



https://eventos.utfpr.edu.br//sicite/sicite2020

# Simulação numérica de um tubo com constrição utilizando o software Simvascular

# Numeric simulation of a constricted tube with Simvascular software

#### **RESUMO**

A Organização Mundial da Saúde estima que somente no ano de 2016 cerca de 41 milhões de pessoas morreram devido às Doenças e Agravos não Transmissíveis. Sabe-se que o desenvolvimento de estudos não invasivos no interior de vasos sanguíneos pode aumentar o entendimento de doenças cardiovasculares, o que possibilitaria tratamentos mais eficazes. O objeto do presente estudo é validar o *software open source* Simvascular, por meio de comparações tanto qualitativas quanto quantitativas dos resultados. A pesquisa concentra-se no processo de simulação fluidodinâmica, utilizando técnicas de Dinâmica dos Fluidos Computacional (DFC). Foi reproduzida a simulação de um modelo simplificado de estenose disponível em literatura. Este estudo concluiu que o *software* Simvascular apresenta um modelo de resolução matemática, geração de malha e processamento satisfatórios quando comparados com modelos de simulação computacionais já utilizados na área de mecânica dos fluidos, além de apresentar-se uma ferramenta intuitiva e um grande facilitador para a realização de simulações em vasos sanguíneos.

PALAVRAS-CHAVE: Hemodinâmica. Dinâmica dos fluidos computacional. Simvascular.

#### ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) estimates that no communicable diseases and conditions have killed about 41 million people in the year of 2016. Non-invasive studies inside blood vessels are capable of enhancing the understanding of cardiovascular diseases, which would enable medicine to handle more efficient these kinds of diseases. By comparing results, both qualitatively and quantitatively, this study validates Simvascular open-source software. The inquiry focuses on the fluid dynamic simulation process and uses Computational Fluid Dynamics (CFD) tools. A simplified stenosis simulation model available in literature was reproduced here. Researchers have concluded that Simvascular software features a good mathematical model implementation, as well as a mesh generator and data processing when compared with computational process models already used in the fluid mechanic's area. Furthermore, it shows off as an intuitive tool and makes running blood vessel simulations more accessible.

**KEYWORDS:** Hemodynamics. Computational fluid dynamics. Simvascular.

#### Julia Bassetto Louzada

julialouzada@alunos.utfpr.edu.br Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil

Ricardo de Vasconcelos Salvo ricardosalvo@utfpr.edu.br Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil

Rafael Sene de Lima rafaelsene@gmail.com Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil

Rodrigo Correa da Silva rodrigosilva@utfpr.edu.br Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil

Ismael de Marchi Neto ismaelneto@utfpr.edu.br Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, Paraná, Brasil

Recebido: 19 ago. 2020. Aprovado: 01 out. 2020.

Direito autoral: Este trabalho está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.









### INTRODUÇÃO

Este trabalho aborda os resultados e a metodologia utilizada nas atividades realizadas no programa de Iniciação Científica, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR – Campus Londrina. O projeto consistiu na validação do software open source Simvascular por meio de comparações tanto qualitativas quanto quantitativas dos resultados. Como consequência, foram necessários o estudo e a compreensão da fenomenologia envolvida nas doenças cardiovasculares (DCV's), principalmente no que tange à hemodinâmica. Para a validação do software, primeiramente, foram realizados testes de independência de malha para redução de erros numéricos relativos à discretização espacial dos elementos. Malhas de um milhão de elementos até malhas com seis milhões de elementos tetraédricos foram avaliadas. A validação do Simvascular foi pautada na comparação de perfis de velocidade obtidos por simulação computacional no Simvascular. Para tal análise, é reproduzida a simulação de um modelo simplificado de estenose realizado por Varghese, Frankel e Fischer, publicado no artigo "Direct numerical simulation of stenotic flows" da revista Journal of Fluid Mechanics, em 2007 (VARGHESE; FRANKEL; FISCHER, 2007a, 2007b). A simulação realizada pelos autores é reprodução do teste in vitro realizado em 1983 por Ahmed e Giddens, que realizaram o teste do mesmo modelo em experimentos de laboratório (AHMED; GIDDENS, 1983). Os resultados obtidos para a validação dos modelos se deram por pós-processamento dos dados via código Python e o software VisIt.

