

Patrícia Fonseca de Brito

**Construção de modelos de árvores arteriais considerando o efeito
Fåhraeus-Lindqvist**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. D. Sc. Rafael Alves Bonfim de
Queiroz

Coorientador: Prof. D. Sc. Rodrigo Weber dos Santos

Juiz de Fora

2016

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Brito, Patrícia Fonseca de.

Construção de modelos de árvores arteriais considerando o efeito Fahraeus-Lindqvist / Patrícia Fonseca de Brito. -- 2016.
88 f.

Orientador: Rafael Alves Bonfim de Queiroz

Coorientador: Rodrigo Weber dos Santos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2016.

1. Árvore arterial. 2. Efeito Fahraeus-Lindqvist. 3. Simulação Computacional. I. Queiroz, Rafael Alves Bonfim de, orient. II. Santos, Rodrigo Weber dos, coorient. III. Título.

Patrícia Fonseca de Brito

Construção de modelos de árvores arteriais considerando o efeito
Fåhraeus-Lindqvist

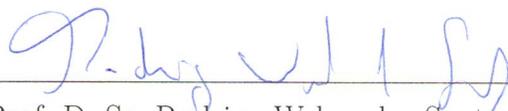
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Aprovada em 13 de Setembro de 2016.

BANCA EXAMINADORA



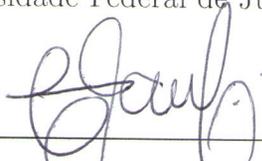
Prof. D. Sc. Rafael Alves Bonfim de Queiroz - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D. Sc. Rodrigo Weber dos Santos - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D. Sc. Luis Paulo da Silva Barra
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D. Sc. Fernando Luiz Pio dos Santos
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

*Dedico este trabalho a todos que
me ajudaram a chegar até aqui.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, o dono da minha vida, por me guiar a cada passo e conceder sabedoria para a realização de mais um sonho.

Aos meus pais, pelo amor e apoio em todos os momentos, sempre me incentivando com sábias palavras. Vocês são os melhores pais do mundo, obrigada por não medirem esforços para me ver feliz.

Ao meu irmão, pelo amor, carinho e torcida, você sempre traz alegria aos meus dias mesmo sendo tão diferente de mim.

Aos demais familiares e amigos, por se alegrarem comigo neste momento, compreenderem minha ausência muitas vezes devido aos estudos e pela ajuda, seja com palavras de carinho ou revisando o meu texto.

À minha companheira de república, pela amizade e por ter alegrado os meus dias com suas histórias.

À Primeira Igreja Presbiteriana de B. S. Francisco pelas orações e carinho sempre que retorno para casa. À Igreja Presbiteriana Cidade Alta, pelas orações, apoio, e principalmente por me acolherem em Juiz de Fora tornando minha família aqui.

Aos amigos que fiz no PGMC agradeço a companhia, o aprendizado compartilhado e por terem feito esses dois anos bem mais divertidos. Dentre eles, não poderia deixar de destacar o meu colega de pesquisa. Obrigada por toda a ajuda, não só nos estudos mas na vida. A nossa famosa frase faz todo sentido: “não sei o que seria de mim no Programa sem vocês”.

Aos meus professores, vocês foram fundamentais na minha formação. Em especial, agradeço ao meu orientador, por ter aceito o meu convite e confiado em mim, com certeza sem a sua ajuda seria muito difícil a obtenção desse título. Obrigada pelos ensinamentos, atenção, incentivo e por ser um exemplo de profissional e pessoa. Agradeço também ao meu coorientador, pela colaboração no trabalho, dedicação e pelas palavras de motivação.

Aos demais funcionários do PGMC, por serem sempre tão prestativos.

Aos colegas de trabalho do Departamento de Matemática da UFJF, pelo apoio, e aos meus alunos, por toda torcida e carinho.

À FAPEMIG pelo suporte financeiro através da bolsa.

“A maravilhosa disposição e harmonia do universo só pode ter tido origem segundo o plano de um Ser que tudo sabe e tudo pode. Isso fica sendo a minha última e mais elevada descoberta.”Isaac Newton

RESUMO

Modelos de árvores arteriais têm sido utilizados com sucesso para obter uma melhor compreensão de todos os aspectos relacionados à hemodinâmica de regiões clinicamente relevantes do corpo humano, passando pelo diagnóstico e com aplicações no planejamento cirúrgico. A principal motivação para a construção desses modelos é a dificuldade em se obter dados anatômicos suficientes que permitam descrever em detalhes as estruturas geométrica e topológica de redes arteriais periféricas. Basicamente, os modelos podem ser classificados em: anatômico, parâmetro condensado, fractal e otimizado. Neste trabalho, foca-se na geração de modelos otimizados no contexto do método CCO (*Constrained Constructive Optimization*). Tal método é capaz de gerar modelos de árvores arteriais que reproduzem características de árvores coronarianas reais, como perfis de pressão, diâmetro dos vasos e distribuição dos ângulos de bifurcação. No entanto, este método não considera uma viscosidade sanguínea realística durante a geração dos modelos, ou seja, despreza o efeito Fåhræus-Lindqvist, o qual indica que a viscosidade sanguínea depende não linearmente do diâmetro do vaso no qual o sangue está escoando e da descarga de hematócrito. Neste contexto, no trabalho investiga-se um algoritmo inspirado no método CCO que leva em conta tal efeito durante a construção de modelos de árvores arteriais. Diversos cenários de simulações 2D/3D empregando este algoritmo foram realizados com intuito de estudar a influência da escolha da viscosidade sanguínea nas propriedades morfométricas e hemodinâmicas dos modelos. Os resultados obtidos nos indicam que a viscosidade sanguínea afeta a distribuição dos raios dos segmentos, a arquitetura e os perfis de pressão dos modelos gerados através de simulações no computador. Além disso, estes modelos *in silico* são condizentes com árvores arteriais coronarianas reais.

Palavras-chave: Árvore arterial. Efeito Fåhræus-Lindqvist. Simulação computacional.

ABSTRACT

Arterial tree models have been successfully used to gain a better understanding of all hemodynamics aspects of clinically relevant regions of the human body, including diagnosis and applications in surgical planning. The main motivation for the construction of these models is the difficulty to obtain sufficient anatomical data to describe in detail the geometrical and topological structures of peripheral arterial networks. Basically, the models can be classified into: anatomical, lumped parameter, fractal and optimized. This work focuses on the generation of optimized models based on Constructive Constrained Optimization (CCO) method. CCO is capable of generating arterial tree models that reproduce characteristics of real coronary tree, such as pressure profiles, vessel diameter and bifurcation angle distribution. However, this method does not consider a realistic blood viscosity during the generation of models, i.e., it disregards the Fåhræus-Lindqvist effect, which indicates that the blood viscosity depends nonlinearly on diameter of the vessel in which blood is draining and on discharge of hematocrit. In this context, the work investigates an algorithm that takes into account this effect during the construction of models of arterial trees. Several scenarios of 2D/3D simulations using this algorithm were done in order to study the influence of the choice of blood viscosity on morphometric and hemodynamic properties of the models. The results indicate that the blood viscosity affects the distribution of vessel radii, the architecture and pressure profiles of the models generated through computer simulations. Furthermore, these *in silico* models are consistent with real coronary arterial trees.

Keywords: Arterial tree. Fåhræus-Lindqvist effect. Computer simulation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Motivação	16
1.2	Revisão bibliográfica	17
1.3	Objetivos	18
1.4	Publicações científicas	18
1.5	Organização da dissertação	19
2	MÉTODO DE CONSTRUÇÃO DE MODELOS DE ÁRVORES ARTERIAIS	21
2.1	Hipóteses para construção do modelo	22
2.2	Condições de contorno fisiológicas e restrições	25
2.3	Efeito Fåhræus-Lindqvist	27
2.4	Procedimento para ajustes dos raios dos segmentos	28
2.5	Crescimento do modelo de árvore arterial	30
2.5.1	<i>Planta o segmento raiz</i>	32
2.5.2	<i>Geração aleatória das posições terminais</i>	33
2.5.3	<i>Critério de distância</i>	34
2.5.4	<i>Interseção de segmentos</i>	35
2.5.4.1	<i>Interseção entre segmentos no domínio 2D</i>	35
2.5.4.2	<i>Interseção entre segmentos no domínio 3D</i>	36
2.5.5	<i>Criação da bifurcação</i>	37
2.5.6	<i>Otimização geométrica</i>	38
2.5.7	<i>Remoção da bifurcação</i>	40
2.5.8	<i>Otimização estrutural</i>	41
2.5.9	<i>Algoritmo para geração de modelos de árvores arteriais</i>	41
2.6	Aspectos computacionais	43
2.7	Métricas morfométricas para validação do modelo	44
3	MODELOS DE ÁRVORES ARTERIAIS EM DOMÍNIO 2D	47
3.1	Comparação morfométrica com árvores coronarianas reais	47

3.2	Comparação do perfil de pressão com dados experimentais	57
3.3	Impacto da restrição de índice de simetria nos modelos	60
3.4	Comportamento do perfil de pressão ao longo do caminho principal do modelo	62
3.5	Influência da escolha da função custo na geração dos modelos	63
4	MODELOS DE ÁRVORES ARTERIAIS EM DOMÍNIO 3D.....	67
4.1	Comparação morfométrica com árvores coronarianas reais	67
4.2	Comparação do perfil de pressão com dados experimentais	73
4.3	Influência da escolha da função custo na geração dos modelos	75
4.4	Determinação do tempo de execução para obtenção dos modelos ...	80
5	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS.....	82
	REFERÊNCIAS	84

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1.1	Representação do sistema cardiovascular humano (retirado de [1]). A parte destacada representa a região do sistema circulatório que é simulada neste trabalho. As regiões azul e vermelha correspondem, respectivamente, o sistema venoso e o sistema arterial.	16
2.1	Representação do modelo de árvore arterial com quatro segmentos terminais: i , $iterm$, $ives$ e $itub$	25
2.2	Viscosidade sanguínea em função do diâmetro do segmento para uma descarga de hematócrito de 0,45 (retirado de [1]).	28
2.3	Exemplo da construção de três segmentos do modelo de árvore arterial. A e B: Planta o segmento raiz. C: Gera nova posição distal. D: Criação da bifurcação.	32
2.4	Visualização geométrica das coordenadas (adaptado de [2]).	34
2.5	Exemplo da da criação de uma nova bifurcação na árvore conectando a posição distal \mathbf{x}_{inew} do novo segmento $inew$ em \mathbf{x}_{ibif} , ponto médio do segmento $icon$	38
2.6	Exemplo da determinação das posições de \mathbf{x}_{ibif} na região triangular Δ_1	40
2.7	Modelo de árvore arterial especificando o nível de bifurcação de cada segmento (retirado de [1]).	46
3.1	Comparação entre as distribuições dos diâmetros médios dos segmentos dos modelos e das árvores coronarianas reais.	50
3.2	Comparação entre as distribuições dos comprimentos médios dos segmentos dos modelos e das árvores coronarianas reais.	51
3.3	Resultados das métricas D_1 e D_2 considerando as distribuições dos diâmetros médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.	52
3.4	Resultados das métricas D_1 e D_2 considerando as distribuições dos comprimentos médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.	53
3.5	Exemplos de modelos gerados com sequências diferentes de posições terminais e expoente de bifurcação $\gamma = 2,55$	55

3.6	Exemplos de modelos gerados com sequências diferentes de posições terminais e expoente de bifurcação $\gamma = 3$	56
3.7	Distribuição da viscosidade sanguínea ao longo dos modelos de árvores arteriais.	57
3.8	Comportamento do percentual de pressão de perfusão em função do raio dos segmentos de diferentes modelos de árvores arteriais e árvore coronariana real.	59
3.9	Distribuição da pressão sanguínea nos modelos resultantes da aplicação do Algoritmo 1.	59
3.10	Distribuição dos raios dos segmentos dos modelos de árvores arteriais gerados controlando o grau de assimetria das bifurcações.	61
3.11	Impacto da restrição de índice de simetria no perfil de pressão dos modelos gerados com viscosidades sanguíneas constante e variável.	61
3.12	Modelo de árvore arterial gerado com 4000 segmentos terminais, cujo caminho principal está destacado de azul (retirado de [1]).	63
3.13	Comportamento da pressão média (com seu respectivo desvio padrão) ao longo do caminho principal do modelo de árvore arterial.	63
3.14	Impacto da função custo nos modelos 2D de árvores arteriais geradas empregando o Algoritmo 1.	65
3.15	Influência da escolha da função custo nos perfis de pressão dos modelos gerados empregando o Algoritmo 1.	66
4.1	Comparação morfométricas entre os dados dos modelos de árvores arteriais e de árvores arteriais coronarianas reais [3].	69
4.2	Quantificação das métricas D_1 e D_2 para os diâmetros médios dos segmentos dos modelos e de árvores coronarianas reais.	70
4.3	Quantificação das métricas D_1 e D_2 para os comprimentos médios dos segmentos dos modelos e de árvores coronarianas reais.	71
4.4	Distribuição da viscosidade sanguínea dada pela Equação (2.13) ao longo dos modelos de árvores arteriais.	72
4.5	Exemplos de modelos gerados com sequências diferentes de posições terminais.	73
4.6	Comportamento do percentual de pressão de perfusão em função do raio dos segmentos dos modelos de árvores arteriais 3D e de árvore coronariana real [4, 5].	74

4.7	Distribuição da pressão sanguínea nos modelos de árvores arteriais gerados empregando o Algoritmo 1 com viscosidades sanguíneas constante (linear) e variável (não linear).	75
4.8	Influência da escolha da função custo no perfil de pressão dos modelos de árvores arteriais empregando o Algoritmo 1.	78
4.9	Impacto da função custo nos modelos 3D de árvores arteriais gerados empregando o Algoritmo 1.	79

LISTA DE TABELAS

2.1	Variações da função custo dada pela Equação (2.1) para cada valor de λ	23
3.1	Propriedades morfométricas dos modelos de árvores arteriais empregando diferentes valores do expoente de bifurcação e viscosidade sanguínea. . . .	50
3.2	Resultados das métricas D_3 e D_4 considerando as distribuições dos diâmetros médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.	54
3.3	Resultados das métricas D_3 e D_4 considerando as distribuições dos comprimentos médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.	54
3.4	Nível de bifurcação máximo atingido pelos modelos de árvores arteriais da Figura 3.14.	64
4.1	Resultados das métricas D_3 e D_4 em relação aos diâmetro e comprimento médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.	72
4.2	Valor médio de propriedades morfométricas de modelos gerados em domínio esférico com diferentes viscosidades sanguíneas.	72
4.3	Máximo nível de bifurcação atingido pelos modelos de árvores arteriais gerados com 500 e 4000 segmentos terminais.	77
4.4	Tempo médio de execução (em segundos) do Algoritmo 1 empregando diferentes viscosidades sanguíneas.	81

1 INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular é formado pelo coração, vasos sanguíneos e o sangue. A circulação do sangue é responsável pelo transporte e pela distribuição de nutrientes, oxigênio e hormônios para as células de vários órgãos, para que essas sobrevivam e funcionem da melhor forma. O sangue também transporta resíduos do metabolismo para que possam ser eliminados do corpo. Ele é composto pelo plasma, glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas. Impulsionado pelo coração, este escoia dos pontos de pressão mais alta para os de pressão mais baixa. Este sistema é composto por dois circuitos ligados em série: o arterial e o venoso, como representado na Figura 1.1.

O sistema arterial é constituído pelo conjunto de vasos que saem do coração e se ramificam por todo o organismo. O sistema venoso é composto por veias que tem o papel de conduzir o sangue dos capilares para o coração [6].

Os vasos sanguíneos que conduzem o sangue do coração para os tecidos são as artérias. A aorta é a maior artéria do corpo humano com cerca de 25 mm de diâmetro [7]. As artérias se ramificam formando vasos de calibres menores: as arteríolas, cujo diâmetro está entre $20 \mu m$ e $150 \mu m$ [8]. Com forte parede muscular as arteríolas são capazes de ocluir ou dilatar os vasos, alterando o fluxo sanguíneo de acordo com a necessidade de cada tecido [6]. Através delas o sangue é liberado para os capilares.

Os capilares são responsáveis pelo intercâmbio entre o sangue e a célula, por isso suas paredes são finas e o diâmetro do vaso é bem pequeno, entre $5-10 \mu m$ [6, 8]. As vênulas (diâmetro entre $10 \mu m$ e $50 \mu m$ [8]) coletam o sangue dos capilares e a partir delas vão se formando vasos com diâmetros cada vez maiores, chamados de veias, cuja função é transportar o sangue de volta para o coração e ser um reservatório extra de sangue [6].

Através da modelagem computacional tem sido possível a construção detalhada de árvores arteriais possibilitando assim um estudo realístico e sistemático da hemodinâmica local em regiões clinicamente relevantes do corpo humano, tais como o sistema cardiovascular brevemente explicado anteriormente.

O foco deste trabalho está na geração de modelos que representam árvores arteriais da circulação periférica com vasos sanguíneos que correspondem as pequenas artérias e arteríolas, como destacado na Figura 1.1.

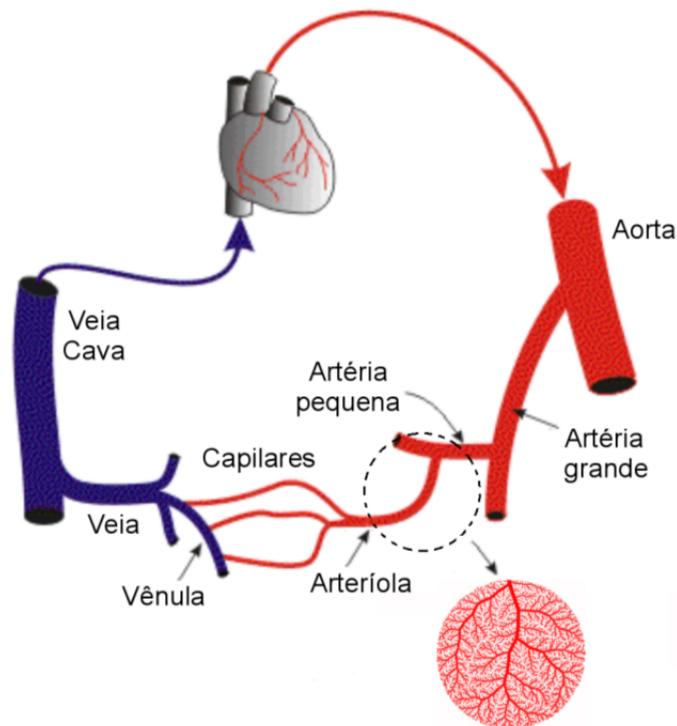


Figura 1.1: Representação do sistema cardiovascular humano (retirado de [1]). A parte destacada representa a região do sistema circulatório que é simulada neste trabalho. As regiões azul e vermelha correspondem, respectivamente, o sistema venoso e o sistema arterial.

1.1 Motivação

A geração automática de modelos de árvores arteriais é de suma importância para representação de redes vasculares da circulação periférica onde se tem uma escassez de dados anatômicos e não é possível reconstruir em detalhes estas redes via técnicas de processamento de imagens médicas [1]. Vasos com diâmetros maiores conseguem ser modelados segmento a segmento a partir de modelos anatômicos [9], mas quando se trata de vasos de pequeno calibre isso não é possível.

Cabe destacar que a grande dificuldade na modelagem computacional do sistema cardiovascular humano é a definição das condições de contorno para truncamento dos vasos em um certo nível do sistema. Pois, estas condições de contorno devem representar os distritos vasculares a jusante do ponto de truncamento. Isto motiva a construção de modelos de árvores arteriais cada vez mais realísticos para serem adotados como condições de contorno [1, 10].

1.2 Revisão bibliográfica

Os modelos de árvores arteriais que representam a circulação sanguínea nas pequenas artérias e arteríolas podem ser classificados em: anatômicos [11], a parâmetros condensados [12, 13], fractais [14, 15, 16] e otimizados [1, 4, 17, 18, 19].

Os modelos anatômicos fornecem uma representação mais precisa de uma parte das árvores arteriais, e então são capazes de descrever quantidades físicas (fluxo sanguíneo e pressão) mais detalhadas, mas geralmente não conseguem reproduzir os vasos com diâmetros menores.

Nos modelos a parâmetros condensados, também conhecidos como modelos 0D ou Windkessel, os vasos são representados por resistências elétricas e a complacência dos vasos, ou seja, a sua capacidade de deformação por capacitores. Dessa forma, esses modelos ignoram os detalhes das estruturas geométrica e topológica de cada vaso arterial.

Os modelos fractais reproduzem distribuições de diâmetros e comprimentos dos segmentos de árvores arteriais reais, mas não consideram o arranjo dos vasos sanguíneos no espaço, o que é muito importante para o estudo da hemodinâmica de perfusão de tecidos.

Nos modelos otimizados as estruturas geométricas e conectivas dos vasos são otimizadas ao longo do processo de construção da árvore arterial. Dentre os modelos otimizados destaca-se o método CCO (*Constrained Constructive Optimization*) [4]. Os raios e comprimentos dos vasos são obtidos através deste método, bem como as coordenadas espaciais que constituem os pontos extremos dos vasos. Os modelos construídos pelo CCO atendem características relevantes de árvores arteriais reais, tais como: perfis de pressão [20, 21], diâmetro dos vasos [4] e distribuição do ângulo de bifurcação [22]. Por estes motivos, modelos CCO têm sido empregados em estudos da hemodinâmica cardíaca [1], hepática [18] e cerebral [19].

Apesar dos modelos CCO reproduzirem propriedades morfométricas de árvores arteriais coronarianas reais, a viscosidade sanguínea considerada para gerar estes modelos não é tão realística, isto é, ela é mantida constante (linear) durante a geração dos modelos. Pois, Fåhræus e Lindqvist [23] constataram que a viscosidade sanguínea depende do diâmetro do segmento no qual o sangue está escoando e da descarga de hematócrito. Esta relação ficou conhecida como efeito Fåhræus-Lindqvist.

Pries et al. [24] propuseram uma função matemática que tem sido muito aceita [15,

18, 19] na representação do efeito Fåhræus-Lindqvist.

Neste contexto, Queiroz [1] equipou o método CCO com um procedimento iterativo que permite tal método gerar modelos de árvores arteriais considerando a viscosidade sanguínea não linear de Pries et al. [24].

1.3 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é gerar modelos de árvores arteriais em domínios de perfusão 2D/3D utilizando um algoritmo baseado no método CCO capaz de considerar a viscosidade sanguínea não linear de Pries et al. [24]. Este algoritmo foi apresentado pela primeira vez em Queiroz [1], que não investigou de forma sistemática as propriedades morfométricas e hemodinâmicas dos modelos gerados empregando tal algoritmo.

A partir disso, os objetivos específicos são:

- comparar os dados morfométricos dos modelos de árvores arteriais gerados considerando viscosidades sanguíneas linear e não linear com aqueles oriundos de árvores coronarianas reais;
- determinar o perfil de pressão de modelos de árvores arteriais sob diferentes condições (viscosidades sanguíneas, leis de bifurcação, restrição de índice de simetria) e compará-lo com dados experimentais de árvores coronarianas reais;
- mostrar a influência da escolha da função custo nas estruturas geométrica e topológica dos modelos de árvores arteriais;
- analisar o impacto da escolha da viscosidade sanguínea no tempo computacional gasto para a geração dos modelos de árvores arteriais.

1.4 Publicações científicas

Alguns resultados obtidos nessa dissertação foram divulgados em:

1. R.A.B. Queiroz, P.F. Brito, J.N. Ulysses e L.D.M. Meneses. *Automatic generation of optimized arterial trees*. Apresentado no Solabima - Congresso Latino Americano de Biomatemática, Botucatu-SP, 2015.

2. P.F. Brito, R.A.B. Queiroz e R.W. Santos. Construção Automática de Modelos Otimizados de Árvores Arteriais Coronarianas Utilizando Viscosidade Não Linear. Apresentado no VIII Workshop do Departamento de Ciência da Computação da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2016.
3. P.F. Brito, R.A.B. Queiroz e R.W. Santos. Construção automática de modelos otimizados de árvores arteriais coronarianas incorporando efeitos da microcirculação. Apresentado no XIX Encontro Nacional de Modelagem Computacional (ENMC), João Pessoa - PB, 2016.
4. P.F. Brito, L.D.M. Meneses, B.M. Rocha, R.W. Santos e R.A.B. Queiroz. *Construction of arterial networks considering the Fahraeus-Lindqvist effect*. Aceito para publicação e apresentação no CLAIB - VII Congresso de Engenharia Biomédica, Colômbia, 2016.
5. L.D.M. Meneses, P.F. Brito, B.M. Rocha, R.W. Santos e R.A.B. Queiroz. *Construction of arterial networks considering a power law with exponent depend on bifurcation level*. Aceito para publicação e apresentação no CLAIB - VII Congresso de Engenharia Biomédica, Colômbia, 2016.
6. P.F. Brito, L.D.M. Meneses, R.A.B. Queiroz e R.W. Santos. *Automatic construction of arterial tree models incorporating the Fåhræus-Lindqvist effect*. Aceito para apresentação no ENIEF - XXII Congresso sobre Métodos Numéricos e suas Aplicações, Argentina, 2016.
7. L.D.M. Meneses, P.F. Brito, B.M. Rocha e R.A.B. Queiroz. *Automatic Construction of arterial tree models using different power laws*. Aceito para apresentação no ENIEF - XXII Congresso sobre Métodos Numéricos e suas Aplicações, Argentina, 2016.

