

Gabriella de Araújo Cunha Lima Nóbrega

**MORFO-GEOMETRIA CARDIOVASCULAR E SEU IMPACTO
FISIOPATOLÓGICO E CLÍNICO: análise assistida por computação
científica**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde.

São Paulo

2025

Gabriella de Araújo Cunha Lima Nóbrega

**MORFO-GEOMETRIA CARDIOVASCULAR E SEU IMPACTO
FISIOPATOLÓGICO E CLÍNICO: análise assistida por computação
científica**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

São Paulo

2025

Nóbrega, Gabriella de Araujo Cunha Lima

Morfo-geometria cardiovascular e seu impacto fisiopatológico e clínico : análise assistida por computação científica / Gabriella de Araujo Cunha Lima Nóbrega. -- São Paulo, 2025.
xi, 32 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Cardiovascular morpho-geometry and its physiopathological and clinical impact: analysis assisted by scientific computing.*

1. Hemodinâmica. 2. Fenômenos biomecânicos. 3. Circulação sanguínea. 4. Modelos cardiovasculares.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Gabriella de Araújo Cunha Lima Nóbrega

**MORFO-GEOMETRIA CARDIOVASCULAR E SEU IMPACTO
FISIOPATOLÓGICO E CLÍNICO: análise assistida por computação
científica**

Presidente da banca: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Carlos Viana Poyares Jardim

Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Dr. Tarso Augusto Duenhas Accorsi

Membro suplente:

Prof. Dr. Ary Serpa Neto

Aprovada em: 23/07/2025.

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu alicerce, que é minha família, sendo a base sólida que me sustentou em cada passo desta jornada. Ao meu querido marido Hamilton, meu companheiro incansável e o amor da minha vida, que com seu apoio e dedicação tornaram possível a realização deste sonho. Às minhas filhas, Maria Sophia e Anna Cecília, que nasceram durante este percurso e se transformaram na minha fonte diária de inspiração, motivação e alegria, sendo a razão maior de toda a minha luta. Aos meus pais, João Alfredo e Socorro, que com amor incondicional, ensinamentos e exemplo de vida foram e continuam sendo fundamentais na construção do meu caminho, a minha irmã Carol, por nunca soltar minha mão. Que esta conquista seja um tributo ao amor, à união e à força que, junto a Deus, encontramos em cada desafio compartilhado.

Agradecimentos

A realização desta dissertação representa o culminar de uma jornada repleta de desafios, aprendizado e crescimento. Este trabalho só foi possível graças ao apoio inestimável de pessoas e instituições que estiveram ao meu lado, oferecendo apoio, incentivo e inspiração ao longo desta caminhada.

Ao Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), uma instituição de referência em ensino, pesquisa e inovação, expresso minha profunda gratidão. Foi uma honra poder trabalhar e produzir conhecimento em um ambiente que valoriza a ciência e fomenta o desenvolvimento acadêmico e profissional, permitindo que pesquisas de impacto sejam conduzidas com excelência e compromisso com a inovação.

Aos pacientes que, de forma generosa e voluntária, permitiram que seus dados fossem utilizados para a realização deste estudo, deixo meu mais sincero agradecimento.

Ao Prof. Pedro Lemos, expoente da pesquisa mundial e exemplo de ética, determinação e compromisso com a ciência, sou imensamente grata. Sua orientação criteriosa, paciência e confiança no meu potencial foram fundamentais para a construção deste trabalho. Mais do que um orientador, foi um mentor que me incentivou a expandir minha visão acadêmica, a questionar com profundidade e a produzir conhecimento com rigor científico. Seu ensino ultrapassou os limites técnicos da pesquisa, tornando-se um guia para minha trajetória profissional e científica, inspirando-me a buscar sempre a excelência e o pensamento crítico.

Dr. Stefano Garzon, disponibilidade, paciência e incentivo e dedicação incansável e estímulo constante e pesquisa.

A toda equipe do Core Lab da Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein, principalmente a Milena e Bárbara que foram essenciais neste projeto. A equipe de enfermagem da hemodinâmica do HIAE.

Ao Prof. Pablo Javier Blanco a Diovana Mussolini e toda equipe do Laboratório Nacional de Computação Científica.

Agradeço aos meus pais, João Alfredo e Socorro, cujos exemplos de fé inabalável e amor contagiante pela Medicina e pelo conhecimento me inspiram a alçar voos mais altos. Sem o apoio e a crença deles, nada disso seria possível.

A minha irmã, Anna Carolina, minha grande companheira ao qual eu

me orgulho, sempre me ajudando e apoiando e vibrando com todas as minhas conquistas.

Ao meu avô Carlos Cunha, um incansável pesquisador bioquímico e cardiologista que conseguiu unir a física, a matemática e a medicina à sua forma poética. Ao meu avô Antonio Cristovão um grande pediatra sertanejo de fibra que colocava amor no seu trabalho diário me mostrou que o sucesso só é possível com muito trabalho.

Ao meu tio Marcelo Queiroga seu incentivo nato a ciência e pesquisa são fonte de inspiração para mim.

Finalmente agradeço a Deus, fonte de toda sabedoria e força, e a Nossa Senhora, por interceder sempre em minha vida, guiando-me com fé, proteção e vitórias ao longo deste percurso.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Modelagem computacional da função cardiovascular	2
1.2 Bases e premissas físicas do modelo ADAN.....	4
1.3 O modelo ADAN86	11
1.4 Calibração de parâmetros em modelos de simulação	12
1.5 Objetivos.....	12
2 MÉTODOS	13
2.1 Local e tipo de estudo	13
2.2 População.....	13
2.2.1 Critérios de inclusão	13
2.2.2 Critérios de exclusão	14
2.3 Calibração do modelo ADAN86.....	14
2.3.1 Otimização bayesiana	15
2.4 Pré-processamento dos dados de ultrassom e de manometria da pressão arterial de pacientes	17
2.5 Considerações estatísticas.....	19
2.6 Considerações éticas	20
2.7 Orçamento	20
3 RESULTADOS	21
3.1 Simulações do ADAN86 antes e após a calibração por otimização bayesiana	22
4 DISCUSSÃO	26
5 CONCLUSÕES	30
6 REFERÊNCIAS	31
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Imagens do modelo esquemáticas representativas do modelo ADAN	4
Figura 2. Curva predita para pressão e fluxo na aorta torácica	8
Figura 3. Curvas preditas para pressão e fluxo nas artérias ilíaca comum, ilíaca externa, femoral, poplítea e tibial posterior.....	8
Figura 4. Curvas preditas para pressão e fluxo nas artérias hepática comum e renal ...	9
Figura 5. Modelo de terminal Windkessel, sendo constituído por duas resistências em série R_1 e R_2 , um capacitor C , com a pressão de referência P_r e a pressão onde o circuito foi dividido P_c	10
Figura 6. Partes do circuito Windkessel.....	10
Figura 7. Comparação ilustrativa da descrição geométrica entre os modelos ADAN (esquerda) e ADAN86 (direita), exemplificando a condição de contorno que é a curva de ejeção cardíaca na raiz da aorta	11
Figura 8. Esquema de funcionamento da otimização bayesiana.....	16
Figura 9. Análise temporal da velocidade e geometria transversal da artéria carótida.	17
Figura 10. Curva de vazão ao longo do tempo na artéria carótida	18
Figura 11. Sinal original e sinal médio reconstruído usando 30 harmônicas na Transformada de Fourier e amplitude das componentes harmônicas junto com a média delas.....	19
Figura 12. Segmentos arteriais em que foram coletadas as informações de pressão (manometria) e fluxo-dimensão (vazão) dos pacientes incluídos	22
Figura 13. Perfis de pressão e vazão em diferentes segmentos arteriais antes e após calibração	25

Lista de abreviaturas

1D	Unidimensional
3D	Tridimensional
A	Área da seção transversal do lúmen
A_0	Área da seção transversal dos vasos
ADAN	Modelo de Análise Dinâmica da Árvore Vascular (<i>Anatomically-Detailed Arterial Network</i>)
D_e	Diâmetro externo
D_i	Diâmetro interno
E_c	Módulo de elasticidade das fibras de colágeno
ECG	Eletrocardiograma
E_e	Módulo de elasticidade da elastina
h	Espessura da parede arterial
mmHg	Milímetros de mercúrio
P	Pressão interna média
P_0	Pressão de referência
PDE	Equação diferencial parcial (<i>Partial differential equation</i>)
Q	Vazão
R_0	Raio do lúmen arterial
Rd1, Rd2	Raios dos vasos distais
Rp	Raio do vaso proximal
γ	Parâmetro viscoelástico efetivo
ρ	Massa específica do sangue

Resumo

Introdução: A crescente complexidade dos métodos diagnósticos em Cardiologia impulsiona o desenvolvimento de ferramentas que integrem informações clínicas de forma precisa e acessível. A modelagem computacional tem se destacado nesse cenário por permitir a simulação detalhada do comportamento hemodinâmico com base em dados reais. O modelo *Anatomically-Detailed Arterial Network* foi concebido para representar com alta resolução a rede arterial humana, incorporando 2.142 segmentos arteriais descritos na literatura médica. No entanto, a sua elevada demanda computacional levou à criação do ADAN86, uma versão simplificada que mantém os 86 principais vasos arteriais, preservando a sua aplicabilidade clínica. **Objetivo:** Avaliar se a calibração do novo modelo, por meio do método de otimização bayesiana, resulta em redução do erro de simulação de fenômenos hemodinâmicos em casos reais. **Métodos:** Estudo observacional, unicêntrico, conduzido no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, com inclusão de dez pacientes com suspeita ou diagnóstico de doença arterial coronariana. Foram utilizados dados invasivos de pressão arterial obtidos por cateterismo e medidas de fluxo por ultrassonografia vascular. O modelo foi calibrado individualmente, com ajuste de parâmetros fisiológicos como elasticidade da parede arterial, propriedades viscoelásticas, resistência periférica e curva de ejeção cardíaca. A qualidade da simulação foi avaliada por meio de uma função custo, e as análises estatísticas utilizaram significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Observou-se redução significativa dos erros entre os traçados simulados e os dados clínicos em todos os pacientes, com uma média de 94,5% de melhora na função custo. As simulações foram mais precisas nas artérias centrais, enquanto nas artérias periféricas, como a radial, as diferenças foram maiores, possivelmente influenciadas pela técnica de aquisição. **Conclusão:** A calibração do modelo por meio da otimização bayesiana demonstrou-se eficaz na redução dos erros de simulação hemodinâmica, com elevada concordância entre os dados simulados e clínicos. Essa abordagem oferece um caminho promissor para a incorporação da modelagem computacional personalizada na prática médica, contribuindo para diagnósticos mais precisos e estratégias terapêuticas individualizadas.

Descritores: Hemodinâmica; Fenômenos biomecânicos; Circulação sanguínea; Modelos cardiovasculares

1 INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular destaca-se pela sua complexidade funcional e anatômica, configurando-se como um dos sistemas mais desafiadores para a investigação científica. Essa complexidade resulta da interação dinâmica entre os diversos componentes cardiovasculares, além das adaptações constantes às necessidades metabólicas do organismo.⁽¹⁾ Mais especificamente, os comportamentos do fluxo e da pressão sanguíneos, tanto na circulação central quanto nas incontáveis microregiões orgânicas e teciduais, em condições de normalidade ou na presença de disfunções patológicas, resultam de uma miríade de fatores inter-relacionados, de altíssima complexidade.

