



ANÁLISE E SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE FORMAÇÃO DA ATEROSCLEROSE

Resumo: *A aterosclerose provoca a obstrução das artérias através do acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) e outras substâncias. Por envolver processos físico-químicos, a doença pode ser tratada na disciplina de “Análise e Simulação de Processos”, gerando um modelo fenomenológico que pode auxiliar em sua compreensão e diagnóstico. Uma modelagem rigorosa, portanto, justifica-se pelo grande interesse médico desta enfermidade. Neste artigo foi realizada uma modelagem determinística macroscópica sobre a aterosclerose, tendo como objetivo avaliar o avanço da doença a partir da variação da dieta lipídica. Contudo, a partir do modelo proposto não foi possível observar variação na estrutura das artérias estudadas, já que as mesmas atingiram o regime estacionário em no máximo 2 segundos, o que não se faz condizente. Como alternativa, estudou-se o efeito da variação paramétrica do coeficiente de transferência de massa para os modelos. Porém, novamente o método não foi sensível, confirmando que o modelo proposto não se adequa a realidade do processo real, necessitando aprimoramentos.*

Palavras-chave: *Modelagem, Simulação, Aterosclerose, Concentração de LDL.*

1. INTRODUÇÃO

A disciplina ‘Análise e Simulação de Processos’ é ministrada na 7ª fase do curso de Engenharia Química da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI) e contém em sua ementa, entre outros tópicos, a modelagem de processos químicos nos regimes permanente e transiente. A localização desta disciplina nesta etapa da formação discente não foi aleatória, já que, para compreender os fundamentos e aproveitá-la ao máximo, o acadêmico já deve manejar com desenvoltura conceitos dos fenômenos de transferência, das operações unitárias, de balanços materiais e de energia e também de cinética química e de termodinâmica. A metodologia adotada na disciplina é a construção, em sala de aula, de modelos fenomenológicos representativos de diferentes processos (reatores, biorreatores, colunas cromatográficas, entre outros), sendo que cabe aos alunos, divididos em grupos, elaborarem e resolverem modelos de processos que ocorrem no cotidiano e que também podem ser descritos através de balanços e equações constitutivas.

A ferramenta, portanto, também seria capaz de modelar o escoamento nos vasos sanguíneos, que compõem um sistema fechado de condutos que carrega o sangue do coração para os tecidos e destes para o coração. Deste conjunto, a aorta e as grandes artérias remetem aos principais vasos do corpo humano, sendo constituídos por uma camada externa de tecido conectivo, adventícia; uma camada média de músculo liso, média; e uma camada interna, íntima (HAMMER & MCPHEE, 2016).

Desta forma, através de análise e simulação de processos, seria possível

Organização



UDESC
UNIVERSIDADE
DO ESTADO DE
SANTA CATARINA



Promoção

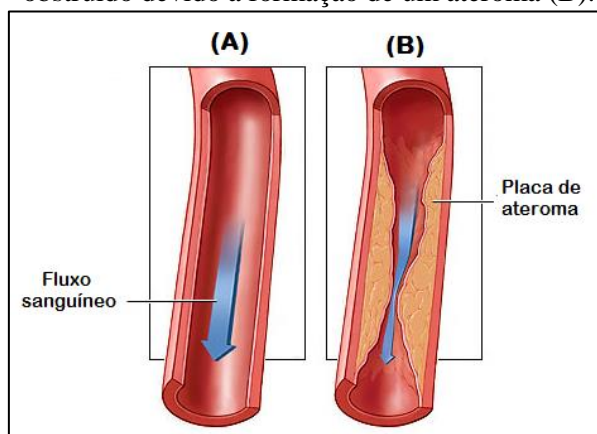




compreender a dinâmica da aterosclerose, que é uma doença inflamatória crônica e progressiva que afeta as artérias de grande e médio porte nos seres humanos, a qual acarreta na formação de placas de ateromas, Figura 1, resultante do acúmulo focal de lipídios, hidratos de carbono, sangue e produtos sanguíneos, tecido fibroso e depósito de cálcio (CARVALHO *et al.*, 2010).

