

Análise Hemodinâmica da Propagação de Moléculas de Informação no Sistema Arterial de uma Gestante

Tainá N. Oriente, Ittalo S. Silva e Carlos Danilo M. Regis

Resumo—As comunicações moleculares têm encontrado espaço no estudo e modelagem do corpo humano. Na gestação, por exemplo, informações bio-sinalizadoras desempenham um papel crucial. Tendo isso em vista, esse trabalho se propõe a analisar a propagação de exossomos no sistema cardiovascular de uma gestante, considerando o processo advectivo-difusivo no movimento browniano das partículas e avaliando os efeitos das mudanças hemodinâmicas gravídicas no sistema de comunicação. Obteve-se durante a gravidez um aumento de 1,26 dB no ganho do sistema e uma redução de, pelo menos, 33,7% no atraso.

Palavras-Chave—Comunicações moleculares, exossomos, movimento browniano, mudanças hemodinâmicas.

Abstract—Molecular communications have found place in the study and modelling of human body. During gestation, for example, bio-signaling information plays a crucial role. From this perspective, this work proposes to analyze the propagation of exosomes in the cardiovascular system of a pregnant woman, taking into account the advection-diffusion processes in the brownian motion of the particles and analyzing the effects of the hemodynamic changes in pregnancy on the communication system. During pregnancy, it was obtained a raise of 1.26 dB in the system gain and a decrease of at least 33.7% in the delay.

Keywords—Molecular Communications, exosomes, Brownian motion, hemodynamic changes.

I. INTRODUÇÃO

A Comunicação Molecular (MC) pode ser entendida como a transmissão e a recepção de informações através de moléculas [1]. A caracterização de mecanismos de MC, a definição de modelos de canais moleculares e o desenvolvimento de arquiteturas e protocolos para nanoredes 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) [2].

A corrente sanguínea humana possui grande potencial para atuar como canal, sendo proposta pela primeira vez para transmissões a longas distâncias em [1]. É através dela que sinalizações endócrinas são efetuadas, permitindo uma cooperação coordenada entre diferentes órgãos para a manutenção dos processos fisiológicos e o combate a doenças.

Durante uma gestação, informações bio-sinalizadoras recebem especial atenção, já que a fisiologia da mãe e do feto são reguladas a partir da comunicação materno-placentária. Uma regulação inapropriada pode resultar em complicações e anormalidades fetais, como a pré-eclampsia, que afeta de

3% a 5% das gravidezes e é uma das principais causas de mortalidade neonatal e materna [3].

Os exossomos - um tipo de vacúolo extracelular (EV) antes conhecidos apenas pela função de excreção celular - desempenham importantes papéis no diagnóstico de fisiopatologias e nas comunicações intercelulares. Além disso, sua habilidade natural de ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE) e a barreira fetoplacentária, foi percebida como um potencial de atuação em sistemas de entrega de droga (DDS) [4].

Experimentos relacionaram a variação da concentração de exossomos no sangue materno periférico com complicações gestacionais, contribuindo para um diagnóstico precoce [5]. Entretanto, em [6], observou-se que, em uma gestante saudável, a concentração de exossomos aumenta naturalmente com a progressão da gravidez. Apesar dos avanços, há uma lacuna na elucidação dos mecanismos pelos quais os exossomos mediam atividades de comunicação [3]. 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, ao contrário de abordagens experimentais que, muitas vezes, são limitadas à observação do impacto total dessa propagação [7].

Um modelo de ganho do canal arterial para gestantes já foi proposto em [8], onde o fluxo sanguíneo foi observado para diferentes estágios de gravidez, mas não foi analisado o transporte advectivo-difusivo de moléculas.

O objetivo desse trabalho é analisar a propagação de exossomos nesse canal, a partir da modelagem de um sistema hemodinâmico de comunicação molecular entre a gestante e o feto. Dessa forma, as mudanças hemodinâmicas são quantificadas e consideradas no cálculo do perfil de velocidade no interior das artérias. Além disso, são consideradas interações intravasculares, como o efeito da marginalização das partículas e a interação destas com as paredes do vaso. Por fim, foi feita uma simulação do comportamento estocástico do transporte das moléculas para análise do sistema.

