



Tainá Nunes Oriente

Análise Hemodinâmica da Propagação de Exossomos no Sistema de Comunicação Materno-Placentário Durante uma Infecção pelo Vírus Zika

João Pessoa – PB

Dezembro/2021



Tainá Nunes Oriente

Análise Hemodinâmica da Propagação de Exossomos no Sistema de Comunicação Materno-Placentário Durante uma Infecção pelo Vírus Zika

Versão apresentada à banca examinadora para o Exame de Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica do Instituto Federal da Paraíba, como requisito necessário à obtenção do grau de Mestre em Ciências no Domínio da Engenharia Elétrica.

Área de Concentração: Processamento de Sinais.

Carlos Danilo Miranda Regis, Prof. Dr.

Orientador

João Pessoa - PB, Dezembro de 2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP
Biblioteca Nilo Peçanha – IFPB, *campus* João Pessoa

O69a	<p>Oriente, Tainá Nunes. Análise hemodinâmica da propagação de exossomos no sistema de comunicação materno-placentário durante uma infecção pelo vírus Zika / Tainá Nunes Oriente. – 2021. 72 f. : il.</p> <p>Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Instituto Federal de Educação da Paraíba – IFPB / Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica (PPGEE), 2021. Orientação : Prof. D.r Carlos Danilo Miranda Regis. 1. Comunicação molecular (MC) - materno-placentário. 2. Vírus Zika – gravidez. 3. Simulador computacional estocástico da propagação de exossomos - corrente sanguínea. 4. Infecção. 5. Sistema hemodinâmico. I. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 004:616.98(043)</p>
------	---

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba
Programa de Pós Graduação em Engenharia Elétrica

Análise Hemodinâmica da Propagação de Exossomos no Sistema de Comunicação Materno-Placentário durante uma Infecção pelo Vírus Zika

Tainá Nunes Oriente

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada em 06 /12 /2021 .

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 Carlos Danilo Miranda Regis
Data: 06/12/2021 11:04:42-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Carlos Danilo Miranda Regis, D.Sc.
Orientador (IFPB)

Documento assinado digitalmente
 Joabson Nogueira de Carvalho
Data: 09/12/2021 09:33:11-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Joabson Nogueira de Carvalho, D.Sc.
Membro da Banca (IFPB)

Documento assinado digitalmente
 WAMBERTO JOSE LIRA DE QUEIROZ
Data: 06/12/2021 15:53:31-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Wamberto José Lira de Queiroz, D.Sc.
Membro da Banca (UFCEG)

João Pessoa, Paraíba, Brasil

06 de Dezembro de 2021

©Tainá Nunes Oriente

Agradecimentos

A Deus, por me capacitar e carinhosamente me ensinar sobre propósitos.

À minha amada família, pais, tios, avós, madrinha e irmãos, por todo o apoio emocional e carinho sem medidas. Em especial, àquele que se tornou um comigo durante o período do mestrado, Ittalo Santos, por tamanho encorajamento a despeito de todos os empecilhos e frustrações por mim levantados. Meu pai, Ítalo, minha mãe, Osani, e meu irmão, Israel, foram e são fundamentais em minha trajetória.

Ao professor Carlos Danilo Regis, com quem pude aprender quando ainda era criança e tive o fortuito reencontro nas salas de aula da graduação e pós-graduação. Agradeço por todo o apoio, a paciência, a disposição e a orientação acadêmica e extra-acadêmica.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica (PPGEE) do IFPB por viabilizar minha formação, provendo os recursos necessários e se dispondo prontamente em dar suporte aos alunos sempre que preciso.

Aos colegas e amigos que dividiram o fardo torcendo junto comigo durante mais uma etapa da minha formação.

Resumo

A caracterização de sistemas de comunicação molecular (MC), em especial do corpo humano, junto às ferramentas computacionais, são recursos emergentes para o diagnóstico e o tratamento de doenças gestacionais. Durante o desenvolvimento de um feto, os processos biossinalizadores, intermediados principalmente pelos exossomos, desempenham um papel crucial. No Brasil, a epidemia do vírus Zika, que ocasionou complicações e desordens gestacionais, evidenciou que persiste uma lacuna no entendimento dos mecanismos envolvidos no processo de transmissão materno-fetal. Diante disso, este trabalho modela um sistema hemodinâmico de comunicação intercelular baseado na difusão de exossomos na corrente sanguínea de uma gestante. Foram mapeadas as significativas mudanças estruturais e fisiológicas que os sistemas cardiovascular e imunológico da gestante sofrem ao longo do período gestacional. O canal, o sistema cardiovascular, foi modelado baseando-se na teoria das linhas de transmissão, e varia conforme o momento da gestação. A propagação de partículas na rede arterial da gestante foi analisada em dois cenários: saudável e infeccioso; e se baseia na versão estocástica da equação de Smoluchowski. Os resultados obtidos destacam a contribuição das alterações hemodinâmicas características à gravidez para o sistema, levando a um aumento de até 0,6 dB no ganho do sinal recebido e uma redução de até 33,7% no atraso do sinal recebido, para o terceiro trimestre de gravidez em relação ao período pré-gravídico. No contexto infeccioso, ressalta-se o impacto da oscilação da produção de citocinas pró-inflamatórias (IFN- α) durante a gravidez. No período agudo da infecção, o ganho entre os sinais recebidos no primeiro e no segundo trimestre de gravidez chega a 2,27 dB e fica perceptível a influência do momento da infecção em relação à fase da gravidez na carga viral recebida pela placenta, constatando que o fim da gestação não é o momento de maior carga viral para o feto.

Palavras-chave: Comunicação Molecular (MC). Comunicação materno-placentária. Sistema hemodinâmico. Exossomos. Gravidez. Vírus Zika.

Abstract

The modelling of molecular communication (MC) systems, especially in the human body, along with computational tools, are emergent resources to the diagnosis and treatment of gestational diseases. During the development of a fetus, bio-signaling processes, mediated mainly by exosomes, play a crucial role. In Brazil, the Zika virus epidemic, that caused complications and gestational disorders, showed that there is still a gap in the understanding of the mechanisms involved in the process of maternal-fetal transmission. Therefore, this work models a hemodynamic system of intercellular communication based on the diffusion of exosomes in the bloodstream of a pregnant woman. Significant structural and physiological changes that the cardiovascular and immune systems of pregnant women undergo throughout the gestational period were mapped. The channel, the cardiovascular system, was modeled based on the theory of transmission lines, and varies according to the time of pregnancy. The propagation of particles in the arterial network of the pregnant woman was analyzed in two scenarios: healthy and infectious; and is based on the stochastic version of the Smoluchowski equation. The results obtained highlight the contribution of hemodynamic changes characteristic to pregnancy for the system, leading to an increase of up to 0.6 dB in the gain of the received signal and a reduction of up to 33.7% in its delay, for the third trimester of pregnancy in relation to the pre-pregnancy period. In the infectious context, the impact of the oscillation of the production of pro-inflammatory cytokines (IFN- α) during pregnancy is highlighted. In the acute period of infection, the gain between the signals received at the first and the second trimester of pregnancy reaches 2.27 dB and the influence of the time of infection in relation to the stage of pregnancy on the viral load received by the placenta is noticeable, noting that the end of pregnancy is not the time of highest viral load for the fetus.

Key words: Molecular Communication (MC). Maternal-Placental Communication. Hemodynamic system. Exosomes. Pregnancy. Zika virus.

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADE – Potencialização Dependente de Anticorpos; do inglês, *Antibody Dependent Enhancement*

BHE – Barreira Hematoencefálica

CV – Rede Cardiovascular

CGS – Sistema de unidades em Centímetro-Grama-Segundo

DDS – Sistemas de Entrega de Droga; do inglês, *Drug Delivery Systems*

DNA – Ácido Desoxirribonucleico; do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*

EV – Vacúolo Extracelular; do inglês, *Extracellular Vesicle*

FGR – Restrição do Crescimento Fetal; do inglês, *Foetal Growth Restriction*

FRET – Transferência de Energia por Ressonância Förster

HBC – Células de Hofbauer; do inglês, *Hofbauer Cells*

IFN – Interferon

IoBNT – Do inglês, *Internet of Bio-Nano Things*

LTC – Linfócito T Citotóxico

MC – Comunicação Molecular; do inglês, *Molecular Communication*

miRNA – microRNA ou micro ácido ribonucleico; do inglês, *micro Ribonucleic Acid*

PAMP – Padrão Molecular Associado ao Patógeno; do inglês, *Pathogen-Associated Molecular Pattern*

PI – Período de Incubação

PMBC – Células Mononucleares do Sangue Periférico; do inglês, *Peripheral Blood Mononuclear Cells*

RBC – Glóbulo Vermelho; do inglês, *Red Blood Cell*

SIMO – Do inglês, *Single Input Multiple Output*

SMPD3 – Esfingomielina Fosfodiesterase 3; do inglês, *Sphingomyelin Phosphodiesterase 3*

SVR – Resistência Vascular Sistêmica; do inglês, *Systemic Vascular Resistance*

TLR – do inglês, *Toll-Like Receptors*

VS – Volume Sistólico

Lista de Figuras

2.1	Esquema do sistema de comunicação materno-placentário de longa distância.	10
2.2	Modelagem do bloco aorta-iliaca interna do sistema arterial como uma rede de linhas de transmissão.	21
2.3	Esquema elétrico da modelagem da rede cardiovascular.	22
2.4	Os fluxos sanguíneos (a) calculado e (b) medido, para um ciclo cardíaco.	23
2.5	Espectro de linha do ciclo cardíaco.	23
2.6	Impedância harmônica na entrada de uma artéria pequena.	25
2.7	Esquema da árvore arterial grande e características físicas das artérias do trajeto coração-placenta.	26
2.8	Esquema elétrico de um segmento de artéria como uma linha de transmissão.	28
2.9	Representação do canal como um circuito de duas portas.	29
2.10	Esquema elétrico da rede arterial como uma linha de transmissão ramificada.	30
2.11	Fluxos na saída do arco aórtico.	31
3.1	Estágios de infecção considerados na análise.	33
3.2	Perfil de velocidade no interior de uma artéria l	34
3.3	Dispersão de um soluto em fluxo laminar.	35
3.4	Comparação das distribuições de probabilidade das concentrações das partículas obtidas na simulação estocástica e a partir da Equação 3.7.	37
3.5	Condições de fronteira para o sistema.	37
4.1	Atraso da primeira partícula a alcançar o local-alvo em diferentes estágios da gravidez.	42
4.2	Atraso das partículas no percurso coração-placenta em diferentes estágios da gravidez.	42
4.3	Ganho do sistema no percurso coração-placenta para cada período de gestação.	42
4.4	Progressão da concentração de moléculas na artéria ilíaca em cada período de gestação.	43
4.5	Dinâmica populacional durante uma infecção por vírus Zika para cada estágio de gravidez.	44
4.6	Taxa de variação r da população viral.	45

-
- 4.7 Recepção das partículas virais na placenta para cada período de gestação nos 3 estágios de infecção: (a) E1 - Início da infecção; (b) E2 - Momento de máxima carga viral; e (c) E3 - Atenuação de 80% da máxima carga viral. 46
- 4.8 Acúmulo de vírus na placenta ao fim de 24 horas para cada período de gestação nos 3 estágios de infecção: (a) E1 - Início; (b) E2 - Cume; e (c) E3 - Queda acentuada. 47

Lista de Tabelas

- 2.1 Mudanças hemodinâmicas em diferentes períodos de gestação. 13
- 2.2 Elementos da dinâmica populacional. 19
- 2.3 Elementos da dinâmica populacional determinados pela semana de gestação. 19

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Motivação	3
1.2	Estado da Arte	4
1.3	Objetivo Geral	6
1.3.1	Objetivos Específicos	6
1.4	Estrutura do Texto	7
2	Sistema de Comunicação Molecular Materno-Placentário Baseado na Difusão de Exossomos na Corrente Sanguínea	9
2.1	Fundamentos da Fisiologia da Comunicação Materno-Placentária	11
2.1.1	Exossomos	11
2.1.2	Período Gestacional	12
2.2	Proliferação do Vírus Zika na Gravidez	15
2.2.1	Dinâmica da Populacional Viral	17
2.3	Modelo do Sistema Cardiovascular Humano	20
2.3.1	Fluxo Cardíaco	22
2.3.2	Artérias Pequenas	24
2.3.3	Artérias Grandes	25
3	Simulador Computacional Estocástico da Propagação de Exossomos na Corrente Sanguínea	32
3.1	Entrada do Sistema Gravídico Viral	32
3.2	Modelo do Transporte Advectivo-Difusivo	33
3.2.1	Velocidade das Partículas	33
3.2.2	Equação de Smoluchowski	34
3.3	Movimento Browniano	36
3.4	Condições de Fronteira	37
3.5	Ganho do Sistema Gravídico	38

3.6	Atraso do Sistema Gravídico	38
3.7	Saída do Sistema Gravídico Viral	39
4	Resultados	41
5	Conclusão	49
6	Artigos Publicados	51
	Referências Bibliográficas	60

A nanotecnologia tem propiciado um novo conjunto de ferramentas para controlar entidades nas escalas atômicas e moleculares. Nesse contexto, a unidade funcional mais básica, uma nanomáquina, desempenha tarefas simples. Entretanto, uma vez integradas a uma nanorrede, as possibilidades são robustas. Comunicações entre as diferentes nanorredes existentes, bem como entre nanomáquinas e sistemas externos, caracterizam o paradigma da *Internet of Bio-Nano Things (IoBNT)* (Akyildiz *et al.*, 2012).

Vários componentes e processos têm sido estudados pela sua viabilidade em um sistema de comunicação molecular (MC; do inglês, *Molecular Communication*), motivados pela biocompatibilidade e pela eficiência energética que este oferece (Bilgin *et al.*, 2018). A caracterização de mecanismos de MC, a definição de modelos de canais moleculares e o desenvolvimento de arquiteturas e protocolos para nanorredes são novos desafios endereçados à comunidade acadêmica global, devido à abertura que oferecem a novas aplicações na nanomedicina, tais como o diagnóstico e monitoramento de doenças e sistemas de entrega de droga (DDS). O corpo humano possui e está sujeito à hospedagem de entidades integrantes de sistemas de comunicações moleculares, o que torna possível, no futuro, o uso de interfaces celulares de alta resolução minimamente invasivas (Sun, 2018).

A comunidade científica tem dispendido esforços para prover modelos matemáticos de propagação de moléculas no corpo humano, seja intra ou extracelular. A corrente sanguínea humana possui grande potencial para atuar como canal, sendo proposta pela primeira vez para transmissões a longas distâncias em Gine & Akyildiz (2009), no qual foi destacada a aptidão dos hormônios como moléculas de informação. É através da corrente sanguínea que sinalizações endócrinas são efetuadas, permitindo uma cooperação coordenada entre diferentes órgãos para a manutenção dos processos fisiológicos e o combate a doenças. Entretanto, ainda são poucos os esforços empregados na compreensão dos sistemas de comunicação molecular (MC; do inglês, *Molecular Communication*) quando eles se encontram acometidos por uma doença ou algum outro mecanismo que conduz a um comportamento anômalo (Akan *et al.*, 2017).

Durante uma gestação, informações bio-sinalizadoras recebem especial atenção. A fisiologia da mãe e do feto são reguladas a partir da comunicação materno-placentária, que coordena a adaptação do corpo da gestante à gravidez. Uma regulação inapropriada pode resultar em desordens, como complicações e anormalidades fetais. Dentre as complicações, encontram-se diabetes e hipertensão gestacionais, aborto espontâneo e restrição de crescimento intra-uterino, sendo uma das mais comuns a pré-eclampsia, que afeta de 3% a 5% das gravidezes e é uma das principais causas de mortalidade neonatal e materna (Yang *et al.*, 2020).

Em contrapartida à recorrência dessas desordens, suas patogêneses exatas não são plenamente compreendidas até o presente momento. Em 2000, enquanto se discutia a susceptibilidade de gestantes a edemas e hipertensão, Thornburg *et al.* (2000) se atentaram para o papel das moléculas de sinalização endoteliais, encaradas agora como peças-chave para essa compreensão. A interação do sistema materno com o sistema fetal atraiu ainda mais interesse durante a epidemia do vírus Zika no Brasil, cuja infecção em grávidas foi associada a casos de microcefalia (de Araújo *et al.*, 2018). Ainda que pouco compreendida, essa hipótese impactou a taxa de natalidade do país (Diaz-Quijano *et al.*, 2018), e motivou a investigação dos agentes intermediadores da comunicação materno-placentária.

Takahashi *et al.* (2017) afirmaram que, durante anos, estudos acerca de um tipo de vacúolo extracelular (EV; do inglês, *Extracellular Vesicle*), conhecido como exossomo, foram pouco motivados devido ao pressuposto de que sua atuação era restrita à excreção celular. Afirmaram ainda que evidências posteriores, entretanto, lançaram um novo olhar não apenas sobre a sua contribuição à homeostase celular¹, mas também sobre o seu papel no diagnóstico de fisiopatologias, como câncer, doenças autoimunes, viroses, Alzheimer e diabetes; e nas comunicações intercelulares, apresentando-os como responsáveis pela ativação de diversas vias de sinalização. Além de espelhar os componentes de sua célula doadora e o status de uma patologia, acredita-se que os exossomos tanto podem atuar potencializando uma replicação viral, criando uma via patológica, quanto a interrompendo ao acionar a resposta imune (Badierah *et al.*, 2020).

Paralelamente às novas descobertas acerca dos exossomos, cientistas avançaram nos estudos da relação entre um de seus principais conteúdos, os miRNAs, e os mecanismos inerentes à gravidez. Envolvidos em diversos processos, como as alterações hemodinâmicas, a fixação do embrião, a manutenção da fase lútea² e a supressão da resposta imunológica e de genes, os miRNAs estão sendo propostos como biomarcadores na evolução fisiopatológica da gravidez, enquanto os exossomos agora são vistos como essenciais ao estabelecimento e à manutenção da gravidez (Cretoiu *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços na identificação de exossomos e miRNAs específicos e suas associações com mecanismos e desordens gestacionais, os pesquisadores ainda se empenham para elucidar a natureza e

¹Manutenção da estabilidade do meio interno de um organismo.

²Última etapa do ciclo menstrual da mulher, que detém uma responsabilidade significativa: manter a gravidez.

os mecanismos pelos quais os exossomos mediam atividades de comunicação. Essa investigação ainda está em estágio inicial e permanece em estudo (Yang *et al.*, 2020). O preenchimento dessa lacuna pode ser auxiliado por simulações computacionais, capazes de descrever a distribuição espacial do sinal e quantificar a variabilidade da propagação do mesmo sob diversas condições, como doenças ou a progressão natural da gravidez, ao contrário de abordagens experimentais que, muitas vezes, são limitadas à observação do impacto total dessa propagação (Lallouette *et al.*, 2014).

O desenvolvimento de experimentos nos campos da medicina e da biotecnologia e de simulações computacionais levará a modelos preditivos de complicações gestacionais e de distúrbios no desenvolvimento fetal (Yang *et al.*, 2020), e ainda à formulação de sistemas de entrega de droga (DDS), em que nanomáquinas serão programadas para atuar no combate a doenças em um local-alvo, um dos grandes interesses do estudo das comunicações moleculares (Chahibi *et al.*, 2013).

1.1 – Motivação

Dada a variedade e a ocorrência de distúrbios e complicações gestacionais que afligem famílias ao redor do globo, existe uma demanda por estudos e modelagens que abordem os fatores e mecanismos envolvidos no desenvolvimento gestacional, em especial a interação do corpo materno com o corpo fetal, sob diferentes perspectivas.

A ascensão do estudo das comunicações moleculares unida às descobertas no campo da nanomedicina acerca dos exossomos e às intrigantes sequelas que afligiram e afligem recém-nascidos no Brasil em decorrência da infecção de gestantes pelo vírus Zika motivam a análise da comunicação materno-placentária, seja em condições normais, ao longo do período gestacional, ou em condições adversas, como na presença de um vírus. A abordagem computacional é uma ferramenta que deve ser explorada na tentativa de auxiliar a compreensão da patogênese e de possíveis tratamentos de distúrbios que podem acometer uma gestação.

Sendo assim, esse trabalho contribui com a investigação da comunicação materno-placentária e suas implicações, utilizando conceitos de sistemas de comunicação, de sinais e da física junto a ferramentas matemáticas e computacionais, fundamentando-se, é claro, na fisiologia da gestação e do sistema imunológico. Viabiliza-se assim, ainda que a partir de um modelo simplificado, uma discussão acerca das variáveis do sistema no contexto patológico ou não, abrangendo inclusive a questão do cenário mais crítico ao desenvolvimento do feto.

1.2 – Estado da Arte

O estudo do papel de moléculas sinalizadoras nos mecanismos envolvidos no período gestacional, como as alterações hemodinâmicas que o corpo humano experimenta e aspectos da comunicação materno-placentária, vem sendo alvo de pesquisas no intuito de elucidar a patogênese de desordens gravídicas (Yang *et al.*, 2020). Entretanto, Conrad (2010) investigou a sinalização responsável pela vasodilatação em grávidas apontando para o potencial de beneficiar também a comunidade não grávida com o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento e prevenção de doenças, incluindo o infarto.