O processo de formação da aterosclerose é iniciado por injúrias no endotélio (CARVALHO *et al.*, 2010). Subsequente a isto, tem-se a infiltração de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs), na camada íntima arterial, que são modificadas e transformadas em partículas pró-inflamatórias (YAN & HANSSON, 2007). As partículas alteradas de LDLs ativam vários componentes do sistema imune inato sendo reconhecida por células de defesa do organismo estimulando inflamação e formação de aterogênese (HAMMER & MCPHEE, 2016).

Figura 1 – Esquematização de uma artéria saudável (A) frente a uma artéria com lúmen obstruído devido a formação de um ateroma (B).



Fonte: CARRIÓN, 2016

Estudos acerca da patogenia da aterosclerose demonstram que existem alguns fatores principais que predisõem o seu aparecimento, bem como intensificam a doença, dentre estes, destacam-se as hiperlipidemias – excesso de lipídeos no sangue, Tabela 1 (MELLO, 1998). Tal enfermidade tem o seu desencadeamento durante a infância e, na ausência de fatores aceleradores, se desenvolve lentamente até estar disseminada na idade avançada (HAMMER & MCPHEE, 2016).

Tabela 1 – Limites do valor de LDL no sangue de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Nível	Concentração (mg/dL)
Ideal	<100
Próximo ao ideal	100 – 129
Limítrofe	130 – 159
Alto	160 – 189
Muito alto	≥190

Fonte: Adaptado de SICCHIERI, 2012

Organização



UDESC
UNIVERSIDADE
DO ESTADO DE
SANTA CATARINA



Promoção





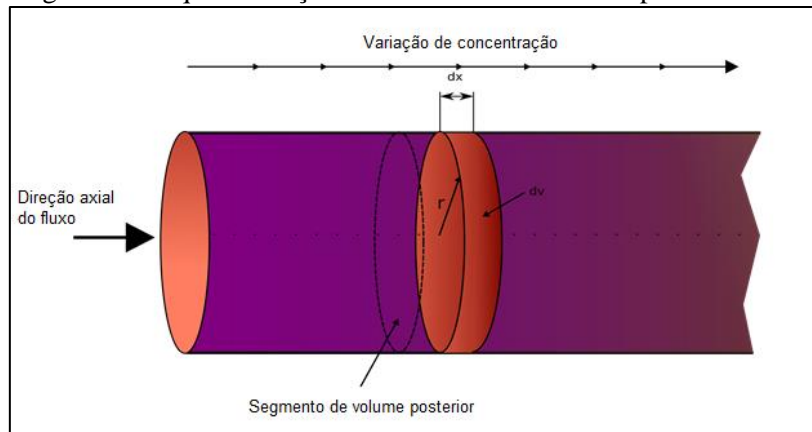
2. PROCESSO DINÂMICO DA ATEROSCLEROSE

A complexidade do processo de formação de um ateroma faz com que não haja nenhum modelo matemático disponível na literatura. O estudo da doença é estritamente biológico e farmacêutico. Sendo assim, propor-se-á um modelo dinâmico para o processo simplificado da aterosclerose.

2.1. Determinação das hipóteses

Primeiramente, será assumido que as artérias são equivalentes a um reator de fluxo empistonado (PFR), Figura 2. Sendo assim, a velocidade do sangue não irá variar com a posição radial ou com a posição axial na artéria. Será estabelecido um volume de controle infinitesimal da artéria de comprimento dx , que será posteriormente integrado por métodos numéricos.

Figura 2 – Esquemática de um reator de fluxo empistonado.



