientes ainda não estão definidos. Em artigo de 1961, Staub e colaboradores propõem para estes coeficientes funções da saturação de hemoglobina.

Os efeitos globais da reação cinética da HbO_2 no transporte do O_2 na microcirculação ainda não são totalmente conhecidos. Gutierrez (1986), propôs um modelo para o transporte de O_2 com vários compartimentos e incorporou a reação HbO_2 para uma série de segmentos capilares, mas não inclui compartimento de tecido no modelo. Modelos multicompartimentais são aqueles que utilizam o conceito da divisão do corpo humano em compartimentos, como exemplo podemos citar os trabalhos de Ye (1993) e Sharan (2002), mostrado na Fig. (II.7).

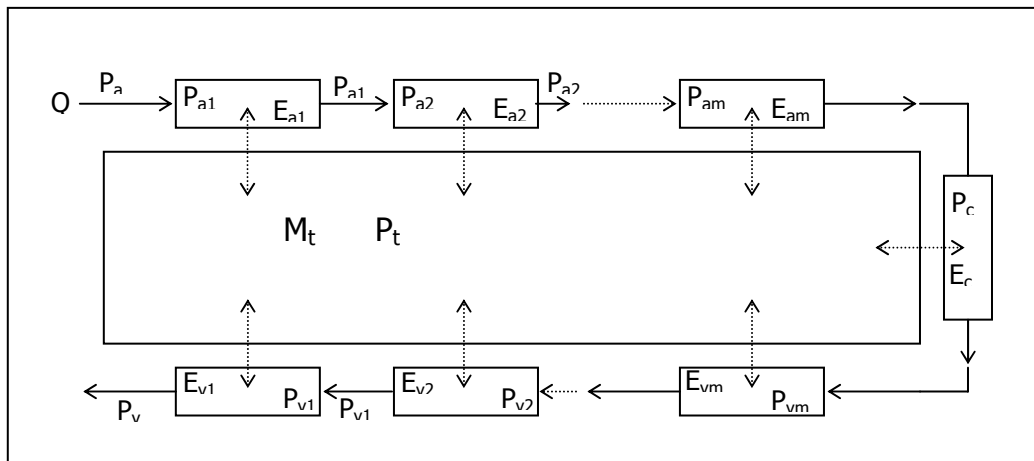


Figura II.7 - Diagrama de blocos dos modelo de multicompartimental do transporte de O_2 na microcirculação proposto por Sharan (2002).

Sharan (2002) representou o leito cerebrovascular como uma série de compartimentos vasculares rodeados por um compartimento de tecido. Cada compartimento vascular contém segmentos de vasos arranjados em paralelo,

com mesmo diâmetro e comprimento, e troca O_2 com o compartimento de tecido. Uma mistura de eritrócitos e plasma flui através das arteríolas, dos capilares e das vênulas. Oxigênio é transportado por convecção nos compartimentos vasculares e por difusão radial no compartimento de tecido circunvizinho onde é utilizado.

Uma questão importante é que a circulação sangüínea nos capilares e a reação no tecido variam em função de necessidades locais. Deste modo os modelos matemáticos em estado estacionário são limitados e não permitem uma previsão do comportamento dos organismos frente a estas necessidades. Esta limitação só pode ser minimizada com a modelagem do estado não estacionário, ou seja, formular modelos matemáticos dinâmicos que representem as alterações de estado do sistema ao longo da contagem do tempo de simulação.

Entre os primeiros trabalhos que incorporam estas dinâmicas encontram-se os de Moll (1968) e Sheth and Hellums (1980). Nestes primeiros trabalhos a complexidade matemática é evitada a custa de simplificações significativas. Por exemplo, no caso destes dois trabalhos o modelo transiente para o transporte de O_2 no capilar apenas considera a difusão axial e a reação hemoglobina-oxigênio, desprezando os efeitos das membranas do capilar e toda a contribuição do tecido. Sharma (2004) considera um modelo transiente com convecção, difusão radial e axial e reação química nos capilares e difusão radial, axial e metabolismo no tecido.

Para descrever a oxigenação tecidual de maneira formal, é necessário que o modelo matemático englobe os fenômenos físicos e químicos que representam os aspectos essenciais envolvidos no processo real. Assim, alguns dos fenômenos de transferência que se pode considerar são as difusões radial e axial, a convecção e as reações químicas, seja entre o oxigênio e a hemoglobina, no capilar, seja o complexo conjunto de reações cinéticas envolvidas no metabolismo, no tecido. Esta tem sido a tendência dos últimos anos. Os autores têm procurado incorporar o maior número de fenômenos possível. Um bom exemplo é o trabalho de Eggleton e colaboradores (2000). O modelo matemático proposto considera um sistema formado por duas regiões, uma intracapilar e

uma extracapilar. A região intracapilar abrange os eritrócitos e o plasma. É no eritrócito, que o transporte do oxigênio ao tecido tem início e a maior parte do oxigênio contido nos eritrócitos está na forma de oxihemoglobina. A parcela de oxigênio livre circula pelo eritrócito por difusão e pode migrar para o plasma circunvizinho e atravessar a membrana do capilar chegando ao tecido. Entre o capilar e o tecido são incluídas equações para a parede capilar e uma camada de fluido intersticial. Estas regiões, são modeladas como cilindros concêntricos e podem ser observadas na geometria da estrutura fisiológica mostrada na Fig.II.8.

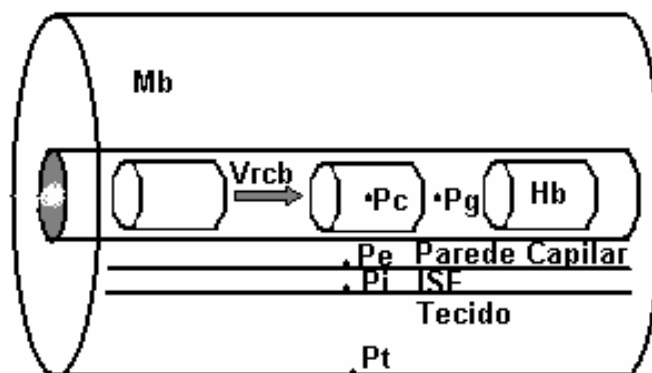


Figura II.8 - Estrutura mostrando as regiões consideradas no modelo matemático proposto por Eggleton et al.(2000).

Neste trabalho, considera-se que o lúmen capilar é estacionário e composto por plasma e eritrócitos modelados como cilindros equidistantes. Os termos convectivos aparecem apenas nas equações das regiões da parede do capilar, do líquido intersticial e do tecido. A reação entre o oxigênio e a hemoglobina é descrita por uma cinética de ordem n , dada pelo coeficiente de Hill, cujo valor numérico empregado é 2,2.

Whiteley em trabalho de 2001, também leva em consideração a existência do eritrócito. Seu modelo compreende uma célula vermelha completamente rodeada de um capilar cilíndrico pulmonar com plasma. Considera convecção e difusão do oxigênio através do plasma, difusão no eritrócito e reação entre as moléculas de oxigênio e hemoglobina, mas não leva em consideração os fenômenos que ocorrem no tecido.

Andreazza (2003) desenvolveu um modelo dinâmico para analisar os perfis de concentrações de HbO_2 e O_2 nos capilares sanguíneos e O_2 no tecido vizinho a estes capilares, como uma resposta a variações na concentração de alimentação de O_2 , mudanças do fluxo sanguíneo cerebral e da taxa metabólica celular.

A organização espacial proposta é de capilares espaçados regularmente uns dos outros e intercalados por placas planas de tecido, Fig.II.9a. A Fig. II.9b mostra dois capilares cilíndricos e paralelos, com comprimento L , separados um do outro por uma distância $2d$. O fornecimento de oxigênio para o tecido adjacente a eles ocorre em todas as superfícies laterais dos capilares sanguíneos.

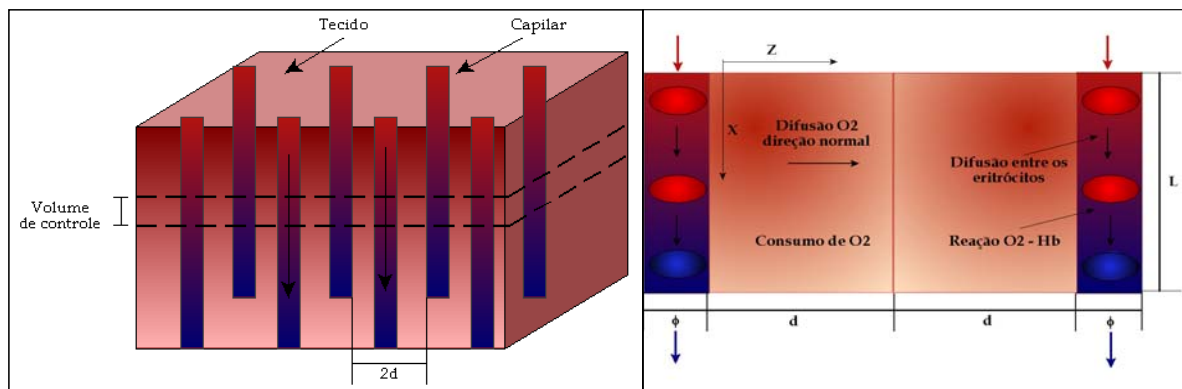


Figura II.9 – Estrutura proposta por Andreazza, 2003. (a) Esquema mostrando o tecido e capilares paralelos e (b) fenômenos envolvidos no sistema capilar-tecido

O modelo matemático proposto para o capilar considera convecção e difusão axial, tanto para a HbO_2 quanto para o O_2 livre e a reação que ocorre entre a Hb e o O_2 . Para o tecido, é considerada difusão de O_2 na direção normal ao capilar e a reação metabólica de consumo de O_2 . O Quadro II.1, mostra uma síntese do modelo matemático.

NO CAPILAR

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial t} + v \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial x} = D_{HbO_2} \frac{\partial^2 C_{HbO_2}}{\partial x^2} + T \quad \text{II.1}$$

$$\frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial t} + v \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial x} + T = D_{O_2}^c \frac{\partial^2 C_{O_2}^c}{\partial x^2} + \frac{4}{\phi} D_{O_2}^t \frac{\partial C_{O_2}^t}{\partial z} \Big|_{z=0} \quad \text{II.2}$$

s.a

$$C_{HbO_2}(0, t) = C_{HbO_2F} \quad \text{e} \quad C_{O_2}^c(0, t) = C_{O_2F}^c \quad \text{II.3 e II.4}$$

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial x} \Big|_{x=L} = 0 \quad \text{e} \quad \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial x} \Big|_{x=L} = 0 \quad (\forall t) \quad \text{II.5 e II.6}$$

CINÉTICA QUÍMICA

$$T = k_a C_{O_2}^c (C_{Hb_{total}} - C_{HbO_2}) - k_b C_{HbO_2} \quad \text{II.7}$$

$$k_a = \frac{k_a^{art}}{1 + 10,385(f^{art} - f)^{0,9}} \quad \text{II.8}$$

$$k_b = 276,377f^3 - 656,076f^2 + 506,538f - 116,973 \quad \text{II.9}$$

$$f = \frac{C_{HbO_2}}{C_{Hb_{total}}}$$

NO TECIDO

$$\frac{\partial C_{O_2}^t}{\partial t} + k C_{O_2}^t = D_{O_2}^t \frac{\partial^2 C_{O_2}^t}{\partial z^2} \quad \text{II.10}$$

s.a

$$C_{O_2}^{t*}(x, 0, t) = \frac{\alpha_{O_2}^t}{\alpha_{O_2}^c} C_{O_2}^c(x, t) \quad \text{II.11}$$

$$\frac{\partial C_{O_2}^t}{\partial z} \Big|_{z=d} = 0 \quad (0 \leq x \leq L) \quad \text{e} \quad (\forall t) \quad \text{II.12}$$

Quadro II.1 – Modelo matemático proposto por Andreazza (2003)

2.4. Conclusão

Esta revisão da literatura mostrou alguns conceitos fisiológicos relativos ao sistema respiratório e à circulação sanguínea necessários para o entendimento da modelagem e oxigenação tecidual que será proposta neste trabalho e os modelos matemáticos que abordam este tema.

Diversos pesquisadores tem desenvolvido modelos matemáticos com os mais diversos níveis de complexidade, procurando englobar o maior número de fenômenos físicos e químicos possível, geometrias heterogêneas que consideram regiões tridimensionais com diferentes estruturas histológicas e hemodinâmica da rede de capilares sanguíneos mais próximas da situação real. A inclusão de reações cinéticas completas nos capilares, diversas reações metabólicas nos tecidos e modelos matemáticos dinâmicos que permitam uma previsão do comportamento dos organismos frente a necessidades locais de fluxo sanguíneo são outras importantes questões abordadas.

III. MODELAGEM MATEMÁTICA

Neste capítulo será proposto um modelo matemático que represente os aspectos essenciais envolvidos no processo de transferência de oxigênio dos capilares sanguíneos para as células do tecido cerebral.

Os principais fenômenos físicos e químicos que são relevantes para a modelagem deste processo serão identificados e incluídos, gerando um modelo matemático dinâmico que analise o abastecimento do tecido com oxigênio a partir dos capilares e expresse a forma em que as variáveis estão envolvidas. A geometria adotada e o método numérico utilizado para a resolução das equações deste modelo matemático são mostrados.

3.1 – Geometria

A geometria da rede de capilares é heterogênea e o oxigênio ao se difundir para os tecidos passa por diferentes estruturas. Modelar uma situação real, como o processo da oxigenação tecidual, considerando todos os fatores e fenômenos envolvidos que interferem no processo e uma estrutura complexa acarretaria dificuldades tanto no desenvolvimento do modelo matemático quanto na sua implementação computacional. Assim, são feitas simplificações tanto na consideração dos fenômenos envolvidos quanto na estrutura.

Dentre as geometrias possíveis para representar o processo de oxigenação tecidual vistas na literatura, escolheu-se a geometria proposta por Krogh (1919). Este trabalho considera que os capilares são organizados espacialmente de acordo com uma distribuição homogênea, na qual se tem um capilar cilíndrico central com raio r_c e uma região de tecido cilíndrico concêntrico cujo raio é r_t , conforme a Figura (III.1).