1.5 Organização da dissertação

Os próximos capítulos da dissertação estão organizados da seguinte forma:

- **Capítulo 2 - Método de construção de modelos de árvores arteriais.**

Neste capítulo é apresentado o método utilizado para gerar árvores arteriais, suas

hipóteses, restrições e o seu algoritmo. Aqui apresenta-se também a viscosidade sanguínea não linear definida por Pries et al. [24] que representa o efeito Fåhræus-Lindqvist [23].

- **Capítulo 3 - Modelos de árvores arteriais em domínio 2D.**

Neste capítulo são exibidos os modelos de árvores arteriais gerados pelo algoritmo apresentado no Capítulo 2 em um domínio de perfusão circular. Comparações entre os dados morfométricos e perfis de pressão dos modelos de árvores arteriais com aqueles oriundos de árvores coronarianas reais são realizadas. Analisa-se o impacto da influência da função custo (ver Equação 2.1) e restrição de índice de simetria (Equação 2.12) nas estruturas conectiva e topológica dos modelos. Além disso, é analisado o perfil de pressão no caminho principal da árvore, que é o percurso partindo do segmento raiz (artéria de alimentação) e descendo até um segmento terminal passando através dos segmentos com maiores raios.

- **Capítulo 4 - Modelos de árvores arteriais em domínio 3D.**

Neste capítulo são apresentados modelos de árvores arteriais gerados pelo algoritmo exposto no Capítulo 2 em um domínio de perfusão esférico. Assim como no Capítulo 3, são feitas comparações entre dados morfométricos e perfil de pressão dos modelos com dados de árvores arteriais coronarianas reais. É estudada a influência da escolha da função custo para a geração desses modelos. Este capítulo encerra-se apresentando o tempo computacional gasto na geração dos modelos tanto com viscosidade sanguínea linear quanto não linear.

- **Capítulo 5 - Conclusões e trabalhos futuros**

Neste capítulo são apresentados as conclusões e os trabalhos futuros desta pesquisa.

2 MÉTODO DE CONSTRUÇÃO DE MODELOS DE ÁRVORES ARTERIAIS

Neste capítulo apresenta-se o método de geração de modelos de árvores arteriais 2D/3D proposto por Queiroz [1]. Este método foi inspirado no CCO [4, 25] e é capaz de levar em conta uma viscosidade sanguínea não linear dependente do diâmetro do vaso (segmento) durante o crescimento do modelo de árvore arterial. Desta forma, ele considera o efeito Fåhræus-Lindqvist que trata deste comportamento da viscosidade sanguínea em cada vaso por onde o sangue escoar [23].

Apesar do método CCO reproduzir características importantes das árvores arteriais reais, tais como distribuição dos raios dos segmentos, ângulos de bifurcação e perfis de pressão/fluxo ao longo da árvore, este método apenas considera uma viscosidade sanguínea constante (linear) em sua formulação, o que pode ser considerado uma limitação no tocante à gerar uma árvore que incorpore efeitos da microcirculação.

Este capítulo está organizado como segue. Na Seção 2.1 são apresentadas as hipóteses do método investigado neste trabalho. A Seção 2.2 mostra as condições de contorno e restrições que devem ser satisfeitas durante o crescimento do modelo de árvore arterial. A Seção 2.3 explica o efeito Fåhræus-Lindqvist e a função que descreve o comportamento da viscosidade sanguínea de acordo com o segmento no qual o sangue está escoando. A Seção 2.4 detalha como são realizados os ajustes dos raios de modo a garantir que o modelo em construção satisfaça as condições de contorno e restrições. Na Seção 2.5 é relatada cada etapa necessária para gerar o modelo de árvore arterial. Ao final desta seção, o procedimento de crescimento do modelo de árvore arterial é sistematizado em um algoritmo. Na Seção 2.6 detalham-se como é feita a visualização dos modelos gerados e a estrutura de dados adotada na implementação do método aqui em análise. Por fim, na Seção 2.7 apresentam-se métricas adotadas para comparar os modelos gerados com árvores arteriais coronarianas reais.

2.1 Hipóteses para construção do modelo

A geração de modelos de árvores arteriais é baseada nas seguintes hipóteses inspiradas no método CCO [1, 4, 25]:

- O conceito associado à construção das árvores é o de minimizar a função custo

$$T = C_\lambda \sum_{i=1}^{K_{tot}} l_i r_i^\lambda, \quad (2.1)$$

onde C_λ e λ são parâmetros constantes predefinidos, l_i é o tamanho do segmento i , r_i o seu raio, e K_{tot} o número de segmentos na árvore em estágio de crescimento.

A constante C_λ não influencia na otimização da função. Ela é escolhida de acordo com o valor de λ de forma que T represente alguma propriedade morfométrica do modelo [20], tais como: volume intravascular, soma dos comprimentos dos segmentos.

Em [20], os autores utilizaram $\lambda = 0, 1, 2, 3$ e 4 . A Tabela 2.1 mostra a constante escolhida para cada valor de λ .

Cabe destacar que a função custo T com $\lambda = 2$ é a mais empregada na literatura na linha de pesquisa deste trabalho, pois minimizar o volume intravascular total do sangue do modelo é bastante aceitável dado que o nosso sistema circulatório segue de alguma forma este princípio de otimização.

Menciona-se ainda que nas Seções 3.5 e 4.3, investiga-se o impacto de λ no perfil de pressão e propriedades morfométricas dos modelos gerados empregando o método aqui considerado. Este tipo de estudo é realizado aqui pela primeira vez levando em conta uma viscosidade sanguínea não linear;

Tabela 2.1: Variações da função custo dada pela Equação (2.1) para cada valor de λ .

λ	C_λ	Função Custo (T)	Significado
0	1	$\sum_{i=1}^{K_{tot}} l_i$	Comprimento dos segmentos
1	2π	$2\pi \sum_{i=1}^{K_{tot}} l_i r_i$	Área da superfície total
2	π	$\pi \sum_{i=1}^{K_{tot}} l_i r_i^2$	Volume intravascular total
3	$2\pi^2$	$2\pi^2 \sum_{i=1}^{K_{tot}} l_i r_i^3$	Superfície \times corte transversal
4	π^2	$\pi^2 \sum_{i=1}^{K_{tot}} l_i r_i^4$	Volume \times corte transversal

- Utiliza-se um domínio de perfusão fixo não necessariamente convexo de duas ou três dimensões (D_{perf}) conhecido desde o início da geração da árvore, que representa a porção de tecido ou órgão a ser fornecido com sangue;
- O domínio de perfusão tem uma única entrada de fluxo sanguíneo, ou seja, através da posição proximal \mathbf{x}_{prox} do segmento raiz (artéria de alimentação);
- O sangue é considerado um fluido incompressível, homogêneo e Newtoniano;
- A árvore arterial é representada por uma rede de ramificação binária de tubos rígidos cilíndricos, e através destes o sangue escoar em regime laminar e estacionário;
- A quantidade de segmentos terminais (N_{term}) é um dado de entrada do método. A partir do segmento raiz a árvore bifurca até o nível pré-arteriolar, onde é truncada na forma de segmentos terminais, os quais fornecem sangue à rede microcirculatória (que não é modelada em detalhe). A árvore mostrada na Figura 2.1 tem quatro segmentos terminais, sendo eles: i , $iter$, $ives$ e $itub$;
- O modelo da árvore deverá preencher o domínio D_{perf} de modo mais uniforme possível;

- A resistência hidrodinâmica R_i do segmento i é dada pela lei de Poiseuille [26]:

$$R_i = \frac{8\eta_i l_i}{\pi r_i^4}, \quad (2.2)$$

sendo η_i a viscosidade do segmento i . O método CCO em sua versão original [4] considera $\eta_i = 3,6$ cP constante durante o crescimento do modelo. O método estudado neste trabalho permite considerar a viscosidade sanguínea como uma função não linear dada pela Equação (2.13), retratando o efeito Fåhræus-Lindqvist [23] que é delineado em mais detalhe na Seção 2.3;

- A resistência hidrodinâmica reduzida R_i^* do segmento i é definida por [25]:

$$R_i^* = R_i r_i^4; \quad (2.3)$$

- A resistência hidrodinâmica reduzida $R_{sub,i}^*$ do segmento i incluindo suas subárvores a esquerda e a direita é [25]:

$$R_{sub,i}^* = R_i^* + \left[\frac{(\beta_i^{esq})^4}{R_{esq,i}^*} + \frac{(\beta_i^{dir})^4}{R_{dir,i}^*} \right]^{-1}, \quad (2.4)$$

em que $R_{esq,i}^*$ e $R_{dir,i}^*$ são as resistências reduzidas das subárvores à esquerda e à direita do segmento i , respectivamente. As razões β_i^{esq} , β_i^{dir} são expressas por:

$$\beta_i^{esq} = \frac{r_{esq}}{r_i} \text{ e } \beta_i^{dir} = \frac{r_{dir}}{r_i}, \quad (2.5)$$

onde r_{esq} e r_{dir} representam os raios de entrada das subárvores à esquerda e à direita do segmento i , respectivamente;

- A queda de pressão ao longo do segmento i é calculada por:

$$\Delta p_i = R_i Q_i. \quad (2.6)$$

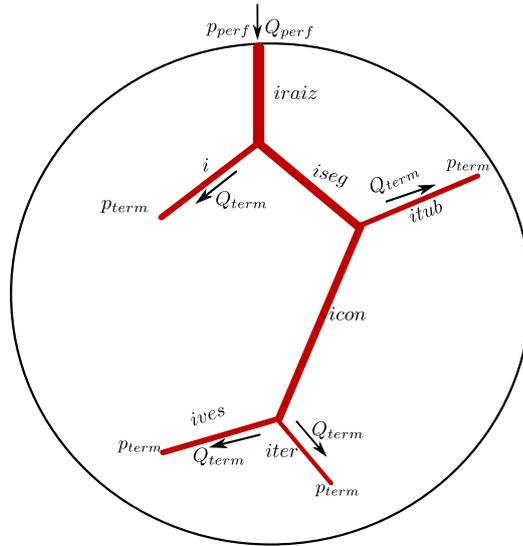


Figura 2.1: Representação do modelo de árvore arterial com quatro segmentos terminais: i , $itub$, $ives$ e $iter$.

2.2 Condições de contorno fisiológicas e restrições

Além das hipóteses da seção anterior, os modelos de árvores arteriais gerados pelo método satisfazem as seguintes condições de contorno fisiológicas e restrições [1, 4, 25]:

- Cada segmento terminal entrega a mesma quantidade de fluxo $Q_{term} = Q_{perf}/N_{term}$ à região microcirculatória;
- No segmento raiz do modelo ($irai z$) são impostos um fluxo de perfusão Q_{perf} e uma pressão de perfusão p_{perf} , conforme ilustrado na Figura 2.1. Logo, a queda de pressão total resultante da árvore é

$$\Delta p = p_{perf} - p_{term}, \quad (2.7)$$

sendo p_{term} a pressão distal nos segmentos terminais. Esta é mantida constante durante a geração do modelo da árvore arterial e é a pressão de entrada na região microcirculatória. A partir dessas informações é possível obter a pressão distal de qualquer segmento i da árvore:

$$p_i = p_{perf} - \sum_{i \in \mathcal{C}} \Delta p_i, \quad (2.8)$$

sendo \mathcal{C} o conjunto de todos os segmentos do caminho do segmento raiz do modelo até o segmento i ;

- Como os modelos de árvores arteriais são obtidos através de bifurcações de segmentos, uma árvore com N_{term} segmentos terminais tem $N_{tot} = 2N_{term} - 1$ segmentos no total;
- Em cada bifurcação, os raios do segmento pai (r_i) e dos segmentos filhos (r_{esq} e r_{dir}) obedecem a lei de potência derivada de estudos de sistemas biológicos [27]:

$$r_i^\gamma = r_{esq}^\gamma + r_{dir}^\gamma, \quad (2.9)$$

sendo o expoente $\gamma \in [2, 55; 3]$ constante durante a geração do modelo da árvore arterial. A mínima reflexão das ondas de pulso é alcançada com $\gamma = 2,55$ [28]. Segundo Sherman [27], ao utilizar $\gamma = 3$ obtemos o consumo mínimo de energia em sistemas hidrodinâmicos formado por tubos, como o estudado aqui;

- Os comprimentos dos três segmentos da bifurcação não podem degenerar ao longo da geração da árvore arterial, então a bifurcação fica restrita a [25]:

$$\begin{aligned} 2r_i &\leq l_i, \\ 2r_{esq} &\leq l_{esq}, \\ 2r_{dir} &\leq l_{dir}, \end{aligned} \quad (2.10)$$

em que l_i , l_{esq} e l_{dir} correspondem aos comprimentos do segmento pai e dos segmentos filhos a esquerda e a direita, respectivamente;

- O grau de assimetria de uma bifurcação é expresso pelo índice de simetria [21]

$$\xi_{rad} = \frac{\min\{r_{esq}, r_{dir}\}}{\max\{r_{esq}, r_{dir}\}}, \quad \xi_{rad} \in (0, 1], \quad (2.11)$$

ou seja, a divisão entre o menor e o maior raio dos segmentos filhos da bifurcação. Em bifurcações criadas no modelo em crescimento é imposta a seguinte restrição:

$$\xi_{rad} \geq \xi, \quad (2.12)$$

onde ξ é um valor predefinido e mantido constante durante toda a geração da árvore.

Bifurcações totalmente simétricas são obtidas quando o parâmetro ξ_{rad} vale um. Por outro lado, quando $\xi_{rad} < 1$ tem-se bifurcações assimétricas.

2.3 Efeito Fåhreaus-Lindqvist

Segundo Fåhreaus, quando o sangue flui de um grande vaso de alimentação para dentro de um vaso pequeno, o hematócrito decresce a medida que o diâmetro do vaso diminui [29, 30], isto é, a porcentagem volumétrica de células no sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) decresce. Este fenômeno é chamado de Efeito Fåhreaus. O efeito Fåhreaus-Lindqvist está de certa forma associado com o Efeito Fåhreaus, mas este relaciona a viscosidade aparente do sangue com o diâmetro do vaso no qual ele está escoando.

Para Fåhreaus e Lindqvist a viscosidade sanguínea não é constante, mas depende do diâmetro do vaso no qual o sangue escoar [23]. Eles verificaram que a viscosidade diminui à medida que o diâmetro do vaso fica menor para os vasos com diâmetro menor que 300 μm , mas para diâmetros inferiores a 7 μm a viscosidade aumenta com a diminuição do diâmetro do vaso [31, 32]. De acordo com Dias et al. [30], este efeito pode ser explicado por conta da formação de uma camada de plasma próximo da parede do microcanal. Dessa forma, o plasma que se encontra junto às paredes, reduz o atrito entre as hemácias e as paredes dos microcanais, colaborando para a diminuição da viscosidade aparente.

Visando levar em conta o efeito Fåhreaus-Lindqvist na geração de modelos de árvores arteriais, a viscosidade sanguínea utilizada aqui é representada pela função não linear [33, 34, 35]:

$$\eta_i(d_i) = \eta_p \left[1 + (\eta_{0,45} - 1) \left(\frac{d_i}{d_i - 1,1} \right)^2 \right] \left(\frac{d_i}{d_i - 1,1} \right)^2, \quad (2.13)$$

onde d_i é o diâmetro do segmento i , $\eta_p = 1,1245$ cP a viscosidade do plasma, e $\eta_{0,45}$ a viscosidade aparente do plasma para uma descarga de hematócrito de 0,45 calculada por

$$\eta_{0,45} = 6 \exp(-0,085d_i) + 3,2 - 2,44 \exp(-0,06d_i^{0,645}). \quad (2.14)$$

Esta descarga nos indica que 45% do volume do sangue é composta por células [30]. A Figura 2.2 representa a viscosidade sanguínea dada pela Equação (2.13) em função

do diâmetro dos vasos. Esta figura ilustra o efeito Fåhræus-Lindqvist mencionado anteriormente.

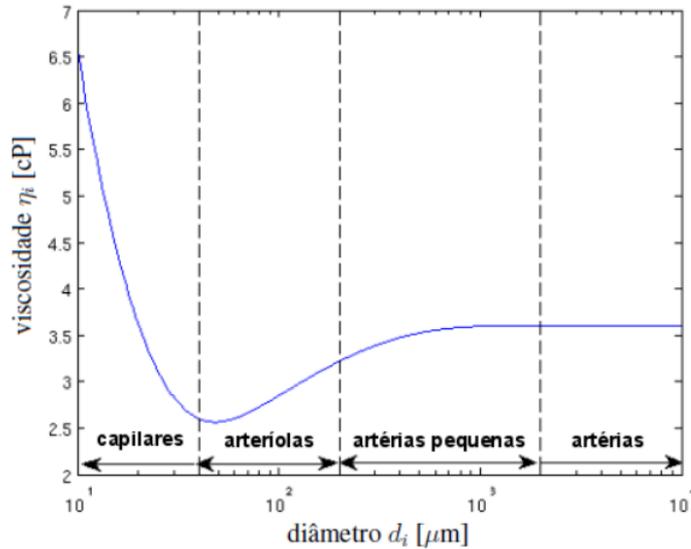


Figura 2.2: Viscosidade sanguínea em função do diâmetro do segmento para uma descarga de hematócrito de 0,45 (retirado de [1]).

2.4 Procedimento para ajustes dos raios dos segmentos

As condições de contorno fisiológicas e restrições apresentadas na Seção 2.2 são concomitantemente satisfeitas ajustando os raios dos segmentos durante o crescimento do modelo de árvore arterial. A seguir é exemplificado este ajuste após o acréscimo de um segmento terminal, isto é, criando um nova bifurcação. Detalhes deste procedimento de ajustes dos raios também são explicados em [1, 4, 25].

Combinando as Equações (2.5) e (2.9) pode-se escrever as razões de bifurcação do segmento i como

$$\beta_i^{esq} = \left[1 + \left(\frac{r_{dir}}{r_{esq}} \right)^{-\gamma} \right]^{-\frac{1}{\gamma}}, \quad (2.15)$$

$$\beta_i^{dir} = \left[1 + \left(\frac{r_{dir}}{r_{esq}} \right)^{\gamma} \right]^{-\frac{1}{\gamma}}.$$

A razão β_i^{esq} também é chamada de raio relativo do segmento esq em função do segmento i , o mesmo vale para β_i^{dir} que é o raio relativo do segmento dir tomando como referência

o segmento i . Como todos os segmentos terminais tem a mesma pressão distal p_{term} , a partir das Equações (2.3) e (2.6) obtêm-se

$$\frac{Q_{dir}}{Q_{esq}} = \frac{R_{sub,esq}}{R_{sub,dir}} = \frac{R_{sub,esq}^*/r_{esq}^4}{R_{sub,dir}^*/r_{dir}^4}, \quad (2.16)$$

onde $R_{sub,esq}$ é a resistência hidrodinâmica da árvore cujo segmento inicial é o filho esquerdo do segmento i e $R_{sub,dir}$ é a resistência hidrodinâmica da árvore cujo segmento inicial é o filho direito do segmento i .

A partir da Equação (2.16) determina-se a razão para os raios dos segmentos filhos do segmento i

$$\frac{r_{dir}}{r_{esq}} = \left(\frac{Q_{dir} R_{sub,dir}^*}{Q_{esq} R_{sub,esq}^*} \right)^{1/4}. \quad (2.17)$$

Substituindo essa razão em (2.15), garante-se que os fluxos Q_{dir} e Q_{esq} escoam corretamente para as subárvores distais a direita e a esquerda do segmento i , respectivamente. Bem como, a conservação de massa fica respeitada em cada bifurcação da seguinte forma

$$Q_i = Q_{dir} + Q_{esq}. \quad (2.18)$$

O valor absoluto do raio do segmento raiz (r_{iraiz}) também é calculado a partir das Equações (2.3) e (2.6):

$$r_{iraiz} = \left[R_{sub,iraiz}^* \frac{Q_{perf}}{\Delta p} \right]^{1/4}, \quad (2.19)$$

sendo Δp a queda de pressão total do modelo, $R_{sub,iraiz}^*$ a resistência hidrodinâmica reduzida do modelo e Q_{perf} o fluxo de perfusão. Como a árvore satisfaz a lei de conservação de massa,

$$Q_{perf} = K_{term} Q_{term}, \quad (2.20)$$

em que K_{term} é o número de segmentos terminais da árvore em estágio de crescimento.

O raio absoluto de um segmento i da árvore é dado por [1, 25]:

$$r_i = r_{iraiz} \prod_{j \in \mathcal{J}} \beta_p^j, \quad (2.21)$$

onde \mathcal{J} é o conjunto de índices referentes aos segmentos da árvore pertencentes ao caminho da raiz da árvore (segmento $iraiz$) até o segmento i , p é o pai de j , e o símbolo \prod representa

o produtório.

Nota-se a partir das equações acima que o ajustes dos raios dos segmentos dependem do cálculo das resistências hidrodinâmicas reduzidas que por sua vez dependem diretamente da viscosidade sanguínea. No caso do método CCO, a viscosidade é conhecida e mantida constante para todo o segmento. No entanto, ao utilizar a viscosidade sanguínea dada pela Equação (2.13) necessita-se conhecer *a priori* o diâmetro do segmento que a princípio não se conhece, este primeiro deve ser determinado empregando a Equação (2.21) que depende implicitamente do cálculo das resistências. Por este motivo, não é trivial incorporar no método CCO a viscosidade não linear e nisto consiste o objeto de estudo deste trabalho.

Para resolver o impasse acima, adota-se uma viscosidade tentativa ($\eta_i = 3.6$ cP) para um novo segmento terminal acrescentado na árvore, pois não se conhece inicialmente o seu diâmetro para ser empregada a Equação (2.13). Em seguida, calculam-se as razões de bifurcações dos segmentos que estão no caminho único do segmento terminal adicionado na árvore até o segmento raiz e os raios de todos segmentos da árvore de modo a atender as condições fisiológicas e restrições.

Após determinar o diâmetro do novo segmento terminal, pode-se corrigir a viscosidade sanguínea deste segmento empregando a Equação (2.13). Ao realizar isto, afeta a resistência hidrodinâmica reduzida deste segmento e conseqüentemente da árvore. Logo, novamente determinam-se as razões de bifurcações dos segmentos que estão no caminho único do segmento terminal adicionado na árvore até o segmento raiz.

Percebe-se que a atualização da viscosidade sanguínea do novo segmento resulta em um processo iterativo que encerra-se quando o raio do segmento raiz já não se altera significativamente com a correção da viscosidade, pois o raio absoluto do novo segmento terminal criado na árvore depende do raio do segmento raiz (ver Equação (2.21)). Em suma, o processo é interrompido quando a diferença entre o raio do segmento raiz da iteração atual e do passo anterior for menor que um valor predefinido, por exemplo, $\epsilon = 10^{-5}$.

2.5 Crescimento do modelo de árvore arterial

Nesta seção é detalhada cada fase da geração da árvore arterial com N_{term} segmentos terminais empregando o método aqui estudado.

O primeiro segmento construído no domínio de perfusão é a raiz da árvore (ver Seção 2.5.1). Para criar o segundo segmento, é gerada uma posição terminal aleatória \mathbf{x}_{inew} dentro do domínio de perfusão D_{perf} (Seção 2.5.2) obedecendo um critério de distância (Seção 2.5.3).

Inicialmente, a posição \mathbf{x}_{inew} é conectada ao ponto médio do segmento raiz, criando a bifurcação \mathbf{x}_{ibif} (Seção 2.5.5). A criação de um novo segmento altera o fluxo da árvore, já que agora existirão dois segmentos terminais que entregam fluxo Q_{term} para a região microcirculatória. Logo, os raios dos segmentos devem ser ajustados de modo que a árvore atenda as condições de contorno e restrições. Como mencionado na Seção 2.4, dado que a viscosidade sanguínea utilizada no trabalho depende do diâmetro do segmento (Equação (2.13)), então utiliza-se o procedimento iterativo explicado anteriormente para atualizar a resistência hidrodinâmica e calcular os raios com a nova viscosidade. Por fim, a bifurcação resultante do acréscimo deste novo segmento terminal na árvore é otimizada através da otimização geométrica (Seção 2.5.6). A Figura 2.3 exemplifica essa criação dos três primeiros segmentos do modelo da árvore arterial.

Para criar os demais segmentos da árvore até que esta tenha N_{term} segmentos terminais, o procedimento é semelhante ao que foi relatado anteriormente. A principal diferença é que existirá mais de um segmento onde a bifurcação \mathbf{x}_{ibif} poderá ser criada. Assim, deve ser analisado em qual segmento a função custo (Equação (2.1)) tem o menor valor após a otimização geométrica e atende restrições (índice de simetria, não resulta em segmentos degenerados, os segmentos envolvidos na bifurcação ótima não interceptam outros existentes na árvore). Ou seja, a posição \mathbf{x}_{inew} é conectada temporariamente no ponto médio de um segmento viável da árvore resultando em um novo segmento terminal. Sendo que os segmentos viáveis para conexão são aqueles que ao conectar \mathbf{x}_{inew} neles, não ocorrem interseção com outros segmentos do modelo, por isso necessita-se de uma estratégia para verificar a interseção de segmentos (Seção 2.5.4). Em seguida, os raios dos segmentos devem ser ajustados. Esta nova bifurcação criada no modelo é otimizada geometricamente e o valor da função custo é armazenado. Depois, esta bifurcação é removida e a posição \mathbf{x}_{inew} é conectada em outro segmento viável. Após realizar todas conexões temporárias viáveis, a bifurcação escolhida para ser definitiva é aquela onde a função custo obteve seu menor valor, a qual é chamada de bifurcação ótima. Dessa forma, \mathbf{x}_{inew} é conectado permanentemente na bifurcação ótima (Seção 2.5.8).