Fonte: Adaptado de WIKIMEDIA COMMONS

A aterosclerose consiste um processo de obstrução do fluxo sanguíneo das artérias, devido ao acúmulo não apenas de LDLs, mas também de outras substâncias. Porém, neste trabalho ir-se-á considerar apenas o acúmulo de LDLs para simplificação do processo, pois o mesmo é extremamente complexo. Apesar da importância da genética, a formação de ateroma será avaliada de acordo com a variação da dieta de lipídeos de um indivíduo. Essa dieta será apresentada como a entrada do processo e será considerada constante para fins de simplificação.

As propriedades termofísicas do LDL e do sangue devem ser consideradas constantes, trata-se de uma consideração plausível dada a simplificação que isto propõe ao modelo. O fluxo convectivo de sangue é muito superior ao fluxo por difusão, onde esse último será desconsiderado e, geralmente, é levado em consideração nos modelos matemáticos apenas quando o escoamento acontece por um meio poroso, onde a velocidade da partícula é bem pequena.

Como condição inicial para a artéria será considerado seu raio sem o acúmulo de lipídios. Enquanto que para o raio do ateroma, utilizou-se inicialmente o valor do raio do endotélio, pois é através dele que ocorre a transferência de massa. Além do mais, admite-se que não há resistência à difusão de partículas de LDLs pelo endotélio, e que não haverá transferência de massa do sangue para o endotélio de nenhuma outra

Organização

Promoção



substância. Desse modo, todas as partículas de LDLs que atravessarem o endotélio alcançarão a camada íntima e irão se acumular na mesma. Também é importante admitir que esse acúmulo de partículas de LDLs aconteça de forma linear ao longo da artéria, para que não haja variação do seu raio em relação à posição, apenas com o tempo. Com isso, o crescimento do ateroma, terá a mesma geometria que a artéria.

Pelas considerações do processo, a redução do raio da artéria será igual ao aumento do raio do ateroma, pois os mesmos possuem influência direta. O processo se dará em meio isotérmico, o que evitará balanço de energia no processo, bem como, as reações de origem biológica ou química no sangue não influenciarão no modelo matemático.

Com relação aos fatores humanos, deve-se considerar uma pessoa que não apresenta nenhum fator agravante à doença e que tenha idade superior a 20 anos, já que ocorre alta variação no diâmetro das artérias durante a fase de crescimento e desenvolvimento do corpo humano, sendo que esse diâmetro será considerado constante durante toda a simulação realizada, com exceção da variação provocada por influência da doença.

A condição inicial para todas as artérias analisadas foi de 100 mg/dL, que é considerada como sendo a condição de equilíbrio onde a concentração de LDL no sangue ainda é considerada ideal.

2.2. Modelagem do processo aterosclerótico

No modelo da aterosclerose, como há variação de concentração e do raio em dois volumes de controle distintos, se faz necessário escrever dois balanços de massa, o primeiro envolvendo o fluxo sanguíneo na artéria e o segundo representando a formação do ateroma.

É importante determinar que os dois volumes de controle descritos, apresentem uma correlação direta entre si, já que, se analisarmos o fenômeno da aterosclerose, tem-se que, simultaneamente ao aumento da área de seção transversal do ateroma, há a redução proporcional da área da artéria.

Ateroma

Na modelagem do processo no ateroma, considerou-se no balanço material apenas o termo de transferência de partículas de LDL no sangue através do endotélio, Equação 1.

$$\frac{d(m_{LDL})}{dt} = k(C_{LDL} - C^*)A_{TM} \quad (1)$$

Realizando as simplificações referentes a massa de LDL e a consideração de que a variação do raio da artéria é proporcional a do ateroma, obtém-se a Equação 2, que será aplicada no estudo desse processo.