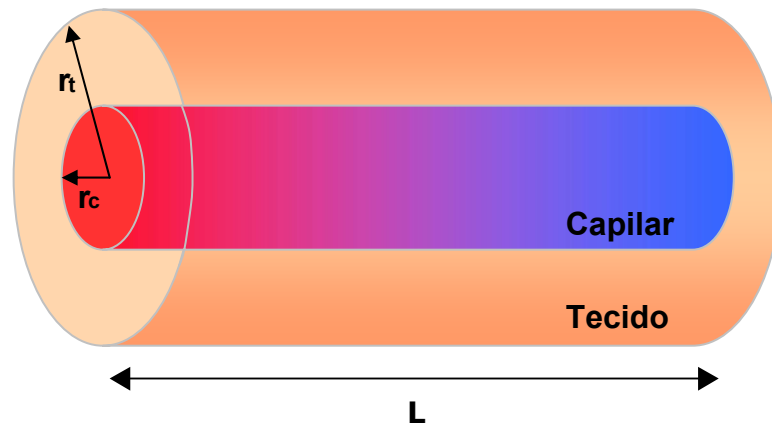


Figura III.1 – Esquema do sistema capilar-tecido. L representa o comprimento do cilindro, r_c o raio do capilar e r_t o raio do tecido oxigenado pelo capilar

Na região do capilar sanguíneo temos os eritrócitos que são as células vermelhas do sangue, onde ocorre a reação entre o oxigênio e a hemoglobina. Devido ao pequeno diâmetro dos capilares, os eritrócitos percorrem o capilar em fila indiana suficientemente próximos uns dos outros de modo que a contribuição do plasma externo pode ser desprezada (Whitmore, 1968). A consequência desta consideração é mostrada na Fig. (III.2), onde o conjunto dos eritrócitos assume o formato cilíndrico do capilar. Como todo o plasma considerado está contido nos eritrócitos e é deste modo transportado por eles, apesar do fluxo sanguíneo ser laminar, não existe perfil radial parabólico de velocidade.

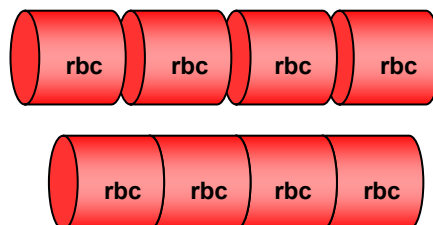


Figura III.2 – Representação dos eritrócitos. Rbc representa as células vermelhas (red blood cell) contidas no capilar sanguíneo modeladas como cilindros.

3.2 - Modelo matemático

O modelo matemático foi desenvolvido aplicando-se o princípio de conservação de massa, descrito em um balanço diferencial para descrever o processo macroscópico de transferência do oxigênio dissolvido no plasma dos capilares sanguíneos para o tecido cerebral em regime transiente.

Neste modelo, considera-se que o escoamento do plasma nos capilares é laminar, o que produz um perfil radial para as concentrações de oxigênio e oxihemoglobina. A troca de O_2 na interface capilar-tecido diminui a sua concentração local, criando o perfil referido.

No capilar, desenvolveu-se um balanço de massa tanto para o oxigênio livre quanto para o oxigênio ligado a oxihemoglobina e os transportes de monóxido e dióxido de carbono não são considerados. Para o tecido, desenvolveu-se um balanço de massa para o oxigênio. A dependência funcional das variáveis do modelo matemático é: $C_{HbO_2} = C_{HbO_2}(z, r, t)$, $C_{O_2}^c = C_{O_2}^c(z, r, t)$ e $C_{O_2}^t = C_{O_2}^t(r, t)$, onde C_{HbO_2} é a concentração de oxihemoglobina, $C_{O_2}^c$ é a concentração de oxigênio no capilar e $C_{O_2}^t$ é a concentração de oxigênio no tecido.

3.2.1. Balanço de massa para a oxihemoglobina (HbO_2)

O balanço de massa para a oxihemoglobina é feito por meio da aplicação do princípio de conservação de massa em um corte infinitesimal da região do capilar sanguíneo. O volume de controle para a região do capilar é mostrado na Fig. (III.3) abaixo:

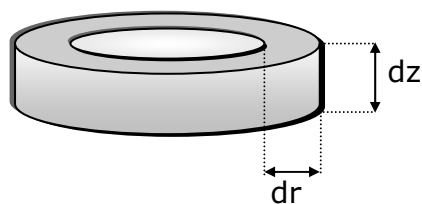


Figura III.3 – Volume de controle da região do capilar sanguíneo

Considerando os fenômenos envolvidos nesta região podemos escrever o balanço da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 (\text{acumulo}) = & \left(\begin{array}{c} \text{taxa molar convectiva} \\ \text{de HbO}_2 \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{taxa molar difusiva} \\ \text{axial de HbO}_2 \end{array} \right) + \\
 & \left(\begin{array}{c} \text{taxa molar difusiva} \\ \text{radial de HbO}_2 \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{reação entre} \\ \text{Hb - O}_2 \end{array} \right)
 \end{aligned}$$

Escrevendo matematicamente cada termo temos:

$$(\text{acumulo}) = \frac{\partial (V_{VC} \cdot C_{HbO_2})}{\partial t}$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{taxa molar} \\ \text{convectiva} \\ \text{de HbO}_2 \end{array} \right) = -dz \frac{\partial (A_z \cdot v \cdot C_{HbO_2})}{\partial z}$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{taxa molar} \\ \text{difusiva axial} \\ \text{de HbO}_2 \end{array} \right) = dz \frac{\partial}{\partial z} \left(A_z \cdot D_{HbO_2} \cdot \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial z} \right)$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{taxa molar} \\ \text{difusiva radial} \\ \text{de HbO}_2 \end{array} \right) = dr \frac{\partial}{\partial r} \left(A_r \cdot D_{HbO_2} \cdot \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial r} \right)$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{reação entre} \\ \text{Hb - O}_2 \end{array} \right) = V_{VC} \cdot T$$

Sendo que:

$$V_{VC} = 2 \pi r dr dz$$

$$A_r = 2 \pi r dz$$

$$A_z = 2 \pi r dr$$

Simplificando, o balanço de massa para a oxihemoglobina é mostrado na Eq.3.1 a seguir:

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial t} = -v \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial z} + D_{HbO_2} \left[\frac{\partial^2 C_{HbO_2}}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_{HbO_2}}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial r} \right] + T \quad (3.1)$$

Onde:

Z = Direção axial do capilar (cm)

R = Direção radial do capilar (cm)

T = Tempo (s)

C_{HbO_2} = Concentração de HbO₂ (mol de HbO₂ / ml de sangue)

T = Taxa volumétrica de reação Hb-O₂ (mol / s.ml_{sangue})

V = Velocidade sanguínea (cm / s)

D_{HbO_2} = Difusividade da oxihemoglobina (cm² / s)

V_{VC} = Volume do volume de controle capilar (cm³)

A_r = Área da seção radial do volume de controle (cm²)

A_z = Área da seção axial do volume de controle (cm²)

3.2.2. Balanço de massa para o oxigênio no capilar

Para o oxigênio livre no capilar, o balanço de massa é feito por meio da aplicação do princípio de conservação de massa em um corte infinitesimal da região do capilar sanguíneo.

$$\begin{aligned} (\text{acumulo}) = & \left(\begin{array}{c} \text{taxa molar convectiva} \\ \text{de O}_2 \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{taxa molar difusiva} \\ \text{axial de O}_2 \end{array} \right) + \\ & \left(\begin{array}{c} \text{taxa molar difusiva} \\ \text{radial de O}_2 \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{reação entre} \\ \text{Hb - O}_2 \end{array} \right) \end{aligned}$$

Escrevendo matematicamente cada termo temos:

$$(\text{acumulo}) = \frac{\partial (V_{VC} \cdot C_{O_2})}{\partial t}$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{taxa molar} \\ \text{convectiva} \\ \text{de O}_2 \end{array} \right) = -dz \frac{\partial (A_z \cdot v \cdot C_{O_2})}{\partial z}$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{taxa molar} \\ \text{difusiva axial} \\ \text{de O}_2 \end{array} \right) = dz \frac{\partial}{\partial z} \left(A_z \cdot D_{O_2} \cdot \frac{\partial C_{O_2}}{\partial z} \right)$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{taxa molar} \\ \text{difusiva radial} \\ \text{de O}_2 \end{array} \right) = dr \frac{\partial}{\partial r} \left(A_r \cdot D_{O_2} \cdot \frac{\partial C_{O_2}}{\partial r} \right)$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{reação entre} \\ \text{Hb - O}_2 \end{array} \right) = V_{VC} \cdot T$$

Simplificando, o balanço de massa para o oxigênio no capilar é mostrado na Eq.3.2 a seguir:

$$\frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial t} = -v \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial z} + D_{O_2}^c \left[\frac{\partial^2 C_{O_2}^c}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_{O_2}^c}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial r} \right] - T \quad (3.2)$$

Onde:

$C_{O_2}^c$ = Concentração de O_2 livre no capilar (mol de O_2 / ml de sangue)

$D_{O_2}^c$ = Difusividade do oxigênio no capilar (cm^2 / s)

A reação entre o oxigênio e a hemoglobina, representado por T é descrito aqui de maneira simplificada, conforme trabalho de Andreazza (2003). Andreazza (2003), propôs em seu trabalho uma equação para descrever a reação que ocorre entre o oxigênio e a hemoglobina presentes no sangue que considera que a reação ocorre em uma única etapa, conforme Eq.(3.3) a seguir:

$$T = k_a \cdot C_{O_2}^c \cdot (C_{Hb_{total}} - C_{HbO_2}) - k_b \cdot C_{HbO_2} \quad (3.3)$$

Na Eq.(3.3), a reação é de primeira ordem para o oxigênio, ou seja, o valor do coeficiente de Hill (n), é considerado igual a 1. Os coeficientes cinéticos, k_a e k_b propostos são funções da fração de saturação de hemoglobina, $f = f(C_{HbO_2})$.

Andreazza (2003) propôs uma expressão para o cálculo do parâmetro cinético k_a em função da saturação de hemoglobina, levando em conta o experimento de Staub, Bishop e Forster (1961). A expressão, Eq.(3.4), leva em consideração o valor do coeficiente de associação na artéria, k_a^{art} , e a fração de saturação de hemoglobina na artéria, f^{art} .

$$k_a = \frac{k_a^{art}}{1 + 10,385 \cdot (f^{art} - f)^{0,9}} \quad [ml_{sangue} / mol_{O_2} \cdot s] \quad (3.4) \quad \text{III.} \quad 4$$

Onde f é a fração de saturação de hemoglobina dada pela razão entre a concentração de oxihemoglobina e a concentração de hemoglobina total, ou seja,

$$f = \frac{C_{HbO_2}}{C_{Hb_{total}}}$$

e o valor do coeficiente cinético de associação na artéria é determinado quando se tem uma fração de saturação hemoglobínica igual a 97%.

Para o cálculo do parâmetro cinético k_b , Andreazza (2003) reproduziu a curva obtida experimentalmente por Gonzalez-Fernandez e Atta (1968) na região de interesse da fração de saturação de hemoglobina, gerando a Fig. (III.4) abaixo:

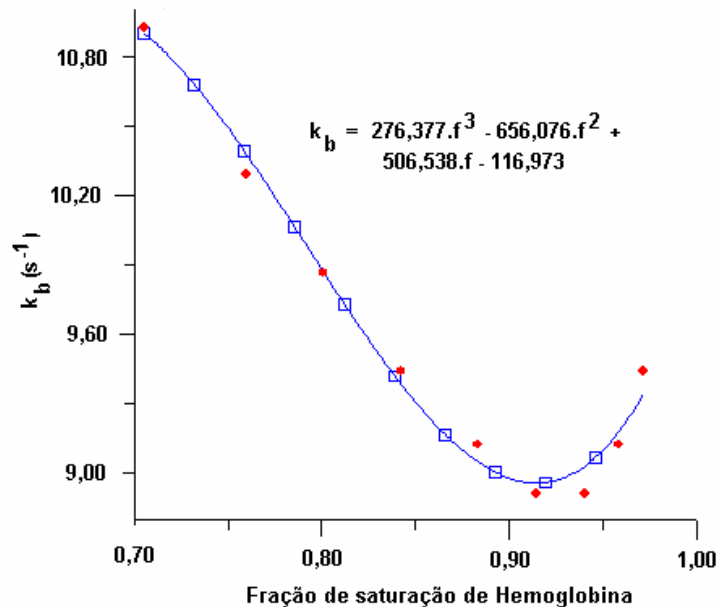


Figura III.4 – Coeficiente da reação de dissociação x fração de saturação de Hemoglobina de interesse (Andreazza, 2003)

Assim, o ajuste dos dados experimentais gera o polinômios de terceiro grau para o coeficiente da reação de dissociação em função de f , mostrado na Eq.(3.5):

$$k_b = 276,377.f^3 - 656,076.f^2 + 506,538.f - 116,973 \quad [s^{-1}] \quad (3.5)$$

3.2.3. Balanço de massa para o oxigênio no tecido

A partir da lei de conservação de massa, a variação da concentração do oxigênio no tempo em um corte infinitesimal da região do tecido sanguíneo é:

$$(\text{acumulo}) = \left(\begin{array}{c} \text{taxa molar} \\ \text{difusiva radial de O}_2 \end{array} \right) + \left(\begin{array}{c} \text{reação de} \\ \text{consumo de O}_2 \end{array} \right)$$

Escrevendo matematicamente cada termo temos:

$$(\text{acumulo}) = \frac{\partial (V_{VC} \cdot C_{O_2}^T)}{\partial t}$$

$$\left(\begin{array}{c} \text{taxa molar} \\ \text{difusiva radial} \\ \text{de O}_2 \text{ no tecido} \end{array} \right) = dr \frac{\partial}{\partial r} \left(A_r \cdot D_{O_2}^T \cdot \frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \right)$$

$$(\text{reação metabólica}) = V_{VC} \cdot k^{met} \cdot C_{O_2}^T$$

Considerando que $D_{O_2}^T$ e k^{met} são constantes, a equação simplificada do balanço de massa para o oxigênio no tecido é mostrada na Eq.3.6 a seguir:

$$\frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial t} = \frac{D_{O_2}^T}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[r \frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \right] - k^{met} C_{O_2}^T \quad (3.6)$$

ou ainda,

$$\frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial t} = D_{O_2}^T \left[\frac{\partial^2 C_{O_2}^T}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \right] - k^{met} C_{O_2}^T \quad (3.7)$$

Onde:

$C_{O_2}^T$ = concentração de O₂ no tecido (mol/cm³)

$D_{O_2}^T$ = Difusividade do oxigênio no tecido (cm² / s)

k^{met} = Constante da reação de consumo de O₂ no tecido (s⁻¹)

3.2.4. Condições de contorno

A condição de alimentação usada no capilar é que em condições normais, na artéria a saturação da hemoglobina é de 97%. Levando em consideração as condições de equilíbrio arteriais, obtém-se duas condições de contorno de primeiro tipo para z=0:

$$C_{HbO_2} \Big|_{z=0} = C_{HbO_2}^{art} \quad (3.8)$$

$$C_{O_2}^c \Big|_{z=0} = C_{O_2}^{art} \quad (3.9)$$

Onde:

$C_{O_2}^{art}$ = Concentração de oxigênio livre no sangue de alimentação
(mol_{O₂}/ml_{sangue})

$C_{HbO_2}^{art}$ = Concentração de oxihemoglobina no sangue de alimentação
(mol_{HbO₂}/ ml_{sangue})

Na saída do capilar a oxihemoglobina não encontra mais um ambiente propício para se dissociar e o oxigênio encontra uma condição de equilíbrio de continuidade de fluxo.

