

João Rafael Alves

**Modelagem da Perfusão Cardíaca em Exames de Ressonância Magnética
com Contraste**

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

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

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

Coorientador: Prof. Dr. Markus Bär

Juiz de Fora

2019

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

Alves, João Rafael.

Modelagem da Perfusão Cardíaca em Exames de Ressonância Magnética com Contraste / João Rafael Alves. -- 2019.
96 f.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientadores: Rafael Alves Bonfim de Queiroz, Markus Bär
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2019.

1. Meios porosos. 2. Perfusão do miocárdio. 3. Exames de contraste. I. dos Santos, Rodrigo Weber , orient. II. de Queiroz, Rafael Alves Bonfim, coorient. III. Bär, Markus, coorient. IV. Título.

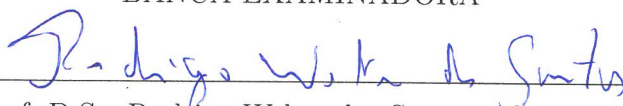
João Rafael Alves

Modelagem da Perfusão Cardíaca em Exames de Ressonância Magnética
com Contraste

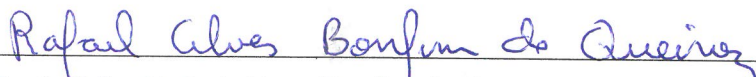
Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Modelagem Computacional.

Aprovada em 1 de março de 2019.

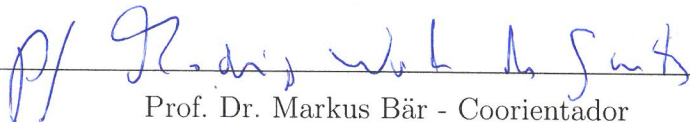
BANCA EXAMINADORA



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



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



Prof. Dr. Markus Bär - Coorientador
Physikalisch-Technische Bundesanstalt



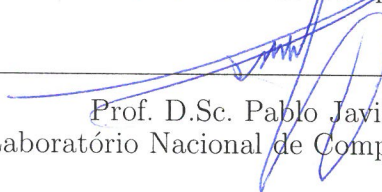
Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Grigori Chapiro
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Abimael Fernando Dourado Loula
Laboratório Nacional de Computação Científica



Prof. D.Sc. Pablo Javier Blanco
Laboratório Nacional de Computação Científica

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Dr. Rodrigo Weber dos Santos e Dr. Rafael Alves Bonfim de Queiroz, pela orientação e pelas conversas enriquecedoras.

À minha família, por todo o apoio.

À minha esposa Michelly, pelo apoio, amizade, compreensão e paciência.

Aos amigos do Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, pela agradável convivência e suporte dado ao longo da realização deste trabalho.

Aos colegas do Physikalisch-Technische Bundesanstalt, em especial ao meu co-orientador, Dr. Markus Bär, pelas frutíferas discussões, e à minha amiga Maria Elsner, por toda a atenção cedida durante minha estadia em Berlim.

Aos amigos de Juiz de Fora, Berlim e Divinópolis, por toda a torcida.

Ao PPGMC, à UFJF, à CAPES, ao CNPq e à FAPEMIG, pelo apoio financeiro direcionado à minha pesquisa.

*“Das Leben ist wie Fahrrad
fahren, um die Balance zu halten
musst du in Bewegung bleiben“*

Einstein

RESUMO

Esta tese apresenta dois modelos matemáticos que descrevem a dinâmica de um agente de contraste (AC) no miocárdio em um exame de ressonância magnética (RM) de perfusão. Este exame oferece informações importantes a respeito de quadros clínicos de isquemia e infarto: a perfusão em diferentes regiões, a condição de estruturas microvasculares, a presença de fibrose e o volume relativo de espaço extracelular. Esta informação é obtida inferindo a dinâmica do contraste no tecido do miocárdio a partir das imagens obtidas. A avaliação destes parâmetros fisiológicos tem um papel importante na análise da viabilidade do miocárdio. Entretanto, a natureza da fisiologia cardíaca impõe grandes desafios na estimação destes parâmetros. Brevemente, estes parâmetros são atualmente estimados qualitativamente através da inspeção de imagens e comparação do brilho relativo entre diferentes regiões do coração. Portanto, há um grande interesse por técnicas que possam ajudar a quantificar a perfusão cardíaca. Nesta tese, são propostos dois novos modelos matemáticos que descrevem a dinâmica espaço-temporal do AC. O primeiro é um modelo contínuo multidomínio baseado no escoamento em meios porosos, e o segundo é um modelo acoplado, que substitui o domínio intravascular contínuo por um domínio discreto de árvores arteriais. Ambos se baseiam em sistemas de equações diferenciais parciais. A fim de se obter os perfis de pressão e velocidade do miocárdio, o modelo contínuo faz uso da lei de Darcy em meios porosos, ao passo que o modelo acoplado utiliza a lei de Poiseuille. A dinâmica do AC é descrita através de equações de reação-difusão-advecção nos espaços intravascular e intersticial. A interação de fibrose e AC é também considerada. Os modelos definem os domínios como um meio anisotrópico e também retratam a recirculação do AC. Os parâmetros dos modelos foram ajustados com base na tentativa-e-erro para reproduzir dados clínicos. Além disso, simularam-se diferentes cenários: perfusão normal; isquemia endocárdica devido a uma estenose; e infarto do miocárdio. Assim sendo, o modelo computacional foi capaz de relacionar características anatômicas, estenoses e a presença de fibrose com características funcionais (perfusão cardíaca). Os resultados obtidos sugerem que ambos modelos podem apoiar o processo não invasivo de quantificação da perfusão cardíaca.

Palavras-chave: Meios Porosos. Perfusão do Miocárdio. Exames de Contraste.

ABSTRACT

This thesis presents two mathematical models to describe the dynamics of a contrast agent (CA) in the myocardium in a cardiac magnetic resonance imaging (MRI) perfusion exam. This exam provides important information on ischemia and infarct: the perfusion on different regions, the status of microvascular structures, the presence of fibrosis and the relative volume of extracellular space. This information is obtained by inferring the dynamics of the contrast in the myocardial tissue from the acquired images. The evaluation of these physiological parameters plays an important role in the assessment of myocardial viability. However, the nature of cardiac physiology poses great challenges in the estimation of these parameters. Briefly, these are currently estimated qualitatively via visual inspection of images and comparison of relative brightness between different regions of the heart. Therefore, there is a great urge for techniques that can help to quantify cardiac perfusion. In this thesis, two new mathematical models that describes the spatio-temporal dynamics of the CA are proposed. The first is a continuum multidomain model based on flow in porous media, and the second is a coupled model, that replaces the intravascular continuum domain by a discrete domain of arterial tree. Both are based in systems of partial differential equations. For the purpose of obtaining myocardial profiles of pressure and velocity, the continuum model uses Darcy's law, whereas the coupled model uses Poiseuille's law. CA dynamics is described by reaction-diffusion-advection equations in both intravascular and interstitial spaces. The interaction of fibrosis and the CA is also considered. The models treat the domains as anisotropic media and also depicts the recirculation of the CA. The model parameters were adjusted based on try-and-error to reproduce clinical data. In addition, different scenarios were simulated: normal perfusion; endocardial ischemia due to stenosis; and myocardial infarct. Therefore, the computational model was able to correlate anatomical features, stenosis and the presence of fibrosis, with functional ones, cardiac perfusion. Altogether, the results obtained suggest that the models can support the process of non-invasive cardiac perfusion quantification.

Keywords: Porous Media. Myocardium Perfusion. Contrast Exams.

SUMÁRIO

1	Introdução	16
1.1	Revisão sobre o fenômeno biológico	16
1.2	Etapas do trabalho	19
1.3	Objetivos	20
1.4	Publicações científicas	20
1.5	Organização da tese	21
2	Modelo contínuo	23
2.1	Modelo matemático	25
2.2	Modelo 1D para simular o comportamento cíclico do AC	30
2.3	Modelo contínuo completo	32
3	Modelo acoplado	34
3.1	Construção de modelos de árvores arteriais	35
3.2	Algoritmo para a geração da árvore	37
3.3	Acoplamento dos modelos discreto e contínuo	40
4	Métodos numéricos	43
4.1	Modelo contínuo	44
4.1.1	<i>Discretização do modelo de Darcy</i>	<i>44</i>
4.1.2	<i>Discretização do modelo da dinâmica do contraste</i>	<i>49</i>
4.2	Modelo acoplado	53
4.3	Algoritmos para simulação da perfusão baseada em contraste	56
5	Experimentos numéricos	59
5.1	Modelo contínuo	59
5.1.1	<i>Anisotropia e heterogeneidade do domínio intravascular</i>	<i>62</i>
5.2	Modelo Acoplado	63
5.3	Implementação computacional	65

6	Resultados	67
6.1	Modelo contínuo	67
6.1.1	<i>Dinâmica espaço temporal da perfusão do AC no coração</i>	67
6.1.2	<i>Intensidade do Sinal do Agente de Contraste.....</i>	69
6.1.2.1	<i>Protocolo FP</i>	69
6.1.2.2	<i>Protocolo LE</i>	70
6.2	Modelo acoplado	70
7	Discussões	74
7.1	Estudo dos parâmetros do modelo contínuo	74
7.1.1	<i>Recirculação</i>	74
7.1.2	<i>Modelagem da perfusão sem fibrose.....</i>	75
7.1.3	<i>Modelagem da perfusão com fibrose.....</i>	77
7.2	Discussões sobre o modelo acoplado	78
7.3	Limitações e trabalhos futuros	79
8	Conclusões.....	84
	REFERÊNCIAS	85

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- 1.1 Esquema simplificado representando a relação entre artérias e veias, bem como a direção do escoamento sanguíneo. As artérias coronarianas ficam menores e se tornam arteríolas, as quais ficam menores novamente e se tornam capilares. Após o extravasamento de oxigênio e nutrientes, os capilares arteriais são chamados capilares venosos, os quais aumentam de tamanho, se tornam vênulas, e finalmente veias coronarianas. Adaptado de [1]. . . . 17
- 2.1 Sequência de imagens de RM exibindo o eixo curto do coração em diferentes fases do ciclo cardíaco (extraído de [2]). As setas apontam para a cavidade do ventrículo esquerdo (mais claro). A perfusão acontece no miocárdio, que é o anel circular (mais escuro) em torno da cavidade. 25
- 2.2 Representação do modelo contínuo multidomínio para a perfusão cardíaca do ventrículo esquerdo. 25
- 2.3 Modelo simplificado de dois domínios (a), utilizado para simular os casos saudável e de isquemia aguda; e o modelo de três domínios estendido para um domínio com fibrose (b), usado para simular uma região com infarto. . . 26
- 2.4 Intensidade do sinal do agente de contraste, em unidades arbitrárias (u.a) em uma região saudável do miocárdio em um exame de FP. Adaptada de [3]. . 31
- 3.1 Exemplo de árvore arterial tridimensional estruturada através do método CCO. Extraído de [4]. 35
- 3.2 Representação da árvore arterial gerada pelo CCO. (a) adicionando um novo segmento terminal *inovo* a um segmento preexistente *icon* gera um novo segmento de bifurcação *ibif*; (b) estrutura de dados correspondente para a representação interna de árvores CCO. Em adição ao seu índice i e ponteiros esquerdo e direito $(l(i), r(i))$, cada nó i armazena as coordenadas do segmento x_i , razões de bifurcação esquerda e direita β_i^l e β_i^r , bem como o fluxo Q_i no segmento i . Os três tipos de segmento são indicados por R para o raiz, B para segmentos de bifurcação e T para os segmentos terminais. Adaptada de [5]. 38

3.3	Fluxograma do algoritmo CCO.	41
3.4	Ilustração da comunicação entre o domínio intravascular, construído utilizando o CCO, e o domínio extravascular, contínuo. A comunicação se dá nos segmentos terminais da árvore arterial. As demais etapas do modelo acoplado (comunicação entre domínio extravascular e de fibrose, fluxos de entrada e de saída e recirculação) decorrem do que foi descrito para o modelo contínuo no Capítulo 2.	42
4.1	Representação das faces (células computacionais) do volume de controle centrado no ponto P e dos nós vizinhos a este ponto.	44
4.2	Célula computacional mostrando o ponto $P = (i, j)$ de discretização dos termos convectivos, seus vizinhos, as faces envolvidas (a) $m = (i, j + \frac{1}{2})$ e $n = (i, j - \frac{1}{2})$ na direção y ou (b) $f = (i + \frac{1}{2}, j)$ e $g = (i - \frac{1}{2}, j)$ na direção x	51
4.3	Estrutura de dados utilizada para representar a árvore arterial fornecida pelo CCO. A figura da esquerda representa a estrutura da rede de pontos obtidos da discretização espacial de tamanho Δx feita em cima da árvore arterial. A figura da direita representa a estrutura do grafo: tem-se uma lista encadeada dos nós, e cada nó possui uma lista com suas arestas. Desta forma, cada nó possui a informação de qual vizinho o AC está vindo e para qual(ais) vizinho(s) o contraste irá escoar.	55
4.4	Nó 1, do tipo regular, isto é, possui apenas dois vizinhos, 0 e 2, e as respectivas faces utilizadas no MVF, a e b	55
4.5	Nó 2, do tipo bifurcação, isto é, possui três vizinhos, 1, 3 e 4, e as respectivas faces utilizadas no MVF, a , b e c	56
4.6	Nó 3, do tipo terminal, isto é, possui somente um vizinho, o nó 2, e as respectivas faces utilizadas no MVF, a e b	56

5.1	Simulações efetuadas: (a) saudável, (b) isquêmica e (c) infarto. A Figura (d) mostra as regiões de interesse para a avaliação da intensidade do sinal do AC. Quando são simulados os cenários de isquemia e infarto, soma-se a concentração do AC nestas regiões de interesse, para cada instante de tempo. O círculo colorido que cerca o epicárdio representa os valores da condição de contorno da pressão para cada cenário. Este mesmo círculo tem um diâmetro de 4 cm.	61
5.2	Representação simplificada das regiões perfundidas pelas árvores oriundas das artérias coronarianas: LCX, LAD, e RCA. Também é indicada a posição dos músculos papilares no miocárdio. Adaptada de [6].	64
5.3	Simulações efetuadas: (a) saudável, (b) isquemia e (c) infarto. As Figuras (b) e (c) indicam o ponto onde se posicionou a estenose, isto é, a subárvore que teve seu fluxo reduzido. No caso de isquemia, o fluxo foi reduzido em vinte e cinco vezes ($\alpha = 25$). No caso de infarto, reduziu-se o fluxo em trinta vezes ($\alpha = 30$). O painel (d) mostra as regiões de interesse (remota e danosa) para a avaliação da intensidade do sinal do AC.	66
6.1	Campo de pressão dos cenários (a) saudável (b) isquêmico e (c) infarto (em kPa).	68
6.2	Imagens qualitativas da concentração C do AC no fim dos exames FP (50 segundos) e LE (600 segundos).	68
6.3	(a) Comparação entre a IS do AC durante o tempo observado em [3] e os resultados numéricos deste trabalho em alguma área isquêmica (amarelo) e outra área remota e saudável (preto). (b) As contribuições intravascular e extravascular da IS do AC na área isquêmica: concentrações total (preto), extravascular (vermelho) e intravascular (roxo) <i>vs.</i> tempo.	70
6.4	(a) IS do AC nos cenários remoto/saudável (vermelho) e infartado (preto). A curva amarela apresenta os dados clínicos extraídos de [7]. (b) Contribuição de ambos os espaços intravascular e extravascular na dinâmica do AC na região de infarto.	71
6.5	Árvore arterial fornecida pelo método CCO. São apresentados os perfis de (a) fluxo (ml/min); (b) comprimento dos segmentos; e (c) raio dos segmentos.	72

6.6	Imagens qualitativas da concentração C do AC no fim dos exames <i>first pass</i> (FP, 50 segundos) e <i>late-enhancement</i> (LE, 600 segundos).	73
7.1	Resultados de simulações computacionais relacionadas aos cenários de isquemia: o modelo acoplado com a parte de recirculação, e desconsiderando a recirculação. Os dados experimentais foram extraídos de [3].	75
7.2	Estudo da influência dos parâmetros na resposta do modelo contínuo de dois domínios: (a) λ - a fração do espaço extravascular que corresponde ao interstício; (b) P - a taxa de AC que vai do espaço intravascular para o extravascular; (c) Diferença de pressões entre epicárdio e endocárdio na região de infarto; (d) k_e - a taxa de AC direcionado do meio extravascular para o domínio venoso (um termo de decaimento). Ao se variar um parâmetro, todos os outros são fixados de acordo com a coluna de infarto na Tabela 5.2.	77
7.3	Estudo da influência dos parâmetros na resposta do modelo contínuo de três domínios no cenário de infarto: (a) λ - a fração do interstício na área infartada; (b) k_f - a taxa de troca de AC sendo direcionado do interstício para o sistema venoso; (c) λ_f - a fração do interstício que possui fibrose; (d) decaimento do AC da fibrose. Ao se variar um parâmetro, todos os outros são fixados de acordo com a coluna de infarto na Tabela 5.2.	79

Lista de Acrónimos

AC agente de contraste

CFL Courant-Friedrichs-Lewy

DAC doenças arteriais coronarianas

EDPs equações diferenciais parciais

FFR *fractional flow reserve*

FOU *first order upwind*

FP *first-pass*

IS intensidade do sinal

LE *late enhancement*

MVF método dos volumes finitos

PM perfusão do miocárdio

RDI regiões de interesse

RM ressonância magnética

TC tomografia computadorizada

TOPUS *third order polynomial upwind scheme*

1 Introdução

Doenças cardiovasculares têm uma relação próxima com pressão sanguínea alta, fumo, diabetes, sedentarismo, obesidade, colesterol alto, dieta pobre e excesso de álcool [8, 9]. Muitas destas condições podem afetar a perfusão do miocárdio (PM), que é o processo de distribuição de oxigênio e nutrientes para o tecido cardíaco. Dentre todas as lesões relacionadas a uma perfusão cardíaca comprometida que podem ocorrer no coração, uma que ocorre frequentemente é a obstrução de uma artéria coronária, ou estenose. Isto leva a problemas de perfusão, tais como as doenças arteriais coronarianas (DAC), também chamadas doenças isquêmicas do coração, ou simplesmente isquemias. Basicamente, a estenose reduz o fornecimento de oxigênio e nutrientes (falha de perfusão) na região do miocárdio que deveria ser irrigada pela artéria coronária em questão. Esta condição pode levar a casos mais severos, como um infarto, o qual pode provocar danos irreversíveis ao tecido cardíaco, incluindo a morte. Existem diversos exames utilizados para avaliar a perfusão do miocárdio na prática clínica. Dois amplamente utilizados são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). Ambos consistem na administração no paciente de um agente de contraste (AC), o qual, nas imagens geradas pelo protocolo escolhido, assume um contraste específico em regiões com deficiência na perfusão. A informação que pode ser inferida com as imagens adquiridas tem um papel fundamental no diagnóstico, conduta médica e prognóstico de isquemia e infarto. Nesta tese, apresentam-se novos modelos matemáticos para descrever a perfusão no miocárdio como é adquirida em exames de perfusão por ressonância magnética. Os resultados obtidos sugerem que os modelos são ferramentas úteis que podem dar suporte ao processo de quantificação não invasiva da perfusão do miocárdio. Na próxima seção, são apresentadas explicações mais detalhadas da PM e do exame de RM com contraste, o qual é o foco deste trabalho.

1.1 Revisão sobre o fenômeno biológico

Para que o coração tenha a força necessária para bombear sangue para todo o corpo, ele precisa de um fornecimento constante de oxigênio e nutrientes. Este processo pode ser

resumido como segue: o sangue entra no miocárdio pelas artérias coronarianas epicárdicas. Conforme mostrado na Figura 1.1, as artérias coronarianas se ramificam em artérias menores, as arteríolas. Estas, por sua vez, ramificam-se em vasos ainda menores. Este processo continua até os capilares, os quais são os menores vasos em termos de diâmetro. É neste nível onde o extravasamento de oxigênio e nutrientes do meio intra para o extravascular acontece. Depois disso, os capilares aumentam em tamanho e se tornam veias. O sangue venoso segue então na direção oposta ao sangue arterial e chega nas vênulas, e por fim nas veias coronarianas, estes últimos vasos deixam o epicárdio e se encaminham para os pulmões, onde serão filtrados. Estudos anteriores têm mostrado que a troca sangue-tecido no nível capilar reflete um fenômeno complexo. Por exemplo, em [10, 11], um modelo multidomínio que leva em conta o escoamento sanguíneo nos domínios capilar, endotelial, intersticial e de células parênquimas foi desenvolvido, o qual inclui a troca de fluido entre cada domínio.

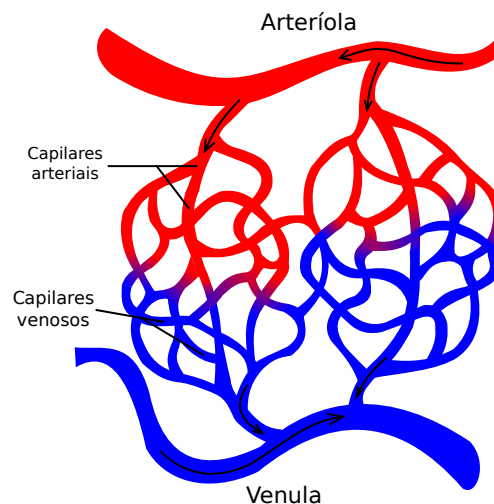


Figura 1.1: Esquema simplificado representando a relação entre artérias e veias, bem como a direção do escoamento sanguíneo. As artérias coronarianas ficam menores e se tornam arteríolas, as quais ficam menores novamente e se tornam capilares. Após o extravasamento de oxigênio e nutrientes, os capilares arteriais são chamados capilares venosos, os quais aumentam de tamanho, se tornam vênulas, e finalmente veias coronarianas. Adaptado de [1].

No propósito de avaliar a PM, vários exames podem ser utilizados. Um que fornece imagens com boa qualidade é a TC. No entanto, a TC utiliza como agente de contraste uma substância alergênica danosa [12, 13]. Outra opção é a RM com contraste [14], que consiste na administração no paciente de uma dose de Gadolínio com *diethylenetriaminepentacetate* (Gd-DTPA) que ajuda a identificar padrões no tecido do miocárdio. Existem também

diferentes tipos de protocolos de RM com contraste. Pode-se mencionar, por exemplo, o *first-pass* (FP) [15] e o *late enhancement* (LE) [16]. O FP usa a primeira passagem do AC no sistema circulatório para gerar as imagens, nas quais as regiões que estão bem perfundidas pelo AC adquirem um brilho característico, ao passo que regiões escuras indicam problemas na perfusão. Estes problemas podem ser relacionados por exemplo com regiões isquêmicas ou mesmo infartadas. O FP avalia o miocárdio por 50 segundos. Por outro lado, o LE permite a diferenciação entre uma região isquêmica (potencialmente ainda viável) e infartada. Este exame avalia o miocárdio por aproximadamente 10 minutos depois da administração do AC, e diferentemente do FP, a área infartada é aquela que fica mais clara. Portanto, ambos FP e LE podem ser usados como exames complementares de perfusão por RM com contraste.

Não obstante, a avaliação das imagens adquiridas pelos exames é um processo tedioso e sujeito a erros, realizado por médicos especializados. A fim de apoiar e melhorar este processo, diferentes ferramentas que visam uma avaliação mais quantitativa da perfusão do miocárdio estão em desenvolvimento. Em [17, 18, 19, 20], tal processo é estudado utilizando um *phantom* desenvolvido especificamente para simular exames de RM com contraste. Em [21], a quantificação do escoamento é aproximada calculando a inclinação máxima do sinal do miocárdio. Em [22, 23, 24], a quantificação é dada em termos de técnicas de deconvolução de sinal (deconvolução de Fermi). Além disso, diversos modelos matemáticos têm sido desenvolvidos com este objetivo. Em [25], é apresentado um modelo que captura perfis de pressão e velocidade do sangue em uma representação 3D do coração. Em [26], os autores realizaram simulações considerando regiões com baixa permeabilidade, mostrando o comportamento do AC em diferentes cenários. Em [27], no sentido de reproduzir a troca do AC entre os espaços intra e extravascular, os autores levaram em consideração uma formulação com dois domínios. Embora um progresso substancial tem sido alcançado, ainda existem melhorias a serem feitas.

Outro exame invasivo que avalia a perfusão indiretamente é o *Fractional Flow Reserve* (FFR) [28], o qual fornece dados relacionados à severidade de uma estenose coronariana. É importante mencionar que existem programas de computador que podem estimar o FFR através de uma combinação de modelos matemáticos e imagens obtidas através de exames de TC. Estes programas já estão disponíveis para uso clínico [29, 30, 31]. Vale ressaltar que a modelagem cardíaca é uma tarefa complexa, e os fenômenos estudados podem

englobar características em diversas escalas (nanométrica, micrométrica, milimétrica) e em diferentes áreas (eletrofisiológica, mecânica, celular e hemodinâmica) [32].

1.2 Etapas do trabalho

Na primeira fase deste trabalho, é proposta uma ferramenta que, como aquelas citadas na seção anterior, também usa modelos matemáticos baseados em equações diferenciais parciais (EDPs) e imagens, neste caso de exames de RM com contraste. O modelo simula o escoamento sanguíneo em uma camada do eixo curto do miocárdio. Simulações do modelo fornecem a dinâmica do AC no estágio inicial, conforme capturado pelo protocolo FP, e após alguns minutos da injeção inicial de AC, conforme capturado pelo protocolo LE. No intuito de descrever o escoamento sanguíneo do miocárdio, a abordagem de Darcy para fluido em meio poroso é utilizada, acoplada a equações de reação-difusão-advecção para avaliar a dinâmica do AC. Dados clínicos foram usados para ajustar os parâmetros do modelo [3, 7]. Algumas contribuições específicas desta etapa do trabalho são: 1) a simulação da dinâmica do AC em um domínio que representa o eixo curto do miocárdio; 2) o desenvolvimento e teste de uma formulação matemática que leva em consideração três domínios (intravascular, extravascular e fibrose); 3) um modelo que contém um circuito fechado de fluxo intravascular, o qual é necessário para reproduzir a recirculação do AC; 4) os parâmetros do modelo foram ajustados para reproduzir dados clínicos; e 5) análise da dinâmica do AC e sua quantificação para cenários de perfusão normal, isquemia endocárdica, e infarto do miocárdio.

Na segunda fase, ao contrário da primeira na qual o domínio intravascular é considerado como um meio contínuo, considera-se tal como discreto. Faz-se uso do método *Constrained Constructive Optimization* (CCO) [5, 33] para a construção da árvore arterial de uma porção do miocárdio, obtendo portanto um modelo discreto-contínuo acoplado. As mesmas análises feitas utilizando o modelo puramente contínuo foram feitas com o modelo acoplado, ou seja, são concebidos cenários de estudo da dinâmica do AC nos protocolos FP e LE. No entanto, uma vez que o método CCO (o qual será melhor detalhado no Capítulo 3) descreve o escoamento sanguíneo em termos de pressão e fluxo no meio intravascular, a abordagem de Darcy para fluido em meio poroso não se aplica. Desta forma, tem-se apenas equações de reação-difusão-advecção que descrevem a dinâmica do AC. Além disso,

todas as contribuições específicas do modelo puramente contínuo também são aplicadas aqui. Além daquelas cinco, acrescentam-se: 6) possibilidade de representar uma obstrução arterial de maneira mais fidedigna; e 7) análise do efeito desta estenose na dinâmica do AC no tecido.

Para simplificar, ao longo do texto o modelo desenvolvido na primeira fase do trabalho será chamado *modelo contínuo*, ao passo que aquele desenvolvido na segunda fase será chamado *modelo acoplado*.

1.3 Objetivos

Em resumo, esta tese tem como motivação:

- Quantificar a perfusão do tecido cardíaco;
- Correlacionar problemas anatômicos (estenose) e problemas funcionais (perfusão).

O objetivo geral é:

- Fornecer modelos matemáticos de perfusão cardíaca que contribuam para a quantificação de dados obtidos através de exames de ressonância magnética com contraste.

Como objetivos específicos, têm-se:

- Simular exames de perfusão por ressonância magnética com contraste em uma representação do eixo curto do miocárdio do ventrículo esquerdo.
- Associar anatomia e função utilizando dois modelos matemáticos;
- Avaliar estes dois modelos em três diferentes cenários: (1) saudável; (2) isquêmico e (3) infartado.