Organização



Promoção





$$\frac{dr_{artéria}}{dt} = \frac{k(C^* - C_{LDL})D_{ateroma}dx}{\rho_{LDL}r_{artéria}^2} \quad (2)$$

Artéria

Na modelagem da artéria, primeiramente se faz necessário determinar um volume de controle infinitesimal, ver Figura 2. Logo, determina-se o balanço mássico no volume de controle em termos da taxa mássica de LDL, Equação 3, com base nos termos de transferência de massa, sendo eles, o fluxo sanguíneo interno e o fluxo de LDL por meio do endotélio.

$$\frac{d(m_{LDL})}{dt} = A_{artéria}(Na_x - Na_{x+dx}) - k(C_{LDL} - C^*)A_{TM} \quad (3)$$

Realizando as adequações necessárias ao modelo, facilmente se obtém a Equação 4.

$$\frac{2C_{LDL}}{r_{artéria}} \frac{\partial r_{artéria}}{dt} + \frac{\partial C_{LDL}}{dt} = -v \frac{\partial C_{LDL}}{dx} - \frac{kD_{ateroma}}{r_{artéria}^2} (C_{LDL} - C^*) \quad (4)$$

2.3. Simulação a partir dos modelos propostos

O modelo propõe dois volumes de controle distintos, a artéria e o ateroma, Tabela 2, onde se assumiu que o ponto de partida será o diâmetro médio de uma artéria sadia e, para o ateroma, será considerado a espessura média do endotélio, ambos os casos envolvendo um comprimento dx .

Tabela 2 - Propriedades relacionadas à fisiologia das artérias.

Artéria	Carótida comum	Coronária Direita	Íliaca comum	Aorta
Diâmetro (mm)	7,7 ^(A)	7,5 ^(B)	8,75 ^(C)	25 ^(D)
Espessura do endotélio (mm)	0,8 ^(E)	0,9 ^(F)	1,5 ^(G)	2 ^(D)

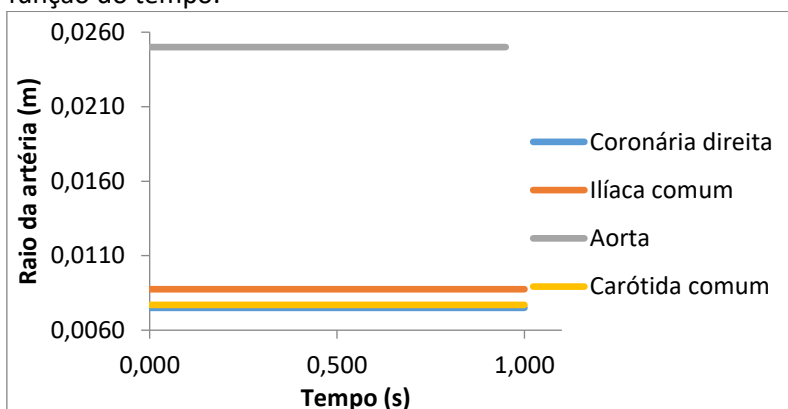
Fonte: (A) PONTES *et al.*, 2011. (B) BOS *et al.*, 2016. (C) PETRASSI *et al.*, 2006. (D) HAMMER & MCPHEE, 2016. (E) FREITAS *et al.*, 2008. (F) TRINDADE *et al.*, 2012. (G) FEIJÓ, 2007.

Ateroma

O método numérico utilizado para a resolução da equação proposta para o modelo do ateroma foi o de Runge-Kutta de 4ª ordem. Por intermédio deste método, pode-se determinar a variação do raio da artéria com o tempo, Figura 3, e por analogia, também a variação do raio do ateroma.



Figura 3 – Representação da variação do raio das artérias em função do tempo.