Assim temos em z=L, final do capilar, as variações de concentrações de oxihemoglobina e oxigênio na direção axial são nulas, levando a condições de contorno do segundo tipo:

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial z} \Big|_{z=L} = 0 \quad (3.10)$$

$$\left. \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial z} \right|_{z=L} = 0 \quad (3.11)$$

No centro do capilar, $r=0$, temos condição de simetria, neste caso, as condições de contorno para a oxihemoglobina e oxigênio livre no capilar são mostradas nas Eq.(3.12) e Eq.(3.13):

$$\left. \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (3.12)$$

$$\left. \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (3.13)$$

Para a interface do capilar, teremos situações opostas para a HbO₂ e O₂. Enquanto que o primeiro composto encontra uma barreira física para a sua passagem, o segundo flui livremente pela parede do capilar na direção do tecido, devido à consideração de inexistência de resistência à transferência de massa. Portanto, teremos condição de isolamento para a HbO₂ e uma condição de continuidade de fluxo para o O₂. Em termos matemáticos isto é representado por:

$$\left. \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial r} \right|_{r=r_c} = 0 \quad (3.14)$$

$$-D_{O_2}^c \left. \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial r} \right|_{r=r_c^-} = -D_{O_2}^T \left. \frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \right|_{r=r_c^+} \quad (3.15)$$

Para a região do tecido, consideramos fluxo difusivo somente na direção radial, assim temos duas condições de contorno para esta direção. Uma em $r=r_c$ que compreende a interface capilar-tecido e outra em $r=r_T$ onde se encontra o

limite do tecido (r_T = raio do tecido em torno do capilar). Na região de interface, considerando que não há resistência a transferência de massa, temos em ambos os lados da interface a continuidade da pressão parcial de oxigênio, P_{O_2} , ou seja:

$$P_{O_2}^T \Big|_{r=r_c^+} = P_{O_2}^c \Big|_{r=r_c^-} \quad (3.16)$$

Por meio da aplicação da Lei de Henry, podemos obter a concentração através da pressão. Fazendo a substituição fica-se com:

$$C_{O_2}^T \Big|_{r=r_c^+} = \frac{\alpha_{O_2}^T}{\alpha_{O_2}^c} C_{O_2}^c \Big|_{r=r_c^-} \quad (3.17)$$

Onde:

$\alpha_{O_2}^c$ = Coeficiente de solubilidade do oxigênio no capilar
(mol de O_2 / mmHg . ml de sangue)

$\alpha_{O_2}^T$ = Coeficiente de solubilidade do oxigênio no tecido
(mol de O_2 / mmHg . ml de sangue)

No limite do tecido, é usada a condição de contorno de simetria, devido ao fato de considerarmos a existência de outro capilar que também alimenta o tecido adjacente. Ou ainda,

$$\frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \Big|_{r=r_T} = 0 \quad (3.18)$$

As equações do balanço de massa do modelo matemático e as condições de contorno são mostradas no Quadro III.1 a seguir:

Região do capilar

Oxihemoglobina

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial t} = -v \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial z} + D_{HbO_2} \left[\frac{\partial^2 C_{HbO_2}}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_{HbO_2}}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial r} \right] + T \quad (3.1)$$

$$C_{HbO_2} \Big|_{z=0} = C_{HbO_2}^{art} \quad (3.8)$$

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial z} \Big|_{z=L} = 0 \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0 \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial r} \Big|_{r=r_c} = 0 \quad (3.14)$$

Oxigênio no capilar

$$\frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial t} = -v \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial z} + D_{O_2}^c \left[\frac{\partial^2 C_{O_2}^c}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_{O_2}^c}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial r} \right] - T \quad (3.2)$$

$$C_{O_2}^c \Big|_{z=0} = C_{O_2}^{art} \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial z} \Big|_{z=L} = 0 \quad (3.11)$$

$$\frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0 \quad (3.13)$$

$$-D_{O_2}^c \frac{\partial C_{O_2}^c}{\partial r} \Big|_{r=r_c^-} = -D_{O_2}^T \frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \Big|_{r=r_c^+} \quad (3.15)$$

Termo de reação

$$T = k_a \cdot C_{O_2}^c \cdot (C_{Hb_{total}} - C_{HbO_2}) - k_b \cdot C_{HbO_2} \quad (3.3)$$

$$k_a = \frac{k_a^{art}}{1 + 10,385 \cdot (f^{art} - f)^{0,9}} \quad (3.4)$$

$$k_b = 276,377 f^3 - 656,076 f^2 + 506,538 f - 116,973 \quad (3.5)$$

Região do tecido

Oxigênio no tecido

$$\frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial t} = D_{O_2}^T \left[\frac{\partial^2 C_{O_2}^T}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \right] - k^{met} C_{O_2}^T \quad (3.7)$$

$$C_{O_2}^T \Big|_{r=r_c^+} = \frac{\alpha_{O_2}^T}{\alpha_{O_2}^c} C_{O_2}^c \Big|_{r=r_c^-} \quad (3.17)$$

$$\frac{\partial C_{O_2}^T}{\partial r} \Big|_{r=r_T} = 0 \quad (3.18)$$

Quadro III.1 – Síntese do modelo matemático

3.2.5. Adimensionalização do modelo matemático

A fim de facilitar a resolução dos resultados devido às diferentes ordens de grandeza que as concentrações dos compostos O_2 e HbO_2 possuem, as equações do modelo matemático são adimensionalizadas. Para isto, são utilizadas as seguintes relações:

$$\bar{z} = \frac{z}{L} \quad (3.19)$$

$$\bar{r} = \frac{r}{r_T} \quad (3.20)$$

Sendo que \bar{z} representa a distância axial do capilar adimensional e \bar{r} a distância radial do capilar adimensional. Para o capilar, \bar{r} pertence ao intervalo $\left(0; \frac{r_c}{r_T}\right)$ e para o tecido $\left(\frac{r_c}{r_T}; 1\right)$.

A concentração adimensional de oxihemoglobina, representada por Y_{HbO_2} , é obtida através da razão da concentração de oxihemoglobina no capilar pela concentração de hemoglobina total e a concentração de oxigênio no capilar é adimensionalizada pela razão da concentração de oxigênio no capilar pela concentração de oxigênio total na artéria.

$$Y_{HbO_2} = \frac{C_{HbO_2}}{C_{Hb}^{total}} \quad (3.21)$$

$$Y_{O_2}^c = \frac{C_{O_2}^c}{C_{O_2}^{total}} \quad (3.22)$$

Sendo que a concentração total de hemoglobina é dada pela soma da concentração de hemoglobina que está ligada ao oxigênio com a concentração de

hemoglobina presente na forma livre, ou seja, $C_{Hb}^{Total} = C_{HbO_2}^{art} + C_{Hb}^{art}$. E a concentração total de O_2 pode ser:

1. $C_{O_2}^{Total} = C_{O_2}^{art}$
2. $C_{O_2}^{Total} = C_{O_2}^{art} + C_{HbO_2}$

Para o tecido, a concentração de oxigênio é adimensionalizada a partir das pressões de equilíbrio entre o oxigênio presente no tecido e o total de oxigênio existente na alimentação do capilar. Sendo assim, a concentração de oxigênio arterial é assumida como uma concentração de referência, $C_{O_2}^{ref} = C_{O_2}^{art}$ e para o tecido teremos:

$$C_{O_2}^{T,ref} = \frac{\alpha_{O_2}^T}{\alpha_{O_2}^c} C_{O_2}^{art} \quad (3.23)$$

Então, a concentração de oxigênio no tecido adimensionalizada, $Y_{O_2}^T$, é dada pela relação mostrada na Eq.(3.24) abaixo:

$$Y_{O_2}^T = \frac{C_{O_2}^T}{C_{O_2}^{T,ref}} = \frac{\alpha_{O_2}^c}{\alpha_{O_2}^T} \frac{C_{O_2}^T}{C_{O_2}^{art}} \quad (3.24)$$

Sendo que:

\bar{z} = Distância adimensional axial do capilar

\bar{r} = Distância radial do capilar adimensional

$C_{O_2}^{art}$ = Concentração de oxigênio livre no sangue de alimentação
(mol_{O2}/ml_{sangue})

$C_{HbO_2}^{art}$ = Concentração de oxihemoglobina no sangue de alimentação
(mol_{HbO2}/ml_{sangue})

- C_{Hb}^{Total} = Concentração total de hemoglobina no sangue de alimentação
(mol_{Hb}/ ml_{sangue})
- $C_{O_2}^{T,ref}$ = Concentração adimensional de O₂ no tecido em equilíbrio com a
concentração de O₂ no sangue de alimentação
- $Y_{O_2}^C$ = Concentração adimensional de oxigênio no capilar
- Y_{HbO_2} = Concentração adimensional de oxihemoglobina
- $Y_{O_2}^T$ = Concentração adimensional de oxigênio no tecido
- $\alpha_{O_2}^C$ = Coeficiente de solubilidade do oxigênio no capilar
(mol de O₂ / mmHg . ml de sangue)
- $\alpha_{O_2}^T$ = Coeficiente de solubilidade do oxigênio no tecido
(mol de O₂ / mmHg . ml de sangue)

3.2.5.1. Balanço de massa para a oxihemoglobina adimensional

Utilizando as relações adimensionais descritas anteriormente, o balanço de massa adimensional para a oxihemoglobina e suas condições de contorno são apresentados no quadro III.2.

$$\frac{L}{v} \frac{\partial Y_{HbO_2}}{\partial t} = -\frac{v}{L} \frac{\partial Y_{HbO_2}}{\partial z} + D_{HbO_2} \left[\frac{1}{L^2} \frac{\partial^2 Y_{HbO_2}}{\partial z^2} + \frac{1}{r_T^2} \frac{\partial^2 Y_{HbO_2}}{\partial r^2} + \frac{1}{r_T^2} \frac{1}{r} \frac{\partial Y_{HbO_2}}{\partial r} \right] + \frac{1}{C_{Hb}^{total}} T \quad (3.25)$$

$$\left. \frac{\partial Y_{HbO_2}}{\partial r} \right|_{\bar{r}=0} = 0 \quad (3.26)$$

$$\left. \frac{\partial Y_{HbO_2}}{\partial r} \right|_{\bar{r}=\frac{r_c}{r_T}} = 0 \quad (3.27)$$

$$Y_{HbO_2} \Big|_{\bar{z}=0} = \frac{C_{HbO_2}^{art}}{C_{Hb}^{Total}} \quad (3.28)$$

$$\left. \frac{\partial Y_{HbO_2}}{\partial z} \right|_{\bar{z}=1} = 0 \quad (3.29)$$

Quadro III.2 – Síntese do balanço de massa adimensional para oxihemoglobina

3.2.5.2. Balanço de massa para o oxigênio adimensional

O balanço de massa adimensional para o oxigênio no capilar e suas condições de contorno são mostrados no quadro III.3.

$$\frac{L}{v} \frac{\partial Y_{O_2}^c}{\partial t} = -\frac{v}{L} \frac{\partial Y_{O_2}^c}{\partial z} + D_{O_2}^c \left[\frac{1}{L^2} \frac{\partial^2 Y_{O_2}^c}{\partial z^2} + \frac{1}{r_T^2} \frac{\partial^2 Y_{O_2}^c}{\partial r^2} + \frac{1}{r_T^2} \frac{1}{r} \frac{\partial Y_{O_2}^c}{\partial r} \right] + \frac{1}{C_{O_2}^{total}} T \quad (3.30)$$

$$\left. \frac{\partial Y_{O_2}^c}{\partial z} \right|_{\bar{z}=1} = 0 \quad (3.31) \quad Y_{O_2}^c \Big|_{\bar{z}=0} = \frac{C_{O_2}^{art}}{C_{O_2}^{total}} \quad (3.32)$$

$$\left. \frac{\partial Y_{O_2}^c}{\partial r} \right|_{\bar{r}=0} = 0 \quad (3.33) \quad \left. \frac{\partial Y_{O_2}^c}{\partial r} \right|_{\bar{r}=\left(\frac{r_c}{r_T}\right)^-} = \frac{D_{O_2}^T}{D_{O_2}^c} \frac{\alpha_{O_2}^T}{\alpha_{O_2}^c} \frac{C_{O_2}^{art}}{C_{O_2}^{total}} \left. \frac{\partial Y_{O_2}^T}{\partial r} \right|_{\bar{r}=\left(\frac{r_c}{r_T}\right)^+} \quad (3.34)$$

Quadro III.3 – Síntese do modelo adimensional para o oxigênio no capilar

3.2.5.3. Balanço de massa para o oxigênio no tecido adimensional

Para o oxigênio no tecido, o balanço de massa adimensional e suas condições de contorno são mostrados no quadro III.4 a seguir:

$$\frac{\partial Y_{O_2}^T}{\partial t} = \frac{D_{O_2}^T}{r_T^2} \left[\frac{\partial^2 Y_{O_2}^T}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial Y_{O_2}^T}{\partial r} \right] - k^{met} Y_{O_2}^T \quad (3.35)$$

$$\left. \frac{\partial Y_{O_2}^T}{\partial r} \right|_{\bar{r}=1} = 0 \quad (3.36) \quad Y_{O_2}^T \Big|_{\bar{r}=\left(\frac{r_c}{r_T}\right)^+} = \frac{C_{O_2}^{total}}{C_{O_2}^{art}} Y_{O_2}^c \Big|_{\bar{r}=\left(\frac{r_c}{r_T}\right)^-} \quad (3.37)$$

Quadro III.4 – Síntese do modelo adimensional para o oxigênio no tecido

3.2.6. Discretização

Para a resolução numérica do modelo matemático utilizou-se o método das linhas. Este método é empregado em problemas que envolvem equações diferenciais parciais e que apresentam variáveis tanto espaciais quanto temporais. No método das linhas, a discretização é feita apenas nas variáveis espaciais da equação resultando em um sistema de equações diferenciais ordinárias no tempo.

