

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional

Ruy Freitas Reis

Modelagem mecânica da formação de edemas

Juiz de Fora

2018

Ruy Freitas Reis

Modelagem mecânica da formação de edemas

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. Marcelo Lobosco

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

Coorientador: Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha

Juiz de Fora

2018

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

Reis, Ruy Freitas.

Modelagem mecânica da formação de edemas / Ruy Freitas

Reis. -- 2018.

120 f. : il.

Orientador: Marcelo Lobosco

Coorientadores: Rodrigo Weber dos Santos, Bernardo Martins Rocha

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2018.

1. Imunologia Computacional. 2. Modelagem Matemática. 3. Edema. 4. Poroelasticidade. 5. Biomecânica. I. Lobosco, Marcelo, orient. II. Santos, Rodrigo Weber dos, coorient. III. Rocha, Bernardo Martins, coorient. IV. Título.

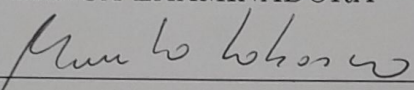
Ruy Freitas Reis

Modelagem mecânica da formação de edemas

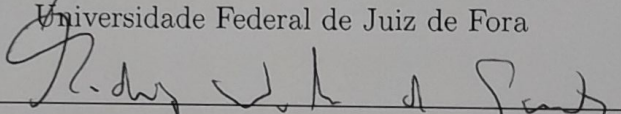
Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Modelagem Computacional.

Aprovada em 20 de julho de 2018.

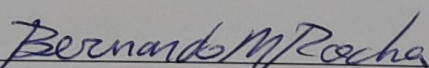
BANCA EXAMINADORA



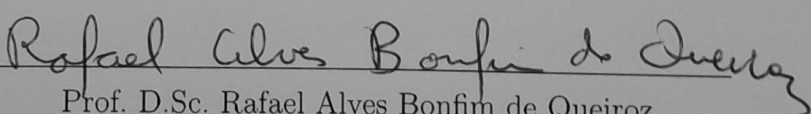
Prof. D.Sc. Marcelo Lobosco - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



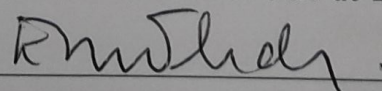
Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



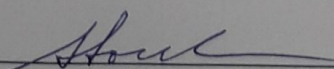
Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



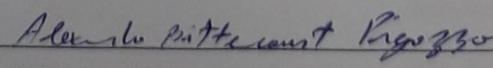
Prof. D.Sc. Rafael Alves Bonfim de Queiroz
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Elson Magalhães Toledo
Universidade Federal de Juiz de Fora



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



Prof. D.Sc. Alexandre Bittencourt Pigozzo
Universidade Federal de São João del-Rei

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que me possibilitou a vida e conseqüências dela. A minha família que nunca deixou de me amparar nesse processo evolutivo, minha esposa, e a todos que me acompanharam durante essa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, inteligência suprema, causa primária de todas as coisas, que me permitiu nascer, viver e me conduziu para o que sou hoje.

Agradeço, também, à minha amada família, que me dedicou amor incondicional, desde o princípio de minha existência. Lane, mãezinha amada, por ser essa pessoa maravilhosa que, em momento algum me deixou desamparado, mesmo de longe sempre me acolhendo de braços abertos e me amando de maneira sublime. José Robson, pai amado, que mesmo não entendendo direito o que faço, sempre acreditou em meu potencial, e nunca deixou de me apoiar nesta caminhada. Meu amado irmão, Robson Vitor, o qual sempre me serviu de inspiração nesta caminhada, uma pessoa maravilhosa que, com seu amplo conhecimento, me inspira a ir além. Minha amada irmã, Nágila Analy, também por todo o carinho e apoio doado durante toda minha existência, mesmo que à distância.

Minha amada esposa, Juliana, por toda a ajuda que me foi dada tanto pelos conceitos de fisiologia, além de indicação de ótimas referências bibliográficas para complementar meu trabalho, quanto, é claro, todo o carinho e dedicação desde antes de entrar na faculdade, me mostrando sempre o lado bom da vida e trazendo seu doce amor para meu coração. Cada palavra sua contribuiu para o que sou hoje.

Não posso deixar de agradecer a todos os amigos que a vida me permitiu conviver. Todos tiveram uma parcela significativa para contribuir com experiências, conhecimento e carinho. Sem cada um de vocês minha vida não teria sido a mesma.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, que contribuíram pra minha formação. Em especial aos orientadores. Marcelo Lobosco, que me acompanha desde o segundo período da faculdade, acreditou em mim para desenvolver esta tese, sempre me apoiando tanto profissionalmente quanto pessoalmente, com sábios conselhos. Rodrigo Weber, pela amizade e ideias que moveram a criação desta tese. Bernardo Rocha pelo apoio e ideias que contribuíram muito para o desenvolvimento desta tese. Além dos funcionários da universidade, e, em especial, às técnicas do programa Samantha e Maíra que sempre se esforçaram para fazer um ótimo trabalho para o programa e alunos.

Por fim, a todas as instituições de fomento que contribuíram para o andamento deste projeto: FAPEMIG, CAPES, UFJF e CNPq.

“Tudo aquilo que o homem ignora, não existe para ele. Por isso o universo de cada um, se resume no tamanho do seu saber.”

(Albert Einstein)

RESUMO

Edema é um dos sintomas mais comuns em uma doença infecciosa, juntamente com calor, vermelhidão e dor. Muitas vezes, o edema é consequência da interação entre o sistema imunológico e a dinâmica do fluido intersticial. Deste modo, quando um patógeno entra no corpo de um animal, a consequência natural é uma reação imunológica ativada por citocinas produzidas pelos macrófagos. Esta resposta imune recruta outras células do sistema imunológico, *e.g.* neutrófilos, que são responsáveis por localizar e destruir estes invasores. Este processo fisiológico pode ser matematicamente descrito por um sistema não linear de equações diferenciais parciais (EDP) com uma aproximação em meios porosos. A fim de simplificar a modelagem, foi considerada somente a interação entre o neutrófilo e o patógeno (uma bactéria não específica). A dinâmica do fluido intersticial pode ser influenciada pelo sistema linfático, capilares sanguíneos, além da reação inflamatória. Inicialmente, neste trabalho é apresentada uma aproximação com a porosidade constante, seguida por uma segunda abordagem utilizando a teoria da poroelasticidade proposta por Biot. A influência do sistema imune é feita por meio de um acoplamento com a equação de Starling, que modela o fluxo nas membranas capilares. As simulações foram apresentadas, em sua maioria, em um domínio unidimensional, a fim de facilitar a compreensão dos resultados. Além disso, um estudo de caso bidimensional no eixo curto do coração também é apresentado, para simular o edema devido a uma miocardite bacteriana. O método numérico utilizado para as simulações unidimensionais é o método dos volumes finitos (MVF) e para as simulações bidimensionais é o método dos elementos finitos (MEF). Finalmente, este estudo também realizou validações qualitativa dos resultados *in silico* com dados *in vivo*, a fim de avaliar a modelagem proposta.

Palavras-chave: Imunologia Computacional. Modelagem Matemática. Edema. Poroelasticidade. Biomecânica.

ABSTRACT

Edema is one of the most common symptoms found in infectious diseases along with heat, redness, and pain. Often, edema may be a consequence of interstitial fluid dynamics and their interactions with the immune system. So, when a pathogen enters into the body, the natural consequence is an immunological reaction triggered by the production of cytokines by macrophages. This immunological response recruits other immune cells, *e.g.* the neutrophils, responsible for seeking and destroying these foreign invaders. This physiological process can be mathematically modeled by a nonlinear system of partial differential equations (PDE) based on porous media approach. In order to simplify the model, just the interaction between neutrophils and pathogens (an unspecified bacteria) is considered. The interstitial fluid dynamics can be influenced by the lymphatic system, blood capillaries, along with the inflammatory reaction. Initially, this work presents an approximation using constant porosity followed by a second approach using the poroelasticity theory proposed by Biot. The influence of the immune system is coupled by the Starling equation which models the flow in the capillary membranes. The simulations were presented, mostly, in a unidimensional domain, in order to make easier the comprehension of the results. Moreover, a two-dimensional study in the heart short axis is also presented to simulate a bacterial myocarditis. The numerical method used in unidimensional simulations is the finite volume method (FVM) and for the two-dimensional simulation is the finite element method (FEM). Finally, this study makes a qualitative validation of the *in silico* results with *in vivo* experimental data, in order to evaluate the proposed model.

Keywords: Computational Immunology. Mathematical Modeling. Edema. Poroelasticity. Biomechanics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

2.1	Estrutura do leito capilar.	21
2.2	Difusão através da membrana capilar, troca de nutrientes e coleta dos capilares linfáticos	21
2.3	Capilar com ênfase na hipótese de Starling.	22
2.4	Estrutura do capilar linfático.	24
2.5	Relação entre pressão do fluido intersticial e o fluxo linfático relativo na perna de um cão. Adaptado de Guyton e Hall (2006).	24
2.6	Processo de fagocitose. Adaptado de Goldsby <i>et al.</i> (2002, p.7).	26
2.7	Possíveis diferenciações das células-tronco hematopoiéticas. Adaptado de Sompayrac (2012, p.3).	28
2.8	Processo de extravasão em reação à entrada de um patógeno. Adaptado de Goldsby <i>et al.</i> (2002, p.8).	29
2.9	Reação ao aumento da permeabilidade vascular. Adaptado de Scallan <i>et al.</i> (2010, p. 51).	31
2.10	Processo de extravasão em reação à entrada de um patógeno. Adaptado de Scallan <i>et al.</i> (2010, p. 52).	32
3.1	Volume de controle, bem como os fluxos de massa em cada uma de suas faces.	34
3.2	Fluxo atravessando as faces perpendiculares ao eixo x	35
3.3	Relação entre a pressão do líquido intersticial e o fluxo linfático na perna de um cão. Adaptado de Guyton e Hall (2006).	44
4.1	Domínio unidimensional Ω discretizado com volumes finitos. Adaptado de Versteeg e Malalasekra (2007).	50
4.2	Volume de controle P e seus vizinhos no domínio unidimensional Ω discretizado com volumes finitos. Adaptado de Versteeg e Malalasekra (2007).	50
5.1	Dinâmica das bactérias no experimento 1.	74
5.2	Dinâmica dos neutrófilos experimento 1.	74
5.3	Dinâmica da PFI experimento 1.	75
5.4	Análise comparativa dos dados experimentais com o resultado numérico do experimento 1.	76
5.5	Dinâmica das bactérias no experimento 2.	80

5.6	Dinâmica dos neutrófilos no experimento 2.	80
5.7	Dinâmica da PFI no experimento 2.	81
5.8	Dinâmica da bactéria no experimento 3.	85
5.9	Dinâmica do neutrófilo no experimento 3.	85
5.10	Dinâmica da PFI no domínio no experimento 3.	86
5.11	Resultados <i>in silico</i> para a relação entre PFI e o fluxo linfático em $x = 0,00$ <i>cm</i> no experimento 1.	88
5.12	Resultados <i>in silico</i> para a relação entre PFI e o fluxo linfático em $x = 0,74$ <i>cm</i> no experimento 2.	89
5.13	Resultados <i>in silico</i> para a relação entre PFI e o fluxo linfático em $x = 0,40$ <i>cm</i> no experimento 3.	90
5.14	Dinâmica da bactéria no experimento 4.	92
5.15	Dinâmica do neutrófilo no experimento 4.	92
5.16	Dinâmica da PFI no domínio no experimento 4.	93
5.17	Campo de deslocamentos no domínio no experimento 4.	93
5.18	Dinâmica da fase fluida no domínio no experimento 4.	94
5.19	Dinâmica da bactéria no experimento 4 considerando ϕ_f variável.	95
5.20	Dinâmica do Neutrófilo no experimento 4 considerando ϕ_f variável.	95
5.21	Comparação do experimento 4 considerando ϕ_f constante e variável.	96
5.22	Sensibilidade do campo de deslocamentos em relação ao módulo de Young do experimento 4.	97
5.23	Sensibilidade da pressão em relação à linfangiogênese do experimento 4.	98
5.24	Sensibilidade da fase fluida em relação à linfangiogênese do experimento 4.	98
5.25	Malha do miocárdio do ventrículo esquerdo do eixo curto do coração	99
5.26	Distribuição de vasos linfáticos, em branco, no eixo curto do coração para o experimento 5.	101
5.27	Dinâmica da bactéria no experimento 5.	103
5.28	Dinâmica do neutrófilo no experimento 5.	104
5.29	Dinâmica da PFI no experimento 5.	105
5.30	Dinâmica do campo de deslocamentos no experimento 5.	106

5.31	Visualização de um edema no miocárdio: a) Imagem da RMC <i>T2-weighted</i> mostrando edema subepicárdico no segmento ântero-septal; b) Análise de intensidade de sinal auxiliada por computador da imagem <i>T2-weighted</i> com exibição codificada por cores. Adaptado de Eitel e Friedrich (2011, p. 4).	107
5.32	Comparação do resultado do modelo matemático com uma RMC <i>T2-weighted</i> . Adaptado de Eitel e Friedrich (2011, p. 4).	108

LISTA DE TABELAS

5.1	Condições inicial e de contorno utilizadas no experimento 1.	72
5.2	Descrição dos parâmetros do modelo utilizados no experimento 1.	73
5.3	Condições inicial e de contorno utilizadas no experimento 2.	77
5.4	Descrição dos parâmetros do modelo utilizados no experimento 2.	78
5.5	Parâmetros do modelo para a Eq. (3.25) utilizados no experimento 3.	82
5.6	Parâmetros do modelo para a Eq. (3.12) utilizados no experimento 3.	83
5.7	Parâmetros do modelo para a Eq. (3.15) utilizados no experimento 3.	83
5.8	Condições inicial e de contorno utilizadas no experimento 3.	84
5.9	Valores dos parâmetros utilizados na Eq. (3.12).	89
5.10	Valores dos parâmetros utilizados na Eq. (3.15).	89
5.11	Valores dos parâmetros utilizados nas Eqs. (3.36) e (3.37).	90
5.12	Condições inicial e de contorno para o modelo.	91
5.13	Parâmetros do modelo mecânico utilizados na sensibilidade do Modulo de Young.	97
5.14	Valores dos parâmetros utilizados na Eq. (3.12).	100
5.15	Valores dos parâmetros utilizados na Eq. (3.15).	100
5.16	Valores dos parâmetros utilizados nas Eqs. (3.36) e (3.37).	100
5.17	Condições inicial e de contorno para o experimento 5.	101

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

CTH	Células-Tronco Hematopoiéticas
FOU	<i>First Order Upwind</i>
LPS	Lipopolissacárido
MAC	Moléculas de Adesão Celular
MDF	Método dos Diferenças Finitas
MEC	Matriz Extracelular
MEF	Método dos Elementos Finitos
MVF	Método dos Volumes Finitos
PFI	Pressão do Fluido Intersticial
RMC	Ressonância Magnética Cardiovascular
SII	Sistema Imune Inato
SUPG	<i>Streamline upwind</i> Petrov–Galerkin

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	MOTIVAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO	17
1.2	OBJETIVOS	18
1.3	ORGANIZAÇÃO	19
2	REVISÃO SOBRE FISIOLOGIA	20
2.1	MICROCIRCULAÇÃO	20
2.1.1	Microcirculação capilar	20
2.1.2	Sistema Linfático	23
2.2	SISTEMA IMUNOLÓGICO	25
2.2.1	Sistema imune inato	26
<i>2.2.1.1</i>	<i>Células do Sistema Imunológico</i>	<i>27</i>
<i>2.2.1.2</i>	<i>Resposta inflamatória</i>	<i>28</i>
2.3	PATOFISIOLOGIA DO EDEMA	30
2.3.1	Edema Inflamatório	30
3	MODELAGEM MATEMÁTICA	33
3.1	FORMULAÇÃO DA EQUAÇÃO DE CONSERVAÇÃO DE MASSA	33
3.2	CONDIÇÕES DE CONTORNO E INICIAL	36
3.2.1	Condições de Contorno	37
<i>3.2.1.1</i>	<i>Condição de contorno de Dirichlet</i>	<i>37</i>
<i>3.2.1.2</i>	<i>Condição de contorno de Neumann</i>	<i>37</i>
<i>3.2.1.3</i>	<i>Condição de contorno de Robin</i>	<i>38</i>
3.2.2	Condição Inicial	38
3.3	AS EQUAÇÕES GOVERNANTES	39
3.3.1	Dinâmica das Bactérias	39
3.3.2	Dinâmica dos Neutrófilos	40

3.3.3	Pressão do Fluido Intersticial	41
3.3.4	Modelo Hidro-Mecânico Para o Edema Inflamatório.....	45
4	MÉTODO NUMÉRICO	49
4.1	MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS	49
4.1.1	O Problema Elíptico	49
4.1.2	Problemas de Evolução	52
4.1.2.1	<i>Problema de difusão</i>	<i>52</i>
4.1.2.2	<i>Problema de advecção-difusão</i>	<i>54</i>
4.1.3	Condições de contorno	57
4.2	APLICAÇÃO DO MVF NO MODELO	59
4.2.1	Pressão do Fluido Intersticial	59
4.2.2	Campo de Deslocamentos	61
4.2.3	Dinâmica das Bactérias	61
4.2.4	Dinâmica dos Neutrófilos	62
4.2.5	Análise da Porosidade	63
4.3	MÉTODO DOS ELEMENTOS FINITOS	63
4.3.1	Formulação Variacional de Elementos Finitos.....	64
4.3.1.1	<i>Dinâmica das Bactérias.....</i>	<i>65</i>
4.3.1.2	<i>Dinâmica dos Neutrófilos</i>	<i>66</i>
4.3.1.3	<i>Pressão do Fluido Intersticial.....</i>	<i>68</i>
4.3.1.4	<i>Elasticidade Linear</i>	<i>69</i>
5	RESULTADOS	71
5.1	EXPERIMENTO 1	71
5.1.1	Cenário da Simulação	72
5.1.2	Resultados Numéricos	72
5.2	EXPERIMENTO 2	75
5.2.1	Cenário da Simulação	77
5.2.2	Resultados Numéricos	77

5.3	EXPERIMENTO 3	81
5.3.1	Cenário da Simulação	81
5.3.2	Resultados Numéricos	84
5.3.3	Comparação e Validação dos Modelos Linfáticos.....	86
5.4	EXPERIMENTO 4	88
5.4.1	Cenário da Simulação	88
5.4.2	Resultados Numéricos	91
5.4.2.1	<i>Formação do Edema</i>	91
5.4.2.2	<i>Influência da porosidade variável</i>	94
5.4.2.3	<i>Influência dos parâmetros no modelo</i>	96
5.5	EXPERIMENTO 5	98
5.5.1	Cenário da Simulação	99
5.5.2	Resultados Numéricos	102
5.5.3	Comparação <i>in vivo versus in silico</i>	102
6	DISCUSSÃO	109
6.1	SIMULAÇÕES	109
6.2	TRABALHOS FUTUROS	111
7	CONCLUSÕES	113

1 INTRODUÇÃO

1.1 MOTIVAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO

Doenças infecciosas do trato respiratório ocupam a terceira posição do ranking mundial de causas de morte no mundo em 2011 (OMS, 2014). Outras doenças infecciosas, como diarreia, HIV, e tuberculose, também ocupam uma fração significativa das causas de óbito no mundo. A maioria das infecções que afetam os seres humanos é causada por microorganismos conhecidos como patógenos. Eles são encontrados em ao menos 3 reinos: Fungi, Protista e Monera, além dos vírus. Os principais patógenos são classificados de modo geral por bactérias, vírus, fungos e parasitas (Kumar *et al.*, 2014; Jones *et al.*, 2008).

Por um lado, quando um corpo vivo sofre uma lesão ou quando se torna infectado por uma bactéria, se inicia uma complexa cascata de eventos não específicos que é conhecida por resposta inflamatória. Alguns dos sintomas que podem ser relacionados a uma resposta inflamatória são inchaço, vermelhidão, calor e dor. Por outro lado, estes sintomas são apenas reflexos do processo fisiológico que está acontecendo no corpo. O calor é perceptível nas superfícies corporais e é decorrente do metabolismo acelerado no local. A vermelhidão (ou rubor) é um reflexo da vasodilatação. O inchaço resulta do aumento da permeabilidade vascular. Por fim, a dor é resultado da irritação química das terminações nervosas, além da compressão mecânica do inchaço (Abbas e Lichtman, 2012; Goldsby *et al.*, 2002; Guyton e Hall, 2006; Scallan *et al.*, 2010).

O sistema imunológico é um sistema de defesa versátil responsável por proteger os animais dos patógenos. Ele é também encarregado de gerenciar uma grande variedade de células capazes de reconhecer e eliminar inúmeros invasores do corpo.

De acordo com Goldsby *et al.* (2002), os eventos que se passam durante um processo inflamatório são iniciados por uma série de eventos complexos que ainda hoje não são totalmente compreendidos. Um dos principais mediadores da resposta inflamatória é a histamina, uma substância liberada pelas células em resposta a um dano.

Alguns dos mediadores da resposta inflamatória, tais como a histamina e a cinina, estimulam a vasodilatação e o aumento da permeabilidade dos capilares (Goldsby *et al.*,

2002). Alguns casos onde a resposta inflamatória é desmedida podem levar à edematização do tecido, ou seja, a um inchaço no local infectado, pois a passagem demasiada de líquido da corrente sanguínea para o espaço intersticial pode levar ao aumento do volume hídrico local em até 5 ou 7 vezes (Guyton e Hall, 2006).

A formação de edemas pode acontecer em diversos locais no corpo, tais como coração (Laine e Allen, 1991; Eitel e Friedrich, 2011; Friedrich *et al.*, 2009), pulmão (Staub, 1974; Thompson *et al.*, 2017), pernas e braços (Rockson, 2001; Cornely, 2016). Eles são classificados como intracelular ou extracelular, ocorrendo dentro ou fora das células do corpo, respectivamente. Em síntese, os principais motivos que podem levar à formação de um edema extracelular são: aumento da pressão capilar; redução das proteínas plasmáticas; aumento da permeabilidade capilar; e bloqueio do retorno linfático (Guyton e Hall, 2006). Já para o edema intracelular se destacam: hiponatremia¹; depressão dos sistemas metabólicos dos tecidos; e falta de nutrição adequada para as células.

Sendo assim, um estudo detalhado dos eventos relacionados à formação do edema é fundamental para a compreensão da dinâmica fisiológica do corpo. Este estudo se dará por meio de uma investigação sistemática através de equações diferenciais parciais para modelar os principais aspectos deste fenômeno.

1.2 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo investigar os aspectos que levam à formação de um edema extracelular devido a uma infecção bacteriana. Uma vez que não foram encontrados na literatura modelos matemáticos que acoplassem a dinâmica do sistema imunológico com a formação de um edema, será feito um profundo estudo sobre a fisiologia do tema. Desta forma, este trabalho almeja propor uma maneira de acoplar modelos matemáticos que lidam com a dinâmica do sistema imune inato, sua relação com a dinâmica da pressão do fluido intersticial e sua influência na deformação do tecido.

Para a resolução dos modelos matemáticos utilizados durante o estudo, serão tomados métodos que possam garantir uma boa aproximação numérica. Assim, a abordagem

¹Hiponatremia é uma condição fisiológica do corpo onde o sódio no sangue está extremamente baixo (Adrogue e Madias, 2000).

numérica da solução dos modelos matemáticos unidimensionais será feita através do método do volumes finitos (MVF). Já para a modelagem bidimensional será empregado o método dos elementos finitos (MEF).

Inicialmente, a investigação e modelagem será desenvolvida em um domínio unidimensional para facilitar a compreensão e análise dos resultados, além de ser computacionalmente mais simples. Também serão incluídas simulações em domínios bidimensionais com o objetivo de aplicar o modelo matemático em um estudo de caso de miocardite bacteriana.

Por fim, serão feitas validações qualitativas dos resultados obtidos, a fim de dar credibilidade ao acoplamento que será proposto. Tais validações serão desenvolvidas através da comparação de dados experimentais com os resultados da simulação *in silico*.

1.3 ORGANIZAÇÃO

Este trabalho é disposto em 7 capítulos, incluindo esta introdução. O Capítulo 2 faz uma breve revisão sobre a fisiologia do tema que será abordado, apresentando conceitos biológicos de suma importância para a compreensão dos resultados. O Capítulo 3 deduz a equação de conservação de massa, explica alguns conceitos matemáticos que são relevantes ao tema e apresenta tanto os modelos já existentes, quanto os acoplamentos propostos. O Capítulo 4 mostra como aplicar o método dos volumes finitos e um esquema *upwind* de primeira ordem nas equações utilizadas. Além disso, este capítulo apresenta a obtenção da formulação variacional em elementos finitos para as equações que foram utilizadas no estudo de caso bidimensional. Após a apresentação dos modelos e técnicas aplicadas neste trabalho, o Capítulo 5 detalha os cinco estudos de casos que foram simulados, bem como faz a apresentação dos resultados obtidos em cada um destes estudos. O Capítulo 6 discute os resultados do modelo que foram apresentados no Capítulo 5, bem como os trabalhos futuros. Por fim, o Capítulo 7 apresenta as conclusões deste trabalho.