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Simvascular é um *software open source* categoricamente apropriado para simulações cardiovasculares. Ele foi desenvolvido pelos idealizadores Charles Taylor, Nathan Wilson e Ken Wang junto com a equipe de pesquisa da universidade de Stanford, em Palo Alto, Califórnia. Amplamente utilizado pela comunidade científica e recentemente utilizado como ferramenta de aprendizado na hemodinâmica, o programa fornece o necessário para construções de modelos a partir de imagens médicas tridimensionais e possui a opção de construção da malha e simulação do fluxo sanguíneo pelo método dos elementos finitos (C. J. GOERGEN; S. C. SHADDEN; A. L. MARSDEN, 2017; UPDEGROVE et al., 2017).

As simulações computacionais devem ser submetidas a processos de Verificação e Validação (V&V) para aferir precisão e confiabilidade. A verificação é associada com o conceito matemático de contínuo e discreto e a precisão de estruturas lógicas complexas: os códigos computacionais. A consonância de como modelos matemáticos podem ser testados por observação física é atribuída à validação. Ambos os conceitos estão intimamente associados com a modelagem e simulação computacional e são ferramentas fundamentais para alcançar excelência nos estudos destes (OBERKAMPF; TRUCANO, 2002).

Para estudo da área da simulação computacional hemodinâmica, foi realizada uma breve revisão bibliográfica sobre estudos experimentais e numéricos do campo de pesquisa. A Tabela 1 apresenta um resumo simplificado dos parâmetros utilizados nas simulações fluido computacionais dos trabalhos ponderados na revisão bibliográfica.





	Darada			Malha		
Autor	rígida	Modelo	Software	Тіро	Nº Elementos	Simulação
Varghese et al.(2007a)	S	N/A	Autoria própria	Неха	N/A	Autoria própria
Varghese et al.(2007b)	S	N/A	Autoria própria	Неха	N/A	Autoria própria
Lantz et al.(2011)	S	Segment™	ANSYS™	Hexa	500 mil	ANSYS™
LaDisa et al. (2011)	S	Simvascular	Simvascular	Tetra	3 mi	Simvascular
Randles et al. (2015)	S	N/A	Autoria própria - C/C++	Неха	N/A	Autoria própria - C/C++
Boccadifuoco et al. (2018)	S	Simvascular	Simvascular	Tetra	1,4 mi	Simvascular
Farghadan & Arzani (2019)	S	Simvascular	Simvascular	Tetra	1,5 e 4 mi	FEniCS

Tabela 1 - Panorama das simulações abordadas na revisão bibliográfica

Fonte: Autoria própria (2020).

Nesta pesquisa, foram realizadas simulações tanto com condições de contorno em regime permanente quanto em regime transiente (condição pulsante). O modelo de estenose apresentado no conteúdo de Varghese, Frankel e Fischer foi exposto em parâmetros adimensionais. O modelo reproduzido nesta pesquisa é o modelo não-excêntrico do trabalho. Este modelo foi gerado no SpaceClaim, *software* de geração geométrica para preparação de modelos da Ansys Inc. O comprimento da geometria do trabalho de Varghese parte de -2 (x/D) na condição de entrada, até 15 unidades adimensionais, na saída (VARGHESE; FRANKEL; FISCHER, 2007a, 2007b).