1.4 Publicações científicas

Os resultados aqui apresentados têm sido divulgados através das seguintes publicações:

- Artigos publicados em periódicos

- Alves, J. R.; Santos, R. W.; Novaes, G. M.; Queiroz, R. A. B.. Simulating the Perfusion of Contrast in Cardiac Transmural Wall. *IFMBE Proceedings*, v. 49, p. 837-840, 2015.
- Alves, J. R.; Santos R. W.; e Queiroz, R. A. B.. Simulation of cardiac perfusion by a contrast in the myocardium using a formulation of flow in porous media. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 295, p. 13-24, 2016.
- Alves, J. R.; Santos, R. W.; e Queiroz, R. A. B.. Comparing Myocardium Perfusion Data Acquired by a MRI-Phantom and a Mathematical Model. *IFMBE Proceeding*, v. 60, p. 308-311, 2017.
- Artigo aceito para publicação
 - Alves, J. R.; Queiroz, R. A. B.; Bär, M.; e Santos, R. W.. Simulation of the perfusion of contrast agent used in cardiac magnetic resonance: another step towards non-invasive cardiac perfusion quantification, *Frontiers in Physiology*.

Ao longo do período, foram apresentados os seguintes trabalhos em conferências:

- Simulação da perfusão cardíaca por contraste no miocárdio utilizando uma formulação de escoamento em meios porosos. *Nono Encontro Mineiro de Equações Diferenciais*. São João del-Rei - MG. 2015.
- Comparing myocardium perfusion data acquired by a MRI-Phantom and a mathematical model. *VII Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica*. Bucaramanga, Colômbia. 2016.
- Simulation of first-pass MRI perfusion by a contrast agent using a multi-domain formulation for flow in porous media. *3rd EMI International Conference*. Rio de Janeiro. 2017.

1.5 Organização da tese

O restante da tese está organizado da seguinte maneira:

- Capítulo 2: apresenta-se o modelo matemático contínuo multidomínio que descreve a circulação sanguínea e a dinâmica do agente de contraste;

- Capítulo 3: apresenta-se o método CCO, utilizado para construir os modelos de árvore arterial por onde o escoamento sanguíneo e do AC acontece. Mostra-se também o acoplamento do método discreto CCO para o domínio intravascular com o método contínuo para o domínio extravascular;
- Capítulo 4: descrevem-se os métodos utilizados para simular numericamente as características dos modelos matemáticos;
- Capítulo 5: explicitam-se os parâmetros, domínios de simulação e os cenários que foram estudados;
- Capítulo 6: mostram-se os resultados obtidos com as simulações;
- Capítulo 7: delineiam-se as discussões acerca dos resultados. É feito um estudo de sensibilidade dos parâmetros mais importantes, bem como são discutidas as limitações do modelo;
- Capítulo 8: Por fim, sumariza-se a conclusão da tese de doutorado.

2 Modelo contínuo

Neste trabalho, o escoamento sanguíneo no miocárdio é considerado como um escoamento monofásico em um meio poroso. Basicamente, um meio poroso é um sólido preenchido com espaços vazios, os quais estão conectados uns aos outros. A fração de espaços vazios no volume total da amostra, chamada de porosidade, é dada por

$$\phi = \frac{V_p}{V_t}, \quad (2.1)$$

onde V_p é o volume dos poros e V_t é o volume total da amostra. Como exemplos de meios porosos, pode-se mencionar as rochas de onde se extrai petróleo [34]. Em aquíferos também existe este tipo de formação, e a modelagem matemática utilizando meios porosos pode ser aplicada para estudar a contaminação destes aquíferos por compostos químicos. [35]. No intuito de melhor entender o complexo fenômeno que é a perfusão do miocárdio e, em particular, como as imagens de RM estão relacionadas com isquemias ou infartos, trabalhos anteriores consideraram a rede arterial do miocárdio como um meio poroso [10, 25, 26, 27, 36]. Conforme apresentado na Figura 1.1 a rede de vasos é discreta e envolve características topológicas não triviais. Portanto, muitas informações são perdidas quando se representa isto por um meio poroso contínuo. Todavia, conforme é apresentado ao longo desta tese, esta abordagem é capaz de fornecer compreensões úteis sobre o fenômeno da perfusão do miocárdio. Por exemplo, em [25], a equação de Darcy para escoamento em meio poroso foi utilizada para modelar o campo de pressões e a velocidade sanguínea na árvore intravascular que perfunde o miocárdio. Além disso, o mesmo trabalho propõe o uso de três diferentes compartimentos, cada um lidando com uma faixa de diâmetro da árvore vascular. Em adição a este estudo, em [26, 36], uma segunda equação foi proposta, esta sendo uma EDP de difusão-advectação utilizada para descrever a dinâmica do AC em cenários de tecidos saudável e doente. Para este propósito, uma pequena região no domínio foi ajustada com uma permeabilidade reduzida. Em [27], uma terceira equação foi adicionada para capturar a dinâmica do AC em dois diferentes domínios: intravascular e extravascular. Neste trabalho, apresenta-se um novo modelo matemático que é capaz de reproduzir três importantes cenários: perfusão em um tecido saudável, em uma região isquêmica, e em um infarto. Os dois últimos cenários podem acontecer devido a uma

reduzida diferença de pressões entre as superfícies do epicárdio e endocárdio, a qual pode ser causada por uma estenose em uma artéria coronariana. Comparado aos trabalhos anteriores acima mencionados [10, 25, 26, 27, 36], o novo modelo apresenta as seguintes melhorias:

- (I) Ele reproduz a recirculação do Gd-DTPA: a substância do AC é parcialmente escoada após o protocolo FP no miocárdio. Entretanto, como pode ser visto em [3, 37], o sangue com AC retorna em ciclos para perfundir o coração. A nova chegada desta onda de AC implica em um pequeno aumento da Intensidade do Sinal (IS), o qual é capturado pelo novo modelo aqui apresentado;
- (II) Aqui, o domínio considerado não é um simples retângulo como o utilizado anteriormente em [26] e [27]. Neste trabalho, utiliza-se um corte do eixo curto do ventrículo esquerdo. Portanto, os resultados das simulações são próximos das imagens adquiridas em um exame de RM;
- (III) O AC é confinado ao espaço intersticial (extracelular), já que se sabe que ele não entra nas células cardíacas (espaço intracelular);
- (IV) Quando o cenário de infarto é simulado, adiciona-se um termo de sorção nas equações para capturar como o AC é preso dentro da rede de fibrose presente nas cicatrizes (porção ferida do interstício).

A perfusão cardíaca acontece devido a contração cardíaca. Na Figura 2.1 mostra-se um exemplo (sem contraste) onde é possível observar o movimento do miocárdio. No entanto, para a RM com contraste, médicos utilizam um único estágio, normalmente o fim da diástole, e analisam a dinâmica do AC comparando estas imagens adquiridas em diferentes batidas do coração. Portanto, a sucessão de imagens de RM com contraste é analisada em uma sequência onde não se observa a contração do coração. É uma simplificação, porém serve bem para o propósito já que a maior parte da perfusão acontece durante a diástole [38]. Neste trabalho, utiliza-se a mesma hipótese e considera-se a dinâmica do AC em uma sequência de imagens onde não se observa a contração do coração. Assim, as variáveis de interesse são a pressão do miocárdio, o fluxo e a concentração do AC. O sangue é considerado um fluido incompressível, homogêneo e newtoniano. É importante também ressaltar aqui que considerou-se linear a relação entre a IS do AC e sua concentração [39].

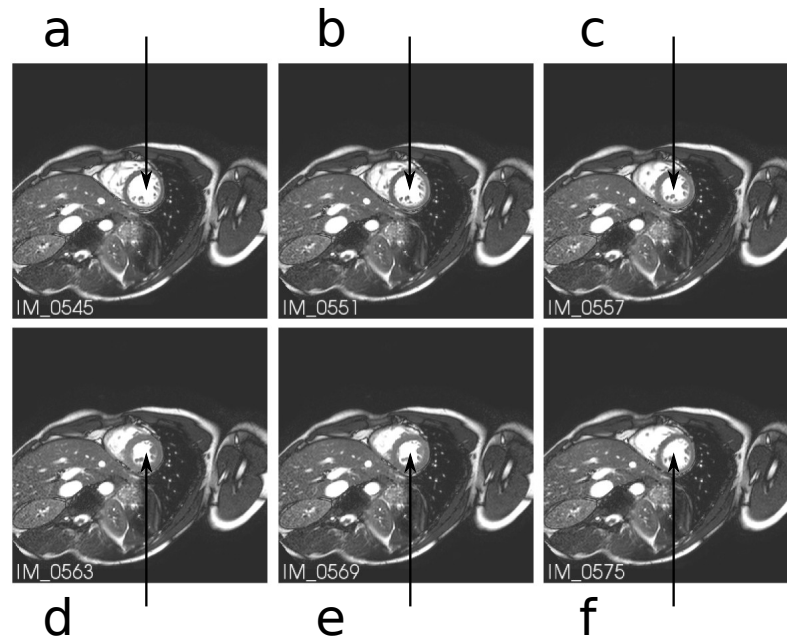


Figura 2.1: Sequência de imagens de RM exibindo o eixo curto do coração em diferentes fases do ciclo cardíaco (extraído de [2]). As setas apontam para a cavidade do ventrículo esquerdo (mais claro). A perfusão acontece no miocárdio, que é o anel circular (mais escuro) em torno da cavidade.

2.1 Modelo matemático

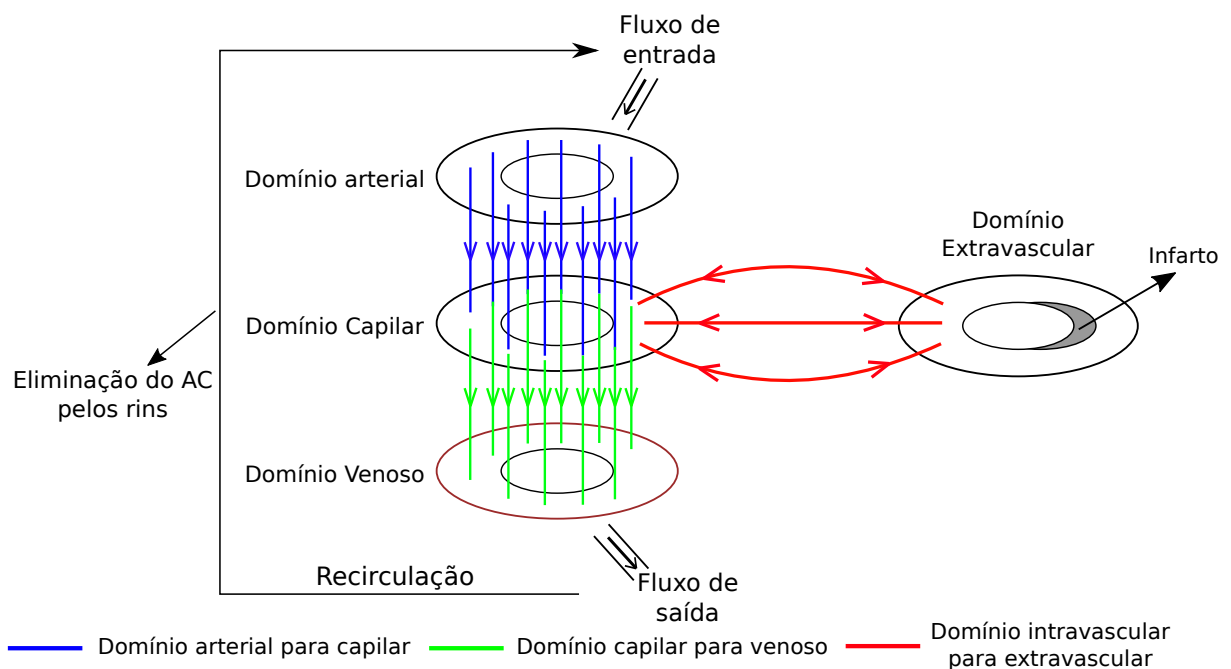


Figura 2.2: Representação do modelo contínuo multidomínio para a perfusão cardíaca do ventrículo esquerdo.

A Figura 2.2 ilustra a representação do modelo contínuo multidomínio para perfusão cardíaca do ventrículo esquerdo. Cada domínio é modelado por um meio poroso onde as

variáveis de interesse são pressão, fluxo e concentração do AC. No lado esquerdo da figura, tem-se os domínios que representam o escoamento intravascular no coração: domínio arterial (topo), domínio capilar (meio) e domínio venoso (base). No lado direito da figura, tem-se o domínio extravascular do coração, que é subdividido em espaço intersticial e rede de fibrose (área cinza associada a um infarto). Este modelo contínuo captura o fluxo entre domínios como parte de um circuito fechado. Há um fluxo de entrada através das artérias coronarianas na superfície epicárdica do domínio arterial. O sangue segue para o domínio capilar, onde há a troca de plasma e AC com o domínio extracelular. O fluxo continua do domínio capilar para o venoso, a partir de onde as veias coronarianas deixam o coração. Este fluxo de saída entra em um circuito de recirculação, o qual é uma simplificação dos processos das circulações pulmonar e sistêmica.

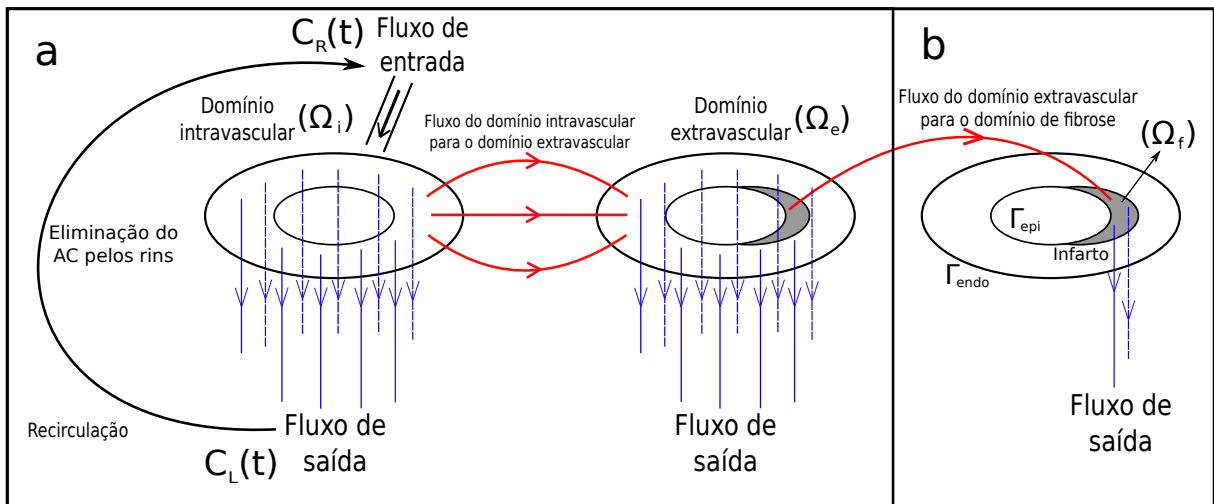


Figura 2.3: Modelo simplificado de dois domínios (a), utilizado para simular os casos saudável e de isquemia aguda; e o modelo de três domínios estendido para um domínio com fibrose (b), usado para simular uma região com infarto.

Este modelo contínuo pode ser posteriormente estendido ou simplificado, dependendo dos objetivos principais de um estudo em particular. Por exemplo, ele poderia ser usado para reproduzir a perfusão transmural e respectivos gradientes de pressão do subepicárdio para o subendocárdio no domínio arterial, bem como a perfusão contrária, isto é, do subendocárdio para o subepicárdio, no caso de um domínio venoso. Além disso, ajustar um tensor de permeabilidade anisotrópico apropriado do domínio vascular pode contribuir para a reprodução da direção preferencial de perfusão do sistema microvascular, o qual segue as orientações das fibras cardíacas. Nesta tese, adota-se uma versão simplificada da abordagem já descrita via multidomínio [10, 25, 26, 27, 36], combinando os domínios

arterial e capilar em um único domínio, o intravascular, bem como negligenciando o domínio venoso. Esta simplificação é apresentada na Figura 2.3a. Os resultados apresentados no Capítulo 6 demonstram que este modelo simplificado foi bem sucedido em reproduzir vários aspectos da dinâmica do AC na perfusão do miocárdio. Em particular, isso permitiu o estudo da influência que uma obstrução coronariana tem na distribuição de pressão e perfusão cardíaca, incluindo cenários de isquemia e infarto.

Para obter o gradiente de pressão transmural, condições de contorno são prescritas, as quais geram um gradiente de pressão e portanto um fluxo sanguíneo do epicárdio para o endocárdio. Esta parte do modelo é descrita a seguir:

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0 \quad \text{em} \quad \Omega_i, \quad (2.2)$$

$$\vec{v} = -\mathbf{K}\nabla p \quad \text{em} \quad \Omega_i, \quad (2.3)$$

onde \mathbf{K} é o tensor de permeabilidade; p é a pressão; \vec{v} é a velocidade de Darcy e Ω_i é o domínio intravascular. É importante ressaltar que o fluido sanguíneo foi considerado incompressível. As condições de contorno do tipo Dirichlet para a equação (2.2), escrita em termos da pressão, são dadas por:

$$p = p_o \quad \text{em} \quad \Gamma_{epi}, \quad (2.4)$$

$$p = p_i \quad \text{em} \quad \Gamma_{endo}, \quad (2.5)$$

onde Γ_{epi} e Γ_{endo} são os contornos epicárdico e endocárdico, respectivamente. É importante ressaltar aqui que adotou-se a hipótese $\nabla p_{extra} \ll \nabla p_{intra}$, isto é, o gradiente de pressão entre epicárdio e endocárdio no domínio extravascular é muito menor do que o gradiente de pressão no domínio intravascular. Desta forma, o modelo não leva em consideração p_{extra} (pressão extravascular) em suas equações, e por isso utilizou-se simplesmente $p_{intra} = p$.

Para a dinâmica do AC, considerou-se o escoamento com componentes advectivo ($\vec{v}C$) e difusivo ($-D\nabla C$) para o domínio intravascular (Ω_i) e componente puramente difusivo

para o domínio extravascular (Ω_e). Assim, o sistema é dado por

$$\frac{\partial(\phi C_i)}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{v} C_i - \phi \nabla \cdot (D_i \nabla C_i) + f = 0 \quad \text{em } \Omega_i, \quad (2.6)$$

$$\frac{\partial((1-\phi)\lambda C_e)}{\partial t} - (1-\phi)\lambda \nabla \cdot (D_e \nabla C_e) - f + (1-\phi)\lambda k_e C_e + g = 0 \quad \text{em } \Omega_e, \quad (2.7)$$

ϕ é a porosidade, isto é, a fração do domínio intravascular, e assim $1 - \phi$ é a fração do domínio extravascular. C_i é a concentração do AC no domínio intravascular (Ω_i), C_e é a concentração do AC no espaço intersticial (Ω_e). D_i e D_e são os coeficientes de difusão. $-k_e C_e$ descreve o fluxo do espaço intersticial para o sistema venoso. Como foi mencionado anteriormente, o espaço extravascular pode ser dividido nas porções intersticial (extracelular) e intracelular. Assume-se que o AC não entra nos miócitos. Assim, λ representa a fração do espaço extravascular ($1 - \phi$) correspondente ao interstício. A função f descreve a transferência entre os dois domínios e é dada por

$$f = \begin{cases} P(C_i - C_e), & \text{se } C_i > C_e \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases} \quad (2.8)$$

onde P é a permeabilidade endotelial. Sabe-se que este parâmetro varia para diferentes patologias [10], o que motiva seu estudo nas simulações descritas no Capítulo 7.

Conforme relatado anteriormente, no caso de um infarto crônico, cicatrizes podem se desenvolver pelo aumento da fibrose para repor miócitos mortos. Desta maneira, quando se empregam os dois protocolos da RM com contraste, duas diferentes situações podem ocorrer: no protocolo FP, por demorar aproximadamente 50 segundos, não há tempo hábil para que o AC atinja a região de fibrose. Assim sendo, neste exame, as imagens geradas pela RM indicarão uma cor escura na área lesionada, ao passo que as áreas restantes se encontrarão claras. Por outro lado, no protocolo LE, há tempo suficiente para o AC atingir a área. Além do mais, a lavagem do AC é atrasada, já que a rede de fibrose se comportará como uma armadilha para o AC. O fenômeno descrito de fluido, partículas ou substâncias grudando em uma “fase sólida”, é chamado de sorção. Portanto, a dinâmica

do AC na fibrose é dada por

$$\frac{\partial((1 - \phi)\lambda\lambda_f C_f)}{\partial t} + (1 - \phi)\lambda\lambda_f k_f C_f - g = 0, \quad \text{em } \Omega_f, \quad (2.9)$$

onde C_f é a concentração do AC no domínio da fibrose (Ω_f), $k_f C_f$ modela o fluxo da rede de fibrose para o sistema venoso e g descreve o fluxo de AC do interstício para a rede de fibrose. Este termo é não nulo apenas quando simula-se o cenário de infarto. Este termo é dado por

$$g = (1 - \phi)\lambda\lambda_f k_{ef} C_e, \quad (2.10)$$

onde k_{ef} é a taxa através da qual o AC vai do interstício para a fibrose e λ_f é a fração do interstício com fibrose. A Figura 2.3b indica uma pequena região no subendocárdio que foi escolhida para simular o cenário de infarto.

Para a condição do contorno externo (Γ_{epi}), um fluxo prescrito (condição de Robin: $vC - D\nabla C = vQ(t)$) é usado, onde $Q(t)$ é a seguinte função gaussiana transiente [27]:

$$Q(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{t - t_{peak}}{\sigma}\right)^2} + X(t, x, y), \quad (2.11)$$

onde σ^2 descreve a variância da infusão do AC, t_{peak} é a média da gaussiana que ajusta o valor temporal para o pico da intensidade do AC; $X(t, x, y)$ é um termo que deve ser adicionado para simular o comportamento cíclico do AC observado em experimentos dos protocolos FP e LE [3, 37]. Na Seção 2.2 são apresentados mais detalhes sobre este termo.

Condições de contorno de Neumann homogêneas foram usadas no contorno do endocárdio Γ_{endo} :

$$D_i \nabla C_i \cdot \vec{n} = 0 \quad \text{em } \Gamma_{endo}, \quad (2.12)$$

$$D_e \nabla C_e \cdot \vec{n} = 0 \quad \text{em } \Gamma_{endo}, \quad (2.13)$$

onde \vec{n} é o vetor normal. O mesmo tipo de condição de contorno é assumido no contorno do epicárdio Γ_{epi} na equação (2.7):

$$D_e \nabla C_e \cdot \vec{n} = 0 \quad \text{em } \Gamma_{epi}. \quad (2.14)$$

Como condições iniciais, têm-se:

$$C_i(x, 0) = C_{i_0}(x, y) \quad \text{em} \quad \Omega_i, \quad (2.15)$$

$$C_e(x, 0) = C_{e_0}(x, y) \quad \text{em} \quad \Omega_e. \quad (2.16)$$

onde $C_{i_0}(x, y)$ e $C_{e_0}(x, y)$ são funções.

2.2 Modelo 1D para simular o comportamento cíclico do AC

Conforme mencionado anteriormente, as imagens fornecidas por um exame de RM de perfusão com contraste capturam o comportamento cíclico que o AC apresenta (ver Figura 2.4). Em outras palavras, no primeiro momento em que ele perfunde o miocárdio, uma parte se aglutina no tecido, e a outra parte segue para o sistema venoso. Esta última porção desloca-se pelas outras partes do corpo acompanhando o fluxo sanguíneo, e no momento em que atinge os rins, uma parte é retida. Ao mesmo tempo em que isto acontece, a porção que estava fixada no meio extravascular desliga-se do tecido e segue também para as veias coronarianas. Isto causa uma redução da quantidade de AC no tecido, porém a fração remanescente que estava circulando pelo corpo retorna ao miocárdio, gerando um pequeno aumento na concentração. Todo este processo acontece sucessivamente até que todo o AC seja expelido do organismo.

A etapa do modelo apresentada nesta seção remete à representação da recirculação do AC pelo corpo. Para tal, adota-se uma simplificação unidimensional da fase de recirculação, isto é, o AC que sai do tecido é redirecionado para o domínio 1D, Ω_{out} , onde ele é transportado através da equação de reação-difusão-advecção

$$\frac{\partial C_{out}}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{v}_{out} C_{out} - \nabla \cdot (D_{out} \nabla C_{out}) + k C_{out} = 0 \quad \text{em} \quad \Omega_{out}. \quad (2.17)$$

onde C_{out} é a concentração, \vec{v}_{out} é a velocidade e D_{out} é o coeficiente de difusão do AC. Esta equação é análoga à (2.6), que simula a dinâmica do AC nos domínios intravascular e extravascular (sem o termo $+f$). O acoplamento com estes domínios do miocárdio é dado

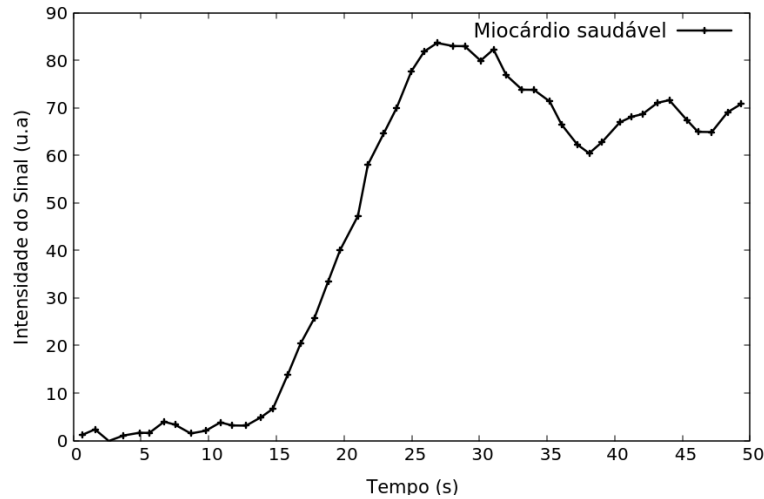


Figura 2.4: Intensidade do sinal do agente de contraste, em unidades arbitrárias (u.a) em uma região saudável do miocárdio em um exame de FP. Adaptada de [3].

pela condição de contorno $C_L(t)$, a qual retrata a quantidade de contraste no contorno esquerdo de Ω_{out} . A quantidade $C_L(t)$ é dada por

$$C_L(t) = \frac{\int_{\Omega_i} C_i d\Omega_i}{|\Omega_i|}, \quad (2.18)$$

onde $|\Omega_i|$ representa a área total do domínio intravascular do miocárdio. O valor de $C_L(t)$ dado pela equação (2.18) representa a média da quantidade de AC no meio intravascular. Ele é considerado como condição de Dirichlet no contorno esquerdo do domínio 1D, e representa o acoplamento com o AC que sai do miocárdio. O acoplamento com o AC que entra no miocárdio (através do meio intravascular) é retratado por $C_R(t)$, o qual corresponde ao AC que é obtido no contorno direito de Ω_{out} após o transporte. Essa quantidade é considerada como o termo de recirculação $X(t, x, y)$ na equação (2.11), isto é, $C_R(t)$ descreve o aumento da concentração do AC nas passagens subsequentes pelo miocárdio. A Figura 2.3a ilustra a conexão entre o domínio de recirculação com os domínios intravascular e extravascular.

Fisiologicamente, uma porção do contraste é eliminada na recirculação, especialmente pelos rins. Isto é modelado através do termo de decaimento kC_{out} . Este fenômeno explica a redução do AC nas passagens subsequentes no miocárdio. Embora a recirculação seja um fenômeno mais complexo e que envolve a dispersão do AC em todo o corpo em diferentes quantidades, este modelo 1D captura a eliminação do AC e seu comportamento cíclico em um exame de RM de perfusão, como é apresentado no Capítulo 6.