A despeito, entretanto, da dificuldade intrínseca ao entendimento dos parâmetros que modulam o funcionamento do sistema cardiovascular, tal análise é parte fundamental da prática médica, visando descrever, da maneira mais minuciosa possível, a funcionalidade do coração e do aparelho circulatório de modo geral.⁽²⁾

O recente crescimento dos recursos computacionais possibilita um inédito aprofundamento no detalhamento da função cardiovascular.^(3,4)

Como o conhecimento científico e a capacidade computacional disponíveis atualmente que permitem entrever que seja factível o desenvolvimento de modelos matemáticos para a estimação acurada de fluxo e pressão sanguínea em todo o sistema cardiovascular.⁽⁵⁾

Em vista das características e limitações inerentes a cada uma das modalidades diagnósticas-invasivas e não invasivas-atualmente disponíveis, a modelagem hemodinâmica computacional tem surgido como uma ferramenta complementar poderosa na avaliação cardiovascular, capaz, inclusive, de integrar de maneira inédita os diferentes parâmetros obtidos a partir dos métodos diagnósticos individuais. A modelagem computacional tem se consolidado não somente como ferramenta com potencial para a investigação de condições fisiológicas e patológicas com segurança e menor custo, mas também como facilitadora da previsão de respostas hemodinâmicas em diferentes cenários clínicos.⁽⁶⁾

A trajetória da modelagem computacional cardiovascular evoluiu de forma marcante nas últimas décadas. Nos anos 1960–1970, pesquisadores como McDonald, Hughes e Lubliner lançaram as bases matemáticas para a descrição do fluxo

sanguíneo, utilizando princípios físicos e fisiológicos, porém sem representação anatômica.⁽⁷⁾ Na década de 1980–1990, Avolio et al. introduziu modelos unidimensionais com topologia arterial idealizada, permitindo a simulação de reflexões de onda em redes vasculares com geometrias médias.⁽⁸⁾ Um avanço substancial ocorreu em 2013, com o desenvolvimento do modelo *Anatomically Detailed Arterial Network* (ADAN) por Watanabe et al., no Brasil, que incorporou mais de 2.000 segmentos arteriais com base em atlas anatômicos e literatura especializada, constituindo o primeiro modelo unidimensional com detalhamento anatômico explícito de toda a árvore arterial humana.⁽⁹⁾

Neste contexto, esta dissertação tem como objetivo calibrar um modelo matemático anatomicamente detalhado da árvore arterial humana — o ADAN86 — por meio de técnicas de simulação numérica, avaliando sua capacidade de estimar, de forma personalizada, o comportamento do fluxo e da pressão arterial ao longo do sistema vascular. A ênfase da investigação está na sua relevância fisiopatológica e no potencial de aplicação clínica na prática cardiológica.

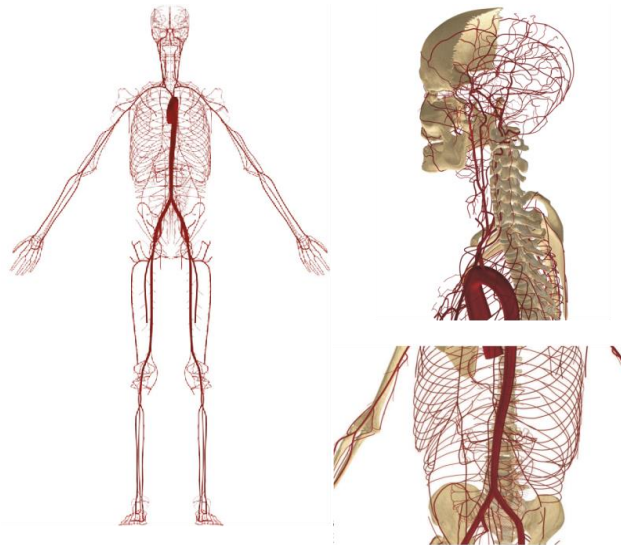
1.1 Modelagem computacional da função cardiovascular

A modelagem computacional do sistema cardiovascular oferece uma alternativa eficiente, permitindo simular o fluxo sanguíneo e as variações de pressão com base em equações matemáticas, sendo aplicada para estudar a dinâmica do fluxo, estenoses arteriais e aneurismas.^(10,11) A árvore vascular apresenta grande complexidade morfogeométrica tridimensional (3D), cujo detalhamento pormenorizado tem relevância, sobretudo face a determinadas circunstâncias clínicas diagnósticas ou terapêuticas. Entretanto, com vistas a sua aplicabilidade na prática médica, a utilização em larga escala de modelos computacionais 3D apresenta, ainda hoje, restrições relacionadas ao seu alto custo computacional (i.e. grande demanda de tempo de simulação e infraestrutura física para o processamento).⁽¹²⁾

Objetivar a praticidade é relevante quando se imagina utilizar modelos computacionais como ferramentas clínicas para estimar condições específicas de pacientes reais. É nesse sentido que têm surgido modelos computacionais de ordem reduzida (p.e. unidimensionais), que trabalham com representações simplificadas dos vasos sanguíneos, contemplando, entretanto, as características centrais das leis e

princípios físicos que governam o fluxo sanguíneo, focando nas suas variações longitudinais. O modelo unidimensional (1D) é frequentemente utilizado para descrever o escoamento sanguíneo, com uma representação simplificada das artérias do sistema cardiovascular.^(9,13) Tal abordagem permite a modelagem tanto global (corpo humano inteiro) quanto regional (território-específico) do sistema cardiovascular a custos computacionais altamente aceitáveis. Desse modo, modelos unidimensionais têm o potencial de democratizar o acesso às simulações do sistema cardiovascular ao permitirem simular interações complexas em grande escala.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Foi nesse contexto, e baseado nessas premissas, que, ao longo da última década o nosso grupo de investigadores tem se dedicado a desenvolver e validar um modelo computacional de toda a rede arterial humana, inovador e sem precedentes, utilizando-se a modelagem de fenômenos físicos por meio de técnicas lastreadas em simulação, denominado ADAN.⁽⁹⁾ O ADAN incorpora na sua base anatômica, constituída pela topologia arterial, a quase totalidade das artérias conhecidas na literatura médica para um indivíduo médio do sexo masculino, implicando na inclusão de 1.598 artérias e 544 ramos perfurantes, os quais fornecem efetivamente o suprimento sanguíneo regional, totalizando 2.142 segmentos arteriais, 28 órgãos específicos e 116 territórios vasculares, que incluem irrigação de grupamentos musculares e pele (Figura 1).^(17,18) O ADAN busca, portanto, simular o comportamento do sistema cardiovascular com grande resolução, permitindo uma análise mais precisa em diferentes regiões órgão-a-órgão e território-a-território.



Fonte: Adaptado de Watanabe MS. ADAN: um modelo anatomicamente detalhado da rede arterial humana para hemodinâmica computacional [tese]. Petrópolis: Laboratório Nacional de Computação Científica; 2013. Figura 1: Imagens do modelo ADAN; p. 4.⁽⁹⁾

Figura 1. Imagens do modelo esquemáticas representativas do modelo ADAN

1.2 Bases e premissas físicas do modelo ADAN

Descrevemos abaixo de maneira sumarizada as bases e premissas físicas e matemáticas utilizadas no modelo ADAN.

O ADAN incorpora equações que descrevem o escoamento sanguíneo em modelos 1D, baseadas nas equações de conservação de massa e momento,⁽⁷⁾

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = f$$

sendo $A(x, t)$ a área da seção transversal do lúmen, $Q(x, t)$ a vazão, $P(x, t)$ a pressão interna média sobre a seção transversal e ρ a massa específica do sangue. Considerando a força externa de maneira a representar os fenômenos de dissipação viscosa, temos:

$$f = \frac{8\pi\mu}{\rho A} Q.$$

Para definição desse termo, é utilizada a hipótese de escoamento de Poiseuille.⁽⁷⁾ Esta hipótese considera que o fluxo é laminar e ocorre em regime de escoamento estacionário em um tubo cilíndrico rígido, onde a força viscosa é diretamente proporcional à vazão e inversamente proporcional à área da seção transversal do tubo.

Além das equações de conservação de massa e momento, o modelo também incorpora a equação constitutiva da parede arterial, que considera as propriedades da elastina, do colágeno e as contribuições do músculo liso. Esses componentes influenciam diretamente a resposta mecânica dos vasos, determinando o seu comportamento dinâmico diante das variações de pressão e fluxo.⁽¹⁹⁾ Essa relação é expressa pela seguinte equação:

$$P = P_0 + \frac{\pi h R_0}{A} [E_e \varepsilon + E_c \varepsilon_r \ln(e^u + 1) + \gamma \varepsilon'],$$

com $\varepsilon = \sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1$ (com $\varepsilon' = \frac{A'}{2\sqrt{AA_0}}$) e $u = \frac{\varepsilon - \varepsilon_0}{\varepsilon_r}$, r o raio do lúmen, $A = \pi r^2$ (R_0, A_0 os valores de referência à pressão $P_0 = 1 \times 10^5$ dyn/cm², que é da ordem da pressão diastólica). Sabendo que h é a espessura da parede, E_e é o módulo de elasticidade da elastina, E_c é o módulo de elasticidade das fibras de colágeno (ε_r e ε_0 caracterizam o recrutamento de fibras) e γ é o parâmetro viscoelástico efetivo.

Os parâmetros de geometria arterial sobre os quais o modelo foi construído consideram i) o comprimento dos vasos, ii) o raio do lúmen das artérias, iii) o afunilamento (*tapering*) das artérias e iv) a espessura e complacência da parede arterial, conforme descrito a seguir:

i) Os comprimentos dos segmentos arteriais foram obtidos a partir da literatura médica, sendo então as artérias desenhadas em 3D utilizando-se o *software* Autodesk 3ds Max (versão 2010) sobre um esqueleto digital usado como base para a construção da árvore vascular. Os comprimentos dos segmentos arteriais foram obtidos automaticamente ao indicar os pontos de bifurcações ou anastomoses no esqueleto digital, o qual possuía medidas ósseas conhecidas.⁽²⁰⁾

ii) O raio do lúmen das artérias foi imputado a partir de ampla revisão da literatura, foram localizados estudos morfométricos, anatômicos, clínicos e cirúrgicos com dados sobre os diâmetros dos vasos. Em linhas gerais, os diâmetros internos foram obtidos a partir de estudos de imagem e os diâmetros externos foram obtidos a partir de estudos de dissecação. Os dados provenientes desses estudos foram organizados conforme a região do corpo humano. A partir dos dados obtidos, a definição do valor final

do diâmetro arterial considerou diversos fatores, como a faixa de valores reportada na literatura, o gênero (quando especificado, os valores para o gênero masculino foram utilizados), a hierarquia dos vasos (os vasos das artérias maiores foi definido primeiro e somente após essa definição é que os diâmetros dos vasos menores foram a ser sucessivamente definidos), a coerência entre os vasos (o diâmetro do vaso proximal não pode ser menor que o diâmetro dos vasos distais a este), além das fontes de onde os dados foram extraídos (ou seja, se os diâmetros interno ou externo foram obtidos). Caso não fosse possível obter dados em relação aos diâmetros arteriais, outros critérios foram utilizados, como a lei de Murray, que rege a correlação entre os raios do vaso proximal e dos seus ramos distais, em caso de bifurcações (a relação entre o cubo raio do vaso proximal $[Rp]$ deve ser igual à soma dos cubos dos raios dos vasos distais $[Rd1$ e $Rd2]$, expressa matematicamente como $Rp^3 = Rd1^3 + Rd2^3$); o diâmetro de vasos contíguos (por exemplo, se um vaso com diâmetro desconhecido estivesse localizado contiguamente entre dois vasos de diâmetro conhecido, a média dos diâmetros dos vasos com diâmetros conhecidos proximal e distal seria considerada a média do diâmetro do vaso desconhecido localizado entre eles); e a similaridade de diâmetro entre vasos anatomicamente semelhantes (como, por exemplo, entre as artérias timpânicas superior e posterior). No entanto, em apenas 6,3% das artérias mapeadas (ou seja, 101 dos 2.142 segmentos arteriais) foi necessário o uso desses últimos artifícios.