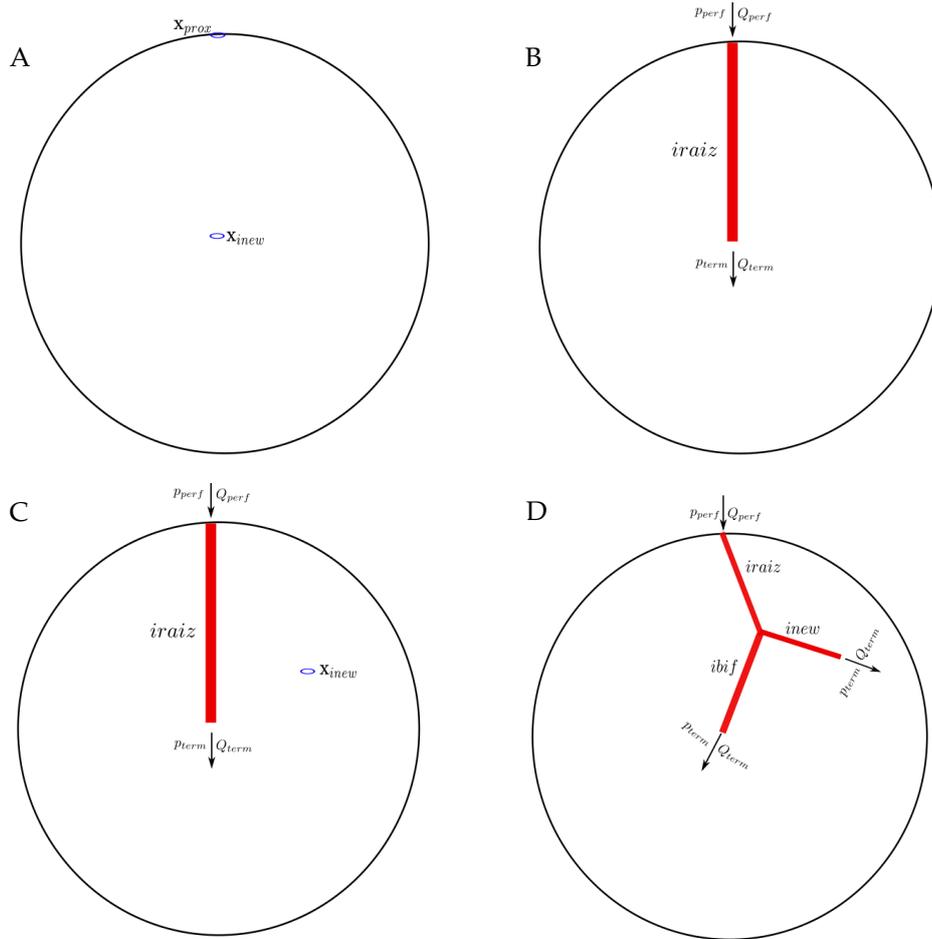


Figura 2.3: Exemplo da construção de três segmentos do modelo de árvore arterial. A e B: Planta o segmento raiz. C: Gera nova posição distal. D: Criação da bifurcação.

2.5.1 Planta o segmento raiz

O primeiro segmento gerado na árvore é o segmento raiz. O Algoritmo 1 recebe como dado de entrada o domínio de perfusão D_{perf} e a posição \mathbf{x}_{prox} do segmento raiz. Essa posição é fixada no contorno de D_{perf} no início da simulação. É gerada uma posição aleatória \mathbf{x}_{inew} no interior do domínio. A distância entre \mathbf{x}_{inew} e \mathbf{x}_{prox} , chamada de d_{iraiz} , deve ser maior que a distância limiar d_{lim} calculada através Equação (2.25) considerando $K_{term} = 1$. Se isso não ocorrer, uma outra posição \mathbf{x}_{inew} é obtida aleatoriamente. Esse processo é repetido até no máximo N_s vezes. Se nenhuma posição \mathbf{x}_{inew} for aceita, diminui-se a distância limiar, $d_{lim} = 0.9d_{lim}$, e o processo é repetido até que se encontre a posição que satisfaça o critério.

Após a conexão, o raio do segmento raiz deve ser escalado de forma com que a árvore possua resistência total e fluxo adequado para a quantidade de segmentos terminais que tem até o momento ($K_{term} = 1$). Para fazer esse processo, inicialmente adota-se para o

segmento raiz a viscosidade sanguínea tentativa $\eta_i = 3.6$ cP. O raio do segmento raiz é escalado empregando a Equação (2.19).

Depois que o raio do segmento raiz da árvore é obtido, a viscosidade sanguínea não linear (Equação (2.13)) é calculada e o segmento é reescalado a fim de obedecer novamente as condições fisiológicas e restrições. Esse processo se repete até que a diferença entre o raio do segmento raiz da iteração atual seja bem pequena em relação ao raio calculado na iteração anterior, ou seja, menor do que $\epsilon = 10^{-5}$, por exemplo.

2.5.2 Geração aleatória das posições terminais

As posições distais \mathbf{x}_{inew} dos segmentos terminais são obtidas empregando o gerador de números pseudoaleatórios chamado dSFMT (*double precision SIMD - oriented Fast Mersenne Twister*) [1, 36].

Este gerador produz um vetor de números pseudoaleatórios distribuídos uniformemente entre 0 e 1, e a partir desse vetor é possível obter as coordenadas polares φ e θ utilizadas para determinar a posição de \mathbf{x}_{inew} no domínio de perfusão.

Dados dois números desse vetor, x_v e y_v , as coordenadas polares são: $\varphi = \pi x_v$ e $\theta = 2\pi y_v$. Abaixo é listado como a posição distal \mathbf{x}_{inew} é obtida em domínios de perfusão circular e esférico, e a Figura 2.4 mostra uma interpretação geométrica para essa relação.

- Círculo de raio r e centro na origem do sistema Cartesiano:

$$\begin{aligned}x_{inew} &= r \cos(\theta), \\y_{inew} &= r \sen(\theta).\end{aligned}$$

- Esfera de raio r e centro na origem:

$$\begin{aligned}x_{inew} &= r \sen(\varphi) \cos(\theta), \\y_{inew} &= r \sen(\varphi) \sen(\theta), \\z_{inew} &= r \cos(\varphi).\end{aligned}$$

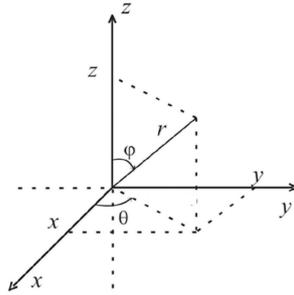


Figura 2.4: Visualização geométrica das coordenadas (adaptado de [2]).

2.5.3 Critério de distância

Quando a posição distal \mathbf{x}_{inew} de um novo segmento terminal é gerada na árvore, ela deve obedecer a um critério de distância. Esse critério exige que a distância crítica (d_{crit}^j) de \mathbf{x}_{inew} em relação a todos os segmentos j da árvore seja maior que uma distância limiar d_{lim} pré-definida [1, 4]. Da mesma forma realizada ao plantar o segmento raiz (ver Seção 2.5.1), se d_{crit}^j não exceder d_{lim} , a posição \mathbf{x}_{inew} é descartada e é gerada uma nova posição. Se esse processo for repetido N_s vezes e nenhuma posição distal for viável, então a distância limiar d_{lim} é reduzida por um fator 0,9 e as etapas são repetidas até que se obtenha uma posição \mathbf{x}_{inew} viável.

Sejam \mathbf{x}_D e \mathbf{x}_P as posições distal e proximal de um segmento j da árvore, respectivamente. A projeção do vetor $\mathbf{x}_{inew} - \mathbf{x}_D$ no vetor $\mathbf{x}_P - \mathbf{x}_D$ é dada por

$$proj = \frac{\langle \mathbf{x}_P - \mathbf{x}_D, \mathbf{x}_{inew} - \mathbf{x}_D \rangle}{\| \mathbf{x}_P - \mathbf{x}_D \|^2}, \quad (2.22)$$

sendo \langle, \rangle o produto interno usual no espaço Euclidiano e $\| \cdot \| = \sqrt{\langle, \rangle}$ a norma de um vetor.

Se $proj \in [0, 1]$, então a projeção do vetor $\mathbf{x}_{inew} - \mathbf{x}_D$ em $\mathbf{x}_P - \mathbf{x}_D$ está ao longo do segmento j . Neste caso, a distância crítica é calculada por

$$d_{crit}^j = \frac{\| (\mathbf{x}_{inew} - \mathbf{x}_D) \times (\mathbf{x}_{inew} - \mathbf{x}_P) \|}{\| \mathbf{x}_P - \mathbf{x}_D \|}, \quad (2.23)$$

onde o numerador é dado pela norma do produto vetorial dos dois vetores.

Se $proj \notin [0, 1]$, então a menor distância entre \mathbf{x}_{inew} e as posições proximal e distal do

segmento j é considerada como a distância crítica, ou seja,

$$d_{crit}^j = \min\{\|\mathbf{x}_{inew} - \mathbf{x}_D\|, \|\mathbf{x}_{inew} - \mathbf{x}_P\|\}. \quad (2.24)$$

A distância limiar d_{lim} é determinada antes de ser adicionado um novo segmento terminal na árvore por

$$d_{lim} = L_{perf} \sqrt{\frac{\pi}{K_{term}}}, \quad (2.25)$$

sendo L_{perf} um comprimento característico do domínio de perfusão e K_{term} o número de segmentos terminais da árvore em crescimento. Por exemplo, se o domínio D_{perf} for circular ou esférico, então L_{perf} assume o valor do raio do domínio. Note que a medida com que os segmentos da árvore aumentam, d_{lim} diminui, ou seja, a geração das posições distais dos segmentos terminais ocorrem da periferia do domínio de perfusão para o centro.

2.5.4 Interseção de segmentos

Para criar um novo segmento na árvore é necessário que a posição distal deste, \mathbf{x}_{inew} , seja conectada ao ponto médio de um segmento viável na posição \mathbf{x}_{ibif} , criando uma nova bifurcação, e em seguida essa bifurcação é otimizada. Um segmento viável é aquele no qual ao criar a bifurcação, o novo segmento terminal (*inew*) não intercepta outro segmento da árvore que não esteja envolvido na bifurcação criada. Então, além de otimizar a bifurcação e salvar o valor da função custo, é feita uma análise para identificar se há alguma interseção com algum segmento da árvore. Abaixo, descreve-se como é verificado a interseção de segmentos tanto no caso 2D quanto no 3D.

2.5.4.1 Interseção entre segmentos no domínio 2D

Seja j um segmento com coordenada proximal $\mathbf{x}_{Pj} = (x_1, y_1)$ e distal $\mathbf{x}_{Dj} = (x_2, y_2)$. Um ponto qualquer $\mathbf{x}_j = (x, y)$ do segmento j satisfaz a seguinte equação

$$\mathbf{x}_j = \mathbf{x}_{Pj} + t_j(\mathbf{x}_{Dj} - \mathbf{x}_{Pj}), \quad t_j \in [0, 1]. \quad (2.26)$$

Um ponto $\mathbf{x}_k = (x, y)$ do segmento k com posição proximal $\mathbf{x}_{Pk} = (x_3, y_3)$ e distal $\mathbf{x}_{Dk} = (x_4, y_4)$ pode ser igualmente expresso por

$$\mathbf{x}_k = \mathbf{x}_{Pk} + t_k(\mathbf{x}_{Dk} - \mathbf{x}_{Pk}), \quad t_k \in [0, 1]. \quad (2.27)$$

A interseção entre os segmentos j e k ocorre quando $\mathbf{x}_j = \mathbf{x}_k$ para algum t_j e algum t_k . Dessa forma, os coeficientes t_j e t_k são dados por [37]

$$t_j = \frac{(x_4 - x_3)(y_1 - y_3) - (y_4 - y_3)(x_1 - x_3)}{(y_4 - y_3)(x_2 - x_1) - (x_4 - x_3)(y_2 - y_1)}, \quad (2.28)$$

$$t_k = \frac{(x_2 - x_1)(y_1 - y_3) - (y_2 - y_1)(x_1 - x_3)}{(y_4 - y_3)(x_2 - x_1) - (x_4 - x_3)(y_2 - y_1)}. \quad (2.29)$$

Se $(y_4 - y_3)(x_2 - x_1) - (x_4 - x_3)(y_2 - y_1) = 0$, então não ocorre a interseção entre os segmentos j e k .

2.5.4.2 Interseção entre segmentos no domínio 3D

Para domínios 3D, é utilizado um critério diferente do mencionado na seção anterior. Para avaliar a interseção entre dois segmentos é considerado o menor segmento que une estes, pois ele é único e comumente usado para fins de critérios de interseção [38].

Seja m um segmento com coordenada proximal $\mathbf{x}_{Pm} = (x_1, y_1, z_1)$ e distal $\mathbf{x}_{Dm} = (x_2, y_2, z_2)$ e n um segmento com coordenada proximal $\mathbf{x}_{Pn} = (x_3, y_3, z_3)$ e distal $\mathbf{x}_{Dn} = (x_4, y_4, z_4)$. Um ponto \mathbf{x}_m pertencente ao segmento m pode ser representado pela equação

$$\mathbf{x}_m = \mathbf{x}_{Pm} + t_m(\mathbf{x}_{Dm} - \mathbf{x}_{Pm}), \quad t_m \in [0, 1]. \quad (2.30)$$

Da mesma forma, um ponto \mathbf{x}_n de n pode ser expresso por

$$\mathbf{x}_n = \mathbf{x}_{Pn} + t_n(\mathbf{x}_{Dn} - \mathbf{x}_{Pn}), \quad t_n \in [0, 1]. \quad (2.31)$$

O menor segmento que conecta os pontos \mathbf{x}_m e \mathbf{x}_n é perpendicular a ambos os segmentos m e n . Sendo assim, o produto interno entre eles é zero, ou seja,

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{x}_m - \mathbf{x}_n, \mathbf{x}_{Dm} - \mathbf{x}_{Pm} \rangle &= 0, \\ \langle \mathbf{x}_m - \mathbf{x}_n, \mathbf{x}_{Dn} - \mathbf{x}_{Pn} \rangle &= 0. \end{aligned} \quad (2.32)$$

Substituindo as Equações (2.30) e (2.31) em (2.32), têm-se

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{x}_{Pm} - \mathbf{x}_{Pn} + t_m(\mathbf{x}_{Dm} - \mathbf{x}_{Pm}) - t_n(\mathbf{x}_{Dn} - \mathbf{x}_{Pn}), \mathbf{x}_{Dm} - \mathbf{x}_{Pm} \rangle &= 0, \\ \langle \mathbf{x}_{Pm} - \mathbf{x}_{Pn} + t_m(\mathbf{x}_{Dm} - \mathbf{x}_{Pm}) - t_n(\mathbf{x}_{Dn} - \mathbf{x}_{Pn}), \mathbf{x}_{Dn} - \mathbf{x}_{Pn} \rangle &= 0, \end{aligned} \quad (2.33)$$

que pode ser reescrito em coordenadas cartesianas (x, y, z) como [38]:

$$\begin{aligned} d_{1321} + t_m d_{2121} - t_n d_{4321} &= 0, \\ d_{1343} + t_m d_{4321} - t_n d_{4343} &= 0, \end{aligned} \quad (2.34)$$

onde $d_{abcd} = (x_a - x_b)(x_c - x_d) + (y_a - y_b)(y_c - y_d) + (z_a - z_b)(z_c - z_d)$. Resolvendo essas equações é possível encontrar os coeficientes t_m e t_n :

$$\begin{aligned} t_m &= \frac{d_{1343}d_{4321} - d_{1321}d_{4343}}{d_{2121}d_{4343} - d_{4321}d_{4321}}, \\ t_n &= \frac{d_{1343} + t_m d_{4321}}{d_{4343}}. \end{aligned} \quad (2.35)$$

Conforme destacado por Bourke [38], não haverá interseção entre os segmentos m e n se um dos casos ocorrer:

- (i) $d_{2121} < \epsilon$,
- (ii) $d_{4321} < \epsilon$,
- (iii) $d_{2121}d_{4343} - d_{4321}d_{4321} < \epsilon$,

sendo ϵ uma tolerância, por exemplo, $\epsilon = 10^{-5}$.

2.5.5 Criação da bifurcação

Quando uma nova posição distal \mathbf{x}_{inew} é gerada no domínio de perfusão, esta deve ser conectada temporariamente aos segmentos viáveis da árvore produzindo uma bifurcação. Um segmento viável é aquele no qual a posição \mathbf{x}_{inew} pode ser conectada a ele sem interceptar um outro segmento existente na árvore. Por exemplo, na Figura 2.5, os segmentos viáveis para se fazer a conexão de \mathbf{x}_{inew} são i , $iseg$, $icon$ e $ives$.

Suponha que \mathbf{x}_{inew} é conectada ao ponto médio de $icon$, criando a bifurcação no ponto \mathbf{x}_{ibif} . Dessa forma, também é criado um novo segmento terminal no qual deve passar o

fluxo Q_{term} , que será fornecido pelo segmento pai $ibif$. Com isso, os raios dos segmentos da árvore devem ser escalados de forma que os segmentos terminais tenham a mesma pressão p_{term} , a lei de bifurcação seja respeitada e entreguem o mesmo fluxo Q_{term} à região microcirculatória.

Ao criar uma nova bifurcação os raios dos segmentos da árvore devem ser recalculados. Este processo consiste em calcular as razões de bifurcação (Equação (2.15)) começando do segmento $ibif$ e subindo na árvore até o segmento raiz ($iraiz$). O raio absoluto do segmento raiz é calculado utilizando a Equação (2.19), e com esse valor os raios absolutos dos outros segmentos são atualizados através do produtório dado por (2.21).

Cabe destacar que este ajuste dos raios dos segmentos do modelo é realizado conforme explicado na Seção 2.4, o qual necessita de um processo iterativo dado que emprega-se uma viscosidade sanguínea não linear.

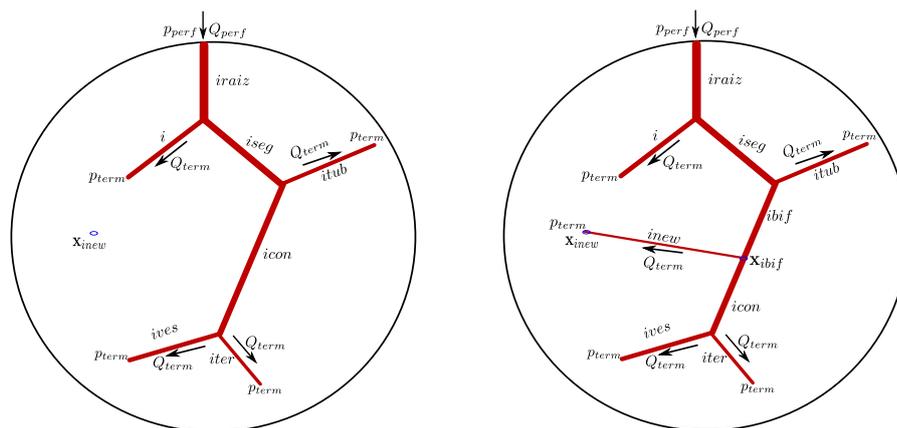


Figura 2.5: Exemplo da da criação de uma nova bifurcação na árvore conectando a posição distal \mathbf{x}_{inew} do novo segmento $inew$ em \mathbf{x}_{ibif} , ponto médio do segmento $icon$.

2.5.6 Otimização geométrica

O objetivo da otimização geométrica é encontrar uma posição para a nova bifurcação criada na árvore de modo que minimize a função custo T (Equação (2.1)), como é explicado a seguir.

Inicialmente, a nova posição distal de um segmento terminal \mathbf{x}_{inew} é conectada no ponto médio de um segmento existente resultando em uma nova bifurcação. Este ponto de bifurcação deve ser alterado de modo a minimizar a função custo definida na Equação (2.1).

Sabe-se que a posição da bifurcação que retorna o menor valor da função custo pertence ao plano definido pelas posições dos três segmentos envolvidos na bifurcação [25]. Em [4], a posição da bifurcação é alterada utilizando o método de gradiente descendente. Em [25], um método de otimização não linear com restrição da biblioteca comercial NAG (Numerical Algorithms Group) [39] foi adotado. Dessa forma, a seguir é explicado a estratégia sugerida por Queiroz [1] e utilizada neste trabalho para determinar de forma simples a posição da bifurcação. Cabe mencionar que uma outra abordagem mais robusta poderia ser adotada para realizar esta tarefa.

Seja $\mathbf{x}_{new} = (x_3, y_3, z_3)$ a posição distal do novo segmento da árvore. Suponha que ela seja conectada ao ponto médio do segmento *icon*, cuja posição distal é o ponto $\mathbf{x}_D = (x_2, y_2, z_2)$ e proximal $\mathbf{x}_P = (x_1, y_1, z_1)$, como mostrado na Figura 2.6. Esses pontos formam o plano de bifurcação que contém a bifurcação ótima [25], que é encontrada no interior do triângulo Δ_1 , segundo abordagem proposta por Queiroz [1].

Para encontrar essa posição ótima \mathbf{x}_{ibif} no triângulo Δ_1 foi utilizado um mapeamento isoparamétrico. Seja o triângulo Δ_2 com vértices $G_1 = (0, 0)$, $G_2 = (1, 0)$ e $G_3 = (0, 1)$ no sistema de coordenadas ϵ e κ , como exibido na Figura 2.6. Um ponto $G = (\epsilon, \kappa)$ no triângulo Δ_2 pode ser representado como um ponto $\mathbf{x}_{ibif} = (x, y, z)$ no triângulo Δ_1 através do seguinte mapeamento:

$$\begin{aligned} x &= \sum_{i=1}^3 \psi_i(\epsilon, \kappa) x_i, \\ y &= \sum_{i=1}^3 \psi_i(\epsilon, \kappa) y_i, \\ z &= \sum_{i=1}^3 \psi_i(\epsilon, \kappa) z_i, \end{aligned} \tag{2.36}$$

cujas funções $\psi_i(\epsilon, \kappa)$ são dadas por

$$\begin{aligned} \psi_1(\epsilon, \kappa) &= 1 - \epsilon - \kappa, \\ \psi_2(\epsilon, \kappa) &= \epsilon, \\ \psi_3(\epsilon, \kappa) &= \kappa. \end{aligned} \tag{2.37}$$

Observe que os vértices \mathbf{x}_P , \mathbf{x}_D e \mathbf{x}_{new} de Δ_1 correspondem aos vértices G_1 , G_2 e G_3 do triângulo Δ_2 , respectivamente.

O triângulo Δ_2 é particionado por uma malha regular com espaçamento $\delta = \frac{1}{N_e}$ nas direções ϵ e κ , sendo N_e um parâmetro predefinido. No exemplo mostrado na Figura 2.6, $N_e = 6$. Os nós da malha são representados no triângulo Δ_1 como \mathbf{x}_{ibif} através de (2.36)

e são os candidatos à bifurcação ótima.

Sendo assim, cada nó do triângulo Δ_2 é representado em Δ_1 como a posição temporária da bifurcação \mathbf{x}_{ibif} , os raios dos segmentos da árvore são ajustados e a função custo é avaliada. A posição \mathbf{x}_{ibif} resultante da conexão de \mathbf{x}_{inew} a um segmento existente da árvore que resultou em menor função custo é armazenada em uma tabela denominada Tabela de Avaliação da Conexão (*TAC*) desde que atenda as restrições: (i) não gera segmentos da bifurcação degenerados; (ii) satisfaça a restrição de índice de simetria; (iii) não ocorra a interseção com outros segmentos não envolvidos nesta conexão temporária. Bem como, armazena-se o valor custo ótimo desta conexão temporária.

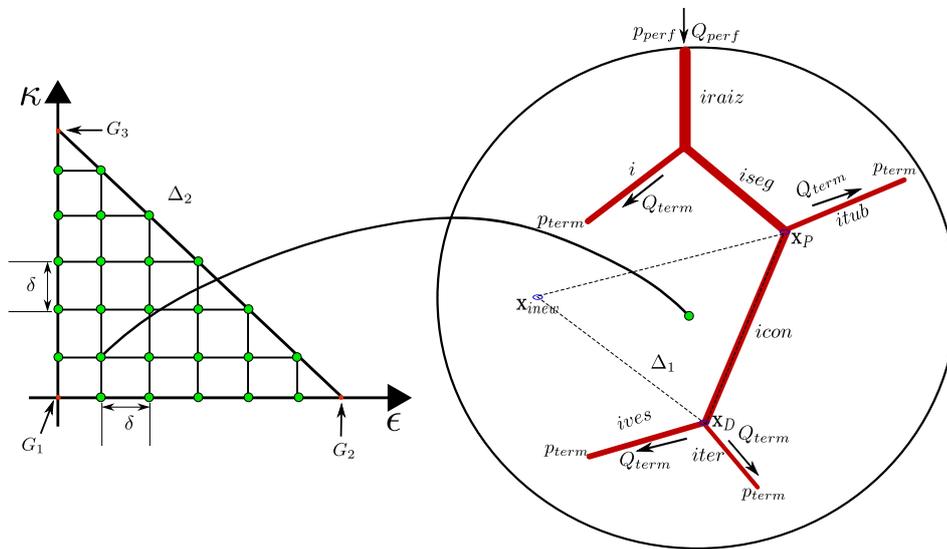


Figura 2.6: Exemplo da determinação das posições de \mathbf{x}_{ibif} na região triangular Δ_1 .