Recentemente, os exossomos se tornaram alvo de diversas pesquisas que estudam novas técnicas de diagnóstico e tratamento de doenças (Camussi *et al.*, 2010; Yao *et al.*, 2018; Gao *et al.*, 2018; Qiao *et al.*, 2020), em especial no contexto da obstetrícia (Miura *et al.*, 2015; Cretoiu *et al.*, 2016; Dutta *et al.*, 2019). A sua habilidade natural de ultrapassar estruturas altamente seletivas, como a barreira hematoencefálica (BHE) e a barreira fetoplacentária, foi percebida como um potencial de atuação em sistemas de entrega de droga (DDS) (Veletić *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2016; Shi *et al.*, 2017). Por outro lado, essa habilidade corrobora com a hipótese de que os exossomos com cargas virais podem acessar locais com privilégio imunológico³.

Zhou *et al.* (2019) observaram que o vírus Zika usa exossomos como mediadores da transmissão viral entre neurônios ao notarem um aumento na produção de exossomos em células neuronais durante uma infecção. Foi percebido que o vírus induziu a expressão genética e a atividade do regulador da produção e liberação de exossomos, a molécula SMPD3, levantando a hipótese de causar morte neuronal severa, que pode resultar em manifestações neurológicas como a microcefalia. Como resultado, os autores sugeriram para tratamento o uso de inibidores de exossomos, como o GW4869, que reduziu significativamente a carga viral nos exossomos neuronais.

No campo da biologia, foram realizados estudos com o objetivo de relacionar um dos principais conteúdos dos exossomos, os miRNAs, com a pré-eclampsia (Dutta *et al.*, 2019), a hipertensão (Zhu *et al.*, 2009) e a diabetes (Gillet *et al.*, 2019) gestacionais, o parto pré-maturo (Gray *et al.*, 2017), a síndrome de Down (Zbucka-Kretowska *et al.*, 2019) e outras desordens fetais (Miura *et al.*, 2015; Gu *et al.*, 2019). Embora o sistema de comunicação materno-placentário baseado em moléculas sinalizadoras esteja se consolidando como peça-chave para a compreensão das patogêneses das mais diversas desordens, existem várias limitações nos resultados obtidos até então, e uma lacuna no entendimento dos mecanismos desse sistema permanece aberta.

³Locais do corpo humano capazes de tolerar antígenos sem provocar uma resposta inflamatória, como a placenta, os testículos e o sistema nervoso central.

Nos últimos anos, o estudo das MC, que se ocupa em descrever tais mecanismos a partir de modelos matemáticos e se apropria de conceitos de sistemas de comunicação para análise dos fenômenos, vem recebendo aceitação e sendo desenvolvido para as mais diversas aplicações, como na formulação de modelos de entrega de droga (DDS) (Chahibi *et al.*, 2013), de comunicação baseada em cadeias de DNA (Bilgin *et al.*, 2018) ou na análise do impacto de doenças neurodegenerativas (Barros *et al.*, 2018).

Os resultados de alguns experimentos permitiram relacionar a variação da concentração de exossomos no sangue materno periférico com complicações gestacionais, contribuindo para um diagnóstico precoce (Mitchell *et al.*, 2015). Miranda *et al.* (2018) descobriram que a proporção de exossomos oriundos da placenta é menor no plasma de gestantes que experimentam restrição do crescimento fetal (FGR), enquanto que Chiarello *et al.* (2018) relataram um aumento na concentração de vacúolos extracelulares (EV; do inglês, *Extracellular Vesicle*) em casos de pré-eclampsia. Entretanto, Sarker *et al.* (2014) observaram que, em uma gestante saudável, a concentração de exossomos também aumenta com a progressão da gravidez, mas com um comportamento menos acentuado. Há a necessidade, portanto, de quantificar a variabilidade da concentração em condições não patológicas, considerando todo o período de desenvolvimento gestacional.

Um modelo hemodinâmico de ganho do canal arterial para gestantes já foi proposto em Regis *et al.* (2018), no qual o fluxo sanguíneo foi observado para o período pré-gravídico e os dois primeiros trimestres de gravidez, demonstrando aumento do ganho com a progressão da gravidez. Entretanto, o transporte advectivo-difusivo de moléculas não foi analisado, sendo caracterizado apenas o meio de propagação do sistema.

O modelo de comunicação molecular mais estudado baseia-se no transporte por difusão (Barros *et al.*, 2017). Pierobon & Akyildiz (2010) apresentaram o primeiro modelo ponto-a-ponto de comunicação molecular desse tipo, no qual caracterizaram matematicamente cada elemento do sistema: o transmissor, o receptor e o canal molecular, analisando seu desempenho a partir do ganho normalizado e do atraso de grupo por canal. No contexto de comunicações mediadas por vacúolos extracelulares (EV), Veletić *et al.* (2019) propuseram um modelo analítico para um sistema de entrega de droga cerebral por meio da difusão de exossomos. Eles analisaram a concentração de exossomos no espaço extracelular cerebral e o desempenho deste canal para diferentes frequências.

Contudo, no cenário de propagação de moléculas na corrente sanguínea, a difusão está inserida no escoamento de um fluido, o sangue. Nesse sentido, Olufsen *et al.* (2000) construíram uma base matemática para a caracterização do sistema cardiovascular que veio a ser utilizada mais tarde por outros pesquisadores.

Com o crescente interesse em simulações computacionais que abranjam transmissões de longas distâncias no corpo humano, alguns pesquisadores têm se empenhado em descrever modelos advectivo-

difusivos de transporte de partículas na corrente sanguínea. Foi o caso de Sun (2018), que desenvolveu um modelo SIMO (do inglês, *Single Input Multiple Output*) para a rede arterial utilizando a equação de Hagen-Poiseuille para o cálculo da velocidade do sangue nas artérias e a equação de Langevin para combinar a componente estocástica da difusão com o movimento do sangue. Assim, ele analisou a capacidade do canal sanguíneo e simulou a propagação de moléculas sinalizadoras nesse canal.

Lin (2020), baseando-se na solução de Fokker-Planck, observou o movimento estocástico de partículas na corrente sanguínea de um indivíduo com câncer, considerando os mecanismos intravasculares envolvidos. Assim como Chahibi *et al.* (2013), que numa abordagem de DDS, utilizaram um paralelo entre a teoria de linhas de transmissão e a equação de Navier-Stokes para caracterizar a rede arterial e, em seguida, modelaram as funções de transferência de cada artéria, a partir das leis de Fick para difusão.

A investigação desse campo ainda se encontra em estágio inicial, se restringindo a oferecer modelos simplificados como ferramentas para auxiliar a compreensão dos mecanismos que regem a propagação de partículas na corrente sanguínea. Os cenários de aplicação podem ser dos mais diversos, sejam doenças como câncer e doenças cardiovasculares ou processos como a gravidez, objeto de estudo do presente trabalho.

1.3 – Objetivo Geral

O objetivo desse trabalho é desenvolver um algoritmo que descreva um sistema hemodinâmico de comunicação intercelular baseado na difusão de partículas (exossomos) na corrente sanguínea, e então analisar, a partir de métricas de comunicação, os efeitos de alterações no canal, resultantes do desenvolvimento gestacional; e de alterações na entrada do sistema, resultantes de uma proliferação do vírus Zika.

1.3.1 – Objetivos Específicos

- ▣ Descrever modelagens matemáticas da rede cardiovascular (CV);
- ▣ Investigar os tipos de transporte aos quais partículas suspensas na corrente sanguínea estão sujeitas e definir simplificações para o sistema;
- ▣ Apontar as alterações hemodinâmicas sofridas no período gestacional e incorporá-las ao modelo;
- ▣ Abordar modelos de interações intravasculares;
- ▣ Implementar uma simulação estocástica da propagação de exossomos desde o coração à placenta;

- ▄▶ Avaliar as variações no sistema de comunicação molecular para diferentes semanas de gravidez, com base em seu ganho e atraso;
- ▄▶ Modelar a dinâmica populacional de exossomos carregados de partículas do vírus Zika na gravidez, incorporá-la ao sistema e avaliar o sinal recebido na placenta em diferentes estágios de gestação.
- ▄▶ Fomentar a investigação de processos de sinalização biológicos a partir de uma abordagem computacional, se apropriando da modelagem matemática, da teoria da informação e de outros recursos da engenharia.

1.4 – Estrutura do Texto

Esta dissertação de mestrado está organizada em seis capítulos que compreendem a teoria associada ao objeto de estudo da pesquisa, assim como a metodologia empregada e as discussões acerca dos resultados obtidos no trabalho.

No Capítulo 2, são apresentados o sistema de comunicação molecular abordado e os conceitos fisiológicos envolvidos tanto na dinâmica da sinalização de exossomos na comunicação materno-placentária quanto em um processo de infecção por vírus Zika em grávidas, bem como as alterações hemodinâmicas inerentes à gravidez de forma quantificada. Um modelo de dinâmica populacional do sistema vírus-hospedeiro é apresentado e discutido. A modelagem matemática do sistema cardiovascular é descrita em detalhes, compreendendo a saída cardíaca, as artérias consideradas grandes e as artérias ditas pequenas. Ele apresenta, ao fim, os fluxos sanguíneos em uma artéria qualquer do trajeto coração-placenta para cada semana de gravidez considerada, fazendo uma comparação com dados experimentais.

O Capítulo 3 aborda a descrição dos fenômenos de transporte envolvidos na propagação de exossomos no interior das artérias. Estes servem como base para o desenvolvimento do simulador computacional, utilizado para analisar a distribuição espaço-temporal do sinal em cada estágio gravídico e em cada fase de infecção. Ao fim, para validar a metodologia empregada, é feita uma comparação entre a distribuição espacial das partículas segundo a solução analítica da equação de Smoluchowski e a solução estocástica, utilizada no simulador. Também são apresentados os cálculos para as métricas utilizadas na análise dos resultados.

O Capítulo 4 contém duas análises do sistema. Primeiro, um cenário saudável apresenta o entendimento da influência das alterações hemodinâmicas da gravidez no canal e permite a observação do desempenho do sistema de comunicação ao fim das considerações quanto aos fenômenos intravasculares envolvidos no transporte das partículas. Em seguida, apresenta-se os sinais recebidos pela placenta no início, meio e fim de uma infecção pelo vírus Zika para cada estágio de gestação, a fim de investigar a

existência de diferentes níveis de criticidade da doença para o feto a partir do momento de infecção em relação ao trimestre de gravidez.

Por fim, se encontram o Capítulo 5, com as conclusões da pesquisa, e o Capítulo 6, com o artigo referente ao trabalho publicado até então.

Sistema de Comunicação Molecular Materno-Placentário Baseado na Difusão de Exossomos na Corrente Sanguínea

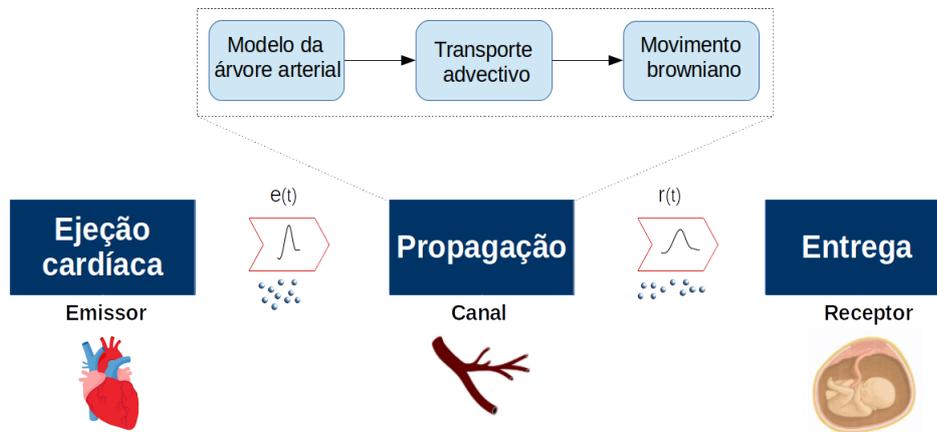
Sistemas de comunicação molecular (MC) são novos paradigmas de comunicação bioinspirados que se apropriam de arquiteturas e conceitos de sistemas de comunicação tradicionais para modelar e analisar fenômenos biológicos. Vários componentes e processos têm sido estudados pela sua viabilidade em um sistema MC, como por exemplo: sistemas baseados em difusão (Pierobon & Akyildiz, 2014), bactérias (Balasubramaniam & Lio, 2013), Transferência de Energia por Ressonância Förster - FRET (Kuscu & Akan, 2012), íons de Cálcio Ca^{2+} (Barros *et al.*, 2015) e comunicações neuronais (Malak & Akan, 2013).

As comunicações intercelulares envolvidas no sistema de comunicação materno-placentário podem se dar em curtas ou longas distâncias, sendo o segundo caso o interesse desse trabalho, em que a troca de informações se dá a partir da difusão de exossomos na corrente sanguínea. Como as moléculas podem se originar de diferentes localidades do corpo e a rede venosa redireciona o sangue dos tecidos para o coração, este é considerado o emissor do sistema de comunicação modelado. O modelo de arquitetura para MC utilizado no presente trabalho consiste então em quatro componentes básicos: um emissor (coração), moléculas de informação (exossomos, carregados ou não de vírus), o canal por meio do qual as moléculas se propagam (rede arterial) e um local-alvo (placenta) que recebe a informação enviada, como apresentado na Figura 2.1.

O sinal, ou seja, o volume de informação que sai do emissor na ejeção cardíaca, e o canal (árvore arterial) sofrem variações devido às alterações hemodinâmicas características de cada semana de gestação, descritas na Seção 2.1.2. Estando ainda a gestante acometida por uma virose, há uma variação na concentração de exossomos carregados de partículas virais no sangue conforme a progressão da infecção. Sendo assim, o sinal de entrada do sistema também depende do estágio em que a viremia se encontra.

Ao pulsar, o coração injeta um volume de sangue na árvore arterial, chamado Volume Sistólico (VS), com fluxo $q_{in}(t)$. O VS possui partículas suspensas, entre as quais estão os exossomos que são

Figura 2.1 – Esquema do sistema de comunicação materno-placentário de longa distância.



Fonte: Elaborada pela autora.

injetados no sistema a uma taxa de entrada $e(t)$, representada como um impulso no espaço e no tempo de amplitude n_0 , centrado no início do arco aórtico, como na Equação 2.1 (Chahibi *et al.*, 2013),

$$e(t) = n_0 \cdot \delta(z, t). \quad (2.1)$$

As moléculas de informação se propagam através dos vasos sanguíneos segundo a superposição de dois fenômenos físicos: o escoamento do sangue, que define um transporte advectivo, e a difusão, que se dá em um movimento browniano (ou aleatório) (Dill & Bromberg, 2011). O transporte advectivo depende de características da árvore arterial, que por sua vez se adapta aos estágios da gestação. Já o transporte difusivo é definido pelas características da partícula difusora e do fluido em que se propaga.

Com a caracterização do canal, é possível, a partir de uma taxa de emissão $e(t)$, obter uma taxa de recepção $r(t)$, no local-alvo, e analisar os efeitos das modificações do canal na propagação e recepção das partículas injetadas no sistema de comunicação.

Na Seção 2.1 são apresentados alguns conceitos biológicos acerca da comunicação materno-placentária, que justificam a abordagem da presente pesquisa. Além disso, são apresentadas algumas informações sobre o período gestacional e sobre a viremia do vírus Zika, bem como suas influências no processo de sinalização.

2.1 – Fundamentos da Fisiologia da Comunicação Materno-Placentária

A comunicação materno-placentária resulta da troca de informações por meio de um transporte bidirecional a partir de uma variedade de fatores, incluindo hormônios e vacúolos extracelulares (EV), como exossomos, entre a gestante e o feto ao longo da gravidez. As interfaces entre essas duas partes variam com a progressão dos processos de fixação do embrião no endométrio, invasão dos trofoblastos para geração da comunicação uteroplacentária e formação dos vasos coriônicos fetais (Chiarello *et al.*, 2018). Como o presente trabalho tem o objetivo de analisar o impacto da progressão da gravidez na propagação dos exossomos, a recepção do sinal foi simplificada ao se definir como local-alvo o fim da rede arterial grande materna, que se trata do primeiro conjunto de artérias que o sangue percorre ao partir do coração.

Cada estágio do desenvolvimento gestacional é marcado por eventos como imunomodulação, proliferação, invasão, migração e diferenciação, entre outros, que requerem uma sinalização mediada por EV. Portanto, os exossomos atuam como moduladores-chave em processos cruciais na gravidez, como as adaptações celulares às mudanças fisiológicas subjacentes à gestação (Chiarello *et al.*, 2018). Por outro lado, essas pequenas vesículas também podem ser responsáveis por processos indesejados, como proliferações virais que atingem o feto.

Nesse último caso, conhecido como transmissão perinatal, a informação transmitida é o material genético do vírus e os papéis de emissor e de receptor intercambiam entre gestante e feto. Alguns vírus em particular atraem mais atenção quanto a essas ocorrências. É o caso do HIV e do vírus Zika.

2.1.1 – Exossomos

Vesículas extracelulares (EVs) são partículas encapsuladas por uma membrana que são liberadas por células eucarióticas e procarióticas no ambiente extracelular. Dependendo da origem, tamanho e composição, as EVs são divididas em classes, sendo uma delas os exossomos (Badierah *et al.*, 2020). Os exossomos são nanovesículas extracelulares (30–100nm) que são lançadas por diferentes tipos celulares como plaquetas, monócitos, mastócitos, células endoteliais, fibroblastos e células-tronco. Estas podem permanecer no espaço extracelular próximo ao local de origem ou entrar em fluidos biológicos e alcançar locais distantes (Camussi *et al.*, 2010).

Estando vastamente presentes em diversos fluidos naturais do corpo humano, como o sangue periférico, o líquido amniótico e o leite materno, os exossomos podem ser detectados no sangue materno ainda no primeiro trimestre de uma gravidez normal. Eles possuem uma membrana lipídica de duas

camadas que previnem sua degradação por enzimas dos fluidos corporais, e armazenam seletivamente um grande número de moléculas biologicamente ativas, como nucleotídeos (incluindo miRNAs, RNAs e DNAs), proteínas e lipídios provenientes de células doadoras (Yang *et al.*, 2020).

Atualmente, os exossomos são reconhecidos como parte integral do microambiente intercelular e podem atuar como reguladores da comunicação ponto-a-ponto. Esse conceito se baseia na observação de que os exossomos emitidos por uma dada célula podem interagir com ligantes receptores específicos de outras células, levando a um estímulo de células-alvo direto ou por transferência de receptores de superfície. Isso implica dizer que exossomos interagem apenas com células-alvo que as reconhecem e não com qualquer célula presente no microambiente (Camussi *et al.*, 2010). Por meio dessa interação, eles modulam uma variedade de mecanismos celulares, incluindo a proliferação e a diferenciação celulares, a regeneração de tecidos, e a formação, a implantação e o desenvolvimento de um embrião (Yang *et al.*, 2020).

Entretanto, estando o corpo acometido por alguma patologia, como o câncer, pode ocorrer o surgimento de exossomos contendo cargas específicas da doença, utilizados na proliferação desta. Os vírus, especificamente, demonstram uma complexa capacidade de se apropriar do sistema da célula hospedeira responsável pela biogênese de exossomos, utilizando-o para promover o encapsulamento de seus capsídeos e para regular a produção e secreção de novos vírus (Badierah *et al.*, 2020). Essa estratégia é conhecida como Cavalo de Troia, e é uma hipótese presente nos estudos de viroses como Ebola (Pleet *et al.*, 2019), Zika (Huang *et al.*, 2018) e Covid-19 (Hassanpour *et al.*, 2020).

2.1.2 – Período Gestacional

A gravidez é um processo dinâmico associado a significantes mudanças fisiológicas no sistema cardiovascular. Essas mudanças são mecanismos aos quais o corpo se adapta para atender as novas demandas metabólicas da gestante e do feto e para garantir circulação uteroplacentária para o crescimento e desenvolvimento fetal (Sanghavi & Rutherford, 2014). Tais alterações redefinem a rede arterial e, portanto, o canal do sistema de comunicação molecular, influenciando a propagação das moléculas.

Nesse período, ocorre hipervolemia, aumentando o volume sistólico secundário, o que proporciona uma maior perfusão em alguns órgãos. Primariamente, se faz necessário um maior aporte sanguíneo à região pélvica, para o pleno desenvolvimento do feto (Thornburg *et al.*, 2000). Em segundo plano, outros órgãos se expandem ou têm suas atividades intensificadas, como os rins, a pele, os intestinos e algumas glândulas. Além disso, o aumento do volume sanguíneo prepara a gestante para a perda sanguínea do momento do parto, iniciando-se no trabalho de parto o retorno do sangue do útero à circulação sistêmica. Esse aumento é responsável pelo maior fluxo cardíaco no início da gravidez,

que continua a se intensificar até o fim do segundo trimestre, quando ainda não há consenso sobre a continuação do seu comportamento (Chiarello *et al.*, 2018).

Não apenas o volume sanguíneo é alterado, como a frequência cardíaca. Ela pode aumentar de 10 a 15 bpm durante a gestação, atingindo seu pico somente no terceiro trimestre, enquanto acredita-se que a pressão arterial pode se manter ou cair. O aumento do débito cardíaco não acompanhado pelo aumento da pressão arterial indica diminuição da Resistência Vascular Sistêmica (SVR), cujas principais razões são o rico leito vascular uteroplacentário e o predomínio do sistema vasodilatador sobre o sistema vasoconstritor (Picon & de Sá, 2005).