Neste trabalho, o método de discretização escolhido foi o método das diferenças finitas. A idéia básica dos vários métodos de diferenças finitas existentes é a de substituir as derivadas parciais de uma equação diferencial por aproximações baseadas em expansões das séries de Taylor na região dos pontos de interesse (Ruggiero, 1996).

As equações diferenciais parciais são discretizadas por diferenças finitas explícitas. Os termos convectivos do modelo matemático são discretizados por diferenças finitas explícitas do tipo regressivas (*backward difference*) e os demais termos por diferenças finitas centrais ou simétricas.

Os índices subscritos i e j que aparecem nos balanços de massa adimensionais discretizados são os contadores da discretização. Para a direção axial utiliza-se o índice i pertencente ao intervalo $[1, N_z+1]$ e para a direção radial, utiliza-se o índice j que pertence ao intervalo $[1, N_r^c+1]$ para o capilar e $[1, N_r^t+1]$ para o tecido. A Fig.(III.5) mostra a estrutura esquemática para a solução numérica do modelo matemático.

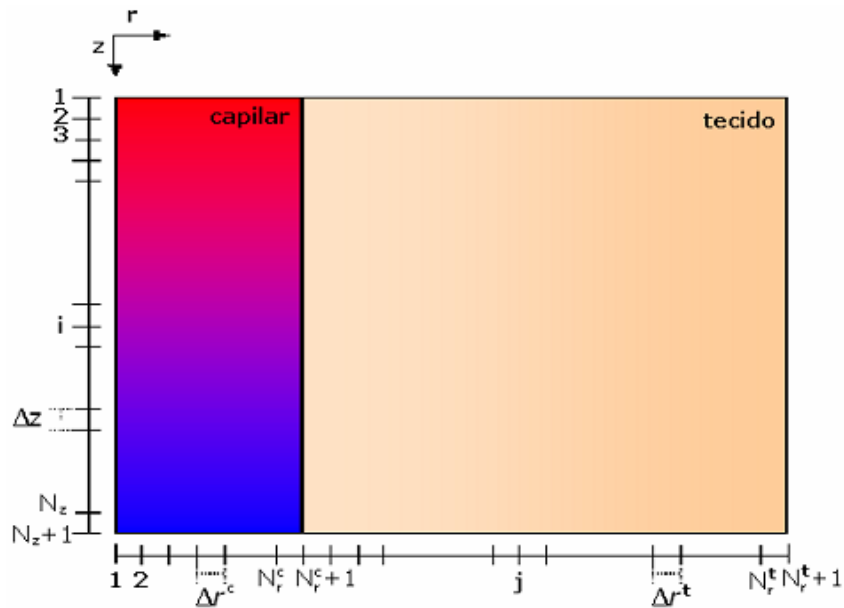


Figura III.5 – Esquema utilizado na discretização do modelo matemático

Onde:

N_r^c = número de subintervalos da região do capilar na direção radial

N_z = número de subintervalos da região do capilar na direção axial

N_r^t = número de subintervalos da região do tecido na direção radial

A partir da descrição formal do modelo matemático e da posterior implementação computacional, pode-se resolver numericamente todas as equações e condições de contorno envolvidas no processo de oxigenação tecidual.

3.2.6.1. Balanço de massa para o oxihemoglobina adimensional discretizada

Para a oxihemoglobina, o balanço de massa adimensional escrito na forma discretizada é mostrado na Eq.(3.38).

$$\begin{aligned} \frac{dY_{HbO_2}}{dt} = & \lambda_1 \left[(Y_{i-1,j}^{HbO_2} - Y_{i,j}^{HbO_2}) \right] + \lambda_{21} \left[(Y_{i+1,j}^{HbO_2} - 2Y_{i,j}^{HbO_2} + Y_{i-1,j}^{HbO_2}) \right] + \\ & \lambda_{31} \left[(Y_{i,j+1}^{HbO_2} - 2Y_{i,j}^{HbO_2} + Y_{i,j-1}^{HbO_2}) + \frac{1}{2(j-1)} (Y_{i,j+1}^{HbO_2} - Y_{i,j-1}^{HbO_2}) \right] + BT_{i,j} \end{aligned} \quad (3.38)$$

Sendo que, para $j \rightarrow 1$ ($\bar{r} = 0$) a segunda parte do termo difusivo em r pode ser escrito como

$$\lim_{j \rightarrow 1} \frac{Y_{i,j+1}^{HbO_2} - Y_{i,j-1}^{HbO_2}}{j-1} = 0$$

porque a condição de simetria impõem que a curva de concentração seja paralela ao eixo em ($\bar{r} = 0$). Deste modo o numerador tende a zero mais rapidamente que o denominador.

O termo difusivo em r passa a ser escrito como

$$2\lambda_{31} (Y_{i,j+1}^{HbO_2} + Y_{i,j-1}^{HbO_2})$$

Na Eq.(3.38), as constantes λ e B são dadas por:

$$\lambda_1 = \frac{v}{L} \frac{1}{\Delta \bar{z}}; \quad \lambda_{21} = \frac{D_{HbO_2}}{L^2} \frac{1}{(\Delta \bar{z})^2}; \quad \lambda_{31} = \frac{D_{HbO_2}}{r_T^2} \frac{1}{(\Delta \bar{r}^{-c})^2}; \quad B = \frac{1}{C_{Hb}^{total}}$$

Onde:

$$\Delta \bar{r}^{-c} = \frac{r_c}{N_r^c} \quad e \quad \Delta \bar{z} = \frac{1}{N_z}$$

3.2.6.2. Balanço de massa para o oxigênio no capilar adimensional discretizada

Para o oxigênio no capilar, o balanço de massa adimensional escrito na forma discretizada fica da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{dY_{O_2}}{dt} = & \lambda_1 \left[(Y_{i-1,j}^{O_2} - Y_{i,j}^{O_2}) \right] + \lambda_{21} \left[(Y_{i+1,j}^{O_2} - 2Y_{i,j}^{O_2} + Y_{i-1,j}^{O_2}) \right] + \\ & \lambda_{31} \left[(Y_{i,j+1}^{O_2} - 2Y_{i,j}^{O_2} + Y_{i,j-1}^{O_2}) + \frac{1}{2(j-1)} (Y_{i,j+1}^{O_2} - Y_{i,j-1}^{O_2}) \right] + BT_{i,j} \end{aligned} \quad (3.39)$$

novamente, para $(\bar{r} = 0), j \rightarrow 1$

$$2\lambda_{32} (Y_{i,j+1}^{O_2,c} + Y_{i,j}^{O_2,c})$$

E as constantes λ que aparecem na Eq.(3.39) são dadas por:

$$\lambda_{22} = \frac{D_{O_2}}{r_T^2} \frac{1}{(\Delta Z)^2}; \quad \lambda_{32} = \frac{D_{O_2}^c}{r_T^2} \frac{1}{(\Delta r^c)^2}; \quad B = \frac{1}{C_{O_2}^{total}}$$

3.2.6.3. Balanço de massa para o oxigênio no tecido adimensional discretizada

Para o oxigênio no tecido, o balanço de massa adimensional escrito na forma discretizada é mostrado na Eq.(3.40) abaixo:

$$\frac{dY_{O_2}^T}{dt} = \lambda_{33} \left[(Y_{i,j+1}^T - 2Y_{i,j}^T + Y_{i,j-1}^T) \right] + \lambda_{34} \left[\left(\frac{Y_{i,j+1}^T - Y_{i,j-1}^T}{(j-1)\Delta r^T + \frac{r_c}{r_T}} \right) \right] + K^{met} Y_{i,j}^T \quad (3.40)$$

Sendo que as constantes λ da Eq.(3.40) são:

$$\lambda_{33} = \frac{D_{O_2}^T}{r_T^2} \frac{1}{(\Delta r^T)^2}; \quad \lambda_{34} = \frac{D_{O_2}^T}{r_T^2} \frac{1}{2\Delta r^T}; \quad \Delta r^T = \frac{r_t - r_c}{N_r^T}$$

3.3 – Fluxograma do programa computacional

A Fig. (III.6) mostra o fluxograma simplificado do programa computacional desenvolvido. As equações do modelo matemático são calculadas pelo método Runge Kutta e o compilador utilizado no programa computacional foi Visual Fortran 5.0.

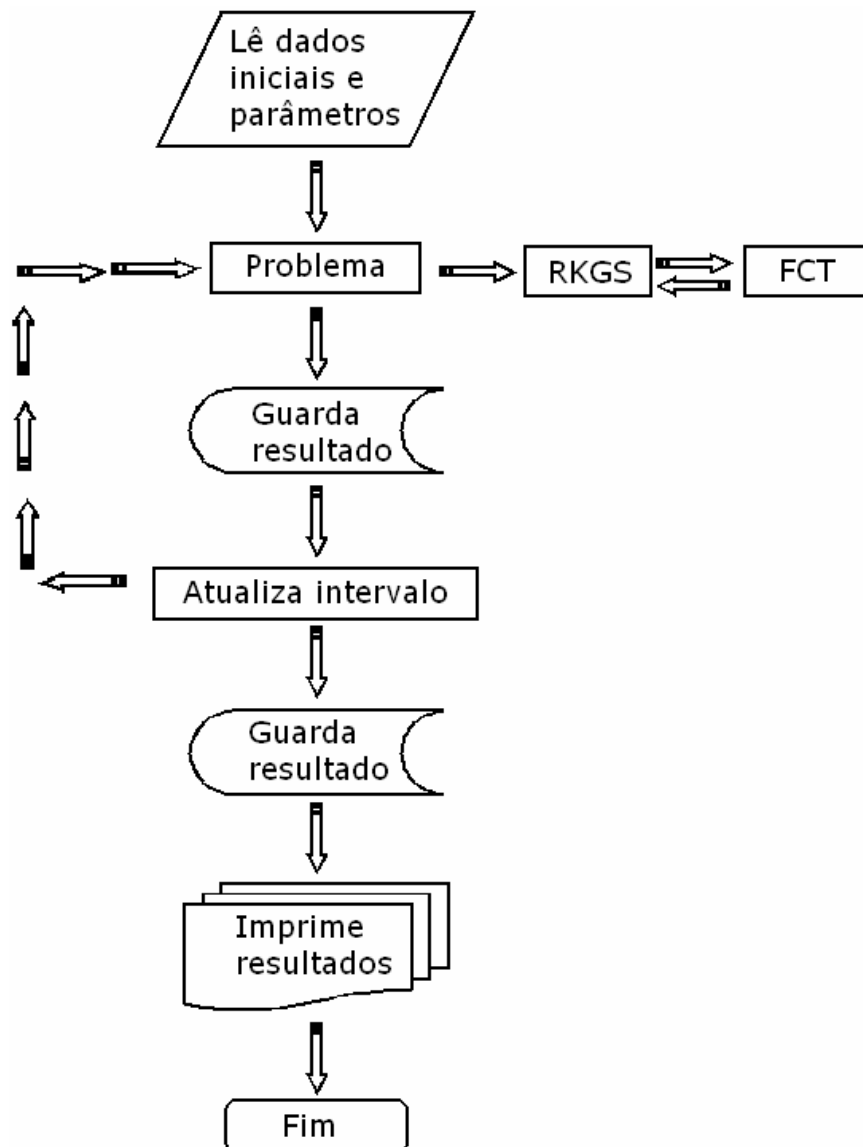


Figura III.6 - Fluxograma do programa computacional

3.4 – Conclusão

Neste capítulo foi proposto um modelo matemático dinâmico utilizando o princípio da conservação da massa para um estudo de casos na transferência de oxigênio às células do tecido cerebral a partir dos capilares sanguíneos. A geometria utilizada considera que os capilares são organizados espacialmente de acordo com uma distribuição homogênea. No capilar, desenvolveu-se um balanço de massa tanto para o oxigênio livre quanto para o oxigênio ligado a oxihemoglobina e os transportes de monóxido e dióxido de carbono foram negligenciados. Para o tecido, desenvolveu-se um balanço de massa para o oxigênio. Os fenômenos que ocorrem na região do capilar sanguíneo são: a convecção, a difusão na direção axial e radial e a reação reversível entre a hemoglobina e o oxigênio e para a região do tecido, é considerada uma difusão na direção radial e a reação de consumo de oxigênio no metabolismo celular.

Foi proposta uma equação cinética simplificada para o oxigênio e para a hemoglobina cujos coeficientes são expressos como uma função da saturação hemoglobínica.