2.3 Modelo contínuo completo

Em resumo, o modelo contínuo é contemplado pelas seguintes equações:

Modelo de Darcy para a descrição dos perfis de velocidade e de pressão:

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0 \quad \text{em } \Omega_i,$$

$$\vec{v} = -\mathbf{K}\nabla p \quad \text{em } \Omega_i.$$

Condições de contorno do modelo de Darcy:

$$p = p_o \quad \text{em } \Gamma_{epi},$$

$$p = p_i \quad \text{em } \Gamma_{endo}.$$

Equação que descreve a dinâmica do AC no meio intravascular:

$$\frac{\partial(\phi C_i)}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{v} C_i - \phi \nabla \cdot (D_i \nabla C_i) + f = 0 \quad \text{em } \Omega_i,$$

Equação que descreve a dinâmica do AC no meio extravascular:

$$\frac{\partial((1 - \phi)\lambda C_e)}{\partial t} - (1 - \phi)\lambda \nabla \cdot (D_e \nabla C_e) - f + (1 - \phi)\lambda k_e C_e + g = 0 \quad \text{em } \Omega_e,$$

onde

$$f = \begin{cases} P(C_i - C_e), & \text{se } C_i > C_e \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

Equação que descreve a dinâmica do AC no meio fibrótico:

$$\frac{\partial((1 - \phi)\lambda \lambda_f C_f)}{\partial t} + (1 - \phi)\lambda \lambda_f k_f C_f - g = 0, \quad \text{em } \Omega_f,$$

onde

$$g = (1 - \phi)\lambda \lambda_f k_{ef} C_e.$$

Condições de contorno das equações que descrevem a dinâmica do contraste:

$$\vec{v}C_i - D_i\nabla C_i = \vec{v}Q(t), \text{ onde } Q(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{t-t_{peak}}{\sigma}\right)^2} + X(t, x, y),$$

$$D_i\nabla C_i \cdot \vec{n} = 0 \quad \text{em } \Gamma_{endo},$$

$$D_e\nabla C_e \cdot \vec{n} = 0 \quad \text{em } \Gamma_{endo},$$

$$D_e\nabla C_e \cdot \vec{n} = 0 \quad \text{em } \Gamma_{epi}.$$

Como condições iniciais, têm-se:

$$C_i(x, 0) = C_{i_0}(x, y) \quad \text{em } \Omega_i,$$

$$C_e(x, 0) = C_{e_0}(x, y) \quad \text{em } \Omega_e,$$

$$C_f(x, 0) = C_{f_0}(x, y) \quad \text{em } \Omega_f.$$

Modelo de recirculação:

$$\frac{\partial C_{out}}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{v}_{out}C_{out} - \nabla \cdot (D_{out}\nabla C_{out}) + kC_{out} = 0 \quad \text{em } \Omega_{out}.$$

Condição de contorno do modelo de recirculação:

$$C_L(t) = \frac{\int_{\Omega_i} C_i d\Omega_i}{|\Omega_i|}.$$

3 Modelo acoplado

Conforme foi dito anteriormente, o objetivo desta tese é gerar modelos que possam correlacionar uma estenose arterial com problemas na perfusão do tecido. Seguindo sob esta perspectiva, neste capítulo da tese acopla-se o modelo contínuo (que descreve o domínio extravascular) com um modelo geométrico detalhado da árvore arterial.

Um método de geração de árvores arteriais é muito importante para caracterizar estruturas geométricas de vasos até o nível pré-arteriolar. No entanto, o pequeno número de grandes vasos pode ser modelado, [33] usando dados anatômicos, mas o grande número de segmentos arteriais de tamanho pequeno torna a modelagem mais desafiadora. Esta falta de dados anatômicos é a principal motivação para desenvolvimento de métodos que possam automaticamente construir modelos para árvores arteriais. A representação adequada de arranjos de artérias é necessária para estudar o efeito de leitos periféricos na hemodinâmica do sistema arterial humano. De fato, isto é de grande importância caso pretenda-se desenvolver um modelo cardiovascular que possa prever corretamente o grau de estenose e o efeito de intervenções, conforme mencionado em [33].

Em suma, a geração automática de árvores arteriais pode ser obtida empregando algoritmos baseados em modelos fractais [40, 41] e otimizados [5, 42]. A escolha do CCO para isto se justifica pelo fato de gerar modelos capazes de reproduzir características morfométricas que são muito próximas daquelas encontradas em árvores arteriais coronarianas reais, tais como segmentos de raio [42] e a estatística de ramificação de ângulos [43], bem como, após realizada uma simulação, os perfis de pressão e fluxo [44]. Além disso, este método tem sido empregado com sucesso em estudos de hemodinâmica [45, 4]. A Figura 3.1 apresenta um exemplo de uma árvore arterial construída a partir do método CCO.

A Seção 3.1 descreve o modelo matemático do método, enquanto que a Seção 3.2 apresenta o algoritmo para a geração da árvore. Por fim, na Seção 3.3, detalha-se como foi realizado o acoplamento deste modelo discreto para o domínio intravascular, com o modelo contínuo para o domínio extravascular.

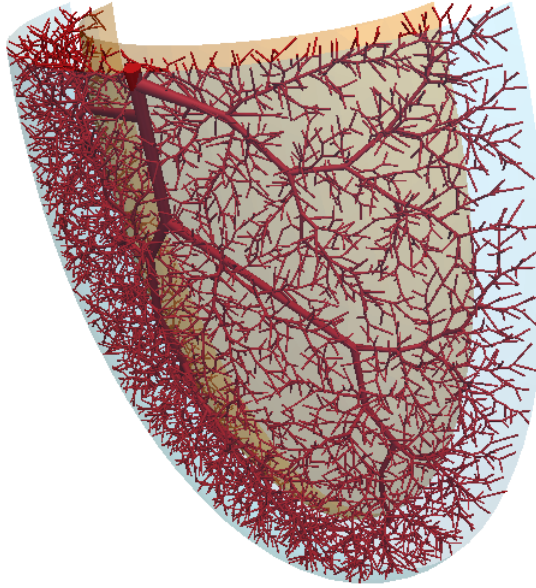


Figura 3.1: Exemplo de árvore arterial tridimensional estruturada através do método CCO. Extraído de [4].

3.1 Construção de modelos de árvores arteriais

A geração de modelos de árvores arteriais dentro da estrutura do CCO é baseada nas seguintes hipóteses:

- O princípio subjacente à construção da topologia das árvores circulatórias é o de minimização do seguinte funcional

$$T = \pi \sum_{j=1}^{N_{tot}} l_j r_j^2, \quad (3.1)$$

onde r_j é o raio do segmento j , l_j é o comprimento do segmento j , N_{tot} é o número de segmentos do modelo em crescimento. É importante ressaltar que trata-se de uma otimização geométrica;

- O domínio de perfusão é uma região bidimensional (região de perfusão) representado uma porção de tecido ou volume de perfusão modelando um órgão;
- A árvore arterial é representada como uma rede de ramificações binárias de tubos cilíndricos rígidos (segmentos), perfundida em condições de estado estacionário e escoamento laminar. Começando na artéria de alimentação (segmento raiz), a árvore passa por sucessivas bifurcações até o nível pré-arteriolar, onde ela é truncada na forma de segmentos terminais;

- A árvore arterial deve preencher o domínio de perfusão o mais uniformemente possível;
- O sangue é assumido como um fluido Newtoniano, incompressível e homogêneo e a resistência hidrodinâmica R_j de cada segmento j é dada pela lei de *Poiseuille* [46]

$$R_j = \frac{8\eta l_j}{\pi r_j^4}, \quad (3.2)$$

onde l_j e r_j denotam o comprimento e raio do segmento j e η é a viscosidade do sangue (constante). Dado R_j , a queda de pressão Δp_j ao longo do segmento j é então determinada pelo fluxo Q_j no segmento j por

$$\Delta p_j = R_j Q_j. \quad (3.3)$$

Além das hipóteses acima, características fisiológicas básicas de árvores arteriais reais são mapeadas em um conjunto de condições de contorno fisiológicas e restrições:

- As pressões p_{term} nos nós distais de segmentos terminais são iguais e consideradas como pressões de entrada na rede microcirculatória;
- Cada segmento terminal j entrega uma quantidade individual de fluxo de sangue $Q_{term,j}$ na microcirculação, ao passo que a pressão terminal p_{term} é constante;
- A queda de pressão total Δp da árvore é dada por

$$\Delta p = p_{perf} - p_{term}, \quad (3.4)$$

onde p_{perf} denota a pressão de perfusão;

- Nas bifurcações, os raios do segmento pai e dos segmentos filhos obedecem uma lei de potência (lei de bifurcação) [47] da forma

$$r_{pai}^\gamma = r_{esq}^\gamma + r_{dir}^\gamma, \quad (3.5)$$

com um expoente $\gamma > 0$ constante (expoente de bifurcação). Esta relação determina a redução dos raios dos segmentos nas bifurcações.

Todas as condições de contorno fisiológicas e restrições relacionadas à pressão, fluxos e lei de bifurcação, podem ser simultaneamente atendidas por um dimensionamento apropriado dos raios dos segmentos, independentemente das estruturas topológicas e geométricas particulares de uma dada árvore modelo.

3.2 Algoritmo para a geração da árvore

O algoritmo para a geração da árvore se inicia com um ponto terminal aleatoriamente colocado para a posição distal do primeiro segmento (o qual é ao mesmo tempo segmento raiz e terminal). O passo seguinte consiste em adicionar sucessivamente novos segmentos terminais, cada qual conectando um ponto escolhido aleatoriamente dentro do volume de perfusão a um dos segmentos existentes, portanto formando uma nova bifurcação em algum ponto ao longo do segmento.

Em seguida, um ponto x_{inovo} em coordenadas Cartesianas é sorteado aleatoriamente dentro da região de perfusão. Este ponto x_{inovo} é aceito como um candidato para uma nova posição terminal apenas se a distância de x_{inovo} para todos os segmentos gerados até então excede um limiar adaptativo d_{min} (critério de distância), isto é, diminui-se adequadamente d_{min} à medida que o número total de segmentos aumenta durante a geração da árvore. Uma vez que x_{inovo} tenha sido aceito como uma nova posição terminal, ele é conectado temporariamente no ponto médio de N_{con} segmentos vizinhos. Entretanto, adicionando um novo segmento terminal *inovo* em cada conexão temporária, isto é, gerando um novo segmento de bifurcação *ibif*, perturba-se a distribuição de fluxos dos segmentos, violando assim as condições de contorno relacionadas aos fluxos terminais $Q_{term,j}$. Sob esta perspectiva, a fim de se restabelecer os fluxos terminais corretos, a resistência hidrodinâmica da árvore deve ser ajustada. Conforme o comprimento dos segmentos, bem como as pressões terminal e de perfusão são fixas, isto só pode ser atingido através de um redimensionamento adequado dos raios dos segmentos do modelo (ver a Figura 3.2).

Uma vez que se assume que as pressões terminais são iguais, a divisão do fluxo no segmento de bifurcação *ibif* é dada por

$$\frac{Q_{icon}}{Q_{inovo}} = \frac{R_{inovo}}{R_{sub,icon}} = \frac{R_{inovo}^*/r_{inovo}^4}{R_{sub,icon}^*/r_{icon}^4}, \quad (3.6)$$

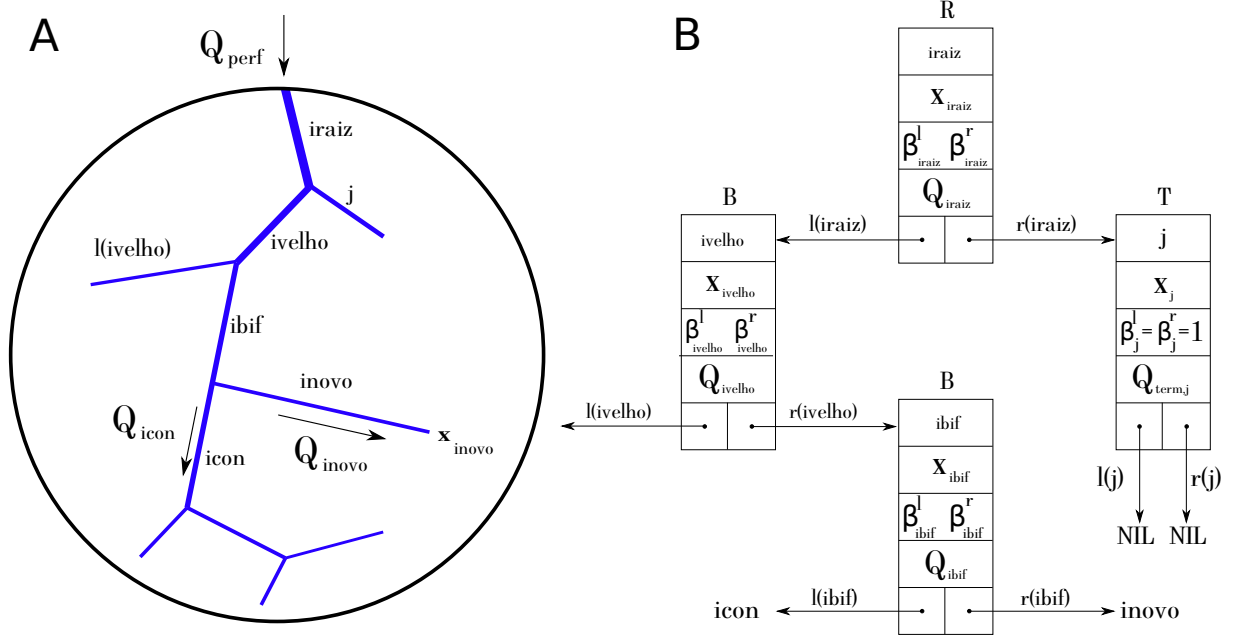


Figura 3.2: Representação da árvore arterial gerada pelo CCO. (a) adicionando um novo segmento terminal *inovo* a um segmento preexistente *icon* gera um novo segmento de bifurcação *ibif*; (b) estrutura de dados correspondente para a representação interna de árvores CCO. Em adição ao seu índice i e ponteiros esquerdo e direito ($l(i), r(i)$), cada nó i armazena as coordenadas do segmento x_i , razões de bifurcação esquerda e direita β_i^l e β_i^r , bem como o fluxo Q_i no segmento i . Os três tipos de segmento são indicados por R para o raiz, B para segmentos de bifurcação e T para os segmentos terminais. Adaptada de [5].

onde $R_{sub,icon}$ é a resistência hidrodinâmica do segmento *icon* incluindo suas subárvores direita e esquerda e R_{inovo} é a resistência do novo segmento terminal *inovo*; $R_{sub,icon}^* = R_{sub,icon} r_{icon}^4$ e $R_{inovo}^* = R_{inovo} r_{inovo}^4$ são resistências hidrodinâmicas reduzidas correspondentes. Esta fatoração é conveniente pois assume-se que $R_{sub,icon}^*$ é independente de r_{icon} , isto é, as razões de bifurcação β_j (ver abaixo) nas subárvores distais a *icon* permanece constante e não é afetada pela adição de *inovo*. Ao passo que R_{inovo}^* é simplesmente $8\eta l_{inovo}/\pi$, a resistência hidrodinâmica reduzida $R_{sub,icon}^*$ do segmento *icon* pode ser calculada percorrendo recursivamente as subárvores de *icon* em modo pós-ordem (isto é, primeiramente atravessando as subárvores esquerda, seguida das subárvores direita e finalmente chegando em *icon*) e aplicando a seguinte relação em cada nó j :

$$R_{sub,j}^* = \left(\frac{8\eta}{\pi} \right) l_j + \left[\frac{(r_{esq,j}/r_j)^4}{R_{esq,j}^*} + \frac{(r_{dir,j}/r_j)^4}{R_{dir,j}^*} \right]^{-1}, \quad (3.7)$$

onde $R_{esq,j}^*$ é a resistência reduzida e $r_{esq,j}$ é o raio de entrada da subárvore de segmento j . A equação (3.6) produz a razão entre os raios dos segmentos filhos do segmento de

bifurcação *ibif*

$$\frac{r_{icon}}{r_{inovo}} = \left(\frac{Q_{icon} R_{sub,icon}^*}{Q_{inew} R_{inovo}^*} \right)^{1/4}. \quad (3.8)$$

Utilizando a lei de bifurcação (equação (3.5)), obtém-se as “razões de bifurcação” com relação ao segmento *ibif*:

$$\beta_{ibif}^{icon} = \frac{r_{icon}}{r_{ibif}} = \left[1 + \left(\frac{r_{icon}}{r_{inovo}} \right)^{-\gamma} \right]^{-1/\gamma} \quad (3.9)$$

e

$$\beta_{ibif}^{inovo} = \frac{r_{inovo}}{r_{ibif}} = \left[1 + \left(\frac{r_{icon}}{r_{inovo}} \right)^{\gamma} \right]^{-1/\gamma}. \quad (3.10)$$

Estas duas últimas equações garantem que os fluxos se dividem corretamente entre a subárvore distal a *ibif* e o novo segmento terminal *inovo*. No caso de fluxos terminais iguais, a taxa de divisão do fluxo Q_{icon}/Q_{inovo} é obtida contando-se o número de segmentos terminais nas subárvores distais a *icon*; para fluxos terminais variáveis, somas ponderadas são usadas no lugar. Assim, as razões de bifurcação β_{ibif} são determinadas unicamente pelos fluxos terminais e pela geometria da árvore gerada até então. Entretanto, o novo segmento de bifurcação *ibif* agora deve acomodar o fluxo adicional através do novo segmento terminal *inovo*. Assim sendo, as respectivas razões de bifurcação r_{ibif}/r_{ivelho} e $r_{1(ivelho)}/r_{ivelho}$ devem ser recalculadas em termos das equações dadas acima. O mesmo argumento se mantém para todas as bifurcações proximais a *ibif*, logo a árvore deve ser percorrida até o segmento raiz, começando em *ibif*, para recalculas as razões de bifurcação correspondentes. Uma vez que apenas as razões dos respectivos raios são consideradas, não há necessidade de se armazenar seus valores absolutos toda vez que uma razão de bifurcação é ajustada. Se o valor absoluto r_j do raio do segmento j for solicitado, ele pode ser obtido através de

$$r_j = r_{iraiz} \prod_{k=j}^{iraiz} \beta_k, \quad (3.11)$$

onde β_k são as respectivas razões de bifurcação e o produto é estendido a todos os segmentos de bifurcação no caminho único do segmento j até o segmento raiz *iraiz*.

O raio do segmento raiz r_{iraiz} é dado por

$$r_{iraiz} = \left(\frac{R_{sub,iraiz}^*}{R_{sub,iraiz}} \right)^{1/4} = \left[R_{sub,iraiz}^* \frac{Q_{perf}}{(p_{perf} - p_{term})} \right]^{1/4}, \quad (3.12)$$

onde $R_{sub,irriz} = R$ denota a resistência hidrodinâmica da árvore como um todo.

Cada nova bifurcação nas posições de conexão temporárias $j = 1, \dots, N_{con}$ é geometricamente otimizada. Os resultados de cada uma dessas conexões temporárias relacionadas com a otimização (o valor da função objetivo no seu mínimo) e geometria (posição da bifurcação, verificação de restrição que pode ser imposta) são gravadas na linha j de uma tabela de vizinhanças estabelecida para x_{inovo} (tabela de avaliação de conexões, TAC) e a nova bifurcação é removida. Depois de ter testado todas as possíveis conexões na vizinhança de x_{inovo} , a TAC é percorrida e reduzida ao subconjunto TAC_r de todas as conexões admissíveis. A menos que TAC_r seja o conjunto vazio (caso no qual se repete o lançamento para a nova posição terminal), a conexão ótima (em termos da função custo) em TAC_r é adotada como permanente para a nova posição terminal x_{inovo} . O processo acima de adicionar sucessivamente novos segmentos terminais é repetido até que o número máximo pré-definido de segmentos terminais N_{term} seja atingido.

A otimização da posição de bifurcação é realizada avaliando a função custo em N pontos pertencentes a uma região triangular definida dentro do plano formados pelos segmentos da bifurcação [4, 48]. Cabe também mencionar que o critério de distância impede que um ponto *inovo* seja gerado perto de um segmento existente no modelo. Mais detalhes podem ser encontrados em [4, 48, 49].

A Figura 3.3 apresenta um fluxograma do método CCO.

3.3 Acoplamento dos modelos discreto e contínuo

No modelo contínuo, inicialmente se resolve o sistema de Darcy (equações (2.2) e (2.3)) para se obter os perfis de pressão e velocidade do meio intravascular. A velocidade é então utilizada na equação (2.6) de reação-difusão-advecção, a qual dita o comportamento do AC neste meio. Já no modelo acoplado, o método CCO descreve o fluxo volumétrico Q_j bem como o raio r_j de todo segmento j da árvore. Em outras palavras, cada segmento j é na verdade um domínio unidimensional com valores próprios de fluxo e raio. A velocidade v_j do segmento j é dada pela fórmula

$$v_j = \frac{Q_j}{\pi r_j^2}. \quad (3.13)$$

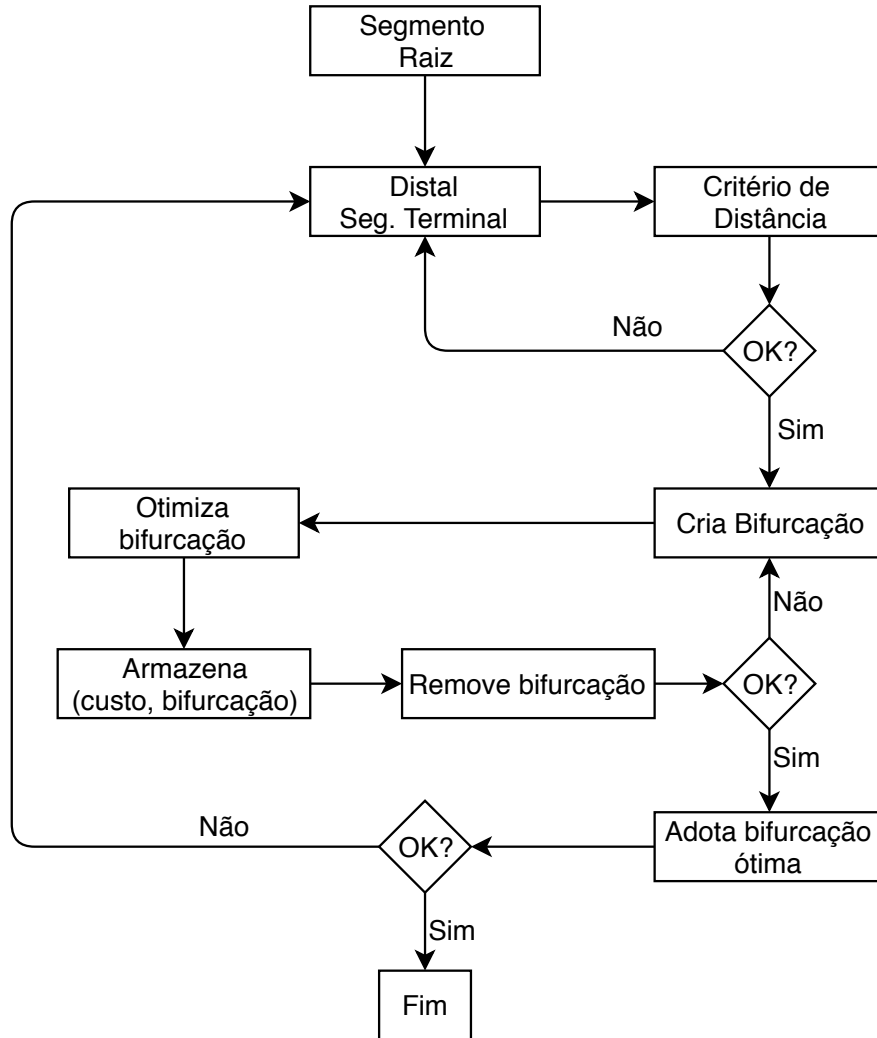


Figura 3.3: Fluxograma do algoritmo CCO.

Este campo de velocidades da árvore arterial é aplicado de maneira análoga ao modelo contínuo, na equação de reação-difusão-advecção

$$\frac{\partial C_j}{\partial t} + \nabla \cdot v_j C_a - \nabla \cdot (D_j \nabla C_j) + f_j = 0, \quad (3.14)$$

onde C_j é a concentração do AC no segmento j da árvore e D_j é o coeficiente de difusão. A equação do meio extravascular é idêntica à do modelo contínuo, equação (2.7), trocando-se apenas f por f_j . O fluxo do domínio intravascular para o extravascular é dado por

$$f_j = \begin{cases} P_j(C_j - C_e), & \text{se } C_j > C_e, \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases} \quad (3.15)$$

onde P_j é a permeabilidade endotelial. É importante ressaltar que no modelo contínuo a troca entre os meios intravascular e extravascular se dá ao longo de todo o domínio. Já no modelo discreto, esta troca acontece apenas nos pontos terminais da árvore. De maneira biunívoca, o ponto do tecido correspondente ao ponto terminal da árvore, recebe o AC respeitando a equação (3.15). A Figura 3.4 ilustra esta situação.

É importante ressaltar que o método CCO gera a estrutura vascular até o nível pré-arteriolar. A troca de oxigênio e nutrientes (perfusão), bem como a troca do AC em um exame de RM, do meio intravascular para o tecido, acontece nos capilares. Desta forma, o modelo acoplado é simplificado no sentido de considerar que a transição do AC acontece no nível pré-arteriolar. Os resultados apresentados nesta tese são preliminares porém ainda assim permitem uma análise importante sobre a relação entre problemas anatômicos (estenose) e funcionais (perfusão).

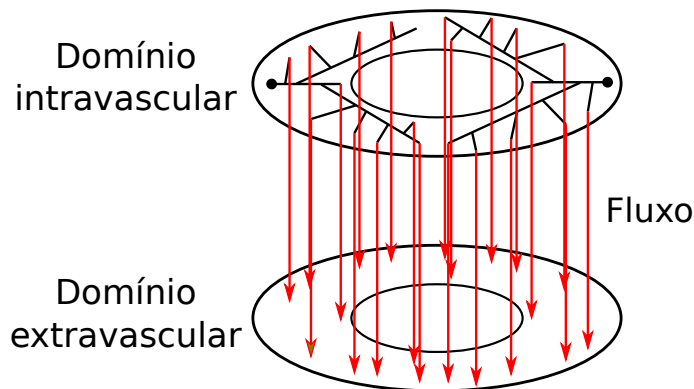


Figura 3.4: Ilustração da comunicação entre o domínio intravascular, construído utilizando o CCO, e o domínio extravascular, contínuo. A comunicação se dá nos segmentos terminais da árvore arterial. As demais etapas do modelo acoplado (comunicação entre domínio extravascular e de fibrose, fluxos de entrada e de saída e recirculação) decorrem do que foi descrito para o modelo contínuo no Capítulo 2.

Analogamente ao modelo contínuo, no caso de um infarto crônico, o AC se aglutina na rede de fibrose (fenômeno de sorção), e por isso o protocolo LE indica uma região mais clara nas imagens de RM. Assim sendo, novamente se fez uso de uma terceira equação para descrever o comportamento do AC neste cenário, a qual é idêntica à equação (2.9) do modelo contínuo. O termo g de troca entre os meios extravascular e de fibrose também é o mesmo dado pela equação (2.10). Por fim, no que se refere à recirculação do AC, diferentemente do modelo contínuo, no qual o termo $X(t, x, y)$ na equação (2.11) é incrementado em todos os pontos do contorno do epicárdio, no modelo discreto ele é acrescentado apenas nos segmentos raízes das árvores arteriais.

4 Métodos numéricos

Visando analisar numericamente o fenômeno descrito por modelos matemáticos, existem métodos que são utilizados para transformar equações diferenciais, naturalmente na forma contínua, em equações discretas. Dentre estes, pode-se citar o Método das Diferenças Finitas (MDF) [50], o Método dos Elementos Finitos (MEF) [25], o Método de Lattice-Boltzman (MLB) [51], o Método dos Elementos de Contorno (MEC) [52] e o Método dos Volumes Finitos (MVF) [53]. Este último é amplamente utilizado para tratar problemas em dinâmica de fluidos [54, 55, 56, 57, 58, 59], e é o método utilizado nesta tese para a resolução numérica do modelo. Além disso, conforme será descrito a seguir, a malha utilizada para se analisar os cenários de experimentação é regular e homogênea, o que simplifica a implementação computacional do método.

O nome MVF vem do fato de considerar-se um volume de controle em torno de cada ponto da malha. As integrais de volume em EDP's que possuem um termo de divergência são convertidos em integrais de superfície, usando o teorema da divergência. Estes termos são então avaliados como fluxos através da superfície de cada volume finito.

São criados pontos entre os nós da malha, os quais representam os valores das variáveis avaliadas nas faces do volume. A Figura 4.1 ilustra a situação tratada neste trabalho (em duas dimensões): o nó central é o ponto P de coordenadas (x_i, y_j) , e os pontos (x_{i+1}, y_j) , (x_{i-1}, y_j) e (x_i, y_{j+1}) e (x_i, y_{j-1}) são os vizinhos da direita, esquerda, de cima e de baixo do ponto P , respectivamente. Os pontos $(x_{i+\frac{1}{2}}, y_j)$, $(x_{i-\frac{1}{2}}, y_j)$, $(x_i, y_{j+\frac{1}{2}})$ e $(x_i, y_{j-\frac{1}{2}})$ representam as faces, respectivamente, da direita, esquerda, de cima e de baixo do volume de controle em torno do ponto P . A fim de simplificar a notação, os pontos das faces serão representados da seguinte forma: $(x_{i+\frac{1}{2}}, y_j) = i + \frac{1}{2}$, $(x_{i-\frac{1}{2}}, y_j) = i - \frac{1}{2}$, $(x_i, y_{j+\frac{1}{2}}) = j + \frac{1}{2}$ e $(x_i, y_{j-\frac{1}{2}}) = j - \frac{1}{2}$. O caso 1D, utilizado no problema da recirculação, restringe-se aos vizinhos x_{i+1} e x_{i-1} , e as faces $x_{i+\frac{1}{2}}$, $x_{i-\frac{1}{2}}$. A quantidade genérica A , avaliada, por exemplo, na face $(x_{i+\frac{1}{2}}, y_j)$, será representada por $A_{i+\frac{1}{2}}$. É importante também mencionar que as discretizações exibidas neste capítulo são utilizadas para se avaliar a variável no ponto (x_i, y_j) . Vale lembrar que o MVF também pode ser aplicado para três dimensões. No primeiro caso haveria fluxo apenas no sentido do eixo x e no outro fluxo no sentido dos eixos x , y e z .