A partir da quinta semana, ocorre uma vasodilatação sistêmica. Ainda no primeiro trimestre, a queda da Resistência Vascular Periférica é mais abrupta, atingindo um vale no meio do segundo trimestre, a partir do qual se estende um platô ou um leve aumento até o fim da gestação. Além da vasodilatação, a *compliance* (distensibilidade) das artérias é alterada, sendo também responsável pelas alterações na resistência da rede (Sanghavi & Rutherford, 2014).

As alterações hemodinâmicas são progressivas nos dois primeiros períodos, até a estrutura placentária atingir seu pleno desenvolvimento. Já no último, com o envelhecimento da placenta, há interrupção de parte da sua circulação, fazendo com que a SVR volte a aumentar (Thornburg *et al.*, 2000). A Tabela 2.1 mostra de forma quantificada as alterações hemodinâmicas consideradas no presente trabalho.

Tabela 2.1 – Mudanças hemodinâmicas em diferentes períodos de gestação.

	Pré-gravidez	8 semanas	16 semanas	24 semanas
Frequência (<i>bpm</i>)	65.00	68.00	72.00	73.00
q_{in} (cm^3/s)	70.00	86.67	98.33	95.00
SVR ($d.s/cm^5$)	1376.00	969.00	926.00	930.00

Fonte: Regis *et al.* (2018).

Além do sistema cardiovascular, durante uma gravidez o sistema imune feminino por completo sofre alterações significativas, tanto o sistema imune específico, que se desenvolve a partir do contato com agentes infecciosos ao longo da vida, quanto o sistema imune inato, que é a primeira linha de defesa do organismo. Diversos estudos observaram mudanças na circulação periférica de grávidas graças ao contato que as células imunológicas da gestante têm com a placenta. Em especial, foi observada uma monocitose, ou seja, uma elevação na quantidade de monócitos circulantes no sangue. Isso porque os monócitos são um grupo de células do sistema imunológico que ajudam na prevenção da rejeição do corpo da mulher ao feto, semelhantemente ao risco que ocorre durante a adaptação a um transplante (Faas *et al.*, 2014).

Esse evento foi observado por alguns estudos, como o de Abu-Raya *et al.* (2020) que atribuiu o aumento total da quantidade de monócitos principalmente aos altos níveis de monócitos intermediários que encontrou em mulheres grávidas, desde o primeiro trimestre de gravidez, e também observou uma intensificação na atividade monocítica. Além da influência hormonal, esse estudo levanta a hipótese da influência de moléculas secretadas pela placenta nessa atividade, como vesículas extracelulares (EV) que induzem a maturação e ativação de monócitos.

Enquanto isso, Pflitsch *et al.* (2020) quantificaram o aumento de monócitos para cada estágio de gestação, e confirmaram observações feitas por estudos prévios que apontaram uma alteração na distribuição da população de monócitos, aumentando a proporção de monócitos intermediários. Koldehoff *et al.* (2013), que também já havia apontado a diferença entre a concentração de monócitos no sangue de uma mulher grávida em seu primeiro trimestre em comparação a mulheres não grávidas na mesma faixa etária, destacou o aumento da proporção entre monócitos e linfócitos.

Outros estudos apontaram uma modulação¹ na população de linfócitos durante a gravidez (Chandra *et al.*, 2012), inclusive mensurando as alterações observadas (Kühnert *et al.*, 1998). Nesse último, foi percebida uma redução progressiva na população dessas células imunes, sendo a alteração na proporção entre linfócitos B e linfócitos T estatisticamente irrelevante.

Além das alterações observadas nas populações das células do sistema imunológico, foi identificado que há uma influência da gravidez nos mecanismos inerentes a uma infecção por vírus. Foo *et al.* (2017), por exemplo, abordaram como a gravidez pode impactar o tropismo viral² das células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), como os monócitos e linfócitos. A partir de experimentos *in vitro*, concluíram que a infecção de PMBCs de mulheres que se encontravam no primeiro trimestre de gestação resultou em uma carga viral maior do que a encontrada no experimento utilizando PMBCs de mulheres em gravidez mais avançada.

A potencialização da replicação viral no início da gravidez pode estar correlacionada com alterações imunológicas no interior dos monócitos, e em última instância é possível que resulte na ocorrência de anomalias fetais mais severas. Assim, uma redução na expressão de genes antivirais junto ao aumento de citocinas imunossupressoras caracterizariam uma maior susceptibilidade do organismo da mãe, e consequentemente do bebê, à doença. Os genes antivirais citados por Foo *et al.* (2017) são estimulados por uma proteína interferon (IFN), isto é, uma citocina pró-inflamatória que modula a resposta imunológica e a replicação celular a partir da sinalização celular.

Em especial, o IFN- α , pertencente ao grupo de interferons do tipo I, que contribui para a primeira linha de defesa antiviral (Fox *et al.*, 2020). Uma vez que o organismo é acometido de uma infecção,

¹Regulação quantitativa ou qualitativa de um grupo biológico em resposta a mudanças nas condições ambientais ou como resultado de um outro processo biológico.

²Capacidade de um vírus infectar especificamente determinadas células de um organismo vivo e não outras, determinada pela presença ou não de receptores específicos na superfície das células.

receptores TLR (do inglês, Toll-Like Receptors) reconhecem o padrão molecular associado ao patógeno (PAMP) e estimulam a produção de interferons (IFNs) por meio de uma comunicação *broadcast*. No caso do vírus Zika, os receptores TLR7/8 identificam o ácido nucleico viral e induzem a produção de IFN- α . Essa ativação da imunidade inata é essencial para desencadear os processos de combate ao antígeno específico. Entretanto, Ziegler *et al.* (2018) observaram diferentes concentrações de IFN- α para um mesmo estímulo dos receptores TLR7/8 entre mulheres grávidas e não-grávidas, e ainda entre diferentes trimestres de gravidez. Os pesquisadores constataram uma queda na produção do interferon no início da gravidez, seguindo de um aumento conforme esta progredia. Tais mudanças foram atribuídas a mudanças hormonais relacionadas à gravidez e às mudanças nas subpopulações de monócitos citadas anteriormente, e podem indicar uma maior vulnerabilidade da gestante e do feto à doença a depender do estágio de gravidez em que se encontram.

As informações advindas de estudos da fisiologia do sistema imune na gravidez expandem a compreensão do objeto de estudo e auxiliam na formulação de um modelo de dinâmica populacional de um vírus no decurso de uma gestação. Na seção seguinte são trazidas mais informações sobre a infecção pelo vírus Zika em particular e, a partir dos dados dos estudos expostos até então, é apresentada a modulação das populações do sistema vírus-hospedeiro, na qual se baseiam as entradas do sistema de comunicação materno-placentário via corrente sanguínea em um estado de infecção.

2.2 – Proliferação do Vírus Zika na Gravidez

O vírus Zika é um arbovírus, ou seja, é transmitido primordialmente a partir da picada de um inseto, o mosquito *Aedes aegypti*. Ocasionalmente, há transmissão por transfusão de sangue, ou ainda, transmissão sexual ou materno-fetal. Os dois últimos são consequências da capacidade do vírus de alcançar locais imunologicamente privilegiados, violando as barreiras hemato-testicular e placentária (Noronha *et al.*, 2016), sendo o último caso o de maior interesse no âmbito desse estudo.

Considerado um vírus atraído pelo sistema nervoso, chamado neurotrópico, o Zika procura as células-tronco neurais para se alojar e se replicar, apresentando risco superior a outras arboviroses para o desenvolvimento de complicações neurológicas, como encefalite e síndrome de Guillain Barré para os adultos e microcefalia para fetos (Noronha *et al.*, 2016). Nico *et al.* (2018) afirmam que ao reagirem ao vírus, os anticorpos acabam mirando também em um componente presente nas membranas das células nervosas, conhecida como gangliosídeo GD3, o que explicaria as complicações neurológicas.

Estudos apontam para uma viremia (período de presença de partículas de vírus no sangue) persistente em casos de transmissão materno-fetal (Suy *et al.*, 2016) ou de complicações neurológicas (Gonzalez-Escobar *et al.*, 2018). O primeiro estudo sugere a justificativa da atuação

da placenta como reservatório, em que o vírus se mantém replicando no feto ou na própria placenta. Já o segundo, aposta em um mecanismo conhecido como Potencialização Dependente de Anticorpos (ADE; do inglês, *anti body-dependent enhancement*), no qual anticorpos produzidos em uma infecção anterior de flavivírus não atuam eficientemente contra a infecção atual, servindo de hospedeiros para replicação. Apesar de estudos sugerirem a ADE a partir de experimentos *in vitro* ou em ratos (Kawiecki & Christofferson, 2016), Terzian *et al.* (2017) mostram dados antagônicos em um estudo com humanos.

Bhatnagar *et al.* (2017) confirmam o neurotropismo do vírus e sua persistência em tecidos do cérebro e da placenta, realçando a permissividade dos macrófagos placentários (células de Hofbauer - HBC's) ao Zika. Como consequências destacam aborto, morte intrauterina e microcefalia fatal ou não, com danos maiores para um início de sintomas no primeiro trimestre de gravidez. Um estudo a respeito do SARS-CoV-2 também apontou para uma carga viral muito maior na amostra placentária do que em qualquer outra amostra obtida, como no sangue materno ou no sangue do recém-nascido (Vivanti *et al.*, 2020).

Comumente, entretanto, a Zika é assintomática ou branda, apresentando sintomas por cerca de 2 a 7 dias e cura espontânea em torno de 10 dias. Fourié *et al.* (2018) apresentam um Período de Incubação (PI) médio, ou seja, o tempo decorrido entre a aquisição do vírus e o início dos sintomas em humanos, de 6 dias ($\sigma = 2$ dias) e mediana de 6,8 dias e sugeriram que em mulheres o PI é maior, com mediana de 8 dias. O período de viremia nos piores casos costuma ser de cerca de 41 dias segundo os dados apresentados por Paz-Bailey *et al.* (2019). Já no caso de viremia persistente, apresentado por Suy *et al.* (2016), o período ultrapassou 100 dias.

A identificação das células-alvo para replicação do vírus da Zika não se encontra bem resolvida na comunidade científica. Ainda assim, pesquisas apontam os monócitos CD14+CD16+ como os principais alvos da infecção pelo vírus no sangue (Michlmayr *et al.*, 2017). Monócitos são leucócitos que, partindo da medula óssea, percorrem o sangue por poucos dias inspecionando ocorrências de invasão microbiana até que migram para tecidos, quando diferenciam-se em macrófagos, fagocitando vírus, bactérias, células mortas, e outros corpos estranhos aos tecidos. Esse apontamento, portanto, está em consonância com a hipótese do mecanismo conhecido como Cavalos de Troia.

Os monócitos se subdividem em três categorias: os monócitos clássicos (CD14+), que predominam em número; os intermediários (CD14+CD16+) e os não clássicos (CD14-CD16+). Apesar do estabelecimento dessa divisão, ainda não está claro que funções cada subgrupo desempenha e como se dá a dinâmica entre eles. Nesse mesmo sentido, em investigações da infecção por Zika, trabalhos obtiveram conclusões distintas a respeito do papel de cada categoria durante a infecção e na resposta imunológica. Por outro lado, os resultados de ambos carregam uma semelhança: essa infecção viral leva

ao aumento da população de monócitos que expressam o receptor CD16, sejam monócitos intermediários ou não clássicos (Jurado & Iwasaki, 2017).

2.2.1 – Dinâmica da Populacional Viral

O processo de difusão de um vírus em um hospedeiro envolve processos de replicação e morte. O termo morte pode não ser aplicável para vírus já que há controvérsias quanto à sua classificação como ser vivo, demonstrando características que o enquadrariam como tal apenas enquanto hospedados em uma célula. Esses processos são modelados como incrementos (ou decrementos) de componentes de fluxos. Para uma população $p(t)$, a dinâmica populacional é proporcional ao total de indivíduos (Dill & Bromberg, 2011)

$$\frac{dp(t)}{dt} = rp(t), \quad (2.2)$$

em que r é uma taxa de variação que considera a replicação do vírus e as respostas do sistema imunológico, que suprime a replicação eliminando células infectadas, por exemplo. Resolvendo a Equação 2.2, tem-se que

$$p(t) = p_0 e^{rt}, \quad (2.3)$$

em que $p_0 = p(0)$. Percebe-se então que a população decai exponencialmente para $r < 0$ e cresce exponencialmente para $r > 0$.

Para a estimação da taxa de crescimento da população viral, Nuraini *et al* (2009) propõe uma generalização dos modelos de resposta dos Linfócito T citotóxico (LTC) autorreguladores, de resposta LTC do tipo predador-presa e da resposta imune linear. Baseando-se nesse trabalho, foram feitas as seguintes considerações:

- ▣ Tem como $t = 0$ o início da viremia, que é a presença de vírus no sangue tornando a virose detectável e propagável. Geralmente, se inicia de 2 a 3 dias antes da manifestação dos sintomas;
- ▣ Assume-se apenas um sorótipo de vírus. Para o caso da Zika, em que é conhecido apenas um sorótipo, significa dizer que não há contaminação simultânea de outros vírus;
- ▣ O vírus infecta monócitos da corrente sanguínea. Especificamente os monócitos CD14+CD16+ no caso da Zika.

Geralmente, ao atingir uma certa quantidade de indivíduos, a população começa a decrescer devido à competição ou superpopulação. Analogamente, há um estímulo da produção de células imunológicas com o aumento de células infectadas, que é proporcional à densidade de monócitos

infectados a uma taxa c , assim como aos contatos com células infectadas a uma taxa d . É esse mecanismo que leva o processo infeccioso à cura espontânea, que no caso da Zika se dá em aproximadamente 10 dias após o início da manifestação dos sintomas, como citado anteriormente. As taxas c e d são portanto cruciais para a determinação do ritmo de atenuação da carga viral.

Como abordado na Seção 2.1.2, há indícios de que durante o período gestacional ocorre uma modulação na concentração da citocina chave ao processo de estímulo da resposta imunológica, o IFN- α . Desse modo, cabe ao modelo gravídico de infecção por vírus Zika diferentes valores de c e de d para cada trimestre de gravidez. Nesse caso, foi considerada uma relação linear entre a oscilação da concentração de interferon IFN- α com a progressão da gravidez e o estímulo da produção de linfócitos e , assim, para o período pré-gravídico foram empregados os valores sugeridos em Nuraini *et al.* (2009) e para o período gestacional incorporou-se os números observados em Ziegler *et al.* (2018). Esses valores são apresentados nas Tabelas 2.2 e 2.3.

De semelhante modo, a modulação nas populações de monócitos e de linfócitos constatada pelos estudos previamente citados deve ser agregada ao modelo. Uma vez que as populações dessas células variam para cada trimestre em um cenário saudável, assume-se que a produção destas varia na mesma proporção. Assim, baseando-se nas observações de Pflitsch *et al.* (2020), a taxa de produção de monócitos μ cresceu 96%, 142,5% e 263% nos primeiro, segundo e terceiro trimestres de gravidez, respectivamente; e, baseando-se nos dados de Kühnert *et al.* (1998), a taxa de produção de linfócitos T η decresceu 19%, 36% e 43% no mesmo período.

A Tabela 2.2 apresenta os elementos que compõem o sistema da dinâmica populacional vírus-hospedeiro durante uma infecção por vírus. Para os elementos do sistema que variam de acordo com a progressão da gestação, a Tabela 2.3 apresenta detalhes sobre seus valores para os períodos T0 (pré-gravidez), T1 (1º trimestre), T2 (2º trimestre) e T3 (3º trimestre).

As populações envolvidas no sistema são os monócitos susceptíveis a uma contaminação $s(t)$, os já infectados $i(t)$, as partículas de vírus $v(t)$ e as células de defesa $z(t)$ presentes em $1\mu L$ de sangue no instante t , medido em dias. A produção de novos monócitos pela medula óssea é considerada a uma taxa μ e sua expectativa de vida é de $1/\alpha$.

A conversão de monócitos susceptíveis para monócitos infectados depende de uma taxa de invasão bem sucedida a por unidade de tempo e das populações $s(t)$ e $v(t)$. É estimado que um monócito permaneça infectado por um período $1/\beta$ e que, uma vez infectados, os monócitos são eliminados pelo sistema imunológico a uma taxa ν .

Tanto a produção quanto a "morte" de partículas virais são consideradas constantes, a taxas k e γ , respectivamente. Por fim, assume-se que a produção de células imunológicas se dá a uma taxa η e

Tabela 2.2 – Elementos da dinâmica populacional.

Elemento	Descrição	Valor
$s(t)$	Quantidade de monócitos susceptíveis em 1 μL de sangue no instante t	*
$i(t)$	Quantidade de monócitos infectados em 1 μL de sangue no instante t	$i(0) = 10$
$v(t)$	Quantidade de partículas de vírus em 1 μL de sangue no instante t	$v(0) = 165$
$z(t)$	Quantidade de linfócitos T em 1 μL de sangue no instante t	*
μ	Taxa de produção de monócitos	*
$1/\alpha$	Período de vida de monócito	1/3
a	Taxa de invasão de monócito bem-sucedida	0,003
ν	Taxa de eliminação de monócitos infectados	0,001
$1/\beta$	Período de infecção de monócito	1/0,5
κ	Taxa de multiplicação do vírus	20
γ	Taxa de liberação de vírus	0,8
η	Taxa de produção de linfócitos-T	*
$1/\delta$	Período de vida de linfócito-T	1/365
c	Estímulo de η pela densidade de I	*
d	Estímulo de η pelo contato com I	*

* Valores que variam com a progressão da gravidez são apresentados em detalhes na Tabela 2.3

Tabela 2.3 – Elementos da dinâmica populacional determinados pela semana de gestação.

Elemento	T0	T1	T2	T3
$s(0)$	250	490	606	908
$z(0)$	2000	1620	1280	1140
μ	80	156,80	194	290,40
η	0,2650	0,2146	0,1696	0,1510
c	0,0100	0,0060	0,0056	0,0107
d	0,0300	0,0179	0,0168	0,0321

que elas possuem uma expectativa de vida de $1/\delta$. Dessa forma, o sistema de equações 2.4 representa a dinâmica populacional,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds(t)}{dt} = \mu - as(t) - as(t)v(t) \\ \frac{di(t)}{dt} = as(t)v(t) - \beta_1 i(t) - \nu i(t)z(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} = \kappa i(t) - \gamma v(t) - as(t)v(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = c_1 i(t) + di(t)z(t) - \delta z(t) \end{array} \right. , \quad (2.4)$$

com $c_1 = c + \frac{d\eta}{\delta}$, $\beta_1 = \beta + \frac{\eta\nu}{\delta}$ e $z = z - \frac{\eta}{\delta}$.

Para a resolução numérica do sistema não-linear de equações diferenciais ordinárias não-homogêneas, foi adotado o método de Runge-Kutta de 4ª ordem, descrito na Equação 2.5, com $h = 0,01$.

$$p(n+1) = p(n) + \frac{h}{6} [p'_1(n) + 2p'_2(n) + 2p'_3(n) + p'_4(n)], \quad (2.5)$$

em que $D = \{s, i, v, z\}$ e $p \in D$. A amostra $p(n+1)$ é o valor da função $p(t)$ para um instante de tempo $t+h$. Chamando a segunda parcela da soma de p' , seus valores intermediários p'_i são funções de variáveis do conjunto D , ou seja, $p'_i = f(p, x, \dots, y)$, em que $x, \dots, y \in D$, de forma que

$$\begin{aligned} p'_1 &= f(p, x, \dots, y) \\ p'_2 &= f\left(p + \frac{1}{2}hp'_1, x + \frac{1}{2}hx'_1, \dots, y + \frac{1}{2}hy'_1\right) \\ p'_3 &= f\left(p + \frac{1}{2}hp'_2, x + \frac{1}{2}hx'_2, \dots, y + \frac{1}{2}hy'_2\right) \\ p'_4 &= f\left(p + \frac{1}{2}p'_3, x + \frac{1}{2}x'_3, \dots, y + \frac{1}{2}y'_3\right). \end{aligned}$$

A taxa de variação da população viral r considerando apenas a contribuição materna é a solução de v' para cada n . Essa taxa representa um incremento ou um decremento no fluxo de dados do sistema, dependendo do período de infecção em que o sistema se encontra.

A partir das informações apresentadas nessa seção são definidos os sinais de entrada do sistema, ou seja, a quantidade inicial de exossomos carregados de material genético viral que partem do coração em direção à placenta em cada período gravídico e para cada estágio de infecção. Para representar a propagação de moléculas em cada estágio de gravidez, é necessário modelar a árvore arterial, o transporte advectivo e o movimento browniano aos quais estão sujeitas, considerando as mudanças hemodinâmicas descritas na Seção 2.1.2.