Para a determinação do raio interno (R_o , ou seja, o raio do lúmen arterial), a maior parte dos dados foi obtida a partir de estudos de dissecação. Sendo conhecida a espessura da parede arterial (h), foi possível obter-se o raio interno (R_o) das artérias a partir do diâmetro externo (D_e), usando a seguinte equação:

$$2R_o \left(1 + \frac{h}{R_o} \right) = D_e$$

Quando os dados obtidos foram originados de estudos de imagem, o diâmetro interno (D_i) foi obtido a partir da simples equação $2R_o = D_i$.

iii) A redução gradual do diâmetro das artérias (afunilamento ou *tapering*) foi considerado apenas em vasos maiores, mantendo coerência com o princípio da coerência entre os segmentos arteriais, conforme descrito anteriormente, sendo que o sentido do afunilamento deveria sempre seguir o sentido de proximal para distal (ou seja, de maior para menor diâmetro).

iv) A partir dos dados da h e do raio interno de inúmeros vasos, foi desenvolvida uma equação de ajuste de curva generalizável para a árvore vascular e

que permitiu obter espessuras das paredes arteriais a partir do raio interno das artérias. Adicionalmente, a constituição e o comportamento dos componentes da parede arterial, como elastina, colágeno e músculo liso, foram computados a fim de determinar a complacência da parede arterial.

Para fins de cálculo, foi assumido que o sangue é um fluido newtoniano, ou seja, que a sua viscosidade é constante frente à força aplicada. Para as simulações numéricas do modelo, foram adotadas as equações governantes para o fluxo de um fluido newtoniano em tubos flexíveis, os quais são modelos matemáticos que descrevem como um fluido se comporta ao longo de segmentos de tubos complacentes (no caso, as artérias), considerando que essas artérias não são rígidas, mas podem se deformar ou flexionar sob a ação do fluxo do fluido. Essas são descritas como equações diferenciais parciais (PDE – *partial differential equations*), que são um tipo de equação matemática que descrevem como um fenômeno físico ou natural varia em relação a mais de uma variável, como tempo, espaço, temperatura, entre outras.

Na figura 2, encontram-se as curvas de pressão (representadas como linhas sólidas) e de fluxo sanguíneo (representadas como linhas pontilhadas) produzidas pelo modelo ADAN. Pode-se notar que essas curvas são muito similares às aquelas encontradas na literatura médica, seguindo as suas peculiaridades regionais. Temos na figura 2, por exemplo, as curvas preditas de pressão e fluxo para a aorta torácica, com o entalhe dicrótico bem marcado e o descenso diastólico com certa concavidade, típicos da topografia.⁽²¹⁾ Nos membros inferiores, as artérias do suprimento arterial dessas regiões (considerando-se o conjunto das artérias ilíaca comum, ilíaca externa, femoral, poplítea e tibial posterior) apresentam padrão tipicamente trifásico. No modelo, as previsões produzidas para essas regiões foram muito similares às medidas encontradas nessa região (Figura 3).⁽²²⁾ Já nas artérias que suprem leitos vasculares, vasculares, como as artérias hepáticas e renais (Figura 4), os padrões de fluxo unidirecional, típicos de regiões de baixa resistência, foram adequadamente preditos pelo modelo.

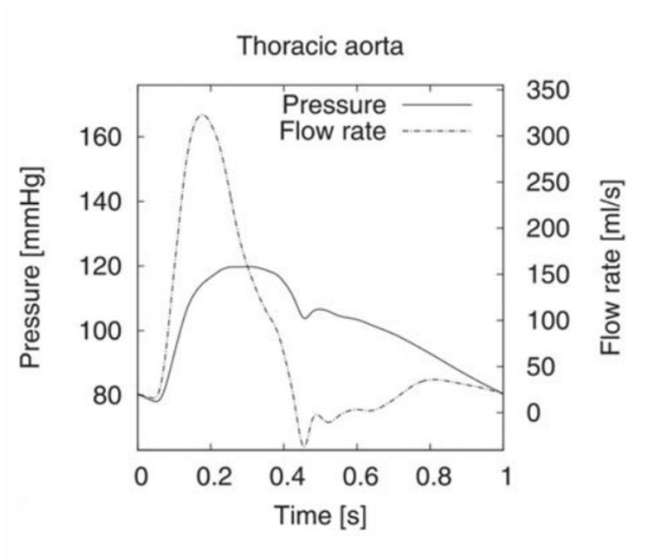


Figura 2. Curva predita para pressão e fluxo na aorta torácica

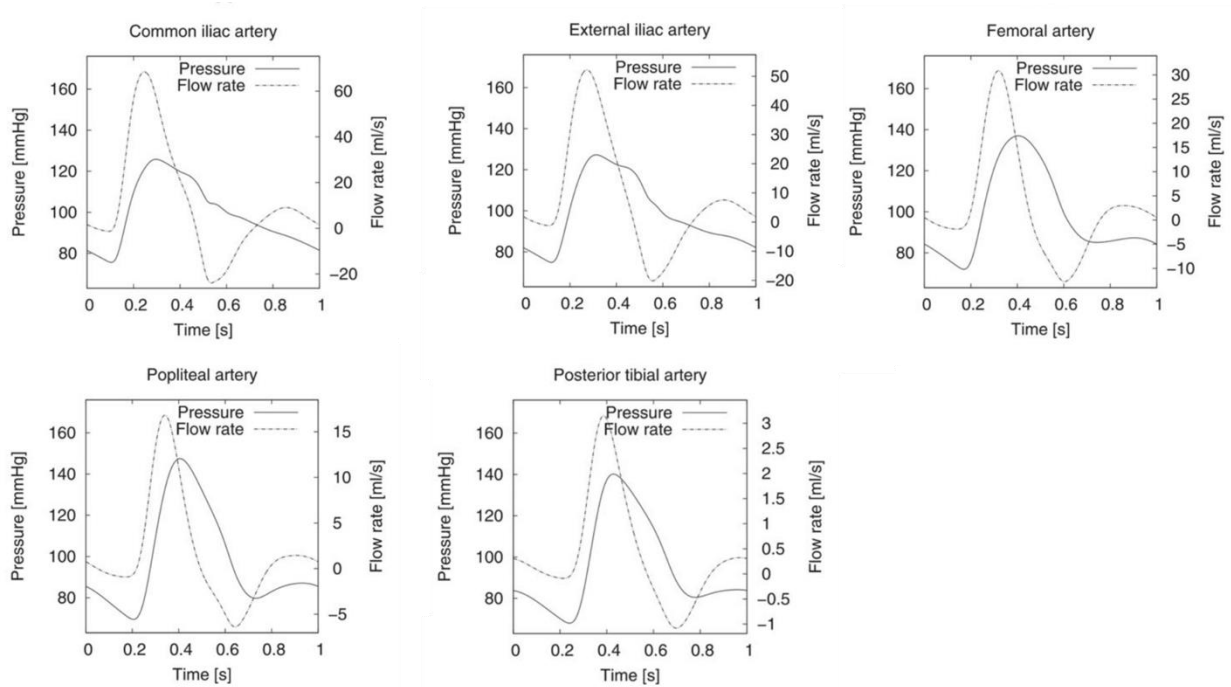


Figura 3. Curvas preditas para pressão e fluxo nas artérias íliaca comum, íliaca externa, femoral, poplítea e tibial posterior

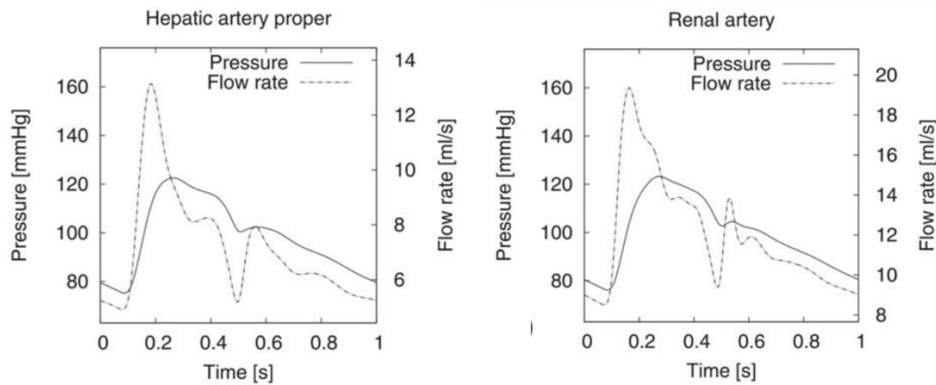


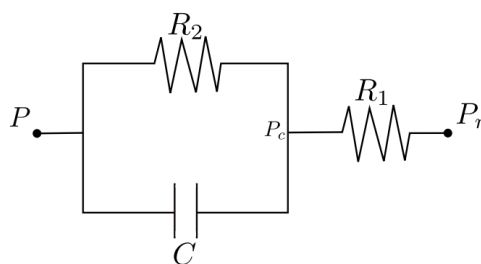
Figura 4. Curvas previstas para pressão e fluxo nas artérias hepática comum e renal

Além das curvas pressóricas e de fluxo, o ADAN também inclui previsão da impedância do sistema vascular e de índices cardiovasculares. A medida de impedância arterial tem sido adotada como uma maneira para caracterizar o sistema circulatório. A impedância do sistema circulatório pode ser entendida, de maneira simplificada, como a resistência que o sangue encontra ao ser ejetado do ventrículo esquerdo. A lei de Ohm, formulada pelo físico alemão Georg Simon Ohm no século XIX, relaciona a tensão, a corrente e a resistência num circuito elétrico. No sistema cardiovascular, ela pode ser aplicada ao relacionar o fluxo sanguíneo, a pressão arterial e a resistência vascular. As impedâncias previstas pelo modelo estavam no espectro das observadas em um indivíduo de 33 anos.⁽²³⁾ Em relação aos índices cardiovasculares, eles permitem-nos vislumbrar o estado cardiovascular do modelo. Os índices previstos pelo ADAN estiveram consistentemente nos parâmetros descritos em indivíduos jovens saudáveis. Na tabela 1, exemplificamos alguns dos índices previstos e os comparamos aos valores de referência para indivíduos jovens e saudáveis na mesma faixa etária, os quais seguem, de maneira consistente, os valores de referência disponíveis na literatura médica.^(8,23,24)

