



RBES

Revista Brasileira de
Engenharia e Sustentabilidade

ISSN 2448-1661

Pelotas, RS, UFPel-Ceng

<https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/RBES/index>

V.10, esp, p.35-43, dez 2022

EFEITO DA COVID-19 UTILIZANDO UM MODELO DA CIRCULAÇÃO SISTÊMICA E PULMONAR DO SISTEMA CARDIOVASCULAR HUMANO

MOREIRA, A. A.¹; ROCHA, B. M.²; QUEIROZ, R. A. B.³

¹ Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Juiz de Fora

² Pós-Graduação em Modelagem Computacional e Departamento de Ciência da Computação, Universidade Federal de Juiz de Fora

³ Departamento de Computação, Universidade Federal de Ouro Preto

Palavras-chave:

COMPUTACIONAL,
CARDÍACAS,
DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS

MODELO
DOENÇAS
EQUAÇÕES

Resumo

A COVID-19, doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2, caracteriza-se como uma infecção respiratória aguda que afeta de forma direta o sistema respiratório humano e que apresenta alto grau de transmissibilidade. Apesar de se tratar de uma doença que interfere primordialmente aspectos relacionados ao sistema respiratório, estudos vêm demonstrando influência direta desta enfermidade em complicações cardíacas tais como miocardite, insuficiência cardíaca, arritmias e lesão cardíaca aguda. Nesse trabalho, um modelo matemático do sistema cardiovascular incluindo a circulação sistêmica e pulmonar é estudado tendo em vista a avaliação dos impactos da COVID-19 no sistema cardíaco. Os efeitos da COVID-19 são introduzidos no modelo através da alteração de parâmetros fisiológicos com o intuito de representar os efeitos da doença. Simulações computacionais foram realizadas em um caso normal e um caso patológico para se avaliar e verificar os efeitos da COVID-19 em quantidades de interesse fisiológicas do sistema cardiovascular.

Effects of covid-19 using a model of systemic and pulmonary circulation of the human cardiovascular system

Keywords: COMPUTATIONAL
SIMULATIONS, CARDIAC
DISEASES, ORDINARY
DIFFERENTIAL EQUATIONS

Abstract

COVID-19, an infectious disease caused by SARS-CoV-2, is characterized as an acute respiratory infection that directly affects the human respiratory system and is highly transmissible. Although it is a disease that primarily interferes with aspects related to the respiratory system, studies have shown a direct influence of this disease on cardiac complications such as myocarditis, heart failure, arrhythmias, and acute cardiac injury. In this work, a mathematical model of the cardiovascular system including the systemic and pulmonary circulation is studied to evaluate the impacts of COVID-19 on the cardiac system. The effects of COVID-19 are introduced into the model by changing physiological parameters to represent the effects of the disease. Computational simulations were performed on a normal case and a pathological case to evaluate and verify the effects of COVID-19 on physiological quantities of interest in the cardiovascular system.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda com causa atribuída ao betacoronavírus SARS-CoV-2 (do inglês, *severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 2*), tendo sido identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou, em Genebra, na Suíça, que a doença se constituía como uma Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). No Brasil, a primeira ocorrência da doença se deu em fevereiro de 2020 (Reis et al., 2020; Xavier et al., 2022).

Por se tratar de uma doença infectocontagiosa, a COVID-19 logo se espalhou pelo mundo e, dessa forma, estudos foram traçados com o intuito de explorar características associadas à doença. Nesse contexto, foram desenvolvidos diversos modelos computacionais com o objetivo de prever a dinâmica do crescimento e comportamento do coronavírus, como apresentado por Reis et al. (2020), bem como o surgimento de novas ondas e o acompanhamento do panorama vacinal no país, o que se caracterizou como uma abordagem alternativa para o estudo de cenários atrelados à pandemia da COVID-19.

Os efeitos da doença estão relacionados principalmente ao sistema respiratório, entretanto estudos recentes estimam que a COVID-19 pode causar consequências mais graves à saúde, tratando-se de uma enfermidade sistêmica e que afeta diferentes funções e órgãos do corpo, incluindo o sistema cardiovascular humano (Puntmann et al., 2020). Assim, neste estudo, propõe-se a reprodução de alguns cenários que refletem a influência da COVID-19 em quantidades fisiológicas cardíacas a fim de se explorar a natureza de modelos matemático-computacionais e a dinâmica sistêmica e pulmonar em indivíduos acometidos por esta doença.