II. MODELO HEMODINÂMICO DE UM SISTEMA MC

O modelo de arquitetura para MC utilizado consiste em quatro componentes básicos: um emissor (coração), moléculas de informação (exossomos), o canal através do qual as moléculas se propagam (rede arterial) e um local-alvo (placenta) que recebe a informação enviada, como apresentado na Fig. 1.

Os exossomos 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) [9].

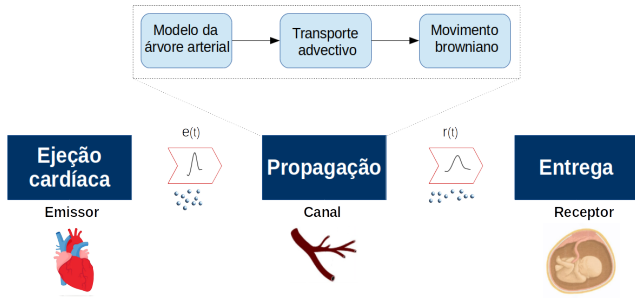


Fig. 1. Esquema do sistema de comunicação coração-placenta, em que $e(t)$ é a taxa de entrada de partículas no sistema e $r(t)$ a taxa de recepção no local-alvo.

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.

A. Ejeção Cardíaca

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 as moléculas de informação (sinal) que são injetadas no sistema no início da rede arterial a uma taxa de entrada $e(t)$ igual a um impulso de amplitude n_0 , descrita na Eq. 1 [2].

$$e(t) = n_0 \cdot \delta(x)\delta(t) \quad (1)$$

B. Propagação

O sistema arterial atua como o 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 terra [2].

As mulheres passam por diversas mudanças anatômicas e fisiológicas para acomodar e suprir o feto durante o seu desenvolvimento, incluindo alterações hemodinâmicas (Tabela I) [10].

TABELA I

MUDANÇAS HEMODINÂMICAS PARA OS PERÍODOS DE GESTAÇÃO [8].

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

SVR – Resistência Vascular Sistêmica.

Nesse período, o volume sistólico secundário aumenta, principalmente para fornecer um maior aporte sanguíneo à região pélvica. Esse aumento resulta em maior fluxo cardíaco (Q_{in}), que se intensifica até o fim do segundo trimestre,

quando ainda não há consenso sobre a continuação do seu comportamento [5]. A frequência cardíaca aumenta de 10 a 15 bpm durante a gestação, atingindo seu pico somente no terceiro trimestre, e há diminuição da Resistência Vascular Sistêmica (SVR), devido à vasodilatação e à distensibilidade das artérias [11].

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, e considerar as alterações da Tabela I.

1) *Modelagem da árvore arterial*: As artérias se classificam em grandes e pequenas quanto ao raio, sendo uma rede de artérias grandes sucedida por uma rede de artérias pequenas, e a última perpetuada até que se obtenha raios inferiores a um raio mínimo que define o truncamento da rede, onde a impedância é considerada nula [2].

Esse trabalho utiliza as artérias grandes, descrevendo o canal desde o coração até a artéria íliaca interna, última artéria grande do trajeto coração-placenta (em vermelho), indicada na Fig. 2. Dessa artéria, deriva a artéria uterina, artéria pequena onde os trofoblastos ancoram a placenta, invadindo os vasos uterinos para acessar o sangue materno. A velocidade u_l no interior de uma artéria l é obtida a partir da matriz T anterior a ela e da impedância Z_l da rede que a sucede.