2 REVISÃO SOBRE FISIOLOGIA

Este capítulo almeja introduzir o conhecimento prévio básico de fisiologia necessário para melhor compreender o fenômeno aqui estudado, bem como sua importância para o corpo. Dentre as referências básicas de cursos de fisiologia e imunologia, este capítulo se baseou, principalmente, em Guyton e Hall (2006) e Goldsby *et al.* (2002).

2.1 MICROCIRCULAÇÃO

Microcirculação é a base para o transporte de nutrientes para os tecidos e a coleta da excreção celular, sendo que os capilares são responsáveis pelo transporte de nutrientes e os linfáticos, pela coleta (Guyton e Hall, 2006; Segal, 2005).

2.1.1 Microcirculação capilar

Artérias são estruturas que carregam o sangue rico em oxigênio para os diversos tecidos do corpo. Já as veias conduzem sangue proveniente do corpo em direção ao coração.

O corpo humano possui uma complexa rede a qual conduz o sangue por todo o corpo. O coração é o órgão responsável por bombear, com o auxílio desta rede, o sangue até as células e de volta para ele. Essa rede pode ser dividida em artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias. Cada artéria se ramifica em arteríolas que são cerca de 6 a 8 vezes menores, chegando a ter um diâmetro interno entre 10 a 15 micrômetros. Além disso, as arteríolas se ramificam ainda mais, chegando a atingir cerca de 5 a 9 micrômetros de diâmetro em suas porções terminais, em estruturas chamadas capilares. Estes capilares se juntam em estruturas denominadas por vênulas e novamente se juntam em estruturas mais calibrosas chamadas veias (Guyton e Hall, 2006). É importante frisar que não existe um sistema circulatório onde corre sangue arterial e outro para o sangue venoso, uma vez que as trocas gasosas e de nutrientes ocorrem nos capilares que são as pontes entre eles, conforme pode ser observado na Fig. 2.1

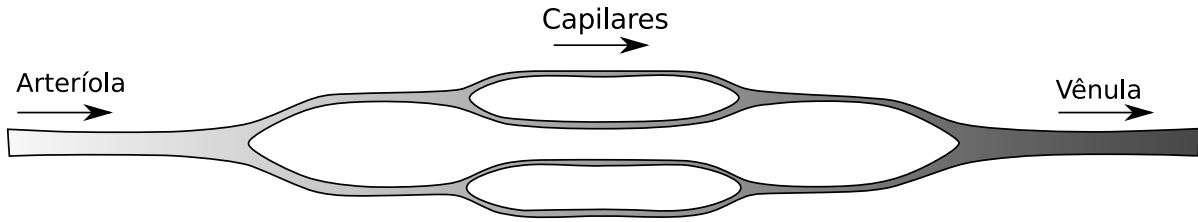


Figura 2.1: Estrutura do leito capilar.

Segundo Guyton e Hall (2006) as arteríolas conseguem controlar seu diâmetro, por serem musculosas. Já as vênulas são maiores que as arteríolas e têm revestimento muscular mais fraco, deixando a pressão sanguínea inferior às arteríolas.

O espaço entre as células é conhecido por interstício e é preenchido por um líquido derivado da filtração e da difusão pelos capilares chamado de líquido intersticial. O mecanismo mais importante para o transporte de substâncias entre os capilares e o fluido intersticial é a difusão. A Fig. 2.2 enfatiza as trocas entre o lúmen capilar e o interstício, o que permite uma mistura contínua do líquido intersticial e do plasma do sangue. Além disso, esta figura também mostra a coleta realizada pelos capilares linfáticos.

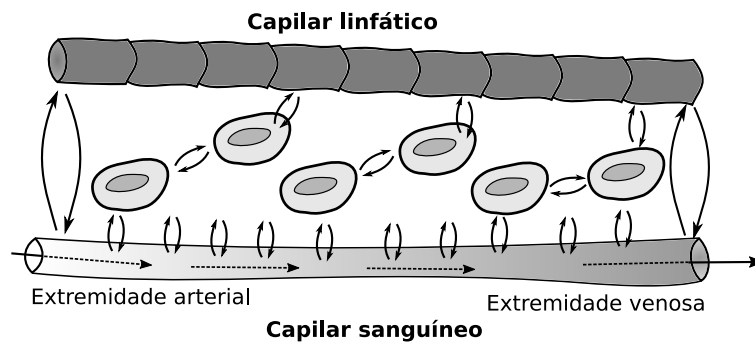


Figura 2.2: Difusão através da membrana capilar, troca de nutrientes e coleta dos capilares linfáticos

Para entender melhor a filtração de líquido pelos capilares, é necessário introduzir alguns conceitos sobre as forças que são exercidas entre o interstício e o lúmen capilar. Por um lado, existe um gradiente de pressão formado pela diferença entre a pressão capilar (P_c) e a pressão do líquido intersticial (P). Segundo Guyton e Hall (2006), quando o gradiente de pressão hidrostática ($\Delta P = P_c - P$) é positivo força-se a passagem do líquido do capilar para o interstício e, quando negativo, do interstício para o capilar. Por outro lado, existe

outro gradiente de pressão exercido pela diferença de pressão oncótica¹ plasmática (π_c) e a intersticial (π_i). O gradiente de pressão oncótico ($\Delta\pi = \pi_c - \pi_i$), quando positivo, força a passagem do líquido do interstício para o capilar e, quando negativo, do capilar para o interstício. Isto pode ser observado na Fig. 2.3.

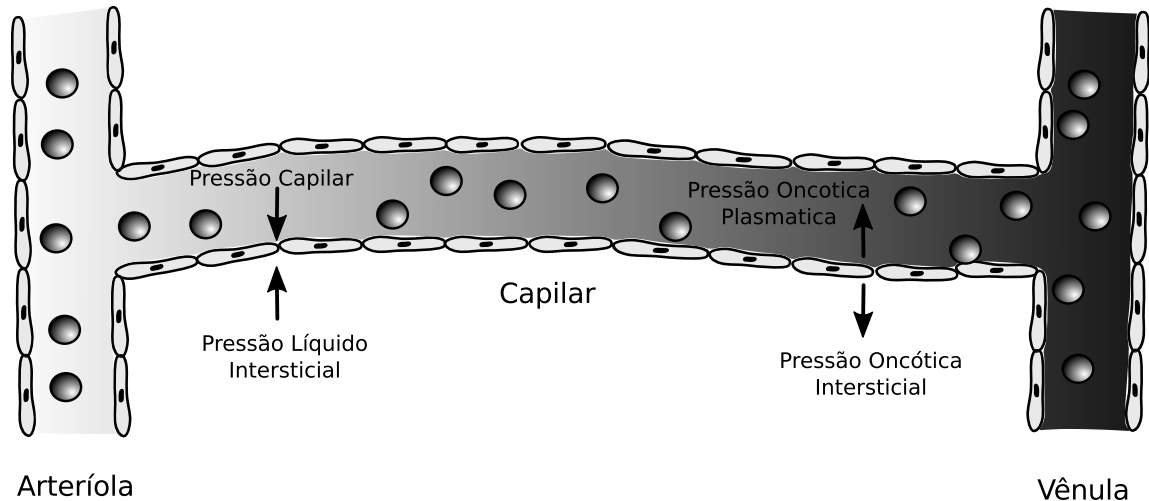


Figura 2.3: Capilar com ênfase na hipótese de Starling.

A relação da filtração com esse conjunto de parâmetros foi proposta por um fisiologista, a qual recebeu seu nome em homenagem, ficando conhecida por equilíbrio de Starling (Starling, 1896). Essa relação é modelada pela Eq. (2.1):

$$J = K_f((P_c - P) - \sigma(\pi_c - \pi_i)), \quad (2.1)$$

onde J é o fluxo resultante entre o capilar e o interstício, K_f é o coeficiente de filtração capilar que também pode ser escrito como $K_f = L_p S$, L_p é condutividade hidráulica e S é a área superficial; e σ é o coeficiente de reflexão oncótica. Essa equação também é conhecida por hipótese de Starling e descreve matematicamente o fenômeno ilustrado na Fig. 2.3 (Guyton e Hall, 2006; Scallan *et al.*, 2010).

Sendo assim, segundo Guyton e Hall (2006), ao considerar os parâmetros da Eq. (2.1), pode-se concluir que os fatores que influenciam o aumento do fluxo de líquido intersticial e, por consequência, a pressão do fluido intersticial, incluem: pressão hidrostática capilar

¹Pressão oncótica é definida pela pressão de uma colóide em solução, tal como quando existe uma concentração de proteínas em um dos lados de uma membrana celular em relação ao outro. Também é conhecida por pressão coloidosmótica (Oncotic pressure, 2009).

elevada; pressão coloidosmótica diminuída do plasma sanguíneo; pressão coloidosmótica elevada do líquido intersticial; e permeabilidade dos capilares elevada.

2.1.2 Sistema Linfático

Muitas das proteínas e partículas maiores que estão no interstício não podem ser absorvidas pelos capilares sanguíneos. Então, o sistema linfático é considerado como uma via acessória, a qual recolhe o conteúdo do líquido intersticial e o devolve para a corrente sanguínea.

De modo geral, todos os vasos linfáticos da parte inferior do corpo direcionam a linfa para o duto torácico, e então escoam para o sistema venoso, na junção da veia jugular interna esquerda e a subclávia esquerda. Além disso, a linfa do lado esquerdo da cabeça, do braço esquerdo e de partes da região torácica também escoam pelo duto torácico antes de entrar no sistema venoso. Por outro lado, a linfa do lado direito da cabeça e pescoço, braço direito e partes do hemitórax direito segue pelo duto linfático e então para o sistema venoso (Guyton e Hall, 2006).

Os canais linfáticos podem ser encontrados em quase todo o tecido corporal, exceto em porções superficiais da pele, o endomísio dos músculos e os ossos. Porém, mesmo nestas exceções existem canais minúsculos responsáveis pela coleta do fluido intersticial, denominados por pré-linfáticos. É importante enfatizar que grande parte das referências bibliográficas descrevem que uma das características clássicas do sistema nervoso central é a falta vasos linfáticos, porém o trabalho de Louveau *et al.* (2015) mostrou o contrário.

O capilar linfático faz a linfa escoar por meio de um bombeamento, tanto dos capilares linfáticos quanto dos vasos linfáticos maiores. As paredes dos capilares linfáticos aderem ao tecido ao seu redor por meio de filamentos. Assim, quando o fluido intersticial se excede, os filamentos que estão ancorados são puxados, facilitando que o líquido flua. Um exemplo de capilar linfático é ilustrado na Fig. 2.4.

O efeito da pressão do líquido intersticial no fluxo linfático é ilustrado pela Fig. 2.5. Vale notar nesta figura que o fluxo linfático foi medido em diferentes níveis de pressão do interstício em patas de cães. Conforme a pressão do interstício se eleva acima de

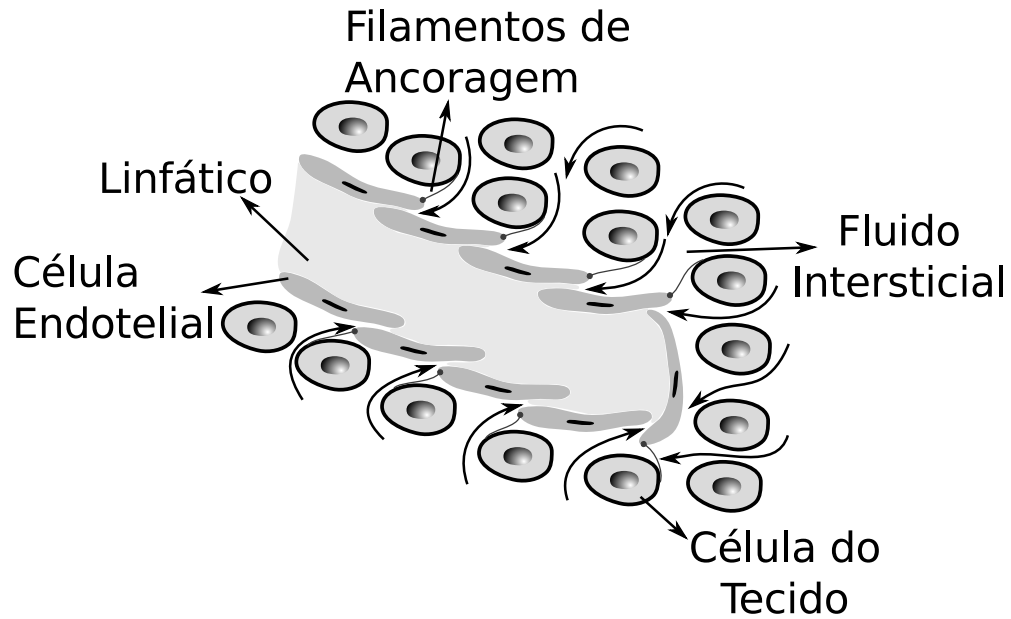


Figura 2.4: Estrutura do capilar linfático.

-6mmHg (considerando a pressão atmosférica como 0mmHg), o fluxo linfático aumenta significativamente, chegando a valores cerca de 20 vezes maiores que o normal. Segundo Guyton e Hall (2006), é possível concluir que qualquer fator que eleve a pressão do fluido intersticial, também eleva o fluxo linfático. Isso é válido para o caso onde os vasos linfáticos estão no perfeito funcionamento.

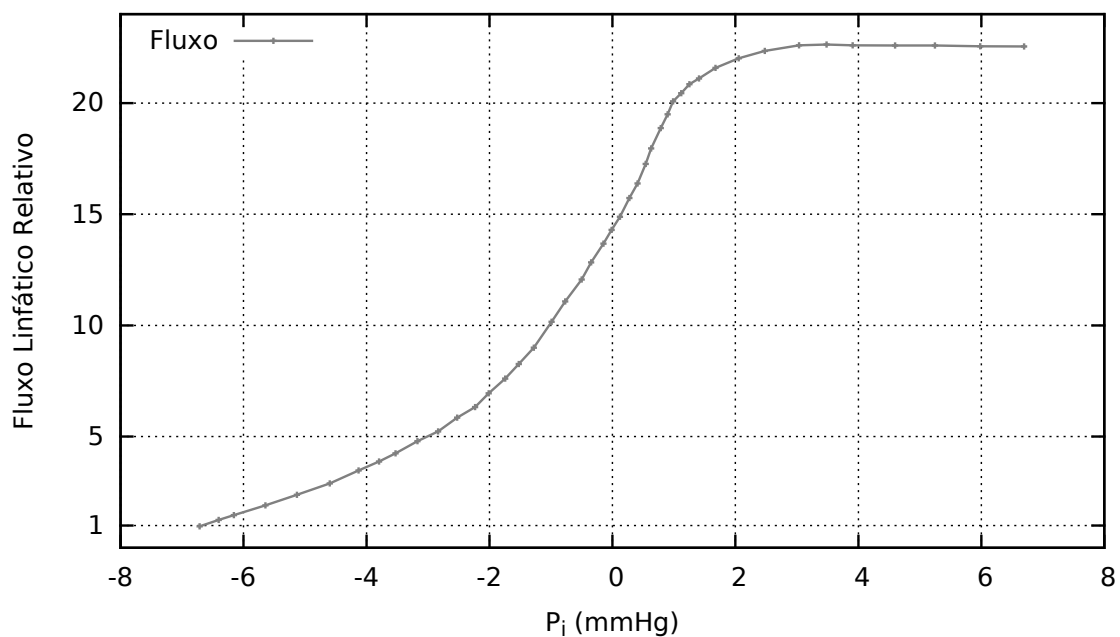


Figura 2.5: Relação entre pressão do fluido intersticial e o fluxo linfático relativo na perna de um cão. Adaptado de Guyton e Hall (2006).

2.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO

Além da sobrevivência em relação aos predadores, existem incontáveis micro-organismos patogênicos, invisíveis a olho nu, em constante mutação e evolução que o corpo de um animal deve estar preparado para se defender. O sistema imunológico é um mecanismo de defesa notavelmente versátil que se desenvolveu para proteger os animais contra a invasão de patógenos. Este sistema é capaz de gerar uma grande variedade de células, bem como moléculas as quais possibilitam reconhecer e destruir os invasores (Goldsby *et al.*, 2002).

Assim que um patógeno entra no corpo se inicia a resposta imune. Em Goldsby *et al.* (2002) são apresentadas duas atividades da resposta imune: reconhecimento e resposta. Por um lado, algumas substâncias químicas possibilitam a distinção de células do próprio corpo, bem como de um patógeno para outro. Por outro lado, quando um organismo estranho ao corpo é reconhecido, a resposta efetora do sistema imunológico recruta uma série de células especializadas em eliminar e/ou neutralizar o organismo. Se o mesmo organismo tentar invadir o corpo novamente, o sistema imunológico tem a capacidade de memorizar e realizar um ataque a este organismo mais rapidamente do que na primeira exposição, através da resposta imune adquirida. Então, o sistema imunológico de um animal pode ser dividido em imunidade inata e adquirida (Goldsby *et al.*, 2002). A imunidade inata é o conjunto de ações imunitárias que já nasce com o organismo, enquanto a imunidade adquirida é construída de acordo com os patógenos que o corpo é exposto durante a vida (Sompayrac, 2012). Considerando o escopo do fenômeno aqui estudado, é importante ressaltar que este texto focará na imunidade inata.

Esta seção irá realizar uma breve revisão dos tópicos relacionados com a fisiologia do fenômeno a ser estudado, mais especificamente a resposta inflamatória do corpo em reação a uma infecção bacteriana. Ademais, os conceitos expostos nesta seção foram fundamentados em livros clássicos de imunologia, sendo eles Goldsby *et al.* (2002), Sompayrac (2012) e Abbas e Lichtman (2012).

2.2.1 Sistema imune inato

O sistema imune inato (SII), ou natural, é a primeira linha de defesa contra infecções (Sompayrac, 2012). Em Goldsby *et al.* (2002) são classificadas as barreiras de defesa oferecidas pelo sistema imune inato em anatômicas, fisiológicas, fagocíticas e inflamatórias.

A barreira anatômica é composta pela pele e a superfície das membranas mucosas, pois elas são obstáculos efetivos contra a entrada da maioria dos micro-organismos, ou seja, a primeira defesa do corpo à entrada de patógenos.

A barreira fisiológica que também contribui com o SII inclui febre, pH, moléculas solúveis, tais como proteínas e interferon. Por exemplo, as galinhas tem imunidade inata contra o antrax, pois a alta temperatura do corpo inibe o crescimento desta bactéria (Goldsby *et al.*, 2002).

A fagocitose é também uma importante ação realizada por células especializadas do sistema imune inato, tais como macrófagos e neutrófilos que serão detalhados mais adiante (Abbas e Lichtman, 2012). Goldsby *et al.* (2002) descreve esta técnica como a expansão da membrana plasmática da célula ao redor do material, o qual pode ser até um micro-organismo inteiro, para formar uma vesícula chamada fagossomo, que é fundido com lisossomo e então o material é destruído pelas enzimas lisossômicas. Por fim, o produto final desta digestão é liberado pela célula. Esse processo é ilustrado na Fig. 2.6.

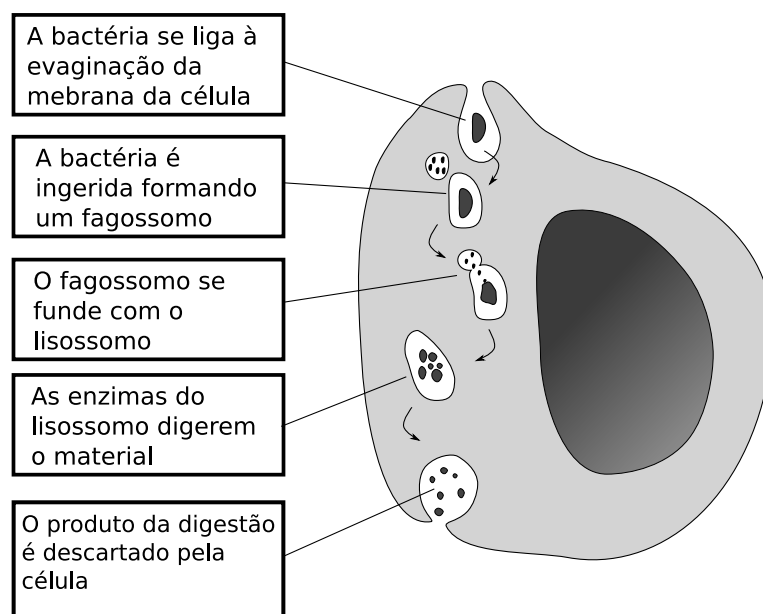


Figura 2.6: Processo de fagocitose. Adaptado de Goldsby *et al.* (2002, p.7).

Finalmente, a inflamação representa uma complexa sequência de eventos que estimula a resposta imune. Sendo assim, a resposta inflamatória devido à uma infecção bacteriana e as células de defesa envolvidas serão o foco desta seção.

2.2.1.1 Células do Sistema Imunológico

As células sanguíneas originam-se dos hemocitoblastos, ou células-tronco hematopoiéticas (CTH), que são produzidas na medula óssea. As células-tronco são auto-renováveis e mantêm sua população por divisão celular. Em humanos, a hematopoiese² das células brancas, ou leucócitos, e dos glóbulos vermelhos se inicia durante as primeiras semanas de gestação. A Fig. 2.7 mostra as células sanguíneas nas quais as CTH podem se transformar (Sompayrac, 2012).

Fagócitos são leucócitos especialistas em fagocitar partículas estranhas, bactérias e células mortas ou próximas da morte. Eles são células essenciais da defesa do corpo contra infecções. Dentre os fagócitos no corpo humano pode-se citar: neutrófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos e células dendríticas.

Neutrófilos são as células de defesa mais abundantes do SII, representando cerca de 50% – 70% das células brancas em circulação (Goldsby *et al.*, 2002). Devido a sua grande representatividade no processo inflamatório, este trabalho irá destacar o seu funcionamento.

Neutrófilos vivem um período muito curto de tempo, de fato eles são produzidos pela medula óssea e saem pré-programados para morrer cerca de 5 dias depois. Os neutrófilos morrem por um processo chamado apoptose. Uma vez que são recrutados para uma área infeccionada, em cerca de meia hora eles saem da corrente sanguínea e se tornam totalmente ativados para fagocitar os patógenos. Além de fagocitar os patógenos, eles também liberam mediadores os quais alertam outras células do sistema imunológico (Sompayrac, 2012).

²Hematopoiese é o processo pelo qual as células sanguíneas são formadas (Jagannathan-Bogdan e Zon, 2013).

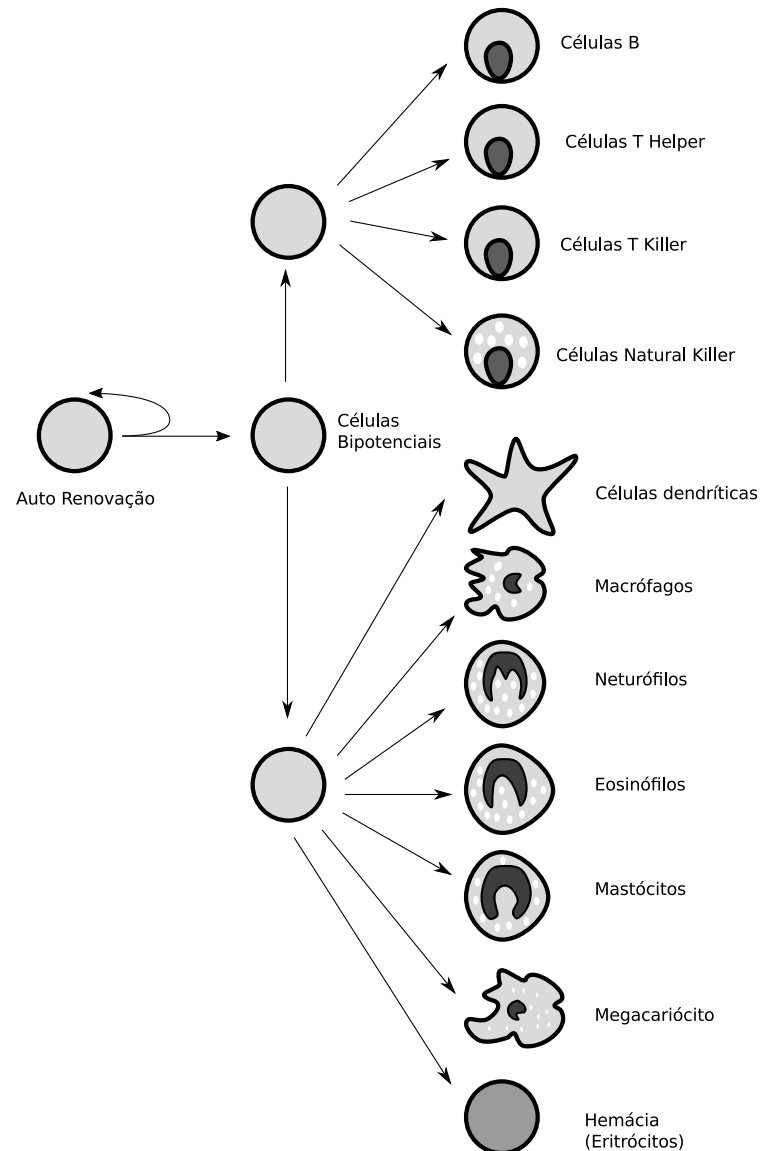


Figura 2.7: Possíveis diferenciações das células-tronco hematopoiéticas. Adaptado de Sompayrac (2012, p.3).