Para estudo de interdependência de malha, foram desenvolvidos 4 refinos de topologias de malha tetraédrica no *software* TetGen, que é distribuído juntamente com o instalador do Simvascular. As malhas geradas para estudo de independência de malha possuem 1.165.164, 1.989.839, 3.522.962 e 5.740.455 elementos tetraédricos. A partir desse ponto, essas malhas serão tratadas apenas como Malha 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

A condição de contorno em regime permanente realizada por Varghese, Frankel e Fischer possui número de Reynolds equivalente a 500. Para a condição de pulso, a velocidade normalizada da entrada com pulso é calculada a partir da

solução de Wormersley do tipo 0, com  $\alpha$ =7,5, apresentada na Equação (1). Essa equação fornece o comportamento da velocidade no tempo com relação aos efeitos viscosos dos fluidos (VARGHESE; FRANKEL; FISCHER, 2007a, 2007b).

$$\frac{\mu}{\mu_c} = [1 - r^2] + A[\frac{1 - J_0\left(\frac{i^{\frac{3}{2}}\alpha 2r}{D}\right)}{J_0\left(i^{\frac{3}{2}}\alpha\right)}]\sin(\omega t)$$
(1)





Em ambos os casos, as propriedades de entrada aplicadas no *software* para reprodução dos parâmetros no Simvascular são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Propriedades de entrada. Condição de contorno em regime permanente e

Parâmetro	Valor	Unidade				
Massa específica	1,00	g/cm³				
Viscosidade dinâmica	0,002	g/(cm s)				
outlet, Resistência	1333,00	dyn/cm²				
inlet, Velocidade prescrita	Assigned	N/A				
Parede	Rígida	N/A				
Fonte: Autoria própria (2020).						

O *software* Simvascular impõe a pressão absoluta na saída. A Equação (2) indica o método de cálculo. A resistência de 1333dyn/m<sup>3</sup> é multiplicada por Q = 100 (cc/s) em condição parabólica de entrada. Sendo este valor o adequado para simular uma condição de saída atmosférica, onde P = 0.

$$P = P_0 + RQ \tag{2}$$

Para o regime permanente, foram simulados 10.000 passos de tempo de 0,01. Já para a condição de contorno de regime transiente, 85.850 passos de tempo mais refinados, de 0,001. Essa porção representa seis ciclos ou pulsos. Foi realizada uma análise de independência de ciclos. Ambas as simulações possuem critério residual de 1x10<sup>5</sup> e discretização temporal de segunda ordem.

# **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Na Figura 1, são apresentados os perfis de velocidade normalizados, em alguns pontos da estenose, das simulações numéricas realizadas com condições de contorno em regime permanente. Em conjunto, são apresentados os perfis de velocidade das simulações realizadas por Varghese, Frankel e Fischer (DNS – *Direct Numerical Simulation*) e os resultados dos experimentos in vitro de Ahmed e Giddens. As simulações com condições de contorno em regime permanente foram realizadas com todas as malhas do estudo (AHMED; GIDDENS, 1983; VARGHESE; FRANKEL; FISCHER, 2007a, 2007a).

Conforme apurado nas imagens, a partir da Malha 3, não existem divergências significativas entre os resultados das simulações empreendidas no laboratório de simulações da UTFPR e as simulações a serem replicadas. Assim, para o estudo do escoamento pulsante opta-se pela utilização dessa malha. As magnitudes dos resultados das simulações computadorizadas divergem moderadamente das soluções *in vitro*. Essa discrepância é ligeiramente esperada, dado que os trabalhos de Ahmed e Giddens são ensaios obtidos em laboratório e a geometria em questão leva a uma grande dependência das condições a montante. Contudo, as curvas apresentam grandes semelhanças em suas configurações (AHMED; GIDDENS, 1983; VARGHESE; FRANKEL; FISCHER, 2007a, 2007b).





Figura 1 - Resultados da simulação numérica com condições de contorno em regime permanente. Velocidades axiais normalizadas. (a) Posição axial -2. (b) Posição axial 0. (c) Posição axial 1. (d) Posição axial 4. (e) Posição axial 5. (e) Posição axial 6



Fonte: Autoria própria (2020).

A Figura 2 expõe os resultados da análise de independência do pulso. Não existem diferenças evidentes no estímulo de entrada a partir do quarto pulso.

Figura 2 - Análise de independência de pulso



Fonte: Autoria própria (2020).





Os resultados da simulação com a implementação do pulso, em seu pico, são apresentados na Figura 3. Os resultados apresentados pertencem ao quarto pulso sequencial.