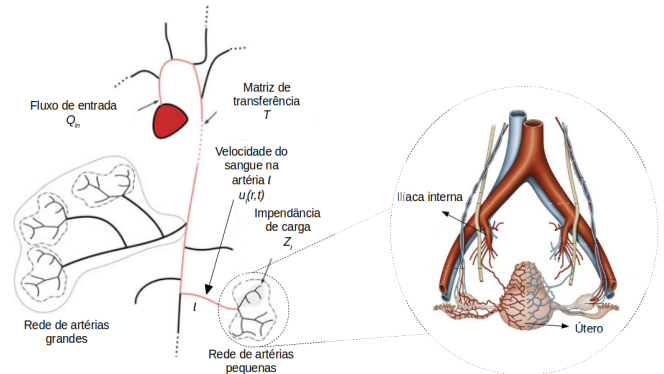


Fig. 2. Modelagem do sistema arterial como uma rede de linhas de transmissão. Adaptada de [2].

A árvore arterial utilizada é descrita em [2], em que cada artéria-mãe l se bifurca em duas artérias-irmãs ($l+1$ e $l'+1$). A Tabela II apresenta as dimensões das artérias do trajeto escolhido, sendo r_{sup} , o raio superior e r_{inf} , o raio inferior de uma artéria grande. Já nas artérias pequenas, esse afinamento é desprezível.

A partir das dimensões de cada artéria, é possível relacionar o modelo de propagação em um fluido de Navier-Stokes a um circuito elétrico RLC e utilizar a teoria de linhas de transmissão para obter a matriz de transferência $T_l(\omega_k)$ de cada artéria grande [2]. Para aplicar essa teoria, o fluxo sanguíneo deve ser analisado no domínio das frequências, representado pela série de Fourier $Q_{in}(\omega_k)$. Os elementos da matriz são apresentados nas Equações 2-5.

$$A_l(\omega_k) = \cosh(\gamma_l(\omega_k)\ell_l) \quad (2)$$

$$B_l(\omega_k) = Z_l^\circ(\omega_k)\sinh(\gamma_l(\omega_k)\ell_l) \quad (3)$$

$$C_l(\omega_k) = \frac{1}{Z_l^\circ(\omega_k)} \sinh(\gamma_l(\omega_k)\ell_l) \quad (4)$$

$$D_l(\omega_k) = \cosh(\gamma_l(\omega_k)\ell_l). \quad (5)$$

TABELA II

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DAS ARTÉRIAS GRANDES NO PERCURSO CORAÇÃO-PLACENTA [2].

n ^a	Artéria	ℓ(cm)	r _{sup} (cm)	r _{inf} (cm)
0	Aorta Ascendente	1.00	1.525	1.502
2	Aorta Ascendente	3.00	1.502	1.420
3	Arco Aórtico	3.00	1.420	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	0.550
35	Íliaca Externa	5.75	0.400	0.370
37	Íliaca Interna	4.50	0.200	0.200

Em que $Z_l^\circ(\omega_k)$ é a impedância característica da artéria l e $\gamma_l(\omega_k)$ seu coeficiente de propagação. Ao se cascatear as matrizes $T_l(\omega_k)$ para cada artéria desde o coração até o local-alvo, obtém-se a matriz $\mathbf{T}(\omega_k)$ (Fig. 3), 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 [2].

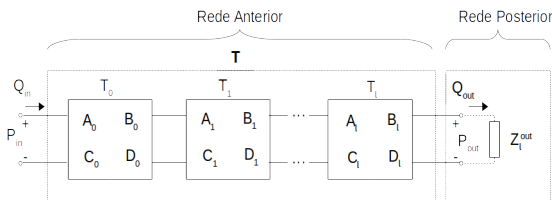


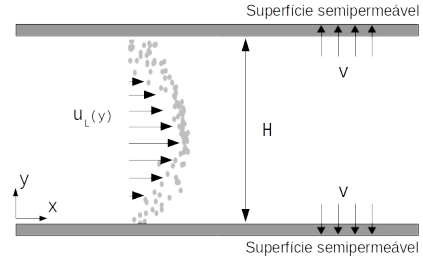
Fig. 3. Representação do canal como um circuito de duas portas.