Esse trabalho está organizado da seguinte forma: na Seção 2 é apresentando o modelo matemático do sistema cardiovascular humano incluindo a

circulação sistêmica e pulmonar e as alterações utilizadas para incluir os efeitos da COVID-19; na Seção 3 são apresentados os experimentos computacionais e os resultados obtidos; e, por fim, na Seção 4 são apresentadas as conclusões e discussões deste trabalho.

Modelo matemático do sistema cardiovascular

A utilização de ferramentas computacionais na descrição de fenômenos cardíacos permite um estudo acurado de variáveis de interesse científico e na predição de informações. Modelos de parâmetros condensados ou simplesmente modelos 0D (como também são conhecidos) são amplamente utilizados em diversas áreas de estudos cardiovasculares (Shi et al. (2011)). A utilização de um modelo 0D a partir de parâmetros de entrada apropriados e de simplificações necessárias para a adequação do fenômeno podem auxiliar no seu entendimento e em sua descrição.

Portanto, a modelagem matemática e computacional de sistemas fisiológicos requer o entendimento dos fenômenos físicos envolvidos no sistema a ser modelado e, posteriormente, na compreensão da matemática que descreve a física envolvida no processo. Nesse contexto, devido à complexidade dos modelos, geralmente não-lineares, a utilização de métodos numéricos é necessária para se obter soluções aproximadas. Até o momento, poucos trabalhos abordaram o efeito da COVID-19 no sistema cardiovascular através de modelos matemáticos e computacionais, destacando-se o proposto por Dedè et al. (2021) que visa estudar, através da modelagem das respostas hemodinâmicas, os efeitos da COVID-19 no sistema cardiovascular humano.

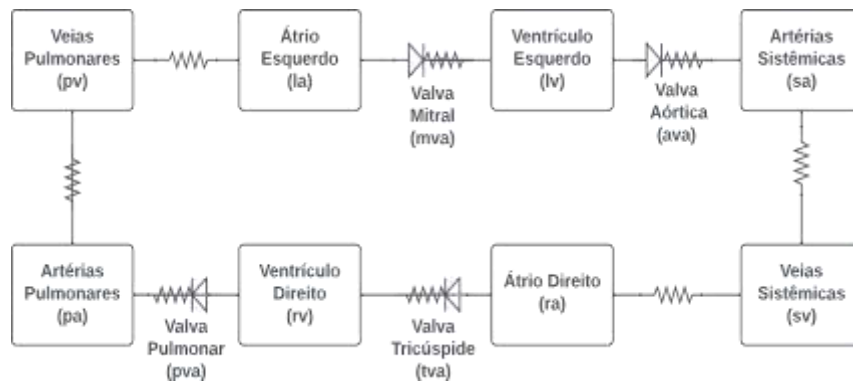
Modelo matemático

Para estudar os efeitos da COVID-19 no sistema cardiovascular foi utilizado um modelo de compartimentos baseado em equações diferenciais ordinárias (EDOs) descrito por Colebank et al. (2021). O modelo é capaz de descrever a pressão

(em $mmHg$), o fluxo (em mL/s) e o volume (em mL) da circulação cardíaca, sistêmica e pulmonar. A formulação do modelo é obtida através de uma analogia com circuitos elétricos na qual a pressão sanguínea é análoga à voltagem, o fluxo à corrente, o volume à carga elétrica, e a complacência à capacitância (Marquis, 2018). O modelo é composto por 8 compartimentos incluindo as quatro câmaras cardíacas (átrios e ventrículos esquerdo e direito) e pelas artérias e veias, tanto as pulmonares quanto as sistêmicas, como ilustrado na Figura 1.

Os compartimentos e suas siglas seguem a nomenclatura apresentada por Colebank et al. (2021) e são os seguintes: átrio direito (ra), ventrículo direito (rv), átrio esquerdo (la), ventrículo direito (lv), artérias sistêmicas (sa), veias sistêmicas (sv), artérias pulmonares (pa) e veias pulmonares (pv). Também é considerada no modelo a presença das quatro valvas cardíacas: tricúspide, pulmonar, mitral e aórtica, as quais controlam o fluxo para dentro e fora dos ventrículos.