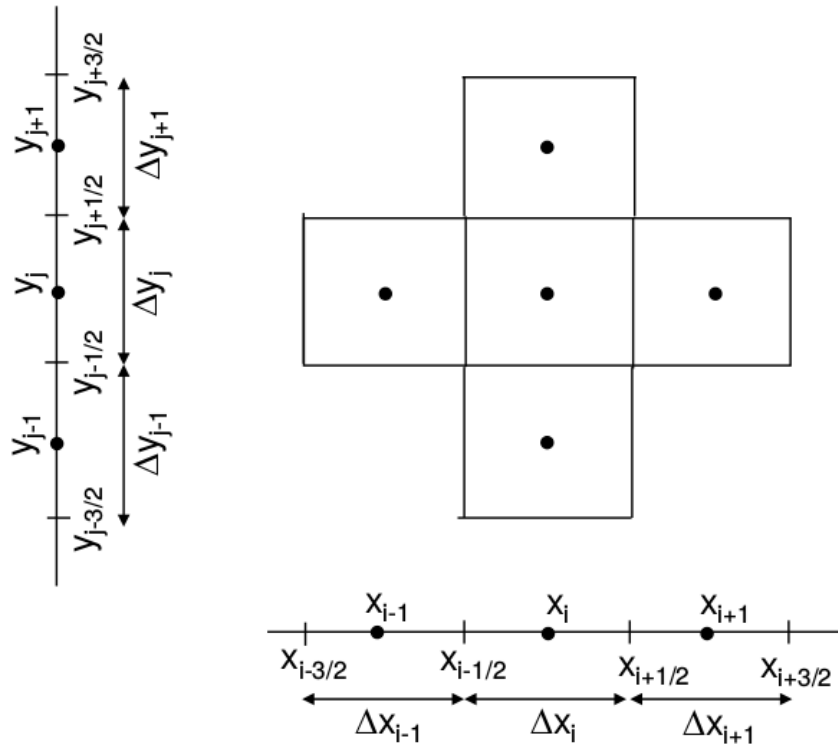


Figura 4.1: Representação das faces (células computacionais) do volume de controle centrado no ponto P e dos nós vizinhos a este ponto.

Abaixo são apresentados detalhes das discretizações dos modelos apresentados anteriormente. As Seções 4.1 e 4.2 tratam das discretizações acerca dos modelos contínuo e acoplado, respectivamente. Na Seção 4.3 são apresentados os algoritmos que sistematizam a simulação do transporte do AC.

4.1 Modelo contínuo

Nesta seção apresentam-se os métodos numéricos aplicados na parte do modelo de Darcy (Seção 4.1.1) e nas equações transientes da dinâmica do agente de contraste (Seção 4.1.2). O modelo da recirculação, por se tratar também de uma equação de reação-difusão-advecção, porém em uma dimensão, é discretizado de maneira mais simplificada. Desta forma, não serão mostrados detalhes desta parte do modelo.

4.1.1 Discretização do modelo de Darcy

Baseado nas ideias apresentadas no contexto de volumes finitos, nesta seção será feita uma expansão da Equação (2.2) seguida da aplicação dos operadores gradiente e divergente.

Tem-se então:

$$\nabla \cdot \mathbf{K}\nabla p = 0; \quad (4.1)$$

$$\nabla \cdot \begin{pmatrix} K_x & K_{xy} \\ K_{xy} & K_y \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial p}{\partial x} \\ \frac{\partial p}{\partial y} \end{pmatrix}^T = 0; \quad (4.2)$$

$$\nabla \cdot \left(K_x \frac{\partial p}{\partial x} + K_{xy} \frac{\partial p}{\partial y} \quad , \quad K_{xy} \frac{\partial p}{\partial x} + K_y \frac{\partial p}{\partial y} \right)^T = 0. \quad (4.3)$$

Aplicando o operador divergente, tem-se

$$\underbrace{\frac{\partial}{\partial x} \left(K_x \frac{\partial p}{\partial x} \right)}_i + \underbrace{\frac{\partial}{\partial x} \left(K_{xy} \frac{\partial p}{\partial y} \right)}_{ii} + \underbrace{\frac{\partial}{\partial y} \left(K_{xy} \frac{\partial p}{\partial x} \right)}_{iii} + \underbrace{\frac{\partial}{\partial y} \left(K_y \frac{\partial p}{\partial y} \right)}_{iv} = 0. \quad (4.4)$$

Integrando o termo (i) da equação (4.4), obtêm-se

$$\int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} \int_{i-\frac{1}{2}}^{i+\frac{1}{2}} \frac{\partial}{\partial x} \left(K_x \frac{\partial p}{\partial x} \right) dx dy = \int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} K_{x_{i+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{i+\frac{1}{2}} dy - \int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} K_{x_{i-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{i-\frac{1}{2}} dy.$$

Aproximando estas duas últimas integrais pela regra do ponto médio [60] resulta em

$$\int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} K_{x_{i+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{i+\frac{1}{2}} dy - \int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} K_{x_{i-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{i-\frac{1}{2}} dy = hK_{x_{i+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{i+\frac{1}{2}} - hK_{x_{i-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{i-\frac{1}{2}}, \quad (4.5)$$

onde h é o espaçamento da malha, o qual é considerado idêntico em ambas as direções x e y . Fazendo o mesmo para (ii), (iii) e (iv), obtêm-se, respectivamente:

$$\begin{aligned} \int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} \int_{i-\frac{1}{2}}^{i+\frac{1}{2}} \frac{\partial}{\partial x} \left(K_{xy} \frac{\partial p}{\partial y} \right) dx dy &= \int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} K_{xy_{i+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{i+\frac{1}{2}} dy - \int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} K_{xy_{i-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{i-\frac{1}{2}} dy \\ &= hK_{xy_{i+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{i+\frac{1}{2}} - hK_{xy_{i-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{i-\frac{1}{2}}, \end{aligned} \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned}
\int_{i-\frac{1}{2}}^{i+\frac{1}{2}} \int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} \frac{\partial}{\partial y} \left(K_{xy} \frac{\partial p}{\partial x} \right) dy dx &= \int_{i-\frac{1}{2}}^{i+\frac{1}{2}} K_{xy_{j+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{j+\frac{1}{2}} dx - \int_{i-\frac{1}{2}}^{i+\frac{1}{2}} K_{xy_{j-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{j-\frac{1}{2}} dx \\
&= hK_{xy_{j+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{j+\frac{1}{2}} - hK_{xy_{j-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{j-\frac{1}{2}},
\end{aligned} \tag{4.7}$$

$$\begin{aligned}
\int_{i-\frac{1}{2}}^{i+\frac{1}{2}} \int_{j-\frac{1}{2}}^{j+\frac{1}{2}} \frac{\partial}{\partial y} \left(K_y \frac{\partial p}{\partial y} \right) dy dx &= \int_{i-\frac{1}{2}}^{i+\frac{1}{2}} K_{y_{j+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{j+\frac{1}{2}} dx - \int_{i-\frac{1}{2}}^{i+\frac{1}{2}} K_{y_{j-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{j-\frac{1}{2}} dx \\
&= hK_{y_{j+\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{j+\frac{1}{2}} - hK_{y_{j-\frac{1}{2}}} \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{j-\frac{1}{2}}.
\end{aligned} \tag{4.8}$$

A aproximação das derivadas da pressão nas faces dos volumes é dada por:

$$\left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{i+\frac{1}{2}} = \frac{p_{i+1,j} - p_{i,j}}{h}, \quad \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{i-\frac{1}{2}} = \frac{p_{i,j} - p_{i-1,j}}{h}, \tag{4.9}$$

$$\left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{j+\frac{1}{2}} = \frac{p_{i,j+1} - p_{i,j}}{h}, \quad \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{j-\frac{1}{2}} = \frac{p_{i,j} - p_{i,j-1}}{h}, \tag{4.10}$$

$$\left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{j+\frac{1}{2}} = \frac{p_{i+1,j+1} - p_{i-1,j+1} + p_{i+1,j} - p_{i-1,j}}{4h}, \quad \left[\frac{\partial p}{\partial x} \right]_{j-\frac{1}{2}} = \frac{p_{i+1,j} - p_{i-1,j} + p_{i+1,j-1} - p_{i-1,j-1}}{4h}, \tag{4.11}$$

$$\left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{i+\frac{1}{2}} = \frac{p_{i+1,j+1} - p_{i+1,j-1} + p_{i,j+1} - p_{i,j-1}}{4h}, \quad \left[\frac{\partial p}{\partial y} \right]_{i-\frac{1}{2}} = \frac{p_{i,j+1} - p_{i,j-1} + p_{i-1,j+1} - p_{i-1,j-1}}{4h}. \tag{4.12}$$

Nestas quatro últimas equações, para aproximar estes termos nas faces, utiliza-se a média aritmética da aproximação de segunda ordem entre os nós vizinhos. Por exemplo, o termo

$\left[\frac{\partial p}{\partial x}\right]_{j+\frac{1}{2}}$ é aproximado da forma

$$\left[\frac{\partial p}{\partial x}\right]_{j+\frac{1}{2}} = \frac{\frac{p_{i+1,j+1} - p_{i-1,j+1}}{2h} + \frac{p_{i+1,j} - p_{i-1,j}}{2h}}{2}.$$

A aproximação das permeabilidades nas faces do volume é feita utilizando a média harmônica entre as permeabilidades de nós vizinhos:

$$\begin{aligned} K_{x_{i+\frac{1}{2},j}} &= 2 \frac{K_{x_{i+1,j}} K_{x_{i,j}}}{K_{x_{i+1,j}} + K_{x_{i,j}}}, \\ K_{x_{i-\frac{1}{2},j}} &= 2 \frac{K_{x_{i,j}} K_{x_{i-1,j}}}{K_{x_{i,j}} + K_{x_{i-1,j}}}, \\ K_{y_{i,j+\frac{1}{2}}} &= 2 \frac{K_{y_{i,j+1}} K_{y_{i,j}}}{K_{y_{i,j+1}} + K_{y_{i,j}}}, \\ K_{y_{i,j-\frac{1}{2}}} &= 2 \frac{K_{y_{i,j-1}} K_{y_{i,j}}}{K_{y_{i,j-1}} + K_{y_{i,j}}}, \\ K_{xy_{i+\frac{1}{2},j}} &= 2 \frac{K_{xy_{i+1,j}} K_{xy_{i,j}}}{K_{xy_{i+1,j}} + K_{xy_{i,j}}}, \\ K_{xy_{i-\frac{1}{2},j}} &= 2 \frac{K_{xy_{i,j}} K_{xy_{i-1,j}}}{K_{xy_{i,j}} + K_{xy_{i-1,j}}}, \\ K_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}} &= 2 \frac{K_{xy_{i,j+1}} K_{xy_{i,j}}}{K_{xy_{i,j+1}} + K_{xy_{i,j}}}, \\ K_{xy_{i,j-\frac{1}{2}}} &= 2 \frac{K_{xy_{i,j-1}} K_{xy_{i,j}}}{K_{xy_{i,j-1}} + K_{xy_{i,j}}}. \end{aligned} \tag{4.13}$$

Substituindo (4.9), (4.10), (4.11), (4.12) e (4.13) na equação (4.4) e explicitando $p_{i,j}$, obtém-se

$$\begin{aligned}
p_{i,j}^{k+1} &= [(4K_{x_{i+\frac{1}{2},j}}^k + K_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}}^k - K_{xy_{i,j-\frac{1}{2}}}^k)p_{i+1,j}^k \\
&+ (4K_{x_{i-\frac{1}{2},j}}^k - K_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}}^k + K_{xy_{i,j-\frac{1}{2}}}^k)p_{i-1,j}^k \\
&+ (4K_{y_{i,j+\frac{1}{2}}}^k + K_{xy_{i+\frac{1}{2},j}}^k - K_{xy_{i-\frac{1}{2},j}}^k)p_{i,j+1}^k \\
&+ (4K_{y_{i,j-\frac{1}{2}}}^k - K_{xy_{i+\frac{1}{2},j}}^k + K_{xy_{i-\frac{1}{2},j}}^k)p_{i,j-1}^k \\
&+ (K_{xy_{i+\frac{1}{2},j}}^k + K_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}}^k)p_{i+1,j+1}^k \\
&+ (K_{xy_{i-\frac{1}{2},j}}^k + K_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}}^k)p_{i-1,j-1}^k \\
&- (K_{xy_{i+\frac{1}{2},j}}^k + K_{xy_{i,j-\frac{1}{2}}}^k)p_{i+1,j-1}^k \\
&- (K_{xy_{i-\frac{1}{2},j}}^k + K_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}}^k)p_{i-1,j+1}^k] \\
&/ 4(K_{x_{i+\frac{1}{2},j}}^k + K_{x_{i-\frac{1}{2},j}}^k + K_{x_{i,j+\frac{1}{2}}}^k + K_{x_{i,j-\frac{1}{2}}}^k),
\end{aligned} \tag{4.14}$$

Tem-se uma equação deste tipo para cada nó da malha, o que resulta em um sistema linear. Este sistema foi resolvido através do método iterativo de Jacobi [61], com o critério de parada $\|p_{i,j}^{k+1} - p_{i,j}^k\|_\infty < \epsilon$, onde $\epsilon = 10^{-8}$. O índice $k + 1$ indica a iteração do método de Jacobi na qual os valores da pressão estão sendo calculados e k a iteração anterior.

Uma vez conhecendo o campo de pressão, ele é utilizado na equação (2.3) para obter a velocidade. Novamente, utilizando o método MVF para a discretização desta equação, obtêm-se as seguintes expressões para cada face do volume de controle:

$$\begin{aligned}
v_{i+\frac{1}{2},j} &= -K_{x_{i+\frac{1}{2},j}} \left(\frac{p_{i+1,j} - p_{i,j}}{h} \right) - K_{xy_{i+\frac{1}{2},j}} \left(\frac{p_{i,j+1} + p_{i+1,j+1} - p_{i,j-1} - p_{i+1,j-1}}{4h} \right), \\
v_{i-\frac{1}{2},j} &= -K_{x_{i-\frac{1}{2},j}} \left(\frac{p_{i,j} - p_{i-1,j}}{h} \right) - K_{xy_{i-\frac{1}{2},j}} \left(\frac{p_{i-1,j+1} + p_{i,j+1} - p_{i-1,j-1} - p_{i,j-1}}{4h} \right), \\
v_{i,j+\frac{1}{2}} &= -K_{x_{i,j+\frac{1}{2}}} \left(\frac{p_{i,j+1} - p_{i,j}}{h} \right) - K_{xy_{i+\frac{1}{2},j}} \left(\frac{p_{i+1,j+1} + p_{i+1,j} - p_{i-1,j+1} + p_{i-1,j}}{4h} \right), \\
v_{i,j-\frac{1}{2}} &= -K_{x_{i,j-\frac{1}{2}}} \left(\frac{p_{i,j} - p_{i,j-1}}{h} \right) - K_{xy_{i+\frac{1}{2},j}} \left(\frac{p_{i+1,j} + p_{i+1,j-1} - p_{i-1,j} + p_{i-1,j-1}}{4h} \right).
\end{aligned} \tag{4.15}$$

A velocidade é usada no segundo termo da Equação (2.7), cuja discretização é detalhada na seção seguinte.

4.1.2 Discretização do modelo da dinâmica do contraste

Recordando as equações do escoamento monofásico em meios porosos (equações (2.7) e (2.9)), tem-se:

$$\underbrace{\frac{\partial(\phi C_i)}{\partial t}}_i - \underbrace{\phi \nabla \cdot (D_i \nabla C_i)}_{ii} + \underbrace{f}_{iii} + \underbrace{\nabla \cdot \vec{v} C_i}_{iv} = 0 \quad \text{em } \Omega, \quad (4.16)$$

$$\underbrace{\frac{\partial((1-\phi)\lambda C_e)}{\partial t}}_i - \underbrace{(1-\phi)\lambda \nabla \cdot (D_e \nabla C_e)}_{ii} - \underbrace{f}_{iii} + \underbrace{(1-\phi)\lambda k C_e}_v - \underbrace{g}_{vi} = 0 \quad \text{em } \Omega, \quad (4.17)$$

$$\underbrace{\frac{\partial((1-\phi)\lambda \lambda_f C_f)}{\partial t}}_i + \underbrace{(1-\phi)\lambda \lambda_f k_f C_f}_v + \underbrace{g}_{vi} = 0, \quad \text{em } \Omega. \quad (4.18)$$

Os termos com a mesma identificação (i , ii , iii , iv , v ou vi) das três equações são análogos. Portanto, é mostrada aqui apenas a discretização da equação genérica:

$$\underbrace{\frac{\partial(\alpha C)}{\partial t}}_i - \underbrace{\nabla \cdot (D \nabla C)}_{ii} + \underbrace{f}_{iii} + \underbrace{\gamma C}_{iv} + \underbrace{g}_v + \underbrace{\nabla \cdot \vec{v} C}_{vi} = 0, \quad (4.19)$$

Todas as partes desta equação serão estudadas de maneira individual. Após o tratamento, elas serão então agrupadas novamente.

Aplicando o método de Euler explícito no termo (i), e considerando α constante, chega-se em

$$\frac{\partial(\alpha C)}{\partial t} \approx \alpha \frac{(C_{i,j}^{t+1} - C_{i,j}^t)}{\Delta t}. \quad (4.20)$$

Por se utilizar de um método explícito, a convergência e a estabilidade da solução devem atender a condição de CFL (Courant-Friedrichs-Lewy) para a equação de advecção-difusão [62]:

$$\Delta t \leq \frac{2h^2}{4D + v_{max}h} \quad (4.21)$$

onde Δt é o passo de tempo, D é o coeficiente de difusão e h é o intervalo espacial da malha (tanto no sentido do eixo x quanto no sentido do eixo y), v_{max} é a velocidade máxima obtida em todo o domínio.

Aplicando o MVF no termo (ii) (difusivo), tem-se:

$$\begin{aligned}
dif_{i,j} &= [(4D_{x_{i+\frac{1}{2},j}} + D_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}} - D_{xy_{i,j-\frac{1}{2}}})C_{i+1,j} \\
&+ (4D_{x_{i-\frac{1}{2},j}} - D_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}} + D_{xy_{i,j-\frac{1}{2}}})C_{i-1,j} \\
&+ (4D_{y_{i,j+\frac{1}{2}}} + D_{xy_{i+\frac{1}{2},j}} - D_{xy_{i-\frac{1}{2},j}})C_{i,j+1} \\
&+ (4D_{y_{i,j-\frac{1}{2}}} - D_{xy_{i+\frac{1}{2},j}} + D_{xy_{i-\frac{1}{2},j}})C_{i,j-1} \\
&+ (D_{xy_{i+\frac{1}{2},j}} + D_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}})C_{i+1,j+1} \\
&+ (D_{xy_{i-\frac{1}{2},j}} + D_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}})C_{i-1,j-1} \\
&- (D_{xy_{i+\frac{1}{2},j}} + D_{xy_{i,j-\frac{1}{2}}})C_{i+1,j-1} \\
&- (D_{xy_{i-\frac{1}{2},j}} + D_{xy_{i,j+\frac{1}{2}}})C_{i-1,j+1} \\
&- 4(D_{x_{i+\frac{1}{2},j}} + D_{x_{i-\frac{1}{2},j}} + D_{x_{i,j+\frac{1}{2}}} + D_{x_{i,j-\frac{1}{2}}})C_{i,j}] / h^2,
\end{aligned} \tag{4.22}$$

onde as difusões nas faces são dadas pela média harmônica das difusões entre nós vizinhos:

$$\begin{aligned}
Dx_{i+\frac{1}{2},j} &= 2 \frac{Dx_{i+1,j} Dx_{i,j}}{Dx_{i+1,j} + Dx_{i,j}}, \\
Dx_{i-\frac{1}{2},j} &= 2 \frac{Dx_{i,j} Dx_{i-1,j}}{Dx_{i,j} + Dx_{i-1,j}}, \\
Dy_{i,j+\frac{1}{2}} &= 2 \frac{Dy_{i,j+1} Dy_{i,j}}{Dy_{i,j+1} + Dy_{i,j}}, \\
Dy_{i,j-\frac{1}{2}} &= 2 \frac{Dy_{i,j-1} Dy_{i,j}}{Dy_{i,j-1} + Dy_{i,j}}, \\
Dxy_{i+\frac{1}{2},j} &= 2 \frac{Dxy_{i+1,j} Dxy_{i,j}}{Dxy_{i+1,j} + Dxy_{i,j}}, \\
Dxy_{i-\frac{1}{2},j} &= 2 \frac{Dxy_{i,j} Dxy_{i-1,j}}{Dxy_{i,j} + Dxy_{i-1,j}}, \\
Dxy_{i,j+\frac{1}{2}} &= 2 \frac{Dxy_{i,j+1} Dxy_{i,j}}{Dxy_{i,j+1} + Dxy_{i,j}}, \\
Dxy_{i,j-\frac{1}{2}} &= 2 \frac{Dxy_{i,j-1} Dxy_{i,j}}{Dxy_{i,j-1} + Dxy_{i,j}}.
\end{aligned} \tag{4.23}$$

Os termos (iii) (troca), (iv) (decaimento da substância de contraste) e (v) (troca do tecido para a fibrose) são aproximados, respectivamente, por

$$f = P(C_{i,j} - C_{e_{i,j}}), \tag{4.24}$$

$$\gamma C = \gamma C_{i,j}, \quad (4.25)$$

$$g = (1 - \phi) \lambda \lambda_f k_{ef} C_{e_{i,j}}. \quad (4.26)$$

Seja o termo (vi) convectivo da equação de transporte (4.19):

$$\text{conv}_{i,j} = \nabla \cdot \vec{v}C \Big|_P = \frac{\partial(uC)}{\partial x} \Big|_P + \frac{\partial(vC)}{\partial y} \Big|_P, \quad (4.27)$$

em que $\vec{v} = (u, v)$ é a velocidade de convecção e C é a variável convectada. O ponto P em (4.27) representa a posição em que o termo convectivo é avaliado. Por exemplo, a Figura 4.2 mostra esse ponto $P = (i, j)$ de avaliação, e as faces computacionais f, g, m e n das células computacionais. As derivadas do lado direito da equação (4.27) são aproximadas

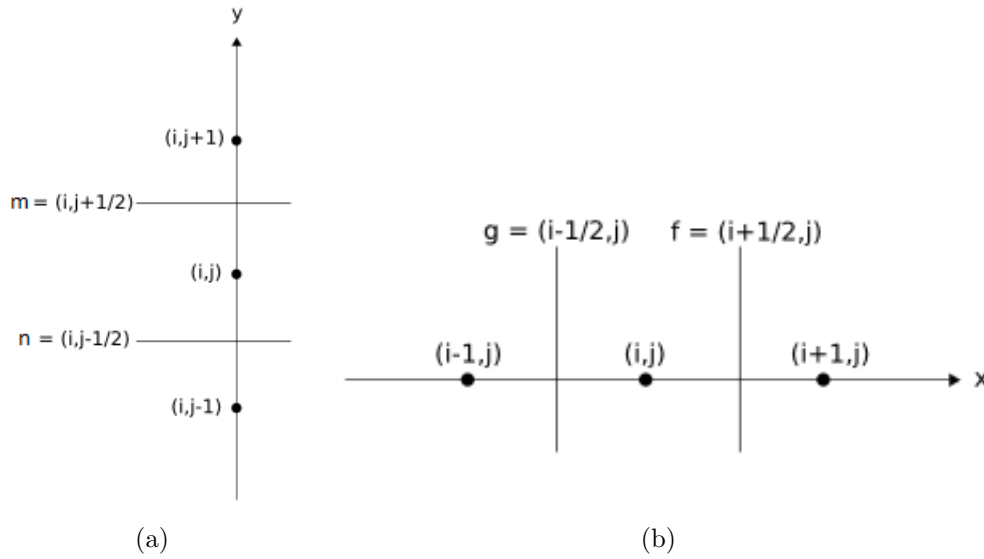


Figura 4.2: Célula computacional mostrando o ponto $P = (i, j)$ de discretização dos termos convectivos, seus vizinhos, as faces envolvidas (a) $m = (i, j + \frac{1}{2})$ e $n = (i, j - \frac{1}{2})$ na direção y ou (b) $f = (i + \frac{1}{2}, j)$ e $g = (i - \frac{1}{2}, j)$ na direção x .

no ponto P por

$$\frac{\partial uC}{\partial x} \Big|_P = \frac{(uC) \Big|_f - (uC) \Big|_g}{h} = \frac{u_f C_f - u_g C_g}{h}, \quad (4.28)$$

$$\frac{\partial vC}{\partial y} \Big|_P = \frac{(vC) \Big|_m - (vC) \Big|_n}{h} = \frac{v_m C_m - v_n C_n}{h}, \quad (4.29)$$

onde h é o espaçamento da malha, o mesmo para as direções x e y .

Levando em conta a representação da célula computacional da Figura 4.2, tem-se que a equação (4.28) é estimada por

$$\left. \frac{\partial uC}{\partial x} \right|_{(i,j)} = \frac{(u_f C_{i+\frac{1}{2},j} - u_g C_{i-\frac{1}{2},j})}{h}, \quad (4.30)$$

em que u_f e u_g são aproximadas, respectivamente, utilizando-se as médias harmônicas

$$\begin{aligned} u_f &= u_{i+\frac{1}{2},j} = -K \frac{(p_{i+1,j} - p_{i,j})}{h}, \\ u_g &= u_{i-\frac{1}{2},j} = -K \frac{(p_{i,j} - p_{i-1,j})}{h}. \end{aligned} \quad (4.31)$$

Analogamente, a equação (4.29) é estimada como

$$\left. \frac{\partial vC}{\partial y} \right|_{(i,j)} = \frac{(v_m C_{i,j+\frac{1}{2}} - v_n C_{i,j-\frac{1}{2}})}{h}, \quad (4.32)$$

em que v_m e v_n são aproximadas também pelas médias harmônicas:

$$\begin{aligned} v_m &= v_{i,j+\frac{1}{2}} = -K \frac{(p_{i,j+1} - p_{i,j})}{h}, \\ v_n &= v_{i,j-\frac{1}{2}} = -K \frac{(p_{i,j} - p_{i,j-1})}{h}. \end{aligned} \quad (4.33)$$

Para completar a aproximação, o esquema *upwind* FOU (*first order upwind*) [63, 64] é empregado para estimar os valores $C_{i+\frac{1}{2},j}$ e $C_{i-\frac{1}{2},j}$ da equação (4.30). Bem como, os valores de $C_{i,j+\frac{1}{2}}$ e $C_{i,j-\frac{1}{2}}$ da equação (4.32). Este esquema é dado por $C_F = C_U$, onde F é a face na qual necessita-se aproximar o termo convectivo e U é o ponto *Upstream*, vizinho do ponto P definido de acordo com o sinal da velocidade média de convecção na face computacional. Exemplificando, caso $F = (i + \frac{1}{2}, j)$ e a velocidade é positiva no eixo x (para a direita), então C_U é aproximada pela concentração no ponto $U = (i, j)$ (ver Figura 4.2).

A aplicação do esquema FOU para estimar os valores $C_{i+\frac{1}{2},j}$, $C_{i-\frac{1}{2},j}$, $C_{i,j+\frac{1}{2}}$ e $C_{i,j-\frac{1}{2}}$ é a seguinte:

- Aproximação para $C_{i+\frac{1}{2},j}$ quando $u_f \geq 0$: $C_{i+\frac{1}{2},j} = C_{i,j}$;

- Aproximação para $C_{i+\frac{1}{2},j}$ quando $u_f < 0$: $C_{i+\frac{1}{2},j} = C_{i+1,j}$;
- Aproximação para $C_{i-\frac{1}{2},j}$ quando $u_g \geq 0$: $C_{i-\frac{1}{2},j} = C_{i-1,j}$;
- Aproximação para $C_{i-\frac{1}{2},j}$ quando $u_g < 0$: $C_{i-\frac{1}{2},j} = C_{i,j}$;
- Aproximação para $C_{i,j+\frac{1}{2}}$ quando $v_m \geq 0$: $C_{i,j+\frac{1}{2}} = C_{i,j}$;
- Aproximação para $C_{i,j+\frac{1}{2}}$ quando $v_m < 0$: $C_{i,j+\frac{1}{2}} = C_{i,j+1}$;
- Aproximação para $C_{i,j-\frac{1}{2}}$ quando $v_n \geq 0$: $C_{i,j-\frac{1}{2}} = C_{i,j-1}$;
- Aproximação para $C_{i,j-\frac{1}{2}}$ quando $v_n < 0$: $C_{i,j-\frac{1}{2}} = C_{i,j}$.