Tabela 1. Índices cardiovasculares previstos pelo modelo ADAN

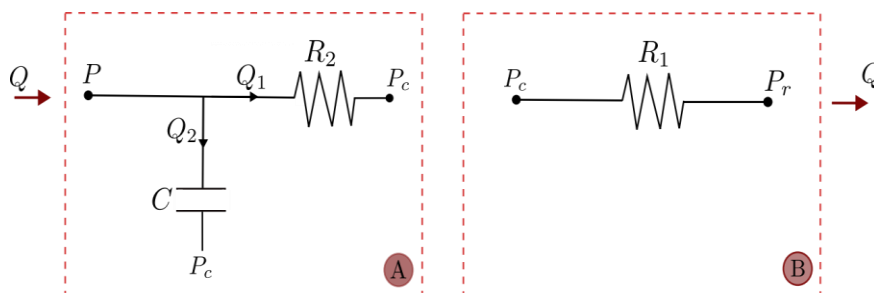
Índice	Modelo ADAN	Valores de referência
Débito cardíaco (em L/min)	6,73	7,01
Pressão arterial sistólica (em mmHg)	118	114
Pressão arterial diastólica (em mmHg)	79	80
Índice tornozelo-braquial	1,11	1,11 – 1,40
Amplificação da pressão de pulso	1,2	1,5 – 1,9

Ademais, no modelo ADAN a viscosidade sanguínea é assumida como 4 cP para artérias e 1 cP para vasos perfurantes, com uma massa específica de 1,04g/cm³, de acordo com estudos prévios. As condições de contorno nos segmentos arteriais terminais são representadas pelo modelo Windkessel, que considera os efeitos do sistema vascular periférico não incluídos diretamente na árvore arterial principal.⁽⁹⁾ Esse modelo utiliza duas resistências em série (R_1 e R_2) e um capacitor C para representar a resistência e a complacência dos vasos, enquanto a pressão de referência nos terminais é indicada por P_r , conforme a figura 5. A relação entre pressão e fluxo nesses terminais é descrita por uma equação governante, cuja dedução envolve a divisão do circuito em seções, como ilustrado na figura 6. Nessa abordagem, P_c representa a pressão no ponto de separação do circuito, permitindo uma análise detalhada da influência de cada componente no comportamento hemodinâmico geral.



Fonte: Adaptado de Watanabe MS. ADAN: um modelo anatomicamente detalhado da rede arterial humana para hemodinâmica computacional [tese]. Petrópolis: Laboratório Nacional de Computação Científica; 2013. Figura 4.6: Modelo de terminal Windkessel; p. 87.⁽⁹⁾

Figura 5. Modelo de terminal Windkessel, sendo constituído por duas resistências em série R_1 e R_2 , um capacitor C , com a pressão de referência P_r e a pressão onde o circuito foi dividido P_c



Fonte: Watanabe MS. ADAN: um modelo anatomicamente detalhado da rede arterial humana para hemodinâmica computacional [tese]. Petrópolis: Laboratório Nacional de Computação Científica; 2013. Figura 4.7: Partes do circuito Windkessel; p. 87.⁽⁹⁾

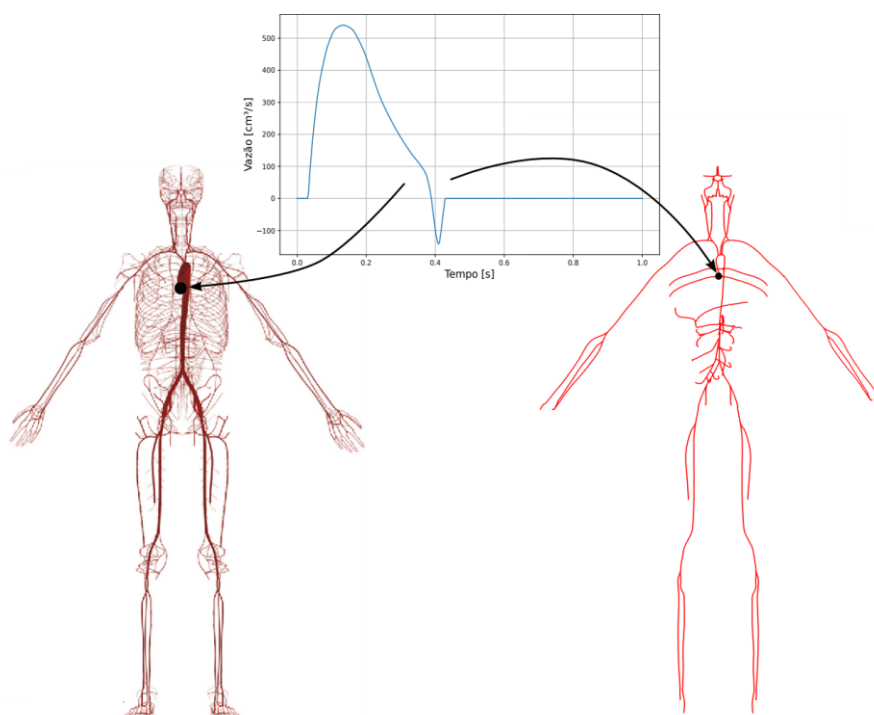
Figura 6. Partes do circuito Windkessel

Chegamos por meio de manipulações algébricas na relação de fluxo-pressão dos elementos de Windkessel:

$$R_1 R_2 C \frac{dQ}{dt} = R_2 C \frac{d}{dt} (P - P_r) + (P - P_r) - (R_1 + R_2) Q.$$

1.3 O modelo ADAN86

Apesar de amplamente utilizável em pesquisas de hemodinâmica computacional, o modelo ADAN ainda apresenta complexidade computacional considerável, que pode tornar as simulações custosas e pouco práticas, sobretudo à luz do desenvolvimento de uma potencial aplicabilidade clínica futura. No intuito de mitigar esse desafio, foi desenvolvido o modelo ADAN86, uma versão reduzida que mantém os 86 vasos arteriais mais frequentemente descritos na literatura, conforme apresentado na figura 7.



Fonte: Adaptada de Watanabe MS. ADAN: um modelo anatomicamente detalhado da rede arterial humana para hemodinâmica computacional [tese]. Petrópolis: Laboratório Nacional de Computação Científica; 2013. Figura 5.3: Curva de fluxo correspondente à ejeção cardíaca; p. 127. Figura 6.1: Curvas de pressão e fluxo ao longo da árvore inteira; p. 131.⁽⁹⁾

Figura 7. Comparação ilustrativa da descrição geométrica entre os modelos ADAN (esquerda) e ADAN86 (direita), exemplificando a condição de contorno que é a curva de ejeção cardíaca na raiz da aorta

A simplificação do modelo ADAN para o ADAN86 reduz a demanda computacional, tendendo a manter boa precisão, especialmente em artérias maiores, embora, teoricamente, diferenças mais significativas surjam em vasos menores. O que se desenha para o futuro próximo é que essa abordagem seja de grande relevância na tomada de decisão clínica, para a previsão de padrões de escoamento sanguíneo em condições patológicas,⁽²⁵⁾ contribuindo para o diagnóstico precoce de alterações cardiovasculares e para um planejamento terapêutico mais personalizado e eficiente.

1.4 Calibração de parâmetros em modelos de simulação

A calibração de parâmetros é essencial para ajustar modelos matemáticos e torná-los mais fiéis à realidade. Muitas vezes, os valores iniciais de parâmetros utilizados num modelo matemático vêm da literatura, podendo não representar perfeitamente as condições específicas de um paciente ou experimento. Para reduzir essa diferença, é necessário encontrar os melhores valores que minimizem os erros entre os resultados do modelo e os dados observados.

A calibração de um modelo matemático é, em essência, o ajuste fino do papel que os diversos parâmetros inicialmente inseridos nas equações do modelo desempenham na sua capacidade de produzir resultados que descrevam, de maneira acurada, um fenômeno observado.

É neste contexto que se insere o presente projeto, que visa aprimorar o modelo ADAN86 através da sua calibração realizada por meio de parâmetros obtidos a partir de participantes reais.

1.5 Objetivos

1. Avaliar se a calibração do modelo computacional ADAN86, utilizando-se técnicas matemáticas de otimização bayesiana, resulta em redução do erro da simulação de fenômenos hemodinâmicos em casos reais.

2 MÉTODOS

2.1 Local e tipo de estudo

Estudo unicêntrico de braço único, realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, SP, Brasil.

2.2 População

A população do estudo é composta por pacientes do Hospital Israelita Albert Einstein com suspeita ou diagnóstico de doença cardiovascular que tenham realizado, por indicação clínica, dois ou mais dos seguintes métodos integrados (exames realizados com < 3 meses entre si): 1) manometria intravascular ou intracardiaca; 2) estudo ultrassonográfico de fluxo sistêmico (por exemplo, ecocardiograma) ou regional (por exemplo, Doppler vascular periférico); 3) angiografia coronária ou cardiovascular.

2.2.1 Critérios de inclusão

1. Idade > 18 anos;
2. Suspeita ou diagnóstico de doença coronária estável, definida como quadro clínico assintomático, angina atípica, equivalente isquêmico ou angina de esforço sem modificação do *status* funcional há pelo menos 1 mês;
3. Combinação de dois ou mais dos seguintes exames diagnósticos para investigação de doença cardiovascular realizado por indicação clínica:
 - i. Manometria invasiva (multiterritório);
 - ii. Angiografia coronária;
 - iii. Estudo ultrassonográfico de fluxo sistêmico (ecocardiograma);
 - iv. Estudo ultrassonográfico regional (Doppler transcraniano, vascular ou periférico);
4. Exames diagnósticos listados no item 3 (acima) realizados de acordo com as seguintes características:
 - i. Manometria intravascular e intracardiaca; estudo de fluxo sistêmico e

regional: estudo pressórico e/ou fluximétrico em dois ou mais territórios arteriais sistêmicos no mesmo procedimento, com registro eletrônico;

ii. Angiografia coronária e cardiovascular: registro angiográfico de alta qualidade, sem artefatos, em pelo menos 2 projeções ortogonais para a coronária esquerda e para a coronária direita;

iii. Ecocardiografia: registro ecográfico de alta qualidade, transtorácico ou transesofágico, sem artefatos, com registro das características morfofuncionais das câmaras e valvas cardíacas, e dos vasos da base;

iv. Ultrassonografia vascular: registro ecográfico de alta qualidade, com aferição das características morfológicas e funcionais (Doppler) de vasos arteriais e venosos periféricos em membros inferiores e/ou membros superiores e/ou artérias carótidas e/ou transcraniano e/ou aorta abdominal.