As equações diferenciais parciais obtidas no modelo matemático foram discretizadas por diferenças finitas explícitas e solucionadas pelo método das linhas para a implementação de uma programa computacional. O compilador utilizado foi o Visual Fortran 5.0.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O objetivo deste capítulo é a proposição de perfis de concentração para a oxihemoglobina e para o oxigênio, no capilar e no tecido, que estejam de acordo com um conjunto coerente de informações fisiológicas e que respeitem as imposições e limitações do modelo matemático proposto no capítulo anterior. Os perfis propostos serão então utilizados para a otimização do modelo matemático e determinação dos valores ótimos para a constante cinética metabólica e a espessura do tecido alimentado por um capilar, correspondente à geometria usada neste trabalho.

4.1 – Constantes e parâmetros

Estão bem sedimentados na literatura os valores médios das concentrações da oxihemoglobina e do oxigênio, nas artérias e nas veias, a velocidade do fluxo do plasma e os coeficientes de difusão da oxihemoglobina e do oxigênio no plasma e deste último no líquido extracelular. Ainda no plasma, a cinética da reação oxihemoglobina - oxigênio está bem determinada, conforme é discutido em capítulos anteriores.

Quanto às questões estruturais, apesar de serem bem conhecidas as dimensões médias dos capilares, comprimento e diâmetro, não existem dados seguros a respeito da espessura do tecido irrigado por um capilar, r_T , principalmente quando é levada em conta a estrutura proposta neste trabalho.

Por outro lado, a reação metabólica de consumo de oxigênio envolve várias etapas, o que torna sua modelagem muito complexa. Neste trabalho ela é simplificada para uma reação de primeira ordem, cujo coeficiente cinético, k^{met} , é desconhecido. Deste modo são duas as constantes, r_T e k^{met} , que precisam ser determinadas através de uma estimativa de parâmetros que atenda o conjunto coerente de informações fisiológicas escolhido e as limitações do modelo matemático proposto.

Os valores dos parâmetros encontrados na literatura são mostrados na Tab.4.1 a seguir:

Tabela 4.1 – Valores dos parâmetros encontrados na literatura.

Símbolo	Propriedade	Valor	Unidades	Ref.
r_T	Raio do tecido	$3,0 \cdot 10^{-3}$	cm	1
		$2,5 \cdot 10^{-3}$		7
		$4,8 \cdot 10^{-3}$		9
		$3,8 \cdot 10^{-3}$		10
L	Comprimento do capilar	0,05	cm	2,12
		0,06		7, 8
		0,03		9
		0,04		10
v	Velocidade sangüínea	0,033	cm / s	1,2
		0,038		10
r_{cap}	raio do capilar	$3,0 \cdot 10^{-4}$	cm	1
		$2,8 \cdot 10^{-4}$		7,8
		$3,5 \cdot 10^{-4}$		9
D_{O_2T}	Dif. do O_2 no tecido	$1,6 \cdot 10^{-5}$	cm^2/s	1,3
		$1,5 \cdot 10^{-5}$		8
D_{O_2b}	Dif. do O_2 no sangue	$0,8 \cdot 10^{-5}$	cm^2/s	1,4,5
		$1,3 \cdot 10^{-5}$		3
		$1,5 \cdot 10^{-5}$		9
D_{HbO_2}	Dif. HbO_2 no sangue	$1,44 \cdot 10^{-7}$	cm^2/s	1
		$4,5 \cdot 10^{-8}$		5
$\alpha_{O_2}^c$	Sol. do O_2 no sangue	$1,4 \cdot 10^{-9}$	$mol_{O_2}/ml_{sangue} \cdot mmHg$	1
		$1,51 \cdot 10^{-9}$		4,5
		$1,39 \cdot 10^{-9}$		6,11
$\alpha_{O_2}^t$	Sol. do O_2 no tecido	$1,3 \cdot 10^{-9}$	$mol_{O_2}/ml_{sangue} \cdot mmHg$	1,8
$C_{O_2}^{art}$	Conc. O_2 na artéria	$1,45 \cdot 10^{-7}$	mol_{O_2}/ml_{sangue}	4
$C_{O_2}^{veia}$	Conc. O_2 na veia	$5,6 \cdot 10^{-8}$	mol_{O_2}/ml_{sangue}	4
$C_{HbO_2}^{art}$	Conc. HbO_2 na artéria	$2,134 \cdot 10^{-5}$	mol_{HbO_2}/ ml_{sangue}	2
$C_{HbO_2}^{veia}$	Conc. HbO_2 na veia	$1,65 \cdot 10^{-5}$	mol_{HbO_2}/ ml_{sangue}	2

$C_{Hb_{total}}$	Conc. Total de Hb na artéria, Hb + HbO ₂	$2,2 \cdot 10^{-5}$ $2,2510^{-6}$	mol_{Hb}/ ml_{sangue}	4,5 1
------------------	---	--------------------------------------	-------------------------	----------

(1) Sharan e Selvakumar, 1992; (2) Guyton e Hall, 1997; (3) Ursino et al., 1989; (4) Sheth e Hellums, 1980; (5) Moll, 1968; (6) Gutierrez, 1986; (7) Sharan e Popel, 1998; (8) Sharan e Gupta, 1998; (9) Gonzalez e Fernandez, 1968; (10) Hudetz, 1999; (11) Valabregue, 2003; (12) McGuire e Secomb, 2001

A Tab.(4.2) mostra os valores dos parâmetros que são utilizados para solucionar o modelo matemático proposto.

Tabela 4.2 – Valores dos parâmetros utilizados na solução do modelo matemático.

Símbolo	Propriedade	Valor	Unidades	Ref.
L	Comprimento do capilar	0,05	cm	2, 12
v	Velocidade sangüínea	0,033	cm / s	1,2
r_{cap}	raio do capilar	$4,0 \cdot 10^{-4}$	cm	
D_{O_2T}	Dif. do O ₂ no tecido	$1,6 \cdot 10^{-5}$	cm ² /s	1,3
D_{O_2b}	Dif. do O ₂ no sangue	$0,8 \cdot 10^{-5}$	cm ² /s	1,4,5
D_{HbO_2}	Dif. HbO ₂ no sangue	$1,44 \cdot 10^{-7}$	cm ² /s	1
$\alpha_{O_2}^c$	Sol. do O ₂ no sangue	$1,4 \cdot 10^{-9}$	$mol_{O_2}/ml_{sangue} \cdot mmHg$	1
$\alpha_{O_2}^t$	Sol. do O ₂ no tecido	$1,3 \cdot 10^{-9}$	$mol_{O_2}/ml_{sangue} \cdot mmHg$	1,8
$C_{O_2}^{art}$	Conc. O ₂ na artéria	$1,45 \cdot 10^{-7}$	mol_{O_2}/ml_{sangue}	4
$C_{O_2}^{veia}$	Conc. O ₂ na veia	$5,6 \cdot 10^{-8}$	mol_{O_2}/ml_{sangue}	4
$C_{HbO_2}^{art}$	Conc. HbO ₂ na artéria	$2,134 \cdot 10^{-5}$	mol_{HbO_2}/ ml_{sangue}	2
$C_{HbO_2}^{veia}$	Conc. HbO ₂ na veia	$1,65 \cdot 10^{-5}$	mol_{HbO_2}/ ml_{sangue}	2
$C_{Hb_{total}}$	Conc. Total de Hb na artéria, Hb + HbO ₂	$2,2 \cdot 10^{-5}$	mol_{Hb}/ ml_{sangue}	4,5

(1) Sharan e Selvakumar, 1992; (2) Guyton e Hall, 1997; (3) Ursino et al., 1989; (4) Sheth e Hellums, 1980; (5) Moll, 1968; (8) Sharan e Gupta, 1998; (12) McGuire e Secomb, 2001

4.2 – Perfis iniciais de concentração para hemoglobina e oxigênio

A fim de encontrar as condições normais são construídos perfis de concentração para a região do capilar e do tecido, obtendo-se curvas que atendam os valores de concentração conhecidos e as características matemáticas do modelo.

Para a obtenção do perfil inicial definitivo da oxihemoglobina no capilar construiu-se um perfil inicial aproximado que atendia duas informações fisiológicas e uma limitação do modelo matemático.

As informações fisiológicas são as concentrações de oxihemoglobina normalmente encontradas nas artérias e nas veias. Aqui se trata das arteríolas e das vênulas. Observe que se considera a membrana das arteríolas impermeável ao oxigênio, de modo que as concentrações nas artérias e nas arteríolas são iguais. O mesmo vale para as concentrações nas vênulas e nas veias, que também são consideradas iguais.

Com relação ao modelo matemático existe uma condição de contorno de continuidade de fluxo no final do capilar, em outras palavras, derivada nula,

$\left. \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial z} \right|_{z=L} = 0$, e a consideração de perfil radial no capilar, que leva à condição de

simetria em $r = 0$. Neste momento o perfil radial é desprezado, de modo que é preciso apenas determinar uma curva axial, já que todas são iguais.

Logo, o perfil que atende a ambas as informações fisiológicas e à restrição do modelo matemático é uma parábola e a equação resultante é mostrada a seguir:

$$C_{HbO_2}(z) = \frac{(C_{HbO_2}^{art} - C_{HbO_2}^{veia})}{L^2} z^2 - \frac{2(C_{HbO_2}^{art} - C_{HbO_2}^{veia})}{L} z + C_{HbO_2}^{art} \quad (4.1)$$

Com relação ao oxigênio no capilar, além dos valores conhecidos de concentração e da condição de contorno, existe ainda uma terceira informação fisiológica que deve ser utilizada, que é a de equilíbrio químico entre a oxihemoglobina e o oxigênio no capilar. Isto foi imposto no próprio

desenvolvimento da equação cinética para esta reação, quando se levou em conta a existência de estado estacionário nas artérias e nas veias.

$$C_{O_2}^c(z) = \frac{k_b}{k_a} \cdot \frac{C_{HbO_2}(z)}{C_{Hb_{total}} - C_{HbO_2}(z)} \quad (4.2)$$

A utilização desta equação leva a um perfil para o oxigênio no capilar que atende automaticamente as informações fisiológicas de concentração do oxigênio na artéria e na veia e a restrição do modelo matemático, de continuidade no final do capilar, semelhantes às aquelas usadas para a oxihemoglobina. Esta metodologia também leva à desconsideração do perfil radial para a concentração do oxigênio.

Para o tecido, duas informações fisiológicas podem ser usadas para determinar o perfil inicial aproximado. A primeira delas se refere à barreira hematoencefálica, enquanto que a segunda é a concentração local limite de oxigênio para impedir a morte do tecido.

Neste trabalho é considerado que a barreira hematoencefálica não oferece resistência à passagem do oxigênio. Deste modo existe um equilíbrio para este gás, entre o tecido e o capilar, que é definido como a igualdade das suas pressões parciais, resultando na Eq.(4.3) a seguir:

$$C_{O_2}^{T*}(z) = \frac{\alpha_{O_2}^T}{\alpha_{O_2}^c} C_{O_2}^c(z) \quad (4.3)$$

Onde $C_{O_2}^{T*}$ é a concentração de oxigênio no tecido em equilíbrio com a concentração de oxigênio no capilar.

Sob o ponto de vista do modelo matemático, existe a condição de contorno de simetria no meio do tecido, que força também aqui o uso de uma curva parabólica. Para a construção deste perfil parabólico, uma terceira informação é necessária. Como a concentração no meio do tecido não é conhecida, neste trabalho é usado um redutor, β , conforme mostrado na Eq. (4.4) seguinte:

$$C_{O_2}^T(r_t) = C_{O_2}^T(r_c) \beta \quad (4.4)$$

$$C_{O_2}^T(r, z) = C_{O_2}^{T*}(z) \left[\beta + (1 - \beta) \frac{(r_T - r)^2}{(r_T - r_c)^2} \right] \quad (4.5)$$

O valor deste redutor é escolhido de modo que a concentração no “dead end”, como é chamado o ponto do tecido correspondente ao final do capilar, seja superior à concentração mínima necessária ao funcionamento do tecido.

A seqüência escolhida para a geração dos perfis iniciais aproximados, da concentração da oxihemoglobina para a do oxigênio no capilar e depois para a concentração do oxigênio no tecido, é necessária porque leva a um perfil para a concentração do oxigênio no capilar mais próximo da realidade.

4.3 – Otimização do modelo matemático para a determinação dos parâmetros cinéticos e estruturais, r_t e k^{met}

Para escolher os melhores valores para estes parâmetros, r_t e k^{met} , que atendam as condições iniciais conhecidas, realiza-se uma otimização do modelo matemático.

A partir dos dados de perfusão de sangue na regulação cerebral pode-se calcular o volume de tecido que é irrigado por um capilar. Em Andreazza (2003), este cálculo leva a uma espessura de tecido de 0.003 cm. Pela geometria usada em Andreazza (2003) que despreza a difusão radial no tecido, esse volume de tecido irrigado pode ser calculado por $V_1 = 2 \pi r_c r_t L$. Neste trabalho, levando em conta a difusão radial o mesmo volume é dado por $V_2 = \pi (r_{\text{total}}^2 - r_c^2)$. Igualando os volumes $V_1 = V_2$ obtém-se a Eq. (4.6) mostrada a seguir:

$$r_{\text{total}} = \sqrt{2 r_c r_t + r_c^2} \quad (4.6)$$

Utilizando os valores dos parâmetros mostrados na Tab.(4.2), se obtém a seguinte relação:

$$r_t = 3r_c \quad (4.7)$$

Onde:

r_t = Segmento de raio que representa a espessura do tecido (cm)

r_c = Raio do capilar (cm)

r_{total} = Raio total ($r_c + r_t$) (cm)

V_1 = Volume de tecido irrigado em Andreazza (2003)

V_2 = Volume de tecido irrigado neste trabalho

A concentração de oxigênio crítica no tecido pode ser calculada por meio da Eq. (4.8):

$$Y_{O_2crit}^t = \frac{\alpha_{O_2}^c P_{O_2crit}^t}{C_{O_2}^{art}} \quad (4.8)$$

Onde $P_{O_2crit}^t$ é a pressão crítica de oxigênio no tecido, cujo valor é de 5 mmHg, sendo que pressões abaixo deste valor podem comprometer o funcionamento das células (Guyton e Hall, 1997). Substituindo os valores dos parâmetros $\alpha_{O_2}^c$ e $C_{O_2}^{art}$ encontrados na Tab.(4.2) e o valor de $P_{O_2crit}^t$, obtemos o valor de 0.0483 para a concentração adimensional de oxigênio crítica no tecido.