2.2.1.2 Resposta inflamatória

Quando o corpo sofre uma infecção ou um ferimento, o SII desenvolve a resposta inflamatória alterando a dinâmica do corpo. As moléculas que compõem alguns patógenos, *e.g.* lipopolissacarídeo (LPS), podem desencadear uma resposta inflamatória através de interações com receptores da superfície celular. Segundo Goldsby *et al.* (2002), os sintomas mais conhecidos de uma resposta inflamatória são rubor (vermelhidão), dor, calor e inchaço, os quais são conhecidos como “quatro sinais cardeais da inflamação”. Esses sintomas externos são o reflexo da vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e

entrada de fagócitos.

A vasodilatação³ de capilares é responsável pelo rubor e pelo aumento da temperatura no tecido.

Quando aumenta-se a permeabilidade dos capilares, facilita-se a saída de fluido e células dos capilares para o tecido intersticial. Além disso, a alta concentração de proteínas do fluido que passa pelas paredes dos capilares, resultante do processo inflamatório, é responsável pela mudança no gradiente oncótico. Assim, o excesso de líquido que passa para o interstício contribui para o inchaço característico do edema.

Junto com o líquido que passa dos capilares para o interstício também passam os fagócitos. A emigração de fagócitos da corrente sanguínea para o tecido é chamada de extravasão. Esse fenômeno pode ser dividido em partes. Assim, quando um processo inflamatório acontece, alguns mediadores e citocinas induzem a expressão de moléculas de adesão celular(MAC), seguida pela passagem dos fagócitos da parte interna da parede vascular para o tecido intersticial, e finalmente a migração para a área de infecção por quimiotaxia. Esse processo pode ser visualizado na Fig. 2.8 (Goldsby *et al.*, 2002).

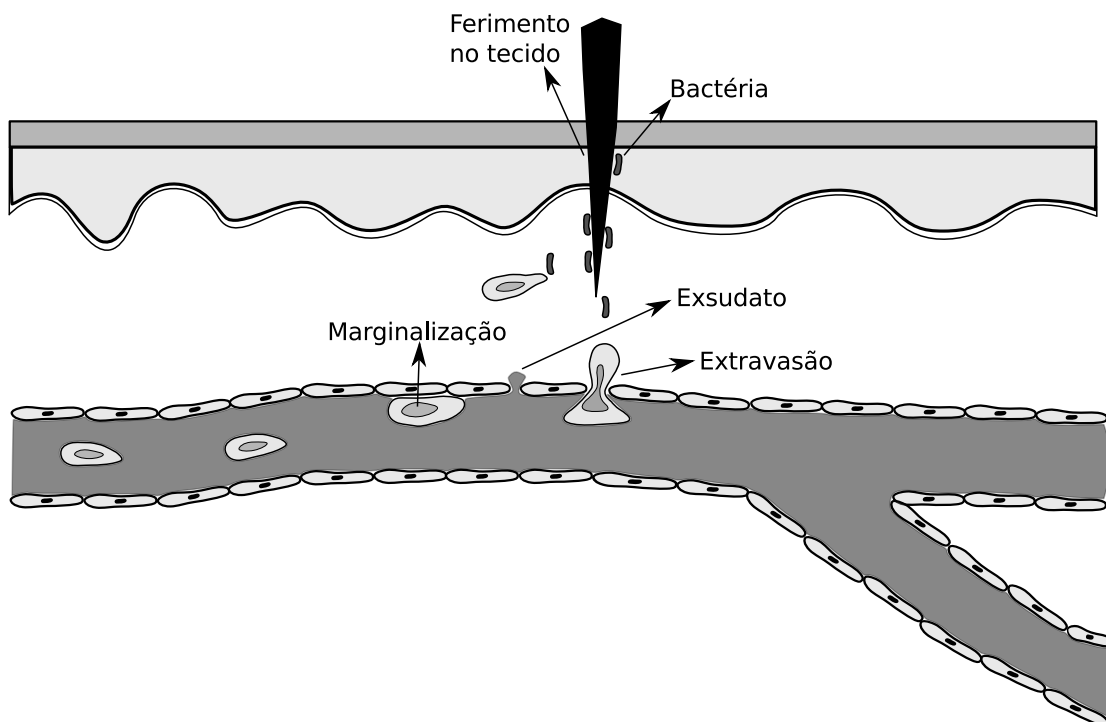


Figura 2.8: Processo de extravasão em reação à entrada de um patógeno. Adaptado de Goldsby *et al.* (2002, p.8).

³A vasodilatação é definida como o aumento calibre dos vasos sanguíneos (Vasodilatation, 2003).

De acordo com Goldsby *et al.* (2002), os eventos que se passam durante um processo inflamatório são iniciados por uma série de eventos complexos que ainda hoje não são totalmente compreendidos. Um dos principais mediadores da resposta inflamatória é a histamina, uma substância liberada pelas células em resposta a um dano. A ação deste mediador está ligada a vasodilatação e aumento da permeabilidade dos capilares. Outro mediador chamado cinina estimula as mesmas reações.

2.3 PATOFISIOLOGIA DO EDEMA

Tendo como base os conceitos sobre fisiologia da microcirculação (capilar e linfática) e sistema imunológico, pode-se introduzir a patofisiologia da formação do edema. Esta seção foca, principalmente, na formação de um edema devido a um processo inflamatório.

Conforme dito anteriormente, o edema ocorre quando um volume excessivo de fluido acumula no tecido, tanto dentro quanto fora das células. Quando esse acúmulo acontece dentro das células que compõem o tecido do corpo é chamado de edema celular, por outro lado, quando ocorre no espaço entre as células, *i.e.* no interstício, é chamado de edema intersticial, ou extracelular, o qual será o foco deste trabalho.

Em Scallan *et al.* (2010) é destacado que o líquido intersticial excessivo pode ser prejudicial ao corpo, uma vez que aumenta a distância da difusão de oxigênio e outros nutrientes, comprometendo o metabolismo celular no tecido. Por outro lado, este excesso de fluido também prejudica a coleta de descartes tóxicos do metabolismo celular pelos vasos linfáticos. Quando o edema acontece nos pulmões, este problema impacta na troca gasosa, podendo levar ao óbito, conforme mostrado em Staub (1974).

2.3.1 Edema Inflamatório

Uma das características do processo inflamatório é o aumento da permeabilidade capilar seguido pelo aumento da filtração capilar. Segundo Scallan *et al.* (2010), na equação de Starling (Eq. (2.1)) estes aumentos são manifestado tanto pela redução no coeficiente de reflexão oncótica (σ) como pelo aumento da condutividade hidráulica (L_p). Essa cadeia de eventos está ilustrada no fluxograma da Fig. 2.9. Vale destacar que o gradiente oncótico

na Eq. (2.1) é representado pelo termo $\sigma(\pi_c - \pi_i)$. Portanto o aumento da permeabilidade leva, também, ao aumento do fluxo resultante (J), volume intersticial, pressão do fluido intersticial (P) e fluxo linfático. Em contrapartida o aumento de P e fluxo linfático resulta em um *feedback* negativo ao fluxo resultante J , tentando reequilibrar.

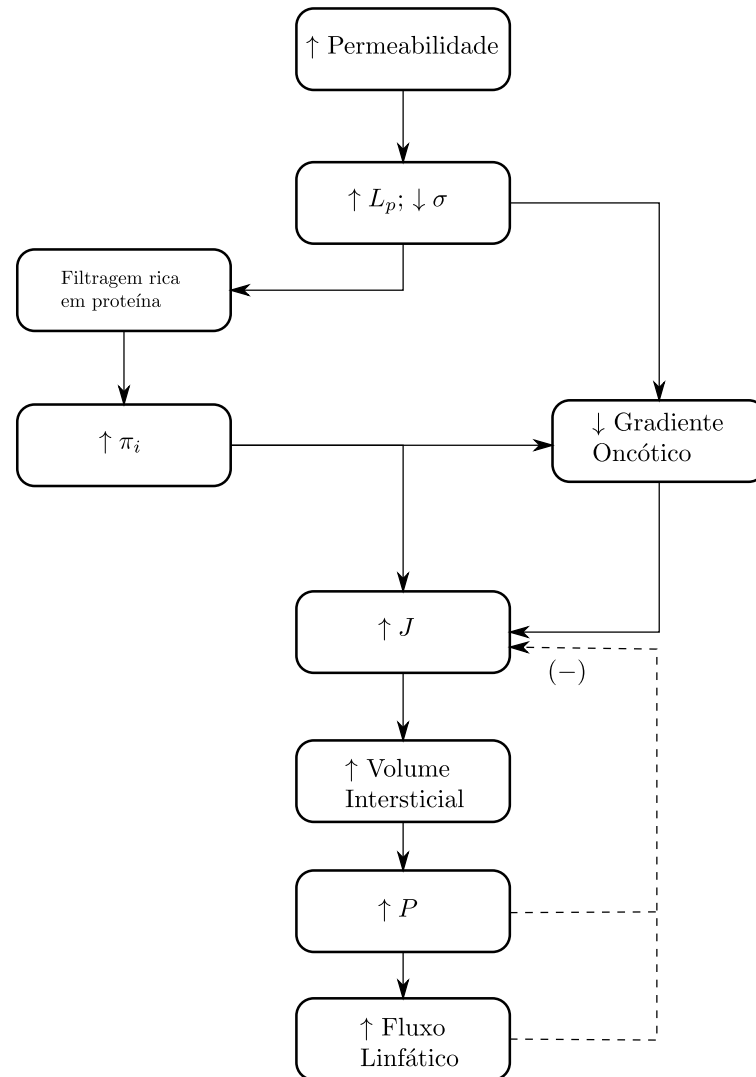


Figura 2.9: Reação ao aumento da permeabilidade vascular. Adaptado de Scallan *et al.* (2010, p. 51).

Além do aumento da permeabilidade capilar, o processo inflamatório também facilita a extravasão de leucócitos (fagócitos) e vasodilatação. Toda essa alteração na dinâmica circulatória do corpo induz uma cadeia de eventos que podem ser observados no fluxograma da Fig. 2.10. Neste fluxograma R_a representa o raio dos pré capilares, AS

a área superficial da parede vascular, MEC é a matriz extracelular ⁴, J é o fluxo que é definido pela equação de Starling e complacência (distensibilidade total) intersticial. A redução do gradiente oncótico resultante aumenta a pressão de filtração líquida. Esse efeito pode ser exagerado, pois grande parte dos mediadores que atuam no aumento da permeabilidade microvascular também atua na vasodilatação, e reduzem a resistência arterial, por consequência a pressão capilar pode se elevar, o que faz aumentar ainda mais a filtração. Por fim, esse aumento na filtração pode chegar a ser tão elevado ao ponto de saturar os vasos linfáticos, que fazem o fluxo linfático estagnar, conforme também pode ser visto na Fig. 2.5, resultando em um edema extracelular (Scallan *et al.*, 2010).

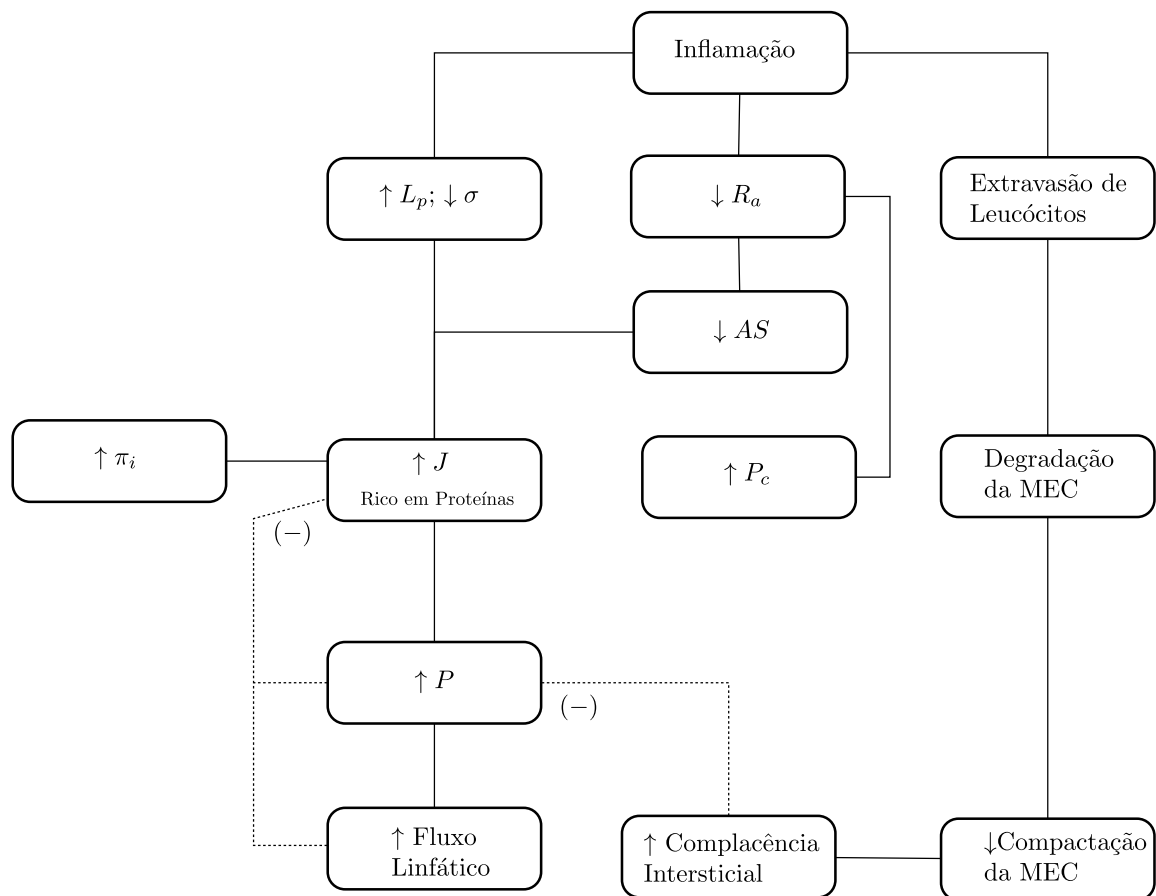


Figura 2.10: Processo de extravasão em reação à entrada de um patógeno. Adaptado de Scallan *et al.* (2010, p. 52).

⁴A matriz extracelular (MEC) é uma substância não celular composta, principalmente, por colágeno, elastina, proteoglicanos, glicosaminoglicanos e fluido, na qual as células ficam incorporadas (Frantz *et al.*, 2010).

3 MODELAGEM MATEMÁTICA

Rochas, solos, zeólitos, tecidos biológicos (*e.g.*, ossos, rins, pulmões, tecido intersticial, madeira, cortiça) são somente alguns exemplos de uma larga variedade de meios porosos encontrados na natureza. Além disso, cimento, concreto, cerâmicas, espuma de borracha também são exemplos de meios porosos artificiais. O que todos estes exemplos tem em comum é que uma parte do domínio é composto por uma fase sólida, chamada matriz sólida, e o resto é chamado de espaço vazio que é preenchido por uma ou mais fases fluidas. Assim, pode-se definir uma fase como uma porção quimicamente homogênea de um sistema sob dadas considerações que o separa de outras porções por um contorno físico definido (Bear e Bachmat, 1990).

Este capítulo apresenta uma abordagem em meios porosos para modelar tecidos biológicos. Especificamente esta aproximação será aplicada para equacionar a dinâmica da pressão intersticial devido a uma infecção bacteriana, bem como as iterações de uma bactéria não específica e o sistema imune inato.

3.1 FORMULAÇÃO DA EQUAÇÃO DE CONSERVAÇÃO DE MASSA

Nesta seção será feita uma breve demonstração de como pode-se deduzir a equação de conservação de massa para um domínio aproximado como meio poroso.

Para chegar na formulação da equação de conservação de massa, pode-se partir do seguinte princípio:

$$\textit{Entrada} - \textit{Saída} = \textit{Acumulação}.$$

Considere um volume de controle retangular infinitesimal com volume $dV = [x, x + dx] \times [y, y + dy] \times [z, z + dz]$ e fluxo de massa $\vec{J}(x, y, z) = (J_x(x, y, z), J_y(x, y, z), J_z(x, y, z))$, conforme a Fig. 3.1 ilustra.

Seja uma aproximação em um meio poroso com porosidade ϕ e um fluido com densidade ρ . Podemos calcular sua massa M em um dado instante de tempo t com a

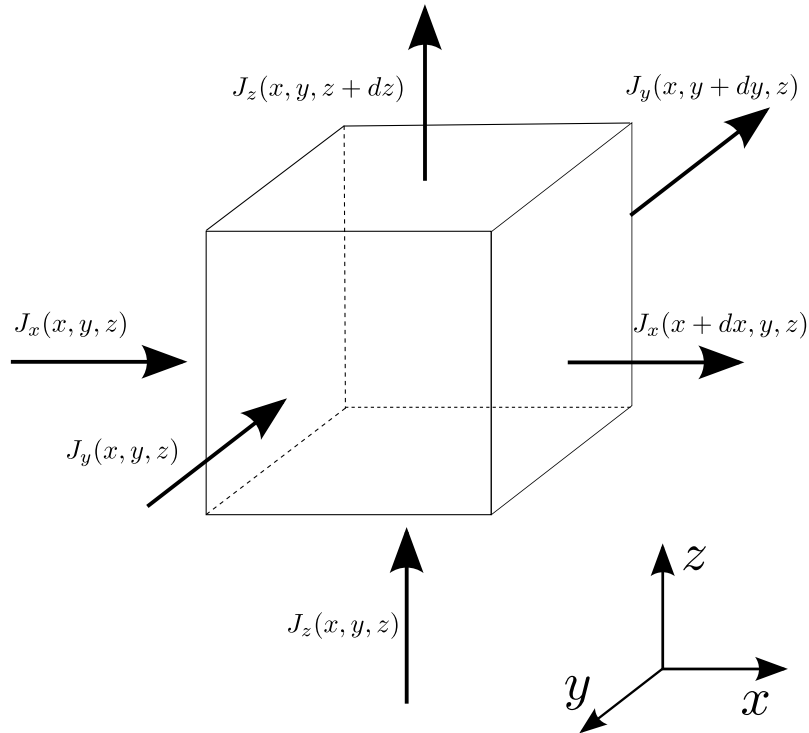


Figura 3.1: Volume de controle, bem como os fluxos de massa em cada uma de suas faces.

seguinte relação:

$$M(t) = \iiint_V (\phi\rho)(x, y, z, t) dV. \quad (3.1)$$

Com base no teorema fundamental do cálculo, a variação da massa em um intervalo de tempo $[t, t + dt]$ pode ser calculada como se segue:

$$M(t + dt) - M(t) = \iiint_V (\phi\rho)(x, y, z, t + dt) - (\phi\rho)(x, y, z, t) dV.$$

Então a variação da massa em um intervalo de tempo pode ser reescrita da seguinte forma:

$$M(t + dt) - M(t) = \iiint_V \int_t^{t+dt} \frac{\partial(\phi\rho)}{\partial t} dt dV. \quad (3.2)$$

Agora, considere um fluxo de massa atravessando a face perpendicular ao eixo x em um ponto (x, y, z) no instante de tempo t , conforme a Fig. 3.2 ilustra.

Os fluxos em cada uma das faces destacadas na Fig. 3.2 são dados por:

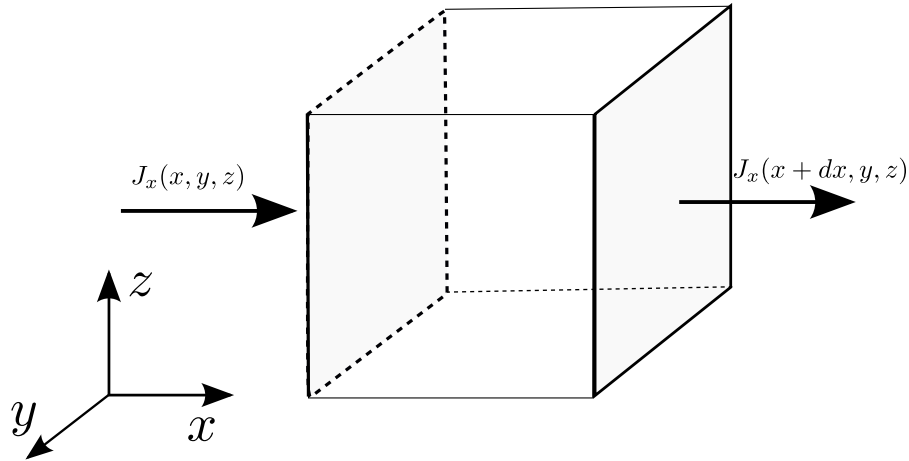


Figura 3.2: Fluxo atravessando as faces perpendiculares ao eixo x

$$f_x(x, t) = \int_y^{y+dy} \int_z^{z+dz} (J_x)(x, y, z, t) dy dz$$

e

$$f_x(x + dx, t) = - \int_y^{y+dy} \int_z^{z+dz} (J_x)(x + dx, y, z, t) dy dz,$$

onde $f_x(x, t)$ é positivo, pois a massa está entrando no volume de controle, e $f_x(x + dx, t)$ é negativo, pois está saindo.

Por outro lado, a massa que atravessou as faces perpendiculares ao eixo x no intervalo de tempo $[t, t + dt]$ é dada por:

$$\int_t^{t+dt} (f_x(x, t) + f_x(x + dx, t)) dt = \int_t^{t+dt} \int_y^{y+dy} \int_z^{z+dz} (J_x)(x, y, z, t) - (J_x)(x + dx, y, z, t) dy dz dt.$$

Por fim, também pelo teorema fundamental do cálculo, podemos concluir que:

$$\int_t^{t+dt} (f_x(x, t) + f_x(x + dx, t)) dt = - \int_t^{t+dt} \iiint_V \frac{\partial (J_x)}{\partial x} dV dt.$$

Fazendo raciocínio análogo para as faces y e z , pode-se calcular a massa total que

atravessa o volume de controle dV no intervalo de tempo $[t, t + dt]$:

$$- \int_t^{t+dt} \iiint_V \left(\frac{\partial(J_x)}{\partial x} + \frac{\partial(J_y)}{\partial y} + \frac{\partial(J_z)}{\partial z} \right) dV dt = - \int_t^{t+dt} \iiint_V \nabla \cdot (\vec{J}) dV dt. \quad (3.3)$$

Agora, considere q uma vazão volumétrica (unidade de volume por tempo), onde $q < 0$ para sumidouro e $q > 0$ para fonte, situada no volume de controle dV . Portanto a massa relacionada a q em um intervalo de tempo $[t, t + dt]$ é dada pela Eq. (3.4).

$$\int_{t+dt}^t \iiint_V (\rho q) dV dt. \quad (3.4)$$

Juntando as Eqs. (3.2), (3.3) e (3.4) obtém-se:

$$\iiint_V \int_t^{t+dt} \frac{\partial(\phi\rho)}{\partial t} dt dV = - \int_t^{t+dt} \iiint_V \nabla \cdot (\vec{J}) dV dt + \int_{t+dt}^t \iiint_V (\rho q) dV dt \quad \therefore$$

$$\int_t^{t+dt} \iiint_V \left[\frac{\partial(\phi\rho)}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{J}) - (\rho q) \right] dV dt = 0.$$

Como dV e o intervalo de tempo $[t, t + dt]$ são arbitrários, o integrando deve ser nulo. Assim, obtém-se a equação de balanço de massa ou da continuidade, dada pela Eq. (3.5):

$$\frac{\partial(\phi\rho)}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{J}) - \rho q = 0. \quad (3.5)$$

3.2 CONDIÇÕES DE CONTORNO E INICIAL

Nesta seção será feita uma breve discussão sobre os tipos de condição de contorno e inicial que foram utilizadas nesta modelagem matemática, bem como seus significados físicos.

3.2.1 Condições de Contorno

Seja um domínio no espaço Ω . Vamos denotar o contorno deste domínio como sendo $\partial\Omega$. Uma condição de contorno define como a solução de uma equação diferencial (ordinária ou parcial) deve se comportar no contorno de seu domínio.