As condições iniciais foram consideradas iguais a zero, nos domínios intravascular e extravascular:

$$C_i(x, 0) = C_{i_0}(x) = 0 \quad \text{em} \quad \Omega_i, \quad (4.34)$$

$$C_e(x, 0) = C_{e_0}(x) = 0 \quad \text{em} \quad \Omega_e. \quad (4.35)$$

4.2 Modelo acoplado

A discretização dos domínios contínuos (extravascular e fibrose) do modelo acoplado decorrem da mesma maneira descrita na Seção 4.1.2 para o modelo contínuo. Resta portanto expor quais foram os métodos utilizados para se aplicar na árvore arterial fornecida pelo CCO a equação do transporte (equação (3.14)). Destaca-se que o método CCO garante a conservação de massa do escoamento nas árvores arteriais.

O modelo de árvore arterial é utilizado como substrato geométrico por onde o AC irá escoar. Ele penetra na árvore através do segmento raiz e se divide nas bifurcações, até atingir os segmentos terminais, por onde ele extravasa para o tecido. O ponto chave desta etapa é compreender cada segmento da árvore arterial como um segmento em uma dimensão. Ou seja, a árvore arterial nada mais é do que uma série de segmentos unidimensionais interligados, cada qual com fluxo e raio fornecidos pelo CCO. Portanto, diferentemente do modelo contínuo no qual se trata o escoamento do AC como em duas dimensões, na parte discreta do modelo acoplado resolve-se a equação (3.14) de reação-difusão-advecção em uma rede 1D.

A discretização do esqueleto fornecido pelo método CCO foi feita utilizando-se a estrutura de dados *grafo* [65, 66]. Para tal, a princípio definiu-se um parâmetro global constante Δx , o qual representa o tamanho da discretização de cada segmento j da árvore. A Figura 4.3 exemplifica um grafo simples com 5 nós, sendo uma raiz, um regular, uma bifurcação e dois terminais. Neste caso, inicialmente a estrutura possui uma lista dos nós, e cada um deles possui uma lista de arestas, ou seja, cada um possui a informação de com quais outros nós ele está conectado, além de ter gravado qual é o nó anterior e qual é o seguinte. Os nós dessa estrutura representam os pontos da árvore discretizada, e as arestas do grafo representam as ligações entre os pontos. No exemplo apresentado na Figura 4.3, o nó 0 representa a raiz da árvore. Ele está conectado ao nó 1, que por sua vez está conectado ao nó do tipo bifurcação, 2. No modelo acoplado, a condição de contorno do AC dada pela equação (2.11) é prescrita para o nó 0. Através da equação (3.14), o AC é transportado para o nó 1, seguido pelo nó 2. Neste ponto de bifurcação, o grafo armazena a lista de arestas 3, 4 e 1, isto é, o nó 2 tem ligações com os nós 3 e 4, de saída, e 1, de entrada. O AC que sai da bifurcação divide-se nos nós terminais 3 e 4. Neste tipo de ponto, o AC extravasa para o tecido. Empregando este sistema para armazenar as variáveis de interesse, cada nó terá a informação de quais são seus nós vizinhos, capturando corretamente de onde o AC está vindo e para onde está sendo direcionado. Por fim, dado este sistema de comunicação entre os nós da árvore discretizada, aplica-se o MVF na equação (3.14) para se avaliar a propagação do AC na árvore arterial. Os termos desta equação são resolvidos de maneira análoga à utilizada para o modelo contínuo descrito na Seção 4.1.2. No entanto, a equação discretizada será diferente conforme o tipo de nó. Para o nó regular 1, temos a equação

$$C_1^{t+1} = \left[D \frac{(C_2^t - 2C_1^t + C_0^t)}{\Delta x^2} - v_b \frac{(C_1^t - C_0^t)}{\Delta x} \right] \Delta t + C_1^t, \quad (4.36)$$

onde C_i^t é a concentração no nó i na iteração t , v_b é a velocidade na face b e D é o coeficiente de difusão (ver Figura 4.4). Note que poderíamos utilizar v_a ao invés de v_b , já que a velocidade em um dado segmento j é constante.

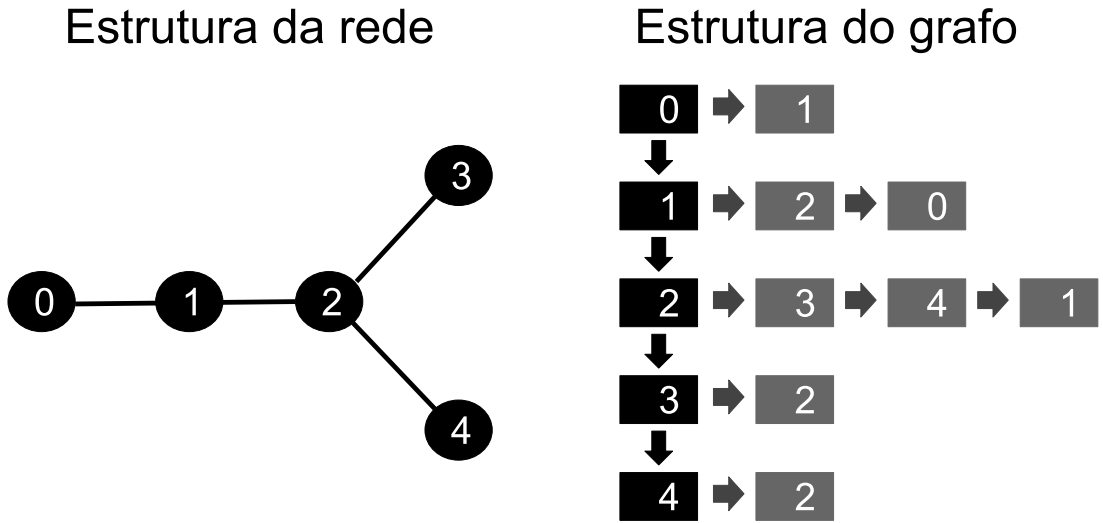


Figura 4.3: Estrutura de dados utilizada para representar a árvore arterial fornecida pelo CCO. A figura da esquerda representa a estrutura da rede de pontos obtidos da discretização espacial de tamanho Δx feita em cima da árvore arterial. A figura da direita representa a estrutura do grafo: tem-se uma lista encadeada dos nós, e cada nó possui uma lista com suas arestas. Desta forma, cada nó possui a informação de qual vizinho o AC está vindo e para qual(ais) vizinho(s) o contraste irá escoar.

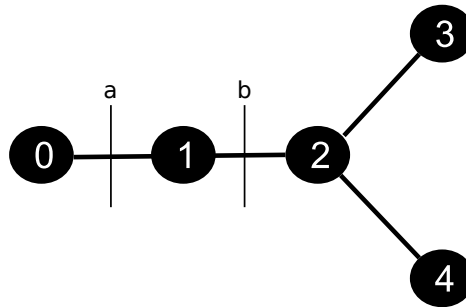


Figura 4.4: Nó 1, do tipo regular, isto é, possui apenas dois vizinhos, 0 e 2, e as respectivas faces utilizadas no MVF, a e b .

Para o nó 2, do tipo bifurcação (ver Figura 4.5), temos a equação

$$C_2^{t+1} = \left\{ D \left[C_1^t - \left(1 + \frac{r_2^2}{r_1^2} + \frac{r_3^2}{r_1^2} \right) C_2^t + \frac{r_2^2}{r_1^2} C_3^t + \frac{r_3^2}{r_1^2} C_4^t \right] \frac{1}{\Delta x^2} - \left[\frac{C_2^t}{r_1^2} (v_a r_3^2 + v_b r_4^2) - v_c C_1^t \right] \frac{1}{\Delta x} \right\} \Delta t + C_2^t. \quad (4.37)$$

onde C_i^t é a concentração do nó i na iteração t , r_i é o raio do nó i e D é o coeficiente de difusão. Neste caso, como o nó 2 do tipo bifurcação possui três vizinhos, o volume de controle utilizado no MVF é aplicado para três faces, a , b e c , com as respectivas

velocidades v_a , v_b e v_c .

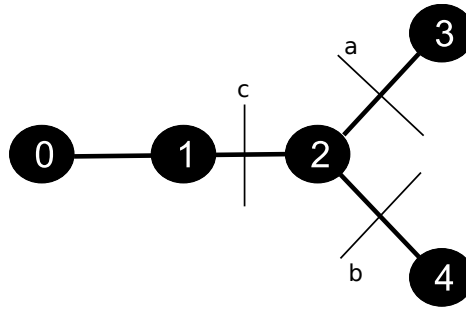


Figura 4.5: Nó 2, do tipo bifurcação, isto é, possui três vizinhos, 1, 3 e 4, e as respectivas faces utilizadas no MVF, a , b e c .

Por fim, para o nó terminal 3 (ver Figura 4.6), temos a equação

$$C_3^{t+1} = \left[D \frac{(C_2^t - C_3^t)}{\Delta x^2} - v_a \frac{(C_3^t - C_2^t)}{\Delta x} - P(C_3^t - C_e^t) \right] \Delta t + C_3^t \quad (4.38)$$

onde C_i^t é a concentração no nó i na iteração t , v_a é a velocidade na face a e D é o coeficiente de difusão. A variável C_e^t representa a concentração no meio extravascular, no ponto mais próximo do nó terminal.

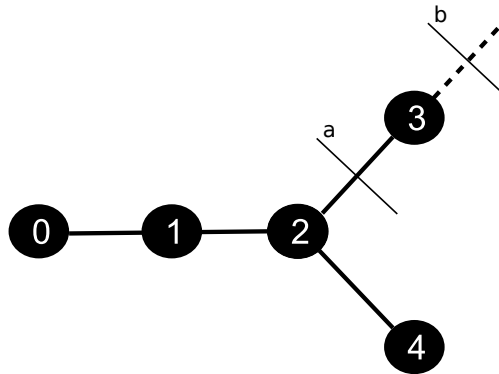


Figura 4.6: Nó 3, do tipo terminal, isto é, possui somente um vizinho, o nó 2, e as respectivas faces utilizadas no MVF, a e b .

4.3 Algoritmos para simulação da perfusão baseada em contraste

Os Algoritmos 1 (modelo contínuo) e 2 (modelo acoplado) descritos a seguir foram implementados na linguagem de programação C e simulados em um computador Intel(R) Core(TM) i7 3GHz 8 Gb.

Algoritmo 1: Simulação da dinâmica do contraste durante a perfusão cardíaca no modelo contínuo.

- 1 Configurações dos parâmetros do modelo contínuo ($k_e, P, k_f, k_{ef}, \phi, \lambda, \lambda_f, D, \mathbf{K}, \sigma, t_{peak}, v_{out}, D_{out}, k$ e t (tempo de simulação));
 - 2 Cálculo das permeabilidades (Equação (4.13));
 - 3 Cálculo da pressão para o modelo contínuo: **enquanto** $\|E_\infty\| \geq 10^{-8}$ **faça**
 - 4 └ Resolve a equação elíptica para pressão (Equação (4.14));
 - 5 Calcula a velocidade (Equação (4.15));
 - 6 Define as condições iniciais de concentração iguais a zero para todos os domínios (Equações (2.15) e (2.16));
 - 7 Cálculo de Δt utilizando as condições de CFL (Equação (4.21));
 - 8 Define o número de iterações $numIterações = \frac{t}{\Delta t}$;
 - 9 **para** $k \leftarrow 1$ **até** $numIterações$ **faça**
 - 10 **para cada nó** (\mathbf{i}, \mathbf{j}) **interno faça**
 - 11 Calcula a advecção ($conv_{i,j}$ - Equação (4.27));
 - 12 Calcula a difusão intravascular ($dif_{i,j}$ - Equação (4.22));
 - 13 Calcula a difusão extravascular ($dif_{e,i,j}$ - Equação (4.22));
 - 14 Calcula a troca intravascular-extravascular ($troca_{i,j}$ - Equação (4.24));
 - 15 Calcula o decaimento ($dec_{i,j}$ - Equação (4.25));
 - 16 Calcula o termo de troca tecido-fibrose ($fib_{i,j}$ - Equação (4.26));
 - 17 Concentração intravascular (Equação (4.16)):
 - 18
$$C_{i,j}^k = \frac{(dif_{i,j} - conv_{i,j} + troca_{i,j})\Delta t}{\phi} + C_{i,j}^{k-1};$$
 - 19 Concentração extravascular (Equação (4.17)):
 - 20
$$C_{e,i,j}^k = \frac{(dif_{e,i,j} - troca_{i,j} + dec_{i,j} + fib_{i,j})\Delta t}{(1 - \phi)\lambda} + C_{e,i,j}^{k-1};$$
 - 21 Concentração fibrose (Equação (4.18)):
 - 22
$$C_{f,i,j}^k = \frac{(dec_{i,j} - fib_{i,j})\Delta t}{(1 - \phi)\lambda\lambda_f} + C_{f,i,j}^{k-1};$$
 - 23 Resolve o modelo de recirculação (equação (2.17)) para se obter o termo $X(t)$ da Equação (2.11);
 - 24 Atualiza as condições de contorno (Equação (2.11));
 - 25 Salva dados da iteração atual;
-

Algoritmo 2: Simulação da dinâmica do contraste durante a perfusão cardíaca no modelo acoplado.

- 1 Configurações dos parâmetros do modelo acoplado ($k_e, P, k_f, k_{ef}, \lambda, \lambda_f, D, \sigma, t_{peak}, v_{out}, D_{out}, k, t$ (tempo de simulação), $N_{term}, Q_{perf}, p_{perf}, p_{term}$ e γ);
 - 2 Aplicação do CCO para geração da árvore arterial (Figura 3.3);
 - 3 Define as condições iniciais de concentração iguais a zero para todos os domínios (Equações (2.15) e (2.16));
 - 4 Cálculo de Δt utilizando as condições de CFL (Equação (4.21));
 - 5 Define o número de iterações $numIterações = \frac{t}{\Delta t}$;
 - 6 **para** $k \leftarrow 1$ **até** $numIterações$ **faça**
 - 7 **para cada** $nó p$ **da árvore faça**
 - 8 Calcula a advecção intravascular ($conv_p$ - Equação (4.27), em 1D);
 - 9 Calcula a difusão intravascular (dif_p - Equação (4.22), em 1D);
 - 10 **se** p **é nó terminal então**
 - 11 Calcula o termo de troca intra-extravascular ($troca_p$ - Equação (4.24));
 - 12 Busca o nó (i, j) do tecido mais próximo ao nó terminal p ;
 - 13 $troca_{i,j} = troca_p$;
 - 14 **senão**
 - 15 Termo de troca é nulo ($troca_p = 0$);
 - 16 Concentração intravascular do nó p (Equação (3.14)):
 - 17 $C_{i_p}^k = (dif_p - adv_p + troca_p)\Delta t + C_{i_p}^{k-1}$;
 - 18 **para cada** $nó (i, j)$ **do tecido faça**
 - 19 Calcula a difusão extravascular ($dif_{e_{i,j}}$ - Equação (4.22));
 - 20 Calcula o decaimento ($dec_{i,j}$ - Equação (4.25));
 - 21 Calcula o termo de troca tecido-fibrose ($fib_{i,j}$ - Equação (4.26));
 - 22 Concentração extravascular (Equação (4.17)):
 - 23
$$C_{e_{i,j}}^k = \frac{(dif_{e_{i,j}} - troca_{i,j} + dec_{i,j} + fib_{i,j})\Delta t}{(1 - \phi)\lambda} + C_{e_{i,j}}^{k-1}$$
;
 - 24 Concentração fibrose (Equação (4.18)):
 - 25
$$C_{f_{i,j}}^k = \frac{(dec_{i,j} - fib_{i,j})\Delta t}{(1 - \phi)\lambda\lambda_f} + C_{f_{i,j}}^{k-1}$$
;
 - 26 Resolve o modelo de recirculação (equação (2.17)) para se obter o termo $X(t)$ da Equação (2.11);
 - 27 Atualiza as condições de contorno (Equação (2.11));
 - 28 Salva dados da iteração atual;
-

5 Experimentos numéricos

Na Seção 5.1 deste capítulo apresentam-se os perfis de pressão obtidos do modelo de Darcy (ver equação (2.3)). Na sequência, mostram-se os resultados qualitativos da perfusão do AC no eixo curto. Ambos, *first-pass* e *late enhancement* são considerados para os três diferentes cenários (saudável, isquêmico e infarto). Por fim, apresentam-se os resultados quantitativos do modelo, e comparam-se as intensidades dos sinais do AC nos exames FP e LE com dados clínicos da literatura [3, 7]. Na Seção 5.2 do capítulo, são mostrados os resultados qualitativos do modelo acoplado.

5.1 Modelo contínuo

As simulações da dinâmica do AC foram feitas em um corte do eixo curto de um ventrículo esquerdo humano retirado de um repositório aberto [2] (ver Figura 5.1). Durante o processo de segmentação, inclui-se os músculos papilares como parte do miocárdio [67]. Entretanto, nota-se que os resultados apresentados neste trabalho não são afetados por este particular eixo curto ou segmentação. Resultados similares podem ser obtidos com diferentes eixos curtos e diferentes esquemas de segmentação que não incluem os músculos papilares.

A imagem segmentada foi discretizada utilizando um total de 10^4 volumes finitos, isto é, a resolução utilizada para as simulações foi $\Delta x = \Delta y = 0,5\text{mm}$. As imagens de RM utilizada tem uma resolução de $1,5 \times 1,5 \text{ mm}^2$ [2]. Assim sendo, a resolução utilizada para as simulações foi três vezes maior do que aquela da imagem da RM. Todavia, como não se processou a imagem segmentada por nenhuma técnica de suavização, o domínio de simulação apresentado na Figura 5.1 também é baseado em pixels, com contornos não suavizados.

No sentido de se avaliar o modelo em diferentes cenários, três principais simulações foram elaboradas: a primeira é uma situação saudável, com valores normais de pressão no epicárdio e endocárdio. A segunda simulação tenta reproduzir uma isquemia. Para este propósito, uma queda de pressão é considerada no epicárdio, fato este que é causado por uma estenose coronariana. Para a terceira simulação, considera-se um caso mais severo

de estenose e uma região com fibrose para reproduzir um infarto. Os valores prescritos de pressão no caso não isquêmico foram retirados de [68]. Para as simulações dos cenários com complicações, os valores da queda de pressão em uma posição do epicárdio (que simula uma artéria coronariana) foram retirados de trabalhos que estudam a técnica FFR [28, 69, 70]. Aqui apresentam-se as características de cada um destes cenários (ver Figura 5.1):

- Cenário 1 (normal): $p(x, y) = 0,0$ kPa, $\forall(x, y) \in \Gamma_{endo}$ e $p(x, y) = 2,0$ kPa, $\forall(x, y) \in \Gamma_{epi}$, ver Figura 5.1a;
- Cenário 2 (isquemia): Em uma pequena região do lado direito de Γ_{epi} a pressão é reduzida (para simular uma queda de pressão de 30% devido a uma estenose), $p(x, y) = 1,4$ kPa. A posição exata é apresentada pela seta na Figura 5.1b. No restante de Γ_{epi} , a pressão é ajustada para o seu valor normal $p(x, y) = 2,0$ kPa. Ver a barra colorida circular em torno das superfícies epicárdicas que apresentam valores de pressão na superfície epicárdica na Figura 5.1b. Na superfície endocárdica, $p(x, y) = 0,0$ kPa, $\forall(x, y) \in \Gamma_{endo}$;
- Cenário 3 (infarto): Em uma pequena região do lado direito de Γ_{epi} a pressão é reduzida (para simular uma queda de pressão de 80% devido a uma estenose mais severa), $p(x, y) = 0,4$ kPa. A posição exata é apresentada pela seta na Figura 5.1c. No restante de Γ_{epi} , a pressão é ajustada para o seu valor normal $p(x, y) = 2,0$ kPa. Ver a barra colorida circular em torno das superfícies epicárdicas que apresentam valores de pressão na superfície epicárdica na Figura 5.1c. Na superfície endocárdica, $p(x, y) = 0,0$ kPa, $\forall(x, y) \in \Gamma_{endo}$. Além disso, este cenário também considera a presença de uma região com fibrose próxima da superfície endocárdica e oposta à estenose simulada. Esta região com fibrose é chamada doente, e sua localização e tamanho são apresentados na Figura 5.1d.

O cenário 3 tem mais particularidades do que apenas a diferença de pressão entre as superfícies endocárdica e epicárdica. Conforme mencionado anteriormente, o AC é confinado ao espaço intersticial, e as medidas deste volume tem várias especificidades [71]. Para o propósito deste trabalho, utilizou-se $\lambda = 0,25$ [72] para os cenários saudável e isquêmico. No caso de uma região com infarto, muitas células estão mortas e portanto a fração relacionada com o interstício é maior, e ajustou-se $\lambda = 1,0$. No mesmo sentido, λ_f ,

a fração de fibrose, é nula para os casos saudável e isquêmico, enquanto que para infarto $\lambda_f = 0,5$. Finalmente, para o cenário com infarto, a retirada do AC demanda um período maior de tempo, já que ele é fixado na rede de fibrose. Portanto, a taxa de AC saindo da fibrose e sendo direcionada para o sistema venoso é $k_f = 0,0007 \text{ s}^{-1}$, muito menor do que o valor do caso sem fibrose, onde $k_e = 0,003 \text{ s}^{-1}$.

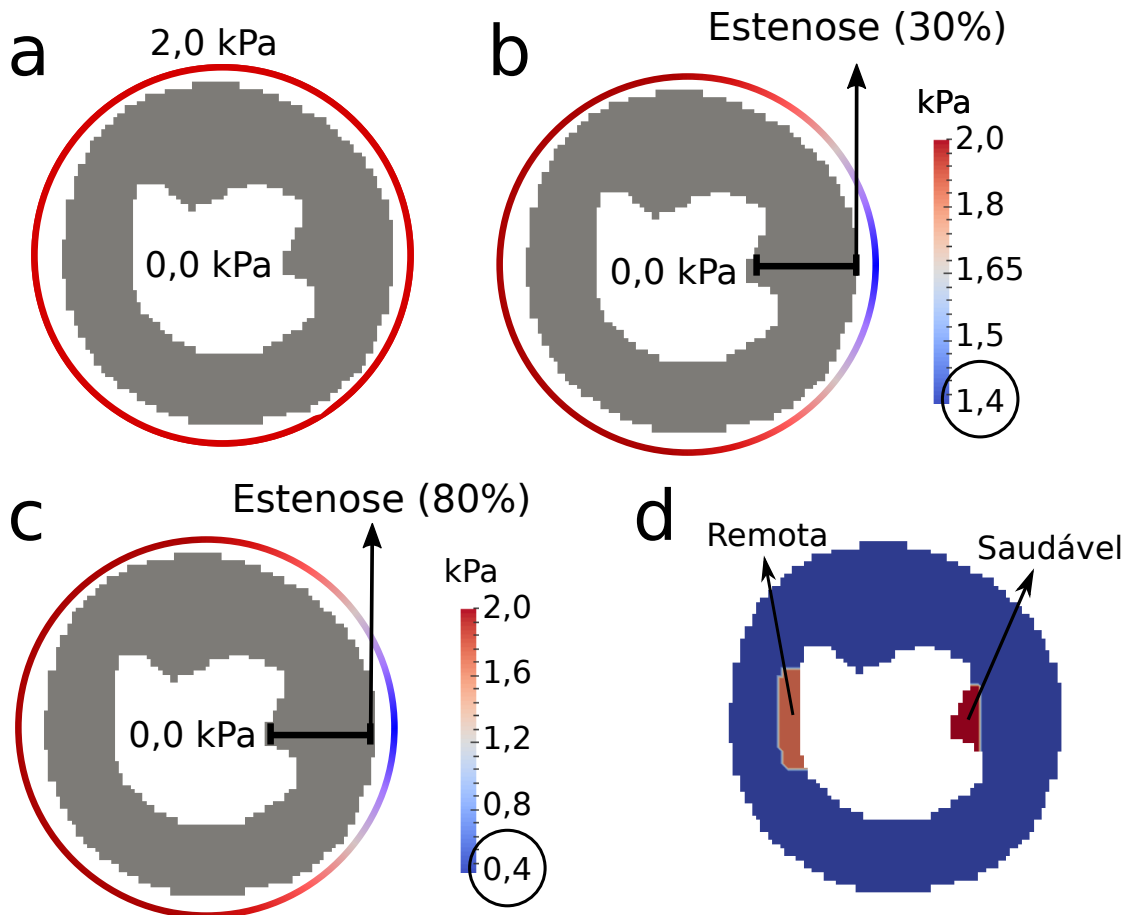


Figura 5.1: Simulações efetuadas: (a) saudável, (b) isquêmica e (c) infarto. A Figura (d) mostra as regiões de interesse para a avaliação da intensidade do sinal do AC. Quando são simulados os cenários de isquemia e infarto, soma-se a concentração do AC nestas regiões de interesse, para cada instante de tempo. O círculo colorido que cerca o epicárdio representa os valores da condição de contorno da pressão para cada cenário. Este mesmo círculo tem um diâmetro de 4 cm.

A porosidade total ϕ foi assumida como sendo constante e igual a 0,10 [27]. A função Gaussiana (equação (2.11)) foi aplicada somente no epicárdio, Γ_{epi} , com $\sigma = 7,0$ e $t_{peak} = 22$ s. O tempo de simulação foi ajustado em 600 s, o qual é o tempo médio utilizado para o exame de LE [72, 7]. Sabe-se que a troca de oxigênio, nutrientes e AC dos capilares para o tecido é um fenômeno que envolve diferentes componentes do sistema biológico, tais como capilares, endotélio, interstício e células do parênquima [10]. Entretanto, aqui fixou-se a

permeabilidade endotelial P da equação (2.8) em $P = 0,03 \text{ s}^{-1}$, nos três cenários. Não obstante, o Capítulo 6 apresenta um estudo da variação destes parâmetros nas simulações. Com respeito ao modelo 1D, os valores dos parâmetros são: $|\vec{v}| = 1,1 \text{ mm s}^{-1}$ (velocidade), $D_{out} = 0,5 \times 10^{-1} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ (coeficiente de difusão), $k = 0,015 \text{ s}^{-1}$ (eliminação de contraste na recirculação). A Tabela 5.2 apresenta um sumário dos valores dos parâmetros em cada cenário do modelo contínuo.

Tabela 5.1: Parâmetros utilizados em cada cenário do modelo contínuo.

Parâmetro (unidade)	SAUDÁVEL/ISQUÊMICO	INFARTO
$k_e \text{ (s}^{-1}\text{)}$	0,002	0,0009
$P \text{ (s}^{-1}\text{)}$	0,03	0,025
$k_f \text{ (s}^{-1}\text{)}$	0	0,0007
$k_{ef} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	0	1,0
ϕ	0,10	0,10
λ	0,25	1,0
λ_f	0	0,5
$D \text{ (mm}^2 \text{ s}^{-1}\text{)}$	10^{-3}	10^{-7}
$\mathbf{K} \text{ (mm}^2 \text{ kPa}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$	$K_1 = 1,5; K_2 = 0,75$	$K_1 = 1,5; K_2 = 0,75$
σ	7,0	7,0
$t_{peak} \text{ (s)}$	25	25
$v_{out} \text{ (mm.s}^{-1}\text{)}$	1,0	1,0
$D_{out} \text{ (mm}^2 \text{ s}^{-1}\text{)}$	0,05	0,05
$k \text{ (s}^{-1}\text{)}$	0,02	0,02

5.1.1 Anisotropia e heterogeneidade do domínio intravascular

A permeabilidade subendocárdica é, em média, duas vezes maior do que a subepicárdica [73]. Além disso, a direção preferencial de permeabilidade, no eixo curto, é paralela às superfícies do endocárdio e epicárdio [73]. Portanto, no sentido de se acrescentar estas características no modelo, um tensor de permeabilidade $\mathbf{K}(x, y)$ foi gerado $\forall(x, y) \in \Omega_i$. Primeiro, gerou-se um gradiente transmural de permeabilidade ao se resolver a equação de Laplace, $\Delta w = 0$, $\forall(x, y) \in \Omega_i$, com $w = 0$, $\forall(x, y) \in \Gamma_{epi}$ e $w = 1$, $\forall(x, y) \in \Gamma_{endo}$, isto é, utilizando a condição de contorno de Dirichlet nos contornos do epicárdio e endocárdio, respectivamente. Isso fornece valores entre 0 e 1 para cada nó do domínio de simulação. Em seguida, computa-se o par de vetores $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_t\}$, onde \mathbf{e}_1 é a primeira e \mathbf{e}_t a segunda direção preferencial de permeabilidade ao fazer $\mathbf{e}_t = \nabla w$, e garantindo que \mathbf{e}_1 seja perpendicular a \mathbf{e}_t . Com estes dois vetores calculados para cada ponto (x, y)

Tabela 5.2: Parameters used in each scenario

Parameter (unity)	Healthy/Ischemic	Infarcted
$k_e (s^{-1})$	0,002	0,0009
$P(s^{-1})$	0,03	0,025
$k_f(s^{-1})$	0	0,0007
$k_{ef}(s^{-1})$	0	1,0
ϕ	0,10	0,10
λ	0,25	1,0
λ_f	0	0,5
$\mathbf{D}(mm^2s^{-1})$	10^{-3}	10^{-7}
$\mathbf{K}(mm^2kPa^{-1}s^{-1})$	$K_1 = 1,5; K_2 = 0,75$	$K_1 = 1,5; K_2 = 0,75$
σ	7,0	7,0
$t_{peak}(s)$	25	25
$v_{out}(mm.s^{-1})$	1,0	1,0
$D_{out}(mm^2s^{-1})$	0,05	0,05
$k(s^{-1})$	0,02	0,02

escreve-se o tensor de permeabilidade $\mathbf{K}(x, y)$ como segue:

$$\mathbf{K}(x, y) = K_l(x, y)I + (K_t(x, y) - K_l(x, y))e_l(x, y)e_l(x, y)^T, \quad (5.1)$$

onde K_l é o valor da permeabilidade no sentido de e_l e K_t é a permeabilidade no sentido e_t (transverso a e_l). Estes valores podem ser calculados utilizando o peso w :

$$K_l(x, y) = K_1(1 - w(x, y)) + 2K_1w(x, y), \quad (5.2)$$

$$K_t(x, y) = K_2(1 - w(x, y)) + 2K_2w(x, y), \quad (5.3)$$

onde K_1 e K_2 são as permeabilidades no contorno externo, com K_1 aproximadamente 10,8 vezes maior que K_2 [73]; e o fator 2 na multiplicação da equação reflete que a permeabilidade subendocárdica é, em média, duas vezes maior do que a subepicárdica [73].