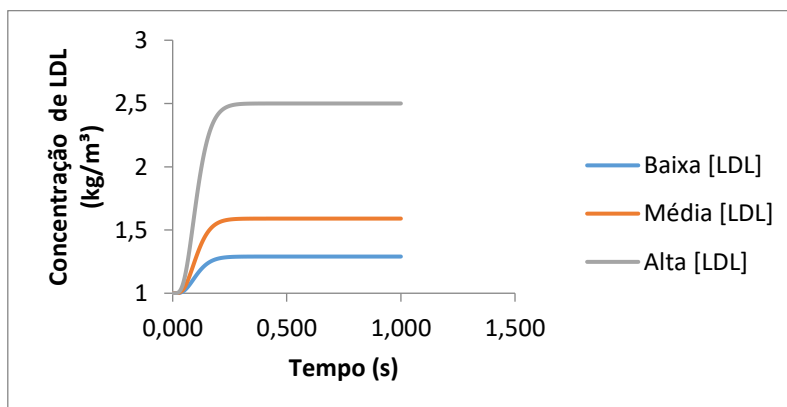
Através da Figura 3, observa-se que não houve variação no raio da artéria ao longo do tempo em nenhuma das artérias estudadas e, em nenhuma dieta de lipídios analisada. Por consequência, também não houve variação do raio do ateroma. Entretanto, esse resultado era esperado, devido ao fato de que o incremento de tempo no modelo era de apenas 1 milésimo de segundo. Com isso, o mesmo não teria a sensibilidade variar os raios em tão pouco tempo, inclusive, nem seria o intuito da modelagem desse processo.

Artérias

A simulação do modelo desenvolvido para a avaliação das artérias foi realizada pelo método de diferenças finitas e, baseou-se em três alimentações, distintas e constantes, que correspondem às condições de contorno do processo: concentração próxima a ideal, concentração limítrofe, e concentração muito alta, ver Tabela 1.

O resultado do estudo aplicado à artéria coronária direita pode ser avaliado através da variação da concentração de LDL em função do tempo na saída da mesma para os diferentes tipos de dieta de lipídeos, Figura 4.

Figura 4 – Representação da variação de concentração de LDL em função do tempo em uma artéria coronária direita para o coeficiente de transferência de massa calculado.





Observa-se que, a variação de lipídios na artéria coronária direita, não alterou significativamente o comportamento da concentração de LDLs em relação ao tempo, pois para todas as dietas o regime permanente foi atingido em aproximadamente 0,2 segundos. Estes resultados demonstram limitação do modelo para esta artéria, já que a doença estudada tem seu desenvolvimento lento, dado ao longo de décadas, evidenciando que a modelagem aplicada foi ineficiente.

Com o intuito de se obter resultados que validem o processo de formação da aterosclerose, partiu-se para uma análise paramétrica do coeficiente de transferência de massa de LDLs. O mesmo havia sido determinado na ordem de grandeza de 10^{-7} m/s, através de equações empíricas. Utilizou-se, então, para tal análise as grandezas de 10^{-5} m/s e 10^{-9} m/s.

A variação paramétrica do coeficiente de transferência de massa é uma tentativa válida para verificação da funcionalidade do modelo. Porém, não se obteve sucesso, já que tal simulação não apresentou resultados distintos como quando aplicado o coeficiente estimado de 10^{-7} m/s. Já que, novamente, a concentração atingiu o regime permanente em aproximadamente 0,2 segundos. Este resultado reflete que a maior limitação do modelo não é a estimativa desse parâmetro, tendo outros fatores mais importantes como fonte de erros.

Simulações semelhantes foram aplicadas para as artérias ilíaca comum, aorta e carótida comum. Os únicos parâmetros diferenciados para esta simulação são os diâmetros iniciais da artéria e do ateroma. Da mesma forma que ocorrido com a coronária direita, Figura 4, as demais artérias estudadas também atingiram o regime estacionário em aproximadamente 0,2 segundos, exceto para a aorta, que por se tratar de uma artéria de maior diâmetro, a mesma atingiu o regime estacionário em aproximadamente 2 segundos. Tais resultados evidenciam as limitações do processo, as quais são semelhantes as discutidas para os resultados apresentados à artéria coronária direita.

De forma análoga, realizou-se uma variação paramétrica do coeficiente de transferência de massa de LDLs para tais artérias, com o mesmo objetivo e, aplicando-se as mesmas ordens de grandezas as quais foram utilizadas para a artéria coronária direita. Entretanto, novamente esta variação não apresentou alteração nos resultados das simulações.