Figura 1. Diagrama do modelo do sistema cardiovascular utilizado neste trabalho



Fonte: Autor

EQUAÇÕES DO MODELO

De forma geral, o modelo do sistema cardiovascular incluindo a circulação cardíaca, pulmonar e sistêmica pode ser descrito como:

$$\frac{dV_{s,i}}{dt} = q_{i-1} - q_i$$

$$q_i = \frac{p_i - p_{i+1}}{R_i}$$

$$V_{s,i} = V_i - V_{un,i} = C_i(p_i - p_{i+1})$$

onde os índices $i-1$, i e $i+1$ se referem aos compartimentos anterior, atual e ao próximo do sistema, $V_{s,i}$ representa o volume final do vaso/câmara e $V_{un,i}$ o seu volume relaxado (àquele que correspondente à pressão de

referência), q_i é o fluxo sanguíneo, p_i é a pressão, R_i é a resistência entre dois compartimentos e C_i a complacência do compartimento.

Considerando os compartimentos e o diagrama do modelo cardiovascular utilizado neste trabalho, como apresentado na Figura 1, têm-se as seguintes equações diferenciais ordinárias que descrevem a variação de volume dos compartimentos:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{sa}}{dt} &= q_{ava} - q_s, & \frac{dV_{sv}}{dt} &= q_s - q_{sv} \\ \frac{dV_{ra}}{dt} &= q_{sv} - q_{tva}, & \frac{dV_{rv}}{dt} &= q_{tva} - q_{pva} \end{aligned}$$

$$\frac{dV_{pa}}{dt} = q_{pva} - q_p, \quad \frac{dV_{pv}}{dt} = q_p - q_{pv}$$

$$\frac{dV_{la}}{dt} = q_{pv} - q_{mva}, \quad \frac{dV_{lv}}{dt} = q_{mva} - q_{ava}$$

Os fluxos através das valvas mitral (mva), aórtica (ava), tricúspide (tva) e pulmonar (pva) são definidos, respectivamente, da seguinte forma:

$$q_{mva} = \begin{cases} \frac{p_{la} - p_{lv}}{R_{mva}}, & \text{se } p_{la} > p_{lv} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

$$q_{ava} = \begin{cases} \frac{p_{lv} - p_{sa}}{R_{ava}}, & \text{se } p_{lv} > p_{sa} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

$$q_{tva} = \begin{cases} \frac{p_{ra} - p_{rv}}{R_{tva}}, & \text{se } p_{ra} > p_{rv} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

$$q_{pva} = \begin{cases} \frac{p_{rv} - p_{pa}}{R_{pva}}, & \text{se } p_{rv} > p_{pa} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

A dinâmica cardíaca é representada usando funções do tempo que relacionam a pressão em cada câmara cardíaca com a elastância (como função do tempo) e volume, da seguinte forma:

$$p_i(t) = E_i(\tilde{t})V_{s,i}$$

onde $i = ra, la, rv, lv$ e $E_i(\tilde{t})$ é a função dependente do tempo que descreve a elastância da câmara cardíaca i . As funções dependentes do tempo que descrevem a elastância em um ciclo cardíaco considerando o tempo $\tilde{t} = \text{mod}(t, T)$, onde T é a duração do ciclo cardíaco. As funções de elastância para os ventrículos e para os átrios são dadas, respectivamente, por

Tabela 1. Parâmetros de referência do modelo do sistema cardiovascular

Parâmetro	Valor	Unidade	Parâmetro	Valor	Unidade
R_{ava}	0, 1291	mmHg s / mL	R_{mva}	0, 0258	mmHg s / mL
R_{pva}	0, 0387	mmHg s / mL	R_{tva}	0, 0517	mmHg s / mL
R_{sv}	0, 1550	mmHg s / mL	R_{pv}	0, 0258	mmHg s / mL
R_s	1, 3560	mmHg s / mL	R_p	0, 0646	mmHg s / mL
C_{sa}	1, 3590	mL / mmHg	C_{pa}	5, 5753	mL / mmHg
C_{sv}	15, 0998	mL / mmHg	C_{pv}	5, 6218	mL / mmHg
$E_{ra,M}$	0, 2333	mmHg / mL	$E_{ra,m}$	0, 0464	mmHg / mL
$E_{la,M}$	0, 3500	mmHg / mL	$E_{la,m}$	0, 1237	mmHg / mL
$E_{rv,M}$	0, 4239	mmHg / mL	$E_{rv,m}$	0, 0377	mmHg / mL
$E_{lv,M}$	3, 0616	mmHg / mL	$E_{lv,m}$	0, 0942	mmHg / mL
$\tau_{ra,c}$	0, 6500	S	$\tau_{la,c}$	0, 6825	S
$T_{ra,c}$	0, 8500	S	$T_{la,c}$	0, 8500	S
$T_{ra,r}$	0, 2500	S	$T_{la,r}$	0, 2525	S
$T_{rv,c}$	0, 3000	S	$T_{lv,c}$	0, 2850	S
$T_{rv,r}$	0, 5000	S	$T_{lv,r}$	0, 5000	S