2.3 – Modelo do Sistema Cardiovascular Humano

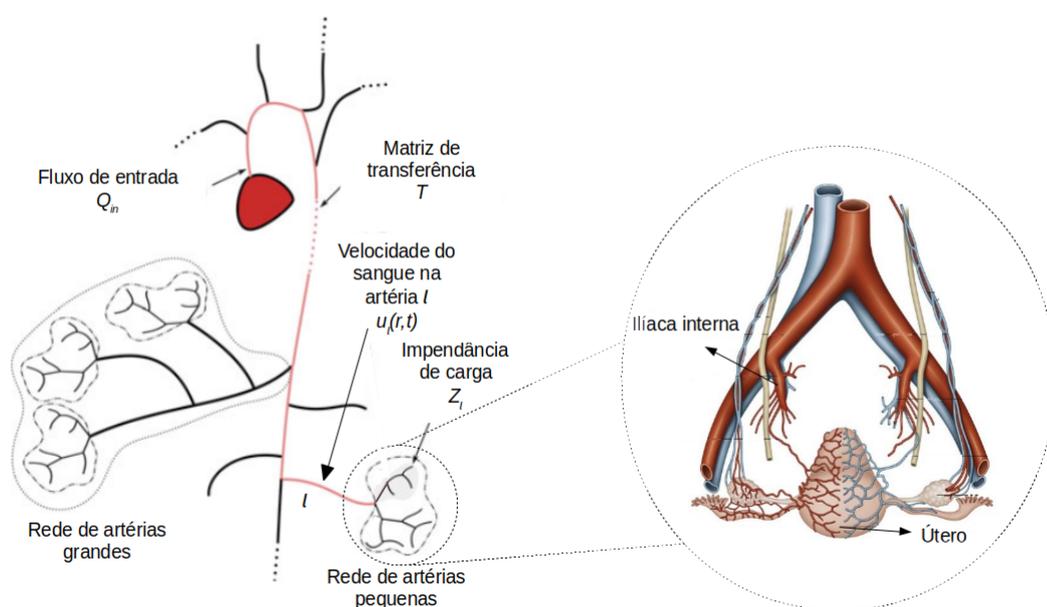
O sistema cardiovascular humano é formado pelo coração, artérias, veias e capilares sanguíneos. As artérias são responsáveis pela entrega de sangue rico em oxigênio e nutrientes para o corpo enquanto que as veias viabilizam o retorno do sangue dos órgãos ao coração. O sistema arterial atua, portanto, como um difusor do sinal, desde o coração para cada tecido do corpo. Por isso, ele é considerado o canal do sistema de comunicação molecular. O sistema venoso, por sua vez, drena o material sanguíneo resultante dos tecidos e realimenta a rede, retornando-o ao coração. É conveniente então representar o sistema cardiovascular como um circuito elétrico de forma que o coração, pulsátil, seja sua fonte; o sistema arterial, seus componentes; e o sistema venoso, o aterramento (Olufsen *et al.*, 2000).

A rede arterial parte do coração, na aorta, e ramifica-se até atingir os tecidos e órgãos periféricos. Cada ramificação dá origem a artérias-filhas de raios menores, até que se originem pequenos capilares que caracterizam o truncamento da rede. Dessa forma, as artérias podem ser classificadas quanto ao raio em grandes ou pequenas, tendo as pequenas raios entre 0,05 e 2 milímetros, e uma rede de artérias

grandes é sucedida por uma rede de artérias pequenas, e a última perpetuada até que se obtenha raios inferiores a um raio mínimo, a partir do qual a impedância é considerada nula (Olufsen *et al.*, 2000).

O interesse do presente trabalho está nas artérias grandes, de forma que o canal é composto pelo cascadeamento de cada artéria grande desde a aorta ascendente até a íliaca interna, indicada na Figura 2.2. Dessa artéria é derivada a artéria uterina, que se liga ao miométrio e ao endométrio, respectivamente, e onde os trofoblastos ancoram a placenta, invadindo os vasos uterinos para acessar o sangue materno (Pires, 2008).

Figura 2.2 – Modelagem do bloco aorta-íliaca interna do sistema arterial como uma rede de linhas de transmissão.

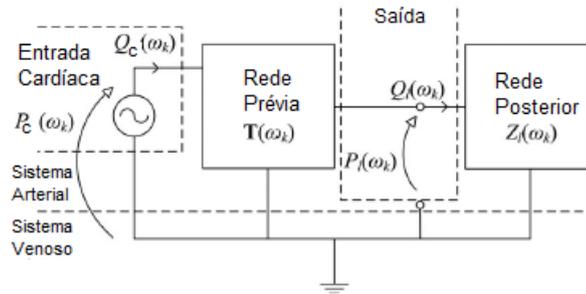


Fonte: Adaptada de Chahibi *et al.* (2013)

Nesta seção são apresentados os modelos matemáticos que descrevem cada elemento do sistema abordado: o fluxo cardíaco, que é a injeção do volume sanguíneo na entrada do sistema arterial, as artérias grandes, e as artérias pequenas. A caracterização das artérias grandes apropria-se da teoria de linhas de transmissão, como proposto em Chahibi *et al.* (2013), e, apesar de as artérias pequenas não integrarem o canal molecular escolhido, estas influenciam a modelagem das artérias grandes. Isso porque o sistema cardiovascular é modelado como mostrado no esquema elétrico da Figura 2.3, em que, para uma dada artéria l , existe uma rede prévia representada por uma função de transferência e uma rede posterior representada pela impedância Z^{out} , vista na saída da artéria l .

Para a modelagem da rede prévia, é utilizada a teoria de matrizes de transmissão, empregada usualmente para calcular a função de transferência de canais de linhas de transmissão, e estudar o efeito de parâmetros do canal, como comprimento e espessura dos condutores, e a presença e comprimento de tocos.

Figura 2.3 – Esquema elétrico da modelagem da rede cardiovascular.



Fonte: Adaptada de Chahibi *et al.* (2013).

Nessa teoria, para uma dada artéria, a rede que a precede desde o coração pode ser vista como um quadripolo, ou seja, um circuito de duas portas sendo a primeira referente à pressão $P_c(\omega_k)$ e ao fluxo $Q_c(\omega_k)$ na saída do coração, e a segunda, à entrada da artéria l de interesse, com $P_l(\omega_k)$ e $Q_l(\omega_k)$, análogos à tensão e à corrente de um circuito elétrico. Como cada artéria pode ser vista como um subsistema, ou seja, um quadripolo menor, a rede prévia é na verdade um conjunto de circuitos de duas portas em cascata, representado como um produtório das matrizes de transmissão individuais (Esmailian *et al.*, 2003).

Já a rede posterior, caracterizada pela impedância na saída da artéria l (Z_l^{out}) é obtida a partir da associação das impedâncias correspondentes a cada artéria que sucede o local-alvo.

2.3.1 – Fluxo Cardíaco

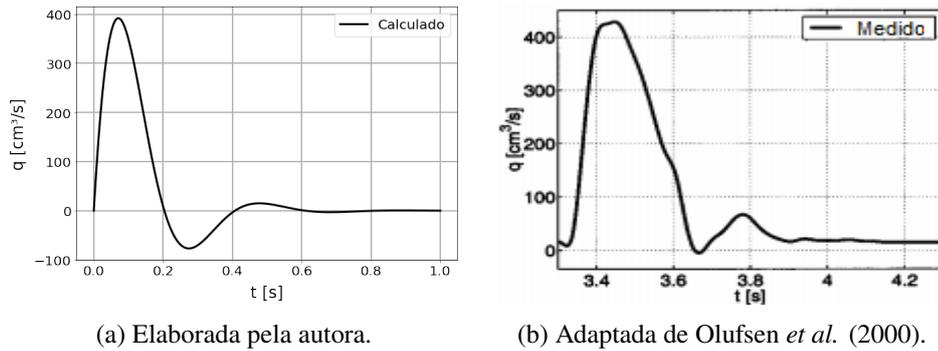
O fluxo cardíaco é um fluxo pulsátil, dado que continuamente o coração experimenta a sístole, momento que em se contrai, pulsando e, conseqüentemente, ejetando sangue para o sistema arterial. Este é seguido de um período de relaxamento, a diástole, em que não há a contribuição da ejeção cardíaca e, dessa forma, se não fosse pela válvula aórtica, o sangue retornaria ao coração (Ottesen *et al.*, 2004).

A taxa de fluxo volumétrico Q de um líquido é definida como o volume de fluido que atravessa uma dada área de seção transversal por unidade de tempo, medida no CGS em cm^3/s . O volume sanguíneo ejetado pelo coração é chamado débito cardíaco e pode ser obtido a partir da multiplicação do volume sistólico pela frequência cardíaca, ou seja, $D_c = V_s \cdot F_c$. Para uma abordagem dependente do tempo, foi formulada nesse trabalho uma função que se aproxima do comportamento do sinal de batimento cardíaco. A função que representa o fluxo cardíaco $q_{in}(t)$ é representada pela Equação 2.6 e seu comportamento é apresentado na Figura 2.4.

$$q_{in}(t) = \frac{6000\sqrt{238} e^{-8t} \text{sen}(\sqrt{238} t)}{119}. \quad (2.6)$$

Olufsen *et al.* (2000) mediu o fluxo sanguíneo na aorta ascendente durante um ciclo cardíaco. Seu comportamento é apresentado na Figura 2.4. Pode-se notar que o comportamento obtido com a Equação 2.6 é aproximado do medido, com pico em torno de $400 \text{ cm}^3/\text{s}$ na sístole e duração de aproximadamente 1s.

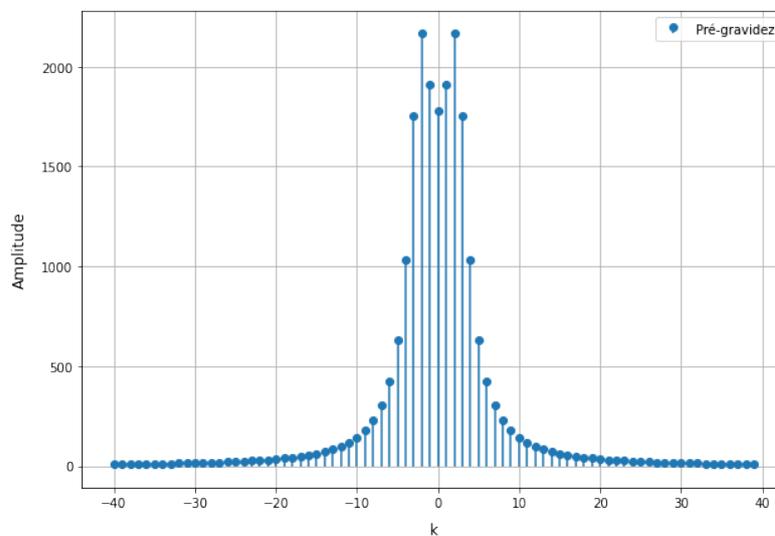
Figura 2.4 – Os fluxos sanguíneos (a) calculado e (b) medido, para um ciclo cardíaco.



Para aplicação da teoria de linhas de transmissão, o fluxo sanguíneo deve ser analisado no domínio da frequência. O sinal cardíaco é considerado periódico e, portanto, pode ser representado por meio dos coeficientes de uma série de Fourier dados pela Equação 2.7. A Figura 2.5 mostra o espectro de linha dessa representação.

$$Q_{in}(\omega_k) = \frac{1}{T} \int_{-\frac{T}{2}}^{\frac{T}{2}} q_{in}(t) e^{-jk \frac{2\pi}{T} t} dt. \quad (2.7)$$

Figura 2.5 – Espectro de linha do ciclo cardíaco.



Fonte: Elaborada pela autora.

2.3.2 – Artérias Pequenas

Na literatura não são apresentados esquemas de árvores de artérias pequenas, ao invés disso, propõe-se obter suas características geométricas a partir de uma relação entre os raios das filhas da esquerda (r_l) e da direita (r_l') e o raio da mãe. Essa relação é definida por parâmetros de escala α e β , respectivamente, de forma que $r_l = \alpha \cdot r_{l-1}$ e $r_l' = \beta \cdot r_{l-1}$. Seguindo essa regra, a rede de artérias pequenas é construída de forma assimétrica até que se obtenha uma artéria com raio menor a um raio mínimo r_{min} , que caracteriza um capilar. Para um raio conhecido, o comprimento da artéria pequena pode ser encontrado pela relação da Equação 2.8. Nesse trabalho foram utilizados $r_{min} = 0,08$ cm, $\alpha = 0,9$, $\beta = 0,6$ e $\ell_l = 50r_l$ (Chahibi *et al.*, 2013).

$$\ell_l = (50 \pm 10)r_l \quad (2.8)$$

As artérias pequenas estão a uma distância suficientemente grande do coração e pode-se considerar que em seu interior o fluido está em regime estacionário plenamente desenvolvido, isto é, seu perfil de velocidade não varia na direção do deslocamento (Katritsis *et al.*, 2007). A lei de Hagen–Poiseuille afirma que para um fluido newtoniano e incompressível o fluxo laminar sem aceleração em um tubo cilíndrico longo e de raio invariável é definido por (Kirby, 2010)

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8\ell\eta}, \quad (2.9)$$

em que ℓ é o comprimento do tubo, P a pressão exercida sobre o fluido e η , a viscosidade do fluido, que quantifica sua resistência ao deslocamento. Em uma analogia à teoria de circuitos elétricos, o fluxo sanguíneo $Q_l(\omega_k)$ representa a corrente, a pressão arterial $P_l(\omega_k)$, a tensão, e estas estariam relacionadas por uma impedância de carga $Z_l(\omega_k)$. Portanto, ao se considerar uma frequência $\omega_k \rightarrow 0$, a impedância harmônica na entrada de uma artéria pequena é dada por (Chahibi *et al.*, 2013)

$$Z_l(\omega_k \rightarrow 0) = \frac{8\eta\ell_l}{\pi r_l^4} + Z_l^{out}(\omega_k), \quad (2.10)$$

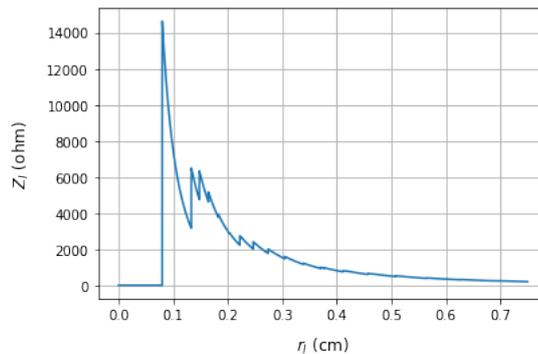
em que η é a viscosidade sanguínea, ℓ_l é o comprimento da artéria pequena l , dado pela Equação 2.8, e Z_l^{out} é a impedância harmônica na sua saída (Equação 2.11). Em uma bifurcação, o fluxo é conservado e a pressão continuada. Dessa forma, aplica-se a modelagem de bifurcações de fios condutores e, conseqüentemente, aplicam-se as leis de Kirchhoff, de modo que

$$Z_l^{out}(\omega_k) = \left(\frac{1}{Z_{l+1}(\omega_k)} + \frac{1}{Z_{l'+1}(\omega_k)} \right)^{-1}. \quad (2.11)$$

Entretanto, para um raio menor que 0,08 centímetros, considera-se que a impedância é nula. Essa admissão decorre da semelhança entre os pequenos capilares e o terra de um circuito elétrico: o fluxo, análogo à corrente, que chega é absorvido. Não é conveniente truncar a partir de um número pré-determinado de gerações por conta da assimetria da árvore, não refletindo o que ocorre no corpo humano.

Portanto, primeiro são obtidas as características geométricas de todas as artérias pequenas relevantes ($r_l \geq r_{min}$), enquanto se constrói a árvore das maiores artérias às menores. Em seguida, as impedâncias são calculadas recursivamente, das artérias menores para as maiores. A Figura 2.6 mostra que quanto menor o raio do vaso sanguíneo, maior a oposição ao fluxo sanguíneo, mas para raios inferiores ao limite mínimo, o vaso não apresenta oposição significativa.

Figura 2.6 – Impedância harmônica na entrada de uma artéria pequena.

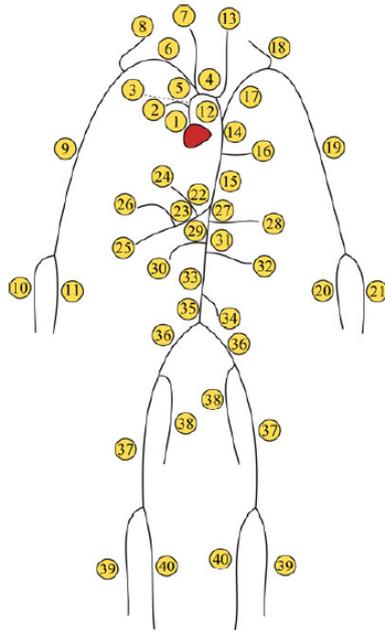


Fonte: Elaborada pela autora.

2.3.3 – Artérias Grandes

Há diferentes esquemas de árvores de artérias grandes apresentados na literatura, como o mostrado na Figura 2.7, encontrado em Chahibi *et al.* (2013) e utilizado nesse trabalho. A tabela apresenta as dimensões, em centímetros, das artérias pertencentes à trajetória coração-placenta, em que r^{sup} é o raio superior da artéria e r^{inf} , o raio inferior.

Figura 2.7 – Esquema da árvore arterial grande e características físicas das artérias do trajeto coração-placenta.



n ^a	Artéria	ℓ	r^{sup}	r^{inf}
0	Aorta Ascendente	1.00	1.525	1.502
2	Aorta Ascendente	3.00	1.502	1.42
3	Arco Aórtico	3.00	1.42	1.342
11	Arco Aórtico	4.00	1.342	1.246
13	Aorta Torácica	5.50	1.246	1.124
14	Aorta Torácica	10.50	1.124	0.924
26	Aorta Abdominal	5.25	0.924	0.838
28	Aorta Abdominal	1.50	0.838	0.814
30	Aorta Abdominal	1.50	0.814	0.792
32	Aorta Abdominal	12.50	0.792	0.627
34	Aorta Abdominal	8.00	0.627	0.55
35	Íliaca Externa	5.75	0.40	0.37
37	Íliaca Interna	4.50	0.20	0.20

Fonte: Chahibi *et al.* (2013).

Artérias grandes apresentam um afunilamento longitudinal, expresso na Equação 2.13 para uma dada artéria l e determinado pelo coeficiente k_l obtido a partir da Equação 2.12. Observa-se que o afunilamento é mais discreto ou ausente em artérias estreitas ou curtas, sendo desprezível para as artérias pequenas,

$$k_l = \frac{\log(r_l^{sup}/r_l^{inf})}{\ell_l}, \quad (2.12)$$

$$r_l(z) = r_l^{sup} \cdot e^{-k_l z}. \quad (2.13)$$

Outra característica exclusiva às artérias grandes é o efeito de Windkessel (Westerhof *et al.*, 2009), que justifica a forma de onda comum da pressão arterial humana. Durante a sístole, a pressão sanguínea aumenta e as artérias grandes, que contêm fibras elásticas, distendem. Na diástole, o contrário acontece, promovendo uma descarga do sangue armazenado na rede arterial que não venceu a Resistência Vascular Sistêmica (SVR - Systemic Vascular Resistance).

Por isso, a *compliance* das artérias é análoga a um capacitor e representa a capacidade das artérias absorverem um volume de sangue na distensão de suas paredes com o aumento da pressão. A

pressão e o volume sanguíneos possuem então uma relação linear, cuja constante de proporcionalidade é a *compliance*, que pode ser aproximada por (Olufsen *et al.*, 2000):

$$C = \frac{dV}{dp} \approx \frac{3A_0 l}{2} \frac{r_0}{Eh}, \quad (2.14)$$

em que E é o módulo de Young e h é a espessura da parede arterial. Stergiopoulos *et al.* (1992) coletaram dados experimentais que resultaram em uma curva para $\frac{r_0}{Eh}$ da forma

$$\frac{r_0}{Eh} = \frac{1}{k_1 e^{k_2 r_0} + k_3}, \quad (2.15)$$

em que $k_1 = 2,00 \times 10^7 \text{ g}/(\text{s}^2 \text{ cm})$, $k_2 = -22,53 \text{ cm}^{-1}$ e $k_3 = 8,65 \times 10^5 \text{ g}/(\text{s}^2 \text{ cm})$ (Olufsen *et al.*, 2000).

A advecção e difusão de partículas do sangue nas artérias podem ser representadas pelas Equações 2.16 e 2.17, conhecidas como a equação da conservação da massa e a equação da quantidade de movimento de Navier-Stokes (Chahibi *et al.*, 2013),

$$-\frac{\partial \hat{p}_l(x, t)}{\partial x} = \frac{\rho}{\pi r_l^2} \frac{\partial \hat{q}_l(x, t)}{\partial t} + \frac{8\mu}{\pi r_l^4} \hat{q}_l(x, t) \quad (2.16)$$

e

$$\frac{-\partial \hat{q}_l(x, t)}{\partial x} = c_l \frac{\partial \hat{p}_l(x, t)}{\partial t}. \quad (2.17)$$

Essas equações fazem correspondência com um par de equações diferenciais lineares que descrevem a tensão e a corrente em circuitos elétricos de linhas de transmissão com relação à distância e ao tempo, conhecidas como Equações do Telégrafo de Oliver Heaviside,

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} = -L' \frac{\partial I(x, t)}{\partial t} - R' I(x, t) \quad (2.18)$$

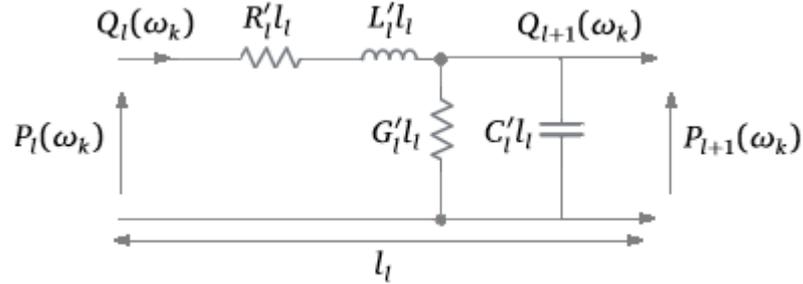
e

$$\frac{\partial I(x, t)}{\partial x} = -C' \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} - G' V(x, t), \quad (2.19)$$

em que R' , L' , C' e G' são, respectivamente, a resistência (Ω/cm), a indutância (H/cm), a capacitância (F/cm) e a condutância (S/cm) por unidade de comprimento da linha. Dessa forma, pode-se comparar a Equação 2.18 com a Equação 2.16 e a Equação 2.19 com a Equação 2.17, e concluir que as artérias grandes podem ser representadas pelo circuito elétrico da Figura 2.8, em que $R'_l = \frac{8\mu}{\pi r_l^2}$, $L'_l = \frac{\rho}{\pi r_l^2}$, $C'_l = \frac{\pi r_l^2}{k_1 e^{-k_2 r_l} + k_3}$ e $G'_l = 0$ (Chahibi *et al.*, 2013).