2.2.2 Critérios de exclusão

1. Disfunção ventricular esquerda grave (fração de ejeção $< 30\%$);
2. Insuficiência cardíaca descompensada;
3. Insuficiência renal crônica dialítica;
4. Qualquer exame diagnóstico com imagem coronária que mostre artéria de interesse com lesão de aspecto trombótico, ulcerado ou com irregularidades luminais sugestivas de doença aguda;
5. Qualquer exame diagnóstico com imagem coronária que mostre artéria de interesse com lesão de aspecto trombótico, ulcerado ou com irregularidades luminais sugestivas de calcificação extrema.

2.3 Calibração do modelo ADAN86

Neste trabalho, foram calibrados parâmetros fundamentais do modelo ADAN86, incluindo área da seção transversal dos vasos (A_0), módulo de elasticidade da elastina (E_e), viscoelasticidade da parede arterial (γ), o valor da deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se (ε_0) e o E_c . Esses parâmetros influenciam diretamente a resposta hemodinâmica do modelo e precisam ser ajustados corretamente

para garantir simulações mais precisas.

Dada a complexidade desse ajuste, utilizaremos a “otimização bayesiana”, uma abordagem que permite explorar o espaço de parâmetros de forma eficiente, conforme descrito a seguir.

2.3.1 Otimização bayesiana

A otimização bayesiana é uma técnica especialmente útil para problemas na qual a função a ser otimizada é cara de computar ou ruidosa. Utiliza-se de princípios da estatística bayesiana para encontrar o máximo ou mínimo de uma função desconhecida, ou com parâmetros desconhecidos.

A otimização bayesiana baseia-se na construção de um modelo probabilístico da função de interesse, cuja modelagem é atualizada de maneira iterativa à medida que novas informações são coletadas. Esse processo permite que a técnica faça auto-previsões sobre os valores máximos ou mínimos dos parâmetros da função. O modelo mais comum utilizado é o processo gaussiano, que fornece tanto uma estimativa da função quanto uma medida de incerteza sobre essa mesma estimativa.

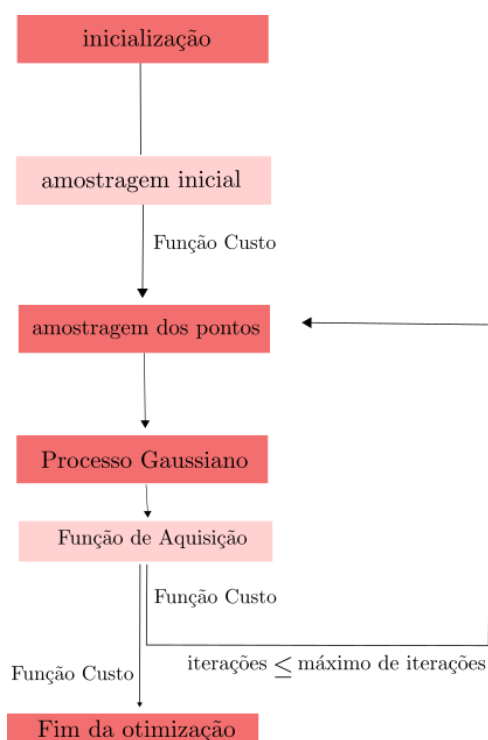
O método da otimização bayesiana inclui o modelo probabilístico, a função de aquisição e o processo de atualização. É importante ressaltar que função de aquisição determina como a próxima iteração deve ocorrer, equilibrando a exploração de novos parâmetros desconhecidos e a exploração de áreas que já mostraram bons resultados.

Essa técnica é eficiente para a navegação em espaços de busca complexos e de alta dimensão, economizando tempo e recursos computacionais. Além disso, a abordagem é robusta a ruídos nas avaliações da função, o que a torna ideal para aplicações em ambientes reais onde as medições podem ser imprecisas. Com isso, buscamos obter estimativas mais confiáveis e compatíveis com a fisiologia real do sistema cardiovascular.

Para trabalhar com a otimização bayesiana, definimos a “função custo” como métrica principal para aferir o custo associado a cada função obtida. Ao receber um conjunto de parâmetros de entrada, a função retornar um valor escalar que indica o “erro” (“custo”) associado àquele conjunto de parâmetros. Objetiva-se, portanto, que a otimização bayesiana nas suas múltiplas iterações resulte em redução progressiva

da função custo das simulações.

Neste estudo, portanto, a otimização bayesiana foi efetuada a partir dos dados paramétricos obtidos dos casos incluídos. O processo começa com a amostragem inicial de alguns pontos no espaço de busca, avaliando a função custo para cada um deles. Com esses dados iniciais, um processo gaussiano foi ajustado para modelar a função custo. A partir desse modelo, a função de aquisição sugere novos pontos a serem avaliados, equilibrando a exploração de novas regiões e a otimização das já conhecidas. A cada iteração, um novo ponto é amostrado, a sua função custo é calculada, e o modelo probabilístico é atualizado. Esse ciclo se repete até atingir o número máximo de iterações, refinando continuamente a busca pelo melhor conjunto de parâmetros, conforme demonstrado na figura 8.



Avaliação inicial dos pontos e cálculo da função custo. O PG guia a seleção de novos pontos por uma função de aquisição e o processo iterativo é feito até o número de iterações definido previamente.

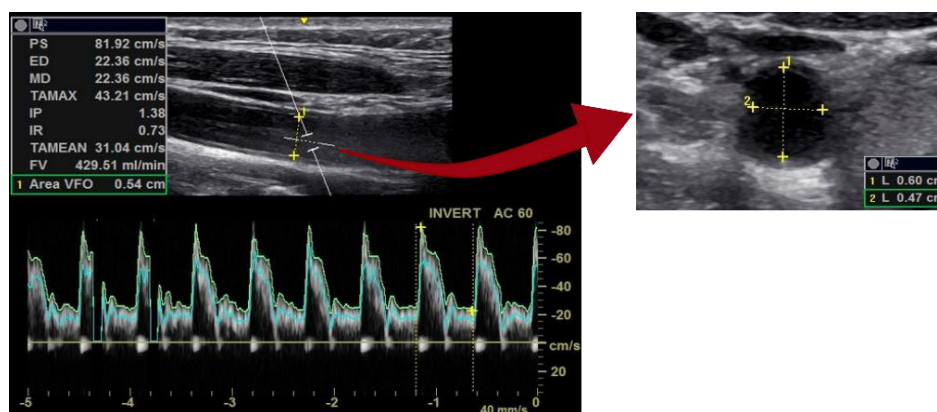
Figura 8. Esquema de funcionamento da otimização bayesiana

Mais especificamente, a otimização bayesiana foi realizada em quatro etapas: i) otimização global, ii) na aorta, iii) nos vasos da cabeça e iv) no restante dos

segmentos arteriais. Na otimização global, o corpo foi considerado como uma região única, sendo otimizado o débito cardíaco, o valor máximo da curva de ejeção, o tempo de sístole e o percentual da sístole correspondente a ejeção. Nas otimizações regionais, foram otimizados a A_0 , o E_e , viscoelasticidade da parede arterial (γ), o valor da deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se (ε_0), o E_c e a resistência periférica dos terminais finais de cada segmento arterial.

2.4 Pré-processamento dos dados de ultrassom e de manometria da pressão arterial de pacientes

Imagens de ultrassom tipicamente contém múltiplos ciclos cardíacos ao longo de um período de gravação (Figura 9). A partir dessas imagens, extraímos a curva de velocidade média do fluxo sanguíneo utilizando uma ferramenta *online* chamada Automeris (<https://apps.automeris.io/wpd/>). Com base nessa curva e na geometria da artéria (Figura 9), calculamos a curva de vazão ao longo do tempo, que serve como referência para comparação com resultados obtidos por simulação computacional.

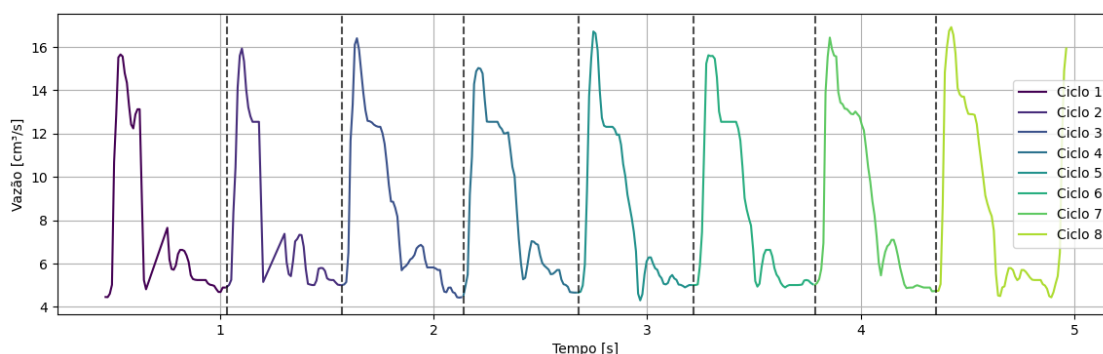


Esquerda: velocidade ao longo do ciclo cardíaco, aferida na artéria carótida, ao longo de 5 segundos. Direita: visão transversal da artéria, delimitando a geometria da mesma.

Figura 9. Análise temporal da velocidade e geometria transversal da artéria carótida

O próximo passo envolve a segmentação de ciclos cardíacos nos traçados de manometria da pressão arterial invasiva, essencial para caracterizar a periodicidade do fluxo. Identificamos os picos das curvas e definimos os limites dos ciclos

com base na posição dos máximos locais, conforme a figura 10. Além disso, aplicamos um filtro para remover artefatos e oscilações indesejadas, garantindo que apenas os dados fisiologicamente relevantes fossem considerados.



Os períodos do ciclo cardíaco estão separados pelas linhas verticais pontilhadas.

Figura 10. Curva de vazão ao longo do tempo na artéria carótida

Por fim, para obter um ciclo cardíaco representativo, utilizamos a transformada de Fourier, que permite calcular uma média dos ciclos segmentados no domínio da frequência, e não no domínio do tempo. Esse procedimento minimiza variações entre ciclos individuais e reduz o impacto de ruídos de medição. O resultado é uma curva média suavizada, utilizada posteriormente para a calibração do modelo computacional, como podemos ver na figura 11. Esse mesmo processo foi aplicado à pressão arterial, com ajustes adequados à natureza dos dados.