Fonte: autores

$$E_v(t) = \begin{cases} \frac{(E_{v,M} - E_{v,m})}{2} (1 - \cos(\frac{\pi \tilde{t}}{T_{v,c}})) + E_{v,m}, & 0 \leq \tilde{t} \leq T_{v,c} \\ \frac{(E_{v,M} - E_{v,m})}{2} (1 + \cos(\frac{\pi(\tilde{t} - T_{v,c})}{(T_{v,r} - T_{v,c})})) + E_{v,m}, & T_{v,c} \leq \tilde{t} \leq T_{v,r} \\ E_{v,m}, & T_{v,r} \leq \tilde{t} \leq T \end{cases}$$

e

$$E_a(t) = \begin{cases} \frac{(E_{a,M} - E_{a,m})}{2} (1 - \cos(\frac{\pi(\tilde{t} - T_{a,r})}{(T - T_{a,c} - T_{a,r})})) + E_{a,m}, & 0 \leq \tilde{t} \leq T_{a,r} \\ E_{a,m}, & T_{a,r} \leq \tilde{t} \leq \tau_{a,c} \\ \frac{(E_{a,M} - E_{a,m})}{2} (1 - \cos(\frac{\pi(\tilde{t} - \tau_{a,c})}{(T_{a,c} - \tau_{a,c})})) + E_{a,m}, & \tau_{a,c} \leq \tilde{t} \leq T_{a,c} \\ \frac{(E_{a,M} - E_{a,m})}{2} (1 + \cos(\frac{\pi(\tilde{t} - T_{a,c})}{(T - T_{a,c} - T_{a,r})})) + E_{a,m}, & T_{a,c} \leq \tilde{t} \leq T \end{cases}$$

onde $E_{j,m}$ e $E_{j,M}$ para $j = \{a, v\}$ representam as elastâncias mínimas e máximas, respectivamente, dos átrios (d) e ventrículos (v). Os demais parâmetros representam a duração ou tempos associados à contração e relaxação dos átrios e ventrículos. Mais detalhes podem ser encontrados em Colebank et al. (2021).

PARÂMETROS, CONDIÇÕES INICIAIS

A Tabela 1 apresenta os valores utilizados para todos os parâmetros do modelo, enquanto a Tabela 2 apresenta as condições iniciais usadas para as variáveis do modelo. Os valores dos parâmetros e as condições iniciais reportadas nessas tabelas para o modelo foram ajustados por Colebank et al. (2021) com base em dados clínicos de um indivíduo normotenso.

Tabela 2. Condições iniciais do modelo do sistema cardiovascular. Volumes em mililitros (mL)

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
V_{sa}	163, 0780	V_{sv}	226, 4980
V_{ra}	34, 2870	V_{rv}	106, 1530
V_{pa}	83, 6300	V_{pv}	56, 2180
V_{la}	34, 2870	V_{lv}	106, 1530

Fonte: Autor

EFEITOS DA COVID-19

Para incluir os efeitos da COVID-19 na dinâmica do sistema cardiovascular de um

indivíduo normal (saudável), foi considerada a mesma abordagem utilizada por Dedè et al. (2021), na qual alguns parâmetros de referência descritos na Tabela 1 são alterados por um fator multiplicativo. Em particular, foram consideradas alterações na (i) frequência cardíaca, (ii) resistência das veias pulmonares e na (iii) elastância das quatro câmaras cardíacas.

As alterações da frequência cardíaca foram introduzidas através de um fator multiplicativo K_T que altera a duração do ciclo cardíaco e os demais parâmetros das funções de elastância de forma apropriada. Por exemplo, para alterar a frequência cardíaca de 60 bpm para 100 bpm, multiplicaram-se as constantes de tempo do modelo por $K_T = 0.60$.