Para exemplificar, tome a Eq. (3.6) como um caso especial da Eq. (3.5) para modelar a pressão em fluidos incompressíveis, também conhecida por equação de Laplace.

$$\nabla^2 P = 0 \quad (3.6)$$

3.2.1.1 Condição de contorno de Dirichlet

A condição de contorno de Dirichlet, quando aplicada em uma equação diferencial ordinária ou parcial, determina o valor que a solução deva assumir em um dado ponto do contorno do domínio.

Para a Eq. (3.6), podemos defini-la com uma condição de Dirichlet através da Eq. (3.7):

$$\begin{cases} \nabla^2 P = 0 & \text{em } \Omega, \\ P = f_{\text{dirichlet}} & \text{em } \partial\Omega. \end{cases} \quad (3.7)$$

3.2.1.2 Condição de contorno de Neumann

A condição de contorno de Neumann, quando definida em uma equação diferencial ordinária ou parcial, determina o valor que a sua derivada deva assumir no contorno do domínio.

Para a Eq. (3.6), podemos defini-la com uma condição de Neumann através da Eq. (3.8):

$$\begin{cases} \nabla^2 P = 0 & \text{em } \Omega, \\ \nabla P \cdot \mathbf{n} = f_{\text{neumann}} & \text{em } \partial\Omega, \end{cases} \quad (3.8)$$

onde \mathbf{n} é um vetor unitário normal externo ao contorno do domínio.

3.2.1.3 Condição de contorno de Robin

Finalmente, após definir o que é condição de contorno de Dirichlet e Neumann, podemos definir agora uma condição de contorno conhecida por Robin. Quando submete-se uma equação diferencial a uma condição de contorno de Robin, é especificada uma combinação dos valores da equação e de sua derivada, ou seja uma mistura de condição de Dirichlet e Neumann.

Sendo assim, a Eq. (3.6) pode ser definida com uma condição de contorno de Robin através da Eq. (3.9):

$$\begin{cases} \nabla^2 P = 0 & \text{em } \Omega, \\ aP + b\nabla P \cdot \mathbf{n} = f_{robin} & \text{em } \partial\Omega. \end{cases} \quad (3.9)$$

onde $a \neq 0$, $b \neq 0$.

3.2.2 Condição Inicial

Seja $I = [0, t_f]$ o domínio do tempo. Uma condição inicial define a forma que o sistema modelado se encontra no ponto de partida da simulação. Para exemplificar um problema de valor inicial, pode-se tomar a versão transiente da equação de Laplace de condução de calor, dada pela Eq. (3.10).

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T, \quad (3.10)$$

onde ρ , c e k são densidade, calor específico e condutividade térmica do material, respectivamente.

Para ter solução, a Eq. (3.10) precisa definir condições de contorno e inicial, obtendo-se assim Eq. (3.11):

$$\begin{cases} \rho c \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T & \text{em } \Omega \times I, \\ aT + b\nabla T \cdot \mathbf{n} = f & \text{em } \partial\Omega \times I, \\ T(\cdot, 0) = T_0 & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (3.11)$$

onde T_0 é a temperatura inicial do sistema, ou seja, no ponto de partida da simulação.

3.3 AS EQUAÇÕES GOVERNANTES

Nesta seção serão apresentados alguns modelos já conhecidos pela literatura científica, bem como algumas aproximações que foram propostas durante o desenvolvimento deste trabalho para modelar o fenômeno de interesse.

3.3.1 Dinâmica das Bactérias

A dinâmica bacteriana no fluido intersticial é descrita pela seguinte equação:

$$\begin{cases} \frac{\partial \phi_f C_b}{\partial t} = \nabla \cdot (D_b \nabla C_b) - r_b + q_b & \text{em } \Omega \times I, \\ D_b \nabla C_b \cdot \mathbf{n} = f_b & \text{em } \partial\Omega \times I, \\ C_b(\cdot, 0) = C_{b0} & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (3.12)$$

onde $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ e $I = (0, t_f] \subset \mathbb{R}^+$ é o intervalo de tempo, $C_b : \Omega \times I \rightarrow \mathbb{R}^+$ é a concentração da bactéria no interstício, ϕ_f é a porosidade do meio, ou fração da fase fluida, D_b é o coeficiente de difusão da bactéria no interstício, q_b é o termo fonte que representa a dinâmica de crescimento, e r_b o termo de sumidouro que representa a dinâmica de morte da bactéria (Pigozzo *et al.*, 2012).

A dinâmica de crescimento da bactéria é dada por:

$$q_b = c_b C_b, \quad (3.13)$$

onde c_b é a taxa de crescimento da bactéria no interstício.

Finalmente, a dinâmica de morte da bactéria r_b modela a interação entre neutrófilo e bactéria, conforme a seguinte equação:

$$r_b = \lambda_{nb} C_n C_b, \quad (3.14)$$

onde λ_{nb} é a taxa de morte de bactéria ao ser fagocitada por neutrófilos e C_n é a concentração de neutrófilos no fluido intersticial.

3.3.2 Dinâmica dos Neutrófilos

A dinâmica dos neutrófilos no fluido intersticial é descrita por:

$$\begin{cases} \frac{\partial \phi_f C_n}{\partial t} = \nabla \cdot (D_n \nabla C_n - \chi_{nb} C_n \nabla C_b) - r_n + q_n & \text{em } \Omega \times I, \\ D_n \nabla C_n \cdot \mathbf{n} = f_n & \text{em } \partial\Omega \times I, \\ C_n(\cdot, 0) = C_{n0} & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (3.15)$$

onde $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ e $I = (0, t_f] \subset \mathbb{R}^+$ é o intervalo de tempo, $C_n : \Omega \times I \rightarrow \mathbb{R}^+$ é a concentração dos neutrófilos no interstício, D_n é o coeficiente de difusão do neutrófilo no interstício, χ_{nb} é a influência da quimiotaxia no tecido, q_n é o termo fonte que representa o transporte de neutrófilos através da parede dos capilares, e r_n é o termo de sumidouro que representa a dinâmica de morte dos neutrófilos (Pigozzo *et al.*, 2012).

A dinâmica de crescimento do neutrófilo é modelado como um transporte através dos vasos sanguíneos, conforme a seguinte equação:

$$q_n = \gamma_n C_b (C_{n,max} - C_n), \quad (3.16)$$

onde $C_{n,max}$ é a concentração de neutrófilos na corrente sanguínea e γ_n é a permeabilidade do capilar ao neutrófilo.

Finalmente, a dinâmica de morte dos neutrófilos é influenciada pela interação com as bactérias e pela morte natural. Isto pode ser matematicamente descrito por:

$$r_n = \lambda_{bn} C_n C_b + \mu_n C_n, \quad (3.17)$$

onde λ_{bn} é a taxa de morte de neutrófilo devido a sua interação com as bactérias, *i.e.* taxa de apoptose induzida, e μ_n representa o decaimento natural de neutrófilos.

3.3.3 Pressão do Fluido Intersticial

A equação da continuidade para o fluido incompressível em estado estacionário é dada por:

$$\nabla \cdot \mathbf{v}_f = q_c + q_l, \quad (3.18)$$

onde \mathbf{v}_f é a velocidade do fluido intersticial, q_c representa a troca de plasma com os capilares sanguíneos, e q_l representa a influência do sistema linfático na coleta de plasma do interstício.

Para modelar a pressão do fluido intersticial P em um meio poroso, e considerando um tecido isotrópico e homogêneo, a lei de Darcy é dada pela seguinte relação:

$$\mathbf{v}_f = -\frac{\mathbf{K}}{\mu} \nabla P, \quad (3.19)$$

onde \mathbf{K} é a permeabilidade do interstício, e μ a viscosidade da fase fluida.

O termo que modela a troca de plasma entre o tecido intersticial e os capilares sanguíneos pode ser aproximado por meio da hipótese proposta em Starling (1896), dada por:

$$q_c(P) = k_f(P_c - P - \sigma(\pi_c - \pi_i)), \quad (3.20)$$

onde $k_f = L_p(S/V)$ é o coeficiente de filtração, L_p é a permeabilidade hidráulica da parede microvascular, e (S/V) é área superficial do vaso por unidade de volume; P e P_c são a pressão do fluido intersticial e a pressão capilar, respectivamente; π_c e π_i são a pressão oncótica do capilar e interstício, respectivamente; $\sigma \in [0, 1]$ é o coeficiente de reflexão para as proteínas do plasma.

Durante esta pesquisa foram usadas três abordagens para modelar a influência dos terminais linfáticos na dinâmica de escoamento de plasma no interstício. A abordagem inicial empregou uma condição de contorno de Dirichlet, *i.e.* fixou a pressão em um dos pontos do contorno. As duas últimas consideram que o fluxo de plasma nos vasos linfáticos é influenciado pela pressão intersticial, sendo embasadas nos resultados experimentais

encontrados em Guyton e Hall (2006) e apresentados na Fig. 2.5. Conforme pode ser observado na nesta figura, o aumento do fluxo linfático é bem sensível ao aumento da pressão do interstício, porém quando o limite da capacidade de drenagem é atingido ele estabiliza em um fluxo constante.

Assim, a segunda abordagem modela a influência da pressão do fluido intersticial no escoamento de fluido, do interstício para o sistema linfático, por meio da seguinte equação:

$$\iiint_V q_l(P)dV = \frac{-\delta P}{\gamma + P}, \quad (3.21)$$

onde δ é o fluxo linfático máximo, γ é a meia-vida, *i.e.* o valor de P no qual o fluxo linfático corresponde a $\frac{\delta}{2}$.

Já a terceira abordagem foi adaptada da equação de Hill, a qual modela uma reação com comportamento cooperativo (Keener e Sneyd, 1998), conforme a seguinte equação:

$$\iiint_V q_l(P)dV = -q_0 \left(1 + \frac{V_{max}(P - P_0)^n}{K_m^n + (P - P_0)^n} \right), \quad (3.22)$$

onde q_0 é o fluxo linfático normal, P_0 é a pressão do fluido intersticial em condições normais. Além disso, V_{max} é o fluxo linfático máximo, K_m é a meia-vida, *i.e.* o valor de P no qual o fluxo linfático corresponde a $\frac{V_{max}}{2}$ e n é o coeficiente de Hill, estes valores são geralmente obtidos experimentalmente.

A presença de bactérias no tecido intersticial aciona uma cadeia de reações, por meio das citocinas, que faz aumentar a permeabilidade capilar. Assim, isto também faz aumentar o coeficiente de filtração e consequentemente facilita a passagem do fluxo de plasma do capilar para o interstício, conforme pode ser observado no fluxograma da Fig. 2.9. Então, para modelar a dinâmica do coeficiente de filtração foi utilizada a Eq. (3.23) (Reis *et al.*, 2016b):

$$L_p(s_b, \rho_b) = L_{p0}(1 + c_{bp}C_b), \quad (3.23)$$

onde L_{p0} é a condutividade hidráulica da parede microvascular em tecidos não infectados, e c_{bp} é a influência da bactéria na permeabilidade hidráulica da parede

microvascular.

Por outro lado, o fluxograma apresentado na Fig. 2.9 mostra que o aumento da permeabilidade também é influenciado pelo decaimento do coeficiente de reflexão oncótica. A equação que foi utilizada para modelar este decaimento é inversamente proporcional ao aumento da condutividade hidráulica do capilar, conforme a Eq. (3.24) ilustra:

$$\sigma(s_b, \rho_b) = \frac{\sigma_0}{(1 + c_{bp}C_b)}, \quad (3.24)$$

onde σ_0 é o coeficiente de reflexão oncótica em condições normais.

Por fim, a pressão do fluido intersticial (PFI) pode ser matematicamente modelada com a Eq. (3.25):

$$\begin{cases} \nabla \cdot \frac{\mathbf{K}}{\mu} \nabla P = -q_c(P) - q_l(P) & \text{em } \Omega, \\ aP + b\nabla P \cdot \mathbf{n} = f_p & \text{em } \partial\Omega, \end{cases} \quad (3.25)$$

onde $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ e $P : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$.

Para executar esse experimento *in silico* foram consideradas três abordagens. A primeira considerou um cenário onde a pressão intersticial, nos pontos internos ao domínio, fosse influenciada apenas pela influência dos capilares sanguíneos. Além disso uma das faces do contorno foi modelada como um vaso linfático que mantinha uma pressão constante, ou seja, ele aumenta o fluxo linfático proporcionalmente ao aumento da pressão. Nos demais pontos que pertencem ao contorno foram impostas condições de Neumann modelando o tecido intersticial adjacente. Desta forma a Eq. (3.25) se reduz a Eq. (3.26), ou seja, uma equação com condição de contorno mista.

$$\begin{cases} \nabla \cdot \frac{\mathbf{K}}{\mu} \nabla P = -q_c(P) & \text{em } \Omega, \\ P = f_{\text{linfático}} & \text{em } \partial\Omega_D, \\ \frac{\mathbf{K}}{\mu} \nabla P \cdot \mathbf{n} = f_{\text{tecido}} & \text{em } \partial\Omega_N, \end{cases} \quad (3.26)$$

onde $\partial\Omega_D$ é a parte do contorno em que foi definida condição de Dirichlet e $\partial\Omega_N$ a condição de Neumann. Além disso, $f_{\text{linfático}}$ e f_{tecido} são os valores das condições de

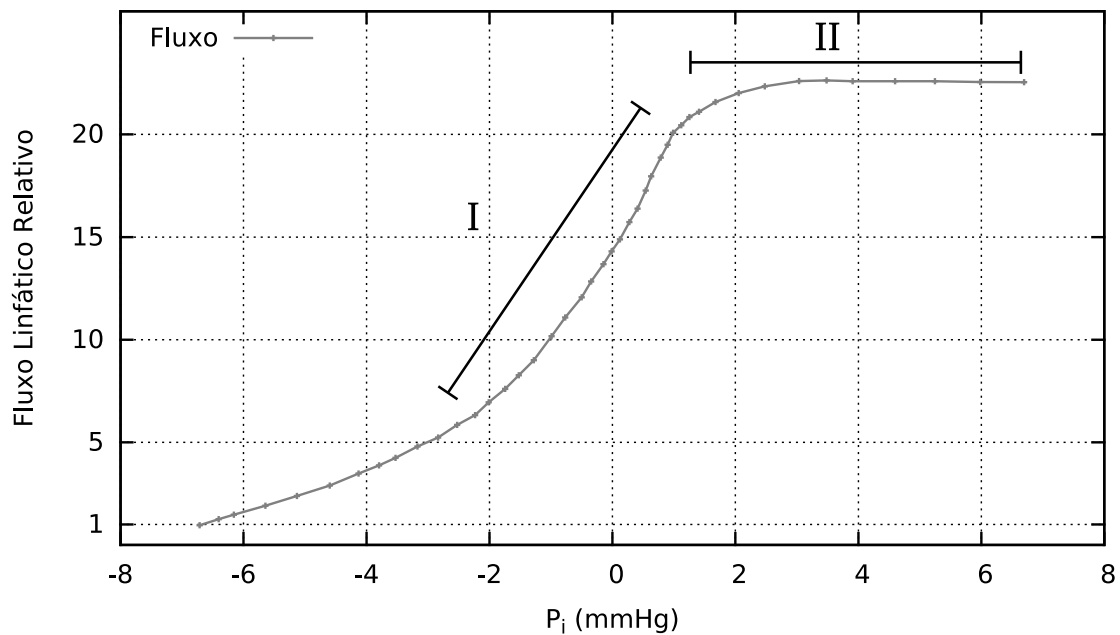


Figura 3.3: Relação entre a pressão do líquido intersticial e o fluxo linfático na perna de um cão. Adaptado de Guyton e Hall (2006).

Dirichlet e Neumann, respectivamente.

Adicionalmente, foram realizadas duas outras aproximações, possibilitando aumentar o número de vasos linfáticos existentes no domínio, além de modelar a saturação do fluxo linfático. Vale destacar que, do modo que o fluxo linfático foi modelado pela Eq. (3.26), esse aumentava proporcionalmente ao aumento da pressão, mas isto não ocorre para qualquer valor de pressão. Conforme pode ser observado na Fig. 3.3, na parte destacada por *I* ocorre um rápido aumento do fluxo linfático, porém quando chega-se a um dado valor de pressão, o fluxo linfático não aumenta com a mesma taxa observada anteriormente. De fato, em dado momento o fluxo estabiliza, conforme pode ser observado na parte destacada por *II* (Guyton e Hall, 2006). A ideia principal de incluir as Eqs. (3.21) e (3.22), tanto nos pontos internos quanto nos pontos do contorno do domínio, é possibilitar a modelagem do fluxo linfático de maneira mais próxima aos valores experimentais.

Fazendo as devidas adaptações da Eq. (3.25) para incluir a modelagem a saturação

dos vasos linfáticos, obtém-se a Eq. (3.27):

$$\begin{cases} \nabla \cdot \frac{\mathbf{K}}{\mu} \nabla P = -q_c(P) - q_l(P) & \text{em } \Omega, \\ aP + b\nabla P \cdot \mathbf{n} = f_{\text{linfático}} & \text{em } \partial\Omega, \end{cases} \quad (3.27)$$

onde $q_l(P)$ é definida somente nos pontos que possuem vasos linfáticos e $q_c(P)$ nos demais pontos internos ao domínio. Além disso, $\partial\Omega$ é o contorno do domínio que agora modela uma condição de contorno de Robin. Os parâmetros $f_{\text{linfático}}$, a e b serão definidos de acordo com as Eqs. (3.21) ou (3.22), de modo que o contorno representa a influência da coleta realizada pelos capilares linfáticos.

3.3.4 Modelo Hidro-Mecânico Para o Edema Inflamatório

Essencialmente, as tensões relacionadas ao interstício são compostas por duas partes: a primeira delas é resultante da pressão hidrostática do fluido intersticial que preenche os poros, e a segunda é causada pelas tensões na parte sólida, *i.e.* a matriz extracelular e as células do tecido.

Considerando um meio poroso saturado Ω que representa um tecido vivo, pode-se utilizar um sistema de equações com 2 fases. Neste sistema, uma das equações será utilizada para modelar a fase fluida, e a outra a fase sólida. A fase fluida é composta basicamente por plasma sanguíneo e a fase sólida pela matriz extracelular e as células do tecido. Deste modo, o sistema é definido por:

$$\begin{cases} \frac{\partial(\phi_f \rho_f)}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_f \rho_f v_f) = (q_c + q_l) \rho_f & \text{para a fase fluida,} \\ \frac{\partial(\phi_s \rho_s)}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_s \rho_s v_s) = 0 & \text{para a fase sólida,} \end{cases} \quad (3.28)$$

onde q_c e q_l representam a influência do sistema circulatório sanguíneo e linfático, respectivamente. Além disso, ϕ_α , ρ_α e v_α são a porosidade, densidade e velocidade de cada fase, onde $\alpha = f$ para fase fluida e $\alpha = s$ para fase sólida.

Seguindo a mesma abordagem adotada para a Eq. (3.27), na fase fluida será utilizada a Eq. (3.20) para modelar q_c e a Eq. (3.22) para modelar q_l . Além disso, para acoplar a influência da reação inflamatória com a fase fluida foi utilizada a Eq. (3.23) para a

permeabilidade hidráulica e a Eq. (3.24) para o coeficiente de reflexão oncótico.

Assumindo que $v_s = \frac{\partial U}{\partial t}$, a Eq. (3.28) pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$\begin{cases} \frac{\partial(\phi_f \rho_f)}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_f \rho_f v_f) = (q_c + q_l) \rho_f & \text{para a fase fluida,} \\ \frac{\partial(\phi_s \rho_s)}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi_s \rho_s \frac{\partial U}{\partial t}) = 0 & \text{para fase sólida.} \end{cases} \quad (3.29)$$

Assim, considerando as densidades ρ_f e ρ_s constantes e $\phi_s + \phi_f = 1$, a partir da Eq. (3.29) pode ser obtida a seguinte equação:

$$\begin{cases} \nabla \cdot v_D + \nabla \cdot \frac{\partial U}{\partial t} = q_c + q_l, \\ v_D = -\frac{K}{\mu} \nabla P_f, \end{cases} \quad (3.30)$$

onde v_D é a velocidade da fase fluida sob a hipótese de um meio poroso, baseada na lei de Darcy, sendo muitas vezes referenciado apenas por velocidade de Darcy (Cheng, 2016).

É possível observar que o sistema de EDPs dado pela Eq. (3.30) possui somente duas equações para encontrar valores de 3 incógnitas: U , v_D e P_f . O fechamento deste problema ocorre com a consideração da conservação do momento para cada fase:

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_f) + \hat{\mathbf{T}}_f = 0 & \text{para fase fluida,} \\ \nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_s) + \hat{\mathbf{T}}_s = 0 & \text{para fase sólida.} \end{cases} \quad (3.31)$$

onde $\boldsymbol{\sigma}_f$ e $\boldsymbol{\sigma}_s$ são os tensores da fase fluida e da fase sólida, respectivamente, e $\hat{\mathbf{T}}_f$ e $\hat{\mathbf{T}}_s$ são as forças de interação entre as fases.

Somando as fases, é obtida a seguinte equação para a mistura:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_f + \boldsymbol{\sigma}_s) = 0, \quad (3.32)$$

onde $\hat{\mathbf{T}}_f + \hat{\mathbf{T}}_s = 0$.

A fase sólida será assumida como um meio poroso isotrópico elástico, *i.e.* um sólido elástico Hookeano (Biot, 1941; Cheng, 2016). O tensor de tensões é dado pela seguinte

relação:

$$\boldsymbol{\sigma}_s = \lambda_s(\nabla \cdot U)\mathbf{I} + 2\mu_s\varepsilon(U), \quad (3.33)$$

onde $\varepsilon(U) = \nabla U^s = \frac{1}{2}(\nabla U + \nabla U^T)$, \mathbf{I} é a matriz identidade, e λ_s e μ_s são os parâmetros de Lamé.

Já o tensor da fase fluida pode ser descrito pela seguinte relação (Biot, 1941; Cheng, 2016):

$$\boldsymbol{\sigma}_f = -P\mathbf{I}, \quad (3.34)$$

onde P , neste caso, é a pressão hidrostática do fluido intersticial.

Rearranjando as Eqs. (3.30) e (3.32), pode-se obter, em termos de U e P , o seguinte sistema de equações:

$$\begin{cases} (\lambda_s + \mu_s)\nabla(\nabla \cdot U) + \mu_s\nabla^2 U - \nabla P = \mathbf{0}, & (3.35a) \\ \nabla \cdot (k\nabla P) = \frac{3}{3\lambda_s + 2\mu_s} \frac{\partial P}{\partial t} + q, & (3.35b) \end{cases}$$

onde $k = \frac{K}{\mu}$, U é o campo de deslocamentos e $q = q_t + q_c$.

Definindo condições inicial e de contorno apropriadas para Eq. (3.35a), obtém-se a seguinte equação:

$$\begin{cases} (\lambda_s + \mu_s)\nabla(\nabla \cdot U) + \mu_s\nabla^2 U - \nabla P = \mathbf{0} & \text{para } \Omega, \\ (\boldsymbol{\sigma}_s + \boldsymbol{\sigma}_f) \cdot \mathbf{n} = \mathbf{f}_{U_N} & \text{em } \partial\Omega_N, \\ U = \mathbf{f}_{U_D} & \text{em } \partial\Omega_D, \end{cases} \quad (3.36)$$

onde $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ e $U : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$; $\partial\Omega_N$ define o contorno do domínio no qual foi aplicado condição de Neumann e \mathbf{f}_{U_N} é o vetor de tensão aplicado neste contorno; $\partial\Omega_D$ define o contorno no qual foi aplicado condição de Dirichlet e \mathbf{f}_{U_D} é o vetor de deslocamento imposto neste contorno.

De maneira análoga para a Eq. (3.35b), obtém-se:

$$\begin{cases} \nabla \cdot (k \nabla P) = \frac{3}{3\lambda_s + 2\mu_s} \frac{\partial P}{\partial t} + q & \text{para } \Omega \times I, \\ k \nabla P \cdot \mathbf{n} = f_P & \text{em } \partial\Omega \times I, \\ P(\cdot, 0) = P_0 & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (3.37)$$

onde $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ e $P : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$.

4 MÉTODO NUMÉRICO

Dentre as técnicas conhecidas para aproximar a solução de uma equação diferencial parcial, podem-se citar métodos como Elementos Finitos (MEF), Diferenças Finitas (MDF), além de Volumes Finitos (MVF). O MVF foi aplicado em todas as simulações realizadas em domínio unidimensional e para o caso bidimensional optou-se pelo MEF, devido a sua robustez para lidar com domínios mais irregulares, tal qual o eixo curvo do coração. Este capítulo faz uma breve descrição do MVF, bem como é descrita sua aplicação na resolução das equações apresentadas no Capítulo 3. Além disso, o capítulo apresenta a obtenção da formulação variacional de algumas equações do modelo, com vistas a solucioná-lo com o emprego do MEF.