Figura 3 - Regime transiente na fase 2 do pulso. Velocidades axiais normalizadas. (a) Posição axial -2. (b) Posição axial 0. (c) Posição axial 1. (d) Posição axial 4. (e) Posição axial 5



Fonte: Autoria própria (2020).

A comparação dos resultados em regime transiente está disposta em pontos no tempo obtidos o mais próximo possível das simulações de Varghese, Frankel e Fischer. De forma geral, as linhas de velocidade expõem amplas semelhanças em seus comportamentos. Os perfis obtidos neste estudo apresentam magnitudes relativamente superiores aos resultados da DNS. Acredita-se que tal efeito tenha como principal causa uma pequena dessemelhança temporal.

Isso ocorreu devido a uma pequena diferença entre a frequência na qual os resultados da simulação foram salvos e os pontos temporais para os quais Varghese, Frankel e Fischer (VARGHESE; FRANKEL; FISCHER, 2007a, 2007b) disponibilizaram seus dados. Outra possível causa pode residir no método de implementação do perfil do perfil de Womersley no *software* Simvascular.





Varghese, Frankel e Fischer disponibilizaram apenas a variação temporal da velocidade na linha de centro enquanto o software Simvascular utiliza a vazão como dado de entrada para a imposição do perfil Womersley na simulação. Dessa maneira, foi necessária a reconstrução do fluxo de Womersley, realizada via código desenvolvido em linguagem Python, para obtenção da variação da vazão ao longo do tempo.

As fases de pico e vale são as fases de maior interesse do ramo da hemodinâmica, sendo estas as fases que apresentam os valores extremos de qualquer propriedade estudada. A fase 2 corresponde ao ponto de vazão máxima (pico). Apesar da ligeira superioridade na magnitude, os resultados obtidos para o pico são satisfatórios quanto ao comportamento do fluido.

Concordante com as comparações realizadas nas simulações em regime permanente, os resultados alcançados em regime transiente também corroboram para a validação do *software* Simvascular.

## CONCLUSÕES

Esse estudo comparou resultados de simulações no Simvascular com um modelo de estenose para dois casos (permanente e transiente) previamente ensaiados, tanto computacional quanto *in vitro*.

O desenvolvimento do modelo, a geração das malhas e a solução computacional das equações de Navier-Stokes foram empenhadas pelo Simvascular. Os resultados obtidos são adequados para validar os processos realizados pelo *software*.

Para futuros trabalhos, sugere-se o uso do Simvascular para geração do modelo geométrico de uma artéria aorta a partir de exames de Ressonância Magnética genuínos.

#### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem à Universidade Tecnológica Federal do Paraná, pela participação no Programa de Voluntariado em Iniciação Científica e Tecnológica (Edital PROPPG 07/2019 — PVICT) da acadêmica Julia Bassetto Louzada.

#### REFERÊNCIAS

AHMED, S. A.; GIDDENS, D. P. Velocity measurements in steady flow through axisymmetric stenoses at moderate reynoldsnumbers. Journal of Biomechanics, v. 16, n. 7, p. 505–516, jan. 1983a. Disponível em: <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0021929083900659">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0021929083900659</a>. Acessoem: 30. ago. 2020.

AHMED, S. A.; GIDDENS, D. P. Flow disturbance measurements through a constricted tube at moderate reynoldsnumbers. **Journal of Biomechanics**, v. 16, n. 12, p. 955–963, jan. 1983b. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0021929083900969?via% 3Dihub. Acesso em: 30. ago. 2020.





AHMED, S. A.; GIDDENS, D. P. Pulsatile poststenotic flow studies with laser doppler anemometry. **Journal of Biomechanics**, v. 17, n. 9, p. 695–705, jan. 1984. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0021929084901234. Acesso em: 28. jul. 2020.