Uma linha de transmissão pode ser caracterizada por sua impedância característica Z_0 e seu coeficiente de propagação γ , definidos pelas Equações 2.20 e 2.21. Z_0 é a impedância vista na entrada

Figura 2.8 – Esquema elétrico de um segmento de artéria como uma linha de transmissão.



Fonte: Elaborada pela autora.

de uma linha ao considerar seu comprimento infinito, isto é, a impedância que depende apenas dos parâmetros da linha, desprezando o que a sucede. O coeficiente de propagação caracteriza as variações de fase e de amplitude da onda que atravessa a linha,

$$Z_o(\omega_k) = \sqrt{\frac{Z'(\omega_k)}{Y'(\omega_k)}} = \sqrt{\frac{R' + j\omega L'}{G' + j\omega C'}} \quad (2.20)$$

e

$$\gamma_l(\omega_k) = \sqrt{Z'(\omega_k)Y'(\omega_k)} = \sqrt{(R' + j\omega L')(G' + j\omega C')}, \quad (2.21)$$

em que Z' e Y' são respectivamente a impedância e a admitância da linha. Esses elementos são utilizados para obter a matriz de transferência $T_l(\omega_k)$ de cada artéria grande.

Para descrever um quadripolo, é necessário um sistema de duas equações independentes com duas variáveis independentes e duas dependentes. A escolha da dependência dessas variáveis determina o modelo e, conseqüentemente, o tipo de parâmetros a serem obtidos. Para o modelo de transmissão, também conhecido como ABCD, os parâmetros são encontrados considerando que não há fontes independentes no interior do quadripolo, a partir das Equações 2.23- 2.24. Esse sistema está representado em sua forma matricial na Equação 2.22.

$$\begin{bmatrix} P_l(\omega_k) \\ Q_l(\omega_k) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A(\omega_k) & B(\omega_k) \\ C(\omega_k) & D(\omega_k) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} P_c(\omega_k) \\ Q_c(\omega_k) \end{bmatrix}, \quad (2.22)$$

$$P_l(\omega_k) = A(\omega_k)P_c(\omega_k) + B(\omega_k)Q_c(\omega_k), \quad (2.23)$$

e

$$Q_l(\omega_k) = C(\omega_k)P_c(\omega_k) + D(\omega_k)Q_c(\omega_k). \quad (2.24)$$

Para $Q_l = 0$ (circuito aberto), tem-se, respectivamente, o ganho de tensão e a admitância,

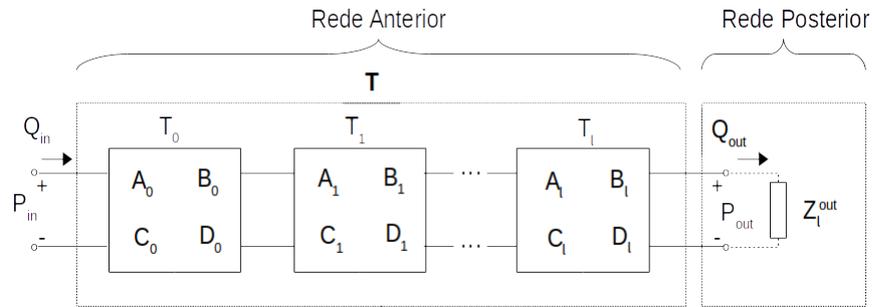
$$A(\omega_k) = \frac{P_c(\omega_k)}{P_l(\omega_k)} \quad e \quad C(\omega_k) = \frac{Q_c(\omega_k)}{P_l(\omega_k)}. \quad (2.25)$$

E, para $P_l=0$ (curto-circuito), tem-se uma impedância e um ganho de corrente de, respectivamente,

$$B(\omega_k) = -\frac{P_c(\omega_k)}{Q_l(\omega_k)} \quad e \quad D(\omega_k) = -\frac{Q_c(\omega_k)}{Q_l(\omega_k)}. \quad (2.26)$$

Dessa forma, $A(\omega_k)$ e $B(\omega_k)$ são adimensionais, e $C(\omega_k)$ e $D(\omega_k)$ são medidos respectivamente em Siemens (S) e Ohm (Ω). Estes parâmetros são calculados de maneiras diferentes para diferentes tipos de artéria e, no caso das artérias grandes, são apresentados nas Equações 2.27-2.30 (Figura 2.9).

Figura 2.9 – Representação do canal como um circuito de duas portas.



Fonte: Elaborada pela autora.

$$A_l(\omega_k) = \cosh(\gamma_l(\omega_k)l_l) \quad (2.27)$$

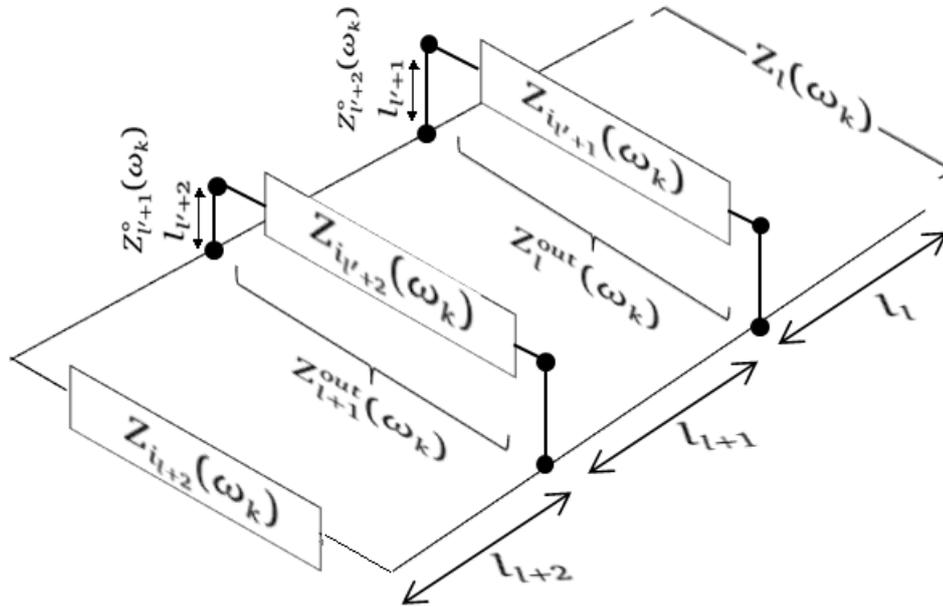
$$B_l(\omega_k) = Z_{o_l}(\omega_k) \sinh(\gamma_l(\omega_k)l_l) \quad (2.28)$$

$$C_l(\omega_k) = \frac{1}{Z_{o_l}(\omega_k)} \sinh(\gamma_l(\omega_k)l_l) \quad (2.29)$$

$$D_l(\omega_k) = \cosh(\gamma_l(\omega_k)l_l). \quad (2.30)$$

As Equações 2.27-2.30 satisfazem a representação de uma linha de transmissão simples. Entretanto, a rede arterial é melhor caracterizada por uma linha de transmissão ramificada, como mostrado na Figura 2.10. Sendo assim, para representar a impedância vista na entrada de uma artéria grande, considera-se todas as bifurcações que a sucedem até a interface com a rede de artérias pequenas, com impedância Z_i , que é a impedância harmônica na entrada da primeira artéria pequena da rede (Equação 2.10).

Figura 2.10 – Esquema elétrico da rede arterial como uma linha de transmissão ramificada.



Fonte: Adaptada de Chahibi *et al.* (2013).

O segmento correspondente a uma artéria filha pode ser representado por uma impedância equivalente Z_l , chamada impedância de carga, que é a impedância vista em sua entrada e depende de sua impedância característica Z_{o_l} , da impedância equivalente de toda a rede que a sucede $Z_{l'}^{out}$ e de seu comprimento e raio, como relaciona a Equação 2.31 (Chahibi *et al.*, 2013).

$$Z_l(\omega_k) = Z_{o_l}(\omega_k) \frac{Z_{l'}^{out}(\omega_k) + Z_{o_l}(\omega_k) \tanh(\gamma_l(\omega_k)l_l)}{Z_{o_l}(\omega_k) + Z_{l'}^{out}(\omega_k) \tanh(\gamma_l(\omega_k)l_l)}, \quad (2.31)$$

em que $Z_{l'}^{out}(\omega_k)$ é a impedância equivalente de suas filhas, ou seja, o paralelo de suas impedâncias de carga

$$Z_{l'}^{out} = \left(\frac{1}{Z_{l+1}} + \frac{1}{Z_{l'+1}} \right)^{-1}. \quad (2.32)$$

Ao se cascatear as matrizes $T_l(\omega_k)$ para cada artéria do conjunto $L_l = (\dots, m, \dots, l1, l)$ desde o coração até o local-alvo, obtém-se a matriz $\mathbf{T}(\omega_k)$, definida na Equação 2.33 (Chahibi *et al.*, 2013), um quadripolo que relaciona a pressão $P_{in}(\omega_k)$ e o fluxo $Q_{in}(\omega_k)$ na saída cardíaca com a pressão $P_{out}(\omega_k)$ e o fluxo $Q_{out}(\omega_k)$ na saída do canal (Figura 2.9),

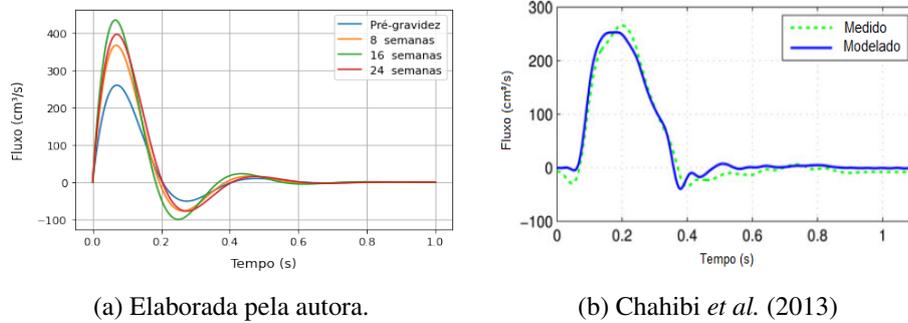
$$\mathbf{T}(\omega_k) = T_1(\omega_k) \prod_{m \in L_l} \begin{bmatrix} A_m(\omega_k) & \frac{B_m(\omega_k)}{Z'_m(\omega_k)} B_m(\omega_k) \\ C_m(\omega_k) & \frac{D_m(\omega_k)}{Z'_m(\omega_k)} D_m(\omega_k) \end{bmatrix}. \quad (2.33)$$

Assim, o fluxo em uma artéria l é obtido a partir da Equação 2.34 (Chahibi *et al.*, 2013), em que $C(\omega_k)$ e $D(\omega_k)$ são o terceiro e quarto elementos da matriz $\mathbf{T}(\omega_k)$,

$$Q_l(\omega_k) = \frac{Q_{in}(\omega_k)}{Z_l(\omega_k)C(\omega_k) + D(\omega_k)}. \quad (2.34)$$

Dessa maneira, o fluxo no interior de uma artéria decresce com o aumento da resistência da rede, analogamente à corrente de um circuito elétrico. A Figura 2.11 mostra os fluxos obtidos no arco aórtico a partir da Equação 2.34, no domínio do tempo, e considerando as mudanças descritas na Tabela 2.1 para cada semana de gravidez considerada, em comparação aos fluxos medido e modelado apresentados por Chahibi *et al.* (2013) na mesma artéria em condições normais.

Figura 2.11 – Fluxos na saída do arco aórtico.



Nota-se uma semelhança entre as amplitudes da curva pré-gravídica obtida e as curvas apresentadas por Chahibi *et al.* (2013) e, como indicado na Seção 2.1.2, um aumento de fluxo com a progressão da gravidez, sofrendo leve retração para 16 semanas. Uma vez obtido o fluxo no interior de uma artéria, este serve como base para o cálculo do perfil de velocidade do fluido, essencial ao modelo do transporte advectivo-difusivo, abordado no Capítulo 3.

Para representar a propagação de moléculas na corrente sanguínea em cada estágio de gravidez, além da árvore arterial, é necessário modelar o transporte advectivo e o movimento browniano aos quais estão sujeitas, considerando as mudanças hemodinâmicas descritas nesse capítulo. O capítulo seguinte apresenta tal modelagem.

Simulador Computacional Estocástico da Propagação de Exossomos na Corrente Sanguínea

Nesse capítulo serão abordados os métodos empregados na análise do sistema de comunicação materno-placentário, que se baseia na teoria apresentada nos capítulos anteriores. No cenário infeccioso, a entrada varia de acordo com as alterações hemodinâmicas no corpo da gestante e as variações na população viral. Para a propagação das partículas é levado em conta a velocidade do sangue em cada artéria e o movimento aleatório ao qual cada partícula está sujeita. Por fim, são descritos os métodos de análise da recepção das partículas no local-alvo.

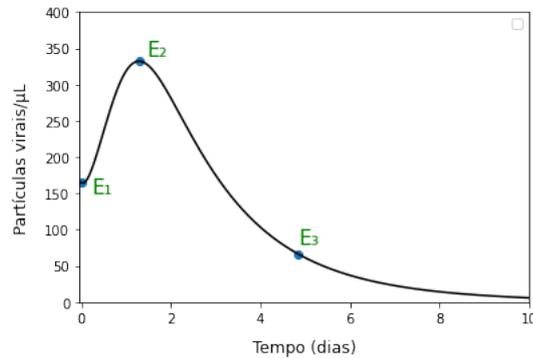
3.1 – Entrada do Sistema Gravídico Viral

A partir da evolução da concentração viral obtida por meio das equações descritas na Seção 2.2 e dos fluxos sanguíneos ejetados pelo coração em cada período da gravidez, obtidos na Seção 2.3, é possível encontrar, pela Equação 3.1, a quantidade estimada de partículas virais que deixam o coração e percorrem o sistema arterial da gestante em uma infecção por vírus Zika,

$$n(t, \tau) = \bar{q}_{in_s}(t)v(\tau). \quad (3.1)$$

O $\bar{q}_{in_s}(t)$ é o fluxo volumétrico médio na saída cardíaca em cm^3/s , e n e v são, respectivamente, a quantidade de partículas ejetadas e a concentração viral, em partículas/ μL , no sangue no estágio de infecção τ . Sendo que τ é um dos três estágios representados na Figura 3.1.

Dessa forma, para a análise da carga viral recebida pelo feto nas distintas fases de gravidez foram escolhidos os momentos de início da infecção, em que a população viral está com a derivada positiva (E_1), de saturação da população (E_2) e aquele quando seu decaimento chegou a 20% do cume atingido (E_3).

Figura 3.1 – Estágios de infecção considerados na análise.

Fonte: Elaborada pela autora.

3.2 – Modelo do Transporte Advectivo-Difusivo

Na comunicação materno-placentária de longa distância, vesículas extracelulares, como os exossomos, advindas de diferentes regiões e tipos celulares, se propagam na rede arterial materna até a rede uteroplacentária.

No processo de propagação em um fluido, observa-se dois principais fenômenos: a advecção e a difusão. O primeiro se refere ao transporte de matéria devido à velocidade do fluido. Já o segundo ocorre ainda que a velocidade do fluido seja nula, sendo consequência de um gradiente de concentração, em que partículas se deslocam em direção à região de menor concentração. Há ainda a dispersão, causada pela diferença entre a velocidade em um ponto e a média de velocidades.

3.2.1 – Velocidade das Partículas

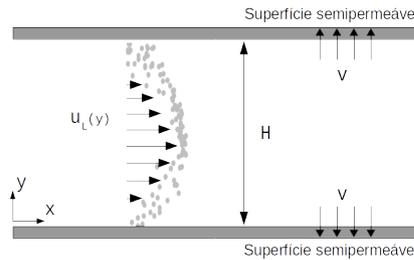
As linhas de fluxo às quais as partículas estão sujeitas no interior de uma artéria l são determinadas pela velocidade do sangue (u_l) e pelas interações intravasculares. Nesse trabalho é considerada uma migração marginal de partículas em direção às camadas de plasma livre, adjacentes às paredes do vaso, representada por uma velocidade constante V .

As camadas de plasma livre são formadas graças à separação natural das células vermelhas do plasma, dividindo-o em uma parcela mais concentrada e outra mais diluída. Durante a gravidez, apesar da massa de hemácias aumentar, ela ainda é baixa para manter sua concentração no plasma (Thornburg *et al.*, 2000), o que pode intensificar esse fenômeno. O atrito das partículas com os glóbulos vermelhos as direciona às paredes da artéria, onde podem interagir com a fronteira, considerada semipermeável (Lin, 2020). No âmbito desse trabalho os fluxos são considerados desacoplados, sendo u_l independente de V .

O campo é descrito então por uma componente longitudinal e uma componente transversal (Equação 3.2), de forma que, dada uma artéria l de diâmetro $H = 2r_l$, o deslocamento de partículas em seu interior ocorre como mostrado na Figura 3.2.

$$\mathbf{u}(t) = u_l(y, t)\mathbf{i} + V\mathbf{j} \tag{3.2}$$

Figura 3.2 – Perfil de velocidade no interior de uma artéria l .



Fonte: Elaborada pela autora.

Nesse trabalho, a velocidade do sangue é considerada constante ao longo do eixo longitudinal de uma artéria, ou seja, trata-se de um escoamento plenamente desenvolvido. Já o perfil radial visto na Figura 3.2 é descrito na Equação 3.3, que relaciona o fluxo obtido na modelagem arterial e a área transversal da artéria l com a velocidade do fluido em seu interior (Chahibi *et al.*, 2013).

$$u_l(y, t) = \frac{1 - \frac{y^2}{r_l^2}}{\pi r_l^2} q_l(t) \tag{3.3}$$

Para fins de simplificação, o sangue é considerado um fluido newtoniano (viscosidade constante), e seu escoamento é considerado do tipo laminar, com trajetórias paralelas. Portanto, a velocidade média do perfil radial pode ser considerada metade da velocidade máxima na seção transversal (Dill & Bromberg, 2011), como expressa a Equação 3.4,

$$\bar{u}_l(t) = \frac{1}{2} u_l(y, t)_{máx}. \tag{3.4}$$

3.2.2 – Equação de Smoluchowski

A equação de Smoluchowski descreve a evolução no tempo do grau de concentração de partículas. Além da velocidade do sangue, outro fator influencia o movimento das partículas, o gradiente de concentração. A segunda lei de Fick descreve como partículas se deslocam em direção à região de menor concentração. Na Equação 3.5, é apresentada a equação de Smoluchowski para um sistema bidimensional, que, partindo da lei de Fick, leva em consideração forças adicionais, nesse caso, os

incrementos de fluxo devido ao escoamento do sangue (U_l) e à marginalização das partículas (V) (Dill & Bromberg, 2011). Sendo assim, o fluxo de partículas se relaciona com o gradiente de concentração das mesmas pelo coeficiente de difusão,

$$\frac{\partial c}{\partial t} + U_l \frac{\partial c}{\partial x} + V \frac{\partial c}{\partial y} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \right). \quad (3.5)$$

em que c é a concentração de exossomos, U_l é a média no tempo de $\bar{u}_l(t)$ e o coeficiente de difusão D pode ser obtido pela equação de Stokes-Einsten (Sun, 2018)

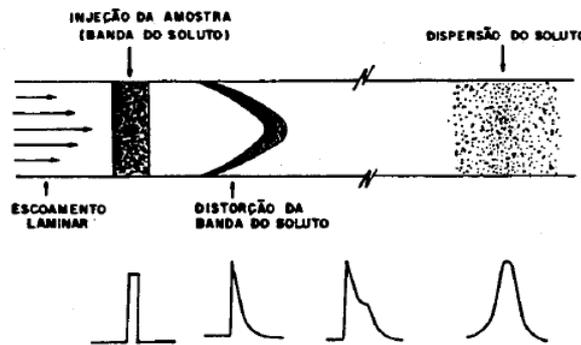
$$D = \frac{K_B T_p}{\mu \pi \eta a}, \quad (3.6)$$

em que K_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta do sangue e η sua viscosidade, a é o raio hidráulico da partícula e μ é uma constante relacionada à fricção da partícula com o líquido, que pode assumir valores variando de 4 (para partículas de tamanho aproximado às moléculas do sangue) a 6 (para partículas consideravelmente maiores que as moléculas do sangue).