Para a escolha dos valores ótimos da constante metabólica e do raio do tecido é feito o diagrama mostrado na Fig. (IV.1), onde se tem a constante cinética da reação metabólica, k_{met} , na coordenada horizontal e a espessura do tecido irrigado por um capilar, em números de raios do capilar no eixo das ordenadas.

Os pontos representam os valores de k_{met} e r_t testados. O primeiro valor associado a cada ponto representa o afastamento entre o valor obtido pelo programa para as concentrações no final do capilar e as concentrações fixadas para a vênula. Esta diferença é calculada pela Eq. (4.9):

$$Diferença = \left| \frac{C_{O_2}^{veia} - C_{O_2}^c(L)}{C_{O_2}^{veia}} \right| + \left| \frac{C_{HbO_2}^{veia} - C_{HbO_2}(L)}{C_{HbO_2}^{veia}} \right| \quad (4.9)$$

Onde

$C_{O_2}^c(L)$ = Concentração de oxigênio no final do capilar

$C_{HbO_2}(L)$ = Concentração de oxihemoglobina no final do capilar

O segundo e terceiro valor associado ao ponto testado são a concentração de oxigênio no "dead end" obtida pela Eq. (4.8), e a pressão média de oxigênio no tecido [mmm Hg], respectivamente.

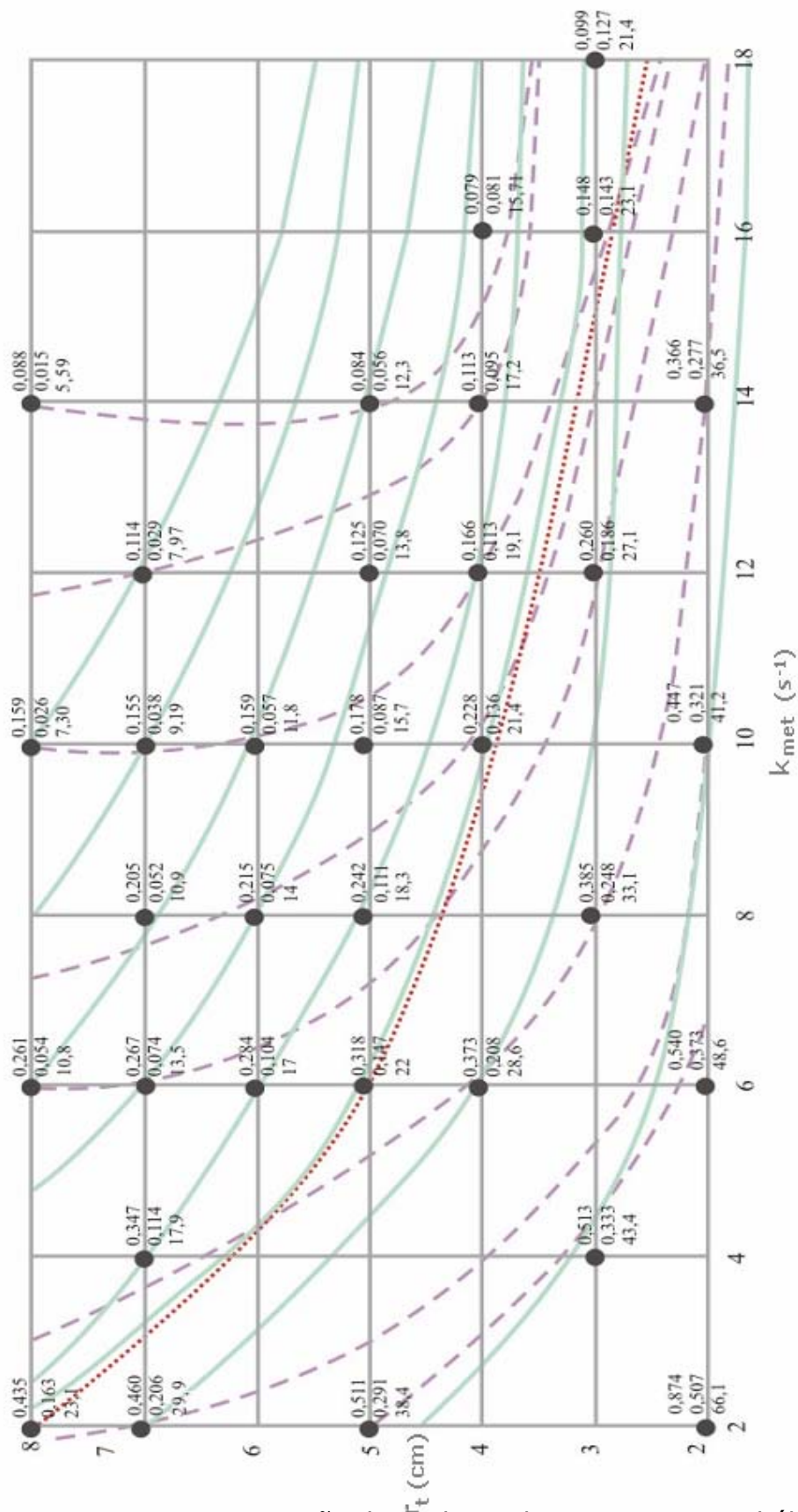


Figura IV.1 - Diagrama para a otimização dos valores da constante metabólica e da espessura do tecido.

Na Fig. (IV.1), as linhas ligam os pontos de mesmos valores, verde para os valores de "dead end" e também para as pressões de oxigênio medias no tecido, tracejada para as diferenças entre as concentrações e a linha pontilhada vermelha reúne os pontos em que a concentração no "dead end" é igual ou superior a 0.12 e a pressão média é próxima a 23 mmHg que é a pressão normal de oxigênio no tecido (Guyton,1997). Os pontos abaixo da curva pontilhada vermelhada não são viáveis pois tem uma pressão superior a 23 mmHg e a concentração no "dead end" tem um valor acima do valor limite de 0.12. Os pontos acima da curva pontilhada vermelhada também não são viáveis pois tem uma pressão inferior a 23 mmHg e a concentração no "dead end" tem um valor abaixo do valor limite de 0.12.

Da Eq. (4.6), temos que $r_t = 3r_c$, e na Fig. (IV.1) a linha do $r_t = 3$ cm encontra o valor de 23 mmHg para a pressão normal de oxigênio no valor de constante metabólica, $k_{met} = 16 \text{ s}^{-1}$. Neste ponto, a concentração no "dead end" que é a concentração mínima no tecido é igual 0.143, ou seja superior a concentração de oxigênio critica de 0.0483 calculada anteriormente.

Deste modo, o ponto do $r_t = 3$ cm e $k_{met} = 16 \text{ s}^{-1}$ se encontra na região viável e apresenta a diferença mínima na curva de 23 mmHg.

4.4 – Perfis finais de concentração para hemoglobina e oxigênio

Tendo definidos os valores ótimos dos parâmetros fisiológicos, são construídas as curvas dos perfis de concentração para a oxihemoglobina no capilar e para o oxigênio, tanto no capilar quanto no tecido, que atendam as características matemáticas do modelo e os valores de concentração conhecidos da literatura.

Para a oxihemoglobina, o perfil de concentração adimensional em estado estacionário é mostrado na Fig. (IV.2):

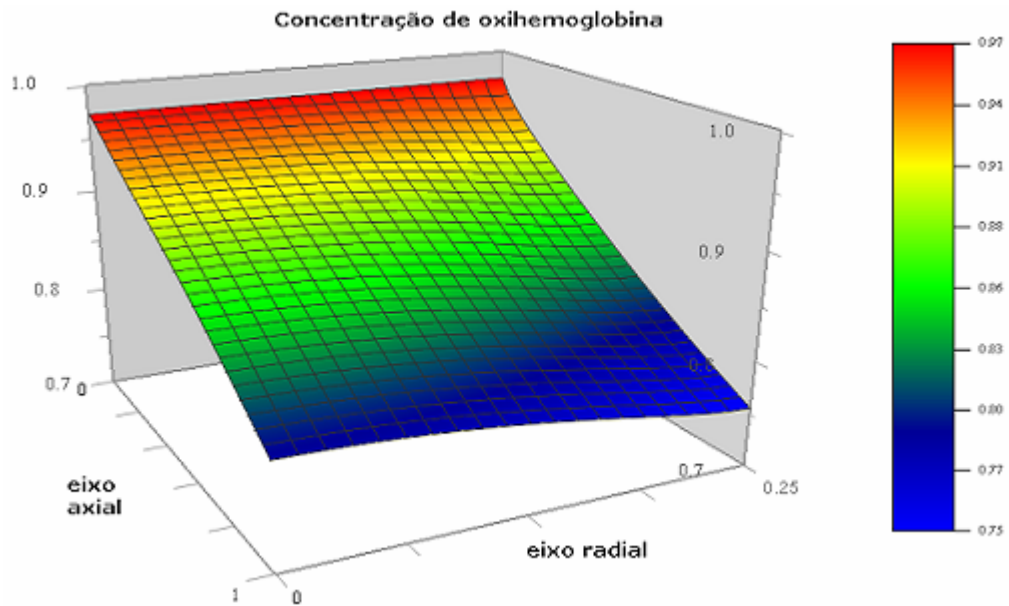


Figura IV.2 – Perfil da concentração adimensional de oxihemoglobina em estado estacionário.

Na Fig. (IV.2), a concentração de oxihemoglobina adimensional corresponde a fração de saturação da oxihemoglobina. No eixo axial, o ponto $\bar{z} = 0$ corresponde ao primeiro ponto do capilar, e o valor de concentração associado a este ponto é de 0,97, que é o valor de concentração da oxihemoglobina encontrado no sangue arterial. A posição do eixo axial, $\bar{z} = 1$ corresponde ao final do capilar, onde se tem uma redução no valor da concentração para 0,75, ou seja, diminui 22%.

O perfil de concentração médio adimensional da oxihemoglobina pode ser visto na Fig. (IV.3), onde se observa nos extremos do capilar os valores de 1,0063 e 0,4076 para a artéria e para a vênula, respectivamente.

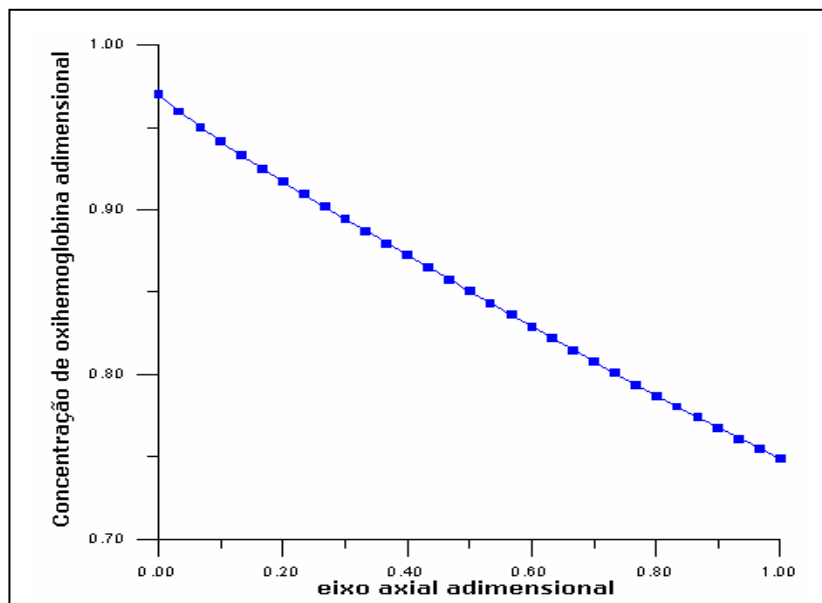


Figura IV.3 – Perfil médio da concentração adimensional de oxihemoglobina em estado estacionário.

O perfil de concentração médio da oxihemoglobina também foi estudado por Andreazza (2003). Uma comparação entre as curvas obtidas por Andreazza (2003) e as curvas obtidas neste trabalho para o perfil de concentração médio da oxihemoglobina é mostrada na Fig. (IV.4) a seguir:

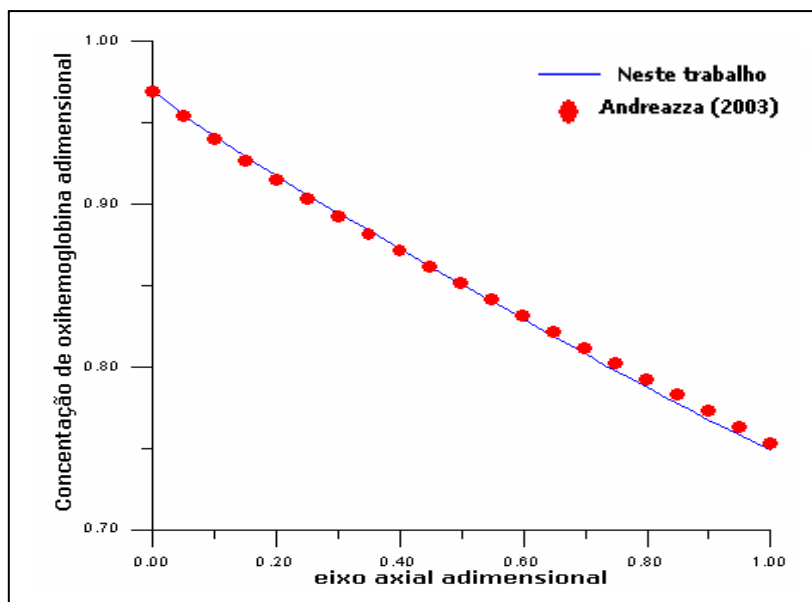


Figura IV.4 – Comparação de perfis médios de concentração adimensional de oxihemoglobina em estado estacionário.