5.2 Modelo Acoplado

O coração possui três artérias coronarianas principais: circunflexa esquerda (LCX, *Left Circumflex Artery*), descendente anterior esquerda (LAD, *Left Anterior Descending*), e

direita (RCA, *Right Coronary Artery*) [74]. Por este motivo, optou-se por gerar um sistema vascular formado por três árvores arteriais, cada subárvore com seu respectivo segmento raiz representando uma das artérias coronarianas mencionadas. As regiões de perfusão de cada subárvore possuem a mesma área, pois considerou-se fluxos de perfusão iguais nas subárvores. Na geração das árvores, adotou-se o fluxo de perfusão $Q_{per} = 1$ mL/min (ver Figura 5.2). Os demais parâmetros adotados para gerar os modelos são: $N_{term} = 355$; $p_{perf} = 100$ mmHg; $p_{term} = 60$ mmHg; $\gamma = 3$ [4].

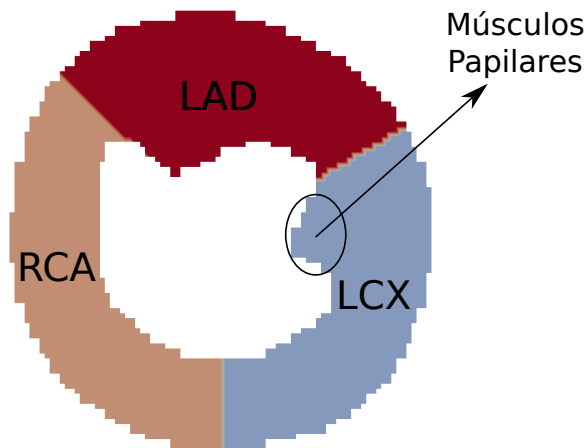


Figura 5.2: Representação simplificada das regiões perfundidas pelas árvores oriundas das artérias coronarianas: LCX, LAD, e RCA. Também é indicada a posição dos músculos papilares no miocárdio. Adaptada de [6].

Analogamente ao modelo contínuo, no modelo acoplado foram estudados três cenários: saudável, isquemia e infarto. No entanto, enquanto no primeiro o que difere os cenários é a condição de contorno da pressão para imitar uma estenose, no segundo se altera o fluxo em uma subárvore do domínio. Em outras palavras, a estenose é retratada no modelo através de um ponto com fluxo reduzido. Portanto, escolhe-se um ponto da árvore para diminuir o fluxo, com a finalidade de analisar o impacto da perfusão no tecido correspondente à subárvore originada a partir da estenose. O ponto onde se posicionou a obstrução está indicado nas Figuras 5.3b e 5.3c. A magnitude da estenose é descrita pelo parâmetro α , isto é, se $\alpha = 2$, o fluxo da subárvore é reduzido pela metade; $\alpha = 5$ divide o fluxo da subárvore por 5, e assim sucessivamente. Destaca-se que o fluxo de perfusão Q_{per} através do segmento raiz de cada árvore é mantido constante e igual nos três cenários.

As partes contínuas do modelo acoplado (tecido e fibrose), foram discretizadas de maneira análoga à Seção 5.1, isto é, $\Delta x = \Delta y = 0,5$ mm. Já para o domínio arterial, considerou-se $\Delta x = 0,25$ mm. Além disso, por ter-se utilizado o método de Euler explícito

Tabela 5.3: Parâmetros utilizados em cada cenário do modelo acoplado.

Parâmetro (unidade)	SAUDÁVEL/ISQUÊMICO	INFARTO
$k_e (s^{-1})$	0,007	0,002
$P(s^{-1})$	1,0	1,0
$k_f(s^{-1})$	0	0,001
$k_{ef}(s^{-1})$	0	0,01
ϕ	0,10	0,10
λ	0,25	1,0
λ_f	0	0,5
$D(mm^2s^{-1})$	10^{-2}	10^{-2}
σ	6,0	6,0
$t_{peak}(s)$	25	25
$v_{out}(mm.s^{-1})$	0,06	0,06
$D_{out}(mm^2s^{-1})$	0,05	0,05
$k(s^{-1})$	0,01	0,01

para a discretização do termo de derivada temporal, foi necessário novamente atender à condição de CFL (equação (4.21)). No *Cenário 1* (miocárdio saudável), utiliza-se $\alpha = 1$, isto é, o fluxo é mantido normal. No *Cenário 2* (isquemia), foi aplicado $\alpha = 25$. Por fim, no *Cenário 3* (infarto), $\alpha = 30$. Este último cenário também considera a presença de fibrose na região danosa indicada na Figura 5.3d. Para tal, as outras hipóteses descritas para o Cenário 3 do modelo contínuo também são aplicadas aqui, ou seja, utilizou-se $\lambda = 1,0$, ao passo que $\lambda = 0,25$ para os cenários saudável e isquêmico. O mesmo acontece para λ_f (fração de fibrose do meio extravascular): nulo para cenários normal e isquemia, 0,5 para infarto. A porosidade ϕ também foi mantida em 0,10. Visando ajustar os resultados qualitativos (imagens de RM) dos exames de perfusão FP e LE, os demais parâmetros foram ligeiramente alterados quando comparados aos do modelo contínuo (ver Tabela 5.2). A Tabela 5.3 apresenta os valores empregados nas simulações do modelo acoplado.

5.3 Implementação computacional

Os métodos numéricos foram implementados em linguagem de programação C. As simulações foram executadas em um Intel(R) Core(TM) i7 3 GHz 8 Gb. Cada simulação do protocolo LE (10 minutos de perfusão) leva aproximadamente 1 minuto no modelo contínuo e 12 minutos no modelo acoplado.

Devido à utilização do método explícito de Euler para a discretização do termo de

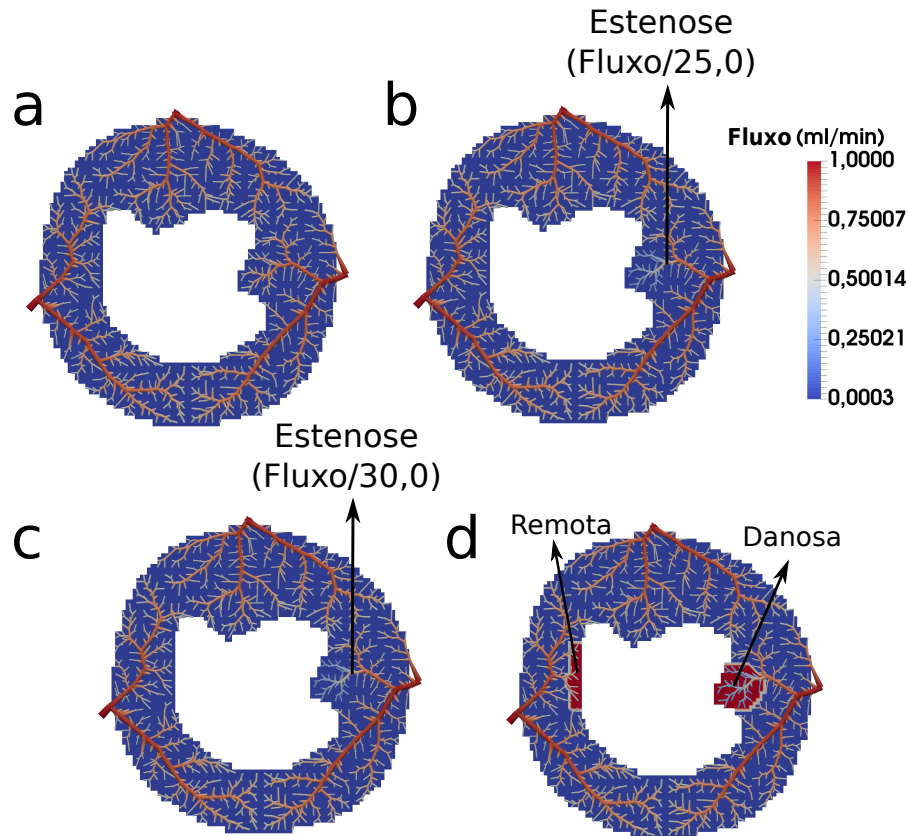


Figura 5.3: Simulações efetuadas: (a) saudável, (b) isquemia e (c) infarto. As Figuras (b) e (c) indicam o ponto onde se posicionou a estenose, isto é, a subárvore que teve seu fluxo reduzido. No caso de isquemia, o fluxo foi reduzido em vinte e cinco vezes ($\alpha = 25$). No caso de infarto, reduziu-se o fluxo em trinta vezes ($\alpha = 30$). O painel (d) mostra as regiões de interesse (remota e danosa) para a avaliação da intensidade do sinal do AC.

derivada temporal, a condição de CFL limita alguns aspectos computacionais. No modelo contínuo, a velocidade máxima descrita pelo modelo de Darcy é de aproximadamente 7 mm/s . Além disso, como $\Delta x = 0,5 \text{ mm}$, tem-se a condição $\Delta t < 0,07$. Juntando a isso o fato de que esta discretização gerou um total de 4508 pontos, o tempo de simulação girou em torno de 60 segundos. Já no modelo acoplado, a parte discreta teve uma velocidade máxima de 57 mm/s . Além disso, como adotou-se $\Delta x = 0,25 \text{ mm}$, chegou-se à condição $\Delta t < 0,004$. Mais ainda, como o número de pontos da árvore arterial discretizada foi de 6000, obteve-se aproximadamente 12 minutos de simulação. Em trabalhos futuros, pretende-se implementar algum método incondicionalmente estável, como o de Euler implícito. Desta forma, as simulações não ficarão limitadas ao passo de tempo Δt , e espera-se que o tempo de computação despendido será menor.

Esta primeira versão do código foi desenvolvida sequencialmente, isto é, recursos de programação paralela não foram utilizados, entretanto planeja-se para trabalhos futuros.

6 Resultados

Este capítulo apresenta os resultados das simulações computacionais sobre os cenários apresentados no Capítulo 5 referentes ao modelo contínuo (Seção 6.1) e ao modelo acoplado (Seção 6.2).

6.1 Modelo contínuo

Para o modelo contínuo, inicialmente são apresentados os resultados referentes ao perfil de pressão dos cenários estudados, bem como as imagens dos protocolos de FP e LE. Posteriormente, apresentam-se as validações quantitativas da IS do AC utilizando dados clínicos [3, 7].

6.1.1 Dinâmica espaço temporal da perfusão do AC no coração

A Figura 6.1 apresenta a solução numérica obtida para a distribuição de pressão para os três cenários aqui estudados: (a) situação saudável; (b) para o caso onde uma estenose de 30% é simulada e (c) para uma estenose de 80%. No fenômeno real, o perfil de pressão muda durante o ciclo cardíaco. Conforme mencionado anteriormente, aqui foi utilizada uma hipótese compatível com o que é praticado pelos clínicos, e assim avalia-se a dinâmica da perfusão no mesmo instante de cada ciclo cardíaco, isto é, a contração cardíaca não é levada em conta. A pressão e a velocidade calculadas são usadas na equação de transporte, equação (4.16).

Desta figura, observa-se que a estenose diminui o gradiente de pressão transmural. É possível também observar que a pressão é maior próximo à região do epicárdio e menor próximo ao endocárdio, como era esperado. A condição de contorno de Dirichlet gera uma diferença de pressão entre as superfícies do epicárdio e endocárdio. Utilizando a lei de Darcy, obteve-se um campo de velocidade que é então usado no termo convectivo da Equação (4.16).

A Figura 6.2 mostra o resultado final em termos das imagens do eixo curto do miocárdio para os três cenários estudados neste trabalho. Para cada cenário, são

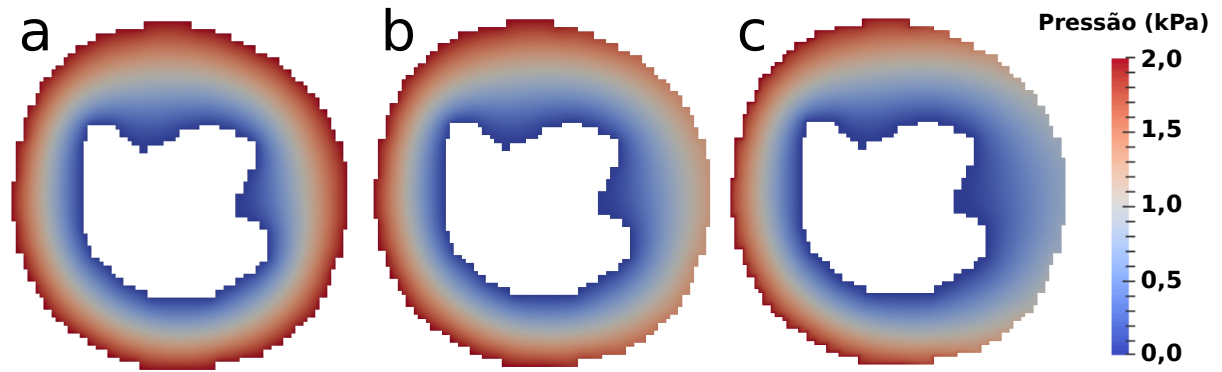


Figura 6.1: Campo de pressão dos cenários (a) saudável (b) isquêmico e (c) infarto (em kPa).

mostradas as concentrações no fim dos exames FP e LE. O domínio de simulação foi adaptado de um eixo curto real de uma imagem de RM [2]. Durante o exame FP, em um coração saudável o AC é homogeneamente distribuído, ao passo que nos casos de isquemia e infarto as regiões afetadas se revelam através de baixos valores de concentração de contraste. Já no exame LE, o AC adere à fibrose na região do infarto. Isto é refletido nos altos valores da concentração do contraste. O modelo reproduz satisfatoriamente as características vistas pelos clínicos em todos cenários estudados, para os exames FP e LE.

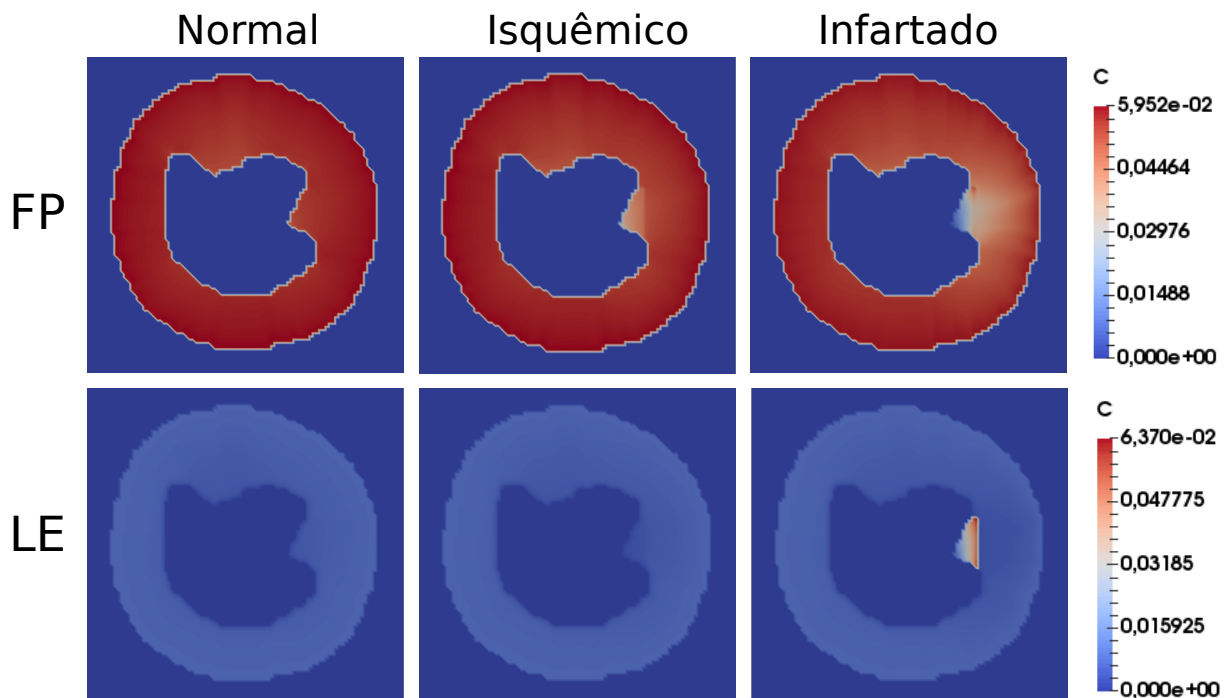


Figura 6.2: Imagens qualitativas da concentração C do AC no fim dos exames FP (50 segundos) e LE (600 segundos).

6.1.2 *Intensidade do Sinal do Agente de Contraste*

Esta seção apresenta as curvas da IS do AC em regiões de interesse (RDI) específicas. Para comparar a dinâmica do AC dos casos saudável e patológicos, duas RDI no miocárdio foram marcadas conforme é apresentado na Figura 5.1d: uma representa a região danosa e a outra representa uma região remota e saudável. Além disso, uma vez que considerou-se linear a relação entre a concentração do AC e sua IS [39], os gráficos exibidos nesta seção retratam a quantidade do AC contida nas respectivas RDIs.

Como é ajustada uma pressão reduzida no lado direito da superfície epicárdica para simular uma estenose, localiza-se a RDI doente como uma região subendocárdica oposta ao ponto de estenose. A RDI remota foi posicionada na região subendocárdica do lado esquerdo do eixo curto (ver Figura 5.1d). Estas são escolhas comuns de RDIs para comparar regiões doentes versus saudáveis [75, 76]. Nas simulações aqui realizadas, a RDI remota tem uma área total de 70 mm^2 , enquanto que a RDI doente tem 55 mm^2 . Estes tamanhos e posições das RDIs são comumente reportados na literatura [16, 76, 77]. Para o terceiro cenário que simula um infarto, uma região de fibrose foi modelada no mesmo ponto da RDI doente.

A Seção 6.1.2.1 apresenta os resultados do cenário de isquemia. A Seção 6.1.2.2 mostra os resultados do infarto. É importante ressaltar que a fibrose anteriormente mencionada foi ajustada apenas na região doente, com uma particular fração de volume, conforme foi discutido na Seção 2.1.

6.1.2.1 Protocolo FP

A Figura 6.3a mostra os resultados obtidos com relação à IS do AC durante o exame FP de RM de perfusão nas duas RDIs consideradas. O comportamento das curvas está de acordo com aqueles encontrados na literatura [78, 79, 80, 81]. Em particular, as curvas experimentais apresentadas na Figura 6.3a foram tiradas de [3], onde o exame FP de regiões saudáveis é comparado com isquêmicos. É possível observar a segunda passagem do AC, isto é, a quantidade restante de AC que não foi eliminada pelos rins e recircula. Este decaimento oscilatório é explicado pela recirculação do Gd-DTPA.

A Figura 6.3b mostra como cada domínio, intravascular e extravascular, contribui com a IS do AC total ao longo do tempo para o caso de isquemia. Estes resultados também estão de acordo com a literatura [82].

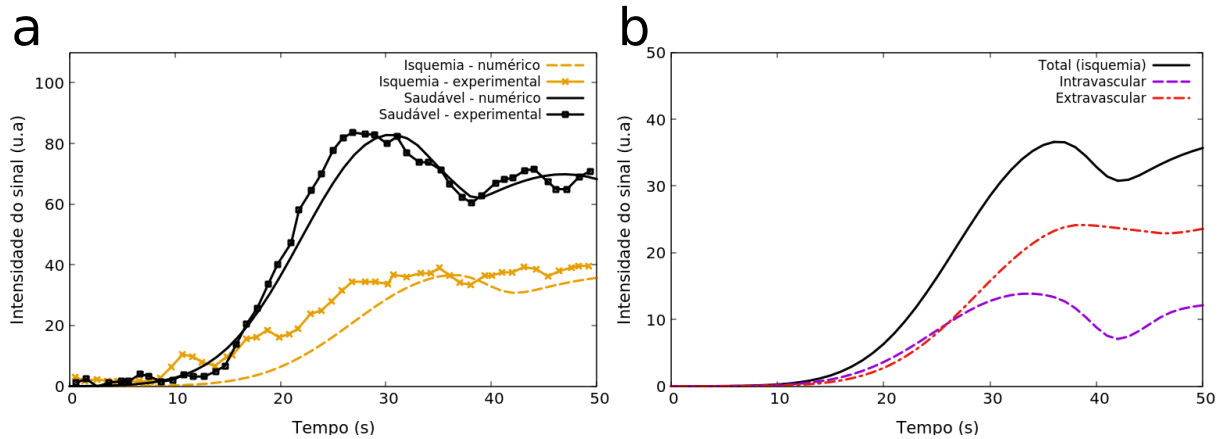


Figura 6.3: (a) Comparação entre a IS do AC durante o tempo observado em [3] e os resultados numéricos deste trabalho em alguma área isquêmica (amarelo) e outra área remota e saudável (preto). (b) As contribuições intravascular e extravascular da IS do AC na área isquêmica: concentrações total (preto), extravascular (vermelho) e intravascular (roxo) *vs.* tempo.

6.1.2.2 Protocolo LE

Após o FP detectar uma região de baixa perfusão, o LE é aplicado para estudar a viabilidade do miocárdio, isto é, para diferenciar entre tecido isquêmico e viável, ou tecido infartado. Isto é possível porque a fibrose está presente em infarto crônico e o AC é fixado na rede de fibrose, demandando portanto um período de tempo maior para se desgrudar do miocárdio. Se o problema de perfusão não é tão severo, como uma isquemia, o AC é retirado do miocárdio com uma taxa similar a da região remota/saudável. O resultado mostrado na Figura 6.4a está de acordo com a dinâmica do LE [72] e reproduz bem os dados clínicos retirados de [7]. A Figura 6.4b apresenta a contribuição de ambos espaços intravascular e extravascular na dinâmica do AC na região infartada. A curva intravascular mostra que o AC neste domínio é rapidamente transportado quando comparado ao AC no espaço extravascular.

6.2 Modelo acoplado

Nesta seção são apresentados os resultados utilizando o modelo acoplado. A Figura 6.5 apresenta os perfis de fluxo, comprimento e raio dos segmentos da árvore arterial concebida pelo método CCO.

A seguir, tem-se os resultados qualitativos do modelo acoplado. A Figura 6.6 apresenta

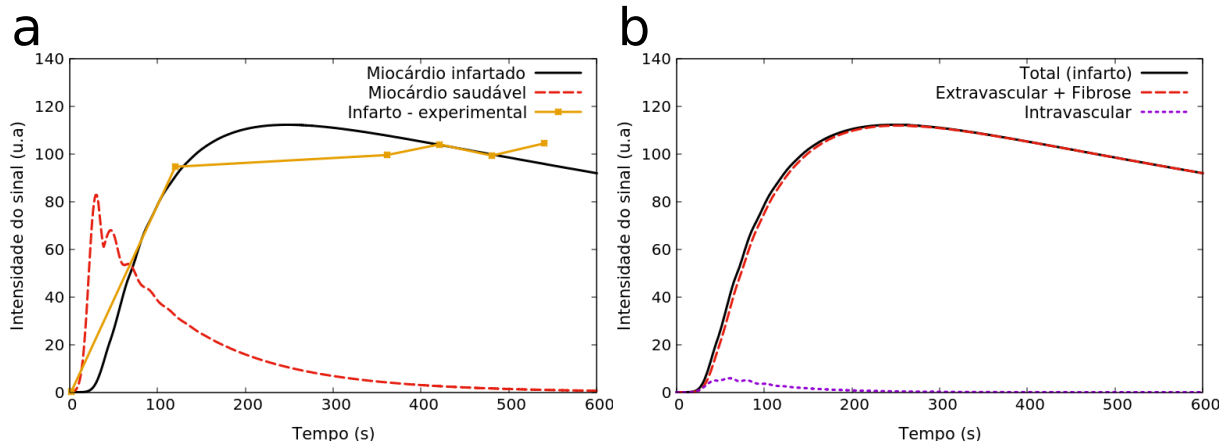


Figura 6.4: (a) IS do AC nos cenários remoto/saudável (vermelho) e infartado (preto). A curva amarela apresenta os dados clínicos extraídos de [7]. (b) Contribuição de ambos os espaços intravascular e extravascular na dinâmica do AC na região de infarto.

os cenários normal, isquêmico e infartado após 50 segundos (FP) e 600 segundos (LE) de perfusão. No caso normal, como não há estenose, a perfusão se dá de maneira homogênea em toda a árvore. No caso de uma isquemia, de fato o modelo captura o fenômeno, já que no FP a região da obstrução é pouco perfundida e no LE o AC já se deslocou para fora do miocárdio. Por fim, no caso de um infarto, é possível observar uma baixa perfusão no exame de FP, bem como AC confinado na região da obstrução, como de fato acontece no exame de perfusão por ressonância magnética com contraste.

Esta seção não apresenta as curvas da IS do AC do modelo acoplado pois elas são similares às do modelo contínuo apresentadas na Seção 6.1. O capítulo seguinte apresenta discussões mais aprofundadas sobre estes resultados, tal como suas limitações e trabalhos futuros.

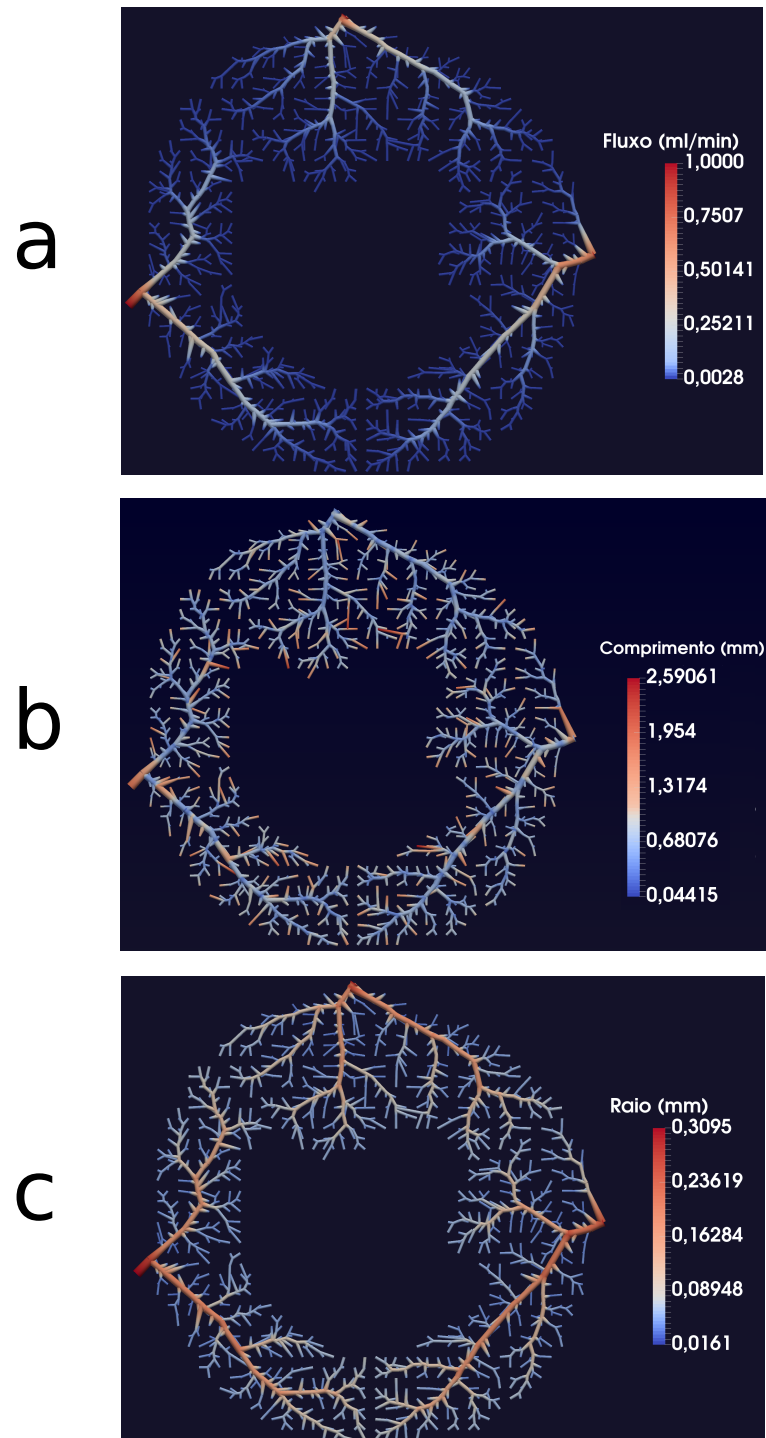


Figura 6.5: Árvore arterial fornecida pelo método CCO. São apresentados os perfis de (a) fluxo (ml/min); (b) comprimento dos segmentos; e (c) raio dos segmentos.