Da análise da rede posterior descrita em [2] resulta a impedância de carga $Z_l(\omega_k)$ para artérias grandes (Eq. 6), vista na entrada da artéria-alvo l .

$$Z_l(\omega_k) = Z_l^\circ(\omega_k) \frac{Z_l^{out}(\omega_k) + Z_l^\circ(\omega_k) \tanh(\gamma_l(\omega_k)\ell_l)}{Z_l^\circ(\omega_k) + Z_l^{out}(\omega_k) \tanh(\gamma_l(\omega_k)\ell_l)} \quad (6)$$

Em que $Z_l^{out}(\omega_k)$ é a impedância equivalente das filhas, ou seja, o paralelo de suas impedâncias de carga. Então, o cálculo de $Z_l(\omega_k)$ é feito desde o truncamento da rede até a artéria de interesse, sendo calculado de forma diferente para artérias pequenas. Assim, o fluxo em uma artéria l é obtido a partir da Eq. 7, em que $C(\omega_k)$ e $D(\omega_k)$ são elementos da matriz $\mathbf{T}(\omega_k)$ [2].

$$Q_l(\omega_k) = \frac{Q_{in}(\omega_k)}{Z_l(\omega_k)C(\omega_k) + D(\omega_k)} \quad (7)$$


 Fig. 4. Perfil de velocidade no interior de uma artéria l , em que V é a velocidade vertical das partículas em direção às paredes e $u_l(y)$ é constante no eixo x .

2) *Transporte Advectivo*: Dada uma artéria l , de diâmetro $H = 2r$, o deslocamento de partículas em seu interior é mostrado na Fig. 4.

As linhas de fluxo às quais as partículas estão sujeitas descrevem dois fenômenos: a advecção (u_l), movimento devido à velocidade do sangue, e a migração marginal (V) de partículas em direção às camadas de plasma livre, adjacentes às paredes do vaso [12]. O campo é descrito então por uma componente longitudinal e uma componente transversal (Eq. 8).

$$\mathbf{u} = u_l(y)\hat{i} + V\hat{j} \quad (8)$$

Nesse trabalho, a velocidade do sangue é considerada constante ao longo do eixo longitudinal de uma artéria. Entretanto, existe um perfil radial, descrito pela Eq. 9 [2].

$$u_l(y, t) = \frac{1 - \frac{y^2}{r_l^2}}{\pi r_l^2} q_l(t) \quad (9)$$

O sangue é considerado um fluido newtoniano (viscosidade constante) para fins de simplificação, e, portanto, a velocidade média do perfil radial pode ser considerada metade da velocidade máxima na seção transversal [13], como expressa a Eq. 10.

$$\bar{u}_l(t) = \frac{1}{2} u_l(y, t)_{max} \quad (10)$$

3) *Movimento Browniano*: A segunda lei de Fick descreve como partículas fluem devido a um gradiente de concentração. Na Eq. 11, ela é apresentada de forma bidimensional levando-se em consideração forças adicionais, nesse caso, o incremento de fluxo devido ao escoamento do sangue e a marginalização das partículas. À inclusão dessas forças dá-se o nome de equação de Smoluchowski [9].

$$\frac{\partial c}{\partial t} + U_l \frac{\partial c}{\partial x} + V \frac{\partial c}{\partial y} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \right) \quad (11)$$

Em que c é a concentração de partículas, U_l é a média no tempo de $u_l(t)$ e o coeficiente de difusão D pode ser obtido pela equação de Stokes-Einstein (Eq. 12) [14],

$$D = \frac{K_B T_p}{6\pi\eta a}, \quad (12)$$

em que K_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta do sangue, η sua viscosidade e a é o raio hidráulico

da partícula sendo um valor de $D \sim O(10^{-2})$ é considerado aceitável para EVs [14]. No âmbito desse trabalho, não foi considerada a influência que a dispersão sofre das forças adicionais, que levaria a uma difusividade efetiva.