2.5.7 Remoção da bifurcação

Após a bifurcação temporária criada no segmento *icon* ter sido otimizada geometricamente (Seção 2.5.6), ela é removida e o segmento *icon* volta ao seu tamanho original (Figura 2.1). Dessa forma, os segmentos *inew* e *ibif* são removidos da árvore.

Cabe destacar novamente que ao retirar a bifurcação, os raios da árvore devem ser reescalados. Esse processo é feito calculando as razões de bifurcação do segmento *iseg* até o segmento raiz da árvore através de um único caminho. O raio absoluto do segmento raiz é calculado através da Equação (2.19). Em suma, emprega-se o ajuste os raios explicados na Seção 2.4.

Em seguida, a posição \mathbf{x}_{inew} é conectada a outro segmento viável, essa bifurcação é

otimizada geometricamente e depois removida. Esse processo é repetido até que todas as conexões temporárias viáveis sejam otimizadas.

2.5.8 Otimização estrutural

A otimização estrutural é o processo que consiste em encontrar a melhor bifurcação dentre as conexões temporárias na tabela *TAC* e fazê-la permanente na árvore.

Se após fazer a otimização geométrica a *TAC* for um conjunto vazio, ou seja, não atende as restrições mencionadas na Seção 2.5.6, então é gerada uma nova posição para \mathbf{x}_{inew} .

Caso contrário, é verificado na *TAC* qual posição \mathbf{x}_{ibif} que resulta no menor valor da função custo, e neste caso ela é considerada a conexão ótima, \mathbf{x}_{opt} . Sendo assim, \mathbf{x}_{inew} é conectado a \mathbf{x}_{opt} , criando o novo segmento terminal (*inew*), e os raios dos segmentos são ajustados como explicado na Seção 2.5.5.

2.5.9 Algoritmo para geração de modelos de árvores arteriais

As etapas do crescimento do modelo de árvore explicadas anteriormente são aqui sistematizadas no Algoritmo 1. Tal algoritmo necessita de um procedimento iterativo de correção da viscosidade sanguínea não linear nos segmentos em sua formulação o qual é realizado pelo Algoritmo 2.

Destaca-se que o Algoritmo 1 também pode gerar modelos com a viscosidade constante, bastando omitir a chamada do Algoritmo 2.

Na linha 18 do Algoritmo 1 realiza-se a otimização geométrica de uma conexão temporária. Tenta-se encontrar a posição da bifurcação \mathbf{x}_{ibif} que resulta no menor valor da função custo e que atende as restrições da bifurcação: não gera segmento degenerado, satisfaz a restrição de índice de simetria e não intercepta outros segmentos.

Se a otimização geométrica da conexão temporária foi bem sucedida, armazena-se na Tabela *TAC* o valor da função custo e a posição da bifurcação \mathbf{x}_{ibif} .

Na linha 20 do Algoritmo 1, realiza-se a otimização estrutural e caso tenha sido possível encontrar na tabela *TAC* uma posição \mathbf{x}_{ibif} , conecta-se \mathbf{x}_{inew} a mesma e ajustam-se os raios e viscosidades sanguíneas dos segmentos como explicado na Seção 2.5.5. Caso contrário, descarta-se a posição \mathbf{x}_{inew} .

O Algoritmo 1 retorna as seguintes quantidades: raio, comprimento, resistência hidrodinâmica e fluxo sanguíneo associado à cada segmento. Bem como, as pressões sanguíneas nas posições proximal e distal dos segmentos. Além disto, as estruturas conectivas e topológica do arranjo dos segmentos no domínio de perfusão também são retornadas pelo algoritmo.

Na linha 18 do Algoritmo 2, o critério de convergência adotado refere-se ao raio do segmento raiz, quando este já não se altera significativamente com a correção da viscosidade sanguínea como explicado na Seção 2.5.5.

Algoritmo 1: Geração de modelos de árvores arteriais em domínios 2D/3D

Dados: D_{perf} , \mathbf{x}_{prox} , Q_{perf} , N_{term} , Δp , γ , ξ , $\eta_i = \eta_i(d_i)$.

- 1 Fixar a posição proximal \mathbf{x}_{prox} do segmento raiz no domínio de perfusão D_{perf} ;
 - 2 **Repita**
 - 3 Gerar a posição distal \mathbf{x}_{inew} para o segmento raiz dentro do domínio de perfusão;
 - 4 Verificar o critério de distância \mathbf{x}_{inew} em relação à posição proximal da raiz \mathbf{x}_{prox} ;
 - 5 **até** \mathbf{x}_{inew} ser viável;
 - 6 Conectar \mathbf{x}_{inew} a \mathbf{x}_{prox} (planta segmento raiz);
 - 7 Aplicar o Algoritmo 2 para ajuste da viscosidade do segmento raiz;
 - 8 **Enquanto** não for atingido N_{term} **faça**
 - 9 **Repita**
 - 10 Gerar a posição distal \mathbf{x}_{inew} do segmento terminal dentro do domínio D_{perf} ;
 - 11 Verificar o critério de distância de \mathbf{x}_{inew} em relação aos segmentos da árvore;
 - 12 **até** o critério de distância ser satisfeito;
 - 13 Obter os N_{con} segmentos vizinhos de \mathbf{x}_{inew} viáveis para a conexão;
 - 14 Armazenar o valor da viscosidade η_i para cada segmento i via a Equação (2.13);
 - 15 **Para** $j = 1$ **até** N_{con} **faça**
 - 16 Conectar \mathbf{x}_{inew} no ponto médio de \mathbf{x}_{ibif} do segmento j ;
 - 17 Aplicar o Algoritmo 2 para corrigir a viscosidade do novo segmento terminal;
 - 18 Otimizar geometricamente a posição \mathbf{x}_{ibif} ;
 - 19 Retornar o estado inicial da árvore antes da conexão;
 - 20 Realizar a otimização estrutural;
 - 21 Obter as quantidades calculadas do modelo.
-

Algoritmo 2: Ajuste da viscosidade sanguínea não linear nos segmentos

Dados: Árvore arterial com K_{term} segmentos terminais.

1 $K_{tot} = 2K_{term} - 1$;

2 Obter o conjunto $T = \{T_1, T_2, \dots, T_{K_{term}}\}$ cujos elementos são os segmentos terminais;

3 **Repita**

4 **Para** $j = 1$ até K_{term} **faça**

5 **Para** $i = 1$ até K_{tot} **faça**

6 **Se** segmento i é igual ao segmento *iraiz* **então**

7 $d_{iraiz} = 2r_{iraiz}$

8 Atualizar a viscosidade $\eta_{iraiz} = \eta_{iraiz}(d_{iraiz})$ através da Equação (2.13);

9 **Senão**

10 Calcular o raio absoluto r_i do segmento via Equação (2.21);

11 $d_i = 2r_i$;

12 Atualizar a viscosidade $\eta_i = \eta_i(d_i)$ através da Equação (2.13);

13 **Para** $i = T_j$ até *iraiz* e para todo segmento neste percurso **faça**

14 **Se** o segmento i é igual ao segmento (*iraiz*) **então**

15 Calcular o valor do raio absoluto do segmento *iraiz* usando a Equação (2.19);

16 **Senão**

17 Calcular a razão de bifurcação β_p^j (raio relativo de i) de modo similar a Equação (2.15);

18 até o critério de convergência ser atingido;

2.6 Aspectos computacionais

Os Algoritmos 1 e 2 foram implementados adotando a linguagem de programação C-ANSI.

Considerou-se como estrutura de dados uma árvore binária que não necessita ser balanceada conforme a árvore de busca binária. Esta estrutura de dados foi escolhida porque os modelos gerados são formados apenas por bifurcações. A seguir detalham-se propriedades dos nós computacionais.

Cada nó representa um segmento da árvore, e nele são armazenadas as seguintes propriedades: a) um índice i único; b) os ponteiros $pai(i)$, $esq(i)$ e $dir(i)$, que armazenam os índices do segmento pai e dos segmentos filhos a esquerda e a direita do segmento i , respectivamente; c) a posição distal \mathbf{x}_i no sistema de coordenadas cartesianas; d) o raio r_i ; e o tamanho l_i ; f) o fluxo Q_i que escoia através dele; g) a resistência hidrodinâmica reduzida $R_{sub,i}^*$; h) a viscosidade $\eta_i(d_i)$ (Equação (2.13)).

No caso do segmento raiz (*irriz*), o ponteiro $pai(i)$ é nulo e o seu raio é calculado através da Equação (2.19). Para os demais segmentos i , o raio r_i corresponde ao raio relativo do segmento i em relação ao seu pai, isto é, o valor da razão de bifurcação β_p^i , e a resistência hidrodinâmica reduzida $R_{sub,i}^*$ é dada pela Equação (2.4). Se o segmento i é um segmento terminal, então a resistência hidrodinâmica reduzida é dada por R_i^* (Equação (2.3)).

A visualização dos modelos é realizada utilizando o ambiente de visualização científica *Paraview* que é gratuito [40]. Para tanto, o Algoritmo 1 salva as propriedades de cada segmento da árvore (raio, comprimento, pressão, fluxo, viscosidade) em um arquivo no formato *VTK* [41]. Dentro deste ambiente utiliza um filtro chamado *Tube* para converter os segmentos linha em tubos cilíndricos usando informações dos raios e comprimentos calculados pelo Algoritmo 1. Esse filtro permite variar o raio do segmento da sua posição proximal até a posição distal. Esse efeito é explorado nas figuras dos apresentadas nos Capítulos 3 e 4.

2.7 Métricas morfométricas para validação do modelo

Zamir e Chee [3] obtiveram o diâmetro e o comprimento dos vasos de dois corações humanos através do procedimento de corrosão vascular. Os autores classificaram cada vaso pelo seu nível de bifurcação (n) e elaboraram uma curva com o diâmetro/comprimento médio dos segmentos para cada nível de bifurcação. A Figura 2.7 exhibe o exemplo de uma árvore gerada em domínio circular com cinco segmentos terminais. Os números indicam o nível de bifurcação de cada segmento. Neste exemplo, o maior nível de bifurcação atingido pela árvore é 3.

Para comparar os dados morfométricos dos modelos de árvores arteriais gerados a

partir do método aqui estudado com dados reais disponíveis na literatura [3], foram utilizadas quatro métricas de erro propostas por Queiroz [1] explicadas a seguir.

A distância relativa do dado médio real $d_r(n)$ ao dado médio do segmento do modelo $d_m(n)$ gerado em cada nível de bifurcação n é calculada por

$$D_1(n) = \frac{|d_r(n) - d_m(n)|}{d_r(n)}. \quad (2.38)$$

A distância relativa do dado médio real $d_r(n)$ para o intervalo do dado de um segmento do modelo gerado em cada nível de bifurcação é dada por,

$$D_2(n) = \frac{\min\{|d_r(n) - d_m^s(n)|, |d_r(n) - d_m^i(n)|\}}{d_r(n)}, \quad (2.39)$$

sendo $d_m^s(n)$ o limite superior do intervalo no nível n , que é o dado médio do segmento do modelo $d_m(n)$ somado ao seu desvio padrão, e $d_m^i(n)$ o limite inferior do intervalo no nível n que representa a diferença entre o dado médio $d_m(n)$ e o seu desvio padrão.

A métrica D_3 é uma média da métrica D_1 analisando todos os níveis de bifurcação, sendo assim

$$D_3 = \frac{1}{N_{bif}} \sum_{n=n_0}^{N_{bif}} D_1(n), \quad (2.40)$$

sendo n_0 o primeiro nível de bifurcação do dado experimental que no modelo representa o nível correspondente ao segmento raiz, e N_{bif} é o máximo valor do nível de bifurcação atingido tanto pelo modelo quanto pela árvore arterial real.

Da mesma forma, é feito a média da métrica D_2 em todos os níveis de bifurcação, esta é dada por

$$D_4 = \frac{1}{N_{bif}} \sum_{n=n_0}^{N_{bif}} D_2(n). \quad (2.41)$$

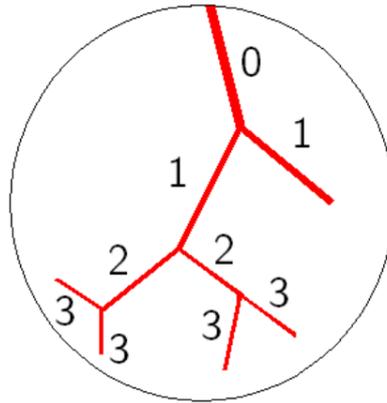


Figura 2.7: Modelo de árvore arterial especificando o nível de bifurcação de cada segmento (retirado de [1]).

3 MODELOS DE ÁRVORES ARTERIAIS EM DOMÍNIO 2D

Neste capítulo, apresentam-se resultados obtidos empregando o Algoritmo 1 para gerar modelos de árvores arteriais que são comparados com árvores coronarianas reais vascularizando um tecido representado por um domínio circular [3, 4, 5].

Este capítulo está organizado como segue. Na Seção 3.1, realiza-se um comparação morfométrica entre modelos e árvores coronarianas reais. Na Seção 3.2, compara-se o perfil de pressão dos modelos gerados com dados experimentais. Na Seção 3.3, analisa-se o impacto da restrição de índice de simetria no perfil de pressão dos modelos. Na Seção 3.4, mostra-se o comportamento do perfil de pressão ao longo do caminho principal dos modelos. Por fim, na Seção 3.5, investiga-se a influência da escolha da função custo na estruturas conectivas e topológicas dos modelos, bem como, no perfil de pressão destes modelos.

Todos os experimentos aqui apresentados são realizados considerando tanto viscosidade sanguínea linear quanto não linear. Objetiva-se desta forma ganhar entendimento do quanto este parâmetro afeta as propriedades morfométricas e hemodinâmicas dos modelos. Em particular, a viscosidade sanguínea linear é $\eta_i = 3.6$ cP (constante) para todo segmento da árvore e a viscosidade não linear (variável) é dada pela Equação (2.13).

3.1 Comparação morfométrica com árvores coronarianas reais

Zamir e Chee [3] realizaram uma análise morfométrica das árvores arteriais coronarianas direita e esquerda de dois corações humanos (rotulados por corações A e B) que não tinham doenças cardiovasculares. Esta análise foi realizada a partir de dados obtidos através da técnica de corrosão vascular [42]. Estes autores consideraram um segmento de vaso como sendo o segmento entre duas ramificações consecutivas. Segundo eles,

para ter uma descrição quantitativa da árvore coronariana, além de saber o diâmetro e comprimento do segmento é necessário identificar onde este se localiza na árvore. Desta forma, eles apresentaram curvas que mostram uma relação entre o diâmetro e comprimento do segmento com o seu nível de bifurcação, que é o número de bifurcações proximais de um segmento.

Neste trabalho, a título de validação dos modelos gerados pelo Algoritmo 1, adotam-se os dados morformétricos de Zamir e Chee referentes à árvore coronariana esquerda, mais especificamente a árvore arterial coronariana descendente anterior esquerda (LAD).

Os parâmetros adotados na simulação realizada com o Algoritmo 1 para gerar os modelos de árvores arteriais foram [4]: pressão distal do segmento terminal $p_{term} = 63$ mmHg, pressão de perfusão $p_{perf} = 100$ mmHg; restrição de índice de simetria $\xi = 0$; fluxo de perfusão $Q_{perf} = 500$ mL/min., número de segmentos terminais $N_{term} = 250$ e domínio de perfusão circular com área 7850 mm². Nas simulações, considerou-se tanto expoente de bifurcação $\gamma = 2,55$ quanto $\gamma = 3$.

Considerando os parâmetros anteriormente mencionados, foram gerados 10 modelos de árvores arteriais para ambas viscosidades sanguíneas (constante e variável) fixando o expoente de bifurcação. Estes modelos foram gerados a partir de diferentes sequências de números pseudoaleatórios para produzir as posições terminais dos segmentos dentro do domínio de perfusão. Estas sequências foram obtidas utilizando o gerador dSFMT e variando o seu modo de inicialização através da definição da semente, que é um número inteiro.

A partir dos 10 modelos de árvores, calculou-se os diâmetros e comprimentos médios em função do nível de bifurcação, isto é, em cada modelo foram obtidos as médias dos diâmetros e dos comprimentos dos segmentos por nível de bifurcação e em seguida foram feitas as médias desses valores envolvendo os modelos para serem comparados com os dados de Zamir e Chee da mesma forma que foi realizada em [4].

A Figura 3.1 mostra a curva em que relaciona o diâmetro médio (com seu respectivo desvio padrão) em função do nível de bifurcação. É possível notar que o emprego da viscosidade variável afeta positivamente os resultados dos modelos nos 10 primeiros níveis de bifurcação para ambos expoentes de bifurcação utilizados nas simulações. Este resultado pode ser visualizado com maior clareza na Figura 3.3 que mostra os valores das métricas D_1 e D_2 para cada nível de bifurcação.

A Figura 3.2 apresenta a curva do comprimento médio (com seu respectivo desvio padrão) em função do nível de bifurcação. Nota-se que a escolha da viscosidade sanguínea praticamente não alterou a distribuição de comprimentos dos segmentos para ambos expoentes de bifurcação escolhidos. Os resultados das métricas D_1 e D_2 comprovam esta constatação conforme apresentados na Figura 3.4.

Na Tabela 3.1, mostram-se os valores da média e desvio padrão do volume intravascular total e do maior nível de bifurcação dos modelos gerados. A escolha da viscosidade sanguínea não impactou significativamente estas propriedades dos modelos. No entanto, a escolha do expoente de bifurcação $\gamma = 3$ conduziu em modelos mais otimizados no tocante a esta função considerada neste trabalho o que está condizente com a literatura.

A Tabela 3.2 apresenta os resultados obtidos com os cálculos das métricas D_3 e D_4 tomando como referência os dados dos diâmetros médios (com seu desvio padrão) dos modelos e árvores coronarianas reais. Por outro lado, a Tabela 3.3, tomando como base para calcular estas métricas os comprimentos dos segmentos. Através dos cálculos destas métricas, sugere-se que utilizar viscosidade sanguínea constante na árvore é uma aproximação da realidade bastante satisfatória quando se trata de circulação sanguínea ao nível das pequenas artérias até as pré-arteríolas.

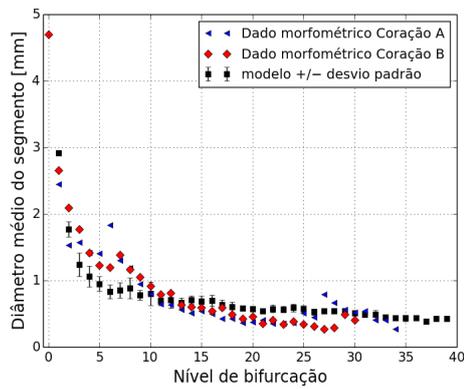
Nas Figuras 3.5 e 3.6 são apresentados como exemplos dez modelos gerados utilizando cinco sementes distintas para inicialização do gerador dFMT para ambas viscosidades sanguíneas em consideração neste trabalho. Destas figuras, percebe-se que mantendo fixa a semente, a viscosidade afeta as estruturas conectiva e topológica do modelo de árvore arterial gerado. Como esperado, a utilização de sementes diferentes implicam na geração de modelos diferentes, ou seja, o Algoritmo 1 está com sucesso reproduzindo a variabilidade existente das árvores arteriais que vascularizam um mesmo distrito vascular de indivíduos distintos.

A Figura 3.7 mostra o resultado do cálculo da viscosidade sanguínea usando a Equação (2.13) ao longo de alguns modelos de árvores arteriais. Como esperado, a viscosidade tende ao valor 3.6 cP nos segmentos com maior calibre e, em seguida, decai nos segmentos com menores valores de diâmetro conforme o comportamento mostrado na Figura 2.2.

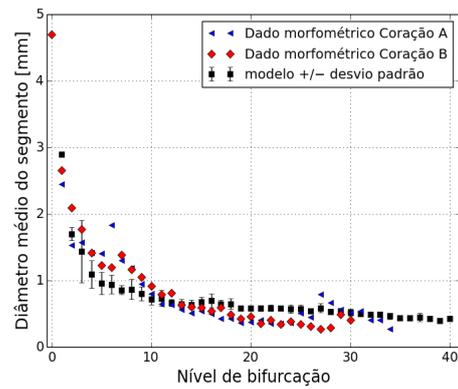
Por fim, é importante informar que o resultados aqui apresentados estão consistentes com aqueles obtidos por Schreiner e Buxbaum [4] que propuseram o método CCO levando apenas em conta a viscosidade sanguínea constante em sua formulação.

Tabela 3.1: Propriedades morfométricas dos modelos de árvores arteriais empregando diferentes valores do expoente de bifurcação e viscosidade sanguínea.

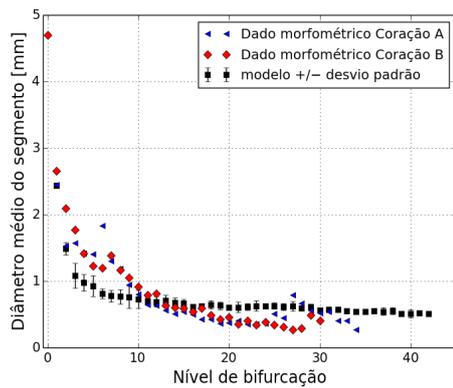
	γ	Viscosidade constante	Viscosidade variável
Volume intravascular da árvore [m^3]	2,55	$0,7760 \pm 0,0029$	$0,7685 \pm 0,0061$
	3	$0,7434 \pm 0,0019$	$0,7419 \pm 0,0025$
Maior nível de bifurcação	2,55	$33,5 \pm 0,7071$	$36 \pm 2,8284$
	3	$37,5 \pm 0,7071$	$37 \pm 1,4142$



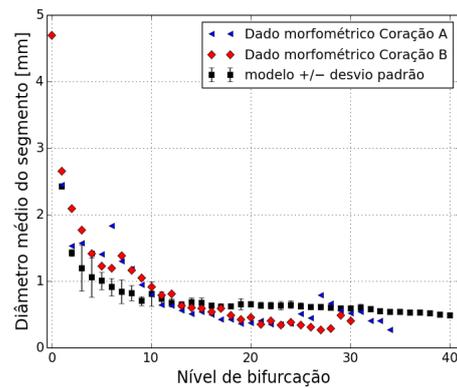
(a) Viscosidade Constante e $\gamma = 2,55$



(b) Viscosidade Variável e $\gamma = 2,55$



(c) Viscosidade Constante e $\gamma = 3$



(d) Viscosidade Variável e $\gamma = 3$

Figura 3.1: Comparação entre as distribuições dos diâmetros médios dos segmentos dos modelos e das árvores coronarianas reais.

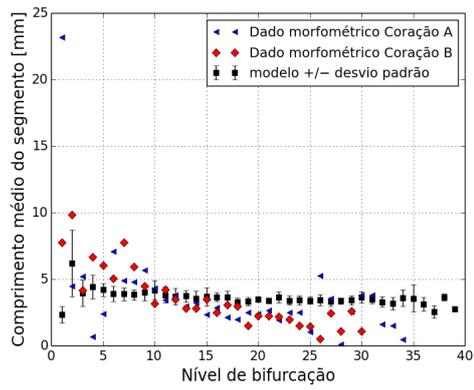
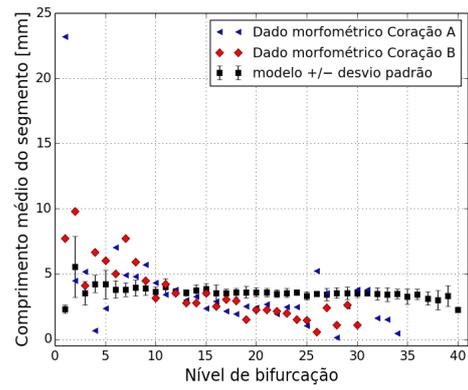
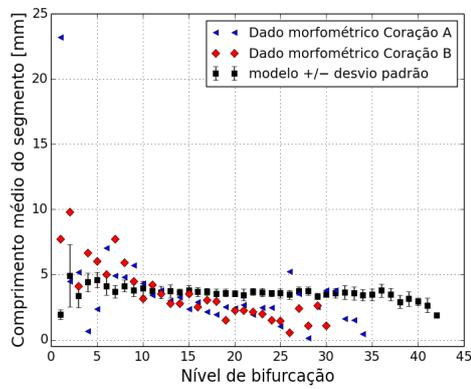
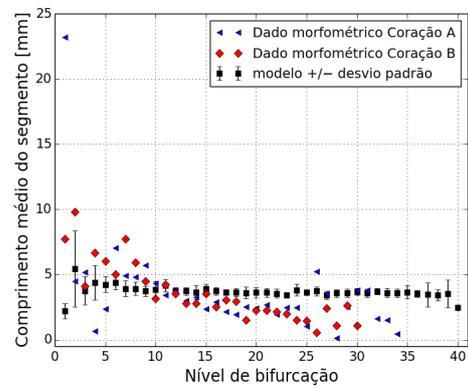
(a) Viscosidade Constante e $\gamma = 2,55$ (b) Viscosidade Variável e $\gamma = 2,55$ (c) Viscosidade Constante e $\gamma = 3$ (d) Viscosidade Variável e $\gamma = 3$

Figura 3.2: Comparação entre as distribuições dos comprimentos médios dos segmentos dos modelos e das árvores coronarianas reais.