Na Fig. (IV.4), a curva em azul representa o perfil médio da concentração adimensional de oxihemoglobina em estado estacionário obtido neste trabalho e os pontos em vermelho o perfil médio da concentração adimensional de oxihemoglobina em estado estacionário obtido por Andreazza (2003). Verificamos que os resultados são semelhantes. As curvas apresentam o mesmo comportamento e são compatíveis com os dados da literatura para os perfis de oxihemoglobina no capilar.

Para o oxigênio no capilar, o perfil de concentração adimensional em estado estacionário é mostrado na Fig. (IV.5) a seguir:

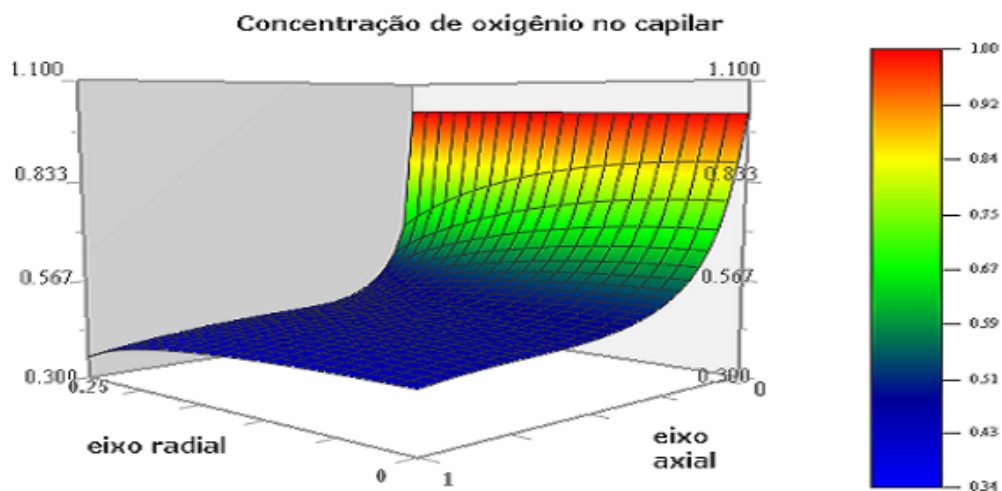


Figura IV.5 – Perfil da concentração adimensional de oxigênio no capilar em estado estacionário.

Conforme mostra a Fig. (IV.5), temos que o valor de concentração adimensional na porção inicial do capilar é de 1,0 e este valor diminui ao longo do capilar até chegar a uma concentração de 0,34 na região da vênula.

O perfil de concentração médio adimensional de oxigênio pode ser visto na Fig. (IV.6), onde se observa nos extremos do capilar os valores de 1,0063 e 0,4076 para a artéria e para a vênula, respectivamente. Este perfil de concentração satisfaz as informações fisiológicas de concentração de oxigênio na artéria e concentração de oxigênio na vênula conhecidas da literatura e foi calculado de acordo com a Eq. (4.10):

$$\overline{C}_{O_2}^C(z,r) = \frac{1}{r_c^2} \int_0^{r_c} C_{O_2}^C(r,z,t) dr^2 \quad (4.10)$$

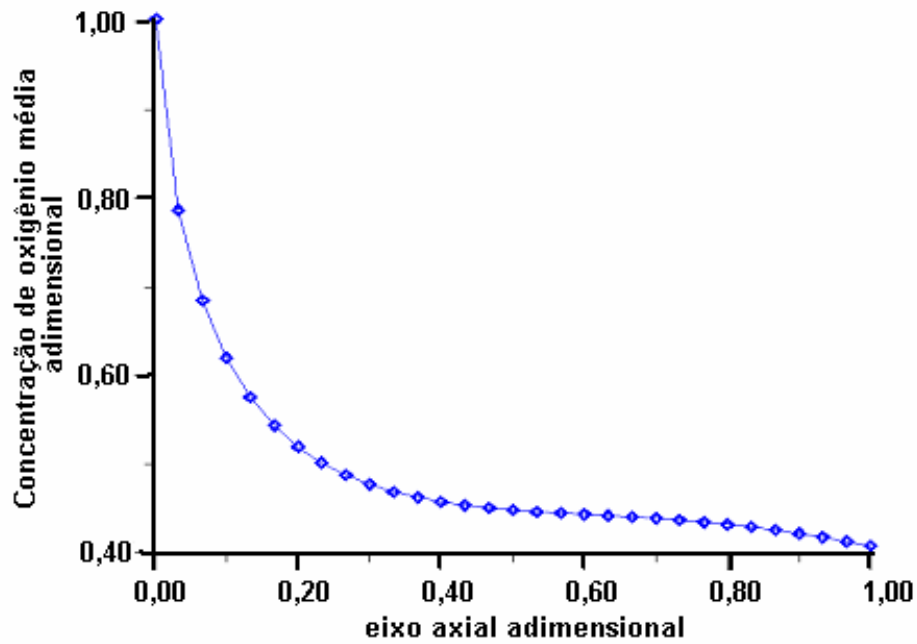


Figura IV.6 – Perfil médio da concentração adimensional de oxigênio no capilar em estado estacionário.

Estes perfis de concentração também podem ser expressos na forma de pressão parcial de O_2 , facilitando a comparação com dados da literatura normalmente expressos desta forma. Conforme mostrado no Cap.II, a pressão de oxigênio pode ser obtida pela razão entre a concentração de oxigênio e a sua solubilidade para cada região de interesse (capilar ou tecido), conforme Eq.

$$(II.1), C_{O_2}^Y = \alpha_{O_2}^Y P_{O_2}^Y, \text{ ou ainda, } P_{O_2}^Y = \frac{C_{O_2}^Y}{\alpha_{O_2}^Y}.$$

A Fig. (IV.7) mostra o perfil em estado estacionário da pressão parcial de oxigênio no capilar sanguíneo em comparação com o perfil apresentado por Andreazza (2003).

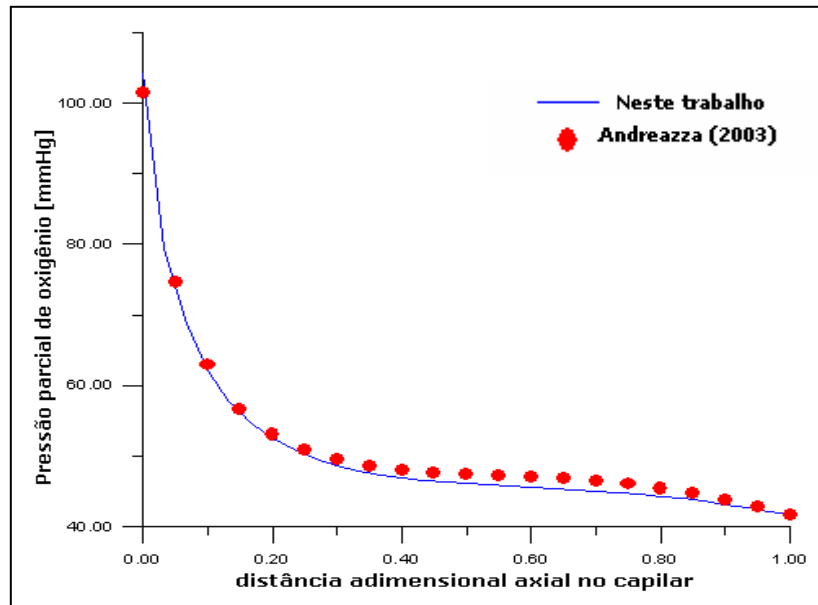


Figura IV. 7 - Perfil estado estacionário da pressão parcial de oxigênio no capilar sangüíneo em equilíbrio com a concentração adimensional de oxihemoglobina

Na Fig. (IV.7), se observa que a maior parte do oxigênio presente no capilar é levado ao tecido no primeiro terço do comprimento do capilar, o que está de acordo com o mostrado em Andreazza (2003). Os valores encontrados para a pressão parcial de oxigênio, nos pontos extremos do capilar, nas junções com a arteríola e com a vênula neste trabalho, são bem próximos dos valores normais reais mostrados por Guyton e Hall (1997) de $P_{O_2}^{art} = 100 \text{ mmHg}$ e $P_{O_2}^{veia} = 40 \text{ mmHg}$ e dos valores apresentados em Andreazza (2003).

Verificamos também que as curvas apresentam o mesmo comportamento mesmo com a diferença de geometria, valor de constante metabólica e de inclusão da difusão radial no capilar.

O perfil de concentração adimensional em estado estacionário para o oxigênio no tecido é mostrado na Fig. (IV.8) onde se observa na região de interface o mesmo comportamento do perfil de concentração do oxigênio no capilar, porque a concentração no tecido depende diretamente da concentração no capilar. Quanto mais afastados da região de interface, mais baixo é o valor de concentração de oxigênio e na região do "dead end", a concentração está acima da concentração limite. Pode-se observar também que o valor do fator redutor de concentração β é 0,5, visto que de acordo com a Eq.(4.4).

$$C_{O_2}^T(r_t) = C_{O_2}^T(r_c) \beta$$

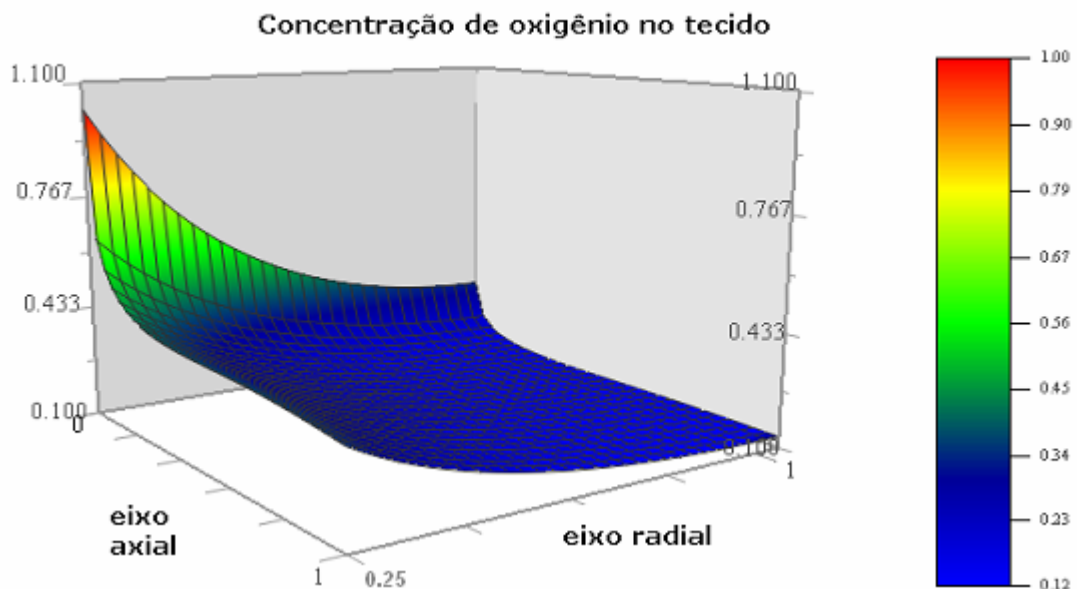


Figura IV.8 – Perfil da concentração adimensional de oxigênio no tecido em estado estacionário.

4.5 – Curva de saturação hemoglobínica

A curva de saturação/dissociação hemoglobínica é construída a partir da porcentagem de Hb que está ligada ao oxigênio, para determinada pressão de oxigênio no sangue, PO_2 . Esta curva tem um formato sigmóide em que no início apresenta baixa afinidade pelo oxigênio, no trecho intermediário, tem uma configuração na qual a afinidade pelo oxigênio progressivamente aumenta a medida em que moléculas sucessivas de O_2 combinam com a hemoglobina com a vantagem de que na faixa de PO_2 entre 60 e 40 mmHg, grandes quantidades de O_2 podem ser transferidas do capilar para os tecidos sem que a PO_2 caia acentuadamente e no porção superior, a afinidade volta a ser baixa e é necessária uma grande queda da PO_2 para que haja redução mensurável na saturação da HbO_2 .

A curva de dissociação demonstra o percentual de saturação da hemoglobina correspondente a cada valor da PO_2 do sangue, conforme demonstra o gráfico da Fig. (IV.9) a seguir:

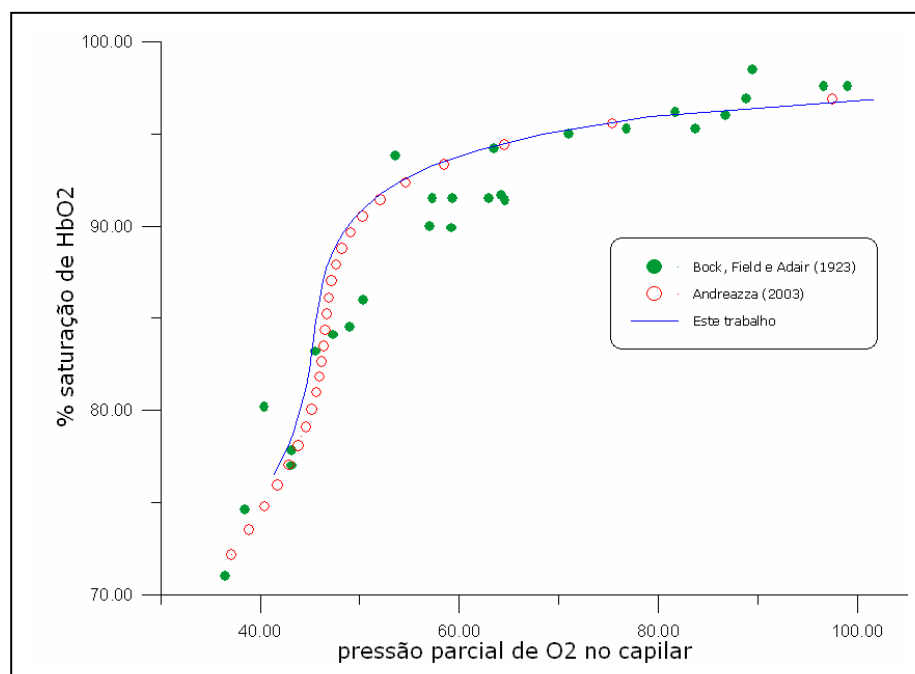


Figura IV.9 – Comparação entre curvas de dissociação HbO_2 . A linha azul representa a curva obtida neste trabalho, os pontos verdes representam os dados experimentais obtidos por Bock, Field e Adair (1923) e os pontos vermelhos a curva obtida por Andreazza (2003).