A Eq. 11 dá uma perspectiva do comportamento coletivo das partículas e, considerando apenas o eixo longitudinal, tem como solução a distribuição gaussiana representada na Eq. 13 [9], com a inclusão do termo referente à absorção nas paredes, feita por [12].

$$c(x, t) = \frac{n_0}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\left[\frac{(x-U_l t)^2}{4Dt} - kt\right]} \quad (13)$$

Em que n_0 é a quantidade inicial de partículas ejetadas pelo coração e cujo alargamento se dá com o tempo a uma variância $\sigma^2 = 2Dt$. As equações estocásticas [12] referentes à Eq. 11 descrevem a trajetória individual de uma partícula e são definidas de forma discretizada na Eq. 14.

$$\begin{aligned} x(t + \Delta t) &= x(t) + U_l(y)\Delta t + \sqrt{2D}dW \\ y(t + \Delta t) &= y(t) \pm |V|\Delta t + \sqrt{2D}dW \end{aligned} \quad (14)$$

Em que dW é um incremento de Wiener, representado por um vetor gaussiano 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.

Ambas as paredes foram consideradas reativas [12], podendo refletir ou absorver a partícula colidida, segundo a condição de fronteira descrita na Eq. 15.

$$D\hat{n} \cdot \nabla c = kc \quad (15)$$

Em que \hat{n} é um vetor unitário normal à fronteira. Assim, para uma partícula cuja trajetória alcança a fronteira, a probabilidade de absorção é uma função de D e de k , dada pela Eq. 16:

$$P_{abs} = k \frac{\sqrt{\pi dt}}{\sqrt{D}} \quad (16)$$

Em que D é o coeficiente de difusão da partícula e k , o coeficiente de transferência de massa, neste trabalho $k = 1e^{-3} \text{ cm/s}$. Quanto maior for P_{abs} , menor o ganho.

C. Entrega

O sistema foi analisado tendo como local de recepção o fim da artéria ilíaca interna. Uma métrica de recepção utilizada foi o ganho do sistema, utilizando a Eq. 17.

$$G_{db} = 10 \log \left(\frac{n_l}{n_0} \right) \quad (17)$$

Em que n_L é a quantidade de partículas que chegam ao local-alvo, no fim da artéria l . Para o atraso da primeira partícula, multiplicou-se a velocidade U_l pelo passo de tempo do algoritmo para acompanhar o deslocamento da partícula. Uma vez que a distância percorrida pelo exossomo é igual ou maior ao comprimento da artéria, o tempo de atraso é registrado, e o algoritmo prossegue para a artéria seguinte.

III. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esta seção apresenta a avaliação dos resultados obtidos para a simulação da propagação de moléculas de informação baseada nas Eqs. 14 e 16. Para a análise, foram consideradas $n_0 = 10^3$ moléculas de informação ejetadas pelo coração, um passo $\Delta t = 10^{-1} \text{ s}$, uma velocidade transversal constante $V = 10^{-2} \text{ cm/s}$ e coeficiente de difusão $D = 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{s}$ [14].

O atraso de propagação é apresentado na Fig. 5, representando o tempo para a primeira molécula cruzar todo o percurso desde a aorta ascendente até a íliaca interna. A disposição das curvas confirma as mudanças hemodinâmicas apresentadas na Seção II-B, visto que o atraso é cerca de 33,7% menor após o início da gestação e continua a diminuir com o aumento das semanas, mas com uma menor variação entre elas. Em [15], foi avaliado o comportamento do atraso em um DDS de $\approx 50 \text{ mm}$ para uma faixa de coeficientes de difusão bem inferior ao utilizado no presente trabalho, obtendo um atraso de $\approx 0,5 \text{ s}$, bem como demonstrando uma relação diretamente proporcional entre as duas grandezas, que pode explicar a discrepância em relação ao atraso apresentado na Fig. 5.