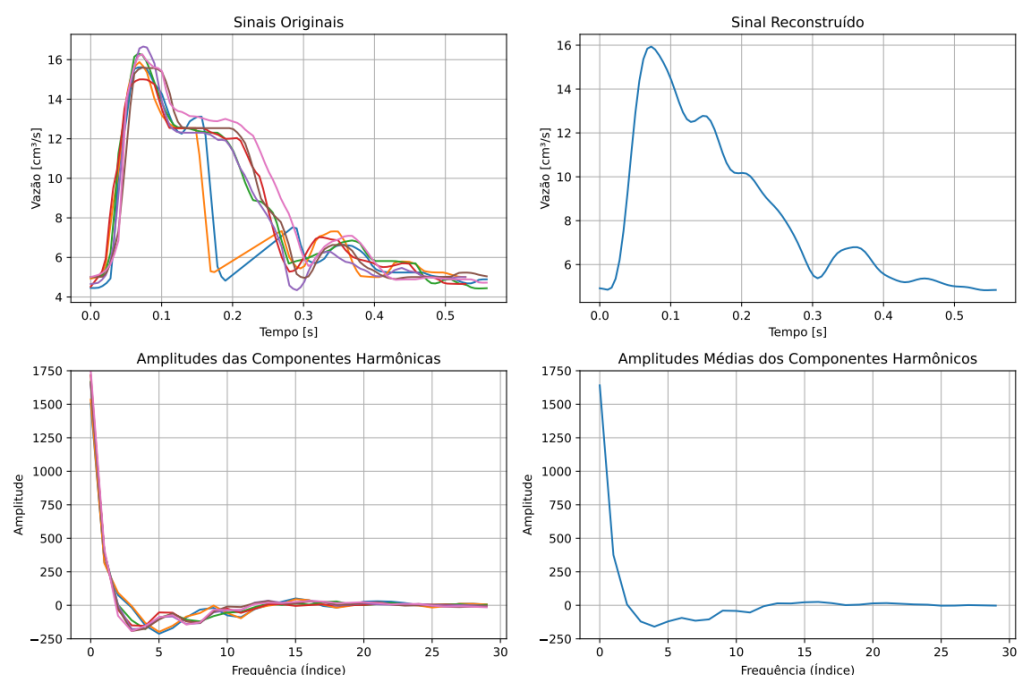


Figura 11. Sinal original e sinal médio reconstruído usando 30 harmônicas na Transformada de Fourier e amplitude das componentes harmônicas junto com a média delas

2.5 Considerações estatísticas

Este é um estudo exploratório, para o qual não foi calculado um número amostral formal, uma vez que não se objetiva demonstrar qualquer desempenho não-inferior ou superior do modelo de simulação comparativamente a outra ferramenta de predição.

As variáveis categóricas foram resumidas em tabelas e a informação foi medida usando variáveis qualitativas, expressas em números absolutos e porcentagens. Para variáveis contínuas, as estatísticas resumidas incluem médias, desvios-padrão, medianas e quartis, de acordo com a distribuição da amostra. As relações das variáveis quantitativas previstas nos resultados clínicos foram comparadas utilizando testes *t* ou análise de variância. Os testes foram executados com um nível alfa de 5% e valores- $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos para avaliar as diferenças entre os grupos. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software* Jamovi (The jamovi Project; 2025; Version 2.6.2.0; *retrieved from* <https://www.jamovi.org>).

2.6 Considerações éticas

Este estudo foi conduzido de acordo com a última revisão da Declaração de Helsinque e com as condições estabelecidas nas novas Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. As informações clínicas individuais foram mantidas anonimizadas e em ambiente reservado e confidencial. Foram garantidas a confidencialidade, sigilo e a privacidade.

Existe o risco, mesmo que baixo, de quebra de sigilo e privacidade do participante. Considerando-se esse risco, foi preservado o sigilo do participante com a identificação dos dados por meio de código na pesquisa. A equipe envolvida no estudo se comprometeu a manter a confidencialidade das informações e utilizar os dados somente para o proposto neste estudo.

Não houve benefício direto para os participantes desse estudo, mas essa contribuição será valiosa para auxiliar a comunidade científica a integrar diferentes métodos diagnósticos cardiovasculares em plataformas que potencializem a extração de informações fisiológicas e fisiopatológicas.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local e está inserido na Plataforma Brasil sob o número (CAAE 51373821.1.0000.0071). O CEP aprovou a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para as análises, os pesquisadores receberam os dados anonimizados.

2.7 Orçamento

Os custos do projeto foram relacionados a custos administrativos e papel, impressões e cópias que foram absorvidos pela equipe do projeto.

As análises computacionais foram realizadas pelo Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC) e não incorreram em custos adicionais, uma vez que este projeto está incluído em uma linha de pesquisa já estabelecida e desenvolvida entre o HIAE e o LNCC.

3 RESULTADOS

O presente projeto incluiu um total de 10 casos, na sua maioria homens com peso e estatura médias de 79kg e 163cm respectivamente, hipertensos e diabéticos na sua maior parte (Tabela 2). Não havia instabilidade hemodinâmica e em nenhum dos métodos de imagem foi detectada a presença de doença aterosclerótica significativa.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas

Variáveis	Média ± DP / n (%)
Idade, anos	58,1 ± 6,84
Peso, kg	78,5 ± 18,09
Altura, cm	163,3 ± 9,92
Sexo masculino	6/10 (60)
Hipertensão	9/10 (90)
Diabetes	6/10 (60)
Dislipidemia	6/10 (60)
Instabilidade hemodinâmica	0/10 (0)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	54 ± 7,8
Doença aterosclerótica cardíaca ou extra-cardíaca	0/10 (0)

Números expressos em média ± desvio padrão ou frequência (porcentagem).

Os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos a cateterismo cardíaco com angiografia coronariana, durante o qual foi realizado o i) registro manométrico da aorta ascendente, ii) artéria subclávia direita e iii) artéria radial direita. Da mesma forma, todos os pacientes realizaram ultrassom vascular com registro da vazão (derivada das dimensões vasculares e da curva de fluxo arterial) da iv) artéria carótida comum (Figura 12).

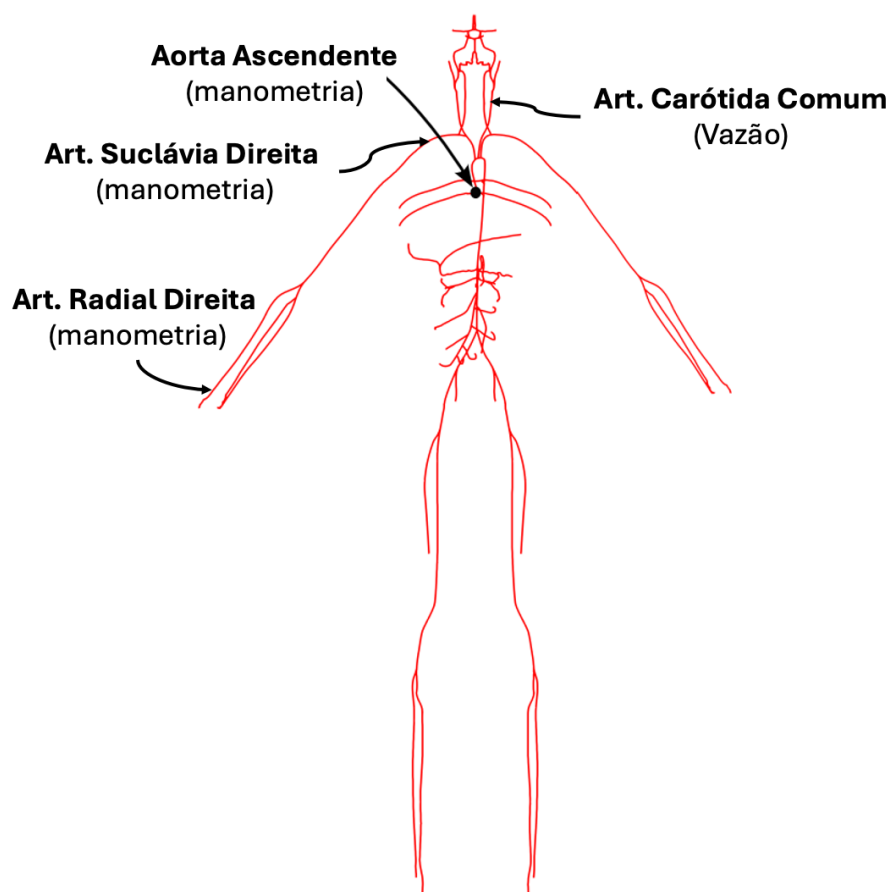


Figura 12. Segmentos arteriais em que foram coletadas as informações de pressão (manometria) e fluxo-dimensão (vazão) dos pacientes incluídos

3.1 Simulações do ADAN86 antes e após a calibração por otimização bayesiana

O processo de calibração por otimização bayesiana determinou, ao término das iterações, um conjunto de parâmetros particular para cada um dos pacientes, conforme descrito na tabela 3.

Tabela 3. Conjunto de parâmetros otimizados para cada um dos pacientes após a calibração por otimização bayesiana

Pt	Global				Região - outras						Região - aorta						Região - cabeça					
	DC	CE _{max}	T _{sist}	% _{sist}	Rest _{term}	E _E	ε ₀	γ	E _c	A ₀	Rest _{term}	E _E	ε ₀	γ	E _c	A ₀	Rest _{term}	E _E	ε ₀	γ	E _c	A ₀
1	95,92	599,99	0,50	0,61	1,73	1,13	1,03	0,89	0,94	0,75	1,12	1,92	1,24	2,49	1,54	1,13	0,98	1,64	0,84	2,24	2,19	1,03
2	83,16	300,19	0,49	0,95	1,51	2,39	1,06	1,33	2,50	0,77	0,67	1,50	1,78	1,34	4,32	1,21	0,81	1,26	1,05	2,33	1,90	1,20
3	67,99	414,24	0,42	0,64	2,08	3,79	0,85	0,96	1,19	0,99	2,34	3,67	1,21	2,47	0,44	1,25	0,73	3,63	1,80	2,47	2,37	1,22
4	66,28	549,36	0,38	0,68	2,80	1,84	1,04	0,76	1,37	1,25	1,64	1,16	1,45	2,50	1,95	1,02	0,44	3,09	0,52	1,44	2,72	1,10
5	111,45	397,63	0,50	0,95	1,47	1,25	1,63	2,05	1,31	1,02	0,92	1,34	1,34	2,13	1,30	1,24	0,43	0,69	1,34	0,63	4,08	1,08
7	78,17	454,53	0,43	0,71	2,32	5,46	1,29	0,83	1,83	0,95	1,93	1,68	0,75	0,79	0,87	1,18	0,25	0,53	1,11	2,37	0,36	0,83
9	72,72	561,91	0,50	0,57	2,60	1,87	1,60	1,82	0,96	0,76	2,50	1,28	1,14	1,73	1,05	1,23	0,27	2,02	0,82	1,41	2,19	0,92
11	79,79	495,68	0,50	0,63	1,98	4,80	0,91	1,07	4,35	1,08	2,46	2,36	1,28	2,10	0,36	1,25	0,66	2,40	1,34	0,30	2,82	1,25
15	81,32	447,34	0,50	0,67	4,76	5,07	1,48	2,49	4,57	0,93	3,84	2,18	1,62	1,03	2,31	0,97	0,29	2,14	1,89	1,01	0,35	1,25
23	66,00	359,23	0,48	0,72	1,63	4,01	0,65	1,82	4,35	1,11	4,49	0,78	0,54	1,47	1,59	1,08	0,83	2,20	1,06	0,81	0,84	0,96

DC: débito cardíaco; CE_{max}: valor máximo da curva de ejeção; T_{sist}: tempo de sístole; %_{sist}: percentual da sístole correspondente a ejeção; Rest_{term}: resistência periférica dos terminais finais de cada segmento arterial; E_E: módulo de elasticidade da elastina; ε₀: valor da deformação para a qual 50% das fibras de colágeno ativam-se; γ: viscoelasticidade da parede arterial; E_c: módulo de elasticidade das fibras de colágeno; A₀: seção transversal dos vasos.