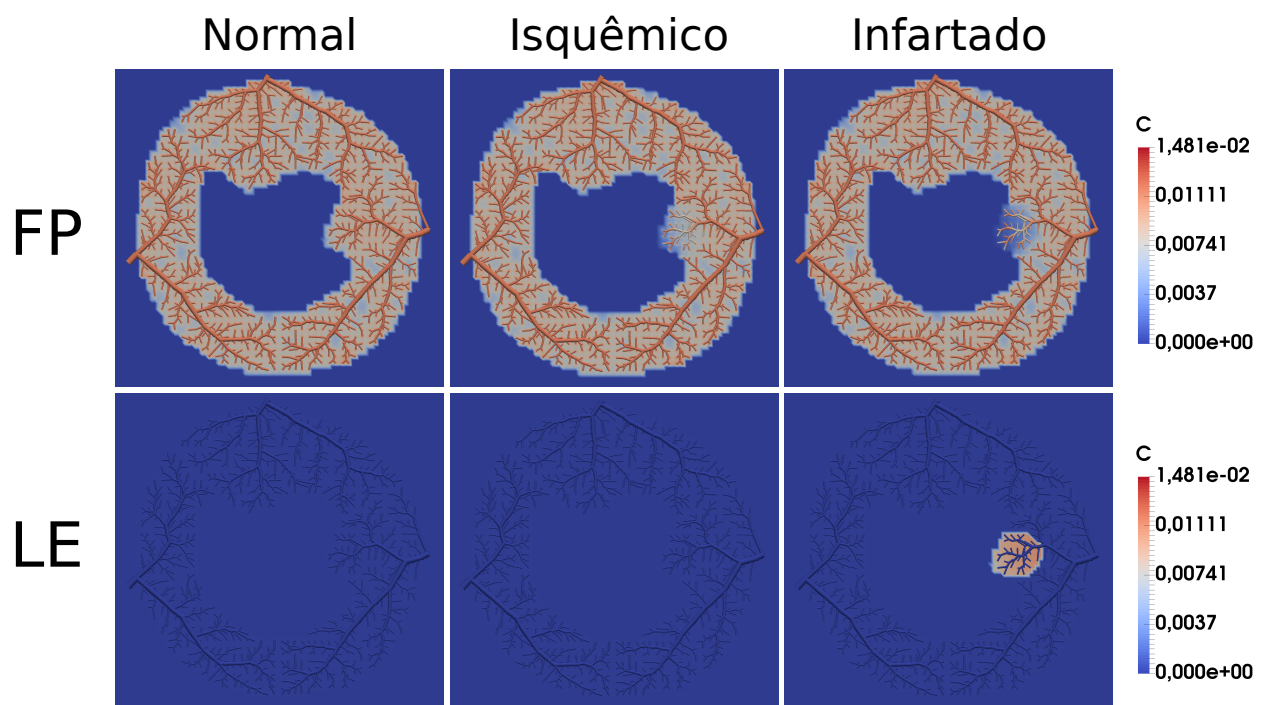


Figura 6.6: Imagens qualitativas da concentração C do AC no fim dos exames *first pass* (FP, 50 segundos) e *late-enhancement* (LE, 600 segundos).

7 Discussões

Uma vez que foram apresentados os novos modelos para perfusão coronariana com foco na aplicação de um exame de RM com contraste, este capítulo começa por apresentar testes de sensibilidade do modelo contínuo (Seção 7.1). Isto contribuirá para a discussão no que tange as hipóteses principais consideradas, os resultados alcançados e as limitações dos modelos. Na Seção 7.2, discutem-se os resultados do modelo acoplado e por fim, a Seção 7.3 trata as limitações dos modelos e as possibilidades de trabalhos futuros.

7.1 Estudo dos parâmetros do modelo contínuo

Esta seção é dividida em três partes. A Seção 7.1.1 mostra a importância do acoplamento da recirculação no modelo. Na Seção 7.1.2, é apresentado um esforço no sentido de reproduzir dados clínicos de LE para um cenário de infarto sem levar em consideração o domínio de fibrose. Na Seção 7.1.3, é demonstrado que o acoplamento do modelo com um domínio de fibrose e a inclusão do termo de sorção fornece uma alternativa melhor para reproduzir os dados experimentais e clínicos [3, 7].

7.1.1 Recirculação

A Figura 7.1 é apresentada para reforçar a ideia de que o acoplamento da recirculação é importante para obter resultados próximos daqueles de exames clínicos. A curva experimental é a informação clínica de [3] (a mesma da Figura 6.3a), e devido à falta dos dados, ela termina depois de 50 segundos. A figura também mostra a dinâmica do AC com o modelo de recirculação (mesma que na Figura 6.3a) e sem considerar a recirculação para 200 segundos de perfusão. Conforme é apresentado, se não for levado em consideração o modelo de recirculação e seus parâmetros (\vec{v}_{out} , D_{out} e k da equação (2.17)), o decaimento oscilatório observado nos dados clínicos e experimentais não é capturado.

Todo o processo de recirculação é complicado: os rins, por exemplo, desempenham um papel importante no processo fisiológico de eliminação do AC; o fluxo de velocidade constante assumido pelo modelo é de fato uma simplificação, já que o fluxo varia e depende da localização no corpo, estrutura dos vasos, viscosidade, e muitas outras características.

Portanto, outras variáveis e parâmetros poderiam ser adicionados nesta parte do modelo. No entanto, foge do escopo deste trabalho ir adiante neste tópico. A solução apresentada aqui está levando em consideração o ciclo sanguíneo em todo o corpo humano como um escoamento em um domínio simples 1D. Para trabalhos futuros, seria interessante estudar este fenômeno e investigar outras soluções. Uma possibilidade é a implementação de um modelo 0D, isto é, analisar a recirculação do AC utilizando apenas um problema de variação temporal.

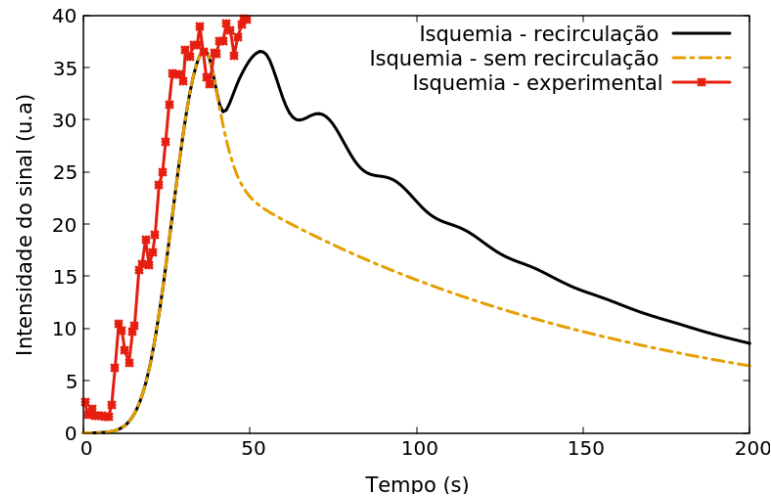


Figura 7.1: Resultados de simulações computacionais relacionadas aos cenários de isquemia: o modelo acoplado com a parte de recirculação, e desconsiderando a recirculação. Os dados experimentais foram extraídos de [3].

7.1.2 Modelagem da perfusão sem fibrose

Conforme mencionado previamente, sem levar em consideração a equação (2.9), a qual descreve a fibrose, o modelo captura satisfatoriamente o cenário de isquemia e foi capaz de reproduzir dados clínicos [3]. Contudo, nesta seção é mostrado que sem acrescentar a descrição matemática de fibrose, isto é, sem a comunicação entre o domínio extravascular e o domínio de fibrose ($g = 0$ em (2.7) e (2.9)), o modelo não pôde reproduzir a dinâmica de infarto, principalmente as características observadas na escala de tempo do exame LE.

A Figura 7.2 apresenta um estudo de alguns parâmetros do modelo sem o acoplamento com a equação (2.9). Em outras palavras, são mostradas tentativas de se reproduzir os dados clínicos de infarto de [7] utilizando apenas uma parte do modelo matemático proposto. Todas curvas na Figura 7.2 referem-se à dinâmica do AC na região doente

(mostrada na Figura 5.1d). Os parâmetros foram variados apenas nesta RDI, e mantidos constantes nas outras regiões. Além disso, quando se varia um parâmetro, todos os outros são fixados de acordo com aqueles da Tabela 5.2 na coluna de infarto.

A Figura 7.2a apresenta a sensibilidade da IS com relação ao parâmetro λ (fração do interstício no domínio extravascular). Para valores altos de λ há mais espaço para o AC. Assim, mais AC é preso no domínio intersticial, e dessa forma o tempo para o pico, valor do pico e concentração aumentam em 600s. Estes estão todos na direção correta de reproduzir os dados na Figura 7.2d ($k_e = 9 \times 10^{-4}$). Entretanto, mesmo que λ seja ajustado em 1,0, isto é, no seu valor máximo, os valores da Figura 7.2a estão distantes daqueles da Figura 7.2d. A Figura 7.2b apresenta a sensibilidade da IS com relação ao parâmetro P , o qual modela a taxa da troca do AC entre os domínios intravascular e extravascular. Por exemplo, $P = 0 \text{ s}^{-1}$ indica que não há AC fluindo de um domínio para o outro, o que significa que ele está confinado ao domínio intravascular. Assim sendo, neste caso em particular, o AC é rapidamente lavado do miocárdio. Aumentando P , o AC vai mais rápido para o domínio extravascular, e assim requer mais tempo para ser lavado para o sistema venoso, porém ele é completamente lavado em 600s. A Figura 7.2c mostra como o gradiente de pressão transmural (cujo resultado é apresentado na Figura 6.1), o qual está relacionado com a severidade da estenose coronariana, influencia a IS do AC na região doente. Por exemplo, no caso de uma isquemia (Figura 5.1b), a redução de 30% no gradiente de pressão leva a uma diferença de até 1,45 *kPa* na porção direita do miocárdio. No pior cenário mostrado aqui, uma redução de 80% no gradiente de pressão conduz a uma diferença de até 0,45 *kPa* entre epicárdio e endocárdio (relacionado à Figura 5.1c). Como esperado, o gradiente de pressão é diretamente proporcional a taxa com a qual o AC atinge a área doente. Na Figura 7.2d, dois diferentes valores de k_e (transferência de AC do meio extravascular para o sistema venoso) são utilizados. Como esperado, diminuindo o valor em duas ordens de magnitude, o AC fica mais tempo retido no meio extravascular e portanto leva mais tempo para ser removido. Entretanto, mais uma vez, as curvas obtidas estão distantes do dado experimental.

Em suma, utilizando a formulação com apenas dois domínios (intravascular e extravascular), não foi possível reproduzir o cenário observado da dinâmica do AC para o caso de infarto. Não obstante, em [27], uma formulação com dois domínios foi utilizada e alguns resultados foram similares àqueles observados para infarto. Para chegar a este

resultado, contudo, em regiões específicas foi alterado o valor da permeabilidade do meio (\mathbf{K} na equação (2.3)). O propósito foi avaliar a dinâmica do AC em diferentes cenários, sem uma patologia em específico. Para os casos de um miocárdio saudável, isquêmico ou infartado, os três cenários tratados aqui, as mudanças utilizadas na permeabilidade \mathbf{K} seriam complicadas para se justificar. Assim, para a simulação de um infarto, aparenta ser importante modelar a fibrose, como é proposto aqui.

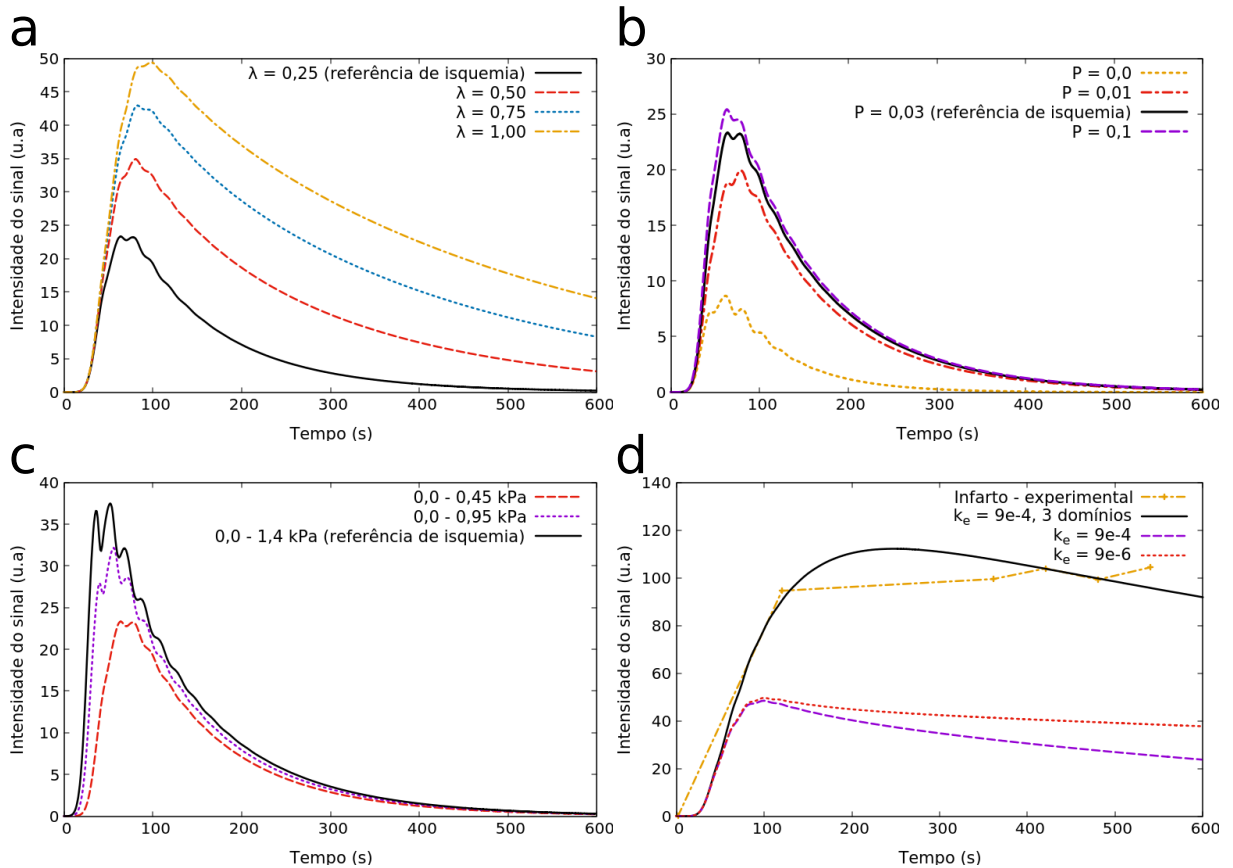


Figura 7.2: Estudo da influência dos parâmetros na resposta do modelo contínuo de dois domínios: (a) λ - a fração do espaço extravascular que corresponde ao interstício; (b) P - a taxa de AC que vai do espaço intravascular para o extravascular; (c) Diferença de pressões entre epicárdio e endocárdio na região de infarto; (d) k_e - a taxa de AC direcionado do meio extravascular para o domínio venoso (um termo de decaimento). Ao se variar um parâmetro, todos os outros são fixados de acordo com a coluna de infarto na Tabela 5.2.

7.1.3 Modelagem da perfusão com fibrose

A Figura 7.3 mostra a dinâmica do AC na região de infarto levando em consideração três domínios (intravascular, extravascular e fibrótico) e a equação (2.9). A Figura 7.3a mostra a dinâmica do AC para diferentes valores de λ (fração intersticial do meio extravascular).

Para as regiões saudáveis, o seu valor fica em torno de 0,25 [7, 72]). Mais uma vez, para todos os testes, ao se variar um parâmetro, todos os outros são fixados de acordo com a coluna de infarto da Tabela 5.2. Como na Figura 7.2a, para valores altos de λ há mais espaço para o AC. Assim, mais AC é mantido no domínio intersticial. No entanto, utilizando este modelo, tempo para o pico, concentração no pico e concentração em 600s são todos muito mais sensíveis a λ . A Figura 7.3b apresenta o impacto da escolha de k_f , a taxa na qual o AC vai da fibrose para o sistema venoso. Quanto maior seu valor, mais rápido o AC é lavado do miocárdio. Se $k_f = 0,0 \text{ s}^{-1}$, não há AC saindo da região de fibrose, logo um platô é formado. O melhor valor que reproduz os dados clínicos é $k_f = 7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. A Figura 7.3c apresenta a sensibilidade de P . O valor que melhor ajusta os dados clínicos de infarto é $P = 0,025 \text{ s}^{-1}$. Mais uma vez, se $P = 0,0 \text{ s}^{-1}$, não há comunicação entre os domínios intra e extravascular, logo o AC é rapidamente lavado. A Figura 7.3d mostra os resultados para diferentes valores de k_e (taxa de decaimento do AC). Ele atinge a saturação em $7 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Em resumo, a formulação apresentada que modela a fibrose reproduziu bem os dados de infarto. Além disso, as curvas geradas com este modelo foram mais sensíveis a vários destes parâmetros. Assim sendo, pequenos ajustes de alguns parâmetros são suficientes para aproximar diferentes valores experimentais.

7.2 Discussões sobre o modelo acoplado

A utilização do método CCO para construção dos modelos de árvores arteriais para o meio intravascular possibilita algumas investigações relevantes. Por exemplo, é possível escolher o ponto de um ramo da árvore a partir do qual o fluxo será reduzido, ou seja, é viável estudar o impacto do fluxo reduzido na perfusão em diferentes ramos da árvore, bem como o quanto a magnitude do fluxo influencia na perfusão do tecido. Nos casos estudados nesta tese, escolheu-se um ramo da árvore arterial mais próximo do lado direito do endocárdio para se reduzir o fluxo de sangue nos casos de isquemia e infarto. Reduziu-se o fluxo em 25 e 30 vezes, respectivamente. Em cada caso, as imagens geradas pelo modelo acoplado (ver Figura 6.6) são compatíveis com as respectivas imagens clínicas.

Nos cenários apresentados nesta tese, optou-se por construir um sistema vascular com três árvores, cada uma visando emular as subárvores oriundas das principais artérias coronarianas (LCX, LAD e RCA). O método CCO clássico poderia ser empregado para

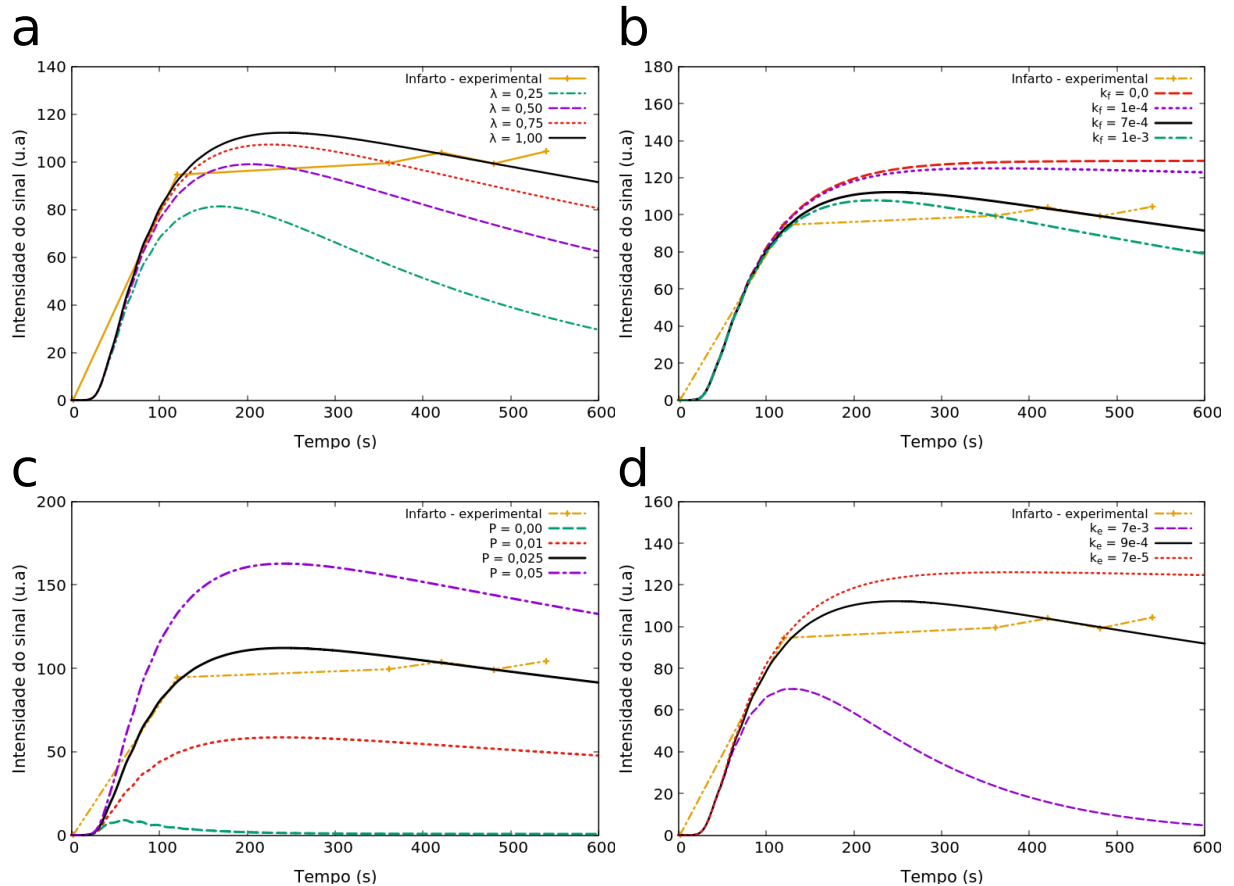


Figura 7.3: Estudo da influência dos parâmetros na resposta do modelo contínuo de três domínios no cenário de infarto: (a) λ - a fração do interstício na área infartada; (b) k_f - a taxa de troca de AC sendo direcionado do interstício para o sistema venoso; (c) λ_f - a fração do interstício que possui fibrose; (d) decaimento do AC da fibrose. Ao se variar um parâmetro, todos os outros são fixados de acordo com a coluna de infarto na Tabela 5.2.

gerar mais árvores para o sistema, bastando que seja definido o subdomínio de perfusão de cada árvore. Isto possibilita o estudo de diferentes configurações de árvores arteriais. Ainda sob o ponto de vista das características do método CCO, aplicou-se o mesmo fluxo de entrada (1 ml/min) para as três árvores mencionadas acima. Na Seção 7.3, se discute as perspectivas futuras para a aplicação do método CCO variando estas duas principais características mencionadas: os subdomínios de perfusão e os fluxos de entrada.

7.3 Limitações e trabalhos futuros

Para baixas doses do agente de contraste, a relação entre a IS do AC e sua concentração é aproximadamente linear [39]. Para imagens cardiovasculares de ressonância magnética,

a dose não é pequena o suficiente para que esta suposição linear seja aplicada [83]. Para superar esta questão, vários pesquisadores apresentaram diferentes soluções [84, 85, 86]. Nesta tese, os modelos apresentados focaram na dinâmica da concentração do AC. Em trabalhos futuros, pretende-se abordar melhor a não-linearidade entre a concentração do AC e a IS.

Conforme mencionado anteriormente, na série de imagens fornecidas pelo exame de perfusão de RM com contraste, os clínicos usam a mesma imagem, ou fase, em diferentes ciclos cardíacos para analisar a perfusão do AC. Fazendo assim, as imagens do eixo curto do ventrículo esquerdo têm a mesma forma ao longo do tempo. Logo, é plausível assumir uma configuração estática para a pressão. No entanto, esta suposição, a qual não leva em consideração efeitos poroelásticos, tem suas deficiências. Para melhorar esta concepção, um modelo matemático geral que acopla escoamento em meios porosos e formulação hiperelástica foi desenvolvida em [87]. Além disso, ainda em [87] utiliza-se uma caracterização similar no sentido de avaliar a perfusão do miocárdio [68]. Em trabalhos futuros, pretende-se acrescentar estes efeitos mecânicos ao modelo acoplado, no intuito de se obter resultados mais confiáveis e de avaliar o miocárdio em diferentes cenários e para diferentes patologias.

Escolheu-se uma segmentação do eixo curto que inclui os músculos papilares (ver Figura 5.2). De fato, trabalhos recentes mostraram que estes músculos têm impacto na análise das imagens de RM [67]. A escolha de segmentação foi arbitrária. O modelo proposto e a implementação computacional realizada são capazes de usar qualquer domínio, eixo curto, eixo longo, com ou sem os músculos papilares. O mesmo é aplicado para a posição e formatos das regiões de infarto modeladas.

Uma característica muito importante aqui apresentada é a simulação de fibrose. Para reproduzir as imagens do exame LE para o caso de infarto, foi fundamental acoplar o domínio da fibrose ao modelo de dois domínios (intravascular e extravascular). Entretanto, isto trás mais parâmetros para serem ajustados. Em trabalhos futuros, planeja-se aplicar uma análise de sensibilidade mais aprofundada, a fim de observar melhor aqueles parâmetros que impactam significativamente o modelo, e possivelmente descartando aqueles que menos impactam.

Um modelo similar ao modelo contínuo apresentado aqui tem sido utilizado com sucesso na quantificação da perfusão do miocárdio com RM com contraste. [84, 85, 88].

É uma simplificação do modelo apresentado em [10] e foi chamado de modelo BTEX (*Blood Tissue Exchange*). Este modelo simplificado se mostrou muito eficaz em acelerar o problema inverso de estimação de parâmetros para reproduzir a dinâmica do AC de pacientes específicos. Aqui, descrevem-se quais são os passos de simplificações necessários para converter o modelo proposto de dois domínios no modelo BTEX. Primeiro, a equação de pressão não é levada em consideração. Como desvantagem, os estudos apresentados aqui que conectam estenoses, por exemplo, à dinâmica do AC não podem ser realizados com o modelo BTEX. Sem conhecer a distribuição de pressão, a perfusão do tecido é caracterizada por um único parâmetro escalar F que substitui o vetor $\vec{v} = -\mathbf{K}\nabla p$ da Equação (2.6). Logo, com o modelo BTEX não se pode distinguir se uma região mal perfundida é devido a uma doença microvascular, a qual seria capturada pelo tensor de permeabilidade \mathbf{K} no modelo proposto, ou devido a uma estenose, a qual afetaria o gradiente de pressão ∇p . Outra grande simplificação do BTEX é que ele é usado como um conjunto de modelos independentes 1D com dois domínios. A perfusão F é estimada independentemente para cada pixel da RM via um modelo 1D. Ao passo que esta abordagem permite uma grande simplificação para o problema de estimação de parâmetros, qualquer correlação espacial de perfusão do tecido é perdida. Neste trabalho, foram apresentados modelos 2D que podem ser facilmente estendidos para modelos mais completos em três dimensões do coração. Em resumo, os novos modelos propostos neste trabalho tem algumas vantagens em potencial para o processo de quantificação da perfusão cardíaca. Entretanto, os modelos tem mais equações e parâmetros do que os modelos simplificados que estão em uso atualmente. Como consequência, a estimativa de parâmetros através da solução de um problema inverso será uma tarefa difícil. Uma solução é utilizar informações adicionais não-invasivas para ajustar o modelo, tais como mapeamento T1 e T2 via exames de RM e estimativa de FFR (pressão e fluxo) via exames de TC.