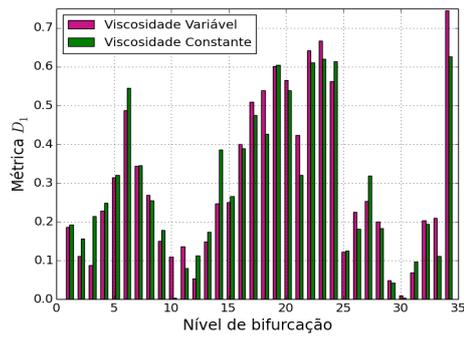
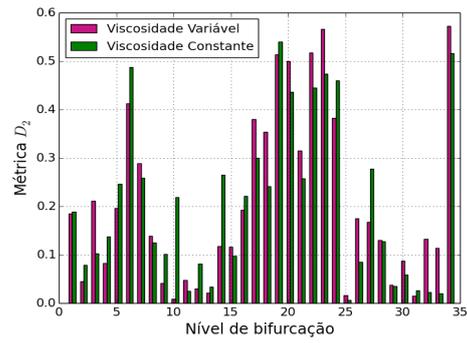
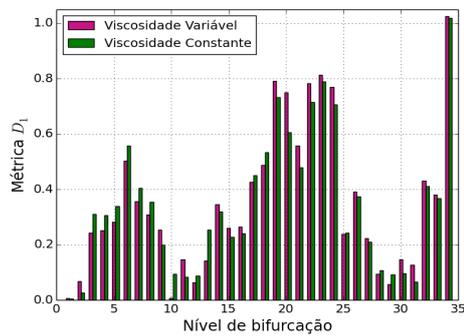
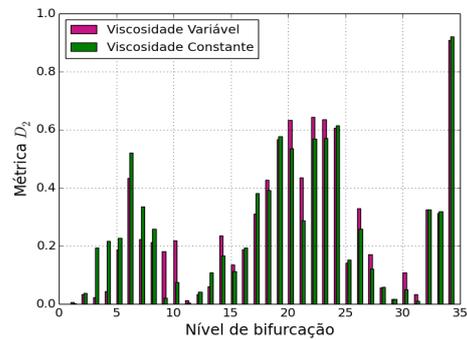
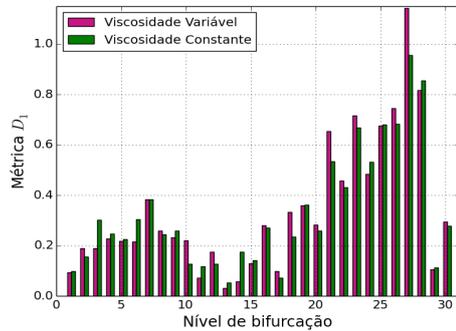
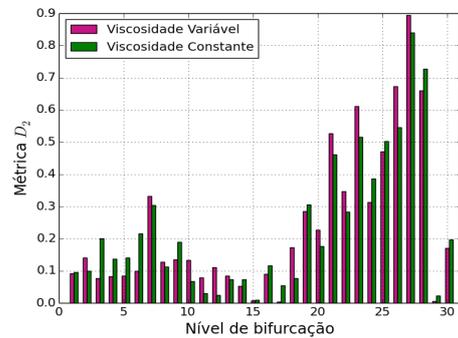
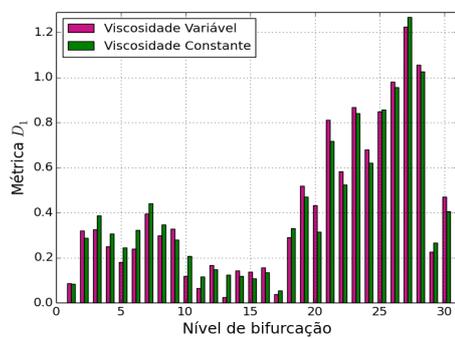
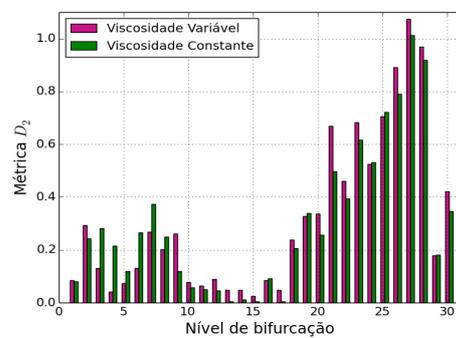
(a) Coração A - $\gamma = 2,55$ (b) Coração A - $\gamma = 2,55$ (c) Coração A - $\gamma = 3$ (d) Coração A - $\gamma = 3$ (e) Coração B - $\gamma = 2,55$ (f) Coração B - $\gamma = 2,55$ (g) Coração B - $\gamma = 3$ (h) Coração B - $\gamma = 3$

Figura 3.3: Resultados das métricas D_1 e D_2 considerando as distribuições dos diâmetros médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.

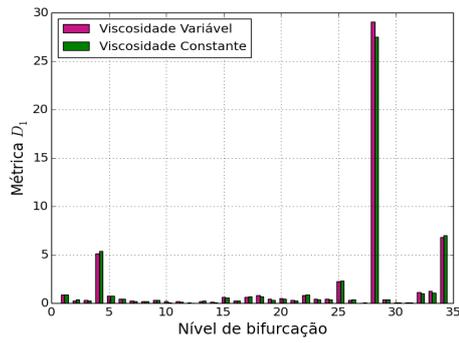
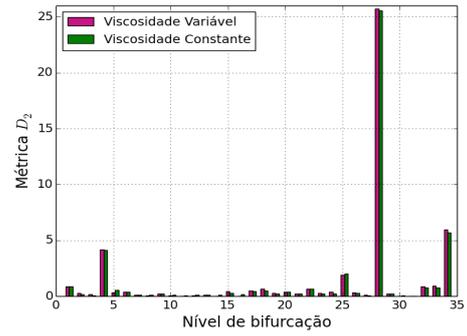
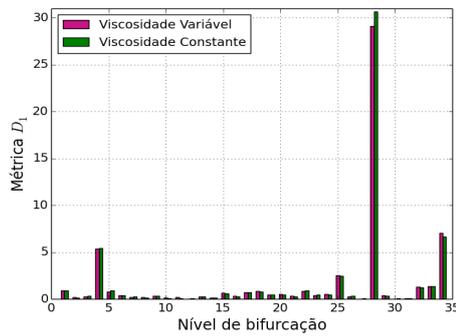
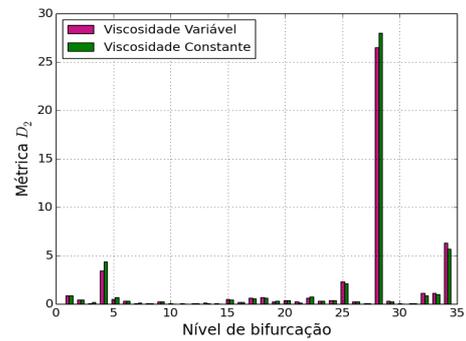
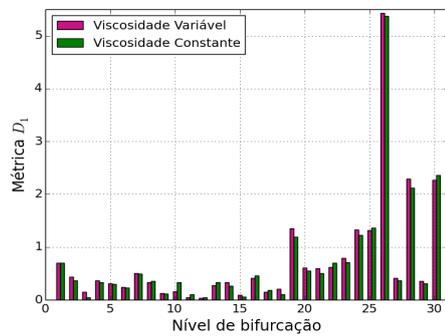
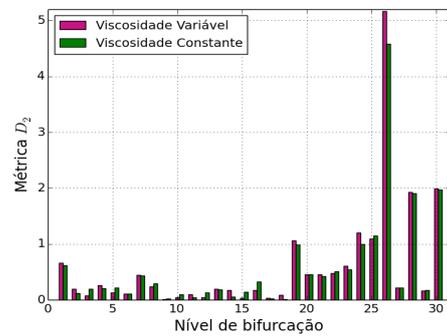
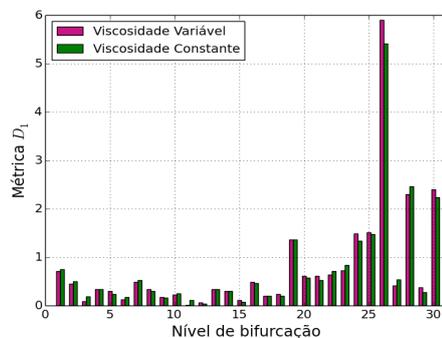
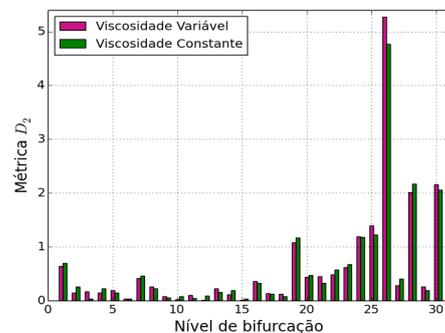
(a) Coração A - $\gamma = 2,55$ (b) Coração A - $\gamma = 2,55$ (c) Coração A - $\gamma = 3$ (d) Coração A - $\gamma = 3$ (e) Coração B - $\gamma = 2,55$ (f) Coração B - $\gamma = 2,55$ (g) Coração B - $\gamma = 3$ (h) Coração B - $\gamma = 3$

Figura 3.4: Resultados das métricas D_1 e D_2 considerando as distribuições dos comprimentos médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.

Tabela 3.2: Resultados das métricas D_3 e D_4 considerando as distribuições dos diâmetros médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.

γ	Dado morfométrico	Métrica	Viscosidade constante	Viscosidade variável
2,55	Coração A	D_3	0,2929	0,2976
		D_4	0,2060	0,2092
	Coração B	D_3	0,3295	0,3377
		D_4	0,2329	0,2363
3	Coração A	D_3	0,3473	0,3530
		D_4	0,2559	0,2613
	Coração B	D_3	0,4102	0,4088
		D_4	0,3010	0,3153

Tabela 3.3: Resultados das métricas D_3 e D_4 considerando as distribuições dos comprimentos médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.

γ	Dado morfométrico	Métrica	Viscosidade constante	Viscosidade variável
2,55	Coração A	D_3	1,5892	1,6448
		D_4	1,3466	1,3667
	Coração B	D_3	0,7192	0,7416
		D_4	0,5706	0,5933
3	Coração A	D_3	1,7074	1,6781
		D_4	1,4690	1,4336
	Coração B	D_3	0,7630	0,7780
		D_4	0,6160	0,6278

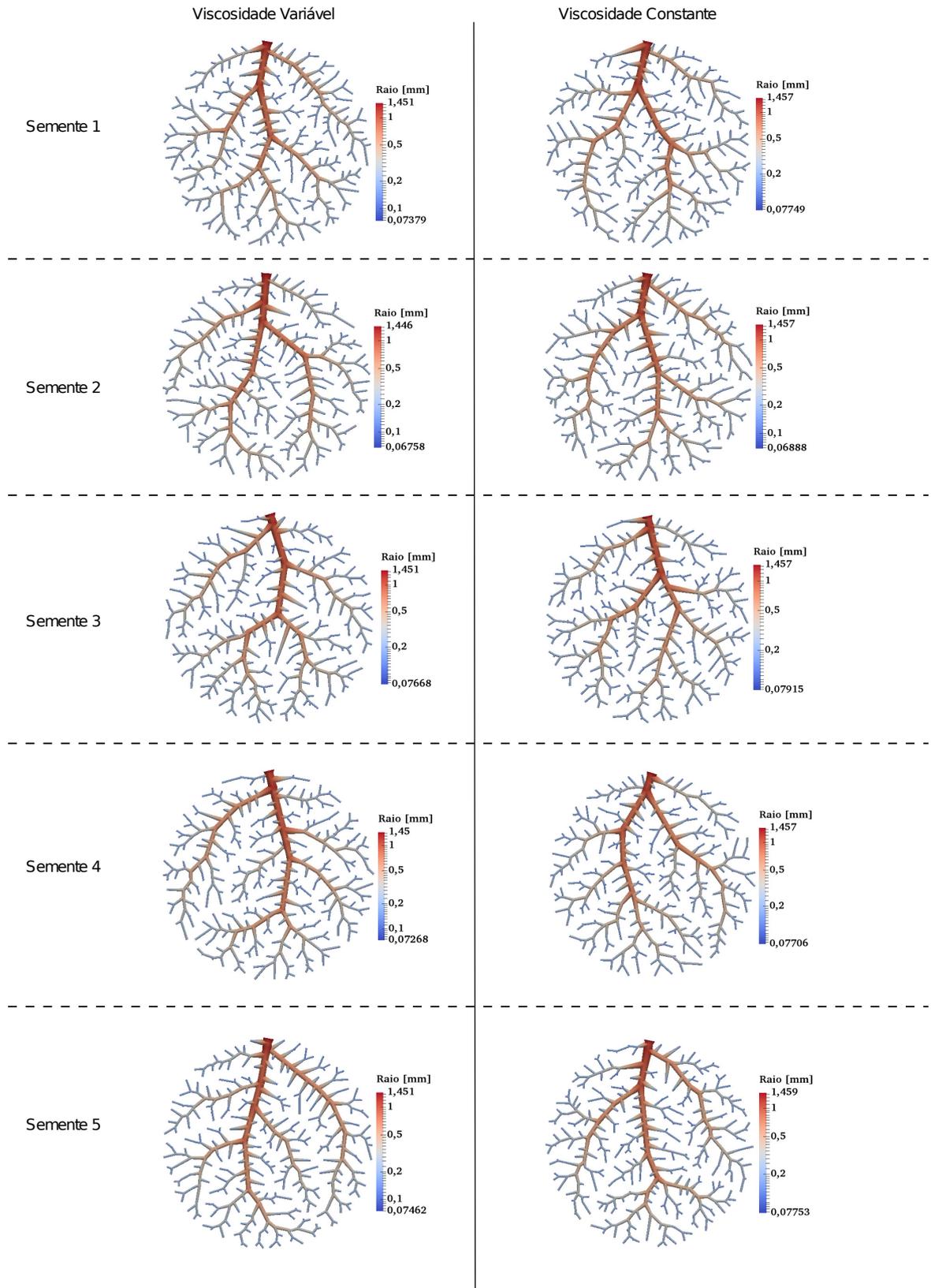


Figura 3.5: Exemplos de modelos gerados com seqüências diferentes de posições terminais e expoente de bifurcação $\gamma = 2,55$.

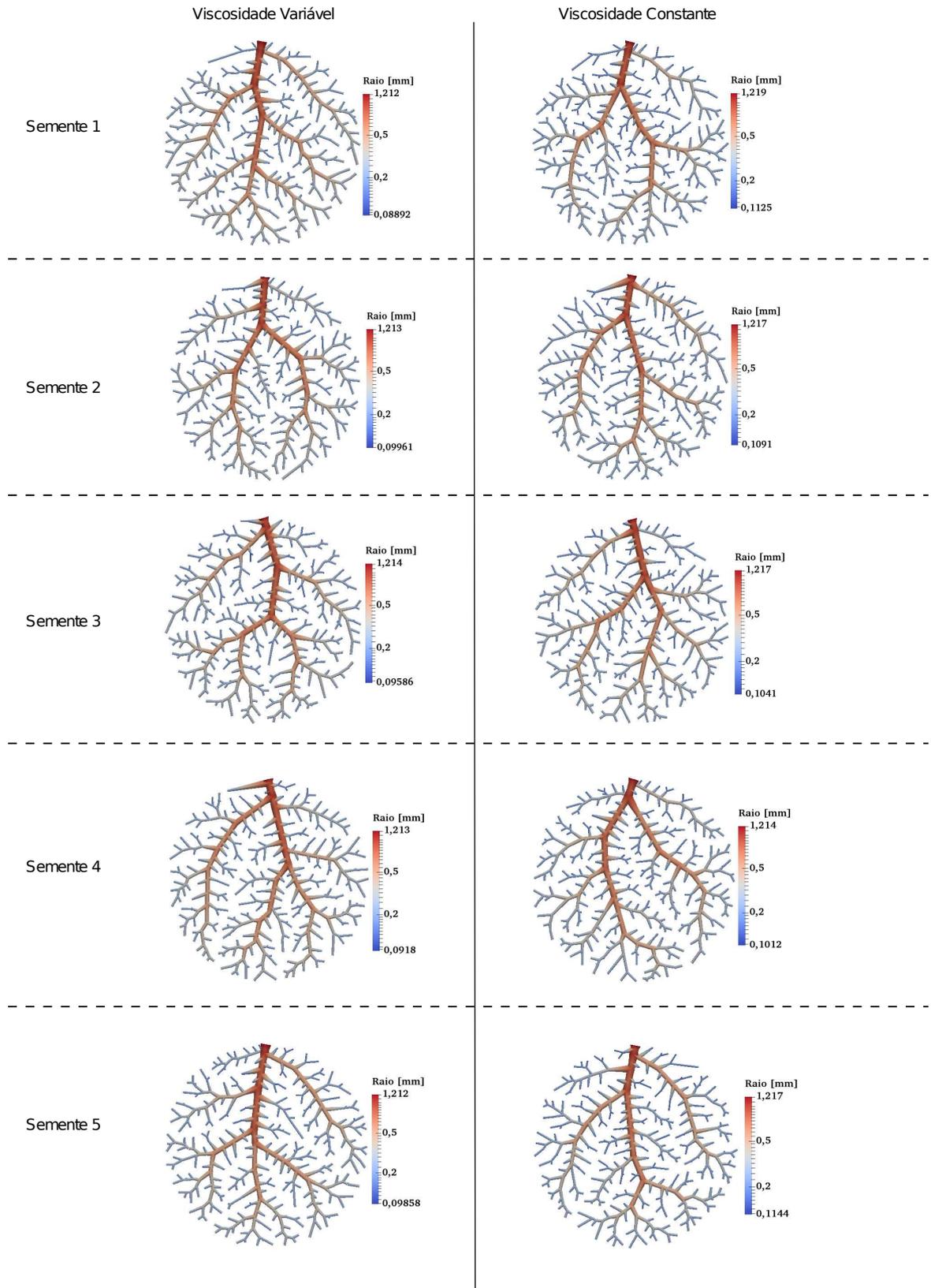


Figura 3.6: Exemplos de modelos gerados com seqüências diferentes de posições terminais e expoente de bifurcação $\gamma = 3$.

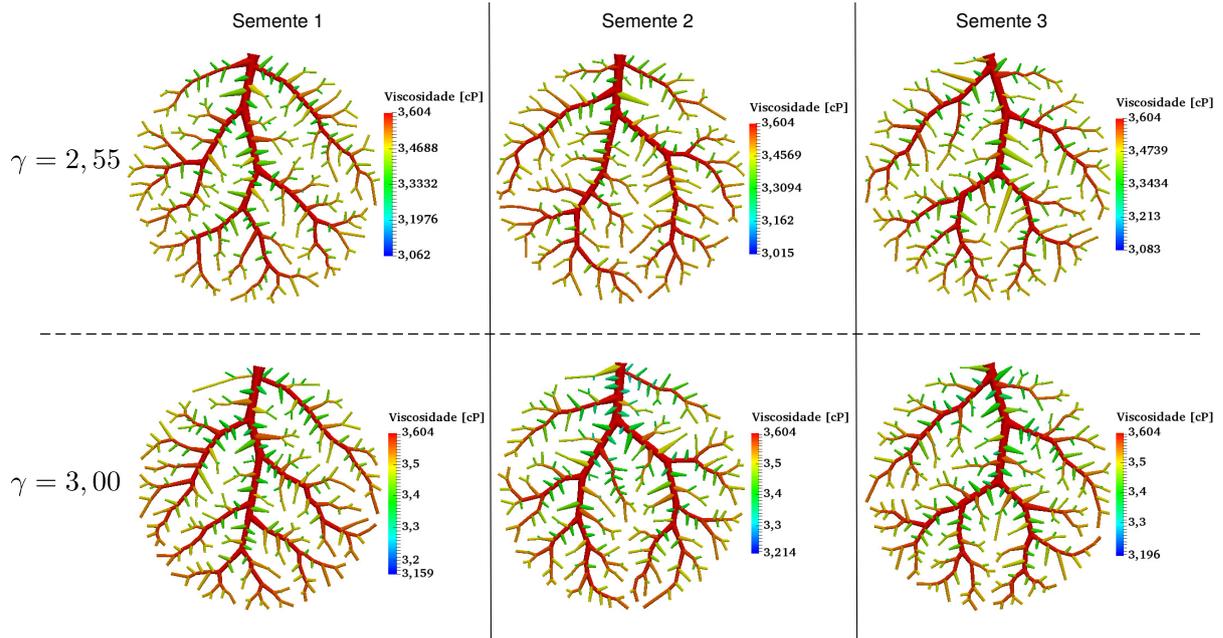


Figura 3.7: Distribuição da viscosidade sanguínea ao longo dos modelos de árvores arteriais.

3.2 Comparação do perfil de pressão com dados experimentais

Nesta seção, o foco é investigar o perfil de pressão dos modelos gerados pelo Algoritmo 1 empregando viscosidades sanguíneas constante e variável.

Para enriquecer esta análise, adotaram-se os dados experimentais referentes a árvore coronariana de gato disponibilizados na literatura [4, 5] para efeitos de comparação.

Neste estudo foram considerados nas simulações do Algoritmo 1 os mesmos parâmetros que os autores Schreiner e Buxbaum [4] utilizaram, a saber: pressão terminal $p_{term} = 35$ mmHg, pressão de perfusão $p_{perf} = 100$ mmHg, restrição de índice de simetria $\xi = 0$, fluxo de perfusão $Q_{perf} = 32$ mL/min., número de segmentos terminais $N_{term} = 4000$, domínio de perfusão circular com área igual a $490,625$ mm².

Ainda conforme Schreiner e Buxbaum, foram adotados três valores para o expoente de bifurcação (γ): 2,10; 2,55 e 3,0. Estes autores apenas consideraram viscosidade sanguínea constante nas simulações devido à limitação do método CCO desenvolvido por eles.

Neste contexto, salienta-se que este trabalho contribui em complementar o estudo realizado pelos autores citados permitindo levar em conta a viscosidade sanguínea variável

segundo a Equação (2.13) nas simulações do Algoritmo 1 elaborado a partir do método CCO.

Na Figura 3.8, apresenta-se o valor médio do percentual da pressão de perfusão em função do raio do segmento. Este percentual está relacionado a pressão distal de cada segmento tomando como referência a pressão aórtica (100 mmHg). Desta forma, por exemplo, considerar $p_{term} = 35$ mmHg na simulação do Algoritmo 1 equivale ao percentual 35.

Ainda na Figura 3.8, para produzir a curva que relaciona o percentual de pressão com o valor do raio, os segmentos foram classificados de acordo com os valores dos seus raios e pressões distais dos segmentos, e dentro de cada classe foi tirado a média dos valores dos raios e pressões.

Desta Figura 3.8, destaca-se que o expoente de bifurcação afeta significativamente a pressão sanguínea ao longo da árvore. Percebe-se que fixando o expoente γ a viscosidade sanguínea provoca uma alteração no comportamento da curva analisada para $\gamma = 3,00$. Além disso, ela nos indica que é interessante estudar um algoritmo que permite utilizar o expoente de bifurcação γ adaptativo para a geração do modelo de árvore arterial, pois o algoritmo estudado neste trabalho só considera γ constante.

A Figura 3.9 mostra a distribuição da pressão ao longo da árvore para os modelos gerados empregando o Algoritmo 1 tanto com viscosidade sanguínea constante quanto variável (Equação (2.13)).

Na Figura 3.9 pode ser observado que tanto o expoente de bifurcação quanto a viscosidade sanguínea afeta o arranjo dos segmentos, ou seja, a arquitetura dos segmentos do modelo de árvore arterial e, conseqüentemente, a resposta hemodinâmica deste modelo. Principalmente, o expoente de bifurcação tem uma influência mais significativa quando comparado com a viscosidade sanguínea.

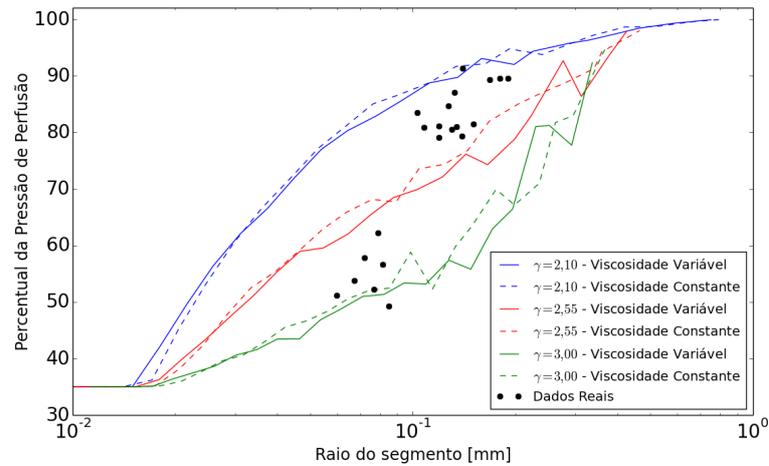


Figura 3.8: Comportamento do percentual de pressão de perfusão em função do raio dos segmentos de diferentes modelos de árvores arteriais e árvore coronariana real.