As moléculas do sangue medem cerca de 0,4 nm e um valor de $D \sim O(10^{-2})$ é considerado aceitável para EVs (Sun, 2018). No âmbito desse trabalho, não foi considerada a influência que a dispersão sofre das forças adicionais, que levaria a uma difusividade efetiva.

Uma banda de soluto em um escoamento laminar no interior de um tubo longo, assume uma forma quase gaussiana no perfil axial (Figura 3.3). A Equação 3.5 dá uma perspectiva do comportamento coletivo das partículas e, considerando apenas o eixo longitudinal, tem como solução a Equação 3.7 (Dill & Bromberg, 2011),

Figura 3.3 – Dispersão de um soluto em fluxo laminar.



Fonte: Loh (1997).

$$c(x, t) = \frac{n_0}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\left[\frac{(x-U_l t)^2}{4Dt} \right]}. \quad (3.7)$$

em que n_0 é a quantidade inicial de partículas ejetadas pelo coração, um pulso que sofre dispersão, tomando a forma de uma distribuição gaussiana cuja média avança com velocidade U_l .

3.3 – Movimento Browniano

A energia térmica das partículas origina um movimento browniano (aleatório) que confere a elas um deslocamento quadrático médio proporcional ao coeficiente de difusão e ao tempo (Sun, 2018). Portanto, ao longo do tempo, a variância da curva gaussiana que representa a concentração das partículas aumenta com uma constante de proporcionalidade que assume valores 2, 4 e 6 para sistemas respectivamente uni, bi e tridimensional. Dessa forma, considerando um deslocamento unidimensional,

$$\langle x^2 \rangle = 2Dt. \quad (3.8)$$

A trajetória individual de uma partícula pode ser descrita a partir das equações estocásticas decorrentes da equação de Smoluchowski (Equação 3.5), que estão definidas de forma discretizada na Equação 3.9 (Lin, 2020),

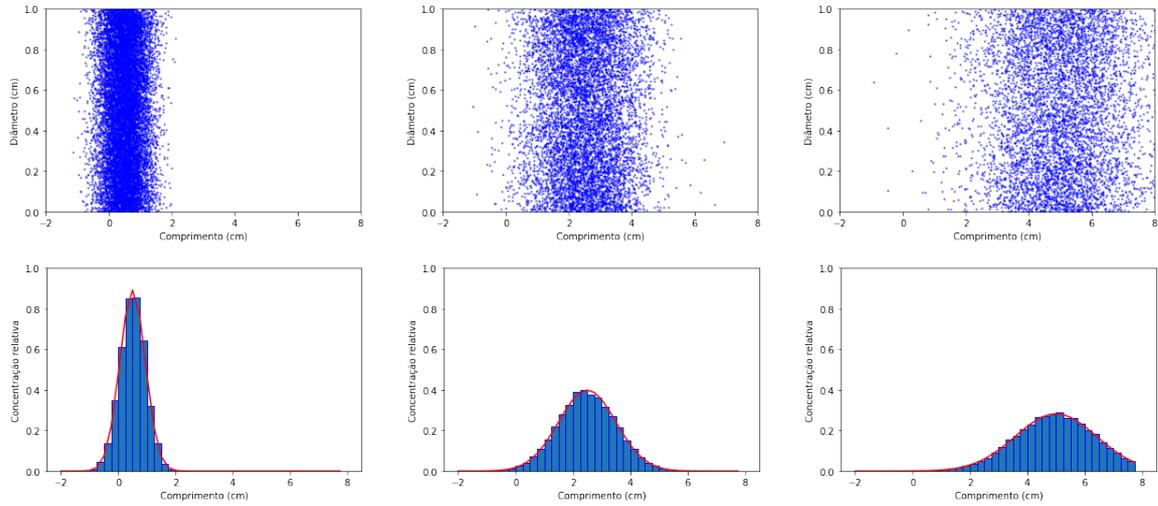
$$\begin{aligned} X(t + \Delta t) &= X(t) + U_l(y)\Delta t + \sqrt{2D}dW, \\ Y(t + \Delta t) &= Y(t) \pm |V| \Delta t + \sqrt{2D}dW, \end{aligned} \quad (3.9)$$

em que dW é um incremento de Wiener, um número aleatório escolhido de uma distribuição normal de média 0 e variância dt . O sinal de V depende da posição da partícula, já que a tendência de marginalização foi considerada para as duas paredes. O incremento de Wiener representa a aleatoriedade do ângulo segundo o qual a partícula se movimenta em um dado instante.

A Figura 3.4 mostra uma comparação entre a distribuição espacial obtida em uma simulação da propagação das partículas utilizando a solução estocástica da Equação 3.9 (barras azuis) e a solução analítica da Equação 3.7 (curva vermelha). Foram escolhidos, para uma melhor visualização das distribuições, os valores de $U = 5 \text{ cm/s}$, $D = 1 \text{ cm}^2/\text{s}$, $dt = 0.01 \text{ s}$ e $n_0 = 0.2 \cdot 10^5$ partículas, em um período cardíaco completo. Semelhantemente, as fronteiras do vaso foram consideradas reflexivas, configurando um sistema sem dreno.

As figuras foram capturadas respectivamente nos instantes $t = 0, 1 \text{ s}$, $t = 0, 5 \text{ s}$ e $t = 1 \text{ s}$. Nota-se que as duas metodologias são correspondentes entre si ao descreverem a distribuição das partículas no eixo longitudinal. Entretanto, o problema se encontra incompleto sem uma abordagem das condições de fronteira do sistema.

Figura 3.4 – Comparação das distribuições de probabilidade das concentrações das partículas obtidas na simulação estocástica e a partir da Equação 3.7.



Fonte: Elaborado pela autora.

3.4 – Condições de Fronteira

Em seu deslocamento aleatório e sob ação da marginalização, eventualmente uma partícula alcança uma fronteira do vaso sanguíneo. Essa fronteira poderia ter um comportamento de absorção, reflexão, reação ou de fluxo ausente (Figura 3.5).

Figura 3.5 – Condições de fronteira para o sistema.



Fonte: Lin (2020).

No presente trabalho, ambas as paredes foram consideradas semipermeáveis e, portanto, reativas, podendo refletir ou absorver a partícula colidida, segundo a condição de fronteira descrita na Equação 3.10 (Lin, 2020).

$$D\hat{n} \cdot \nabla c = kc, \tag{3.10}$$

em que D é o coeficiente de difusão da partícula, \hat{n} é um vetor unitário normal à fronteira e k , o coeficiente de transferência de massa, neste trabalho $k = 1e^{-3}$. Portanto, o produto interno do coeficiente de difusão na direção radial com o gradiente da concentração equivale à multiplicação do coeficiente de transferência de massa com a concentração de partículas. Para uma partícula cuja trajetória vai de encontro à parede da artéria, a probabilidade de absorção é uma função de D e de k , dada pela Equação 3.11 (Lin, 2020),

$$P_{abs} = k \frac{\sqrt{\pi \Delta t}}{\sqrt{D}}, \tag{3.11}$$

em que Δt é o passo de tempo da simulação, sendo $\Delta t \in \mathbb{R}, 0 \leq \Delta t \leq \frac{D}{k^2\pi}$. Essa consideração complementa a equação de Smoluchowski com uma parcela correspondente ao dreno através das fronteiras. Mas no cenário de infecção viral, em que a concentração em questão é a de vesículas carregadas de partículas virais no sangue, além de uma componente de dreno há também uma componente de fonte. Essa componente é a taxa r , introduzida na Seção 2.2, de forma que

$$c(x, t) = \frac{n_0}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\left[\frac{(x-U_l t)^2}{4Dt} + kt - rt\right]}. \quad (3.12)$$

A partir da distribuição espacial das partículas, é possível analisar a recepção das mesmas no local-alvo, seja em termos de atraso, ganho ou distribuição da concentração ao longo do tempo.

3.5 – Ganho do Sistema Gravídico

O sistema foi analisado tendo como receptor a placenta, sendo escolhido então como local de entrega o fim da artéria ilíaca interna, de onde parte uma rede de artérias pequenas que contém a artéria uterina. Portanto, para o cálculo do ganho do sistema, foi utilizada a Equação 3.13,

$$G_{db} = 10 \log \left(\frac{n_l}{n_0} \right), \quad (3.13)$$

em que n_l é a quantidade de partículas que chegam ao local-alvo, no fim da artéria $l = 37$. Os resultados dessa métrica são apresentados no Capítulo 4, para cada semana de gestação contemplada nesse trabalho.

3.6 – Atraso do Sistema Gravídico

É característica à comunicação molecular uma transmissão espacial mais lenta em comparação com a comunicação eletromagnética. Por esse motivo, verificar o atraso do Tx ao Rx é pertinente. No cálculo do tempo necessário para a primeira partícula cruzar cada bifurcação de artérias e atingir o local-alvo, foi utilizada a velocidade média longitudinal no interior de cada artéria multiplicada pelo passo de tempo do algoritmo para acompanhar o deslocamento da partícula. Uma vez que a distância percorrida pelo exossomo é igual ou maior que o comprimento da artéria, o tempo de atraso é registrado e o algoritmo prossegue pra a artéria seguinte.

Para medir a quantidade de partículas transmitidas, bem como o tempo total de transmissão, é mensurada a quantidade de exossomos recebida no local-alvo ao longo do tempo e essa é comparada com a quantidade transmitida. Esse método é modelado pela Equação 3.14,

$$\int_0^{T_R} C_R(x, t)dt + \int_0^{T_R} C_A(t)dt + \int_0^{T_R} C_D(t)dt = \int_0^{T_T} C_T(t)dt, \quad (3.14)$$

em que C_R , C_A e C_D correspondem às concentrações de exossomos no receptor, absorvidos pelas paredes dos vasos ao longo do trajeto e desviados para outros percursos ao longo das bifurcações, respectivamente, no tempo t ; C_T é a concentração de exossomos no transmissor, no tempo t ; T_T é o intervalo de tempo do transmissor e T_R é o intervalo de tempo do receptor. Dessa forma, o atraso total da transmissão é T_R (Barros *et al.*, 2015). Em termos práticos, a concentração no Tx é mantida constante ao longo da simulação. A partir do momento em que o somatório da concentração de partículas no Rx, das partículas absorvidas e ainda das partículas que foram redirecionadas para outras regiões do corpo se iguala ao total de partículas emitidas pelo Tx, a simulação é encerrada e o tempo total da simulação corresponde ao *delay* da propagação.

3.7 – Saída do Sistema Gravídico Viral

Considerando os apontamentos acerca da persistência viral no tecido placentário citados no Capítulo 2, é relevante analisar a carga viral que chega à placenta em um período de tempo maior que o período cardíaco. É interessante então observar o sistema tendo como entrada não apenas um impulso mas um trem de impulsos espaçados pelo período cardíaco, simulando a constante injeção de partículas no canal de transmissão, e conseqüente acúmulo no ponto de recepção. Para tanto, foi escolhido o intervalo de tempo de um dia para estudar o impacto global das diferentes taxas de transmissão em termos de carga viral.

Nesse trabalho é analisada a propagação de exossomos na árvore arterial de uma gestante, acometida ou não por uma infecção viral, a partir da modelagem da comunicação molecular materno-placentária que leva em conta as alterações hemodinâmicas características desse período. Sendo assim, essas alterações são quantificadas e incorporadas ao cálculo do perfil de velocidade no interior das artérias. Além disso, são levadas em consideração a marginalização das partículas na camada livre de glóbulos vermelhos (RBCs) e a interação destas com as paredes do vaso.

A análise desse sistema é auxiliada por uma simulação do comportamento estocástico do transporte de exossomos. Com os resultados obtidos, são observados os comportamentos do ganho e do atraso conferidos ao sistema gravídico em cada estágio de gestação. Além disso, são discutidas as

variações na carga viral recebida pelo feto estando o corpo da gestante experimentando uma proliferação do vírus Zika, para cada estágio de infecção em distintos momentos de gravidez.

Este capítulo apresenta a discussão dos resultados obtidos empregando as metodologias apresentadas nos capítulos anteriores, a saber: o atraso e o ganho do sistema de comunicação em um cenário saudável; a dinâmica populacional dos monócitos, linfócitos-T e do vírus Zika durante uma infecção de uma gestante; e a recepção das partículas na placenta para um cenário infeccioso.

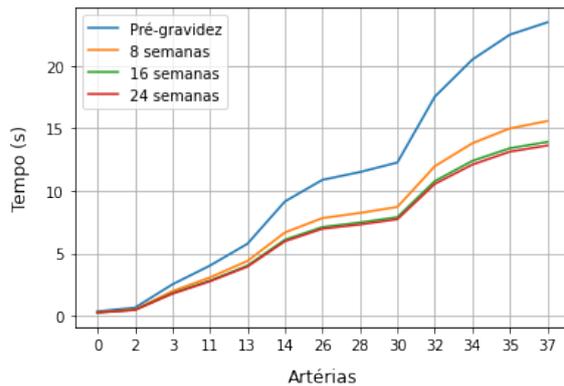
As simulações da propagação de partículas na rede arterial de uma gestante são divididas em duas etapas: cenário saudável e infeccioso; que se baseiam nas equações estocásticas e nas condições de fronteira apresentadas no Capítulo 3. As partículas consideradas, os exossomos, são vesículas extracelulares que são utilizadas na comunicação materno-placentária em um cenário saudável. Entretanto, durante uma viremia, como em uma infecção por Zika, servem também de transportadores do material genético viral.

No primeiro momento, são feitas simulações para $n_0 = 10^3$ partículas ejetadas pelo coração em cada uma das três fases de gravidez, para assim analisar o efeito da variabilidade do canal na informação transmitida. Na segunda etapa, o sinal de entrada varia segundo o estágio de infecção e a fase de gravidez em que o organismo se encontra, conforme descrito na Seção 3.1. Dessa forma, são consideradas as modulações tanto do canal quanto da resposta imunológica da gestante, e pode-se analisar a criticidade do momento de infecção em relação ao tempo de gravidez. Para isso, são discutidos os resultados do sistema de equações do modelo de infecção apresentado. Em ambas as etapas, foram utilizados um passo $\Delta t = 10^{-1}s$, uma velocidade transversal constante $V = 10^{-2}cm/s$ e um coeficiente de difusão $D = 10^{-2}cm^2/s$, obtido de Sun (2018).

Para um sistema saudável, o canal confere um atraso e uma atenuação cada vez menores conforme a gravidez progride. O tempo gasto até que a primeira partícula chegue ao fim da artéria ilíaca interna é apresentado na Figura 4.1, sendo de aproximadamente 23 segundos no período não-gravídico. Já o atraso total de propagação é apresentado na Figura 4.2, e corresponde ao tempo para que todas as moléculas que não foram absorvidas ou redirecionadas a outros percursos percorressem o percurso desde a aorta ascendente até a ilíaca interna. Dessa forma, a recepção completa do sinal se dá em aproximadamente 67 segundos. A disposição das curvas confirma as mudanças hemodinâmicas apresentadas na Seção 2.1.2,

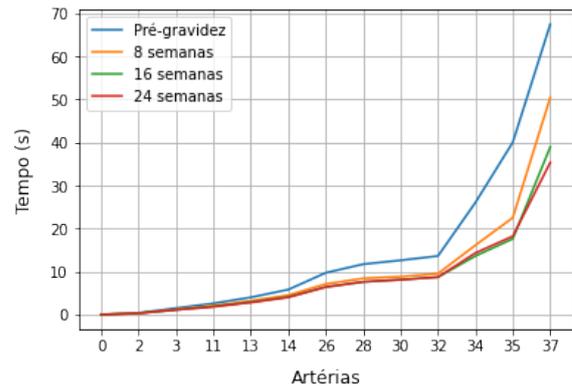
visto que, por exemplo, o atraso da primeira partícula se torna 33,7% menor com o início da gestação. O atraso continua a diminuir com a progressão das semanas, mas percebe-se que a variação entre as semanas de gestação é pequena quando comparada ao período pré-gravidez.

Figura 4.1 – Atraso da primeira partícula a alcançar o local-alvo em diferentes estágios da gravidez.



Fonte: Elaborada pela autora.

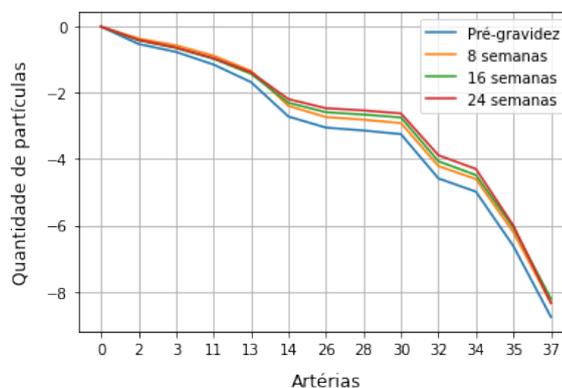
Figura 4.2 – Atraso das partículas no percurso coração-placenta em diferentes estágios da gravidez.



Fonte: Elaborada pela autora.

Ao longo das bifurcações e do sequenciamento de artérias, tanto o fluxo sanguíneo sofre atenuação, quanto a informação é dividida para diversos receptores no organismo, seja por absorção ou pela distribuição de moléculas entre artérias-irmãs. A Figura 4.3 apresenta o ganho do sistema de comunicação para cada estágio de gravidez, mostrando que a atenuação é intensificada ao longo do caminho de artérias. Devido à natureza aleatória do deslocamento das moléculas, foram executadas 100 iterações por período de gestação para minimizar os efeitos da característica estocástica do modelo. Até a oitava bifurcação (artéria 30), a quantidade de moléculas recebidas decresceu 3,25 dB para o período pré-gravídico e, a partir de então, decresceu de forma mais abrupta até atingir a placenta.

Figura 4.3 – Ganho do sistema no percurso coração-placenta para cada período de gestação.



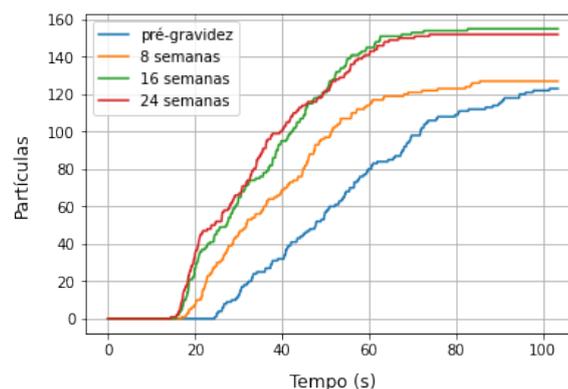
Fonte: Elaborada pela autora.

Levando em consideração as informações da Figura 2.7 e os resultados da Figura 4.3, pode-se inferir que, quando se trata da influência no ganho, as características físicas de cada artéria são fatores mais relevantes do que a quantidade de bifurcações. A presença de artérias mais extensas e finas levou o sinal a uma atenuação de até $-8,76$ dB no receptor do sistema (artéria 37), no período pré-gestacional. É possível perceber ainda o mesmo comportamento visto no atraso quanto ao afastamento ligeiramente mais acentuado entre as curvas do período gestacional e o pré-gravídico, mostrando que o processo de hipervascularização inerente à gravidez implicou em um ganho de até $0,7$ dB, na artéria 32, sendo no local da recepção do sinal um ganho de aproximadamente $0,6$ dB.

Além disso, a divergência das curvas é acentuada com a aproximação das artérias em relação à placenta. Esse fenômeno é inerente ao sistema arterial e não tem relação com o fato de que no período gestacional o fluxo ao redor da placenta deve aumentar para prover sua formação, assim como a nutrição do bebê. Mesmo assim, uma árvore arterial atualizada para mulheres grávidas revelaria uma discrepância ainda maior nas artérias finais do percurso considerado, devido ao desenvolvimento de novos vasos.

Desse modo, se o ganho é menor antes da gestação, menos partículas chegam à placenta nesse período, como é observado na Figura 4.4. Como esperado, as curvas das últimas semanas se estabilizam primeiro, devido aos fluxos mais intensos característicos desse período, sendo a curva pré-gravídica a última a atingir seu pico. Outra consequência dos aumentos de fluxos, é sua relação inversamente proporcional à quantidade de moléculas absorvidas nas paredes ao longo do trajeto.

Figura 4.4 – Progressão da concentração de moléculas na artéria ilíaca em cada período de gestação.