BOCCADIFUOCO, A. et al. Impact of uncertainties in outflow boundary conditions on the predictions of hemodynamic simulations of ascending thoracic aortic aneurysms. **Computers & Fluids**, v. 165, p. 96–115, mar. 2018. Disponível em: <u>https://www.researchgate.net/publication/323150454.</u> Acesso em: 28. jul. 2020.

CABALLERO, A. D.; LAÍN, S. A review on computational fluid dynamics modelling in human thoracic aorta. **Cardiovascular Engineering and Technology**, v. 4, n. 2, p. 103–130, jun. 2013. Disponível em: <u>https://www.researchgate.net/publication/257801023\_A\_Review\_on\_Computati</u> <u>onal\_Fluid\_Dynamics\_Modelling\_in\_Human\_Thoracic\_Aorta</u>.Acessoem: 28. jul. 2020.

FARGHADAN, A.; ARZANI, A. The combined effect of wall shear stress topology and magnitude on cardiovascular mass transport. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 131, p. 252–260, mar. 2019. Disponível em: <u>https://www.researchgate.net/publication/329171047\_The\_combined\_effect\_of\_wall\_shear\_stress\_topology\_and\_magnitude\_on\_cardiovascular\_mass\_transpor</u> <u>t</u>. Acesso em: 28. jul. 2020.

FERZIGER, J. H.; PERIĆ, M. **Computational methods for fluid dynamics**. v. 3, Berlin Heidelberg New York: Springer, 2002. Disponível em: https://www.springer.com/gp/book/9783642560262. Acessoem: 28. jul. 2020.

GOERGEN, C. J.; SHADDEN, S. C.; MARSDEN, A. L. Simvascular as an instructional tool in the classroom. **IEEE frontiers in education conference** (FIE), Indianapolis, IN, out. 2017. Disponívelem: https://www.researchgate.net/publication/321810712\_Acessoem: 16\_dez\_2019

https://www.researchgate.net/publication/321810712. Acessoem: 16. dez. 2019.

GUNDELWEIN, L. et al. Personalized stent design for congenital heart defects using pulsatile blood flow simulations. **Journal of Biomechanics**, v. 81, p. 68–75, nov. 2018.Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021929018307425?via %3Dihub. Acesso em: 16. dez. 2019.

HANG SI. TetGen, A quality tetrahedral mesh generator and 3D Delaunay triangulator, 2013. Disponível em: <u>http://wias-berlin.de/software/tetgen/</u>. Acesso em: 28. jul. 2020.





JANSEN, K. E.; WHITING, C. H.; HULBERT, G. M. A generalized-α method for integrating the altered navier-stokes equations with a stabilized finite element method. **Computer Methods in Applied Mechanics Engineering**., p. 15, 2000. Disponível em: <u>https://www.researchgate.net/publication/263302369</u>. Acesso em: 28. jul. 2020.

JR. LADISA, J. F. et al. Computational simulations demonstrate altered wall shear stress in aortic coarctation patients treated by resection with end-to-end anastomosis: altered shear stress after coarctation repair. **Congenital Heart Disease**, v. 6, n. 5, p. 432–443, set. 2011. Disponível em: <u>https://www.researchgate.net/publication/51532617</u> Computational Simulation <u>s Demonstrate Altered Wall Shear Stress in Aortic Coarctation Patients Tre</u> ated by Resection with End-to-end Anastomosis. Acesso em: 28. jul. 2020.

KU, D. N. BLOOD FLOW IN ARTERIES. p. 36, 1996. Disponível em: <u>https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-2696-1\_3</u>. Acesso em: 28. jul. 2020.

LANTZ, J.; RENNER, J.; KARLSSON, M. Wall shear stress in a subject specific human aorta — influence of fluid-structure interaction. **International Journal of Applied Mechanics**, v. 03, n. 04, p. 759–778, dez. 2011. Disponível em: <u>https://www.researchgate.net/publication/256437322 Wall shear stress in a</u> <u>subject specific human aorta - Influence of fluid-structure interaction</u>. Acesso em: 28. jul. 2020.