No que tange o modelo acoplado, pode-se dizer que a aproximação do fluxo em duas dimensões é a maior limitação. Aproximou-se o fluxo das artérias coronarianas em $1 \text{ mL}/\text{min}$. No entanto, mesmo que o sentido transmural seja o de maior magnitude de perfusão, isto é, do epicárdio para o endocárdio, ainda há uma considerável quantia de fluido que perfunde no sentido do apex para a base [73]. Assim sendo, em trabalhos futuros objetiva-se estender o modelo acoplado para três dimensões. Desta forma, será

possível capturar de maneira mais fidedigna a anisotropia das artérias do miocárdio, e assim dar mais um passo no sentido de fornecer um modelo mais apropriado para possível utilização na clínica médica. Ainda sob a perspectiva de aperfeiçoamentos no modelo, pretende-se utilizar o CCO para construir também um modelo de árvore arterial venosa. Dentro deste contexto, seria necessário prescrever fluxos de saída do miocárdio ao invés do parâmetro de decaimento k_e e k_f das equações (2.7) e (2.9) respectivamente. Os fluxos de saída são parâmetros que já se encontram na literatura [89], o que diminuiria o sobreajuste (*overfitting*) do modelo aqui apresentado.

Mais uma vez sob o ponto de vista do modelo acoplado, o método CCO garante que um mesmo fluxo de perfusão Q_{perf} aplicado em diferentes árvores arteriais, implicará que as regiões perfundidas por cada árvore terão áreas aproximadamente iguais. [4]. Por este motivo, nos cenários onde se estudou a dinâmica do AC através do modelo acoplado, definiu-se previamente três regiões de perfusão de mesma área, conforme descrito pela Figura 5.2. Desta forma, ao se prescrever o fluxo de perfusão $Q_{perf} = 1$ ml/min para as três subárvores do miocárdio no modelo acoplado, garante-se a condição acima mencionada. Em trabalhos futuros, pretende-se aprimorar o método atualmente utilizado, adaptando a implementação de forma que, uma vez definido o fluxo de perfusão, a região de perfusão seja automaticamente ajustada. Desta forma, será possível, por exemplo, regular adequadamente o volume sanguíneo que percorre cada artéria coronariana [90].

No que diz respeito aos métodos numéricos, utilizaram-se métodos simplificados para se resolver as equações do modelo. Para o sistema de Darcy, equações (2.2) e (2.3), utilizou-se o método de Jacobi. Métodos mais elaborados como o multigrid [91], o gradiente conjugado [92] ou até mesmo o método de Gauss-Seidel [93] poderão ser implementados em trabalhos futuros. Na mesma linha, pretende-se utilizar o método implícito de Euler [94] para aproximar o termo de derivada no tempo das EDPs do contraste, equações (2.6), (2.7), (2.9) e (3.14). Por fim, também pretende-se substituir o esquema FOU pelo esquema TOPUS (*third order polynomial upwind scheme*), de maior ordem de convergência para aproximar o termo convectivo (equação (4.27)).

Por fim, os novos modelos propostos neste trabalho têm algumas vantagens para o processo de quantificação da perfusão cardíaca. No entanto, devido ao grande número de parâmetros e equações, e no intuito de se investigar como eles afetam a resposta da perfusão cardíaca em pacientes específicos, planeja-se, em trabalhos futuros, realizar um

estudo clínico similar àqueles apresentados em [84, 85, 88]. Em outras palavras, dadas imagens clínicas de isquemia e infarto fornecidas por exames de RM, pretende-se utilizar o modelo aqui apresentado para indicar possíveis obstruções do meio intravascular que estariam causando o problema de perfusão.

8 Conclusões

Foram propostos dois modelos matemáticos que descrevem a perfusão sanguínea e a dinâmica de um agente de contraste (AC) em um corte do eixo curto do ventrículo esquerdo do coração. Os resultados das simulações estão compatíveis com o fenômeno observado, especialmente com as imagens de RM de perfusão com contraste obtidos pelos exames não invasivos de FP e LE, bem como com dados clínicos da variação temporal do AC em diferentes situações. Este modelo leva em consideração o escoamento de um AC baseado em Gadolínio (Gd-DTPA) no domínio vascular arterial, seu extravasamento para o domínio intersticial bem como sua retenção no tecido com fibrose (quando se simula um cenário de infarto). Tendo em mente as informações substanciais que métodos quantitativos podem fornecer aos clínicos, o modelo matemático aqui proposto e suas futuras extensões podem ser consideradas como um primeiro passo para o desenvolvimento de ferramentas para entender a complexidade da dinâmica espaço-temporal do AC e a relação entre dados clínicos obtidos via RM e a subjacente perfusão cardíaca.

REFERÊNCIAS

- [1] HALL, J. E., *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015.
- [2] KOCH, H., BOUSSELJOT, R.-D., KOSCH, O., JAHNKE, C., PAETSCH, I., FLECK, E., SCHNACKENBURG, B., “A reference dataset for verifying numerical electrophysiological heart models”, *Biomedical Engineering Online*, v. 10, n. 1, pp. 1, 2011.
- [3] DALY, C., KWONG, R. Y., “Cardiac MRI for myocardial ischemia.” *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 2013.
- [4] QUEIROZ, R., *Construção automática de modelos de árvores circulatórias e suas aplicações em hemodinâmica computacional*, Ph.D. Thesis, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2013.
- [5] KARCH, R., NEUMANN, F., NEUMANN, M., SCHREINER, W., “A three-dimensional model for arterial tree representation, generated by constrained constructive optimization”, *Computers in Biology and Medicine*, v. 29, n. 1, pp. 19–38, 1999.
- [6] ORTIZ-PÉREZ, J. T., RODRÍGUEZ, J., MEYERS, S. N., LEE, D. C., DAVIDSON, C., WU, E., “Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging”, *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 1, n. 3, pp. 282–293, 2008.
- [7] KNOWLES, B. R., BATCHELOR, P. G., PARISH, V., GINKS, M., PLEIN, S., RAZAVI, R., SCHAEFFTER, T., “Pharmacokinetic modeling of delayed gadolinium enhancement in the myocardium”, *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 60, n. 6, pp. 1524–1530, 2008.
- [8] MEHTA, P. K., WEI, J., WENGER, N. K., “Ischemic heart disease in women: a focus on risk factors”, *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 25, n. 2, pp. 140–151, 2015.

- [9] MENDIS, S., PUSKA, P., NORRVING, B., “Global atlas on cardiovascular disease prevention and control”, 2011.
- [10] BASSINGTHWAIGHTE, J., WANG, C., CHAN, I., “Blood-tissue exchange via transport and transformation by capillary endothelial cells.” *Circulation Research*, v. 65, n. 4, pp. 997–1020, 1989.
- [11] DASH, R. K., BASSINGTHWAIGHTE, J. B., “Simultaneous blood–tissue exchange of oxygen, carbon dioxide, bicarbonate, and hydrogen ion”, *Annals of Biomedical Engineering*, v. 34, n. 7, pp. 1129–1148, 2006.
- [12] KROEKER, K. I., LAM, S., BIRCHALL, I., FEDORAK, R. N., “Patients with IBD are exposed to high levels of ionizing radiation through CT scan diagnostic imaging: a five-year study”, *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 45, n. 1, pp. 34–39, 2011.
- [13] BRENNER, D. J., HALL, E. J., “Computed Tomography - an increasing source of radiation exposure”, *The New England Journal of Medicine*, v. 357, pp. 2277–84, 2007.
- [14] NIKOLAOU, K., ALKADHI, H., BAMBERG, F., LESCHKA, S., WINTERSPERGER, B. J., “MRI and CT in the diagnosis of coronary artery disease: indications and applications”, *Insights Into Imaging*, v. 2, n. 1, pp. 9–24, 2011.
- [15] GERBER, B. L., RAMAN, S. V., NAYAK, K., EPSTEIN, F. H., FERREIRA, P., AXEL, L., KRAITCHMAN, D. L., “Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 10, n. 1, pp. 1, 2008.
- [16] POP, M., GHUGRE, N., RAMANAN, V., MORIKAWA, L., STANISZ, G., DICK, A., WRIGHT, G., “Quantification of fibrosis in infarcted swine hearts by ex vivo late gadolinium-enhancement and diffusion-weighted MRI methods”, *Physics in Medicine and Biology*, v. 58, pp. 5009–5028, 2013.
- [17] CHIRIBIRI, A., SCHUSTER, A., ISHIDA, M., HAUTVAST, G., ZARINABAD, N., MORTON, G., OTTON, J., PLEIN, S., BREEUWER, M., BATCHELOR,

- P., SCHAEFFTER, T., NAGEL, E., “Perfusion phantom: An efficient and reproducible method to simulate myocardial first-pass perfusion measurements with cardiovascular magnetic resonance”, *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 69, n. 3, pp. 698–707, 2013.
- [18] ALVES, J., DE QUEIROZ, R., DOS SANTOS, R., “Comparing myocardium perfusion data acquired by a MRI-phantom and a mathematical model”, *IFMBE Proceedings*, v. 60, pp. 308–311, 2017.
- [19] O’ADOHERTY, J., SAMMUT, E., SCHLEYER, P., STIRLING, J., NAZIR, M. S., MARSDEN, P. K., CHIRIBIRI, A., “Feasibility of simultaneous PET-MR perfusion using a novel cardiac perfusion phantom”, *European journal of hybrid imaging*, v. 1, n. 1, pp. 4, 2017.
- [20] O’ADOHERTY, J., CHALAMPALAKIS, Z., SCHLEYER, P., NAZIR, M. S., CHIRIBIRI, A., MARSDEN, P. K., “The effect of high count rates on cardiac perfusion quantification in a simultaneous PET-MR system using a cardiac perfusion phantom”, *EJNMMI physics*, v. 4, n. 1, pp. 31, 2017.
- [21] AQUARO, G. D., TODIERE, G., DI BELLA, G., GUIDUCCI, L., PINGITORE, A., LIONETTI, V., “A fast and effective method of quantifying myocardial perfusion by magnetic resonance imaging”, *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, v. 29, n. 6, pp. 1313–1324, 2013.
- [22] JEROSCH-HEROLD, M., “Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 12, n. 1, pp. 1, 2010.
- [23] ZARINABAD, N., CHIRIBIRI, A., HAUTVAST, G. L., ISHIDA, M., SCHUSTER, A., CVETKOVIC, Z., BATCHELOR, P. G., NAGEL, E., “Voxel-wise quantification of myocardial perfusion by cardiac magnetic resonance. Feasibility and methods comparison”, *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 68, n. 6, pp. 1994–2004, 2012.
- [24] KUNZE, K., NEKOLLA, S., RISCHPLER, C., ZHANG, S., HAYES, C., LANGWIESER, N., IBRAHIM, T., LAUGWITZ, K., SCHWAIGER, M.,

“Myocardial perfusion quantification using simultaneously acquired 13 NH₃-ammonia PET and dynamic contrast-enhanced MRI in patients at rest and stress.” *Magnetic resonance in medicine*, 2018.

- [25] MICHLER, C., COOKSON, A. N., CHABINIOK, R., HYDE, E., LEE, J., SINCLAIR, M., SOCHI, T., GOYAL, A., VIGUERAS, G., NORDSLETTEN, D. A., SMITH, N. P., “A computationally efficient framework for the simulation of cardiac perfusion using a multi-compartment Darcy porous-media flow model”, *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, v. 29, pp. 217–232, 2013.
- [26] ALVES, J. R., QUEIROZ, R. A. B., SANTOS, R. W., “Simulation of cardiac perfusion by contrast in the myocardium using a formulation of flow in porous media”, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 295, pp. 13–24, 2016.
- [27] COOKSON, A. N., LEE, J., MICHLER, C., CHABINIOK, R., HYDE, E., NORDSLETTEN, D., SMITH, N., “A spatially-distributed computational model to quantify behaviour of contrast agents in MR perfusion imaging”, *Medical Image Analysis*, v. 18, n. 7, pp. 1200–1216, 2014.
- [28] LEE, K. E., LEE, S. H., SHIN, E.-S., SHIM, E. B., “A vessel length-based method to compute coronary fractional flow reserve from optical coherence tomography images”, *Biomedical engineering online*, v. 16, n. 1, pp. 83, 2017.
- [29] HLATKY, M. A., DE BRUYNE, B., PONTONE, G., PATEL, M. R., NORGAARD, B. L., BYRNE, R. A., CURZEN, N., PURCELL, I., GUTBERLET, M., RIOUFOL, G., HINK, U., SCHUCHLENZ, H. W., FEUCHTNER, G., GILARD, M., ANDREINI, D., JENSEN, J. M., HADAMITZKY, M., WILK, A., WANG, F., ROGERS, C., et al., “Quality-of-life and economic outcomes of assessing fractional flow reserve with computed tomography angiography: PLATFORM”, *Journal of the American College of Cardiology*, v. 66, n. 21, pp. 2315–2323, 2015.
- [30] NØRGAARD, B. L., GAUR, S., LEIPSIC, J., ITO, H., MIYOSHI, T., PARK, S.-J., ZVAIGZNE, L., TZEMOS, N., JENSEN, J. M., HANSSON, N., KO,

- B., BEZERRA, H., H., C. E., KALTOFTM, A., LASSEM, J. F., BØTKER, H. E., ACHENBACH, S., “Influence of coronary calcification on the diagnostic performance of CT angiography derived FFR in coronary artery disease: a substudy of the NXT trial”, *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 8, n. 9, pp. 1045–1055, 2015.
- [31] MEIJS, M., CRAMER, M., EL AIDI, H., DOEVENDANS, P., “CT fractional flow reserve: the next level in non-invasive cardiac imaging”, *Netherlands Heart Journal*, v. 20, n. 10, pp. 410–418, 2012.
- [32] QUARTERONI, A., LASSILA, T., ROSSI, S., RUIZ-BAIER, R., “Integrated Heart - Coupling multiscale and multiphysics models for the simulation of the cardiac function”, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, v. 314, pp. 345–407, 2017.
- [33] SCHREINER, W., KARCH, R., NEUMANN, M., NEUMANN, F., SZAWLOWSKI, P., ROEDLER, S., “Optimized arterial trees supplying hollow organs”, *Medical engineering & physics*, v. 28, n. 5, pp. 416–429, 2006.
- [34] TABER, J., “Dynamic and static forces required to remove a discontinuous oil phase from porous media containing both oil and water”, *Society of Petroleum Engineers Journal*, v. 9, n. 1, 1969.
- [35] ABRIOLA, L. M., PINDER, G. F., “A multiphase approach to the modeling of porous media contamination by organic compounds: 1. Equation development”, *Water Resources Research*, v. 21, n. 1, pp. 11–18, 1985.
- [36] ALVES, J. R., SANTOS, R. W., NOVAES, G. M., QUEIROZ, R. A. B., “Simulating the perfusion of contrast in cardiac transmural wall”, *IFMBE Proceedings*, v. 49, pp. 837–840, 2015.
- [37] LIMA, J. A., JUDD, R. M., BAZILLE, A., SCHULMAN, S. P., ATALAR, E., ZERHOUNI, E. A., “Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI”, *Circulation*, v. 92, n. 5, pp. 1117–1125, 1995.

- [38] RAMANATHAN, T., SKINNER, H., “Coronary blood flow”, *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, v. 5, n. 2, pp. 61–64, 2005.
- [39] DONAHUE, K. M., WEISSKOFF, R. M., BURSTEIN, D., “Water diffusion and exchange as they influence contrast enhancement”, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 7, n. 1, pp. 102–110, 1997.
- [40] LEVIN, M., DAWANT, B., POPEL, A., “Effect of dispersion of vessel diameters and lengths in stochastic networks: II. Modeling of microvascular hematocrit distribution”, *Microvascular research*, v. 31, n. 2, pp. 223–234, 1986.
- [41] PELOSI, G., SAVIOZZI, G., TRIVELLA, M., L’ABBATE, A., “Small artery occlusion: a theoretical approach to the definition of coronary architecture and resistance by a branching tree model”, *Microvascular research*, v. 34, n. 3, pp. 318–335, 1987.
- [42] SCHREINER, W., “Computer generation of complex arterial tree models”, *Journal of biomedical engineering*, v. 15, n. 2, pp. 148–150, 1993.
- [43] SCHREINER, W., NEUMANN, M., NEUMANN, F., ROEDLER, S. M., END, A., BUXBAUM, P., MÜLLER, M. R., SPIECKERMANN, P., “The branching angles in computer-generated optimized models of arterial trees.” *The Journal of general physiology*, v. 103, n. 6, pp. 975–989, 1994.
- [44] 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, n. 4, pp. 583–599, 1995.
- [45] BUI, A. V., MANASSEH, R., LIFFMAN, K., ŠUTALO, I. D., “Development of optimized vascular fractal tree models using level set distance function”, *Medical engineering & physics*, v. 32, n. 7, pp. 790–794, 2010.
- [46] FUNG, Y.-C., *Biomechanics: circulation*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [47] ZAMIR, M., CHEE, H., “Segment analysis of human coronary arteries”, *Journal of Vascular Research*, v. 24, n. 1-2, pp. 76–84, 1987.

- [48] ULYSSES, J., BERG, L., CHERRY, E., LIU, B. R., DOS SANTOS, R. W., DE BARROS, B. G., ROCHA, B. M., DE QUEIROZ, R. A. B., “An optimization-based algorithm for the construction of cardiac Purkinje network models”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018.
- [49] SCHREINER, W., BUXBAUM, P. F., “Computer-optimization of vascular trees”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 40, n. 5, pp. 482–491, 1993.
- [50] MORTON, K., MAYERS, D., *Numerical Solution of Partial Differential Equations, An Introduction*. Cambridge University Press: Londres, 2005.
- [51] MOHAMMED, A. A., *Lattice Boltzmann Method: Fundamentals and Engineering Applications with Computer Codes*. Springer: Londres, 2011.
- [52] ANG, W. T., *A Beginner’s Course in Boundary Element Methods*. Universal Publishers: Estados Unidos, 2007.
- [53] LEVEQUE, R., *Finite Volume Methods for Hyperbolic Problems*. Cambridge University Press: London, 2002.
- [54] SUN, L., MATHUR, S. R., MURTHY, J. Y., “An unstructured Finite-Volume Method for Incompressible Flows with complex immersed boundaries”, *Numerical Heat Transfer*, v. 58, pp. 217–241, 2010.
- [55] VERSTEEG, H., MALALASEKERA, W., *An Introduction to Computational Fluid Dynamics: The Finite Volume Method*. Pearson: Estados Unidos, 2007.
- [56] KÜNZE, R., LUNATI, I., LEE, S. H., “A Multilevel Multiscale Finite-Volume Method”, *Journal of Computational Physics*, v. 255, pp. 502–520, 2013.
- [57] HUANG, Q., LIU, T., YANG, J., YAO, L., GAO, L., “Evaluation of radiative transfer using the finite volume method in cylindrical photoreactors”, *Chemical Engineering Science*, v. 66, pp. 3930–3940, 2011.
- [58] CHEN, Z., WU, J., XU, Y., “Higher-order finite volume methods for elliptic boundary value problems”, *Advances in Computational Mathematics*, v. 37, pp. 191–253, 2011.

- [59] CAVIEDES-VOULLIEME, D., GARCIA-NAVARRO, P., MURILLO, J., “Verification, conservation, stability and efficiency of a finite volume method for the 1D Richards equation”, *Journal of Hydrology*, v. 480, pp. 69–84, 2013.
- [60] ATKINSON, K. E., *An introduction to numerical analysis*. John Wiley & Sons, 2008.
- [61] RUGGIERO, M. A. G., LOPES, V. L. D. R., *Cálculo numérico: aspectos teóricos e computacionais*. Makron Books do Brasil, 1997.
- [62] PAOLUCCI, S., CHENOWETH, D. R., “Stability of the explicit finite differenced transport equation”, *Journal of Computational Physics*, v. 47, pp. 489–496, 1982.
- [63] LAUNDER, B., SPALDING, D., “The numerical computation of turbulent flows”, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, v. 3, pp. 269–289, 1974.
- [64] COURANT, R., ISAACSON, E., REES, M., “On the solution of nonlinear hyperbolic differential equations by finite differences”, *Community Pure Applied Mathematics*, v. 5, pp. 243–255, 1952.
- [65] CORMEN, T. H., LEISERSON, C. E., RIVEST, R. L., STEIN, C., *Introduction to algorithms*. MIT press, 2009.
- [66] BERG, L. A., *Estudo da propagação elétrica em fibras de Purkinje*, Ph.D. Thesis, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2018.
- [67] GOMMANS, D. H. F., BAKKER, J., CRAMER, G. E., VERHEUGT, F. W. A., BROUWER, M. A., KOFFLARD, M. J. M., “Impact of the papillary muscles on cardiac magnetic resonance image analysis of important left ventricular parameters in hypertrophic cardiomyopathy”, *Netherlands Heart Journal*, v. 24, n. 5, pp. 326–331, 2016.
- [68] CHAPELLE, D., GERBEAU, J.-F., SAINTE-MARIE, J., VIGNON-CLEMENTEL, I. E., “A poroelastic model valid in large strains with applications to perfusion in cardiac modeling”, *Computational Mechanics*, v. 46, pp. 91–101, 2010.

- [69] SANT'ANNA, F. M., SILVA, E. E., BATISTA, L. A., VENTURA, F. M., BARROZO, C. A. M., PIJLS, N. H., "Influence of routine assessment of fractional flow reserve on decision making during coronary interventions", *The American Journal of Cardiology*, v. 99, n. 4, pp. 504–508, 2007.
- [70] PIJLS, N. H., DE BRUYNE, B., BECH, G. J. W., LIISTRO, F., HEYNDRICKX, G. R., BONNIER, H. J., KOOLEN, J. J., "Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery", *Circulation*, v. 102, n. 19, pp. 2371–2377, 2000.
- [71] AL-WAKEEL-MARQUARD, N., RASTIN, S., MUENCH, F., YILMAZ, S., BERGER, F., KUEHNE, T., MESSROGHLI, D. R., "Cardiac T1 mapping in congenital heart disease: bolus vs. infusion protocols for measurements of myocardial extracellular volume fraction", *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, v. 33, n. 12, pp. 1961–1968, 2017.
- [72] ARAI, A. E., "The cardiac magnetic resonance (CMR) approach to assessing myocardial viability", *Journal of Nuclear Cardiology*, v. 18, n. 6, pp. 1095–1102, 2011.
- [73] SMITH, A. F., SHIPLEY, R. J., LEE, J., SANDS, G. B., LEGRICE, I. J., SMITH, N. P., "Transmural variation and anisotropy of microvascular flow conductivity in the rat myocardium", *Annals of Biomedical Engineering*, v. 42, n. 9, pp. 1966–1977, 2014.
- [74] MANN, D. L., ZIPES, D. P., LIBBY, P., BONOW, R. O., *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [75] HSU, L.-Y., RHOADS, K. L., HOLLY, J. E., KELLMAN, P., ALETRAS, A. H., ARAI, A. E., "Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 23, n. 3, pp. 315–322, 2006.
- [76] SCHUSTER, A., SINCLAIR, M., ZARINABAD, N., ISHIDA, M., VAN DEN WIJNGAARD, J. P., PAUL, M., VAN HORSSSEN, P., HUSSAIN,

- S. T., PERERA, D., SCHAEFFTER, T., SPAAN, J. A., SIEBES, M., NAGEL, E., CHIRIBIRI, A., “A quantitative high resolution voxel-wise assessment of myocardial blood flow from contrast-enhanced first-pass magnetic resonance perfusion imaging: microsphere validation in a magnetic resonance compatible free beating explanted pig heart model”, *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, v. 16, n. 10, pp. 1082–1092, 2015.
- [77] HSU, L.-Y., GROVES, D. W., ALETRAS, A. H., KELLMAN, P., ARAI, A. E., “A quantitative pixel-wise measurement of myocardial blood flow by contrast-enhanced first-pass CMR perfusion imaging: microsphere validation in dogs and feasibility study in humans”, *JACC: Cardiovascular Imaging*, v. 5, n. 2, pp. 154–166, 2012.
- [78] NAGEL, E., KLEIN, C., PAETSCH, I., HETTWER, S., SCHNACKENBURG, B., WEGSCHEIDER, L., FLECK, E., “Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease”, *Circulation*, v. 108, pp. 432–437, 2003.
- [79] BAKIR, M., WEI, J., NELSON, M. D., MEHTA, P. K., HAFTBARADARAN, A., JONES, E., GILL, E., SHARIF, B., SLOMKA, P. J., LI, D., SHUFELT, C. L., MINISSIAN, M., BERMAN, D. S., MERZ, C. N. B., THOMSON, L. E. J., “Cardiac magnetic resonance imaging for myocardial perfusion and diastolic function - reference control values for women”, *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, v. 6, n. 1, pp. 78, 2016.
- [80] WANG, J., XIANG, B., LIN, H.-Y., LIU, H.-Y., FREED, D., ARORA, R. C., TIAN, G.-H., “Collateral circulation formation determines the characteristic profiles of contrast-enhanced MRI in the infarcted myocardium of pigs”, *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 36, n. 4, pp. 463–472, 2015.
- [81] JENSON, S., CRAIG, S., YORK, G., STEEL, K., “Review of Cardiac MR Perfusion Imaging”, *Journal of the American Osteopathic College of Radiology*, v. 2, n. 2, pp. 2–7, 2013.
- [82] BOGAERT, J., DYMARKOWSKI, S., TAYLOR, A. M., *Clinical cardiac MRI*. Taylor & Francis US, 2005.

- [83] GERBER, B. L., RAMAN, S. V., NAYAK, K., EPSTEIN, F. H., FERREIRA, P., AXEL, L., KRAITCHMAN, D. L., “Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 10, n. 1, pp. 1, 2008.
- [84] ENGBLOM, H., XUE, H., AKIL, S., CARLSSON, M., HINDORF, C., ODDSTIG, J., HEDEER, F., HANSEN, M. S., ALETRAS, A. H., KELLMAN, P., ARHEDEN, H., “Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 19, n. 1, pp. 78, 2017.
- [85] KELLMAN, P., HANSEN, M. S., NIELLES-VALLESPIN, S., NICKANDER, J., THEMUDO, R., UGANDER, M., XUE, H., “Myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: optimized dual sequence and reconstruction for quantification”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 19, n. 1, pp. 43, 2017.
- [86] CERNICANU, A., AXEL, L., “Theory-based signal calibration with single-point T1 measurements for first-pass quantitative perfusion MRI studies”, *Academic radiology*, v. 13, n. 6, pp. 686–693, 2006.
- [87] CHAPELLE, D., MOIREAU, P., “General coupling of porous flows and hyperelastic formulations-From thermodynamics principles to energy balance and compatible time schemes”, *European Journal of Mechanics-B/Fluids*, v. 46, pp. 82–96, 2014.
- [88] BROWN, L. A., ONCIUL, S. C., BROADBENT, D. A., JOHNSON, K., FENT, G. J., FOLEY, J. R., GARG, P., CHEW, P. G., KNOTT, K., DALLÂARMELLINA, E., SWOBODA, P. P., XUE, H., GREENWOOD, J. P., MOON, J. C., KELLMAN, P., PLEIN, S., “Fully automated, inline quantification of myocardial blood flow with cardiovascular magnetic resonance: repeatability of measurements in healthy subjects”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 20, n. 1, pp. 48, 2018.

- [89] HABIB, A., LACHMAN, N., CHRISTENSEN, K. N., ASIRVATHAM, S. J., “The anatomy of the coronary sinus venous system for the cardiac electrophysiologist”, *Europace*, v. 11, n. suppl_5, pp. v15–v21, 2009.
- [90] SAKAMOTO, S., TAKAHASHI, S., COSKUN, A. U., PAPAFKLIS, M. I., TAKAHASHI, A., SAITO, S., STONE, P. H., FELDMAN, C. L., “Relation of distribution of coronary blood flow volume to coronary artery dominance”, *The American journal of cardiology*, v. 111, n. 10, pp. 1420–1424, 2013.
- [91] PLANK, G., LIEBMANN, M., DOS SANTOS, R. W., VIGMOND, E. J., HAASE, G., “Algebraic multigrid preconditioner for the cardiac bidomain model”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 54, n. 4, pp. 585–596, 2007.
- [92] HAGER, W. W., ZHANG, H., “A new conjugate gradient method with guaranteed descent and an efficient line search”, *SIAM Journal on optimization*, v. 16, n. 1, pp. 170–192, 2005.
- [93] YOON, S., JAMESON, A., “Lower-upper symmetric-Gauss-Seidel method for the Euler and Navier-Stokes equations”, *AIAA journal*, v. 26, n. 9, pp. 1025–1026, 1988.
- [94] HIRSCH, C., *Numerical computation of internal and external flows: The fundamentals of computational fluid dynamics*. Elsevier, 2007.