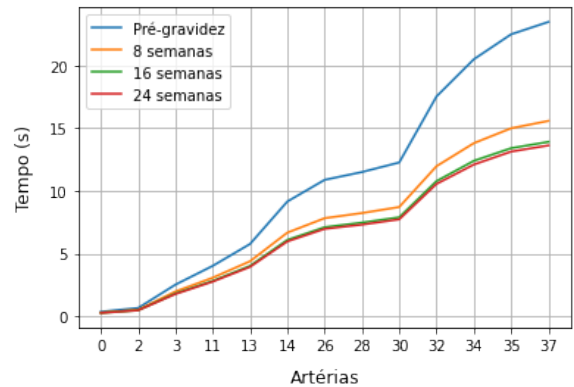


Fig. 5. Atraso das moléculas no percurso coração-placenta em diferentes estágios da gravidez.

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 exossomos entre artérias-irmãs. A Fig. 6 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, foi escolhido empiricamente o número de 100 iterações por período de gestação, a fim de minimizar os efeitos da característica estocástica do modelo. Até a oitava bifurcação (artéria 30), a quantidade de exossomos recebidos decresceu 7,5 dB para o período pré-gravídico e, a partir de então, decresceu de forma mais abrupta até atingir a placenta.

Levando em consideração a Tab. II, 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, de modo que a presença de artérias mais extensas e finas levou o sinal a uma atenuação de -20 dB no receptor do sistema. É possível perceber ainda

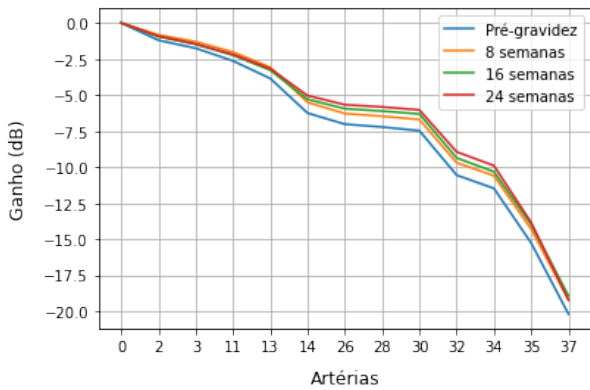


Fig. 6. Ganho do sistema no percurso coração-placenta para cada período de gestação.

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 1,26 dB na recepção do sinal.

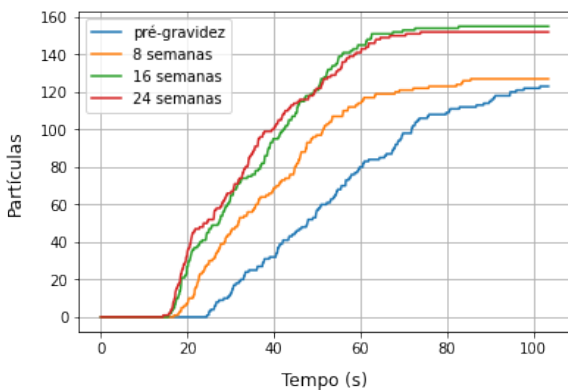


Fig. 7. Progressão da concentração de moléculas na artéria ilíaca em cada período de gestação.

Desse modo, se o ganho é menor antes da gestação, menos partículas chegam à placenta nesse período, como observado na Fig. 7, que também mostra um aumento da concentração de exossomos com a progressão da gravidez, variando cerca de 27% no período total analisado, que está de acordo com o estudo realizado por [6], que observou uma variação de cerca de 66,4% na concentração de exossomos derivados da placenta durante o primeiro trimestre de gravidez, destacando que a principal contribuição do aumento foi a progressão da gravidez. 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.

IV. CONCLUSÕES

Esse trabalho propôs um modelo de propagação de moléculas de informação na corrente sanguínea humana considerando as mudanças hemodinâmicas gravídicas. Os resultados obtidos

destacam a contribuição das alterações hemodinâmicas características à gravidez para o sistema, levando a um aumento do ganho e a uma redução do atraso, evidentes mesmo após a consideração do movimento aleatório. Dessa forma, foi evidenciado o aumento da concentração dos exossomos com a progressão da gravidez - fator que deve ser considerado ao se correlacionar a variação da concentração de exossomos com fisiopatologias gravídicas.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós Graduação de Engenharia Elétrica (PPGEE), do Instituto Federal de Educação da Paraíba (IFPB).