A evolução da função custo mostra uma redução significativa do erro das simulações, decorrente do processo de calibração (Tabela 4). Nota-se que a calibração determinou um aprimoramento das simulações em todos os pacientes, com uma redução do erro variando de 87,67 a 98,71% em comparação à simulação original (redução média do erro – 94,5%; $p < 0,04$ na comparação pareado do erro inicial *versus* erro final).

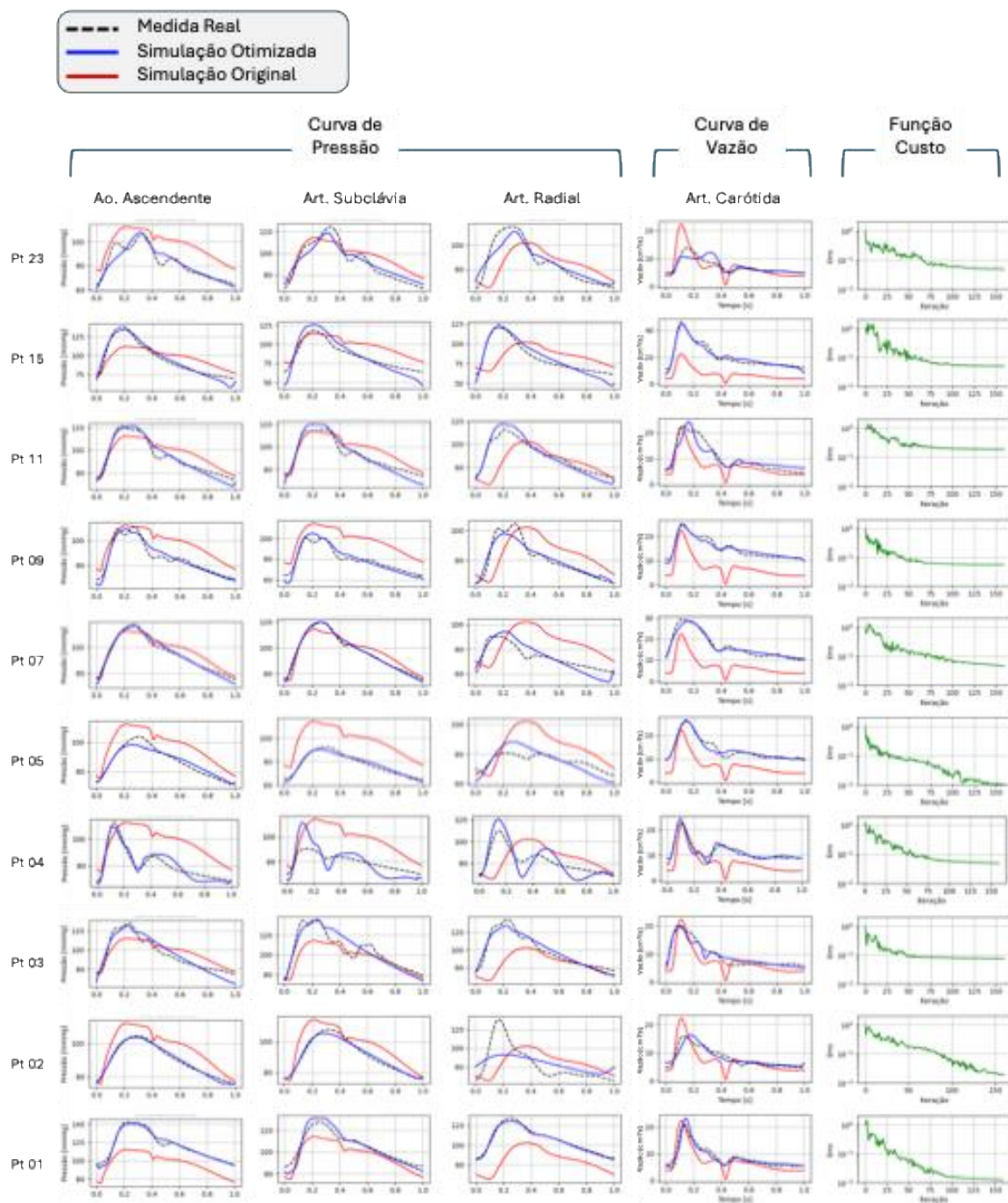
Tabela 4. Função custo (erro) antes e após a calibração por otimização bayesiana

ID	Erro inicial	Erro final	Erro final / Erro inicial	Valor-p
01	1,0584	0,0129	0,0122	
02	2,3859	0,0436	0,0183	
03	0,8284	0,0627	0,0757	
04	0,7363	0,0298	0,0405	
05	9,0648	0,0941	0,0104	
07	1,1357	0,0510	0,0449	
09	0,9853	0,0549	0,0557	
11	0,6671	0,1233	0,1848	
15	0,5451	0,0272	0,0499	
23	2,1293	0,1008	0,0473	
Média	1,9536	0,0600	0,0540	0,04

Para cada um dos 10 pacientes incluídos, os traçados das curvas de pressão (aorta ascendente, artéria subclávia e artéria radial) e vazão (artéria carótida) aferidas, simuladas originalmente e após a calibração por otimização bayesiana estão ilustradas na figura 13. Na mesma figura 13, é colocada à direita a progressão da função custo para a otimização das simulações dos pacientes individuais.

Nota-se que, de maneira quase homogênea, os traçados simulados se aproximam dos traçados reais após a otimização, em comparação aos traçados pré-otimização. Tal achado é ilustrado nas curvas da função custo de todos os casos, sendo dramaticamente reduzida até a exaustão das iterações (Figura 13).

Observa-se que o ADAN86 pós-calibração oferece bom *output* de simulação tanto para as curvas de pressão quanto para as curvas de vazão nos segmentos analisados. Entretanto, diferentemente das curvas de pressão na aorta e na artéria subclávia, que apresentam boa simulação após a otimização, uma maior discrepância é notada nas curvas de pressão da artéria radial direita (Figura 13).



À direita, evolução da função custo ao longo das iterações do processo de otimização.

Figura 13. Perfis de pressão e vazão em diferentes segmentos arteriais antes e após calibração

4 DISCUSSÃO

No presente trabalho, demonstramos que a calibração do modelo computacional ADAN86 por meio de técnicas de otimização bayesiana é factível e resulta em redução expressiva dos erros nas curvas simuladas em comparação às curvas de pacientes reais. É importante também ressaltar que essa calibração do modelo foi alcançada com poucos parâmetros-chave. Foram fornecidas curvas de pressão da aorta ascendente e das artérias subclávia e radial, além da curva de vazão na artéria carótida, o que sugere que é possível alcançar boa individualização com poucos dados, tornando o custo computacional potencialmente menor. Essa constatação está em consonância com a literatura recente, que destaca os modelos unidimensionais (1D) como estruturas robustas e computacionalmente eficientes para simular a hemodinâmica cardiovascular global, com bons níveis de fidelidade fisiológica, especialmente quando aplicados a grandes vasos elásticos como a aorta.^(16,26)

Foram calibrados parâmetros fundamentais do modelo ADAN86, especificamente: a A_0 , o E_e , a viscoelasticidade da parede arterial (γ), o valor da deformação para o qual 50% das fibras de colágeno se ativam (ϵ_0), o E_c , além de parâmetros globais como o débito cardíaco, o valor máximo da curva de ejeção, o tempo de sístole, o percentual da sístole correspondente à ejeção e a resistência periférica dos terminais finais de cada segmento arterial. Para cada um dos dez pacientes incluídos neste estudo, foram analisadas as curvas clínicas de pressão obtidas em três pontos anatômicos distintos — aorta ascendente, artéria subclávia e artéria radial —, além da curva de vazão da artéria carótida. Esses traçados representaram a base de comparação entre o modelo computacional e as medições reais dos pacientes, orientando o processo de calibração.

Para otimizar esses parâmetros e reduzir a discrepância entre o comportamento simulado e os dados clínicos reais, foi utilizada uma função custo no domínio da frequência. Essa função custo foi baseada na diferença entre as componentes harmônicas das curvas simuladas e das curvas clínicas adquiridas nas artérias carótida e aorta ascendente, artéria carótida comum e subclávia e regiões selecionadas pela sua relevância fisiológica e disponibilidade de dados de boa qualidade. A opção pelo domínio da frequência, em vez do domínio do tempo, teve como principal objetivo minimizar os efeitos da defasagem temporal entre os sinais, permitindo

uma comparação centrada na morfologia espectral das curvas, independentemente de pequenos desalinhamentos.

Especificamente, a função custo foi definida como a soma das diferenças normalizadas entre os módulos das principais harmônicas das curvas simuladas e clínicas de pressão e fluxo, considerando as regiões da carótida e da aorta. Esse método permite capturar robustamente as características globais da resposta hemodinâmica, reduzindo a sensibilidade a ruídos ou artefatos das aquisições.

Ao integrar essa função custo ao algoritmo de otimização bayesiana, o processo de calibração foi direcionado para as regiões mais promissoras do espaço paramétrico, o que resultou na redução do tempo de processamento e na melhor aderência do modelo ao comportamento hemodinâmico real dos pacientes. Essa metodologia demonstrou ser eficaz na personalização do modelo ADAN86, tornando-o uma ferramenta promissora para simulações clínicas individualizadas, com elevada acurácia e menor custo computacional. Na prática, traduziu-se em reduções importantes na função custo global, traduzidas como redução do erro entre os dados simulados e os dados aferidos. No conjunto dos 10 pacientes que estudamos, foi observada uma redução média superior a 90% na função custo, evidenciando que o modelo ADAN86 é altamente ajustável, ou seja, individualizável, e capaz de reproduzir com fidelidade os traçados de pressão e vazão, desde que calibrado adequadamente.

No nosso modelo, observamos que a calibração apresentou melhores desempenhos nas curvas pressóricas simuladas das artérias centrais e pior desempenho nas curvas preditas da artéria radial. Existem diversas possíveis explicações para este achado. É possível que isso se deva, em parte, por limitações nos dados de entrada, ou seja, uma vez que a curva de pressão aferida na artéria radial foi feita mediante um introdutor, a sua presença pode ter influenciado a dinâmica pressórica local, gerando curvas aferidas que são potencialmente diferentes daquelas que estariam presentes nestas artérias em condições fisiológicas, conforme já descrito anteriormente na literatura.⁽²⁵⁾ Seguindo por este raciocínio, é possível que as curvas preditas pelo modelo sejam, na verdade, mais próximas das curvas que estariam presentes naquele território caso não houvesse interferência no vaso, e que as curvas aferidas apresentem maior discrepância em relação ao padrão fisiológico. Além disso, a partir de outros modelos de simulação do sistema circulatório, foi descrita uma maior influência de efeitos de onda e re-reflexões nos territórios mais distais da circulação arterial. Dessa forma, os erros de predição tendem a aumentar em segmentos distais e de menor calibre.^(25,26)

É possível que o uso dos dados da artéria radial tenha piorado o desempenho do modelo, seja por pior ajuste matemático, seja por aumento do tempo de processamento para chegar à mínima função custo, e que o excesso de dados atrapalhe a calibração do modelo. Quando analisamos os ajustes necessários para atingir a otimização das curvas (Tabela 3), podemos observar que, na média, os maiores ajustes foram feitos nos parâmetros relacionados às outras regiões anatômicas que não aorta e cabeça, nos quais estão incluídos os dados da artéria radial. Anteriormente, foi demonstrado que os principais determinantes do comportamento hemodinâmico global residem em algumas propriedades centrais do sistema cardiovascular.^(8,25) Portanto, é possível que, para alcançar uma calibração adequada, não sejam necessários ajustes em todos os parâmetros, mas sim ajustes pontuais em alguns parâmetros-chave que tenham grande influência no comportamento hemodinâmico global, como o débito cardíaco, do valor máximo da curva de ejeção, do tempo de sístole, da elastância ventricular, da resistência sistêmica total e das propriedades viscoelásticas da aorta. Deste modo, aumenta-se a possibilidade de uma maior aplicabilidade deste modelo, tanto pela redução da quantidade de parâmetros a serem ajustados quanto pelo menor custo computacional associado.