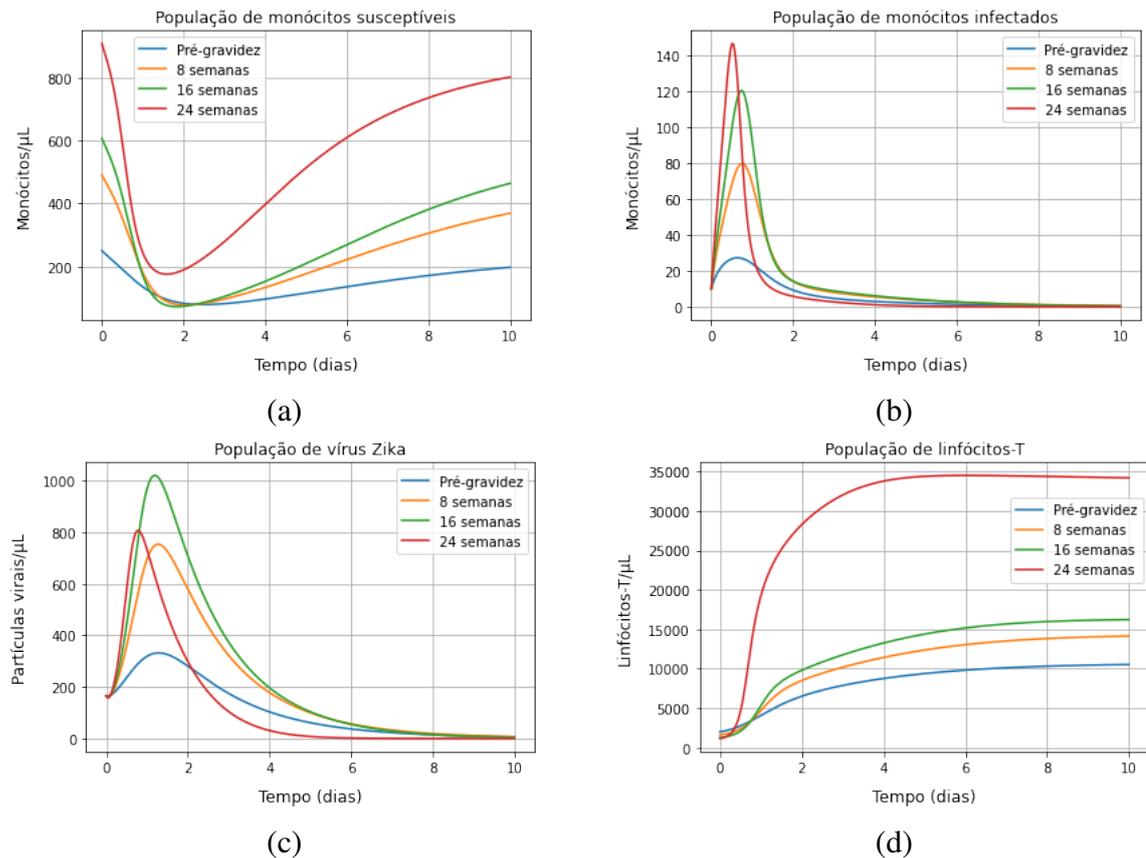
Fonte: Elaborada pela autora.

Após 100 iterações, foram absorvidas nas paredes uma média de 321, 260, 234 e 230 moléculas, respectivamente para o período pré-gravídico e cada estágio de gestação, enquanto que 547, 614, 628 e 633 delas seguiram percursos diferentes do receptor, para os mesmos períodos.

Estando o corpo da mulher acometido de uma infecção, os atrasos dos sinais de recepção se mantêm, entretanto suas amplitudes sofrem influência da dinâmica populacional do vírus. A Figura 4.5 apresenta quatro gráficos referentes à dinâmica populacional das células envolvidas no cenário infeccioso

e do próprio vírus, gerados utilizando os valores das Tabelas 2.2 e 2.3, o sistema de Equações 2.4 e o método da Equação 2.5. O período apresentado abrange desde o início da viremia ($t = 0$), que é quando o vírus passa a ser detectável no sangue, até a cura espontânea da infecção.

Figura 4.5 – Dinâmica populacional durante uma infecção por vírus Zika para cada estágio de gravidez.



Na Figura 4.5a, é apresentado o comportamento da população dos monócitos saudáveis em cada período de gestação. As curvas se encontram deslocadas verticalmente umas das outras principalmente por conta da diferença entre seus valores iniciais, uma vez que durante a gravidez ocorre uma monocitose, ou seja, um aumento na quantidade de monócitos para que o corpo da mulher não rejeite o feto.

Com a progressão da infecção, a quantidade de monócitos susceptíveis ao vírus decai significativamente já que há uma migração de monócitos dessa população para a população de infectados (Figura 4.5b). A queda da população de monócitos saudáveis se torna mais expressiva com a progressão da gravidez, com reduções de até 68%, 84%, 88% e 81% para a pré-gravidez e os três períodos de gestação, respectivamente. A recuperação da população se dá de forma mais lenta do que seu decaimento já que monócitos infectados não retornam à população de saudáveis. O crescimento dessa última depende exclusivamente da produção de novos monócitos.

A população de monócitos infectados (Figura 4.5b), portanto, tem um comportamento inverso ao da curva anterior. Logo no início da viremia, a população cresce rapidamente, mas quanto mais cedo

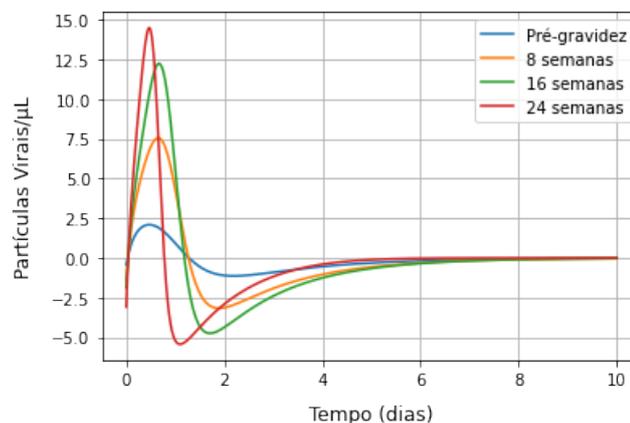
ocorre a resposta imune (Figura 4.5d), mais abrupto é o decaimento da população. Assim, ainda que uma infecção no fim da gestação atinja maiores quantidades de monócitos infectados, na realidade, é nesse período que a infecção é interrompida mais rapidamente devido à ação da maior população de linfócitos-T. A principal razão da diferença entre os picos é o fato de que a produção de monócitos aumenta ao longo da gestação.

Na Figura 4.5c, percebe-se uma infecção mais aguda durante a gravidez e inclusive mais prolongada nos primeiros trimestres de gravidez. É importante ressaltar que o modelo apresentado não leva em conta o sistema da criança. Na realidade, a carga viral que ultrapassa a barreira placentária sofre replicação no tecido fetal retroalimentando o sistema de comunicação materno-placentário que, como citado previamente, é bidirecional. Dessa forma, ocorre uma superposição da fonte materna e da fonte fetal, resultando na viremia persistente relatada por Suy *et al.* (2016).

Como foi considerado que o segundo trimestre é o que possui menor produção de linfócitos-T e também menor estímulos c e d de produção devido a uma infecção em curso, a população viral desse período consegue ser mais expressiva (Figura 4.5c). Antes de completar dois dias de viremia, a população viral atinge seu cume e enquanto ocorre seu crescimento, há uma inversão na ordem das curvas dos períodos gravídicos quanto à população imune (Figura 4.5d). Como o último trimestre é o que apresenta maiores produções de linfócitos, seja naturalmente ou pelo estímulo de uma infecção, logo no início a população imune deste cresce de maneira diferenciada. Já o aumento exacerbado de partículas virais no segundo trimestre incentiva um aumento tardio na população de linfócitos-T nesse período, ultrapassando o período pré-gravídico.

Pode-se analisar a variação da população viral a partir da primeira derivada dessa população, a taxa r apresentada na Seção 2.2. Seu comportamento é descrito na Figura 4.6 para cada semana de gestação.

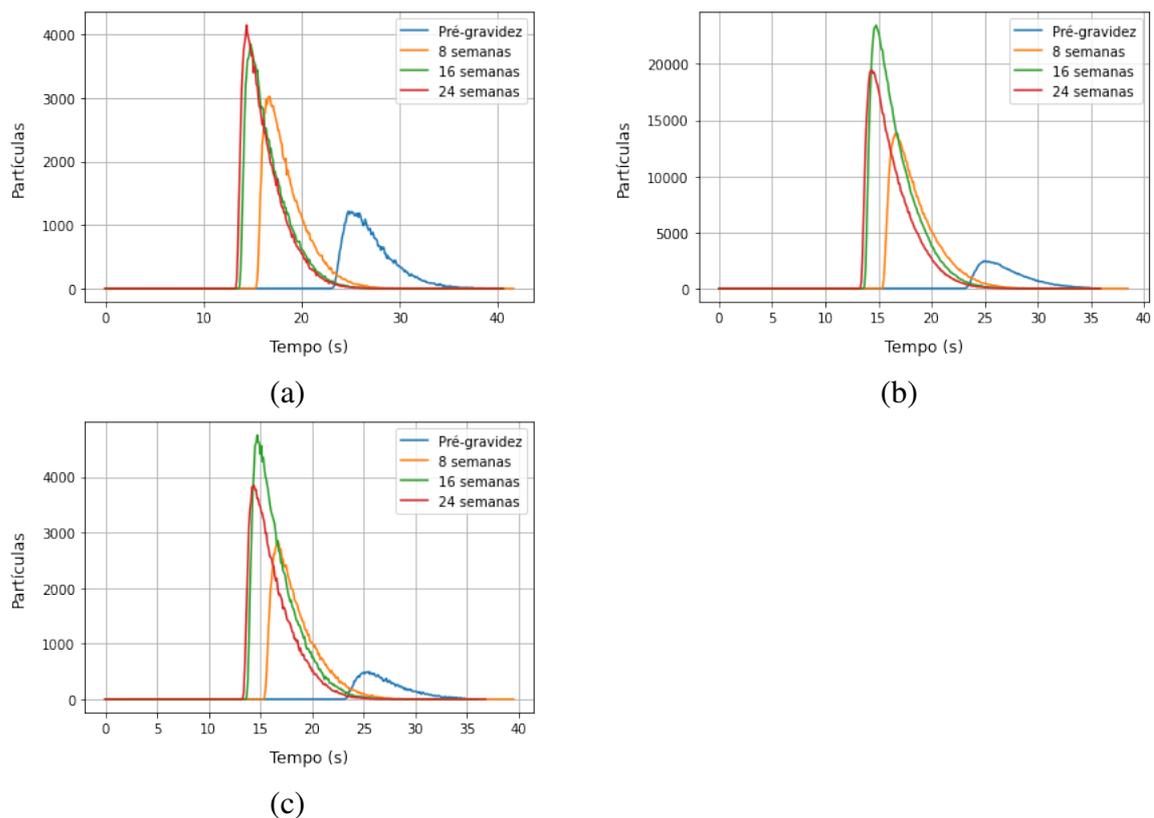
Figura 4.6 – Taxa de variação r da população viral.



A população de monócitos infectados (Figura 4.5)b está fortemente correlacionada à taxa de variação da população viral (Figura 4.6), visto que a presença mais expressiva de vírus implica em uma maior taxa de infecção de monócitos, e vice-versa. Assim, a análise apresentada sobre a influência da resposta imunológica na população de monócitos infectados se aplica também ao comportamento da derivada da população viral.

A Figura 4.7 apresenta os sinais que chegam ao fim da última artéria do sistema em cada um dos três estágios de infecção (4.7a, 4.7b e 4.7c), para todos as fases gravídicas consideradas. Ou seja, são respostas para apenas um impulso que parte do coração e sofre dispersão e atenuação ao longo do trajeto. Todas as curvas em qualquer um dos três cenários de infecção se iniciam após 12 segundos por conta do atraso da partícula, coração até a placenta.

Figura 4.7 – Recepção das partículas virais na placenta para cada período de gestação nos 3 estágios de infecção: (a) E1 - Início da infecção; (b) E2 - Momento de máxima carga viral; e (c) E3 - Atenuação de 80% da máxima carga viral.

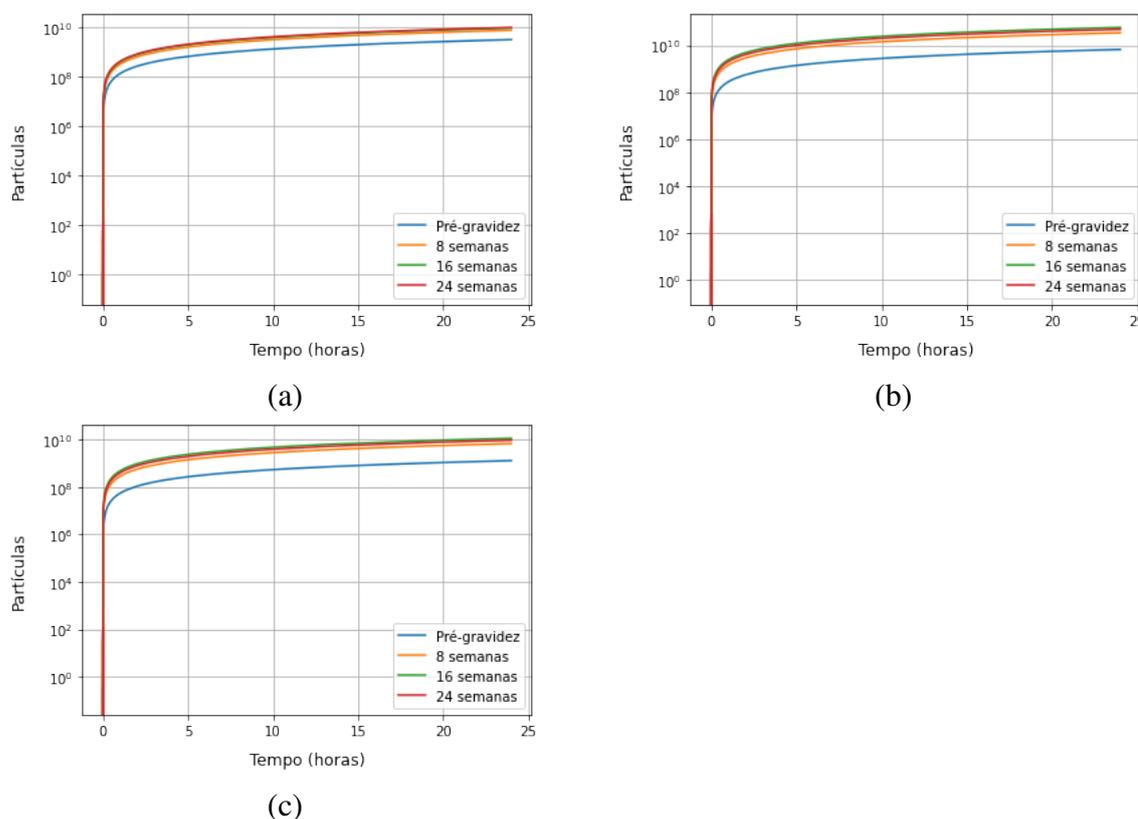


Pode-se notar que ainda no início da virose a amplificação que as mudanças hemodinâmicas fornecem ao canal determinam o comportamento da curva. Mas com a reprodução do vírus, modulada pelas diferentes respostas imunológicas dentre as semanas de gravidez, o cenário é alterado, conferindo à semana 16 a maior criticidade para o feto. Ainda que o comportamento do segundo e terceiro estágios sejam similares, em termos de amplitude do sinal os cenários são distintos. Observa-se ainda que o ruído

proveniente do movimento aleatório das partículas é menos perceptível no segundo semestre devido às maiores amplitudes de suas curvas.

Além da análise anterior, pode-se fazer a análise do impacto do acúmulo de vírus na placenta ao longo do tempo (Figura 4.8). Considerando a placenta como um reservatório, vê-se ainda no início da viremia, no período em que a taxa da variação populacional do vírus está positiva (Figura 4.8a), uma diferença de aproximadamente 4,92 dB entre a concentração de vírus em um organismo que não passou pelas alterações gravídicas e um organismo na última semana de gestação considerada. Com a progressão da infecção, essa discrepância se torna mais evidente, atingindo um ganho de 9,44 dB no terceiro estágio (Figura 4.8c).

Figura 4.8 – Acúmulo de vírus na placenta ao fim de 24 horas para cada período de gestação nos 3 estágios de infecção: (a) E1 - Início; (b) E2 - Cume; e (c) E3 - Queda acentuada.



Mesmo na comparação entre trimestres de gestação, é perceptível a influência do momento da infecção em relação à fase da gravidez na carga viral recebida pela placenta. No primeiro estágio (E1) a semana 24 representa um ganho de 1.15 dB em relação à semana 8. Para o segundo e o terceiro estágios de infecção, destacam-se as semanas 8 e 16, em que a primeira corresponde ao período de menor acúmulo de carga viral estando a portadora grávida e a segunda ao momento mais crítico para uma infecção por vírus Zika. O ganho entre eles chega a 2.27 dB no cume da infecção (Figura 4.8b).

Os ganhos apresentados dão espaço então para a discussão acerca de em qual período de gestação uma infecção por vírus Zika é mais danosa ao desenvolvimento do feto ou, ao menos, provoca um estado

de viremia mais persistente na portadora. Para o modelo e dados considerados, o segundo trimestre é o que se destaca, apesar do maior ganho e menor atraso que as alterações hemodinâmicas do fim da gestação conferem ao canal.

Apesar da aparente divergência entre os resultados apresentados para aqueles expostos em Bhatnagar *et al.* (2017) quanto ao trimestre indicado como mais crítico, ambos os estudos conduzem para um ponto de atenção comum: a prevalência da modulação da produção de citocinas pró-inflamatórias (IFN α) ao longo da gravidez sobre o ganho do canal e sobre a dinâmica da produção de monócitos e linfócitos, quanto à carga viral recebida pelo feto. Percebe-se que os resultados desse trabalho se correlacionam aos dados apresentados por Ziegler *et al.* (2018), nos quais o segundo trimestre apresenta a menor produção de interferon, sendo a produção no primeiro trimestre ligeiramente maior.

Essa dissertação de mestrado apresenta uma análise de um modelo de sistema de comunicação entre o sistema materno e sistema fetal durante uma gestação. É apresentada a modelagem matemática do canal do sistema, a rede cardiovascular da gestante, e foi descrito o processo de propagação de exossomos em sua corrente sanguínea, considerando os transportes advectivo e difusivo aos quais estão sujeitos e as interações intravasculares das quais participam.

Também foi apresentada a dinâmica populacional experimentada durante uma infecção pelo vírus Zika, dada a relevância desse cenário no contexto de comunicação materno-placentária. Para a geração dos resultados foi implementada uma simulação estocástica para cada período gestacional, considerando as mudanças hemodinâmicas e a modulação do sistema imune sofrida durante a gestação.

Os resultados obtidos destacam a contribuição das alterações hemodinâmicas características à gravidez para o sistema, levando a um aumento do ganho e uma redução do atraso, evidentes mesmo após a consideração do movimento aleatório. Com a progressão da gravidez, mais moléculas chegam à placenta, enquanto uma menor quantidade delas é absorvida no percurso. Também foi destacada a influência das características físicas das artérias na distribuição do sinal, em que raios menores e comprimentos maiores resultam em uma maior atenuação. Dessa forma, quando se está grávida, um sinal arbitrário de entrada pode chegar ao fim da artéria ilíaca com um ganho de 0,6 dB e uma redução de 33,7% no atraso em relação ao período pré-gravídico. No caso em que as partículas transmitidas se encontram carregadas de material genético viral, esse ganho significa uma potencialização da transmissão do vírus.

Ao contrário da modificação que o canal sofre com a adaptação do corpo à gravidez, a variação no sinal de entrada de um sistema de transmissão do vírus Zika tem um comportamento não progressivo. Como já apontado por Bhatnagar *et al.* (2017) e Brasil *et al.* (2016) e tomando como base os dados de Ziegler *et al.* (2018), os resultados desse trabalho indicam que o fim da gestação não é o período mais crítico para o feto.

Como sugestões de trabalhos futuros, é interessante revisar as simplificações definidas para as interações intravasculares, levando em conta que os exossomos não são as únicas partículas a fluírem pela corrente sanguínea. É desejável principalmente um aprofundamento na dinâmica da produção

de imunossupressores e de agentes pró-inflamatórios e nos seus papéis durante uma infecção, visto os apontamentos já feitos na literatura médica e a influência da produção de $IFN\alpha$ nos resultados.

Outro cenário a ser analisado é um modelo que considere uma retroalimentação no sistema gestante-feto. Neste trabalho foi considerada a modulação que a presença do novo organismo no corpo da mulher atribui aos seus sistemas hormonal e imunológico. Entretanto, a hipótese da viremia persistente em grávidas devido à atuação da placenta como um reservatório demanda um modelo em que os vírus também se multipliquem no tecido placentário e em seu interior e sejam lançados de volta ao corpo materno. Reconhece-se que, para essas sugestões, são necessários dados mais quantificados de experimentos *in vivo* ou *in vitro* em grávidas. Reconhece-se também a sensibilidade envolvida na realização de testes dessa natureza.

A discussão quanto às implicações da variabilidade dos diversos fatores apresentados neste trabalho na comunicação materno-placentária sob uma perspectiva da engenharia fomentam investigações de processos de sinalização biológicos a partir de uma abordagem computacional, se utilizando de conceitos de áreas de conhecimento externas às ciências biológicas. Apesar de se tratar de um trabalho introdutório devido à natureza ainda embrionária do paradigma em que se baseia, essa pesquisa cumpre a proposta de ampliar a investigação da Comunicação Molecular visando que esta seja empregada como um recurso ao lado da medicina e da biotecnologia.

Artigos Publicados

1. ORIENTE, T. N.; SILVA, I. S.; REGIS, C. D. M. Análise Hemodinâmica da Propagação de Moléculas de Informação no Sistema Arterial de uma Gestante. In: Simpósio Brasileiro de Telecomunicações e Processamento de Sinais, 2020, Florianópolis - SC.