Dado o tempo de convergência do modelo desenvolvido, que foi de 1 milésimo de segundo, o mesmo não descreve o fenômeno real de formação da aterosclerose, já que era esperado um tempo de convergência na ordem de meses, ou até mesmo anos, devido ao longo tempo de desenvolvimento da doença. Sendo assim, já se era esperado que a variação paramétrica do coeficiente de transferência de massa fosse insensível para representar modificações nos resultados obtidos para todas as artérias estudadas.

Logicamente, o modelo aplicado refere-se a uma simplificação do processo real, o que é algo natural, pois na elaboração de modelos matemáticos se faz necessário partir de considerações que facilitarão sua resolução. Entretanto, é imprescindível avaliar o quanto as simplificações aplicadas interferirão nos resultados da simulação. No presente artigo, o modelo desenvolvido se apresentou errôneo, pois as hipóteses e condições aplicadas não descreveram o processo de formação da aterosclerose.

Assim, algumas das hipóteses consideradas provavelmente não possam ser aplicadas a esta modelagem. Dentre elas, a consideração de que o fluxo sanguíneo através das artérias seja análogo a um reator de fluxo empistonado, pois a viscosidade

Organização



UNIVERSIDADE
DO ESTADO DE
SANTA CATARINA



UNISOCIESC
Educação e Tecnologia

Promoção



Associação Brasileira de Educação em Engenharia



estimada para o sangue confere em um dado aproximado. Esse parâmetro foi aplicado como 4,26 mPas (STEUDNER, 2012), que por se tratar de um parâmetro de alto módulo, em termos de viscosidade, amplia os erros provenientes quanto a esta consideração.

O fato de o sangue ser um fluido não-newtoniano (CRUZ *et al*, 2016), isto é, a tensão de cisalhamento não é proporcional a taxa de deformação, torna a consideração de fluxo empistonado do sangue obsoleta. Para um modelo mais aperfeiçoado, seria necessário introduzir parâmetros que levem em conta o perfil de escoamento não-newtoniano do sangue.

E por fim, a consideração que a resistência à difusão é nula confere outra fonte de erros no processo. Entretanto, a sua aplicação foi necessária a fim de restringir o número de equações diferenciais no modelo desenvolvido, com o intuito de facilitar a resolução do modelo. Essa consideração foi uma provável fonte de erros, sendo que para esta avaliação ser confirmada seriam necessários ensaios para estudo da difusão de LDL em escoamentos de sangue.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos no modelo matemático foram insatisfatórios, pois as artérias alcançaram o regime permanente entre 0,2 a 2 segundos o que não condiz com a realidade do processo. Sendo assim, os tempos determinados não são representativos para o processo real de formação da aterosclerose. Assim sendo, o método não foi eficaz em registrar a variação do raio do ateroma, podendo-se afirmar que o modelo não descreve fidedignamente o processo de formação da doença.

Com os resultados insatisfatórios, partiu-se para uma variação paramétrica do coeficiente de transferência de massa de LDL através do endotélio, no entanto, as concentrações atingiram o regime permanente no mesmo tempo que para o coeficiente de transferência de massa de LDL calculado por relações empíricas. Logo, o modelo desenvolvido não foi sensível à variação desse parâmetro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOS, M. J.; LOON, R. F. H. J.; HEYWOOD, L.; MORSE, M. P.; ZUNDERT, A. A. J. Comparison of the diameter, cross-sectional area, and position of the left and right internal jugular vein and carotid artery in adults using ultrasound. *Journal of Clinical Anesthesia*, n. 32, p. 65–69, 2016.

CARRIÓN, A. R. Arteriosclerosis.il. Disponível em: <<http://www.holadoctorcarrion.com/doctor-que-puedo-hacer/2-0-pediatria/2-6-corazon-y-circulacion/2-6-6-arteriosclerosis>>. Acesso em: 30 nov. 2016.

CARVALHO, A. C. A.; OLIVEIRA, L. S. A F.; MELO, D. P.; REBELLO, I. C; CAMPOS, P. S. F. Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos e hipertensos. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Salvador, v. 9, p. 73-77, 2010.