4.1 MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS

4.1.1 O Problema Elíptico

Esta seção irá apresentar como pode ser aplicado o MVF em uma equação elíptica, tomando como exemplo a Eq. (4.1), ou seja, um problema de difusão de uma variável φ no estado estacionário.

$$\nabla \cdot k \nabla \varphi + q = 0 \text{ em } \Omega, \quad (4.1)$$

onde k é o coeficiente de difusão e q uma fonte.

Tome um domínio unidimensional Ω , que pode ser observado na Fig. 4.1, onde A e $B \in \partial\Omega$ tem condições de contorno prescritas.

Inicialmente, para aplicar o MVF é necessário dividir o domínio em volumes de controle discretos conforme a Fig. 4.2 ilustra. O intervalo entre os pontos do contorno A e B é dividido em um número de pontos nodais, *e.g.*, Fig. 4.1. Além disso, as faces do volume de controle são posicionadas no meio dos pontos adjacentes. Deste modo, cada nó é colocado dentro de um volume de controle.

Seja um ponto P qualquer situado entre os pontos do contorno A e B , e dois pontos adjacentes a este, um do seu lado oeste e outro do lado leste, identificados por O e L ,

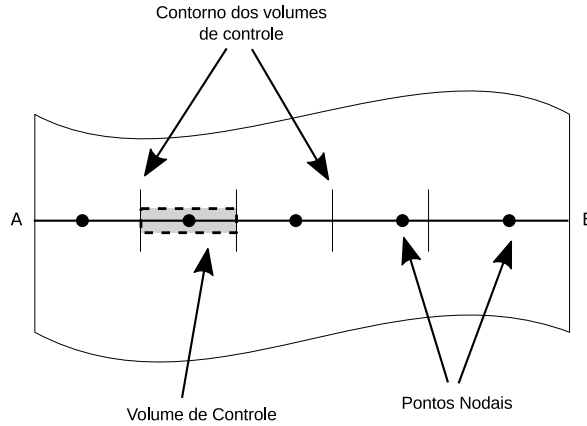


Figura 4.1: Domínio unidimensional Ω discretizado com volumes finitos. Adaptado de Versteeg e Malalasekra (2007).

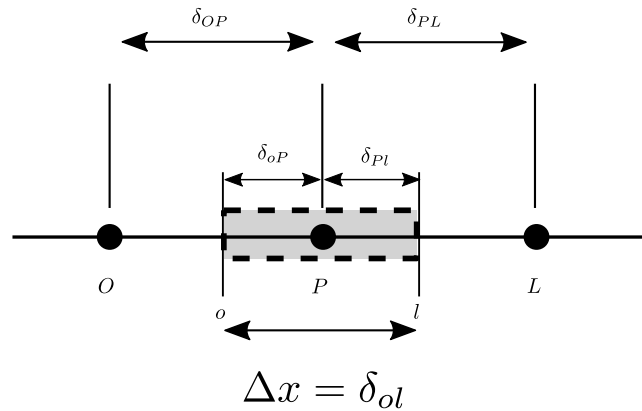


Figura 4.2: Volume de controle P e seus vizinhos no domínio unidimensional Ω discretizado com volumes finitos. Adaptado de Versteeg e Malalasekra (2007).

respectivamente. A face entre os pontos O e P e a face entre P e L serão identificadas por o e l . A distância entre O e P , e entre P e L é definida por δ_{OP} e δ_{PL} , respectivamente. Além disso, as distâncias das faces o e l e o ponto P são identificadas por δ_{oP} e δ_{Pl} , respectivamente. Por fim, a distância entre uma face e outra do volume de controle é identificada por $\Delta x = \delta_{ol}$.

Agora, o próximo passo para aplicar o MVF em uma equação, ou sistema de equações, é integrar a Eq. (4.1) no volume de controle, assim obtendo uma equação discreta no ponto nodal P .

$$\iiint_{\Delta V} \frac{\partial}{\partial x} \left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right) dV + \iiint_{\Delta V} q dV = 0. \quad (4.2)$$

Aplicando o Teorema Fundamental do Cálculo no gradiente e aproximando a integral

do termo fonte, obtém-se:

$$\left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} A \right) \Big|_l - \left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} A \right) \Big|_o + \bar{q} \Delta V = 0, \quad (4.3)$$

onde A é a área do corte transversal da face do volume de controle, ΔV é o volume e \bar{q} é o valor médio da fonte q . Neste ponto é interessante observar que o MVF é um método conservativo e pela própria formulação ele garante o balanço de massa.

Ainda falta definir como pode ser aproximado o coeficiente k e o gradiente $\partial \varphi / \partial x$ nas faces leste (l) e oeste (o). Os coeficientes k_o e k_l podem ser aproximados por uma média harmônica, conforme as Eqs. (4.4a) e (4.4b):

$$k_l \approx \frac{\delta_{ol} + \delta_{ol+1}}{\frac{\delta_{ol}}{k_P} + \frac{\delta_{ol+1}}{k_L}}, \quad (4.4a)$$

$$k_o \approx \frac{\delta_{ol} + \delta_{ol-1}}{\frac{\delta_{ol}}{k_P} + \frac{\delta_{ol-1}}{k_O}}, \quad (4.4b)$$

onde δ_{PL+1} e δ_{OP-1} são as distâncias entre o ponto L e seu subsequente e O e seu antecessor, respectivamente. A justificativa para o uso da média harmônica é baseada na continuidade do fluxo na face.

Para aproximar as derivadas nas faces leste (l) e oeste (o), pode-se tomar uma aproximação por uma diferença centrada entre os pontos usando os valores dos fluxos calculados nos pontos nodais leste (L) e oeste (O), conforme as Eqs. (4.5a) e (4.5b), respectivamente, ilustram:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial x} \Big|_l \approx \frac{\varphi_L - \varphi_P}{L - P} = \frac{\varphi_L - \varphi_P}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol+1}}{2}}, \quad (4.5a)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial x} \Big|_o \approx \frac{\varphi_P - \varphi_O}{P - O} = \frac{\varphi_P - \varphi_O}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol-1}}{2}}. \quad (4.5b)$$

Sendo assim, pode-se tomar as Eqs. (4.6a) e (4.6b) para aproximar o fluxo nas faces:

$$\left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} A \right) \Big|_l \approx k_l, \frac{\varphi_L - \varphi_P}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol+1}}{2}} A_l, \quad (4.6a)$$

$$\left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} A \right) \Big|_o \approx k_o, \frac{\varphi_P - \varphi_O}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol-1}}{2}} A_o, \quad (4.6b)$$

onde A_l e A_o são as áreas da seção transversal das faces leste e oeste, respectivamente.

Substituindo essas relações na Eq. (4.3), obtém-se:

$$k_l \frac{\varphi_L - \varphi_P}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol+1}}{2}} A_l - k_o \frac{\varphi_P - \varphi_O}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol-1}}{2}} A_o + \bar{q} \Delta V = 0. \quad (4.7)$$

Por outro lado, ao se tomar uma discretização com pontos igualmente espaçados $\Delta x = \delta_{ol} = \delta_{OP} = \delta_{PL}$, e além disso considerar $\Delta A = A_o = A_l$ e $\Delta V = \Delta A \Delta x$ e substituir na Eq. (4.7), obtém-se:

$$k_l \frac{\varphi_L - \varphi_P}{\Delta x} - k_o \frac{\varphi_P - \varphi_O}{\Delta x} + \bar{q} \Delta x = 0. \quad (4.8)$$

4.1.2 Problemas de Evolução

Nesta subseção será discutida a discretização de duas equações de evolução, a primeira que contempla somente fluxo difusivo e a segunda que considera tanto o problema difusivo quanto o advectivo. Nesta segunda aproximação também será necessária a utilização do esquema *Upwind* (McDonald e Ambrosiano, 1984).

4.1.2.1 Problema de difusão

Esta seção apresentará a aplicação do MVF em uma equação de evolução, tomando como exemplo a Eq. (4.9), ou seja, um problema de difusão de uma variável φ no estado transiente:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla \varphi + q \text{ em } \Omega, \quad (4.9)$$

onde k é o coeficiente de difusão e q uma fonte.

Seja o mesmo domínio unidimensional de exemplo descrito pela Fig. 4.1 e discretizado conforme Fig. 4.2. Para aplicar o MVF é necessário integrar a Eq. (4.9) no volume de controle, e assim obter uma equação discreta no ponto nodal P :

$$\iiint_{\Delta V} \frac{\partial \varphi}{\partial t} dV = \iiint_{\Delta V} \frac{\partial}{\partial x} \left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right) dV + \iiint_{\Delta V} q dV. \quad (4.10)$$

Aplicando o Teorema Fundamental do Cálculo no gradiente e aproximando os outros termos, obtém-se:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} \Delta V = \left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} A \right) \Big|_l - \left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} A \right) \Big|_o + \bar{q} \Delta V, \quad (4.11)$$

onde A é a área do corte transversal da face do volume de controle, ΔV é o volume e \bar{q} é o valor médio da fonte q .

Analogamente ao que foi feito na Eq. (4.1), os coeficientes k_o e k_l podem ser aproximados por uma média harmônica, empregando para isto as Eqs. (4.4a) e (4.4b). Além disso, para aproximar as derivadas nas faces leste (l) e oeste (o) pode-se tomar uma aproximação por uma diferença centrada entre os pontos usando os valores dos fluxos calculados nos pontos nodais leste (L) e oeste (O), obtendo também as Eqs. (4.5a) e (4.5b), respectivamente. Sendo assim, o fluxo difusivo nas faces leste e oeste também são dados pelas Eqs. (4.6a) e (4.6b), respectivamente.

Então, para fazer todas as aproximações necessárias e obter a forma discreta da Eq. (4.9), resta definir como pode ser aproximada a variação no tempo $\partial \varphi / \partial t$. Uma maneira possível de fazer esta aproximação é através de uma diferença progressiva no ponto nodal P , conforme a Eq. (4.12).

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} \approx \frac{\varphi_P^{n+1} - \varphi_P^n}{\Delta t}, \quad (4.12)$$

onde n denota a aproximação no passo de tempo atual e $n + 1$ o seguinte. Além disso, Δt é a distancia do passo de tempo atual para o próximo, *i.e.*, a discretização na dimensão temporal.

Finalmente, substituindo todas as relações obtidas na Eq. (4.11), obtém-se a Eq. (4.13).

$$\frac{\varphi_P^{n+1} - \varphi_P^n}{\Delta t} \Delta V = k_l \frac{\varphi_L^n - \varphi_P^n}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol+1}}{2}} A_l - k_o \frac{\varphi_P^n - \varphi_O^n}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol-1}}{2}} A_o + \bar{q}^n \Delta V. \quad (4.13)$$

Novamente, se for tomada uma discretização com pontos igualmente espaçados $\Delta x = \delta_{ol} = \delta_{OP} = \delta_{PL}$, e além disso se considerar que $\Delta A = A_o = A_l$ e $\Delta V = \Delta A \Delta x$, e substituir na Eq. (4.13), obtém-se:

$$\frac{\varphi_P^{n+1} - \varphi_P^n}{\Delta t} \Delta x = k_l \frac{\varphi_L^n - \varphi_P^n}{\Delta x} - k_o \frac{\varphi_P^n - \varphi_O^n}{\Delta x} + \bar{q}^n \Delta x. \quad (4.14)$$

Além disso, pode-se reorganizar os termos da Eq. (4.14) e obter a Eq. (4.15). Portanto, é possível obter uma relação que aproxima o valor de φ em um ponto nodal P em um passo de tempo subsequente a partir dos valores de φ na iteração atual, *i.e.*, uma relação explícita.

$$\varphi_P^{n+1} = \Delta t \left(k_l \frac{\varphi_L^n - \varphi_P^n}{\Delta x^2} - k_o \frac{\varphi_P^n - \varphi_O^n}{\Delta x^2} + \bar{q}^n \right) + \varphi_P^n. \quad (4.15)$$

Para garantir a estabilidade deste método explícito é necessário tomar valores de Δt e Δx que atendam a condição de Courant–Friedrichs–Lewy (CFL) (LeVeque, 2007)

4.1.2.2 Problema de advecção-difusão

Esta subseção apresentará a aplicação do MVF em uma equação parabólica com fluxo difusivo e advectivo, tomando como exemplo a Eq. (4.16), ou seja, um problema de difusão e advecção de uma variável φ no estado transiente:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla \varphi + \varphi \mathbf{v}) + q \text{ em } \Omega, \quad (4.16)$$

onde k é o coeficiente de difusão, q uma fonte, e \mathbf{v} é o vetor velocidade.

Seja o mesmo domínio unidimensional do exemplo descrito pela Fig. 4.1 e discretizado conforme ilustrado na Fig. 4.2. Para aplicar o MVF é necessário integrar a Eq. (4.16) no

volume de controle, e assim obter uma equação discreta no ponto nodal P :

$$\iiint_{\Delta V} \frac{\partial \varphi}{\partial t} dV = \iiint_{\Delta V} \frac{\partial}{\partial x} \left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} + \varphi v \right) dV + \iiint_{\Delta V} q dV. \quad (4.17)$$

Aplicando o Teorema Fundamental do Cálculo no gradiente e aproximando os outros termos, obtém-se:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} \Delta V = \left[\left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} + \varphi v \right) A \right] \Big|_l - \left[\left(k \frac{\partial \varphi}{\partial x} + \varphi v \right) A \right] \Big|_o + \bar{q} \Delta V, \quad (4.18)$$

onde A é a área do corte transversal da face do volume de controle, ΔV é o volume e \bar{q} é o valor médio da fonte q .

Analogamente ao que foi feito nas Eq. (4.1) e Eq. (4.9), os coeficientes k_o e k_l podem ser aproximados por uma média harmônica, utilizando as Eqs. (4.4a) e (4.4b). Além disso, para aproximar as derivadas nas faces leste (l) e oeste (o) pode-se tomar uma aproximação por uma diferença centrada entre os pontos usando os valores dos fluxos calculados nos pontos nodais leste (L) e oeste (O), obtendo também as Eqs. (4.5a) e (4.5b), respectivamente. Sendo assim, o fluxo difusivo nas faces leste e oeste também são dados pelas Eqs. (4.6a) e (4.6b), respectivamente. Além disso, o termo $\partial \varphi / \partial t$ é aproximado da mesma maneira que ao feito na Eq. (4.9), ou seja, utilizando uma diferença progressiva no ponto nodal P , conforme a Eq. (4.12).

Então, para fazer todas as aproximações necessárias e obter a forma discreta da Eq. (4.16), resta definir como pode ser aproximado o termo φv nas faces leste e oeste. Uma maneira possível de fazer esta aproximação é através de um esquema de *Upwind*. Neste trabalho optou-se por utilizar uma estratégia conhecida por FOU (*first order upwind*) (McDonald e Ambrosiano, 1984; Alves *et al.*, 2016), conforme apresentado na Eq. (4.19):

$$\varphi_l = \begin{cases} \varphi_P & v_l > 0 \\ \varphi_L & v_l < 0 \end{cases} \quad (4.19a)$$

$$\varphi_o = \begin{cases} \varphi_O & v_o > 0 \\ \varphi_P & v_o < 0 \end{cases} \quad (4.19b)$$

Esse esquema *upwind* dado pelas Eqs. (4.19a) e (4.19b) garante uma solução estável para o método numérico, uma vez que não deixa a solução oscilar (McDonald e Ambrosiano, 1984; Alves *et al.*, 2016).

Finalmente, substituindo todas as relações obtidas na Eq. (4.18), obtém-se a Eq. (4.20):

$$\frac{\varphi_P^{n+1} - \varphi_P^n}{\Delta t} \Delta V = \left(k_l \frac{\varphi_L^n - \varphi_P^n}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol+1}}{2}} + v_l \varphi_l \right) A_l - \left(k_o \frac{\varphi_P^n - \varphi_O^n}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol-1}}{2}} + v_o \varphi_o \right) A_o + \bar{q}^n \Delta V. \quad (4.20)$$

Novamente, ao se tomar uma discretização com pontos igualmente espaçados $\Delta x = \delta_{ol} = \delta_{OP} = \delta_{PL}$, e além disso se considerar que $\Delta A = A_o = A_l$ e $\Delta V = \Delta A \Delta x$, substituindo na Eq. (4.20), obtém-se:

$$\frac{\varphi_P^{n+1} - \varphi_P^n}{\Delta t} \Delta x = \left(k_l \frac{\varphi_L^n - \varphi_P^n}{\Delta x} + v_l \varphi_l \right) - \left(k_o \frac{\varphi_P^n - \varphi_O^n}{\Delta x} + v_o \varphi_o \right) + \bar{q}^n \Delta x. \quad (4.21)$$

Adicionalmente, também pode-se reorganizar os termos da Eq. (4.21) e obter a Eq. (4.22), ou seja, uma relação explícita:

$$\varphi_P^{n+1} = \Delta t \left[\left(k_l \frac{\varphi_L^n - \varphi_P^n}{\Delta x^2} + v_l \varphi_l \right) - \left(k_o \frac{\varphi_P^n - \varphi_O^n}{\Delta x^2} + v_o \varphi_o \right) + \bar{q}^n \right] + \varphi_P^n. \quad (4.22)$$

Assim como descrito seção anterior, é necessário tomar valores de Δt e Δx que atendam a condição de CFL, de modo a garantir a estabilidade deste método numérico

explícito (LeVeque, 2007).

4.1.3 Condições de contorno

A relação obtida pela Eq. (4.8) pode ser utilizada para formar um sistema de equações que aproximam o valor da solução em um ponto qualquer P , excluindo-se os pontos vizinhos das fronteiras A e B . Para se obter um sistema com solução única é necessário também obter as duas equações vizinhas das fronteiras do domínio.

Inicialmente, tome um cenário com condições de contorno do tipo Dirichlet. Neste caso a Eq. (4.1) fica conforme a Eq. (4.23):

$$\begin{cases} \nabla \cdot k \nabla \varphi + q = 0 & \text{em } \Omega, \\ \varphi = f_{dirichlet} & \text{em } \partial\Omega. \end{cases} \quad (4.23)$$

Se for tomada a face A do domínio exemplificado pela Fig. 4.1, na equação para o ponto leste desta face pode ser definido que $\varphi_O = f_{dirichlet}$, obtendo-se a Eq. (4.24a). O mesmo pode ser feito para a face B , obtendo-se assim a Eq. (4.24b):

$$k_l \frac{\varphi_L - \varphi_P}{\Delta x} - k_o \frac{\varphi_P - f_{dirichlet}}{\Delta x} + \bar{q} \Delta x = 0, \quad (4.24a)$$

$$k_l \frac{f_{dirichlet} - \varphi_P}{\Delta x} - k_o \frac{\varphi_P - \varphi_O}{\Delta x} + \bar{q} \Delta x = 0. \quad (4.24b)$$

Por outro lado, se um cenário com condições de contorno do tipo Neumann for considerado, então a Eq. (4.1) fica conforme a Eq. (4.25):

$$\begin{cases} \nabla \cdot k \nabla \varphi + q = 0 & \text{em } \Omega, \\ k \nabla \varphi \cdot \mathbf{n} = f_{neumann} & \text{em } \partial\Omega. \end{cases} \quad (4.25)$$

Novamente, tomando-se a face A do domínio exemplificado pela Fig. 4.1, na equação para o ponto a leste desta face pode ser definido que $(k \frac{\partial \varphi}{\partial x})|_o = f_{neumann}$, obtendo-se assim a Eq. (4.26a). Pode-se obter analogamente para a face B a Eq. (4.26b):

$$k_l \frac{\varphi_L - \varphi_P}{\Delta x} - f_{neumann} + \bar{q} \Delta x = 0. \quad (4.26a)$$

$$f_{neumann} - k_o \frac{\varphi_P - \varphi_O}{\Delta x} + \bar{q} \Delta x = 0. \quad (4.26b)$$

Finalmente, ao se tomar um cenário com condições de contorno de Robin, então a Eq. (4.1) fica conforme a Eq. (4.25):

$$\begin{cases} \nabla \cdot k \nabla \varphi + q = 0 & \text{em } \Omega, \\ \alpha \varphi + \beta k \nabla \varphi \cdot \mathbf{n} = f_{robin} & \text{em } \partial\Omega, \end{cases} \quad (4.27)$$

Uma estratégia utilizada para aproximar os valores dos fluxos nas faces do contorno do domínio é isolar o operador gradiente da equação do contorno, reescrevendo a Eq. (4.27) conforme a Eq. (4.28):

$$\begin{cases} \nabla \cdot k \nabla \varphi + q = 0 & \text{em } \Omega, \\ k \nabla \varphi \cdot \mathbf{n} = \frac{f_{robin} - \alpha \varphi}{\beta} & \text{em } \partial\Omega, \end{cases} \quad (4.28)$$

Neste caso, pode-se obter as equações dos pontos vizinhos ao contorno do domínio de forma análoga à condição de Neumann. Para o ponto vizinho a face A obtém-se a Eq. (4.29a), e para o ponto vizinho a face B obtém-se a Eq. (4.29b):

$$k_l \frac{\varphi_L - \varphi_P}{\Delta x} - \frac{f_{robin} - \alpha \varphi_P}{\beta} + \bar{q} \Delta x = 0. \quad (4.29a)$$

$$\frac{f_{robin} - \alpha \varphi_P}{\beta} - k_o \frac{\varphi_P - \varphi_O}{\Delta x} + \bar{q} \Delta x = 0. \quad (4.29b)$$

Com todas as equações necessárias para obter um sistema, basta definir um método numérico apropriado para resolvê-lo.

Nos casos das discretizações para as equações parabólicas dadas pelas Eqs. (4.15) e (4.22), as aproximações para os fluxos nas faces leste e oeste também são aproximados utilizando as Eqs. (4.24), (4.26) e (4.29) para as condições de contorno do tipo Dirichlet,

Neumann e Robin, respectivamente.

4.2 APLICAÇÃO DO MVF NO MODELO

Uma vez que foi mostrado que a forma discreta utilizando o MVF das Eqs. (4.1), (4.9) e (4.16) é dada pelas Eqs. (4.8), (4.15) e (4.22), pode-se aplicar essas relações nas equações do modelo matemático descrito neste trabalho.

4.2.1 Pressão do Fluido Intersticial

Nesta subseção será apresentada a forma discreta da equação que modela a pressão intersticial, ou seja, as Eqs. (3.25) e (3.37). Para fazer a discretização da Eq. (3.25) serão tomadas as versões modificadas dadas pelas Eqs. (3.26) e (3.27). Vale ressaltar que essa discretização está considerando o caso isotrópico, então $\mathbf{K} = k_{iso}$. Para simplificar a notação das equações discretas, considere $k = k_{iso}/\mu$.

Aplicando a relação dada pela Eq. (4.8) na Eq. (3.26), definindo-se no ponto A do contorno uma condição de Dirichlet e no ponto B uma condição de Neumann, obtém-se a versão discreta deste modelo, dada por:

$$\left\{ \begin{array}{ll} k_l \frac{P_L - P_P}{\Delta x} - k_o \frac{P_P - P_O}{\Delta x} + (P_c - P_P - \sigma(\pi_c - \pi_i))\Delta x = 0 & \text{em } \Omega, \\ P_P = f_{linfático} & \text{em } \Omega_A, \\ f_{tecido} - k_o \frac{P_P - P_O}{\Delta x} + (P_c - P_P - \sigma(\pi_c - \pi_i))\Delta x = 0 & \text{em } \Omega_B. \end{array} \right. \quad (4.30)$$

Na segunda modelagem proposta, *i.e.* a Eq. (3.27), é tomado o fluxo linfático modelado pela Eq. (3.21) e considerado que todo o contorno do domínio, tanto a face A quanto a B , atende às condições de contorno de Robin. Além disso, nos pontos que estão sob influência de vasos linfáticos a influência dos capilares é desconsiderada. Sendo assim, ao

aplicar a relação dada pela Eq. (4.8) na Eq. (3.27) obtém-se:

$$\begin{cases} k_l \frac{P_L - P_P}{\Delta x} - k_o \frac{P_P - P_O}{\Delta x} + (P_c - P_P - \sigma(\pi_c - \pi_i))\Delta x = 0 & \text{em } \Omega_c, \\ k_l \frac{P_L - P_P}{\Delta x} - k_o \frac{P_P - P_O}{\Delta x} - \frac{\delta P_P}{\gamma + P_P} = 0 & \text{em } \Omega_l, \\ k_l \frac{P_L - P_P}{\Delta x} - \frac{\delta P_P}{\gamma + P_P} + (P_c - P_P - \sigma(\pi_c - \pi_i))\Delta x = 0 & \text{em } \partial\Omega_A, \\ \frac{\delta P_P}{\gamma + P_P} - k_o \frac{P_P - P_O}{\Delta x} + (P_c - P_P - \sigma(\pi_c - \pi_i))\Delta x = 0 & \text{em } \partial\Omega_B, \end{cases} \quad (4.31)$$

onde Ω_c e Ω_l são os pontos do domínio que estão sob influência dos capilares sanguíneos e linfáticos, respectivamente. Além disso, $\partial\Omega_A$ é a face A do contorno do domínio, e $\partial\Omega_B$ a face B do contorno do domínio.