Referências Bibliográficas

- Abu-Raya, Bahaa, Michalski, Christina, Sadarangani, Manish, & Lavoie, Pascal M. 2020. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, **11**, 2627.
- Akan, Ozgur B, Ramezani, Hamideh, Khan, Tooba, Abbasi, Naveed A, & Kuscü, Murat. 2017. Fundamentals of molecular information and communication science. *Proceedings of the IEEE*, **105**(2), 306–318.
- Akyildiz, Ian F, Fekri, Faramarz, Sivakumar, Raghupathy, Forest, Craig R, & Hammer, Brian K. 2012. Monaco: fundamentals of molecular nano-communication networks. *IEEE Wireless Communications*, **19**(5), 12–18.
- Badierah, Raied A., Uversky, Vladimir N., & Redwan, Elrashdy M. 2020. Dancing with Trojan horses: an interplay between the extracellular vesicles and viruses. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **0**(0), 1–27.
- Balasubramaniam, S., & Lio, P. 2013. Multi-Hop Conjugation Based Bacteria Nanonetworks. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, **12**(1), 47–59.
- Barros, M. T., Balasubramaniam, S., & Jennings, B. 2015. Comparative End-to-end Analysis of Ca²⁺ Signaling-based Molecular Communication in Biological Tissues. *IEEE Transactions on Communications*, **63**(13), 5128–5142.
- Barros, Michael Taynnan, Martins, Daniel Perez, & de Alencar, Marcelo Sampaio. 2017. Comunicações Moleculares: Um Novo Paradigma de Comunicações para Aplicações em Nanomedicina. *Revista de Tecnologia da Informação e Comunicação*, **7**(1), 31–38.
- Barros, Michael Taynnan, Silva, Walisson, & Regis, Carlos Danilo Miranda. 2018. The multi-scale impact of the Alzheimer’s disease on the topology diversity of astrocytes molecular communications nanonetworks. *IEEE Access*, **6**, 78904–78917.

- Bhatnagar, J., Rabeneck, B., Martines, R., Reagan-Steiner, S., Ermias, Y., Estetter, L., Suzuki, T., Ritter, J., Keating, M. K., Hale, G., *et al.* 2017. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. *Emerging Infectious Diseases*, **23**(03).
- Bilgin, Bilgesu A, Dinc, Ergin, & Akan, Ozgur B. 2018. DNA-Based Molecular Communications. *IEEE Access*, **6**, 73119–73129.
- Brasil, Patrícia, Pereira Jr, Jose P, Moreira, M Elisabeth, Ribeiro Nogueira, Rita M, Damasceno, Luana, Wakimoto, Mayumi, Rabello, Renata S, Valderramos, Stephanie G, Halai, Umme-Aiman, Salles, Tania S, *et al.* 2016. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine*, **375**(24), 2321–2334.
- Camussi, Giovanni, Deregibus, Maria C., Bruno, Stefania, Cantaluppi, Vincenzo, & Biancone, Luigi. 2010. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. *Kidney International*, **78**(9), 838 – 848.
- Chahibi, Youssef, Pierobon, Massimiliano, Song, Sang, & Akyildiz, Ian. 2013. A Molecular Communication System Model for Particulate Drug Delivery Systems. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, **60**(06).
- Chandra, Surabhi, Tripathi, Anil Kumar, Mishra, Sanjay, Amzarul, Mohammad, & Vaish, Arvind Kumar. 2012. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian journal of hematology and blood transfusion*, **28**(3), 144–146.
- Chen, Claire C, Liu, Linan, Ma, Fengxia, Wong, Chi W, Guo, Xuning E, Chacko, Jenu V, Farhoodi, Henry P, Zhang, Shirley X, Zimak, Jan, Ségaliny, Aude, *et al.* 2016. Elucidation of exosome migration across the blood–brain barrier model in vitro. *Cellular and molecular bioengineering*, **9**(4), 509–529.
- Chiarello, Delia I, Salsoso, Rocío, Toledo, Fernando, Mate, Alfonso, Vázquez, Carmen M, & Sobrevia, Luis. 2018. Foetoplacental communication via extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine*, **60**, 69–80.
- Conrad, Kirk P. 2010. Unveiling the vasodilatory actions and mechanisms of relaxin. *Hypertension*, **56**(1), 2–9.
- Cretoiu, Dragos, Xu, Jiahong, Xiao, Junjie, Suci, Nicolae, & Cretoiu, Sanda Maria. 2016. Circulating microRNAs as potential molecular biomarkers in pathophysiological evolution of pregnancy. *Disease markers*, **2016**.

- de Araújo, T. V. B., de Alencar Ximenes, R. A., de Barros Miranda-Filho, D., Souza, W. V., Montarroyos, U. R., de Melo, A. P. L., Valongueiro, S., Braga, C., Brandão Filho, S. P., Cordeiro, M. T., *et al.* 2018. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *The Lancet infectious diseases*, **18**(3), 328–336.
- Diaz-Quijano, Fredi Alexander, Pelissari, Daniele Maria, & Chiavegatto Filho, Alexandre Dias Porto. 2018. Zika-associated microcephaly epidemic and birth rate reduction in Brazilian cities. *American journal of public health*, **108**(4), 514–516.
- Dill, Ken A., & Bromberg, Sarina. 2011. Physical Kinetics: Diffusion, Permeation, & Flow. *Chap. 17 of: Molecular Driving Forces: Statistical Thermodynamics in Biology Chemistry Physics and Nanoscience*, 2 edn. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, an informa business.
- Dutta, Suchismita, Kumar, Sathish, Hyett, Jon, & Salomon, Carlos. 2019. Molecular Targets of Aspirin and Prevention of Preeclampsia and Their Potential Association with Circulating Extracellular Vesicles during Pregnancy. *International journal of molecular sciences*, **20**(18), 4370.
- Esmailian, Tooraj, Kschischang, Frank, & Gulak, P. 2003. In-building power lines as high-speed communication channels: Channel characterization and a test channel ensemble. *Int. J. Communication Systems*, **16**(06), 381–400.
- Faas, Marijke M., Spaans, Floor, & De Vos, Paul. 2014. Monocytes and Macrophages in Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Frontiers in Immunology*, **5**, 298.
- Foo, Suan-Sin, Chen, Weiqiang, Chan, Yen, Bowman, James W, Chang, Lin-Chun, Choi, Younho, Yoo, Ji Seung, Ge, Jianning, Cheng, Genhong, Bonnin, Alexandre, *et al.* 2017. Asian Zika virus strains target CD14+ blood monocytes and induce M2-skewed immunosuppression during pregnancy. *Nature microbiology*, **2**(11), 1558–1570.
- Fourié, Toscane, Grard, Gilda, Leparç-Goffart, Isabelle, Briolant, Sébastien, & Fontaine, Albin. 2018. Variability of Zika Virus Incubation Period in Humans. *Open Forum Infectious Diseases*, **5**(11).
- Fox, Lindsey E, Locke, Marissa C, & Lenschow, Deborah J. 2020. Context Is Key: Delineating the Unique Functions of IFN α and IFN β in Disease. *Frontiers in immunology*, **11**.
- Gao, Minhao, Gao, Weiyang, Papadimitriou, JM, Zhang, Changqing, Gao, Junjie, & Zheng, Minghao. 2018. Exosomes—the enigmatic regulators of bone homeostasis. *Bone research*, **6**(1), 1–13.

- Gillet, Virginie, Ouellet, Annie, Stepanov, Yulia, Rodosthenous, Rodosthenis S, Croft, Erika Kathe, Brennan, Kasey, Abdelouahab, Nadia, Baccarelli, Andrea, & Takser, Larissa. 2019. miRNA Profiles in extracellular vesicles from serum early in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**(11), 5157–5169.
- Gine, Lluís, & Akyildiz, Ian. 2009. Molecular communication options for long range nanonetworks. *Computer Networks*, **53**(11), 2753–2766.
- Gonzalez-Escobar, Gabriel, Valadere, Anne, Adams, Rosmond, Polson-Edwards, Karen, Hinds, Avery, Misir, Akenath, & Hospedales, C. 2018. Prolonged Zika virus viremia in a patient with Guillain-Barré syndrome in Trinidad and Tobago. *Revista Panamericana de Salud Pública*, **41**(02).
- Gray, Clint, McCowan, Lesley M, Patel, Rachna, Taylor, Rennae S, & Vickers, Mark H. 2017. Maternal plasma miRNAs as biomarkers during mid-pregnancy to predict later spontaneous preterm birth: a pilot study. *Scientific reports*, **7**(1), 1–7.
- Gu, Hui, Chen, Lizhu, Xue, Jia, Huang, Tianchu, Wei, Xiaowei, Liu, Dan, Ma, Wei, Cao, Songying, & Yuan, Zhengwei. 2019. Expression profile of maternal circulating microRNAs as non-invasive biomarkers for prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 823–830.
- Hassanpour, Mehdi, Rezaie, Jafar, Nouri, Mohammad, & Panahi, Yunes. 2020. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. *Infection, Genetics and Evolution*, 104422.
- Huang, Yunlong, Li, Yuju, Zhang, Hainan, Zhao, Runze, Jing, Ran, Xu, Yinghua, He, Miao, Peer, Justin, Kim, Yeong C, Luo, Jiangtao, *et al.* 2018. Zika virus propagation and release in human fetal astrocytes can be suppressed by neutral sphingomyelinase-2 inhibitor GW4869. *Cell discovery*, **4**(1), 1–16.
- Jurado, Kellie Ann, & Iwasaki, Akiko. 2017. Zika virus targets blood monocytes. *Nature microbiology*, **2**(11), 1460–1461.
- Katritsis, Demosthenes, Kaiktsis, Lambros, Chaniotis, Andreas, Pantos, John, Efstathopoulos, Efstathios P., & Marmarelis, Vasilios. 2007. Wall Shear Stress: Theoretical Considerations and Methods of Measurement. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **49**(5), 307–329.
- Kawiecki, Anna B, & Christofferson, Rebecca C. 2016. Zika virus–induced antibody response enhances dengue virus serotype 2 replication in vitro. *The Journal of infectious diseases*, **214**(9), 1357–1360.
- Kirby, Brian J. 2010. *Micro-and nanoscale fluid mechanics: transport in microfluidic devices*. Cambridge university press.

- Koldehoff, Michael, Cierna, Barbara, Steckel, Nina K., Beelen, Dietrich W., & Elmaagacli, Ahmet H. 2013. Maternal molecular features and gene profiling of monocytes during first trimester pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, **99**(1), 62 – 68.
- Kühnert, M, Strohmeier, R, Stegmüller, M, & Halberstadt. 1998. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **76**(2), 147–151.
- Kuscu, M., & Akan, O. B. 2012. A Physical Channel Model and Analysis for Nanoscale Molecular Communications With Forster Resonance Energy Transfer (FRET). *IEEE Transactions on Nanotechnology*, **11**(1), 200–207.
- Lallouette, Jules, Pitta, Maurizio De, Ben-Jacob, Eshel, & Berry, Hugues. 2014. Sparse short-distance Connection Enhance Calcium Wave Propagation in a 3D model of astrocytes networks. *Frontiers in Computation Neuroscience*, **8**(45), 1–18.
- Lin, Tiras Y. 2020. *Brownian Dynamics Simulation of Nanoparticles and Polymers with Applications in Drug Delivery*. Stanford University.
- Loh, Watson. 1997. A Técnica de Dispersão de Taylor para Estudos de Difusão em Líquidos e suas Aplicações. *Química Nova*, **20**(5), 541–545.
- Malak, D., & Akan, O. B. 2013. A Communication Theoretical Analysis of Synaptic Multiple-Access Channel in Hippocampal-Cortical Neurons. *IEEE Transactions on Communications*, **61**(6), 2457–2467.
- Michlmayr, Daniela, Andrade, Paulina, González, Karla, Balmaseda, Angel, & Harris, Eva. 2017. CD14+CD16+ monocytes are the main target of Zika virus infection in peripheral blood mononuclear cells in a paediatric study in Nicaragua. *Nature Microbiology*, **2**(10).
- Miranda, Jezid, Paules, Cristina, Nair, Soumyalekshmi, Lai, Andrew, Palma, Carlos, Scholz-Romero, Katherin, Rice, Gregory E, Gratacos, Eduard, Crispi, Fatima, & Salomon, Carlos. 2018. Placental exosomes profile in maternal and fetal circulation in intrauterine growth restriction-Liquid biopsies to monitoring fetal growth. *Placenta*, **64**, 34–43.
- Mitchell, Murray D, Peiris, Hassendrini N, Kobayashi, Miharuru, Koh, Yong Q, Duncombe, Gregory, Illanes, Sebastian E, Rice, Gregory E, & Salomon, Carlos. 2015. Placental exosomes in normal and complicated pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, **213**(4), S173–S181.

- Miura, Kiyonori, Higashijima, Ai, Mishima, Hiroyuki, Miura, Shoko, Kitajima, Michio, Kaneuchi, Masanori, ichiro Yoshiura, Koh, & Masuzaki, Hideaki. 2015. Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*, **103**(5), 1202 – 1208.e1.
- Nico, D., Conde, L., Rivera-Correa, J. L., Vasconcelos-Dos-Santos, A., Mesentier-Louro, L., Freire-de Lima, L., Arruda, M. B., Freire-de Lima, C. G., Ferreira, O. Jr, Lopes Moreira, M. E., *et al.* 2018. Prevalence of IgG Autoantibodies against GD3 Ganglioside in Acute Zika Virus Infection. *Frontiers in medicine*, **5**(3).
- Noronha, Lucia de, Zanluca, Camila, Azevedo, Marina Luize Viola, Luz, Kleber Giovanni, & Santos, Claudia Nunes Duarte dos. 2016. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **111**(5), 287–293.
- Nuraini, Nuning, Tasman, Hengki, Soewono, Edy, & Sidarto, Kuntjoro Adji. 2009. A with-in host Dengue infection model with immune response. *Mathematical and Computer Modelling*, **49**(5), 1148 – 1155.
- Olufsen, Mette S., Peskin, Charles S., Kim, Won Yong, Pedersen, Erik M., Nadim, Ali, & Larsen, Jesper. 2000. Numerical Simulation and Experimental Validation of Blood Flow in Arteries with Structured-Tree Outflow Conditions. *Annals of Biomedical Engineering*, **28**(11), 1281–1299.
- Ottesen, Johnny T, Olufsen, Mette S, & Larsen, Jesper K. 2004. *Applied mathematical models in human physiology*. SIAM.
- Paz-Bailey, Gabriela, Rosenberg, Eli S, & Sharp, Tyler M. 2019. Persistence of Zika virus in body fluids. *The New England journal of medicine*, **380**(2), 198.
- Pflitsch, Caroline, Feldmann, Cai Niklaas, Richert, Laura, Hagen, Sven, Diemert, Anke, Goletzke, Janina, Hecher, Kurt, Jazbutyte, Virginija, Renné, Thomas, Arck, Petra Clara, *et al.* 2020. In-depth characterization of monocyte subsets during the course of healthy pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, **141**, 103151.
- Picon, José Dornelles, & de Sá, Ana Maria P. O. Ayala. 2005. Alterações Hemodinâmicas da Gravidez. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*, 1 – 2.
- Pierobon, M., & Akyildiz, I. F. 2014. A Statistical-Physical Model of Interference in Diffusion-Based Molecular Nanonetworks. *IEEE Transactions on Communications*, **62**(6), 2085–2095.

- Pierobon, Massimiliano, & Akyildiz, Ian F. 2010. A physical end-to-end model for molecular communication in nanonetworks. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, **28**(4), 602–611.
- Pires, Maria Alexandre Bettencourt. 2008. *Vascularização do útero: estudo morfológico e experimental*. Ph.D. thesis, Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa.
- Pleet, Michelle L, DeMarino, Catherine, Stonier, Spencer W, Dye, John M, Jacobson, Steven, Aman, M Javad, & Kashanchi, Fatah. 2019. Extracellular vesicles and ebola virus: A new mechanism of immune evasion. *Viruses*, **11**(5), 410.
- Qiao, Li, Hu, Shiqi, Huang, Ke, Su, Teng, Li, Zhenhua, Vandergriff, Adam, Cores, Jhon, Dinh, Phuong-Uyen, Allen, Tyler, Shen, Deliang, *et al.* 2020. Tumor cell-derived exosomes home to their cells of origin and can be used as Trojan horses to deliver cancer drugs. *Theranostics*, **10**(8), 3474.
- Regis, Carlos Danilo Miranda, Pedrosa, Catarina Lenice Lopes, de França Albuquerque, Iasmin, Barros, Michael Taynnan, & da Silva Soares, Walisson. 2018. Modelo de Ganho de Canal em Comunicações Moleculares para um Sistema Circulatório de Gestantes. *XXXVI Simpósio Brasileiro de Telecomunicações e Processamento de Sinais - SBrT2018*, 09, 526–530.
- Sanghavi, Monika, & Rutherford, John D. 2014. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*, **130**(12), 1003–1008.
- Sarker, Suchismita, Scholz-Romero, Katherin, Perez, Alejandra, Illanes, Sebastian E, Mitchell, Murray D, Rice, Gregory E, & Salomon, Carlos. 2014. Placenta-derived exosomes continuously increase in maternal circulation over the first trimester of pregnancy. *Journal of translational medicine*, **12**(1), 204.
- Shi, Ruijing, Zhao, Lianbi, Cai, Wenbin, Wei, Mengying, Zhou, Xueying, Yang, Guodong, & Yuan, Lijun. 2017. Maternal exosomes in diabetes contribute to the cardiac development deficiency. *Biochemical and biophysical research communications*, **483**(1), 602–608.
- Stergiopoulos, N, Young, DF, & Rogge, TR. 1992. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *Journal of biomechanics*, **25**(12), 1477–1488.
- Sun, Yue. 2018. *Channel Modelling of Blood Capillary-based Molecular Communication*. England: University of Essex.

- Suy, Anna, Sulleiro, Elena, Rodó, Carlota, Vázquez, Élida, Bocanegra, Cristina, Molina, Israel, Esperalba, Juliana, Sánchez-Seco, María P., Boix, Hector, Pumarola, Tomás, & Carreras, Elena. 2016. Prolonged Zika Virus Viremia during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, **375**(26), 2611–2613.
- Takahashi, Akiko, Okada, Ryo, Nagao, Koji, Kawamata, Yuka, Hanyu, Aki, Yoshimoto, Shin, Takasugi, Masaki, Watanabe, Sugiko, Kanemaki, Masato T, Obuse, Chikashi, *et al.* 2017. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nature communications*, **8**, 15287.
- Terzian, A. C. B., Schanoski, A. S., Mota, M. T. de O., da Silva, R. A., Estofolete, C. F., Colombo, T. E., Rahal, P., Hanley, K. A., Vasilakis, N., Kalil, J., & Nogueira, M. L. 2017. Viral Load and Cytokine Response Profile Does Not Support Antibody-Dependent Enhancement in Dengue-Primed Zika Virus–Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases*, **65**(8), 1260–1265.
- Thornburg, Kent L., Jacobson, Sig-Linda, Giraud, George D., & Morton, Mark J. 2000. Hemodynamic changes in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, **24**(1), 11 – 14.
- Veletić, Mladen, Barros, Michael Taynnan, Balasingham, Ilangko, & Balasubramaniam, Sasitharan. 2019. A molecular communication model of exosome-mediated brain drug delivery. *Pages 1–7 of: Proceedings of the Sixth Annual ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*.
- Vivanti, Alexandre J, Vauloup-Fellous, Christelle, Prevot, Sophie, Zupan, Veronique, Suffee, Cecile, Do Cao, Jeremy, Benachi, Alexandra, & De Luca, Daniele. 2020. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*, **11**(1), 1–7.
- Westerhof, Nico, Lankhaar, Jan-Willem, & Westerhof, Berend E. 2009. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput*, **47**, 131–141.
- Yang, Haiou, Ma, Qianqian, Wang, Yu, & Tang, Zhenhua. 2020. Clinical application of exosomes and circulating microRNAs in the diagnosis of pregnancy complications and foetal abnormalities. *Journal of Translational Medicine*, **18**(1), 1–9.
- Yao, Zhen-yu, Chen, Wen-bin, Shao, Shan-shan, Ma, Shi-zhan, Yang, Chong-bo, Li, Meng-zhu, Zhao, Jia-jun, & Gao, Ling. 2018. Role of exosome-associated microRNA in diagnostic and therapeutic applications to metabolic disorders. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, **19**(3), 183–198.
- Zbucka-Kretowska, M., Niemira, M., Paczkowska-Abdulsalam, M., Bielska, A., Szalkowska, A., Parfieniuk, E., Ciborowski, M., Wolczynski, S., & Kretowski, A. 2019. Prenatal circulating microRNA signatures of foetal down syndrome. *Scientific Reports*, **9**(1), 1–6.

- Zhou, Wenshuo, Woodson, Michael, Sherman, Michael, Neelakanta, Girish, & Sultana, Hameeda. 2019. Exosomes mediate Zika virus transmission through SMPD3 neutral Sphingomyelinase in cortical neurons. *Emerging Microbes and Infections*, **8**(03), 307–326.
- Zhu, X., Han, T., Sargent, I. L., Yin, G., & Yao, Y. 2009. Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, **200**(6), 661–e1.
- Ziegler, S. M., Feldmann, C. N., Hagen, S. H., Richert, L., Barkhausen, T., Goletzke, J., Jazbutyte, V., Martrus, G., Salzberger, W., Renné, T., *et al.* 2018. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy. *Journal of reproductive immunology*, **128**, 30–37.
-