REFERÊNCIAS

- [1] L. Gine and I. Akyildiz, "Molecular communication options for long range nanonetworks," *Computer Networks*, vol. 53, pp. 2753–2766, 11 2009.
- [2] Y. Chahibi, M. Pierobon, S. O. Song, and I. F. Akyildiz, "A molecular communication system model for particulate drug delivery systems," *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 60, no. 12, pp. 3468–3483, 2013.
- [3] H. Yang, Q. Ma, Y. Wang, and Z. Tang, "Clinical application of exosomes and circulating micRNAs in the diagnosis of pregnancy complications and foetal abnormalities," *Journal of Translational Medicine*, vol. 18, no. 1, pp. 1–9, 2020.
- [4] M. Veletić, M. T. Barros, I. Balasingham, and S. Balasubramaniam, "A molecular communication model of exosome-mediated brain drug delivery," in *Proceedings of the Sixth Annual ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, 2019, pp. 1–7.
- [5] D. I. Chiarello, R. Salsoso, F. Toledo, A. Mate, C. M. Vázquez, and L. Sobrevia, "Foetoplacental communication via extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia," *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 60, pp. 69–80, 2018.
- [6] S. Sarker, K. Scholz-Romero, A. Perez, S. E. Illanes, M. D. Mitchell, G. E. Rice, and C. Salomon, "Placenta-derived exosomes continuously increase in maternal circulation over the first trimester of pregnancy," *Journal of translational medicine*, vol. 12, no. 1, p. 204, 2014.
- [7] J. Lallouette, M. D. Pitta, E. Ben-Jacob, and H. Berry, "Sparse short-distance connection enhance calcium wave propagation in a 3D model of astrocytes networks," *Frontiers in Computation Neuroscience*, vol. 8, no. 45, pp. 1–18, 2014.
- [8] C. D. M. Regis, C. L. L. Pedrosa, I. de França Albuquerque, M. T. Barros, and W. da Silva Soares, "Modelo de ganho de canal em comunicações moleculares para um sistema circulatório de gestantes," *XXXVI Simpósio Brasileiro de Telecomunicações e Processamento de Sinais - SBRT2018*, pp. 526–530, 09 2018.
- [9] K. A. Dill and S. Bromberg, "Physical kinetics: Diffusion, permeation, & flow," in *Molecular Driving Forces: Statistical Thermodynamics in Biology Chemistry Physics and Nanoscience*, 2nd ed. New York, NY: Taylor & Francis Group, 2011, ch. 17.
- [10] K. L. Thornburg, S.-L. Jacobson, G. D. Giraud, and M. J. Morton, "Hemodynamic changes in pregnancy," *Seminars in Perinatology*, vol. 24, no. 1, pp. 11 – 14, 2000.
- [11] M. Sanghavi and J. D. Rutherford, "Cardiovascular physiology of pregnancy," *Circulation*, vol. 130, no. 12, pp. 1003–1008, 2014.
- [12] T. Lin and E. Shaqfeh, "Taylor dispersion in the presence of cross flow and interfacial mass transfer," *Physical Review Fluids*, vol. 4, 03 2019.
- [13] M. M. Simpson and W. S. Janna, "Newtonian and non-newtonian fluids: Velocity profiles, viscosity data, and laminar flow friction factor equations for flow in a circular duct," in *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*, vol. 48708, 2008, pp. 173–180.
- [14] Y. Sun, K. Yang, and Q. Liu, "Channel capacity modelling of blood capillary-based molecular communication with blood flow drift," in *Proceedings of the 4th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, 2017, pp. 1–6.
- [15] Y. Chahibi, M. Pierobon, and S. O. Song, "Molecular communication model of nanoparticle-body interactions in particulate drug delivery systems," in *2013 Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*. IEEE, 2013, pp. 1051–1055.