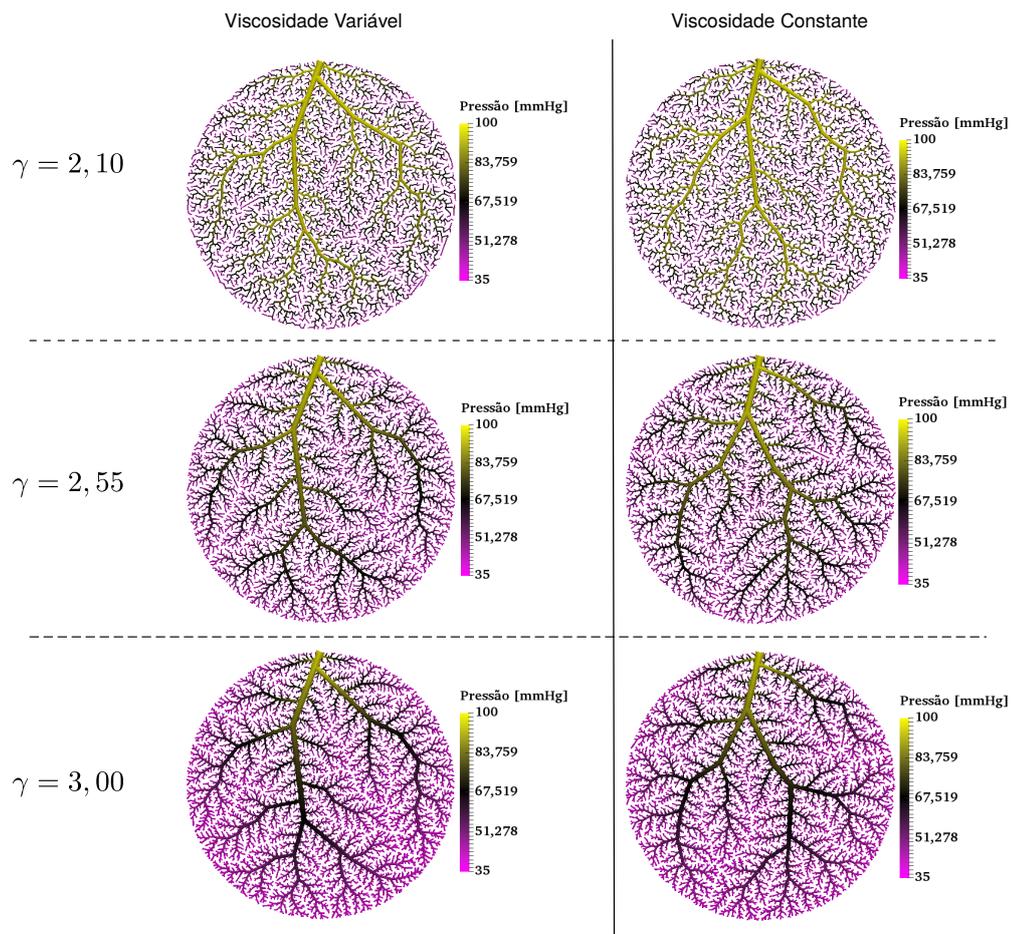


Figura 3.9: Distribuição da pressão sanguínea nos modelos resultantes da aplicação do Algoritmo 1.

3.3 Impacto da restrição de índice de simetria nos modelos

O Algoritmo 1 é capaz de controlar o grau de assimetria das bifurcações durante o processo de crescimento dos modelos de árvores arteriais. Este controle é feito através da restrição do índice de simetria (ver Equação (2.12)). Bifurcações simétricas são obtidas quando o parâmetro vale um, quando o seu valor está próximo de zero a bifurcação é assimétrica. O papel desta restrição está inteiramente ligado ao transporte do sangue nos segmentos e sua distribuição na região microcirculatória.

Objetiva-se nesta seção investigar o perfil de pressão de modelos gerados com diferentes valores do índices de simetria ($\xi = 0$ e $\xi = 0,4$) e adotando nas simulações viscosidades sanguíneas constante e variável. Para realizar estas simulações, tais parâmetros foram utilizados [21]: pressão terminal $p_{term} = 60$ mmHg, pressão de perfusão $p_{perf} = 100$ mmHg, fluxo de perfusão $Q_{perf} = 500$ mL/min., segmentos terminais $N_{term} = 4000$, domínio circular com área igual a 7850 mm² e expoente de bifurcação $\gamma = 3$.

A Figura 3.10 mostra modelos de árvores arteriais obtidos simulando o Algoritmo 1. Percebe-se que a estrutura do modelo altera com o valor do índice de simetria. Em destaque com $\xi = 0,4$ o modelo de árvore apresenta segmento de maior calibre com o papel de transporte de sangue e os demais segmentos desempenhando a função de subministro de sangue na região vascularizada. Estes resultados estão em concordância com o trabalho [21].

Na Figura 3.11 nota-se que perfil de pressão praticamente não se altera com o índice de simetria independente da viscosidade sanguínea adotada no Algoritmo 1. Este comportamento já tinha sido anteriormente observado quando adotou o método CCO com viscosidade constante em [21]. Aqui, objetivou-se complementar o estudo prévio.

Salienta-se que os resultados da Figura 3.11 estão também consistentes com o de Van Beek et al. [14], pois conforme esperado obteve-se o perfil de pressão praticamente linear em um gráfico de escala semi-logarítmica no eixo x .

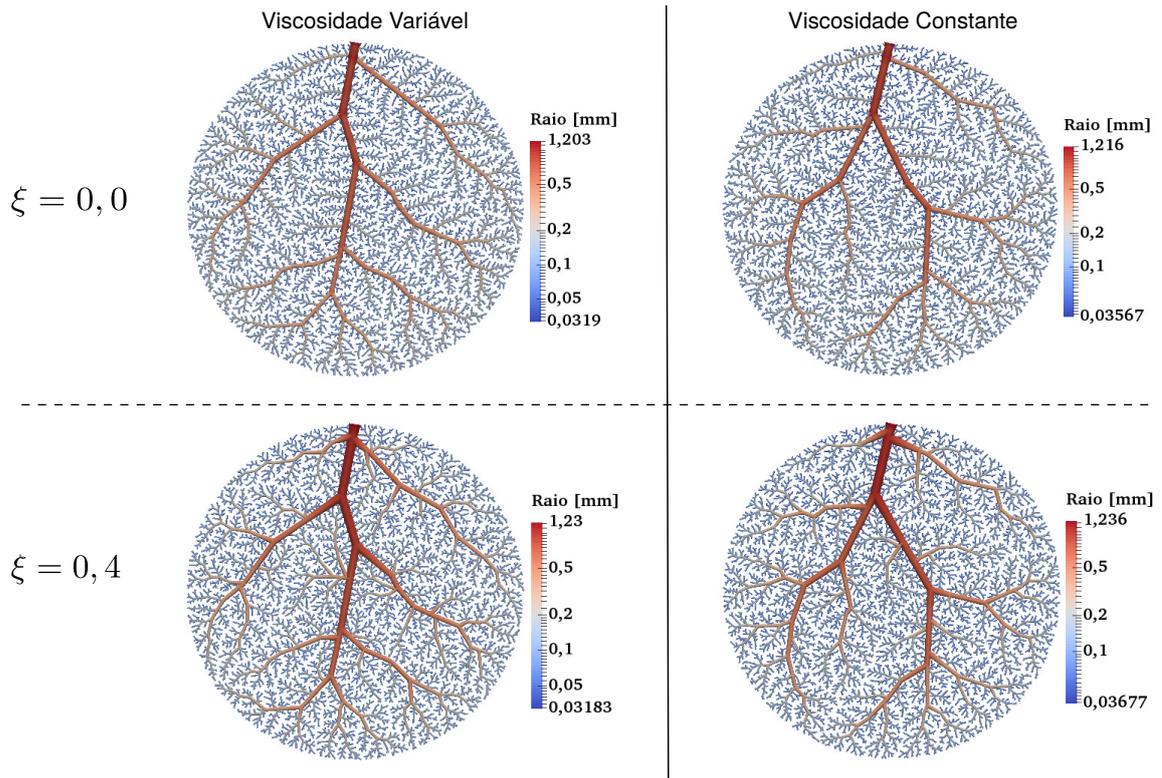


Figura 3.10: Distribuição dos raios dos segmentos dos modelos de árvores arteriais gerados controlando o grau de assimetria das bifurcações.

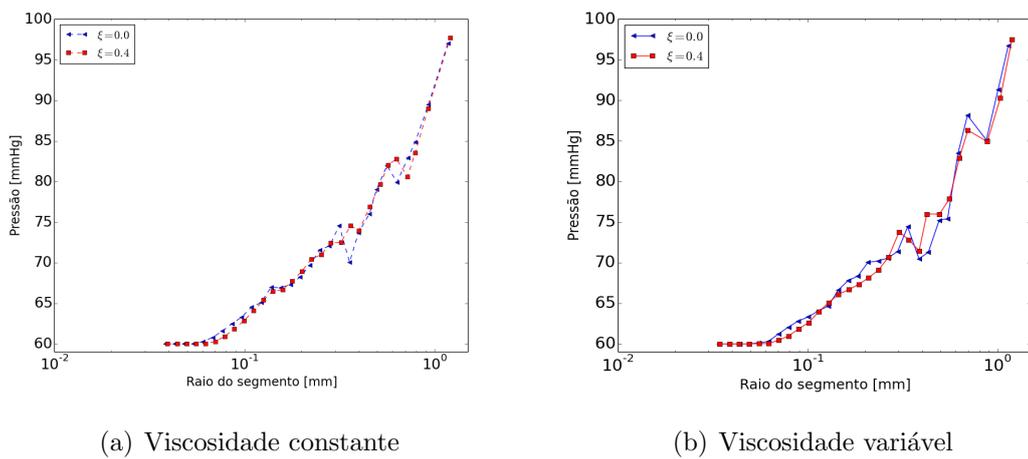


Figura 3.11: Impacto da restrição de índice de simetria no perfil de pressão dos modelos gerados com viscosidades sanguíneas constante e variável.

3.4 Comportamento do perfil de pressão ao longo do caminho principal do modelo

Nesta seção, estuda-se o perfil de pressão dos modelos de árvores ao longo do seu caminho principal. Este caminho é definido por uma coleção de segmentos com maiores raios que estão em um percurso único que tem origem no segmento raiz e vai até um segmento terminal. O caminho principal da árvore da Figura 3.12 está destacado de azul.

Neste estudo geraram-se 10 modelos diferentes para cada viscosidade sanguínea que vem sendo considerada neste trabalho. A variabilidade dos modelos foi alcançada da mesma forma que foi explicada na Seção 3.1.

Adotou-se praticamente os mesmos parâmetros da seção anterior para a realização das simulações, entretanto, agora utilizou-se apenas o índice de simetria $\xi = 0$ e pressão terminal $p_{term} = 63$ mmHg.

A Figura 3.13 apresenta a curva que relaciona a pressão sanguínea média (com seu respectivo desvio padrão) e o nível de bifurcação ao longo do caminho principal dos modelos. Percebe-se que independentemente da viscosidade sanguínea, o decaimento da pressão é praticamente linear de 100 mmHg (pressão de perfusão no segmento raiz) até 63 mmHg (pressão em segmento terminal).

Ainda em relação aos resultados mostrados na Figura 3.13, observa-se que os modelos gerados utilizando viscosidade sanguínea constante e variável atingiram os níveis de bifurcação 55 e 50, respectivamente. Pode-se observar também que a pressão média teve maior desvio padrão para níveis de bifurcação acima de 30 no caso quando adotou-se viscosidade constante, e no nível acima de 37 em se tratando de viscosidade variável. Isto aconteceu pois os modelos gerados com viscosidade constante tiveram uma variação maior no nível máximo de bifurcação atingido do que aqueles gerados com viscosidade variável.

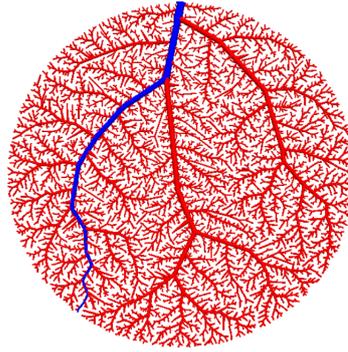


Figura 3.12: Modelo de árvore arterial gerado com 4000 segmentos terminais, cujo caminho principal está destacado de azul (retirado de [1]).

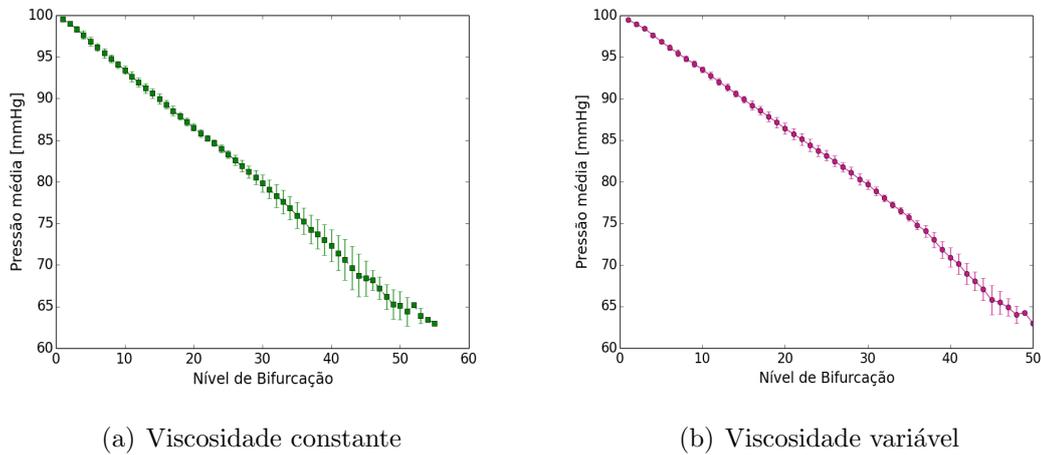


Figura 3.13: Comportamento da pressão média (com seu respectivo desvio padrão) ao longo do caminho principal do modelo de árvore arterial.

3.5 Influência da escolha da função custo na geração dos modelos

O método apresentado neste trabalho visa otimizar a função custo dada pela Equação (2.1). Nas seções anteriores os resultados apresentados foram obtidos minimizando o volume intravascular da árvore, ou seja, quando $\lambda = 2$ na função custo (Equação (2.1)).

Para realizar as simulações, tais parâmetros foram utilizados [20]: pressão terminal $p_{term} = 60$ mmHg, pressão de perfusão $p_{perf} = 100$ mmHg, fluxo de perfusão $Q_{perf} = 500$ mL/min., segmentos terminais $N_{term} = 4000$, domínio circular com área igual a 7850 mm^2 , expoente de bifurcação $\gamma = 3$ e $\xi = 0$.

Na Figura 3.14 apresenta-se cada modelo resultante com a função custo escolhida dependente do λ . Estes resultados evidenciam que a função custo afeta significativamente as estruturas conectiva e topológica do modelo. Além disso, para uma dada função custo a própria viscosidade sanguínea altera os arranjos dos segmentos no modelo.

Destaca-se que os resultados apresentados na Figura 3.14 para viscosidade constante estão condizentes com aqueles presentes em [20]. Aqui complementa-se este trabalho com a consideração da viscosidade sanguínea variável (ver Equação (2.13)) que o Algoritmo 1 possibilita adotá-la.

Na Tabela 3.4 tem-se que o aumento do valor do parâmetro λ reduz o nível de bifurcação máximo, principalmente, considerando os modelos gerados com viscosidade sanguínea variável. Apenas não ocorreu esta observação quando λ passou de 1 para 2 no caso em que se utilizou viscosidade sanguínea constante.

O perfil de pressão ao longo de cada modelo gerado é mostrado na Figura 3.15. Evidentemente, esta propriedade hemodinâmica é diferente para cada modelo, pois os modelos possuem características morformétricas diferentes como ressaltadas anteriormente. Destaca-se que a resposta hemodinâmica do modelo gerado com função pré-fixada com $\lambda = 0$ é a mais diferente comparada com as demais, o que também não é uma surpresa já que a arquitetura deste modelo representa um padrão em que é difícil visualizar as ramificações binárias existentes. Neste modelo diferenciado, os segmentos são mais tortuosos. No entanto, para $\lambda = 4$ a estrutura topológica e conectiva é a mais diferente de todos os modelos, não condizente com a realidade.

Tabela 3.4: Nível de bifurcação máximo atingido pelos modelos de árvores arteriais da Figura 3.14.

λ	Viscosidade constante	Viscosidade variável
0	160	162
1	85	94
2	94	88
3	85	84
4	74	81

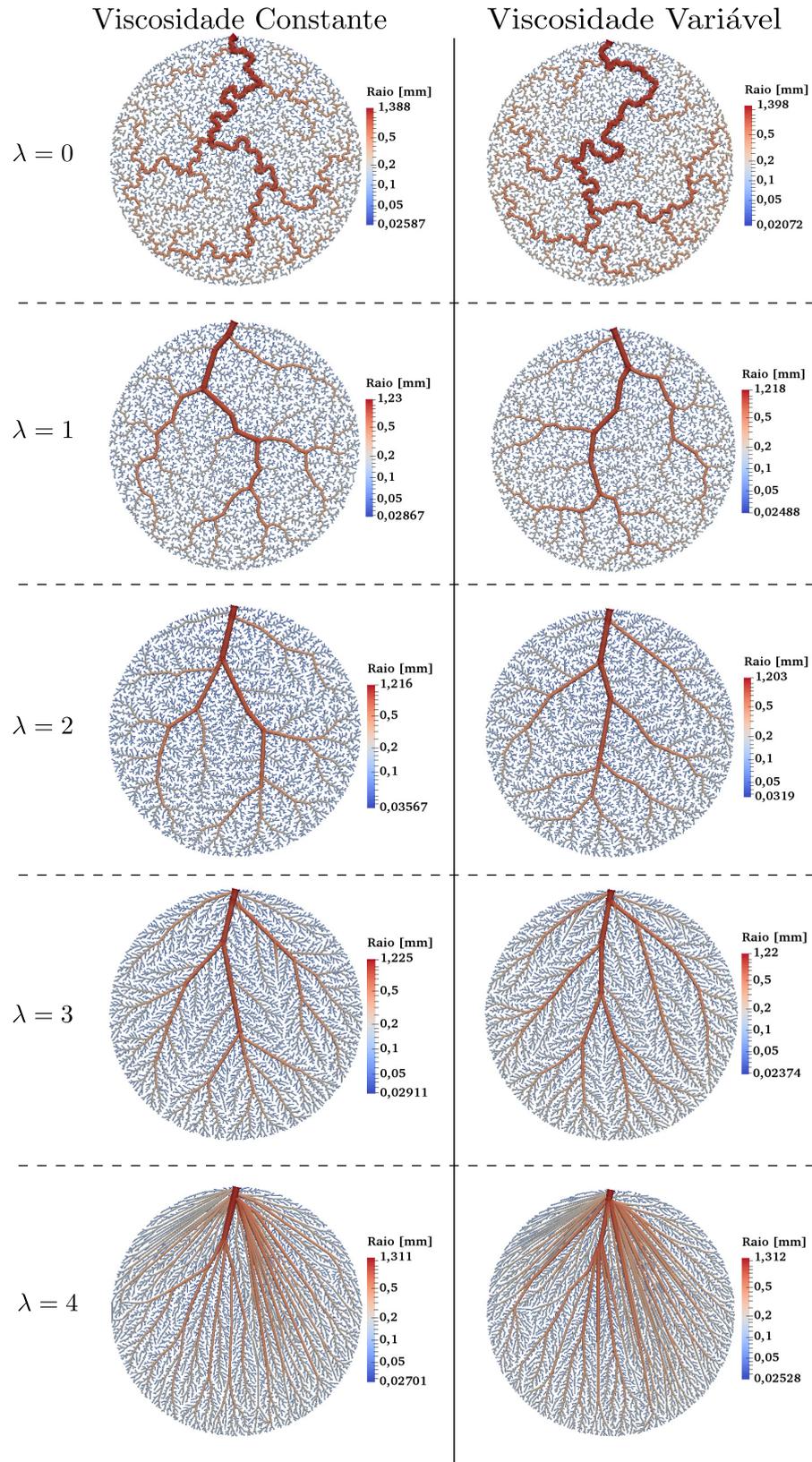


Figura 3.14: Impacto da função custo nos modelos 2D de árvores arteriais geradas empregando o Algoritmo 1.

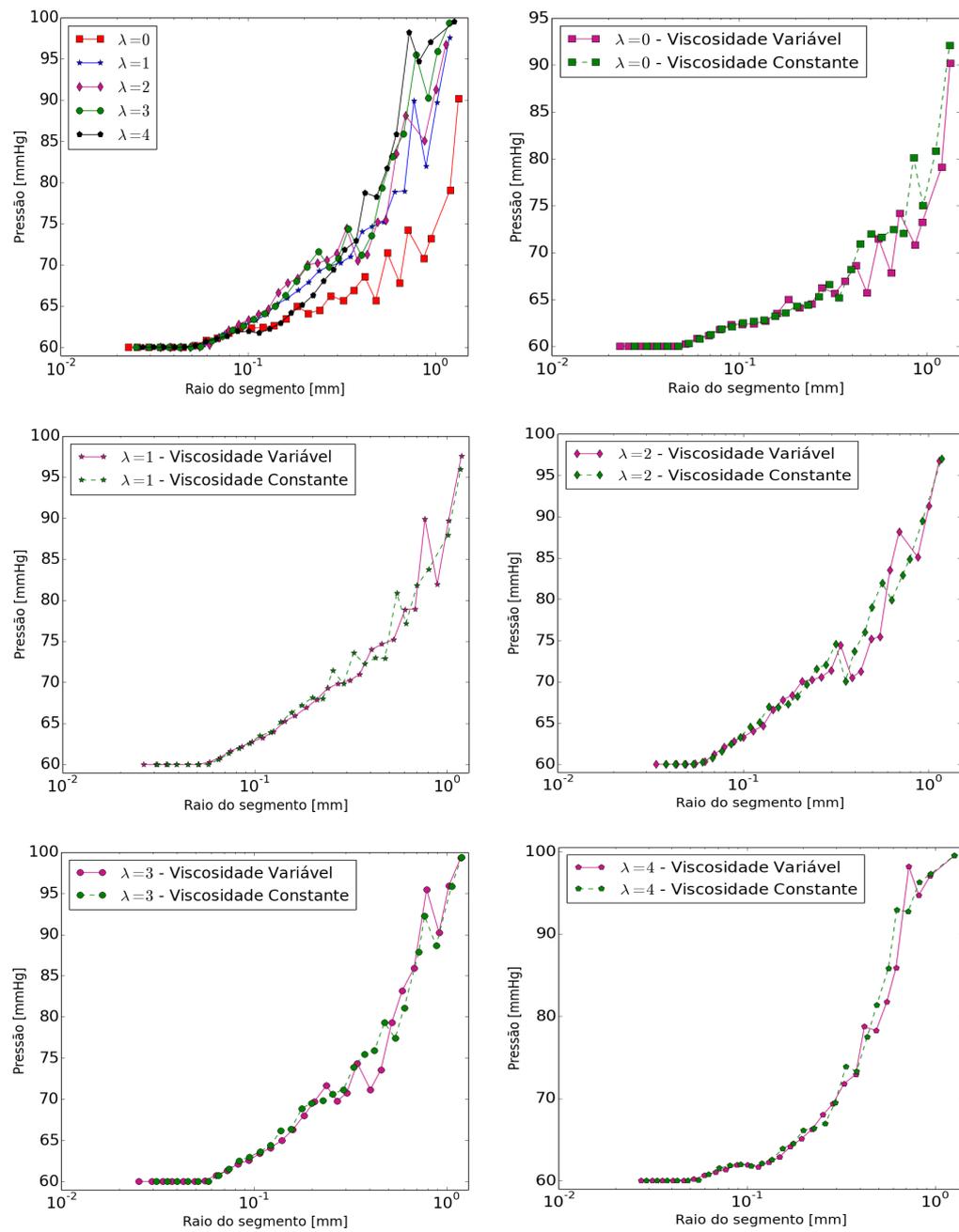


Figura 3.15: Influência da escolha da função custo nos perfis de pressão dos modelos gerados empregando o Algoritmo 1.

4 MODELOS DE ÁRVORES ARTERIAIS EM DOMÍNIO 3D

Neste capítulo, apresentam-se a geração de modelos de árvores arteriais em um domínio esférico empregando o Algoritmo 1 com viscosidades sanguíneas linear (constante) e não linear (variável).

No mesmo contexto do caso 2D, objetiva-se aqui realizar comparações entre os dados morfométricos e perfis de pressão dos modelos gerados com aqueles de árvores coronarianas reais.

Este capítulo está organizado como segue. Na Seção 4.1 é comparada a distribuição dos raios dos segmentos dos modelos e de árvores coronarianas reais. Na Seção 4.2 o foco é investigar o perfil de pressão dos modelos de árvores arteriais tendo como referência dados experimentais da literatura. Na Seção 4.3 são mostrados modelos de árvores arteriais gerados empregando a função custo dada pela Equação (2.1) com diferentes parâmetros. Por fim, este capítulo encerra-se com uma análise da influência da escolha da viscosidade sanguínea no tempo de execução do Algoritmo 1 para a geração de modelos de árvores arteriais.

4.1 Comparação morfométrica com árvores coronarianas reais

Essa seção apresenta os resultados de modelos gerados em um domínio esférico a fim de fazer uma comparação morfométrica com dados de árvores arteriais coronarianas reais disponibilizados em [3]. Estes dados das árvores arteriais LAD foram também empregados nas comparações realizadas na Seção 3.1 no caso 2D e no trabalho de Karch et al [25].

A título de realizar este estudo comparativo com os dados de árvores coronarianas reais, foram gerados 10 modelos variando o processo de inicialização do gerador de números pseudoaleatórios dSFMT para obtenção das posições distais dos segmentos terminais.