Alterações da contratilidade do músculo cardíaco foram introduzidas através de variações nos valores dos parâmetros da elastância máxima $E_{i,M}$, para $i = ra, la, rv, lv$ da seguinte forma:

$$E_{i,M} = K_E E_{i,M}^{ref},$$

onde $E_{i,M}^{ref}$ é o valor da elastância máxima da câmara cardíaca denotada por i .

Por fim, para as mudanças da resistência das veias pulmonares um fator multiplicativo K_R foi introduzido da seguinte forma:

$$R_{pv} = K_R R_{pv}^{ref},$$

onde R_{pv}^{ref} é o valor de referência para o indivíduo normotenso. Valores de K_R definidos no intervalo entre [1,3] foram considerados, como reportado na literatura (Dedè et al., 2021).

SOLUÇÃO NUMÉRICA

O sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs) do modelo cardiovascular definido na Eq. (1) em termos das variáveis $\{V_{la}, V_{lv}, V_{sa}, V_{sv}, V_{ra}, V_{rv}, V_{pa}, V_{pv}\}$ foi resolvido numericamente utilizando o método LSODA através da interface odeint disponível na biblioteca SciPy (Virtanen et al., 2020) da linguagem de programação

Python.

Todas as simulações computacionais foram realizadas por um total de 30 ciclos cardíacos até que um estado estacionário fosse atingido. Todos os resultados relatados neste trabalho foram coletados no último ciclo cardíaco.

QUANTIDADES FISIOLÓGICAS RELEVANTES

Ao final da simulação, no último ciclo cardíaco diversas quantidades fisiológicas relevantes e que são usualmente adotadas na prática foram calculadas. Essas quantidades incluem o volume final na diástole (EDV), o volume final na sístole (ESV) e a fração de ejeção (EF) que é definida como $EF = (EDV - ESV) / EDV$. Além disso, também foram calculados valores mínimos, máximos e médios das pressões, os quais foram obtidos a partir do último ciclo cardíaco. Valores médios das pressões foram calculados como valor médio da pressão dada por

$$P_{média} = \frac{1}{T} \int_T P(t) dt,$$

onde P é a pressão de interesse (p. ex. P_{sa} , P_{pa} , e P_{pv}). Para o cálculo da integral da equação anterior foi utilizada a regra do trapézio repetida.

EXPERIMENTOS COMPUTACIONAIS

Foram realizadas duas simulações computacionais do modelo do sistema cardiovascular humano, uma sob condições normais e outra incluindo as alterações provocadas no sistema cardiovascular devido ao COVID-19. A simulação para o caso normal utilizou os dados das Tabelas 1 e 2. Para o caso com COVID-19 os mesmos parâmetros e condições iniciais foram usados, porém introduzindo as alterações descritas anteriormente utilizando os seguintes valores

para os fatores multiplicativos $K_T = 0.60$, $K_E = 0.70$ e $K_R = 2.75$.

A Tabela 3 apresenta um comparativo para as quantidades fisiológicas obtidas em cada caso simulado (normal e COVID-19). Nota-se claramente uma redução significativa da EF tanto do ventrículo esquerdo que variou de cerca de 60% no caso normal para aproximadamente 37% no caso com COVID-19. Uma variação também significativa foi observada para a EF do ventrículo direito.

Também pode-se observar que o aumento da resistência pulmonar resultou em um aumento de cerca de 31% na pressão média das artérias pulmonares (P_{pa}), assim como um aumento no ESV, o que está em conformidade com os resultados obtidos por Dedè et al. (2021).

A Figura 2 apresenta a curva da pressão arterial sistêmica para os dois casos. Pode-se notar que a forma da curva não foi alterada, entretanto os valores mínimos e máximos foram alterados devido às modificações introduzidas no modelo. Devido ao aumento da frequência cardíaca também pode-se notar uma dinâmica mais rápida.