A Fig. (IV.9) mostra a curva de saturação obtida neste trabalho em comparação com os dados experimentais obtidos por Bock, Field e Adair (1923) e a curva obtida por Andreazza (2003). Observa-se que a curva obtida neste trabalho apresenta o mesmo formato sigmóide da curva obtida por Andreazza (2003) e a apresentada na literatura, como mostrado no Cap. II, e apresenta o mesmo comportamento dos pontos experimentais, ou seja, um aumento progressivo na porcentagem de hemoglobina que se combina com O_2 a medida que a PO_2 aumenta. Quando a PO_2 é alta, como nos capilares pulmonares, o oxigênio se liga a hemoglobina, mas quando a PO_2 é baixa, como nos capilares dos tecidos, o oxigênio se dissocia da hemoglobina.

No intervalo entre 10 e 60 mmHg, a capacidade da hemoglobina se combinar com o O_2 aumenta muito rapidamente, a 40 mmHg cerca de 75% das moléculas são HbO_2 . Assim, mesmo que PO_2 diminua de 100 para 60 mmHg, apenas 10% de saturação é perdida, revelando uma considerável margem de segurança no fornecimento de gases as células por esta via. Dado que a PO_2 no sangue após as redes capilares em repouso ainda é de 40 mmHg mostra que existe O_2 de reserva para situações de atividade.

A análise desta curva de dissociação da hemoglobina e a influência de diversos fatores na sua configuração, facilitam a compreensão dos mecanismos de liberação do oxigênio nos tecidos. Quando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio está aumentada, menos oxigênio é liberado nos tecidos. O consumo celular de oxigênio diminui a sua concentração no ambiente em que a célula se encontra.

Com a redução da concentração do oxigênio, o gradiente do oxigênio através da membrana celular se reduz e menos oxigênio se difunde na célula, reduzindo o PO_2 intracelular e comprometendo o metabolismo celular.

4.6 – Conclusão

Neste capítulo foram propostos perfis de concentração para a oxihemoglobina e para o oxigênio, no capilar e no tecido, que representem uma situação normal do processo de transferência de oxigênio aos tecidos. Os perfis são coerentes com o conjunto de informações fisiológicas e respeitam as imposições e limitações do modelo matemático proposto.

Estes perfis foram utilizados na otimização do modelo matemático e na determinação dos valores ótimos para a constante cinética metabólica e a espessura do tecido alimentado por um capilar, correspondente à geometria usada neste trabalho.

A validação do modelo matemático foi feita por meio de uma comparação com dados da literatura e se mostrou adequado para descrever o comportamento dinâmico da oxigenação tecidual, podendo agora ser aplicado para estudo de casos, analisando situações fisiológicas especiais.

V. CONCLUSÃO E SUGESTÕES

Em conformidade aos objetivos centrais propostos, o presente trabalho gerou um modelo matemático transiente que pode ser utilizado na análise de casos com situações fisiológicas especiais provocadas por estímulos externos do transporte de oxigênio para o tecido cerebral. O modelo engloba as reações e fenômenos de transferência de massa mais relevantes no processo da oxigenação. A geometria proposta considera que os capilares são organizados espacialmente de acordo com uma distribuição homogênea, na qual se distinguem duas regiões: um cilindro capilar com raio r_c e um cilindro de tecido concêntrico com espessura r_t . Apesar de se ter dados bem conhecidos a respeito das dimensões médias dos capilares, comprimento e diâmetro, não existem dados seguros a respeito da espessura do tecido irrigado por um capilar, r_t , principalmente quando é levada em conta a estrutura proposta neste trabalho.

Na região capilar, a contribuição do plasma é desprezada devido ao fato de os capilares possuírem um diâmetro muito pequeno, que faz com que os eritrócitos percorram o capilar em fila indiana muito próximos uns dos outros, assumindo o formato cilíndrico do capilar. Como todo o plasma considerado está contido nos eritrócitos e é transportado por eles, apesar do fluxo sanguíneo ser laminar, não existe perfil radial parabólico de velocidade. Os balanços de massa nesta região do capilar são feitos tanto para o oxigênio livre quanto para o oxigênio ligado a oxihemoglobina e os transportes de monóxido e dióxido de carbono são negligenciados. Para o tecido, foi feito um balanço de massa para o oxigênio. Os fenômenos que ocorrem na região do capilar sanguíneo são: convecção, difusão na direção axial e radial e uma reação reversível entre a hemoglobina e o oxigênio e, cujos coeficientes são expressos como uma função da saturação hemoglobínica. Na região do tecido, foi considerada uma difusão na direção radial e a reação de consumo de oxigênio no metabolismo celular. Esta reação metabólica de consumo de oxigênio envolve várias etapas, o que torna sua modelagem muito complexa. Neste trabalho a reação é simplificada para uma reação de primeira ordem, cujo coeficiente cinético, k^{met} , é desconhecido.

Foram propostos perfis de concentração para a oxihemoglobina e para o oxigênio, no capilar e no tecido, que representassem uma situação normal do processo de transferência de oxigênio aos tecidos, definida como $P_{O_2}^{veia} = 40$ mmHg, $P_{O_2}^{art} = 100$ mmHg e fração hemoglobínica de 0,75 e 0,97, respectivamente na veia e na artéria. Os perfis são coerentes com o conjunto de informações fisiológicas e respeitam as imposições e limitações do modelo matemático proposto. Estes perfis possibilitaram a determinação dos valores ótimos para a constante cinética metabólica e a espessura do tecido alimentado por um capilar, correspondente à geometria usada neste trabalho. Para a constante cinética do metabolismo, k^{met} , o valor obtido foi 16 s^{-1} . A espessura de tecido, r_t , foi determinada pela relação $r_t = 3r_c$, sendo que o valor numérico obtido foi de $12 \cdot 10^{-4}$ cm. Os demais parâmetros como $D_{O_2}^T$, $D_{O_2}^c$, D_{HbO_2} , k_a e k_b foram obtidos da literatura.

A validação do modelo matemático foi feita por meio de uma comparação com dados da literatura e se mostrou adequado para descrever o comportamento dinâmico da oxigenação tecidual. O modelo pode ser utilizado para situações em que a pessoa encontra-se fora dos padrões considerados comuns, como no caso de doenças, infarto, isquemia, entre outras.

Finalmente, como sugestão, o modelo pode ser aplicado para analisar o caso de um clampeamento de uma artéria cerebral, onde o fluxo sanguíneo é interrompido de forma súbita levando a hipoxia. A Inclusão do transporte de CO_2 e CO e o uso de uma organização espacial heterogênea dos capilares ficam como propostas para futuras modificações no modelo.

BIBLIOGRAFIA

- Albuquerque, C. Um modelo do transporte de monóxido de carbono no sistema respiratório do corpo humano. (Dissertação de mestrado) Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, 2005
- Andreazza, J. K. Modelagem e simulação da oxigenação tecidual. (Dissertação de mestrado) Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, UFSC, 2003
- Bock, A. V., H. Field Jr. e G. S. Adair, The oxygen and carbon dioxide dissociation curves of human blood, *J. Biol. Chem.*, 59, 353-378, 1924
- Bohr C., Hasselbach K. A., Krogh A. Ueber einen in biologischer beziehung wichtigeneinfluss, den die kohlendioxidspannung des blutes auf dessen sauerstoffbindungübt. *Skand Arch Physiol*, 16, 402-12, 1904
- Buxton, R. B.; Frank, L. R., A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation, *Journal of Cerebral Blood Flow e Metabolism*, 17, 64-72, 1997
- Eggleton, C. D., A. Vadapalli, T. K. Roy e A. S. Popel, Calculations of intracapillary oxygen tension distributions in muscle, *Mathematical Biosciences*, 167, 123-143, 2000
- Ellsworth, M. L., Ellis, C. G., Popel, A. S., Pittman, R.N. Role of microvessels in oxygen supply to tissue, *News Physiol. Sci.*, 9, 119-123, 1994
- Elshahed, M. Blood flow in capillary under starling hypothesis, *Applied Mathematics and Computation*, 149, 431-439, 2004

- 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
- Gonzalez-Fernandez, José M.; Atta, Susie E. Transport and Consumption of oxygen in capillary-tissue structures. *Mathematical Biosciences* 2, 225-262, 1968
- Gottschall, C. A. M., Maior descoberta médica do milênio (Passos fundamentais para o entendimento do desempenho cardíaco), *Arq. Bras. Cardiol.*, vol. 73, nº 3, São Paulo, 1999
- Gutierrez. G. The rate of oxygen release and its effect on capillary O₂ tension: a mathematical analysis, *Resp. Physiol.* 63:79-96, 1986
- Guyton, A. C. & J. E. Hall. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997
- Hsia, C. C. W. Respiratory function of hemoglobin, *The New England Journal of Medicine*, vol. 338, 239-248, nº 4, 1998
- Hudetz A. G., Mathematical model of oxygen transport in the cerebral cortex, *Brain Research*, 817, 75-83, 1999
- Krogh, A., The Number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue, *Journal of Physiology*, 52, 409-515, 1919
- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M., *Princípios de Bioquímica*. 2 ed., Editora Edgard Blucher, 1995.

- Manjunatha, M. Singh, S.S., Singh M., Blood flow analysis in mesenteric microvascular network by image velocimetry and axial tomography. *Microvascular Research*, 65, 49-55, 2003
- McGuire, B. J., Secomb T. W., Estimation of capillary density in human skeletal muscle based on maximal oxygen consumption rates, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 285, H2382–H2391, 2003
- McGuire, B. J., Secomb T. W., A theoretical model for oxygen transport in skeletal muscle under conditions of high oxygen demand, *J. App. Physiol.*, 91, 2255–2265, 2001
- Mintun, M. A. Lundstrom, B. N., Snyder, A. Z., Vlassenko, A. G., Shulman, G. L. Raichle, M. E. Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: Theoretical modeling and experimental data, *Medical Sciences*, vol.98, nº 2, 2001
- Moll, W., Hemoglobin diffusion and oxygen uptake and release, *Respiration Physiology*, 6, 1-15, 1968
- Mountcastle, V.B. *Medical physiology*. 14 ed., St Louis, C.V. Mosby Company, 1980
- Nigro, R. G., *Pelos caminhos do sangue*, São Paulo, Ed. Atual, 1993
- Perutz, M. F., Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin, *Nature*, 228, 726-739, 1970
- Pittman, R. N., Influence of microvascular architecture on oxygen exchange in skeletal muscle, *Microcirculation*, 2, 1-18, 1995
- Rey, L., *Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999

- Ruggiero, M. A. G.; Lopes, V. L. R., Cálculo numérico: aspectos teóricos e computacionais, 2ª ed., São Paulo, MAKRON Books, 1996
- Secomb, T.W., Hsu, R., Braun R. D., Dewhirst, M. W., Analysis of oxygen transport to tumors: causes of heterogeneous tissue oxygenation, Bioengineering Conference, Big Sky, USA, 1999
- Sharan, M., Selvakumar S., The effects of chemical kinetics on oxygen delivery to tissue, *Mathematical Biosciences*, 108, 253-277, 1992
- Sharan, M., Popel A., Hudak M. L., Koehler R. C., Traystman R. J., Jones, M. D. Jr., An analysis of hipoxia in sheep brain using a mathematical model, *Annals of Biomedical Engineering*, 26, 48-59, 1998
- Sharan M., Gupta S., Popel, A. S., Parametric analysis of the relationship between end-capillary and mean tissue PO₂ as predicted by a mathematical model, *J. theor. Biol.* 195, 439-449, 1998
- Sharan M., Popel, A. S., A compartmental model for oxygen transport in brain microcirculation in the presence of blood substitutes, *J. theor. Biol.* 216, 479-500, 2002
- Sharma, G. C., A computacional solution of mathematical model for oxygen transport in peripheral nerve, *Computers in Biology and Medicine*, 34, 633-645, 2004
- Sheth, B.V. e J. D. Hellums, Transient oxygen transport in hemoglobin layers under conditions of the microcirculation, *Annals of Biomedical Engineering*, 8, 183-196, 1980
- Staub, N. C., J. M. Bishop e R. E. Forster, Velocity of O₂ uptake by human red blood cells, *J. Appl. Physiol.*, 16, 511-516, 1961

Stryer, L., *Bioquímica*, 4 ed., Editora Guanabara Koogan, 1996.

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(a)

Valabrègue R., Aubert A., Burger J., Bittoun J., Costalat R., Relation between cerebral blood flow and metabolism explained by a model of oxygen exchange, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23, 536–545, 2003

Voet, D., Voet, J. G., Charlotte, W., *Fundamentos de Bioquímica*. Editora Artmed 1990.

Wang, C. Y., Bassingthwaite, J. B., Capillary supply regions, *Mathematical Biosciences*, 173, 103-114, 2001

Wootton, D. M., Ku, D. N., Fluid mechanics of vascular systems, diseases, and thrombosis, *Annual Reviews Biomedical Engineering*, 01, 299-329, 1999

Whiteley, J. P., Gavaghan, D. J., Hahn, C. E. W., Some factors affecting oxygen uptake by red blood cells in the pulmonary capillaries, *Mathematical Biosciences*, 169, 153-172, 2001

Whitmore, R. L., *Rheology of the Circulation*, Pergamon, Oxford, 1968

Ye, G., Moore, T. W., Jaron, D., Contributions of oxygen dissociation and convection to the behavior of a compartmental oxygen transport model, *Microvascular Research*, 46, 1-18, 1993

Referências na Internet, acessadas em janeiro de 2006:

Oliveira, G., Fisiopatologia Aplicada, Universidade Federal da Bahia,
<http://www.geocities.com/bioquimicaplicada>

Yale new haven health,

<http://yalenewhavenhealth.org/library/healthguide/enus/images/media/medical/hw/n5551170.jpg>