Os demais parâmetros adotados para geração dos modelos foram idênticos aqueles

usados por Karch et al. [25], a saber: domínio de perfusão D_{perf} esférico com volume 100 cm^3 , fluxo de perfusão $Q_{perf} = 500 \text{ mL/min.}$, pressão de perfusão $p_{perf} = 100 \text{ mmHg}$, pressão terminal $p_{term} = 72 \text{ mmHg}$, restrição no índice de simetria $\xi = 0$, expoente de bifurcação $\gamma = 3,0$ e número de segmentos terminais $N_{term} = 250$.

Como o objetivo aqui é analisar a influência da escolha da viscosidade sanguínea na geração dos modelos de árvores arteriais, fixando os parâmetros mencionados anteriormente, utilizaram-se nas simulações viscosidade linear $\eta_i = 3.6 \text{ cP}$ e não linear dado pela Equação (2.13). Karch et al. [25] apenas considerou a viscosidade linear em seu estudo devido a limitação do método CCO desenvolvido pela sua equipe.

A Figura 4.1 apresenta as distribuições médias do diâmetro e comprimento dos segmentos em função do nível de bifurcação para ambas viscosidades sanguíneas. Explica-se que os valores médios destas propriedades morfométricas para cada nível de bifurcação foram obtidos levando em conta os 10 modelos gerados, ou seja, dado o nível de bifurcação coletou-se as propriedades dos segmentos que estão neste nível, e depois calcularam-se a média e o desvio padrão da respectiva propriedade. Esta estratégia para obtenção dos resultados é a mesma adotada por Karch et al. [25].

Dos resultados apresentados na Figura 4.1, percebe-se que os resultados produzidos pelos modelos estão consistentes com os dados experimentais [3]. Além disso, nota-se que a escolha da viscosidade sanguínea não afetou significativamente a distribuição dos diâmetros conforme corroborado pela Figura 4.2 e Tabela 4.1.

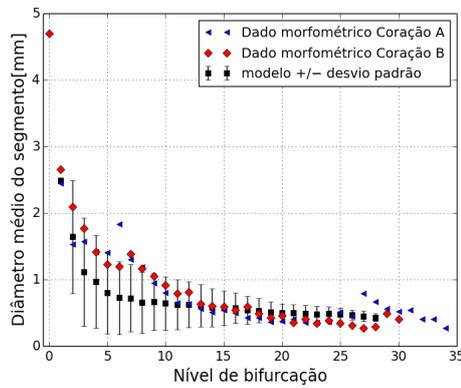
Ainda comentando a Figura 4.1, percebe-se que a distribuição dos comprimentos dos segmentos dos modelos estão mais próximos dos dados experimentais quando comparado com aqueles obtidos no caso 2D (ver Seção 3.1). Em destaque, ao utilizar viscosidade sanguínea não linear obteve-se modelos mais próximos da realidade do que aqueles gerados com viscosidade constante conforme as métricas da Tabela 4.1. No entanto, para as métricas D_1 e D_2 os comprimentos médios obtidos praticamente não foram afetados pela escolha da viscosidade (ver Figura 4.3).

Além das distribuições de raios e comprimentos dos segmentos, calculou-se o volume intravascular total e o nível de bifurcação máximo atingido pelo modelo de árvore arterial gerado considerando ambas viscosidades sanguíneas. Estes resultados são mostrados na Tabela 4.2. A partir desta tabela, conclui-se que a viscosidade sanguínea não afetou significativamente os resultados. No entanto, ao levar em conta uma viscosidade sanguínea

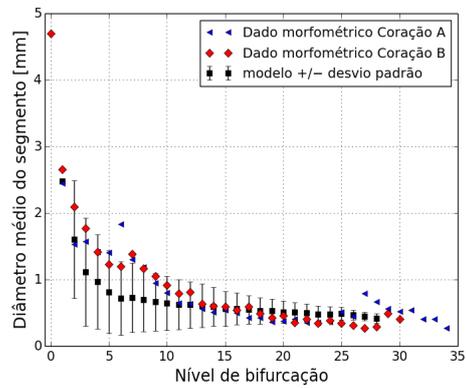
não linear houve uma variabilidade maior entre o nível máximo de bifurcação.

A Figura 4.4 mostra a distribuição da viscosidade sanguínea dada pela Equação (2.13) ao longo de modelos de árvores arteriais. Conforme esperado, a viscosidade sanguínea tende a 3.6 cP nos segmentos com maiores diâmetros e decai não linearmente nos demais segmentos.

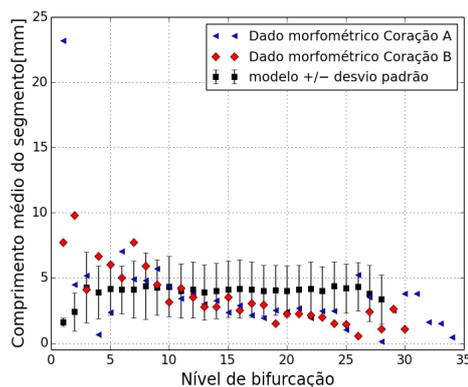
A título de exemplificação, a Figura 4.5 apresenta seis modelos de árvores de arteriais empregando os parâmetros acima mencionados e utilizando três diferentes formas de inicialização (sementes) do gerador dSFMT. Como no caso do domínio circular, para uma mesma semente, a escolha da viscosidade sanguínea conduz a modelos com diferentes estruturas conectiva e topológica.



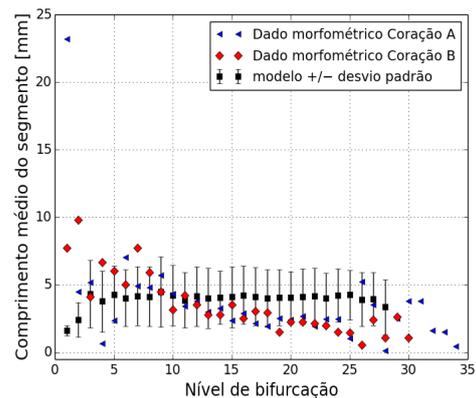
(a) Viscosidade linear



(b) Viscosidade não linear

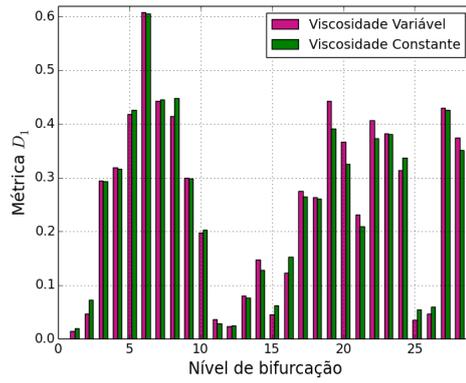


(c) Viscosidade linear

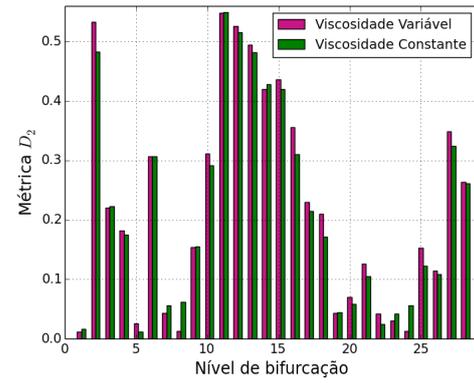


(d) Viscosidade não linear

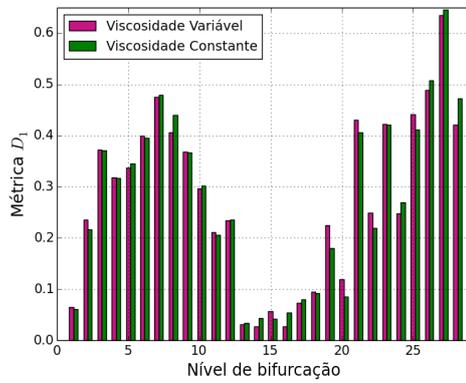
Figura 4.1: Comparação morfométricas entre os dados dos modelos de árvores arteriais e de árvores arteriais coronarianas reais [3].



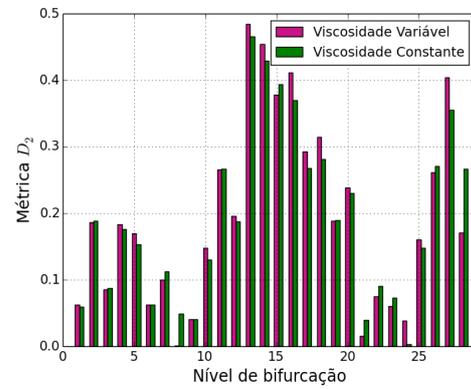
(a) Coração A



(b) Coração A

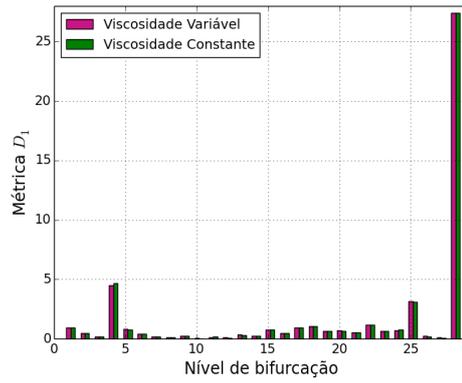


(c) Coração B

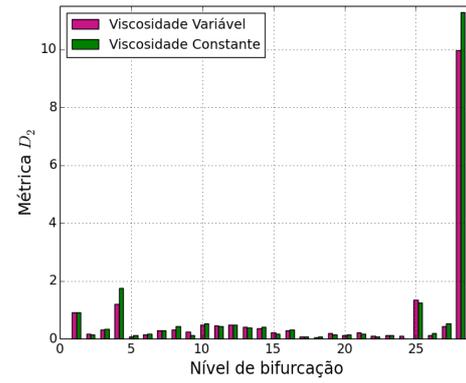


(d) Coração B

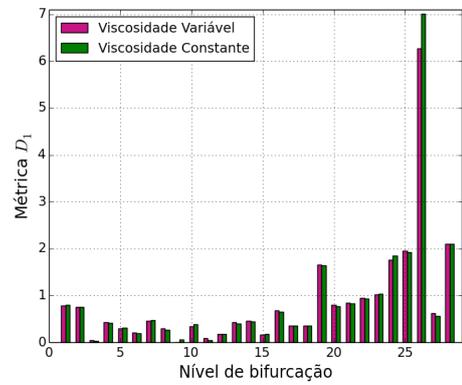
Figura 4.2: Quantificação das métricas D_1 e D_2 para os diâmetros médios dos segmentos dos modelos e de árvores coronarianas reais.



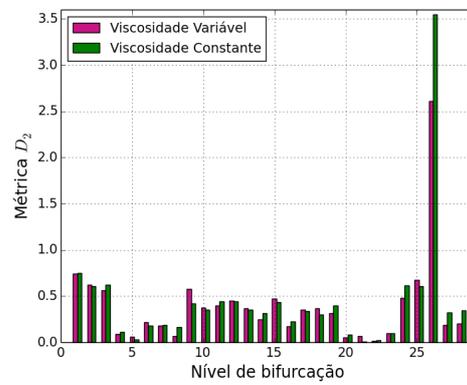
(a) Coração A



(b) Coração A



(c) Coração B



(d) Coração B

Figura 4.3: Quantificação das métricas D_1 e D_2 para os comprimentos médios dos segmentos dos modelos e de árvores coronarianas reais.

Tabela 4.1: Resultados das métricas D_3 e D_4 em relação aos diâmetro e comprimento médios dos segmentos dos modelos e árvores coronarianas reais.

Propriedade	Dado morfométrico	Métrica	Viscosidade linear	Viscosidade não linear
Diâmetro	Coração A	D_3	0,2513	0,2528
		D_4	0,2148	0,2224
	Coração B	D_3	0,2752	0,2754
		D_4	0,1924	0,1947
Comprimento	Coração A	D_3	1,6761	1,6795
		D_4	0,7510	0,6856
	Coração B	D_3	0,8892	0,8681
		D_4	0,4398	0,3936

Tabela 4.2: Valor médio de propriedades morfométricas de modelos gerados em domínio esférico com diferentes viscosidades sanguíneas.

Propriedades morfométricas	Viscosidade linear	Viscosidade não linear
Volume intravascular da árvore [m^3]	$0,6121 \pm 0,0060$	$0,6078 \pm 0,0086$
Maior nível de bifurcação	$25,5 \pm 2,1210$	$24,5 \pm 3,5354$

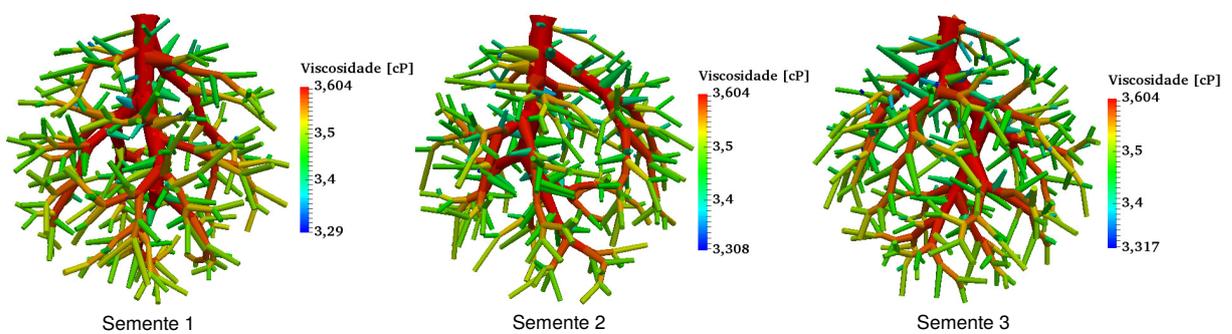


Figura 4.4: Distribuição da viscosidade sanguínea dada pela Equação (2.13) ao longo dos modelos de árvores arteriais.

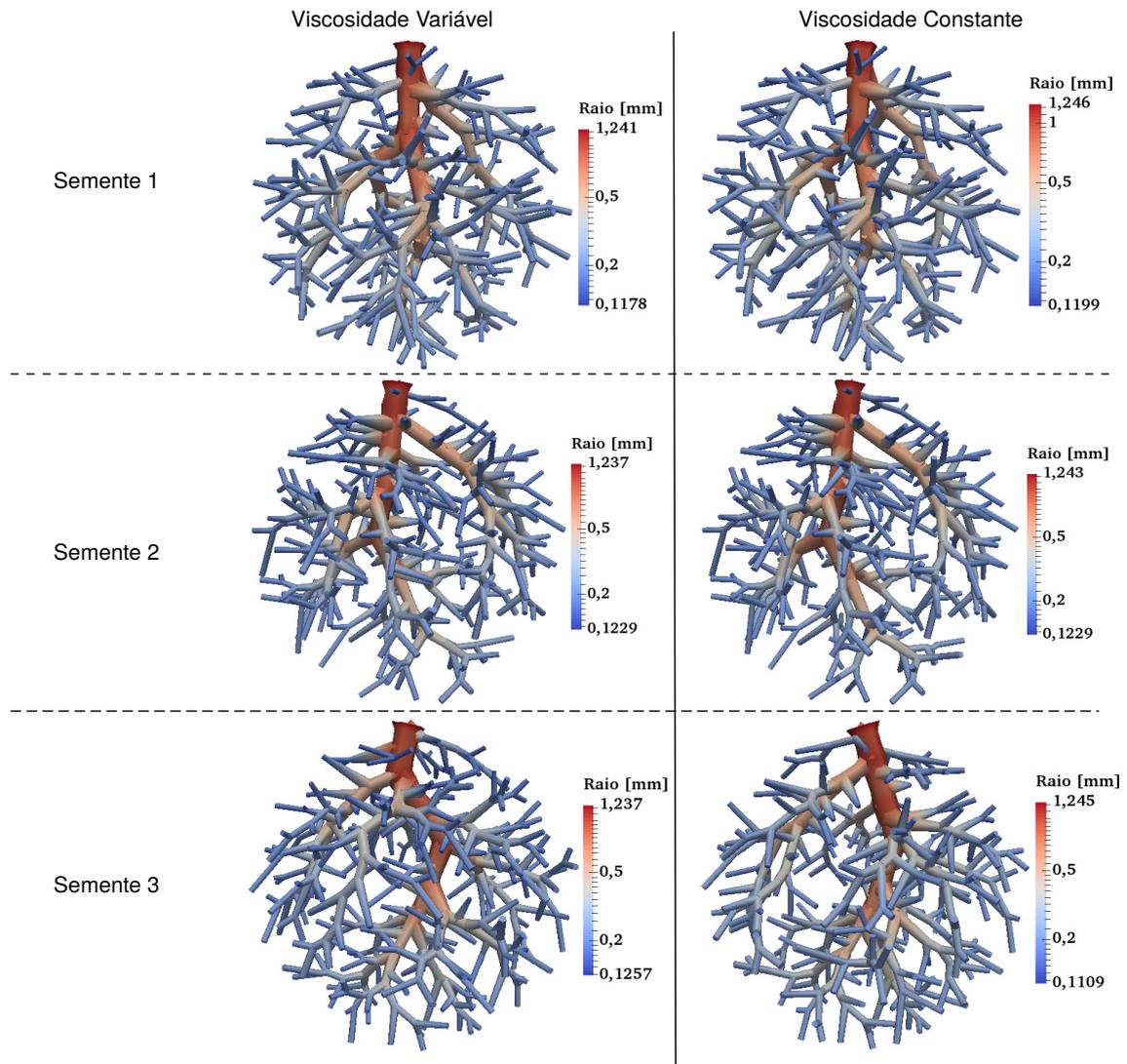


Figura 4.5: Exemplos de modelos gerados com seqüências diferentes de posições terminais.

4.2 Comparação do perfil de pressão com dados experimentais

Com intuito de complementar o estudo realizado na Seção 3.2, aqui são analisados os perfis de pressão de modelos de árvores arteriais gerados em um domínio esférico com diferentes expoentes de bifurcação e viscosidade sanguínea. Destaca-se que a análise realizada nesta seção é original deste trabalho.

Para comparar os dados dos modelos de árvores arteriais com os dados experimentais oriundos da árvore arterial coronariana de um gato [4, 5], simulações do Algoritmo 1 foram realizadas com os seguintes parâmetros [4]: domínio de perfusão esférico com volume 8,18

cm^3 , pressão de perfusão $p_{perf} = 100$ mmHg, pressão terminal $p_{term} = 35$ mmHg, fluxo de perfusão $Q_{perf} = 32$ mL/min, índice de simetria $\xi = 0$ e número de segmentos terminais $N_{term} = 4000$.

Além dos parâmetros acima, as simulações foram realizadas utilizando expoente de bifurcação $\gamma = 2, 10; 2, 55; 3, 00$, e adotando as viscosidades sanguíneas não linear dada pela Equação (2.13) e linear.

A Figura 4.6 apresenta o comportamento da pressão sanguínea em função do raio do segmento. Observa-se que o expoente de bifurcação (γ) afeta significativamente este perfil de pressão sanguínea. Por outro lado, a escolha da viscosidade sanguínea não apresentou este mesmo efeito. Assim como mencionado na Seção 3.2, esse resultado motiva o estudo de um algoritmo que considere o expoente de bifurcação adaptativo ao invés de constante para a geração dos modelos de árvores arteriais.

Ainda sobre a Figura 4.6, cabe destacar que o comportamento do perfil de pressão sanguínea é praticamente idêntico aquele mostrado na Figura 3.8, o qual foi obtido para modelos gerados em um domínio circular. Em suma, a dimensionalidade do domínio não provocou mudança significativa nesta propriedade hemodinâmica de modelos de árvores arteriais.

A Figura 4.7 mostra a pressão sanguínea ao longo dos modelos de árvores arteriais, que possuem estruturas conectivas e topológicas diferentes resultantes da escolha do expoente de bifurcação. Nota-se que a pressão sanguínea é maior nos segmentos de maior calibre.

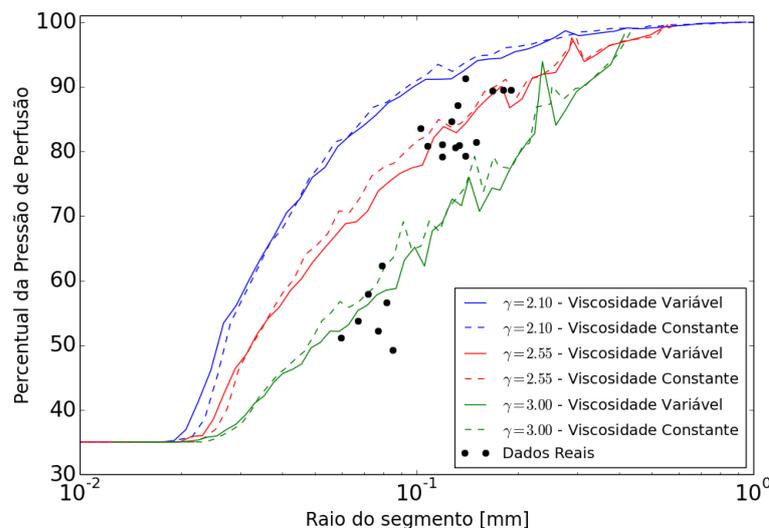


Figura 4.6: Comportamento do percentual de pressão de perfusão em função do raio dos segmentos dos modelos de árvores arteriais 3D e de árvore coronariana real [4, 5].

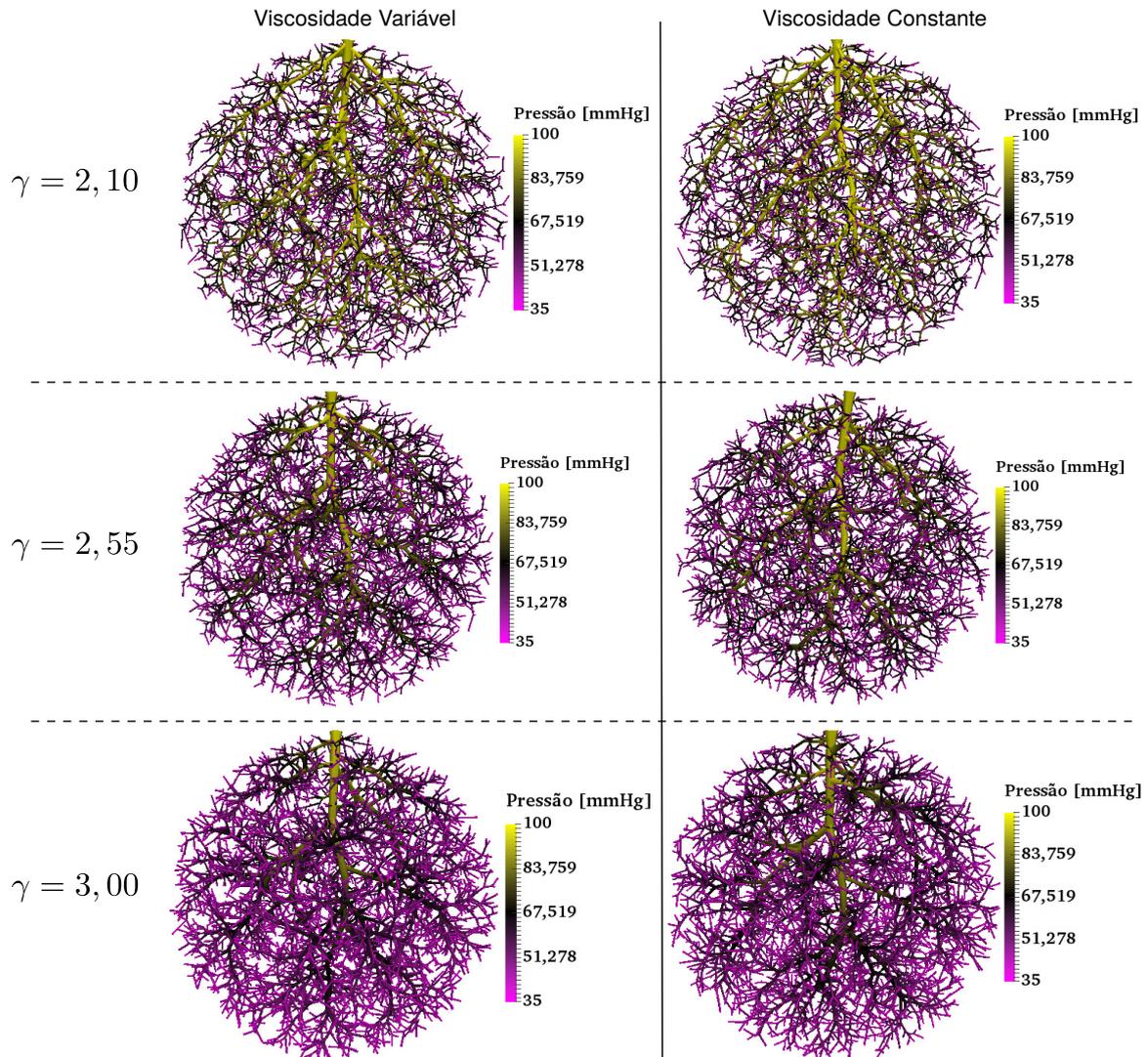


Figura 4.7: Distribuição da pressão sanguínea nos modelos de árvores arteriais gerados empregando o Algoritmo 1 com viscosidades sanguíneas constante (linear) e variável (não linear).

4.3 Influência da escolha da função custo na geração dos modelos

Na Seção 3.5 apresentaram-se modelos de árvores gerados no domínio circular empregando o Algoritmo 1 com função custo dada pela Equação (2.1) e viscosidades sanguíneas linear e não linear. Considerando apenas a viscosidade linear, este estudo foi idêntico ao realizado por Schreiner et al. [20].