Organização



UDESC
UNIVERSIDADE
DO ESTADO DE
SANTA CATARINA



Promoção





CRUZ, D. O. A.; VAZ, J. R. P.; MACÊDO, E. N. Uma lei do atrito para escoamentos turbulentos sanguíneos: utilizando o modelo reológico de Casson. ABCM. Belém. Disponível em: <<http://www.abcm.org.br/app/webroot/anais/conem/2000/IC8758.pdf>>. Acesso em: 01 dez. 2016.

FEIJÓ, Vagner. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO, Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Modelagem do fluxo sanguíneo na aorta abdominal utilizando interação fluido-estrutura, 2007. 75 p. Dissertação (Mestrado).

FREITAS, P.; PICCINATO, C. E.; MARTINS, W. DE P.; MAUAD-FILHO, F. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. *Jornal Vascular Brasileiro*, Porto Alegre, v. 7, n. 4, dez. 2008.

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica. 7. Ed, Porto Alegre: ED. AMGH, 2016.

MELLO, N. A. *Angiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

PETRASSI, C.; ACCROCCA, F.; FRANCESCHINE, E. *Patologia aneurismática da aorta e de gliartérias inferiores*. 3. ed. Roma: Aracne Editrice, 2006.

PONTES, S. M.; Barros, F. S.; Roelke, L. H.; Almeida, M. A. T.; Sandri, J. L.; Jacques, C. M.; Nofal, D. P.; Cunha, S. X. S. Mapeamento ecográfico da bifurcação das artérias carótidas extracranianas para planejamento cirúrgico: diferenças baseadas no gênero do paciente. *Jornal Vascular Brasileiro*, Porto Alegre, v. 10, n. 3, jul./set. 2011.

SICCHIERI, Leticia Bonfante; INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Caracterização da lipoproteína de baixa densidade (LDL) por meios espectroscópicos, 2012. 127 p. Dissertação (Mestrado).

STEUDNER, Annie Beatriz; UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO, Instituto de biociência. Estudo da viscosidade do sangue: quantidade de amostra necessária à obtenção da medida, 2012. 51 p. Monografia (Bacharelado).

TRINDADE, M.; MARTUCCI, R. B.; BURLÁ, A. K.; OIGMAN, W.; NEVES, M. F.; ARAÚJO, D. V. Avaliação de fatores de risco para o espessamento médio-intimal da carótida em mulheres hipertensas. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 11, n. 1, jan./mar. 2012.

WIKIMEDIA COMMONS. Pipe – PFR. il. Disponível em: <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pipe-PFR.svg>>. Acesso em: 21 nov. 2016.

Organização



UDESC
UNIVERSIDADE
DO ESTADO DE
SANTA CATARINA



Promoção





YAN, Z.; HANSSON, G. K. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunological Reviews*, v. 219, p. 187-203, 2007.

ANALYSIS AND SIMULATION OF THE ATHEROSCLEROSIS PROCESS

Abstract: *Atherosclerosis is the obstruction caused in arteries when low density lipoproteins and other substances accumulate, reducing or even blocking the flow of blood. As it involves several physico-chemical processes, the disease may be an interesting subject of "Process Analysis and Simulation", by deriving a phenomenological model, that may be useful for both comprehension and diagnosis. A rigorous modeling, therefore, is justified, due to the significant clinical interest about such disease. In this paper, a macroscopic deterministic model was derived, aiming to evaluate the dynamics of the disease progression according to variations on the lipidic diet. However, from the proposed equations, it was not possible to observe a variation on the arteries structures, since all of them reached steady state in less than 2 seconds, a result that obviously is not useful. As an alternative, the effect of the parametric variation of mass transfer coefficient was studied, but still the model was not sensitive to such variations. As a conclusion the model requires further adjustments, to reproduce appropriately the real process.*

Key-words: *Modeling, Simulation, Atherosclerosis, LDL concentration.*

Organização



Promoção