MALEK, A. M. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. **JAMA**, v. 282, n. 21, p. 2035, 1 dez. 1999. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/277529610\_Hemodynamic\_Shear\_Stress\_and\_Its\_Role\_in\_Atherosclerosis. Acesso em: 28. jul. 2020.

MARIANO, F. P. **Solução numérica das equações de navier-stokes usando uma hibridação das metodologias fronteira imersa e pseudo-espectral de fourier**. p. 177, 2011. Disponível em: <u>https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/14700</u>. Acesso em: 28. jul. 2020.

OBERKAMPF, W. L.; TRUCANO, T. G. Verification and validation in computational fluid dynamics. **Progress in Aerospace Sciences**, p. 64, 2002b. Disponível em: <u>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376042102000052</u>. Acesso em: 28. jul. 2020.

OBERKAMPF, W. L.; TRUCANO, T. G. Verification and validation benchmarks. **Nuclear Engineering and Design**, v. 238, n. 3, p. 716–743, mar. 2008. Disponível em:





https://www.researchgate.net/publication/222826451 Verification and validati on\_benchmarks. Acesso em: 28. jul. 2020.

RANDLES, A. et al. Massively parallel models of the human circulatory system. In: Proceedings of the international conference for high performance computing, networking, storage and analysis on - SC '15, Austin, Texas. **Anais**. Press, 2015. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/310821108 Massively parallel mode ls of the human circulatory system. Acesso em: 30 out. 2019.

RANDLES, A.; FRAKES, D. H.; LEOPOLD, J. A. Computational fluid dynamics and additive manufacturing to diagnose and treat cardiovascular disease. **Trends in Biotechnology**, v. 35, n. 11, p. 1049–1061, nov. 2017. Disponível em: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651201/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651201/</a>. Acesso em: 15. nov. 2019.

SimVascular Development Team. Quick Guide. Disponível em: http://simvascular.github.io/docsQuickGuide.html. Acesso em: 19. dez. 2019.

STEWART, S. F. C. et al. Assessment of CFD performance in simulations of an idealized medical device: results of fda's first computational inter laboratory study. **Cardiovascular Engineering and Technology**, v. 3, n. 2, p. 139–160, jun. 2012. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/237976277\_Assessment\_of\_CFD\_Perf ormance\_in\_Simulations\_of\_an\_Idealized\_Medical\_Device\_Results\_of\_FDA%27s First\_Computational\_Interlaboratory\_Study. Acesso em: 28. jul. 2020.

UPDEGROVE, A. et al. Simvascular: an open source pipeline for cardiovascular simulation. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 45, n. 3, p. 525–541, mar. 2017. Disponível em: <u>https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10439-016-1762-8</u>. Acesso em: 15. nov. 2019.

VARGHESE, S. S.; FRANKEL, S. H.; FISCHER, P. F. Direct numerical simulation of stenotic flows. Part 1. Steady flow. **Journal of Fluid Mechanics**, v. 582, p. 253–280, 10 jul. 2007a. Disponível em:

https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-fluidmechanics/article/direct-numerical-simulation-of-stenotic-flows-part-1-steadyflow/6BDA176C3D2B37F8D33BF25D75CE785D. Acesso em: 17. set. 2019.

VARGHESE, S. S.; FRANKEL, S. H.; FISCHER, P. F. Direct numerical simulation of stenotic flows. Part 2. Pulsatile flow. **Journal of Fluid Mechanics**, v. 582, p. 281–318, 10 jul. 2007b. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-fluid-





mechanics/article/direct-numerical-simulation-of-stenotic-flows-part-2-pulsatileflow/7C9CBF156E1AFB9917B93E311115ED5C. Acessoem: 17. set. 2019.

WOOTTON, D. M.; KU, D. N. Fluid mechanics of vascular systems, diseases, and thrombosis. **Annual review of biomedical engineering**, v. 1, n. 1, p. 299–329, ago. 1999. Disponível em:

https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.bioeng.1.1.299. Acesso em: 12. fev. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs**. Disponível em: <u>https://www.who.int/gho/publications/world\_health\_statistics/2018/en/</u>. Acesso em: 19. dez. 2019.