Com o objetivo de contribuir neste estudo, pela primeira vez, analisou-se o impacto

da função custo (Equação (2.1)) na geração de modelos de árvores arteriais dentro de um domínio de perfusão esférico.

Nas simulações realizadas empregou-se o Algoritmo 1 com função custo dada pela Equação (2.1) com o parâmetro λ assumindo os valores 0, 1, 2, 3 e 4, e constantes C_λ escolhidas apropriadamente de acordo com a Tabela 2.1. Os demais parâmetros utilizados nesta simulação são [20]: domínio de perfusão esférico D_{perf} com volume 100 cm^3 , pressão de perfusão $p_{perf} = 100 \text{ mmHg}$, pressão terminal $p_{term} = 60 \text{ mmHg}$, fluxo de perfusão $Q_{perf} = 500 \text{ mL/min}$; índice de simetria $\xi = 0$, expoente de bifurcação $\gamma = 3$ e número de segmentos terminais $N_{term} = 4000$.

A Figura 4.8 mostra os perfis de pressão em função dos raios dos segmentos para cada modelo gerado empregando o Algoritmo 1. Para obtenção destes perfis, os raios dos segmentos foram classificados de acordo com a sua magnitude. Para cada classe, obteve-se o raio médio e pressão distal média dos segmentos.

Da Figura 4.8, conclui-se que a viscosidade sanguínea não afetou significativamente o perfil de pressão sanguínea dos modelos gerados. No entanto, o mesmo não pode ser dito da função custo que influenciou claramente esta propriedade hemodinâmica.

Na Tabela 4.3 mostra-se o nível de bifurcação máximo atingido nos modelos de árvores arteriais gerados com diferentes escolhas da viscosidade sanguínea, do parâmetro λ para a função custo (2.1), e número de segmentos terminais. Deste resultado, observa-se que aumentando o valor de λ de 0 até 4 ocorre a redução pela metade do nível bifurcação máximo atingido pelo modelo de árvore. Salienta-se que a diminuição do nível de bifurcação com o aumento de λ foi também observado em Schreiner et al. [20].

A Figura 4.9 apresenta os modelos gerados nas simulações realizadas adotando viscosidades sanguíneas linear e não linear com $N_{term} = 500$ segmentos terminais. Como já constatado no estudo realizado na Seção 3.5 no caso de domínio circular, as distribuições dos raios e arquitetura dos modelos são alteradas através da escolha da função custo e viscosidade sanguínea.

Tabela 4.3: Máximo nível de bifurcação atingido pelos modelos de árvores arteriais gerados com 500 e 4000 segmentos terminais.

	Viscosidade linear		Viscosidade não linear	
λ \diagdown N_{term}	500	4000	500	4000
0	47	88	47	88
1	35	54	35	58
2	33	53	31	58
3	25	54	28	58
4	20	43	19	44

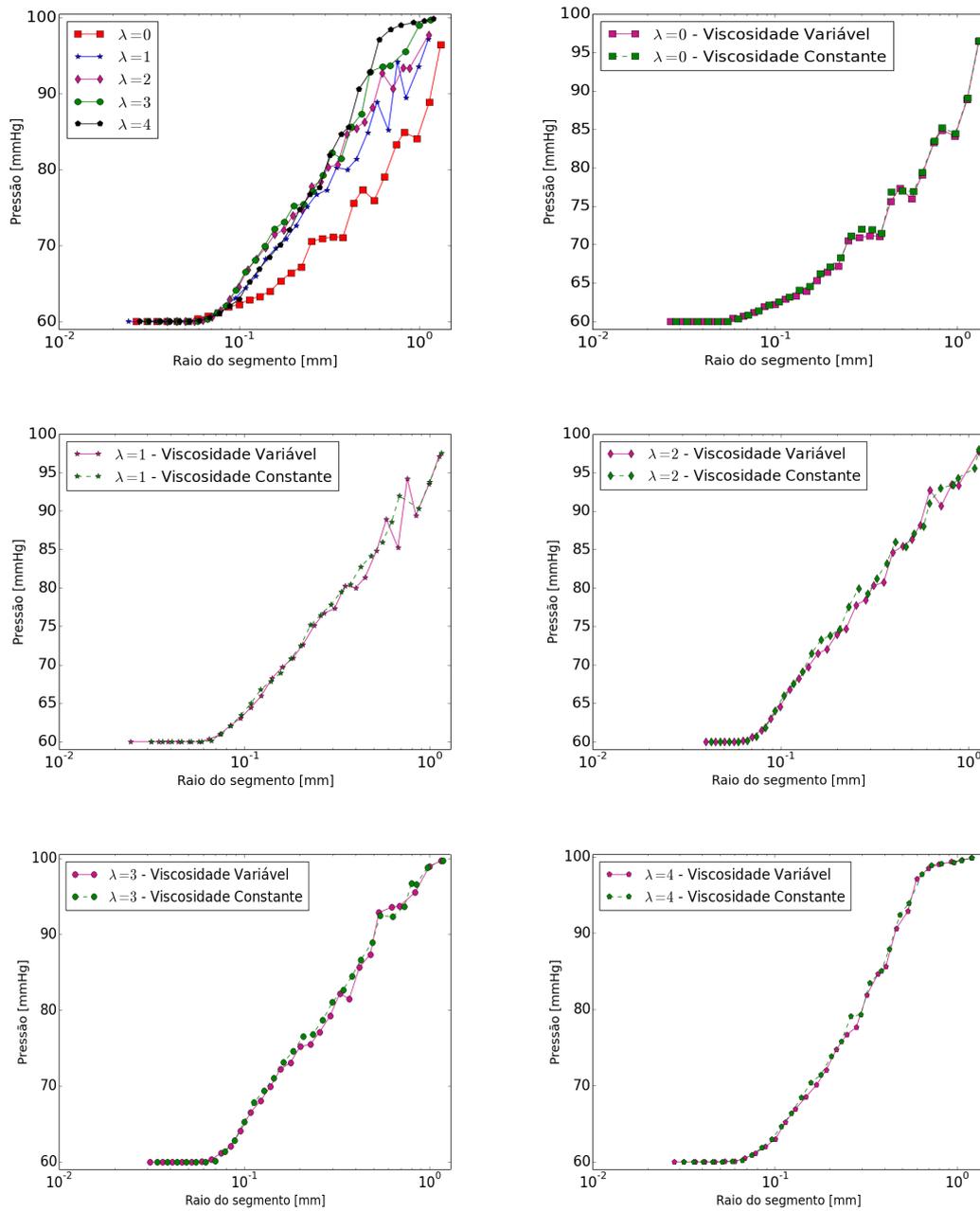


Figura 4.8: Influência da escolha da função custo no perfil de pressão dos modelos de árvores arteriais empregando o Algoritmo 1.

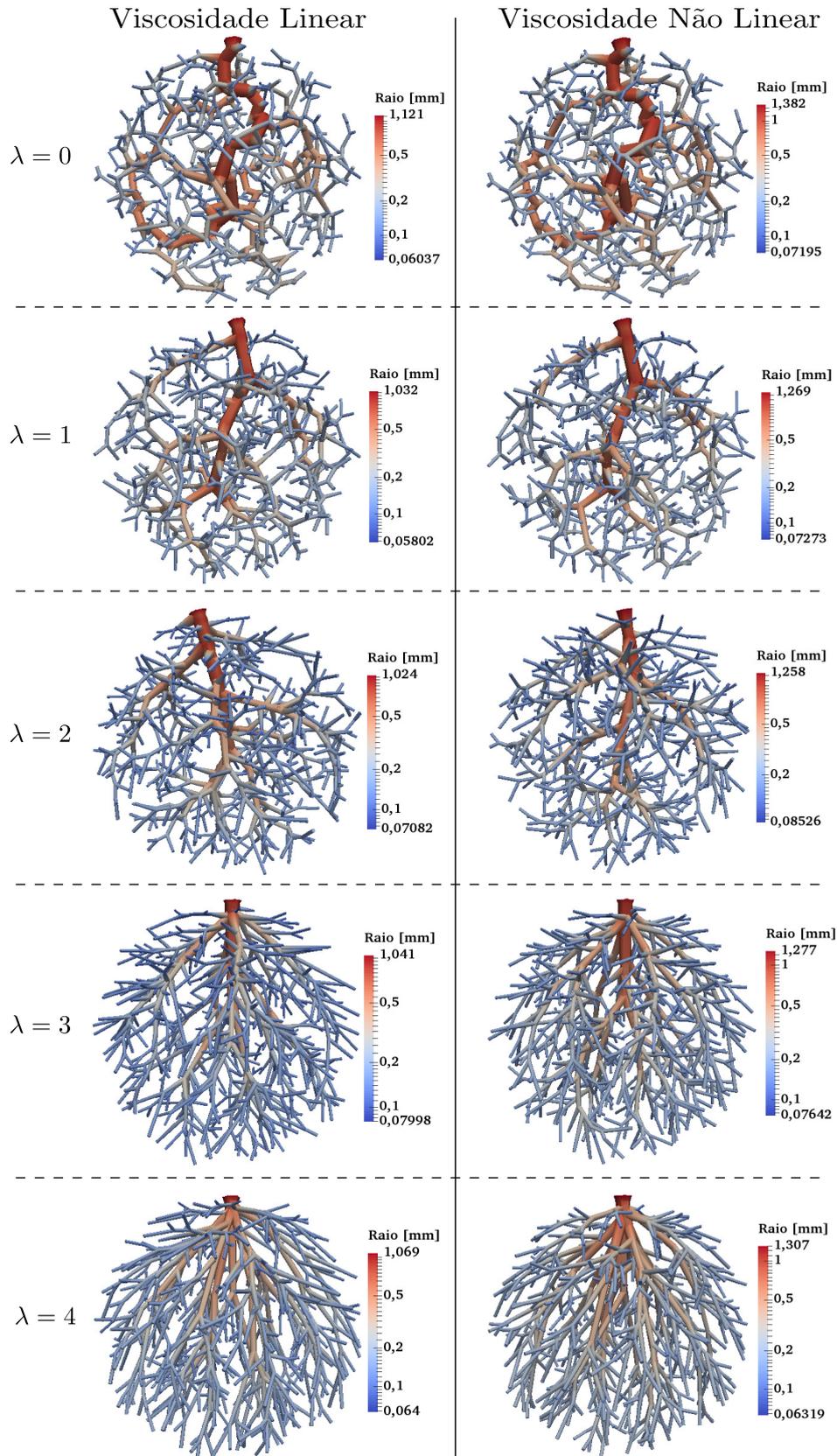


Figura 4.9: Impacto da função custo nos modelos 3D de árvores arteriais gerados empregando o Algoritmo 1.

4.4 Determinação do tempo de execução para obtenção dos modelos

Objetiva-se nesta seção determinar o tempo de execução do Algoritmo 1 para geração de modelos de árvores arteriais. Em destaque, analisa-se a influência da escolha da viscosidade sanguínea neste tempo computacional.

Neste estudo, foram gerados modelos de árvores arteriais em domínio esférico utilizando os seguintes dados de entrada no Algoritmo 1: domínio de perfusão D_{perf} com volume igual a 100 cm^3 , fluxo de perfusão $Q_{perf} = 500 \text{ mL/min}$; pressão de perfusão $p_{perf} = 100 \text{ mmHg}$, pressão terminal $p_{term} = 72 \text{ mmHg}$, restrição no índice de simetria $\xi = 0$ e expoente de bifurcação $\gamma = 3$. Além destes parâmetros, as simulações do algoritmo foram realizadas utilizando diferentes números de segmentos terminais N_{term} , a saber: 250, 500 e 2000.

Para cada valor de N_{term} e viscosidade sanguínea adotada, geraram-se 10 modelos variando as posições distais dos segmentos terminais. Essa variabilidade dos modelos foi obtida da mesma forma que aquela explicada na Seção 4.1.

A Tabela 4.4 apresenta o tempo médio de execução (e seu respectivo desvio padrão) gasto na geração dos modelos de árvores arteriais. A partir destes resultados, evidencia-se que ao considerar a viscosidade sanguínea não linear (Equação (2.13)) no Algoritmo 1 exige-se um tempo médio maior para geração dos modelos de árvores arteriais do que ao adotar viscosidade sanguínea constante (linear). Isto ocorre porque ao utilizar a viscosidade sanguínea não linear é necessário o procedimento iterativo sistematizado no Algoritmo 2 para ajustar a viscosidade sanguínea e o raio de cada segmento de modo que as condições de contorno e restrições sejam atendidas durante a geração do modelo.

Nota-se também que aumentando o número de segmentos N_{term} ocorreu um aumento do tempo médio de execução do Algoritmo 1. Este aumento significativo do tempo acontece devido as seguintes etapas do algoritmo que dependem do N_{term} : ajuste dos raios dos segmentos durante o processo de crescimento do modelo e determinação dos segmentos da árvore para realização das conexões temporárias da nova posição distal de um segmento terminal.

Por fim, destaca-se que para realização das simulações deste estudo e todas descritas anteriormente foi adotado o seguinte equipamento: Notebook Dell com processador Intel

Core i5, 8 GB de memória e um disco rígido com 1 TB.

Tabela 4.4: Tempo médio de execução (em segundos) do Algoritmo 1 empregando diferentes viscosidades sanguíneas.

N_{term} Viscosidade	250	500	2000
Linear	$12,5882 \pm 0,1552$	$73,8853 \pm 3,2036$	$3313,0336 \pm 9,8304$
Não linear	$16,8766 \pm 0,0545$	$104,8211 \pm 1,8002$	$4188,2516 \pm 139,9184$

5 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Nesta dissertação, foi investigado um algoritmo inspirado no método CCO capaz de levar em conta uma viscosidade sanguínea não linear que representa o efeito Fåhræus-Lindqvist. Do conhecimento da literatura, destaca-se que pela primeira vez foi realizada a investigação apresentada aqui. Conseqüentemente, os resultados morfométricos e hemodinâmicos dos modelos gerados com viscosidade sanguínea não linear são originais, por isso, já iniciou-se a divulgação dos mesmos em eventos científicos nacionais e internacionais detalhados no Capítulo 1.

O Algoritmo 1 com viscosidade linear (constante), sem procedimento iterativo, é equivalente ao algoritmo CCO. Por este motivo, ao longo deste trabalho, atenta-se em verificar se os resultados fornecidos pelo Algoritmo 1 com viscosidade constante estão condizentes com aqueles do CCO apresentados em [4, 25]. Destaca-se que foi possível reproduzir estes resultados pelo Algoritmo 1.

Em Schreiner et al. [20, 21], o algoritmo CCO foi simulado em um domínio de perfusão 2D com intuito de analisar a influência da restrição do índice de simetria e função custo nas estruturas conectivas e topológicas dos modelos de árvores arteriais. Este mesmo estudo foi realizado empregando o Algoritmo 1 tanto com ambas viscosidades sanguíneas (linear e não linear) quanto domínios de perfusão 2D/3D. Os resultados obtidos aqui são praticamente idênticos aqueles de Schreiner et al. [20, 21] que utiliza apenas viscosidade sanguínea constante ao longo do modelo de árvore. Diferente destes autores, observou-se que a escolha da viscosidade sanguínea afetou a distribuição dos raios e estrutura conectiva dos segmentos dos modelos. No entanto, o perfil de pressão não teve significativa mudança com a escolha da viscosidade sanguínea para o conjunto de dados de entrada utilizado nas simulações.

A título de verificar se os modelos estão imitando a realidade, os dados dos modelos gerados com o Algoritmo 1 empregando viscosidades sanguíneas linear e não linear foram comparados com aqueles de árvores arteriais coronarianas reais [3]. Para ambas viscosidades sanguíneas, os resultados alcançados são satisfatórios quando confrontados

com dados experimentais reais.

Salienta-se que o Algoritmo 1 com viscosidade não linear necessita de um tempo de execução maior do que quando se utiliza a viscosidade sanguínea constante devido ao procedimento iterativo adicional que possui em sua formulação. Desta forma, indica-se utilizá-lo quando de fato seja necessário em sua aplicação hemodinâmica de modelos de árvores arteriais que incorporem efeitos da microcirculação, tais como o efeito de Fåhræus-Lindqvist.

A linha de pesquisa descrita neste trabalho pode ser avançada de várias maneiras, sobretudo no que diz respeito à utilização dos modelos de árvores arteriais como substratos geométricos de simulações hemodinâmicas do sistema arterial humano. Como perspectivas de trabalhos futuros, vislumbram-se as seguintes atividades de pesquisa:

- Incorporar no processo de geração dos modelos de árvores arteriais a variação do hematócrito ao longo da árvore, a qual é também uma característica da microcirculação;
- Adaptar o algoritmo para torná-lo capaz de construir árvores arteriais contemplando a ocorrência de anastomose dos segmentos. Desta forma, poderá ser representada a colateralização do fluxo sanguíneo nos leitos periféricos aqui desconsiderada por ter sido tratada apenas ramificação binária nos modelos gerados;
- Adotar os modelos de árvores arteriais gerados como condições de contorno de um modelo matemático do sistema cardiovascular humano descrito por equações diferenciais parciais. Isto permitirá estudar em detalhe a hemodinâmica do distrito vascular que tal condição de contorno representa, o que normalmente é modelada de forma simplificada pelas condições de contorno do tipo *Windkessel*.

REFERÊNCIAS

- [1] QUEIROZ, R. A. B., *Construção automática de modelos de árvores circulatórias e suas aplicações em hemodinâmica computacional*, Ph.D. Thesis, Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, RJ, Brasil, Julho 2013.
- [2] BARROZO, S., BENEDETTI, A. V., “Compreensão matemática da difusão no contexto eletroquímico”, *Química Nova*, v. 39, 2016.
- [3] ZAMIR, M., CHEE, H., “Segment analysis of human coronary arteries”, *Blood Vessels*, v. 24, pp. 76–84, 1987.
- [4] SCHREINER, W., BUXBAUM, P., “Computer-optimization of vascular trees”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 40, pp. 482–491, 1993.
- [5] CHILIAN, W. M., LAYNE, S. M., KLAUSNER, E. C., EASTHAM, C. L., MARCUS, M. L., “Redistribution of microvascular resistance produce by dipyridamole”, *American Physiological Society*, v. 256, pp. H383–H390, 1989.
- [6] GUYTON, A. C., HALL, J. E., *Tratado de Fisiologia Médica*. 12^a ed. Elsevier Editora Ltda: Rio de Janeiro, 2011.
- [7] KLABUNDE, R. E., “Cardiovascular Physiology Concepts”, <http://www.cvphysiology.com/>, 2014, acessado em: 30 de julho de 2016.
- [8] LEE, J., SMITH, N. P., “The multi-scale modelling of coronary blood flow”, *Annals of Biomedical Engineering*, v. 40, pp. 2399–2413, 2012.
- [9] KASSAB, G. S., FUNG, T. C. B., “The pattern of coronary arteriolar bifurcations and the uniform shear hypothesis”, *Annals of Biomedical Engineering*, v. 23, pp. 13–20, 1995.
- [10] OLUFSEN, M. S., PESKIN, C. S., KIM, W. Y., PEDERSEN, E. M., NADIM, A., LARSEN, J., “Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions”, *Annals of Biomedical Engineering*, v. 28, pp. 1281–1299, 2000.

- [11] WATANABE, S. M., BLANCO, P. J., FEIJÓO, R. A., “Mathematical model of blood flow in anatomically detailed arterial network of the arm”, *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, pp. 961–985, 2013.
- [12] MATES, R. E., KLOCKE, F. J., CANTY, J. M., “Coronary capacitance”, *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 31, pp. 1–15, 1988.
- [13] ACOSTA, S., PENNY, D. J., RUSIN, C. G., “An effective model of blood flow in capillary beds”, *Microvascular Research*, v. 100, pp. 40–47, 2015.
- [14] VAN BEEK, J. H. G. M., ROGER, S. A., BASSINGTHWAIGHTE, J. B., “Regional myocardial flow heterogeneity explained with fractal networks”, *American Journal of Physiology*, v. 257, pp. H1670–H1680, 1989.
- [15] YANG, J., WANG, Y., “Design of vascular networks: a mathematical model approach”, *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, v. 29, pp. 515–529, 2012.
- [16] LI, L., YU, B., “Fractal analysis of the effective thermal conductivity of biological media embedded with randomly distributed vascular trees”, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 67, pp. 74–80, 2013.
- [17] SCHREINER, W., KARCH, R., NEUMANN, M., NEUMANN, F., SZAWLOWSKI, P., ROEDLER, S., “Optimized arterial trees supplying hollow organs”, *Medical Engineering & Physics*, v. 28, pp. 416–429, 2006.
- [18] SCHWEN, L. O., WEI, W., GREMSE, F., EHLING, J., WANG, L., DAHMEN, U., PREUSSER, T., “Algorithmically generated rodent hepatic vascular trees in arbitrary detail”, *Journal of Theoretical Biology*, v. 365, pp. 289–300, 2015.
- [19] KRISTINSDOTTIR, S., “A computational model of arterial structures: a relationship to Alzheimer’s disease”, University of Canterbury, 2009, Master’s dissertation.
- [20] SCHREINER, W., NEUMANN, F., NEUMANN, M., END, A., ROEDLER, S. M., AHARINEJAD, S., “The influence of optimization target selection on the structure of arterial tree models generated by constrained constructive optimization”, *The Journal of General Physiology*, v. 106, pp. 583–599, 1995.

- [21] SCHREINER, W., NEUMANN, F., NEUMANN, M., KARCH, R., END, A., ROEDLER, S. M., “Limited bifurcation asymmetry in coronary arterial tree models generated by constrained constructive optimization”, *The Journal of General Physiology*, v. 109, pp. 129–140, 1997.
- [22] SCHREINER, W., NEUMANN, M., NEUMANN, F., ROEDLER, S. M., END, A., BUXBAUM, P., MULLER, M. R., SPIECKERMANN, P., “The branching angles in computer-generated optimized models of arterial trees”, *The Journal of General Physiology*, v. 103, pp. 975–989, 1994.
- [23] FÅHRAEUS, R., LINDQVIST, T., “The viscosity of the blood in narrow capillary tubes”, *American Journal of Physiology*, v. 96, pp. 562–568, 1931.
- [24] PRIES, A., SECOMB, T. W., GAEHTGENS, P., GROSS, J. F., “Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulation”, *Circulation Research*, v. 67, pp. 826–834, 1990.
- [25] KARCH, R., NEUMANN, F., NEUMANN, M., SCHREINER, W., “A tree-dimensional model for arterial tree representation, generated by constrained constructive optimization”, *Computers in Biology and Medicine*, v. 29, pp. 19–38, 1999.
- [26] FUNG, Y. C., *Biomechanics: circulations*. Springer-Verlag: New York, 1997.
- [27] SHERMAN, T. F., “On connecting large vessels to small: the meaning of Murray’s law”, *The Journal of General Physiology*, v. 78, pp. 431–453, 1981.
- [28] ARTS, T., KRUGER, T. I., VAN GERVEN, W., LAMBREGTS, J. A. C., RENEMAN, R. S., “Propagation velocity and reflection of pressure waves in the canine coronary artery.” *American Journal of Physiology*, v. 237, pp. H469–H474, 1979.
- [29] FUNG, Y. C., *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. 2nd ed. Springer-Verlag: New York, 1981.
- [30] DIAS, R., MARTINS, A. A., LIMA, R., MATA, T. M., “Single and two-phase flows on chemical and biomedical engineering”, *Bentham Science*, pp. 513–547, 2012.

- [31] CALEJO, J. A. C., “Desenvolvimento de fluidos bifásicos análogos ao sangue: estudo reológico, escoamento em microcanais e simulações numéricas”, Escola Superior de Tecnologia e Gestão Instituto Politécnico de Bragança, Novembro 2013, Dissertação de Mestrado.
- [32] LOPES, D. A. M., *Caracterização experimental da dinâmica e da organização celular de escoamentos estacionários de sangue animal em microcanais retos*, Ph.D. Thesis, Técnico Lisboa, Lisboa, Portugal, Novembro 2012.
- [33] PRIES, A., SECOMB, T. W., GESSNER, T., SPERANDIO, M. B., GROSS, J. F., GAEHTGENS, P., “Resistance to blood flow in microvessels in vivo”, *Circulation Research.*, v. 75, pp. 904–915, 1994.
- [34] PRIES, A., SECOMB, T. W., GAEHTGENS, P., “Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature”, *Cardiovascular Research*, v. 32, pp. 654–667, 1996.
- [35] KASSAB, G. S., “Functional hierarchy of coronary circulation: direct evidence of a structure-function relation”, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 289, pp. H2559–H2565, 2005.
- [36] SAITO, M., MATSUMOTO, M., “A PRNG specialized in double precision floating point numbers using an affine transition”, *Springer*, pp. 589–602, 2009.
- [37] BOURKE, P., “Intersection point of two line segments in 2 dimensions”, <http://paulbourke.net/geometry/pointlineplane/>, 1998, acessado em: 18 de julho de 2016.
- [38] BOURKE, P., “The shortest line between two lines in 3D”, <http://paulbourke.net/geometry/pointlineplane/>, 1998, acessado em: 18 de julho de 2016.
- [39] NAG, *NAG fortran library manual*. The Numerical Algorithms Group Ltd: Oxford, UK, 1993.
- [40] AYACHIT, U., *The Paraview guide*. Kitware Inc, 2015.
- [41] “VTK user’s guide”, Kitware, Inc., 2010.

- [42] VERLI, F., ROSSI-SCHNEIDER, T. R., SCHNEIDER, F. L., YURGEL, L. S., DE SOUZA, M. A. L., “Vascular corrosion casting technique steps”, *Scanning*, v. 29, pp. 128–132, 2007.