Quantidade	Unidade	Normal	COVID-19
min P_{sa}	mmHg	84, 78	78, 28
max P_{sa}	mmHg	121, 02	97, 03
média P_{sa}	mmHg	102, 52	87, 40
média P_{pa}	mmHg	14, 65	19, 26
média P_{pv}	mmHg	10, 55	9, 69
LV EDV	mL	105, 59	86, 98
LV ESV	mL	42, 16	54, 61
LV EF	%	60, 07	37, 21
max P_{lv}	mmHg	164, 94	136, 97
RV EDV	mL	118, 66	132, 19
RV ESV	mL	55, 23	99, 84
RV EF	%	53, 46	24, 48
max P_{rv}	mmHg	30, 08	32, 57

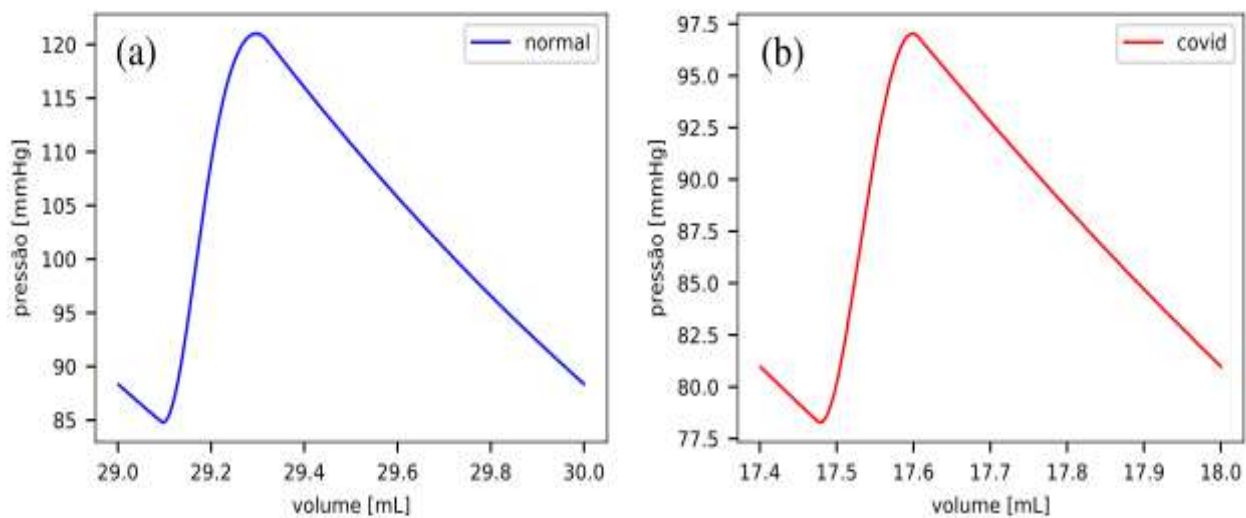
Tabela 3- Quantidades fisiológicas obtidas a partir das simulações do modelo do sistema cardiovascular

Fonte: Autores

Na Figura 3 são apresentados os diagramas de pressão-volume dos ventrículos esquerdo e direito para ambos os casos. É possível observar, como reportado anteriormente, a significativa redução no volume de sangue ejetado pelos ventrículos e, conseqüentemente, na sua fração de ejeção. Tal efeito é resultado da redução da

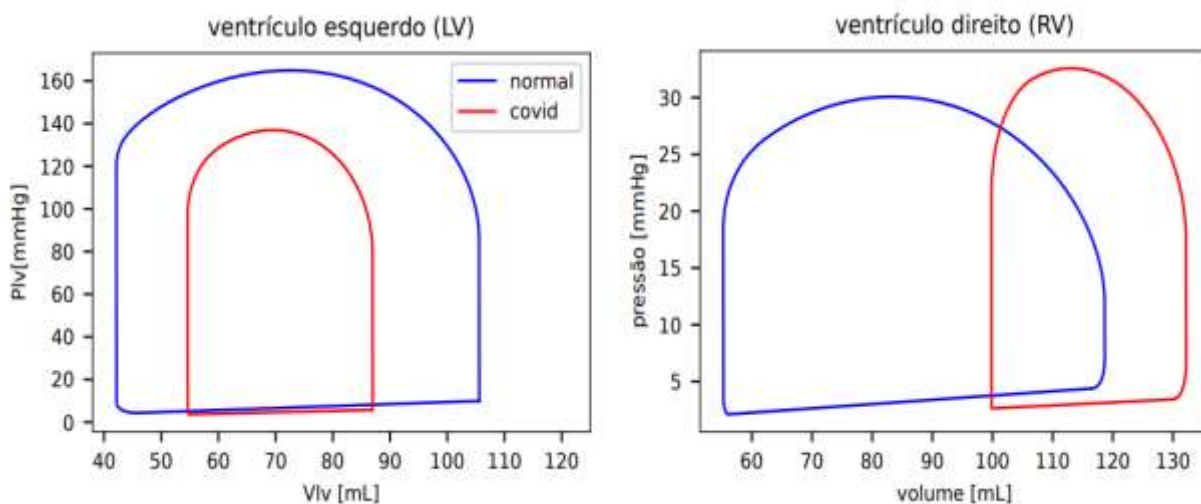
contratilidade, representada pela alteração no fator K_{ε} , a qual não foi compensada pelo aumento da frequência cardíaca, descrita pela variação do fator K_f . Também pode-se notar um aumento da pressão no ventrículo direito, a qual decorre de alterações na resistência pulmonar pelo fator K_p .