Já na terceira modelagem, para discretizar a Eq. (3.27), tomando o fluxo linfático modelado pela Eq. (3.22), também é considerado que todo o contorno do domínio atende às condições de contorno de Robin. Além disso, nos pontos que estão sob influência de vasos linfáticos a influência dos capilares é desconsiderada. Sendo assim, ao aplicar a relação dada pela Eq. (4.8) na Eq. (3.27) obtém-se:

$$\begin{cases} k_l \frac{P_L - P_P}{\Delta x} - k_o \frac{P_P - P_O}{\Delta x} + (P_c - P_P - \sigma(\pi_c - \pi_i))\Delta x = 0 & \text{em } \Omega_c, \\ k_l \frac{P_L - P_P}{\Delta x} - k_o \frac{P_P - P_O}{\Delta x} - q_0 \left(1 + \frac{V_{max}(P - P_0)^n}{K_m^n + (P - P_0)^n} \right) = 0 & \text{em } \Omega_l, \\ k_l \frac{P_L - P_P}{\Delta x} - q_0 \left(1 + \frac{V_{max}(P - P_0)^n}{K_m^n + (P - P_0)^n} \right) + (P_c - P_P - \sigma(\pi_c - \pi_i))\Delta x = 0 & \text{em } \partial\Omega_A, \\ q_0 \left(1 + \frac{V_{max}(P - P_0)^n}{K_m^n + (P - P_0)^n} \right) - k_o \frac{P_P - P_O}{\Delta x} + (P_c - P_P - \sigma(\pi_c - \pi_i))\Delta x = 0 & \text{em } \partial\Omega_B, \end{cases} \quad (4.32)$$

onde Ω_c e Ω_l são os pontos do domínio que estão sob influência dos capilares sanguíneos e linfáticos, respectivamente. Além disso, $\partial\Omega_A$ é a face A do contorno do domínio, e $\partial\Omega_B$ a face B do contorno do domínio.

Vale destacar que nas Eqs. (4.31) e (4.32), nos pontos que são definidos capilares linfáticos, a forma discreta em volumes finitos não tem Δx multiplicando o termo que modela a influência linfática. Isto ocorre devido a definição da função q_l , que nestes casos é dada pelas Eqs. (3.21) e (3.22), respectivamente.

Para obter as soluções dos sistemas lineares e não lineares, dados pelas

Eqs. (4.30), (4.31) e (4.32), foi aplicado o método de Jacob-Richardson nas equações lineares e o método de ponto fixo nas equações não lineares.

Por fim, a última versão da equação da pressão apresentada neste trabalho foi obtida a partir da modelagem hidro-mecânica e é dada pela Eq. (3.37). Nesta equação foi aplicada a relação dada pela Eq. (4.15) na Eq. (3.37), bem como foi definido que as faces A e B do contorno são modeladas com condição de contorno de Neumann. Deste modo obtém-se a seguinte equação:

$$\begin{cases} P_P^{n+1} = \frac{\Delta t}{\beta} \left(k_l \frac{P_L^n - P_P^n}{\Delta x^2} - k_o \frac{P_P^n - P_O^n}{\Delta x^2} + q(P_P^n) \right) + P_P^n & \text{em } \Omega, \\ P_P^{n+1} = \frac{\Delta t}{\beta} \left(k_l \frac{P_L^n - P_P^n}{\Delta x^2} - f_P + q(P_P^n) \right) + P_P^n & \text{em } \partial\Omega_A, \\ P_P^{n+1} = \frac{\Delta t}{\beta} \left(f_P - k_o \frac{P_P^n - P_O^n}{\Delta x^2} + q(P_P^n) \right) + P_P^n & \text{em } \partial\Omega_B, \end{cases} \quad (4.33)$$

onde $\beta = \frac{3}{3\lambda_s + 2\mu_s}$.

4.2.2 Campo de Deslocamentos

Nesta subseção será mostrado como fica a forma discreta da equação que modela o campo de deslocamentos, ou seja, a Eq. (3.36). A Eq. (3.36) é discretizada utilizando o MVF, obtendo-se:

$$\begin{cases} \theta_l \frac{U_L - U_P}{\Delta x} - \theta_o \frac{U_P - U_O}{\Delta x} - \frac{P_L^n - P_O^n}{2} = 0 & \text{em } \Omega, \\ \theta_l \frac{U_L - U_P}{\Delta x} - f_U - \frac{P_L^n - P_O^n}{2} = 0 & \text{em } \Omega_A, \\ f_U - \theta_o \frac{U_P - U_O}{\Delta x} - \frac{P_L^n - P_O^n}{2} = 0 & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (4.34)$$

onde $\theta = (\lambda_s + 2\mu_s)$ e P vem da solução numérica da Eq. (3.37).

4.2.3 Dinâmica das Bactérias

Nesta subseção será mostrado como fica a forma discreta da equação que modela a dinâmica das bactérias no interstício, ou seja, a Eq. (3.12).

Aplicando a relação dada pela Eq. (4.15) na Eq. (3.12), e definido-se que as faces A e

B do contorno são modeladas com condição de contorno de Neumann, obtém-se:

$$\begin{cases} C_{bP}^{n+1} = \Delta t \left(\Phi_b(C_{bP}^n, C_{bL}^n, C_{bO}^n) - r_b(C_{bP}^n, C_{nP}^n) + q_b(C_{bP}^n) \right) + C_{bP}^n & \text{em } \Omega, \\ C_{bP}^{n+1} = \Delta t \left(k_l \frac{C_{bL}^n - C_{bP}^n}{\Delta x^2} - f_{tecido} - r_b(C_{bP}^n, C_{nP}^n) + q_b(C_{bP}^n) \right) + C_{bP}^n & \text{em } \partial\Omega_A, \\ C_{bP}^{n+1} = \Delta t \left(f_{tecido} - k_o \frac{C_{bP}^n - C_{bO}^n}{\Delta x^2} - r_b(C_{bP}^n, C_{nP}^n) + q_b(C_{bP}^n) \right) + C_{bP}^n & \text{em } \partial\Omega_B, \end{cases} \quad (4.35)$$

onde Ω representa o tecido intersticial, ou seja, os pontos do domínio. Além disso, $\partial\Omega_A$ é a face A do contorno do domínio, e $\partial\Omega_B$ a face B do contorno do domínio. Finalmente Φ_b é dado por:

$$\Phi_b(C_{bP}^n, C_{bL}^n, C_{bO}^n) = k_l \frac{C_{bL}^n - C_{bP}^n}{\Delta x^2} - k_o \frac{C_{bP}^n - C_{bO}^n}{\Delta x^2}. \quad (4.36)$$

4.2.4 Dinâmica dos Neutrófilos

Nesta subsecção será mostrado como fica a forma discreta da equação que modela a dinâmica dos neutrófilos no interstício, ou seja, a Eq. (3.15).

Aplicando a relação dada pela Eq. (4.22) na Eq. (3.15), e definido-se que as faces A e B do contorno são modeladas com condição de contorno de Neumann, obtém-se:

$$\begin{cases} C_{nP}^{n+1} = \Delta t \left(\Phi_n(C_{nP}^n, C_{nL}^n, C_{nO}^n) - r_n(C_{nP}^n, C_{nP}^n) + q_n(C_{nP}^n, C_{nP}^n) \right) + C_{nP}^n & \text{em } \Omega, \\ C_{nP}^{n+1} = \Delta t \left(k_l \frac{C_{nL}^n - C_{nP}^n}{\Delta x^2} - f_{tecido} - r_n(C_{nP}^n, C_{nP}^n) + q_n(C_{nP}^n, C_{nP}^n) \right) + C_{nP}^n & \text{em } \partial\Omega_A, \\ C_{nP}^{n+1} = \Delta t \left(f_{tecido} - k_o \frac{C_{nP}^n - C_{nO}^n}{\Delta x^2} - r_n(C_{nP}^n, C_{nP}^n) + q_n(C_{nP}^n, C_{nP}^n) \right) + C_{nP}^n & \text{em } \partial\Omega_B, \end{cases} \quad (4.37)$$

onde Ω representa o tecido intersticial, ou seja, os pontos do domínio. Além disso, $\partial\Omega_A$ é a face A e $\partial\Omega_B$ a face B do contorno do domínio. Finalmente Φ_n é dado por:

$$\begin{aligned} \Phi_n(C_{nP}^n, C_{nL}^n, C_{nO}^n) &= k_l \frac{C_{nL}^n - C_{nP}^n}{\Delta x^2} - k_o \frac{C_{nP}^n - C_{nO}^n}{\Delta x^2} \\ &\quad - \left((\chi_{nb} C_n)_l \frac{C_{bL}^n - C_{bP}^n}{\Delta x} - (\chi_{nb} C_n)_o \frac{C_{bP}^n - C_{bO}^n}{\Delta x} \right). \end{aligned} \quad (4.38)$$

Vale destacar que para aproximar o termo ∇C_b , *i.e.*, a velocidade nas faces, foi utilizada uma diferença centrada. Além disso, para aproximar C_{nl} e C_{no} , *i.e.*, a concentração de

bactéria nas faces, foi utilizado o esquema de *Upwind*, conforme a Eq. (4.19).

4.2.5 Análise da Porosidade

O modelo matemático descrito pela Eqs. (3.36) e (3.37) foi obtido ao somar cada fase do sistema e assumindo que $\phi_s + \phi_f = 1$. Como resultado, outro sistema de equações que não possuem as variáveis ϕ_s e ϕ_f foi obtido. Porém, a quantificação da fase fluida e sólida é importante para mensurar o edema. Assim, esta seção descreverá o método numérico utilizado para obter a dinâmica das fases fluida e sólida.

Ao aplicar o MVF na Eq. (3.29) obtém-se a seguinte equação:

$$(\phi_s)_P^{n+1} = -\Delta t \left((\phi_s)_l^n v_l - (\phi_s)_o^n v_o \right) + (\phi_s)_P^n \quad \text{em } \Omega. \quad (4.39)$$

Vale destacar que para aproximar o termo $\frac{\partial U}{\partial t}$, *i.e.*, a velocidade da matriz sólida nas faces, foi utilizada uma diferença centrada, conforme a seguinte relação:

$$\begin{cases} v_l = \frac{v_L + v_P}{2}, \\ v_o = \frac{v_P + v_O}{2}. \end{cases} \quad (4.40)$$

Além disso, para aproximar $(\phi_s)_l$ e $(\phi_s)_r$, *i.e.*, a fração da fase sólida, foi utilizado o esquema FOU de *Upwind*, conforme a Eq. (4.19).

Por um lado, uma vez que se obteve o resultado das Eqs. (3.36) e (3.25) é possível aproximar a velocidade $\frac{\partial U}{\partial t}$ e resolver a Eq. (3.29) utilizando a Eq. (4.39). Por outro lado, o valor de ϕ_f pode ser obtido pela relação $\phi_f + \phi_s = 1$.

4.3 MÉTODO DOS ELEMENTOS FINITOS

O método dos elementos finitos (MEF) é considerado um dos métodos mais robustos para a resolução de equações diferenciais. Grande parte desta robustez é atribuída à sua generalidade, a qual permite sua utilização em equações diferenciais de todas as áreas da ciência. Além disso, outro fator que contribuiu para seu sucesso é sua formulação flexível, permitindo que as propriedades das discretizações sejam controladas pela escolha das

aproximações dos espaços de elementos finitos. Nesta seção será discutida a utilização do método dos elementos finitos por meio do Projeto FEniCS¹ (Logg *et al.*, 2012; Langtangen e Logg, 2017).

De modo geral, utilizar o FEniCS para encontrar a solução de uma EDP pode ser resumido em: a) identificar o domínio Ω ; b) a EDP; c) suas condições inicial e de contorno; d) seus termos fonte; e) reformular a EDP como um problema variacional de elementos finitos; f) escrever um programa (em C++ ou Python) que defina o domínio, a formulação variacional, condições de contorno e termos fonte, por meio das abstrações oferecidas pelo FEniCS; g) chamar FEniCS para resolver o problema e h) salvar os resultados. Sendo assim, a próxima seção discutirá a obtenção da formulação variacional para as EDPs utilizadas neste trabalho.

4.3.1 Formulação Variacional de Elementos Finitos

Um ponto importante sobre o método do elementos finitos é como expressar uma EDP em sua respectiva forma variacional. Assim, nesta seção será discutida a obtenção da formulação variacional do modelo matemático que acoplou a iteração do sistema imune à formação de um edema, *i.e.* a formulação variacional das Eqs. (3.12), (3.15), (3.37) e (3.36).

Em suma, a ideia básica para transformar uma EDP, com derivadas de segunda ordem, em um problema variacional é multiplicar a EDP por uma função v , integrar o resultado ao longo de seu domínio Ω , e realizar uma integração por partes nos termos com derivadas de segunda ordem. A função v é chamada de função teste e a função desconhecida, u , a ser aproximada é chamada de função da solução admissível. Estas funções pertencem a certos espaços de funções que especificam as propriedades delas. Maiores detalhes sobre espaços de funções podem ser encontrados em Johnson (2009) e Hughes (2000).

¹Maiores detalhes deste projeto podem ser encontrados em <https://fenicsproject.org/>

4.3.1.1 Dinâmica das Bactérias

Uma abordagem direta para encontrar uma solução de uma EDP dependente do tempo por meio do MEF é obter uma sequência de problemas estacionários, por meio de uma diferença finita aplicada à derivada em relação ao tempo, os quais serão transformados em suas respectivas formulações variacionais.

Adotando esta abordagem para a Eq. (3.12), pode-se obter a seguinte formulação:

$$\phi_f \left(\frac{\partial C_b}{\partial t} \right)^{n+1} = \nabla \cdot (D_b \nabla C_b^{n+1}) - r_b^{n+1} + q_b^{n+1}, \quad (4.41)$$

onde ϕ foi considerado constante.

Por simplicidade e estabilidade, pode-se tomar uma diferença regressiva:

$$\left(\frac{\partial C_b}{\partial t} \right)^{n+1} \approx \frac{C_b^{n+1} - C_b^n}{\Delta t}, \quad (4.42)$$

onde Δt é o parâmetro de discretização no tempo. Inserindo a relação Eq. (4.42) na Eq. (4.41), obtém-se:

$$\phi_f \frac{C_b^{n+1} - C_b^n}{\Delta t} = \nabla \cdot (D_b \nabla C_b^{n+1}) - r_b^{n+1} + q_b^{n+1}. \quad (4.43)$$

Este tipo de discretização é conhecido como Euler implícito.

Pode-se reordenar a Eq. (4.43), deixando os termos com u^{n+1} do lado esquerdo da equação e os demais do lado direito, obtendo a seguinte relação:

$$\begin{cases} C_b^0 = C_{b0} & \text{para } n = 0, \\ C_b^{n+1} - \frac{\Delta t}{\phi_f} \nabla \cdot (D_b \nabla C_b^{n+1}) = C_b^n + \frac{\Delta t}{\phi_f} (q_b^{n+1} - r_b^{n+1}) & \text{para } n = 1, 2, 3, \dots \end{cases} \quad (4.44)$$

Deste modo, dado um valor inicial C_{b0} é possível resolver C_b^0 , C_b^1 , C_b^2 , e assim por diante.

Para obter a formulação variacional, multiplicam-se ambos os lados da Eq. (4.44) por

uma função teste v , obtendo a seguinte relação:

$$\int_{\Omega} C_b v d\Omega - \frac{\Delta t}{\phi_f} \int_{\Omega} \nabla \cdot (D_b \nabla C_b) v d\Omega = \int_{\Omega} C_b^n v d\Omega + \frac{\Delta t}{\phi_f} \int_{\Omega} (q_b - r_b) v d\Omega, \quad (4.45)$$

onde foi abreviada a notação C_b^{n+1} simplesmente por C_b , e $d\Omega$ é o elemento diferencial para integrar ao longo do domínio Ω .

O próximo passo é aplicar uma integração por partes no termo que possui derivada de segunda ordem, obtendo a seguinte equação:

$$\int_{\Omega} C_b v d\Omega + \frac{\Delta t}{\phi_f} \left(\int_{\Omega} (D_b \nabla C_b) \cdot \nabla v d\Omega - \int_{\partial\Omega} \frac{\partial C_b}{\partial \mathbf{n}} v d\partial\Omega \right) = \int_{\Omega} C_b^n v d\Omega + \frac{\Delta t}{\phi_f} \int_{\Omega} (q_b - r_b) v d\Omega, \quad (4.46)$$

onde $\partial\Omega$ denota o contorno do domínio Ω e $d\partial\Omega$ o elemento diferencial para integrar ao longo do contorno do domínio. Além disso, $\frac{\partial C_b}{\partial \mathbf{n}} = \nabla C_b \cdot \mathbf{n}$ é a derivada de C_b na direção do vetor normal unitário externo ao contorno.

Deve-se destacar que na fatia do contorno onde utiliza-se condição do tipo Dirichlet, $\partial\Omega_D$, assume-se a função teste $v = 0$ no contorno. Por outro lado, na fatia $\partial\Omega_N$, onde utiliza-se condições de Neumann, não pode-se omitir o termo que representa o contorno na integração por partes, portanto a condição de Neumann aparece naturalmente. Portanto, será mantida a forma mais geral da formulação variacional da Eq. (3.12), conforme apresentado na Eq. (4.46). Maiores detalhes sobre este ponto podem ser encontrados também em Johnson (2009) e Hughes (2000).

4.3.1.2 Dinâmica dos Neutrófilos

Inicialmente, para se obter a formulação variacional da Eq. (3.15) será utilizada a mesma abordagem descrita na seção anterior. Então, tomando a Eq. (3.15), pode-se obter a

seguinte formulação:

$$\phi_f \left(\frac{\partial C_n}{\partial t} \right)^{n+1} = \nabla \cdot (D_n \nabla C_n^{n+1} - \chi_{nb} C_n^{n+1} \nabla C_b) + q_n^{n+1} - r_n^{n+1}, \quad (4.47)$$

onde foi considerado ϕ constante. Além disso, sob a hipótese de incompressibilidade esta equação pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$\phi_f \left(\frac{\partial C_n}{\partial t} \right)^{n+1} = \nabla \cdot (D_n \nabla C_n^{n+1}) - \nabla(\chi_{nb} C_n^{n+1}) \cdot \nabla C_b + q_n^{n+1} - r_n^{n+1}. \quad (4.48)$$

Assim, será aplicado o mesmo método descrito para obter a formulação variacional da equação da bactéria, *i.e.* utilizando Euler implícito para aproximar a derivada em relação ao tempo, multiplicando a Eq. (4.48) por uma função de teste v , integrando a equação resultante ao longo do domínio Ω , e aplicando uma integração por partes nos termos com derivada de segunda ordem. O resultado destas etapas é dado pela seguinte equação:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega} C_n v d\Omega + \frac{\Delta t}{\phi_f} \left(\int_{\Omega} (D_n \nabla C_n) \cdot \nabla v d\Omega - \int_{\partial\Omega} \frac{\partial C_n}{\partial \mathbf{n}} v d\Omega \right) + \\ & \frac{\Delta t}{\phi_f} \left(\int_{\Omega} (\nabla(\chi_{nb} C_n) \cdot \nabla C_b) v d\Omega \right) = \int_{\Omega} C_n^n v d\Omega + \frac{\Delta t}{\phi_f} \int_{\Omega} (q_n - r_n) v d\Omega. \end{aligned} \quad (4.49)$$

Entretanto, a Eq. (4.48), além do termo de difusão, também possui o termo de advecção $\nabla(\chi_{nb} C_n^{n+1}) \cdot \nabla C_b$ o qual introduziu o transporte. Para casos onde o número de Péclet é maior que 1, o sistema de equações resultante se torna instável e são introduzidas oscilações. Para fazer esta análise, o número de Péclet pode ser calculado com a seguinte relação:

$$PE_e = \frac{\|\mathbf{w}\| h}{2D}, \quad (4.50)$$

onde \mathbf{w} é o vetor de velocidade, neste caso $\mathbf{w} = \nabla C_b$, e D é a taxa de difusão, neste caso $D = D_n$ e h é o tamanho do elemento. A fim de resolver o possível problema de oscilações durante a simulação realizada por meio da Eq. (4.48), foi utilizado o método

para estabilização conhecido por *Streamline upwind* Petrov–Galerkin (SUPG), uma vez que ∇C_b varia conforme a simulação evolui.

Deste modo, conforme pode ser visto em Donea e Huerta (2003), será adicionado o seguinte termo de estabilização à Eq. (4.49):

$$E = \sum_e \int_{\Omega} \mathcal{P}(v) \tau \mathcal{R}(u) \Omega, \quad (4.51)$$

onde $\mathcal{P}(v)$ é um operador aplicado a função teste v , τ é o parâmetro de estabilização, e $\mathcal{R}(u)$ é o resíduo da EDP. As técnicas de estabilização são caracterizadas pelas escolhas de $\mathcal{P}(v)$. Para a técnica de estabilização SUPG utiliza-se a seguinte equação:

$$\mathcal{P}(v) = \mathbf{w} \cdot \nabla v, \quad (4.52)$$

onde \mathbf{w} é o vetor de velocidade, neste caso $\mathbf{w} = \nabla C_b$.

4.3.1.3 Pressão do Fluido Intersticial

Nesta seção será discutida apenas a obtenção da formulação variacional da Eq. (3.37), dado que as outras equações utilizadas para modelar a PFI não foram resolvidas pelo MEF.

Para obter a formulação variacional da Eq. (3.37) será utilizada a mesma abordagem descrita para a dinâmica das bactérias. Então, a Eq. (3.37) pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\beta_f \frac{\partial P}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla P) - q, \quad (4.53)$$

onde $\beta_f = \frac{3}{3\lambda_s + 2\mu_s}$.

Tal qual nas formulações anteriores, a fim de obter uma sequência de problemas estacionários, pode-se reescrever a Eq. (4.53) da seguinte forma:

$$\beta_f \left(\frac{\partial P}{\partial t} \right)^{n+1} = \nabla \cdot (k \nabla P^{n+1}) - q^{n+1}. \quad (4.54)$$

Assim, será aplicado o mesmo método descrito para obter a formulação variacional das equações anteriores, *i.e.* utilizando Euler implícito para aproximar a derivada em relação ao tempo, multiplicando a Eq. (4.54) por uma função de teste v , integrando a equação resultante ao longo do domínio Ω , e aplicando uma integração por partes nos termos com derivada de segunda ordem. O resultado destas etapas é dado pela seguinte equação:

$$\int_{\Omega} Pvd\Omega + \frac{\Delta t}{\beta_f} \left(\int_{\Omega} (k\nabla P) \cdot \nabla vd\Omega - \int_{\partial\Omega} \frac{\partial P}{\partial \mathbf{n}} vd\partial\Omega \right) = \int_{\Omega} P^n vd\Omega - \frac{\Delta t}{\beta_f} \int_{\Omega} qvd\Omega. \quad (4.55)$$

4.3.1.4 Elasticidade Linear

O problema da elasticidade linear é de grande interesse na engenharia moderna, e neste trabalho também é fundamental para modelar a deformação que ocorre no domínio devido ao edema.

Seja a Eq. (3.32). Pode-se reescrevê-la da seguinte maneira:

$$\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_s = \nabla P, \quad (4.56)$$

onde ∇P será calculado por meio de Eq. (3.37).

A formulação variacional da Eq. (3.32) consiste em realizar o produto interno da Eq. (3.32) e uma função de testes vetorial $\mathbf{v} \in \hat{V}$, onde \hat{V} é um espaço de função de teste vetorial, e integrar por partes ao longo do domínio Ω :

$$\int_{\Omega} (\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_s) \cdot \mathbf{v} d\Omega = \int_{\Omega} \nabla P \cdot \mathbf{v} d\Omega. \quad (4.57)$$

Uma vez que $\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_s$ possui derivadas de segunda ordem da variável U , pode-se aplicar uma integração por partes neste termo da seguinte maneira:

$$\int_{\Omega} (\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_s) \cdot \mathbf{v} d\Omega = \int_{\partial\Omega} (\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v} d\partial\Omega - \int_{\Omega} \boldsymbol{\sigma}_s : \nabla \mathbf{v} d\Omega, \quad (4.58)$$

onde o operador $\boldsymbol{\sigma}_s : \nabla \mathbf{v} = \sum_i \sum_j \sigma_{si,j} \nabla v_{i,j}$, *i.e.* o produto interno entre tensores, e \mathbf{n} é o vetor unitário normal externo no contorno do domínio. A quantidade $\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}$ é conhecida

como tração ou vetor de tensão no contorno, e muitas vezes é utilizado para prescrever condições de contorno. Assim, obtém-se a seguinte formulação variacional:

$$\int_{\Omega} \boldsymbol{\sigma}_s(U) : \nabla \mathbf{v} d\Omega = \int_{\partial\Omega} (\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v} d\partial\Omega - \int_{\Omega} \nabla P \cdot \mathbf{v} d\Omega, \quad (4.59)$$

onde $\boldsymbol{\sigma}_s(U) = \lambda_s(\nabla \cdot \mathbf{U})I + \mu_s(\nabla \mathbf{U} + \nabla \mathbf{U}^T)$.