O objetivo central deste estudo foi justamente avaliar se a calibração do modelo ADAN86, utilizando a técnica de otimização bayesiana, conseguiria reduzir o erro entre as simulações computacionais e os dados reais de pacientes. Os resultados confirmaram que essa abordagem não somente é viável, mas também altamente eficaz, permitindo alcançar reduções expressivas nos erros das curvas simuladas em comparação com os traçados reais aferidos. Importante destacar que essa calibração foi realizada com um conjunto reduzido de dados, tornando o modelo potencialmente aplicável em cenários clínicos, onde o acesso a informações pode ser limitado.

O sucesso alcançado com o ajuste de um número restrito de parâmetros reforça o potencial do modelo para uso prático, uma vez que, na rotina clínica, frequentemente lidamos com dados escassos e restrições de tempo e recursos computacionais. Assim, modelos que possam ser personalizados de forma eficiente e com baixo custo computacional têm maior probabilidade de serem incorporados à prática diária. Nesse contexto, a otimização bayesiana se destaca como uma ferramenta estratégica para viabilizar a modelagem computacional personalizada da hemodinâmica em tempo real ou quase real, aproximando a simulação matemática da realidade clínica e prática médica.

Os resultados com a calibração do modelo ADAN86 demonstram seu potencial como ferramenta robusta para a simulação personalizada da hemodinâmica arterial. A partir desses achados, vislumbram-se diversas aplicações futuras que poderão ampliar sua utilidade tanto na prática clínica quanto na pesquisa científica.

Em ambiente clínico, o modelo poderá ser incorporado como suporte à tomada de decisão em cardiologia, auxiliando na análise funcional de estenoses arteriais, na avaliação pré-operatória de intervenções vasculares e na estimativa não invasiva de parâmetros hemodinâmicos, como a pressão central ou o índice de resistência periférica. A capacidade de calibrar o modelo com dados reais permite simulações individualizadas, o que pode contribuir para uma medicina mais precisa e personalizada.

No campo da pesquisa, o modelo poderá ser utilizado para testar hipóteses fisiopatológicas, estudar o impacto de diferentes terapias farmacológicas sobre a hemodinâmica arterial e investigar alterações induzidas por envelhecimento ou comorbidades, como hipertensão e diabetes. Além disso, há potencial para integração do ADAN86 com outras plataformas computacionais, como gêmeos digitais e sistemas de inteligência artificial, ampliando sua aplicabilidade em contextos mais amplos da saúde digital.

Essas possibilidades reforçam o papel estratégico da modelagem matemática como ferramenta complementar no avanço da cardiologia de precisão.

Entre os cenários terapêuticos em que o modelo ADAN86 poderá ser futuramente empregado, destacam-se a avaliação funcional de estenoses arteriais, por meio da estimativa do impacto hemodinâmico antes e após intervenções; o planejamento de terapias endovasculares ou cirúrgicas, com simulação de diferentes estratégias e suas repercussões no fluxo e na pressão; e o estudo da resposta a medicamentos anti-hipertensivos e vasodilatadores. Adicionalmente, o modelo poderá auxiliar no monitoramento de doenças arteriais crônicas, como a aterosclerose ou a hipertensão sistêmica, prever o comportamento de aneurismas arteriais sob condições específicas e contribuir para o acompanhamento personalizado em programas de reabilitação cardiovascular. Esses cenários ilustram o potencial do ADAN86 em apoiar a prática clínica de forma precisa, segura e individualizada.

5 CONCLUSÕES

1. A calibração por otimização bayesiana do modelo computacional ADAN86 determinou uma redução expressiva dos erros nas curvas simuladas, em comparação às curvas de pacientes reais;

2. A calibração do modelo computacional ADAN86, por meio da otimização bayesiana, é uma estratégia eficiente para melhorar a acurácia da simulação hemodinâmica personalizada a partir de dados reais de pacientes. A abordagem permitiu uma redução média de 94,5% no erro de simulação, com resultados consistentes em todos os casos avaliados, evidenciando a robustez e a aplicabilidade do método;

3. Destaca-se que o modelo apresentou elevada precisão nas artérias centrais, como a aorta ascendente e a artéria subclávia, regiões de grande relevância clínica;

4. Um número reduzido de parâmetros fisiológicos bem selecionados foi suficiente para alcançar resultados satisfatórios, o que potencializa a aplicabilidade do modelo em cenários clínicos reais, nos quais o tempo, o custo computacional e a disponibilidade de dados são frequentemente limitados;

5. Reforçamos o potencial da modelagem computacional, associada a métodos de otimização avançados, como ferramenta complementar para a análise fisiopatológica individualizada, o suporte ao raciocínio clínico e o planejamento terapêutico personalizado na prática médica.

6 REFERÊNCIAS

1. Marsden AL. Optimization in cardiovascular modeling. *Annu Rev Fluid Mech.* 2014;46(1):519–46.
2. Taylor CA, Figueroa CA. Patient-specific modeling of cardiovascular mechanics. *Annu Rev Biomed Eng.* 2009;11(1):109–34.
3. Maso Talou GD, Blanco PJ, Ares GD, Guedes Bezerra C, Lemos PA, Feijóo RA. Mechanical characterization of the vessel wall by data assimilation of intravascular ultrasound studies. *Front Physiol.* 2018;9:292.
4. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):851–63.
5. Formaggia L, Quarteroni A, Veneziani A, editors. *Cardiovascular mathematics: modeling and simulation of the circulatory system*. Vol. 1. Milan: Springer; 2010.
6. Morris PD, Narracott A, von Tengg-Kobligk H, Silva Soto DA, Hsiao S, Lungu A, et al. Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine. *Heart.* 2016;102(1):18-28.
7. Hughes TJ, Lubliner J. On the one-dimensional theory of blood flow in the larger vessels. *Math Biosci.* 1973;18(1-2):161–70.
8. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension.* 2009;54(2):375-83. Erratum in: *Hypertension.* 2011;58(4):e30.
9. Watanabe MS. ADAN: um modelo anatomicamente detalhado da rede arterial humana para hemodinâmica computacional. Petrópolis: Laboratório Nacional de Computação Científica; 2013.
10. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia humana e mecanismos das doenças*. 6a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
11. Mohrman DE, Heller LJ. *Fisiologia cardiovascular*. 6a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2007.
12. Li G, Wang H, Zhang M, Tupin S, Qiao A, Liu Y, Ohta M, Anzai H. Prediction of 3D Cardiovascular hemodynamics before and after coronary artery bypass surgery via deep learning. *Commun Biol.* 2021;4(1):99.
13. Blanco PJ, Watanabe SM, Passos MA, Lemos PA, Feijóo RA. An anatomically detailed arterial network model for one-dimensional computational hemodynamics. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015;62(2):736–53.
14. Malokov S, Casanova D, Magalon G, Branchereau A. Sural flap vascularization in arteritic patients: an anatomic study of 24 amputation specimens. *Surg Radiol Anat.* 2003;25(5-6):372–8.
15. Blanco PJ, Pivello MR, Urquiza SA, Feijóo RA. On the potentialities of 3D-1D coupled models in hemodynamics simulations. *J Biomech.* 2009;42(7):919–30.
16. Blanco PJ, Watanabe SM, Feijóo RA. Identification of vascular territory resistances in one-

dimensional hemodynamics simulations. *J Biomech.* 2012;45(12):2066–73.

17. Netter FH. *Atlas of human anatomy*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

18. Murray CD. The physiological principle of minimum work: I. the vascular system and the cost of blood volume. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1926;12(3):207–14.

19. Urquiza S, Blanco PJ, Vénere M, Feijóo RA. Multidimensional modelling for the carotid artery blood flow. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2006;195(33-36):4002–17.

20. HeMoLab. ADAN-WEB application 2013. Available from: <http://hemolab.Incc.br/adan-web>

21. Reymond P, Merenda F, Perren F, Rüfenacht D, Stergiopulos N. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(1):H208–22.

22. Bollinger A, Barras JP, Mahler F. Measurement of foot artery blood pressure by micromanometry in normal subjects and in patients with arterial occlusive disease. *Circulation.* 1976;53(3):506–12.

23. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation.* 1980;62(1):105–16.

24. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al.; Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197–208.

25. Kornet L, Hoeks AP, Lambregts J, Reneman RS. In the femoral artery bifurcation, differences in mean wall shear stress within subjects are associated with different intima-media thicknesses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(12):2933–9.

26. Alastruey J, Parker KH, Sherwin SJ. Arterial pulse wave haemodynamics. In Anderson S, editor, 11th International Conference on Pressure Surges. Lisbon: Virtual PiE Led t/a BHR Group. 2012. p. 401-43.

Abstract

Introduction: The increasing complexity of diagnostic methods in cardiology has driven the development of tools capable of integrating clinical information with precision and accessibility. Computational modeling has stood out in this context by enabling detailed simulation of hemodynamic behavior based on real clinical data. The Anatomically-Detailed Arterial Network model was designed to represent the human arterial network with high resolution, incorporating 2,142 arterial segments described in the medical literature. However, its high computational demand led to the development of new model, a simplified version that retains the 86 main arterial vessels while preserving its clinical applicability. **Purpose:** To evaluate whether the calibration of the ADAN86 model, using the Bayesian optimization method, results in a reduction of hemodynamic simulation errors in real cases. **Methods:** This was a single-center observational study conducted at Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, Brazil), including ten patients with suspected or confirmed coronary artery disease. Invasive arterial pressure data obtained through cardiac catheterization and flow measurements from vascular ultrasound were used. The model was individually calibrated by adjusting physiological parameters such as arterial wall elasticity, viscoelastic properties, peripheral resistance, and the cardiac ejection curve. Simulation quality was assessed through a cost function, and statistical analyses were performed with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** A significant reduction in errors between the simulated and clinical waveforms was observed in all patients, with an average improvement of 94.5% in the cost function. Simulations were more accurate in central arteries, while greater discrepancies were noted in peripheral arteries, such as the radial artery, possibly influenced by the data acquisition technique. **Conclusion:** Calibration of the ADAN86 model using Bayesian optimization proved effective in reducing hemodynamic simulation errors, with high agreement between simulated and clinical data. This approach offers a promising pathway for the incorporation of personalized computational modeling into clinical practice.

Keywords: Hemodynamics; Biomechanical phenomena; Blood circulation; Models, cardiovascular