Figura 2- Pressão arterial sistêmica (P_{sa}) para o caso normal (esquerda) e com COVID-19 (direita).



Fonte: Autor

Figura 3- Relação pressão-volume do ventrículo esquerdo e ventrículo direito para condições normais (em azul) e sob os efeitos da COVID-19 (em vermelho)



Fonte: Autor

Os resultados relatados na Tabela 3 e nas Figuras 1 e 2 são qualitativamente similares aos apresentados por Dedè et al. (2021). É importante ressaltar que o modelo adotado neste estudo é baseado naquele apresentado por Colebank et al. (2021), o qual difere do modelo de Dedè et al. (2021). Embora muitos similares, o modelo considerado por Colebank et al. (2021) não possui componentes associadas a indutâncias como no modelo de Dedè et al. (2021).

CONCLUSÕES

Este trabalho apresentou um modelo matemático do sistema cardiovascular humano baseado em parâmetros condensados e incluiu os efeitos da COVID-19 no mesmo através de alterações em parâmetros. As simulações computacionais mostraram que foi possível observar nas quantidades fisiológicas de saída do modelo os impactos da COVID-19 em consonância com a literatura especializada.

Nesse estudo preliminar, apenas um conjunto de valores para os fatores multiplicativos K_R , K_T e K_E foi considerado. Para trabalhos futuros, pretende-se realizar um estudo de análise de sensibilidade em cima desses fatores que introduzem os efeitos da COVID-19 no modelo do sistema cardiovascular para avaliar em um espectro mais amplo como esses efeitos alteram as respostas do modelo.

Ressalta-se que embora a situação da pandemia de COVID-19 possa ter sido amenizada com a vacinação e imunização da população, ainda existem muitos desafios associados a este vírus e suas consequências, sobretudo com relação ao sistema cardiovascular. Nesse sentido, espera-se que modelos computacionais como o apresentado

neste trabalho possam ser úteis para o avanço e entendimento do enfrentamento dos distúrbios causados pela COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho foi apoiado pela CAPES, pelo CNPq e pela FAPEMIG. Os autores do trabalho também gostariam de agradecer o suporte recebido pelo projeto INCT-MACC.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque, Juan A. V. O., 2019. Modelos Matemático-computacionais do Sistema Cardiovascular Humano a Parâmetros Condensados e Aplicações, Trabalho de Conclusão de Curso em Ciência da Computação da Universidade Federal Rural de Pernambuco.
- Colebank, Mitchel J., et al. (2021), Parameter inference in a computational model of hemodynamics in pulmonary hypertension. arXiv preprint arXiv:2101.06266.
- Dedè, Luca, et al. (2021), Modeling the cardiac response to hemodynamic changes associated with COVID-19: a computational study. Mathematical Biosciences and Engineering, doi: 10.3934/mbe.2021168.
- Marquis, Andrew D., et al. Practical identifiability and uncertainty quantification of a pulsatile cardiovascular model. Mathematical biosciences 304 (2018): 9-24.
- Puntmann, Valentina O., et al., (2020), Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA cardiology 5.11: 1265-1273.
- Reis, Ruy Freitas, et al. (2020). Characterization of the COVID-19 pandemic and the impact of

uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in South Korea, Italy, and Brazil.

Chaos, Solitons & Fractals, 136: 109888. Shi, Y., Lawford, P., Hose, R. (2011). Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system. Biomedical engineering online, 10(1), 33.

Virtanen, Pauli, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. Nature methods 17.3: 261-272.

Xavier, Carolina Ribeiro, et al. (2022), Timing the race of vaccination, new variants, and relaxing restrictions during COVID-19 pandemic. Journal of Computational Science, 61: 101660.