A Eq. (4.59) pode ser reescrita em seu formato mais conhecido, obtendo-se a seguinte equação:

$$\int_{\Omega} \boldsymbol{\sigma}_s(U) : \boldsymbol{\epsilon}(\mathbf{v}) d\Omega = \int_{\partial\Omega} (\boldsymbol{\sigma}_s \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{v} d\partial\Omega - \int_{\Omega} \nabla P \cdot \mathbf{v} d\Omega, \quad (4.60)$$

onde $\boldsymbol{\epsilon}(\mathbf{v}) = \frac{1}{2} (\nabla \mathbf{v} + \nabla \mathbf{v}^T)$.

5 RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados dos experimentos numéricos que foram executados ao longo deste projeto de doutorado. Este capítulo será dividido em 5 seções, sendo que cada uma destas delas apresentará um estudo de caso contendo o cenário e os respectivos resultados numéricos das simulações.

O simulador utilizado para calcular os resultados que serão apresentados nos 4 primeiros estudos foi escrito na linguagem de programação C++. Para o último experimento foi desenvolvido um simulador em Python de modo a utilizar a biblioteca do projeto FEniCS. O GNU GCC 4.8.2 foi utilizado para compilar todos os códigos fontes do simulador feito em C++, utilizando a *flag* para otimizações arquiteturais (-march-native), além da *flag* -O3. Para executar o código do último estudo com o projeto FEniCS foi utilizada a máquina virtual Docker¹ disponível na página do projeto². Os programas Gnuplot³ e Paraview⁴ foram utilizados para gerar os gráficos e fazer o pós processamento dos resultados. Todas as simulações foram executadas em um computador com SMP Linux (3.12.11-201) e um processador Intel Core i7-3632QM de 2.20GHz de frequência e 6GB de memória principal.

5.1 EXPERIMENTO 1

Esta seção apresentará os resultados das simulações utilizando os métodos numéricos que foram descritos ao longo do texto e que também podem ser encontrados em Reis *et al.* (2016b).

As simulações que foram feitas nesta seção consideraram a equação da PFI influenciada apenas pelos capilares sanguíneos, ou seja, na Eq. (3.25) com $q_c(P)$ dado pela Eq. (3.20) e $q_l(P) = 0$. Os demais modelos de bactéria e neutrófilo utilizaram as Eqs. (3.12) e (3.15) completas.

¹<https://www.docker.com/>

²<https://fenicsproject.org/download/>

³<http://www.gnuplot.info/>

⁴<https://www.paraview.org/>

5.1.1 Cenário da Simulação

Nas simulações admitiu-se um domínio unidimensional de comprimento $l = 1,0\text{cm}$ e um tempo de simulação $t = 30\text{s}$. De fato, o domínio unidimensional é uma simplificação de um bloco tridimensional onde os comprimentos nas direções y e z são muito menores que x . Por outro lado, os parâmetros foram escolhidos de forma a acelerar o tempo de simulação, então em apenas 30s já é possível observar os aspectos principais de uma infecção bacteriana. Além disso, todas as simulações foram executadas com $\Delta x = 0,02\text{cm}$ e $\Delta t = 5 \times 10^{-5}\text{s}$.

As condições iniciais e de contorno são mostradas na Tab. 5.1. As condições de contorno das populações de neutrófilo e bactéria representam o contínuo. Por outro lado, a condição de contorno da equação da PFI em $x = 0$ representa um capilar sanguíneo, já em $x = 1$ também representa o contínuo.

Tabela 5.1: Condições inicial e de contorno utilizadas no experimento 1.

Var.	Condição Inicial	Condição de Contorno
C_n	$C_n = 0 \forall x \in \Omega$	$(D_n \nabla C_n + \chi_{nb} C_n \nabla C_b) \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
C_b	$C_b = \begin{cases} 0,001 & \text{para } x \in [0,092, 1,0] \\ 0 & \text{c.c.} \end{cases}$	$D_b \nabla C_b \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
P	-	$\begin{cases} P = 10,9 & \text{para } x = 0 \\ \frac{\mathbf{K}}{\mu} \nabla P \cdot \mathbf{n} = 0 & \text{para } x = 1 \end{cases}$

Todos os parâmetros do modelo, bem como seus valores, são mostrados na Tab. 5.2. Nesta tabela, os parâmetros referenciados por “Estimado” foram qualitativamente ajustados para reproduzir os resultados obtidos. Já os parâmetros referenciados por “Calculado” são as variáveis do sistema. Além disso, μ e \mathbf{K} foram marcados com valor “*” pois não foi possível obter os seus valores individuais, somente a relação $\mathbf{K}/\mu = 2,5 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}/\text{mmHg}$ em Phipps e Kohandel (2011).

5.1.2 Resultados Numéricos

Os resultados da simulação numérica dos modelos utilizados para este experimento são apresentados nas Figs. 5.1, 5.2 e 5.3. As Figs. 5.1 e 5.2 apresentam a dinâmica entre bactéria e neutrófilo que foram modeladas utilizando as Eqs. (3.12) e (3.15). Analisando

Tabela 5.2: Descrição dos parâmetros do modelo utilizados no experimento 1.

Nome	Símbolo	Unidade	Valor	Referência
Velocidade do fluido	v_f	$\frac{cm}{s}$	-	Calculado
Pressão do fluido intersticial	p	$mmHg$	-	Calculado
Viscosidade	μ	$\frac{g}{cm_s}$	*	Phipps e Kohandel (2011)
Permeabilidade	\mathbf{K}	cm^2	*	Phipps e Kohandel (2011)
Porosidade	ϕ	0,2	-	Basser (1992)
Coefficiente de filtração	k_f	$\frac{1}{s\text{mmHg}}$	626,4	Phipps e Kohandel (2011)
Taxa de difusão dos neutrófilos	D_n	$\frac{cm^2}{s}$	0,0001	Estimado
Taxa de difusão das bactérias	D_b	$\frac{cm^2}{s}$	0,0001	Estimado
Taxa de quimiotaxia	χ_{nb}	$\frac{cm^5}{s \cdot cel}$	0,001	Estimado
Taxa de reprodução das bactérias	c_b	$\frac{1}{s}$	0,154	Estimado
Taxa de apoptose induzida	λ_{bn}	$\frac{cm^3}{s \cdot cel}$	0,1	Estimado
Taxa de fagocitose	λ_{nb}	$\frac{cm^3}{s \cdot cel}$	1,8	Estimado
Fonte de neutrófilos	γ_n	$\frac{cm^3}{s \cdot cel}$	0,1	Estimado
Taxa de apoptose	μ_n	$\frac{1}{s}$	0,2	Estimado
Permeabilidade hidráulica	γ_p	$\frac{cm}{s\text{mmHg}}$	$3,6 \times 10^{-8}$	Phipps e Kohandel (2011)
Influência da bactéria na permeabilidade	c_{bp}	$\frac{cm^3}{cel}$	1,0	Estimado

estes resultados, pode-se notar que quando a bactéria começa a crescer, os neutrófilos são atraídos dos capilares para o interstício. Além disso, a Fig. 5.3 mostra a influência de uma infecção bacteriana na dinâmica da PFI modelada pela Eq. (3.25). Conforme a concentração da bactéria aumenta, esta induz ao aumento da permeabilidade hidráulica da parede dos capilares o qual eleva, também, a taxa de filtração. Isto culmina na elevação da PFI, conforme ilustrado pelo fluxograma apresentado na Fig. 2.9. Vale destacar que, neste ponto do trabalho, não foram modelados todos os eventos que acontecem neste fluxograma, sendo assim, não foram consideradas as alterações no gradiente oncótico, o

aumento no volume intersticial e o sistema linfático.

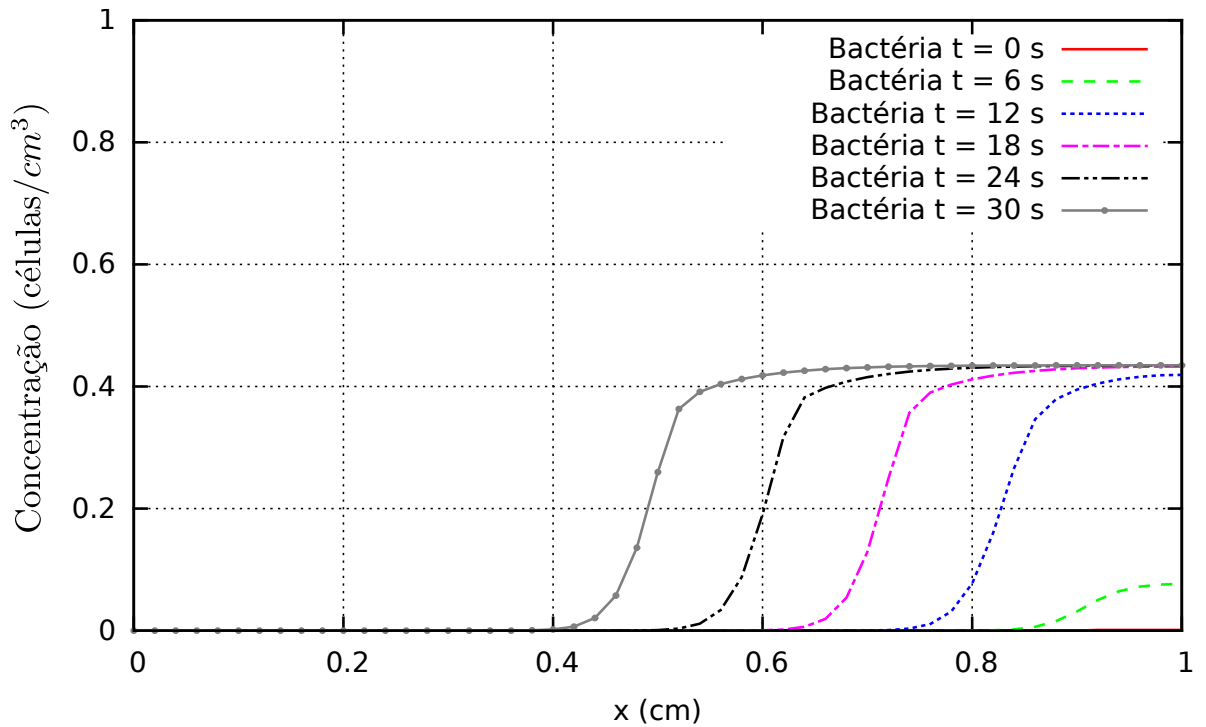


Figura 5.1: Dinâmica das bactérias no experimento 1.

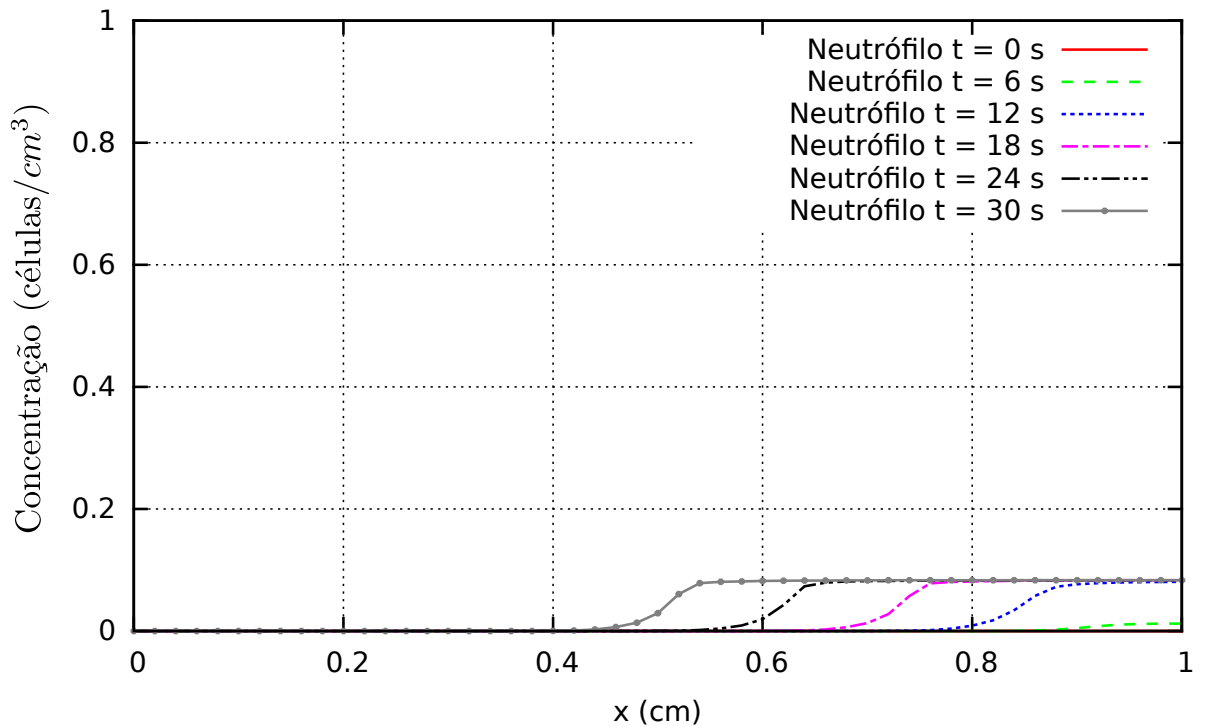


Figura 5.2: Dinâmica dos neutrófilos experimento 1.

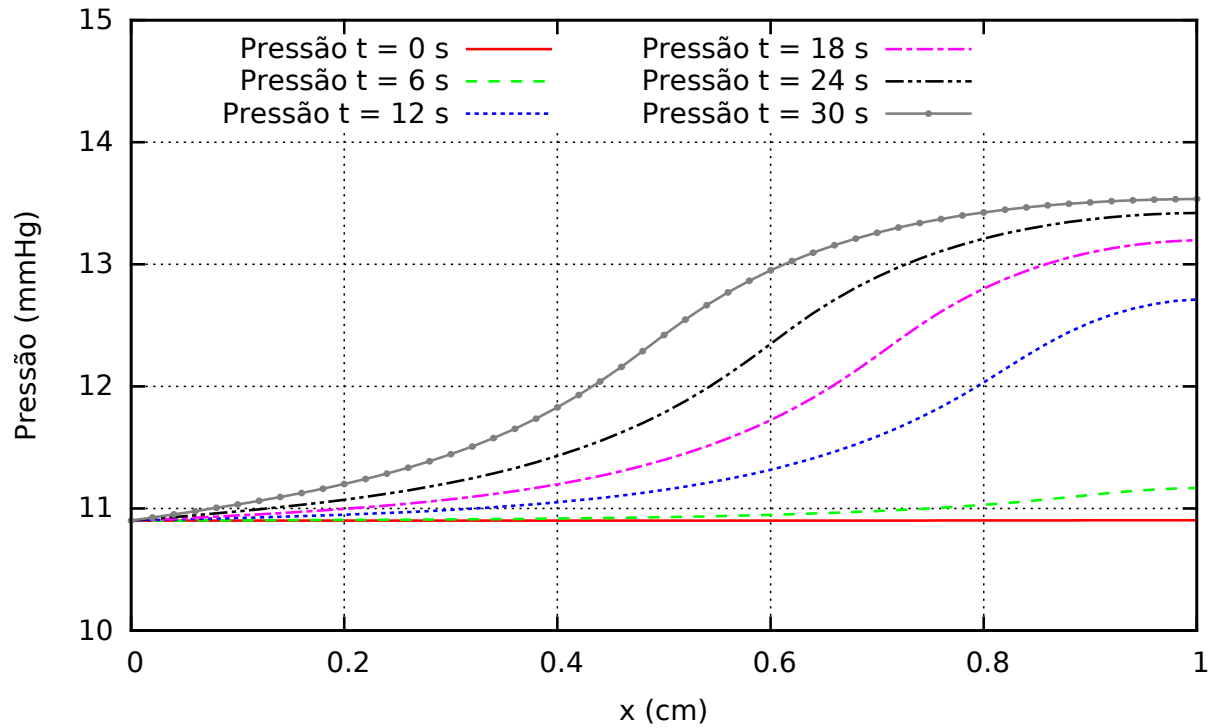
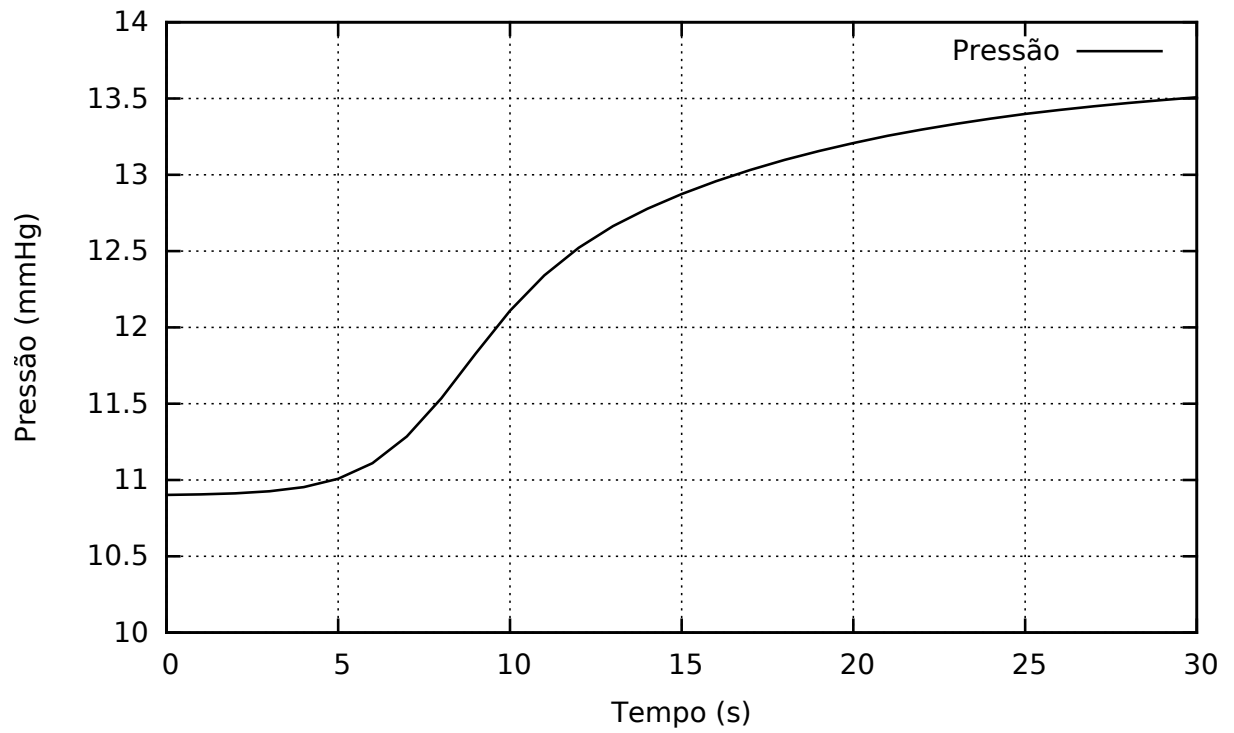


Figura 5.3: Dinâmica da PFI experimento 1.

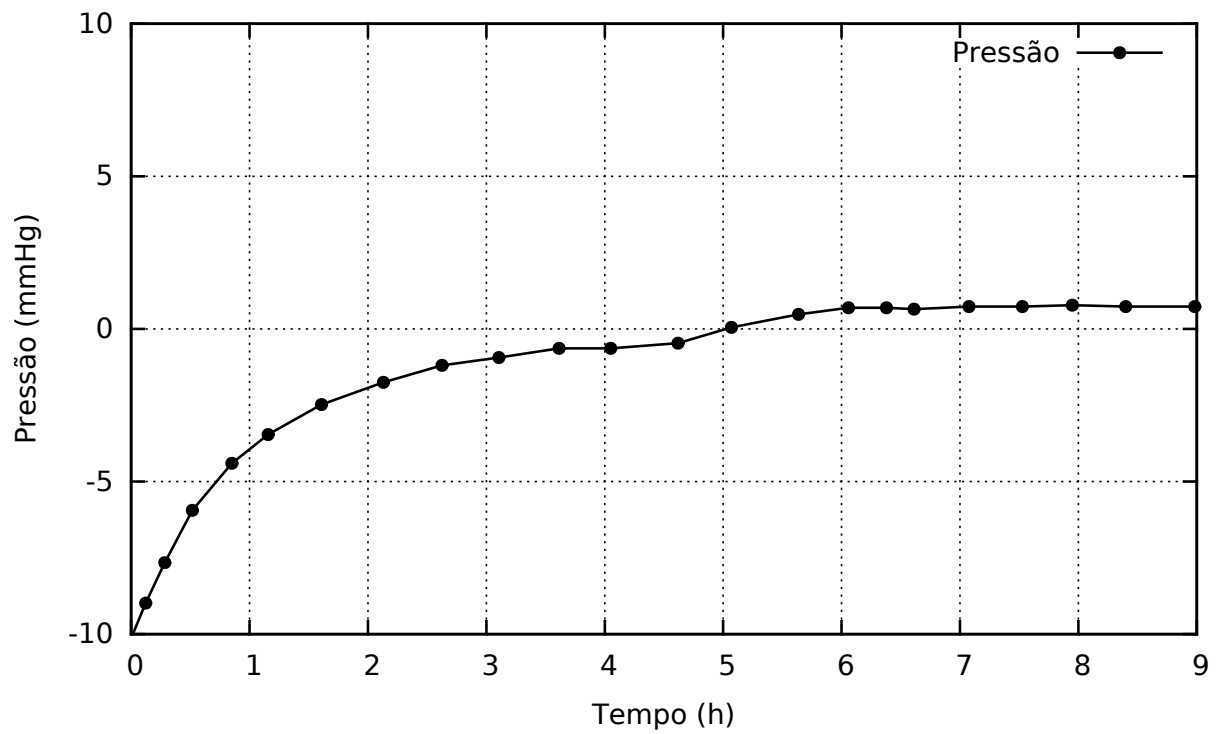
Por fim, foi feita uma tentativa de validar qualitativamente os resultados obtidos. Um experimento adicional foi executado e avaliou especificamente o aumento da PFI no ponto $x = 0,9\text{cm}$. A Fig. 5.4 apresenta tanto o resultado numérico quanto o experimental. Ao comparar o resultado *in silico* com o *in vivo* encontrado na literatura em Guyton (1965), é possível notar, qualitativamente, que os formatos da curva resultante das simulações são similares ao formato da curva obtida experimentalmente, indicando estar correto o acoplamento dos modelos aqui propostos.

5.2 EXPERIMENTO 2

As simulações que foram feitas nesta seção consideraram a equação da PFI influenciada pelos capilares sanguíneos, ou seja, na Eq. (3.25) com $q_c(P)$ dado pela Eq. (3.20) e $q_l(P)$ dado pela Eq. (3.21). Os demais modelos de bactéria e neutrófilo utilizaram as Eqs. (3.12) e (3.15) completas.



(a) Resultados numéricos para a evolução da PFI no ponto $x = 0,9\text{cm}$ ao longo do tempo.



(b) Dados experimentais para a evolução da PFI ao longo do tempo. Adaptado de Guyton (1965).

Figura 5.4: Análise comparativa dos dados experimentais com o resultado numérico do experimento 1.

5.2.1 Cenário da Simulação

Todas as simulações são apresentadas em um domínio unidimensional com comprimento de 1cm e tempo de simulação equivalente a 30s de infecção. O cenário de simulação é uma infecção bacteriana iniciada aproximadamente no meio do domínio, ou seja, este cenário representa o início de uma infecção. As condições de contorno das populações de neutrófilo e bactéria representam o contínuo. Já a condição de contorno da equação de PFI representa capilares linfáticos por meio de uma condição de Robin. Todos os detalhes das condições inicial e de contorno podem ser encontradas na Tab. 5.3.

Tabela 5.3: Condições inicial e de contorno utilizadas no experimento 2.

Var.	Condição Inicial	Condição de Contorno
C_n	$C_n = 0 \forall x \in \Omega$	$(D_n \nabla C_n + \chi_{nb} C_n \nabla C_b) \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
C_b	$C_b = \begin{cases} 0,001 & \text{para } x \in [0, 48, 0, 52] \\ 0 & \text{c.c.} \end{cases}$	$D_b \nabla C_b \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
P	-	$\frac{\mathbf{K}}{\mu} \nabla P \cdot \mathbf{n} = \frac{\delta P}{\gamma + P}$ em $\partial\Omega \forall x \in \partial\Omega$

O diâmetro dos capilares sanguíneos varia entre 5 e $10 \mu\text{m}$, já o diâmetro dos capilares linfáticos tem aproximadamente $0,2\text{mm}$, portando o calibre dos capilares linfáticos é muito maior do que dos capilares sanguíneos. De acordo com Rahier *et al.* (2011), os vasos linfáticos representam cerca de $2,9\%$ de um tecido. Então, este experimento modelou os capilares linfáticos como pontos aleatoriamente distribuídos no domínio, com aproximadamente $2,9\%$ de probabilidade de serem encontrados. Já os capilares sanguíneos são uniformemente distribuídos, exceto nos pontos que representam vasos linfáticos.

Os parâmetros, nomes, símbolos, valores, unidades e respectivas referências utilizados na simulação podem ser encontrados na Tab. 5.4. Note que, assim como no experimento 1, μ e \mathbf{K} estão marcados com “*” pois não se encontrou o valor individual de cada valor, mas sim a relação $\mathbf{K}/\mu = 2,5 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}/\text{mmHg}$ e $L_{p0}(S/V) = 626,4(1/\text{s}/\text{mmHg})$ em Phipps e Kohandel (2011).

5.2.2 Resultados Numéricos

Apesar dos valores usados na simulação ainda precisarem ser ajustados para refletir um cenário de uma infecção real, os resultados obtidos mostram que o modelo consegue

Tabela 5.4: Descrição dos parâmetros do modelo utilizados no experimento 2.

Nome	Simb.	Unidade	Valor	Referência
Velocidade do fluido	v_f	$\frac{cm}{s}$	-	Calculado
Pressão do fluido intersticial	P	$mmHg$	-	Calculado
Pressão capilar	P_c	$mmHg$	20,0	Phipps e Kohandel (2011)
Viscosidade	μ	$\frac{g}{cm \cdot s}$	*	Phipps e Kohandel (2011)
Permeabilidade	\mathbf{K}	$\frac{cm^2}{cm^2}$	*	Phipps e Kohandel (2011)
Saturação	s	-	-	Calculado
Porosidade	ϕ_f	%	0,2	Basser (1992)
Coefficiente de filtragem	k_f	$\frac{1}{s \cdot mmHg}$	-	Phipps e Kohandel (2011)
Taxa de Difusão de neutrófilos	D_n	$\frac{cm^2}{s}$	0,0001	Estimado
Taxa de difusão de bactérias	D_b	$\frac{cm^2}{s}$	0,0001	Estimado
Chemotaxis rate	χ_{nb}	$\frac{cm^5}{s \cdot cel}$	0,001	Estimado
Taxa de reprodução de bactérias	c_b	$\frac{1}{s}$	0,15	Estimado
Taxa de apoptose induzida	λ_{bn}	$\frac{cm^3}{s \cdot cel}$	0,1	Estimado
Taxa de fagocitose	λ_{nb}	$\frac{cm^3}{s \cdot cel}$	1,8	Estimado
Permeabilidade do capilar aos neutrófilos	γ_n	$\frac{cm^3}{s \cdot cel}$	0,1	Estimado
Fonte de neutrófilos	$s_{n,max}$	-	0,55	Estimado
Taxa de apoptose	μ_n	$\frac{1}{s}$	0,2	
Permeabilidade hidráulica	L_{p0}	$\frac{cm}{s \cdot mmHg}$	$3,6 \times 10^{-8}$	Phipps e Kohandel (2011)
Coefficiente de reflexão oncótica	σ_0	-	0,91	Phipps e Kohandel (2011)
Pressão oncótica do plasma	π_c	$mmHg$	20,0	Phipps e Kohandel (2011)
Pressão oncótica do interstício	π_i	$mmHg$	10,0	Phipps e Kohandel (2011)
Influencia da bactéria na permeabilidade	c_{bp}	$\frac{cm^3}{cel}$	1,0	Estimado
Limite de fluxo linfático	δ	$\frac{cm^2 \cdot s \cdot mmHg}{cel}$	1×10^{-6}	Estimado
Aceleração do fluxo linfático	γ	$mmHg$	0,1	Estimado

reproduzir alguns aspectos chave da formação inicial de um edema. Isto pode ser visto nas Figs. 5.5, 5.6 e 5.7.

As Figs. 5.5 e 5.6 mostram os valores obtidos da interação entre neutrófilos e bactérias, como resultado das Eqs. (3.12) e (3.15), respectivamente. Pode ser observado nestes gráficos que a bactéria começa a se proliferar no meio do domínio, conseqüentemente os neutrófilos são atraídos, inicialmente, dos vasos sanguíneos para o local da infecção no interstício.

A Fig. 5.7 mostra a influência de uma infecção bacteriana na dinâmica da PFI, resultante da Eq. (3.25). É importante enfatizar que os capilares linfáticos estão localizados em $x = 0,06cm$ e $x = 0,74cm$, em adição aos contornos, que também se comportam como linfáticos. A medida que a concentração de bactérias cresce, induz ao aumento da permeabilidade juntamente com a diminuição do coeficiente de reflexão oncótico, resultando assim no aumento da filtração. Além disso, a PFI continua se elevando no ponto infeccionado, apesar da existência dos capilares linfáticos. Essa cadeia de eventos está ilustrada no fluxograma apresentado na Fig. 2.9. Vale destacar que neste ponto do trabalho já foram incluídos a alteração do gradiente oncótico e o aumento no fluxo dos vasos linfáticos, restando apenas o aumento do volume intersticial.

O aumento do fluxo linfático acontece em reação ao aumento da permeabilidade capilar, ou seja, para equilibrar o excesso de plasma entrando no interstício. O acúmulo de fluido no interstício ocorre quando o fluxo de entrada é superior ao de saída, resultando em uma edematização do tecido. Então, a presença de bactéria e a resposta do sistema imune a ela são as responsáveis pela alteração nos fluxos de plasma, resultando no aumento da PFI no local infeccionado.

O aumento da PFI mostrado na Fig. 5.7 é o cenário inicial, podendo levar a um edema extracelular ou intersticial. Este acúmulo de fluido intersticial ainda não está incluído neste modelo, mas será objeto do experimento 4.

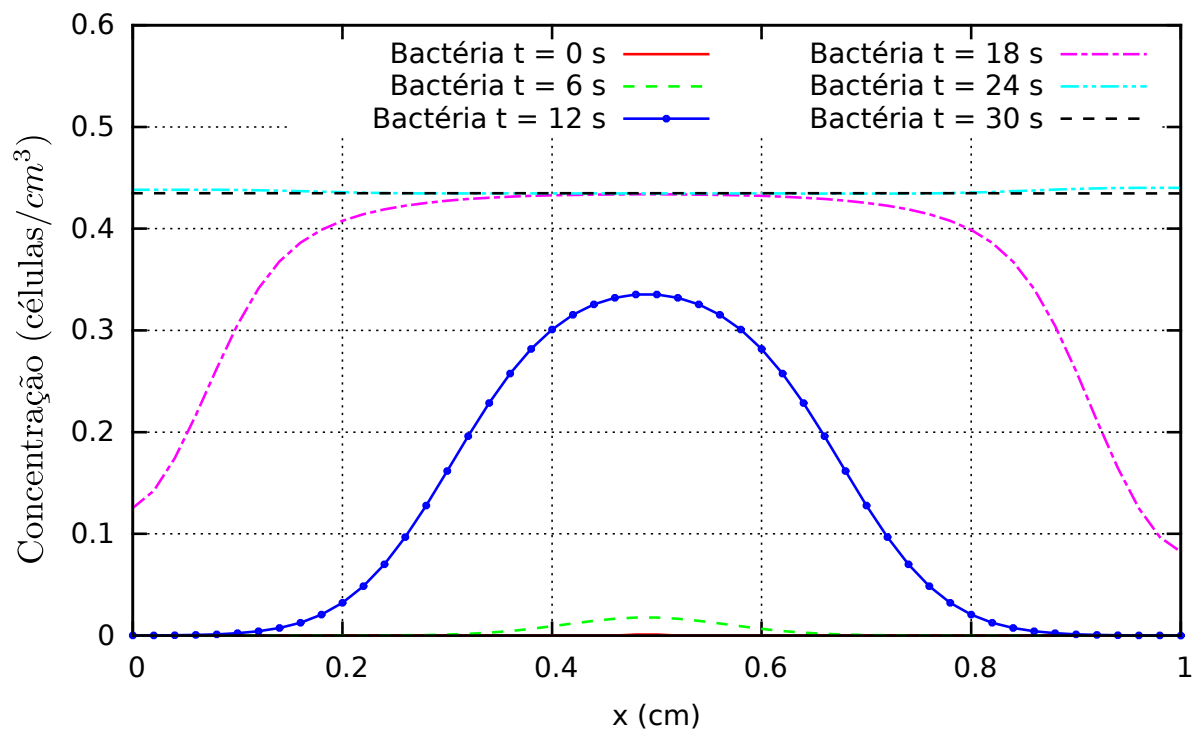


Figura 5.5: Dinâmica das bactérias no experimento 2.

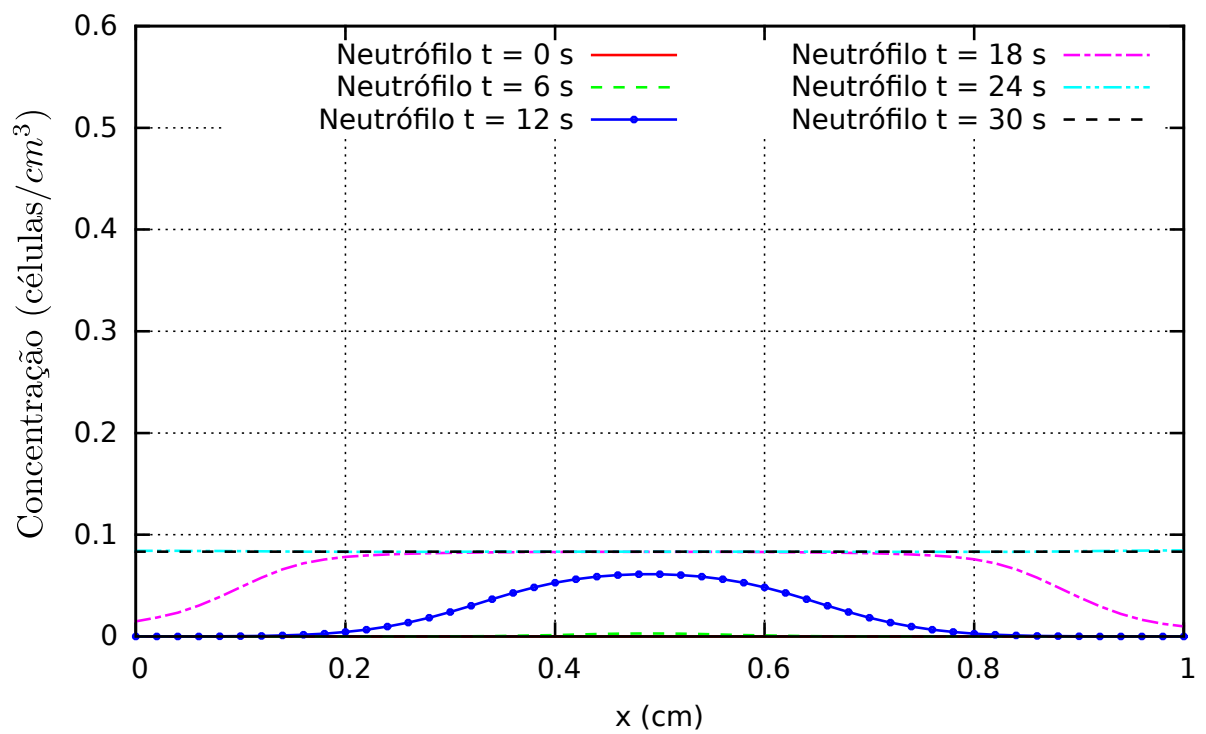


Figura 5.6: Dinâmica dos neutrófilos no experimento 2.

5.3 EXPERIMENTO 3

As simulações realizadas nesta seção consideraram a equação da PFI influenciada pelos capilares sanguíneos, ou seja, na Eq. (3.25) com $q_c(P)$ dado pela Eq. (3.20) e $q_l(P)$ dado pela Eq. (3.22), diferindo do estudo anterior que utilizou $q_l(P)$ dado pela Eq. (3.21). Os demais modelos de bactéria e neutrófilo utilizaram as Eqs. (3.12) e (3.15) completas.

5.3.1 Cenário da Simulação

Em suma, todos os parâmetros, nomes, símbolos, unidades, referências e seus respectivos valores utilizados nas Eqs. (3.25), Eq. (3.12) e Eq. (3.15) são mostrados nas Tabs. 5.5, 5.6 e 5.7, respectivamente. A fim de facilitar a leitura dos parâmetros da Eq. (3.25), a Tab. 5.5 foi separada por linhas horizontais, onde a primeira parte são os parâmetros da equação de pressão original, a segunda parte os parâmetros da equação de Starling e a última, os parâmetros da equação que modela os capilares linfáticos. Novamente, não foi encontrado o valor individual para os parâmetros marcados com “*”, mas sim as relações

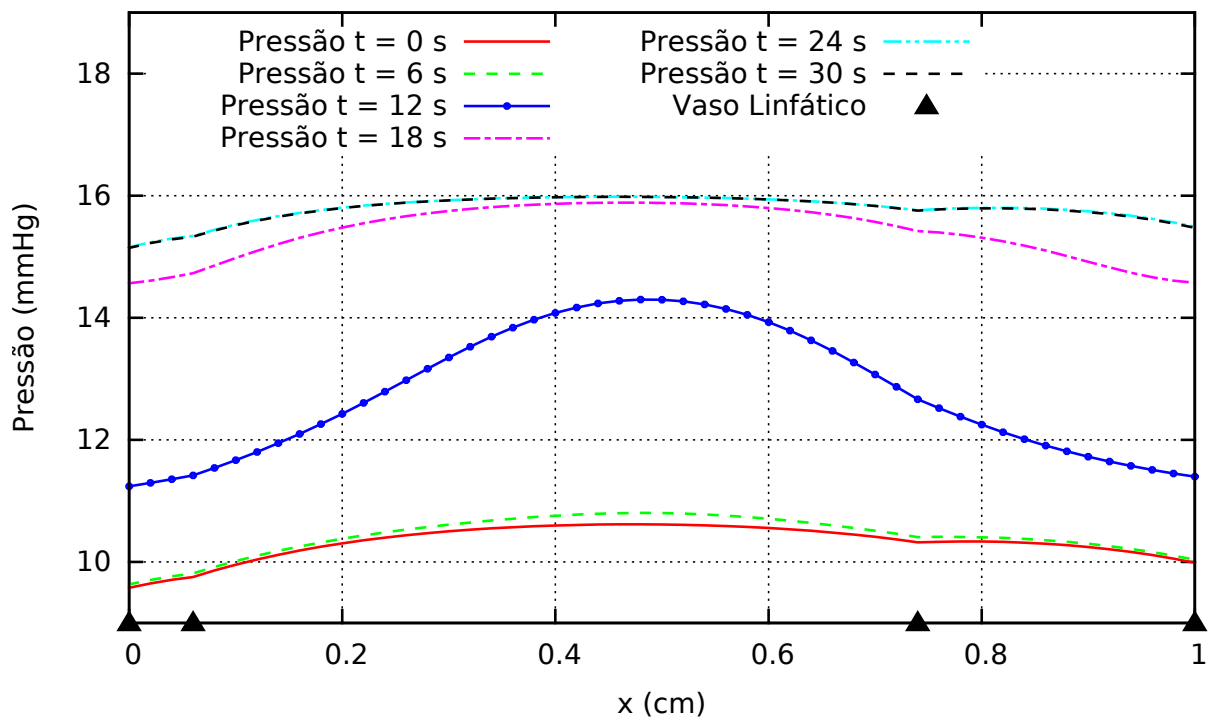


Figura 5.7: Dinâmica da PFI no experimento 2.

$\mathbf{K}/\mu = 2,5 \times 10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}/\text{mmHg}$ e $L_{p0}(S/V) = 626,4(1/\text{s}/\text{mmHg})$, conforme pode ser verificado em Phipps e Kohandel (2011).

Tabela 5.5: Parâmetros do modelo para a Eq. (3.25) utilizados no experimento 3.

Nome	Simbolo	Unidade	Valor	Referência
Velocidade do fluido	v_f	$\frac{\text{cm}}{\text{s}}$	-	Calculado
Pressão fluido intersticial	P	mmHg	-	Calculado
Pressão capilar	P_c	mmHg	20,0	Phipps e Kohandel (2011)
Viscosidade	μ	$\frac{\text{g}}{\text{cm s}}$	*	Phipps e Kohandel (2011)
Permeabilidade	\mathbf{K}	cm^2	*	
Coefficiente de filtração	k_f	$\frac{1}{\text{mmHg}}$	-	Phipps e Kohandel (2011)
Permeabilidade hidráulica	L_{p0}	$\frac{\text{cm}}{\text{mmHg}}$	$3,6 \times 10^{-8}$	Phipps e Kohandel (2011)
Coefficiente de reflexão oncótica	σ_0	-	0,91	Phipps e Kohandel (2011)
Pressão oncótica do plasma	π_c	mmHg	20,0	Phipps e Kohandel (2011)
Pressão oncótica do interstício	π_i	mmHg	10,0	Phipps e Kohandel (2011)
Influência da bactéria na permeabilidade	c_{bp}	$\frac{\text{cm}^3}{\text{g}}$	1,0	Estimado
Fluxo linfático normal	q_0	$\frac{1}{\text{s}}$	0,5	Estimado
Limite de fluxo linfático	V_{max}	-	20,0	Estimado
Meia-vida do fluxo linfático	K_m	mmHg	5,5	Estimado
Pressão intersticial	P_0	mmHg	9,19	Estimado
Expoente	n	-	7,0	Estimado

Tabela 5.6: Parâmetros do modelo para a Eq. (3.12) utilizados no experimento 3.

Nome	Símbolo	Unidade	Valor	Referência
Porosidade	ϕ_f	—	0,2	Basser (1992)
Taxa de difusão da bactéria	D_b	$\frac{cm^2}{s}$	0,0001	Estimado
Taxa de reprodução da bactéria	c_b	$\frac{1}{s}$	0,15	Estimado
Taxa de morte por fagocitose	λ_{nb}	$\frac{cm^3}{s.cel}$	1,8	Estimado

Tabela 5.7: Parâmetros do modelo para a Eq. (3.15) utilizados no experimento 3.

Nome	Símbolo	Unidade	Valor	Referência
Porosidade	ϕ_f	%	0,2	Basser (1992)
Taxa de difusão de neutrófilo	D_n	$\frac{cm^2}{s}$	0,0001	Estimado
Taxa de quimiotaxia	χ_{nb}	$\frac{cm^5}{s.cel}$	0,001	Estimado
Taxa de apoptose induzida	λ_{bn}	$\frac{cm^3}{s.cel}$	0,1	Estimado
Permeabilidade do capilar aos neutrófilos	γ_n	$\frac{cm^3}{s.cel}$	0,1	Estimado
Fonte de neutrófilo	$s_{n,max}$	—	0,55	Estimado
Taxa de apoptose	μ_n	$\frac{1}{s}$	0,2	Estimado

Além disso, para executar estas simulações é também necessário definir as condições inicial e de contorno para as Eqs.(3.25), (3.12) e (3.15). Os valores e funções utilizados estão descritos na Tab. 5.8.

Tabela 5.8: Condições inicial e de contorno utilizadas no experimento 3.

Var.	Condição Inicial	Condição de Contorno
C_n	$C_n = 0 \forall x \in \Omega$	$(D_n \nabla C_n + \chi_{nb} C_n \nabla C_b) \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
C_b	$C_b = \begin{cases} 0,001 & \text{para } x \in [0, 48, 0, 52] \\ 0 & \text{c.c.} \end{cases}$	$D_b \nabla C_b \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
P	-	$\frac{K}{\mu} \nabla P \cdot \mathbf{n} = \left(q_0 \left(1 + \frac{V_{max}(P-P_0)^n}{K_n^n + (P-P_0)^n} \right) \right) \forall x \in \partial\Omega$

Neste experimento os capilares linfáticos também foram definidos em pontos aleatórios do domínio, representando aproximadamente 2,9% do tecido. Nos demais pontos, foi considerada a presença de capilares sanguíneos uniformemente distribuídos no domínio. Isto pode ser considerado uma aproximação razoável, pois os linfáticos são muito maiores que os capilares sanguíneos (Guyton e Hall, 2006; Rahier *et al.*, 2011).

5.3.2 Resultados Numéricos

As Figs. 5.8 e 5.9 mostram uma infecção tentando ser controlada pelo sistema imunológico, *i.e.*, os neutrófilos. É válido ressaltar que os neutrófilos estão coexistindo com as bactérias unicamente para dar ênfase ao aumento da PFI, mas este modelo de interação bactéria-neutrófilo é capaz de reproduzir tanto um cenário onde a infecção é controlada, quanto um cenário onde ela domina o corpo (Pigozzo *et al.*, 2012).

Além disso, a Fig. 5.8 mostra uma infecção iniciada no meio do tecido, especificamente em $x \in [0, 48, 0, 52]$, de acordo com a Tab. 5.8. Então, enquanto a bactéria começa a se proliferar, os neutrófilos são atraídos da corrente sanguínea preparados para destruir as bactérias que se encontram no tecido. A medida que a bactéria se espalha, os neutrófilos as perseguem tanto por quimiotaxia, quanto por extravasão. Por fim, a dinâmica da infecção foi acelerada justamente para mostrar, em um tempo menor de simulação, a dinâmica da PFI, o qual é o ponto chave desta pesquisa. É possível desacelerar a proliferação das bactérias e neutrófilos de maneira que consiga reproduzir um cenário mais realístico (Pigozzo *et al.*, 2012).

Ademais, a Fig. 5.10 mostra as alterações na PFI devido à infecção em andamento.

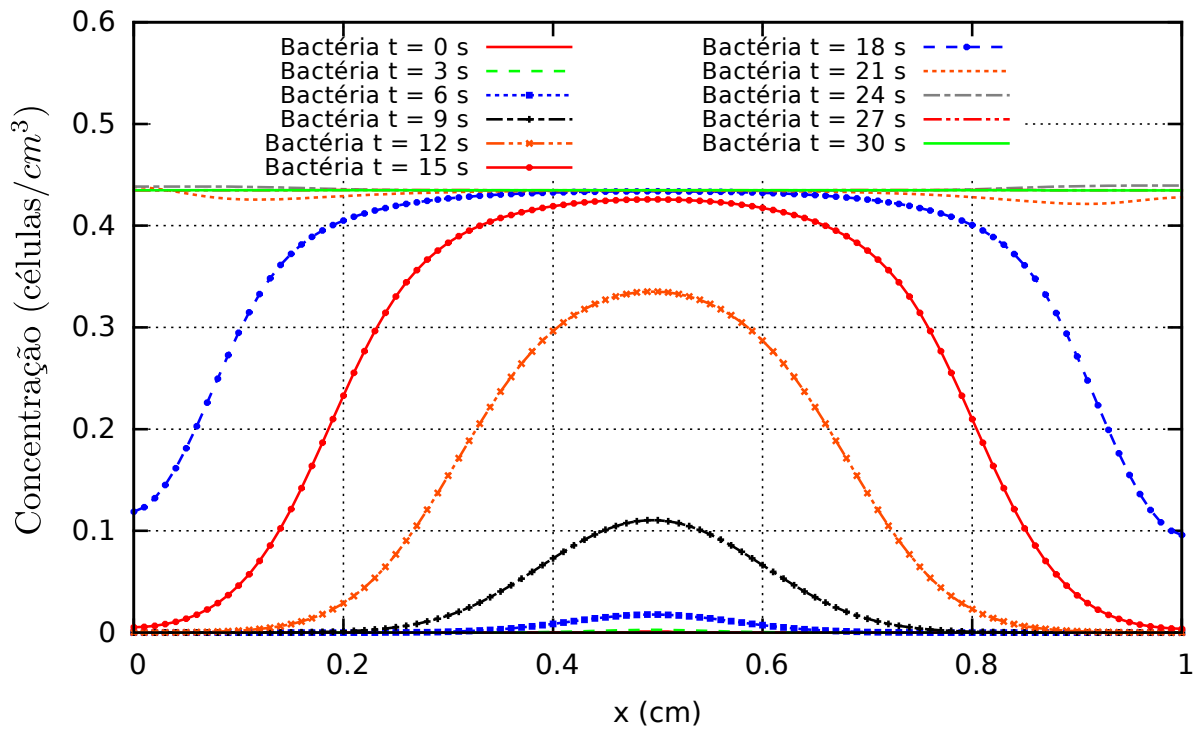


Figura 5.8: Dinâmica da bactéria no experimento 3.

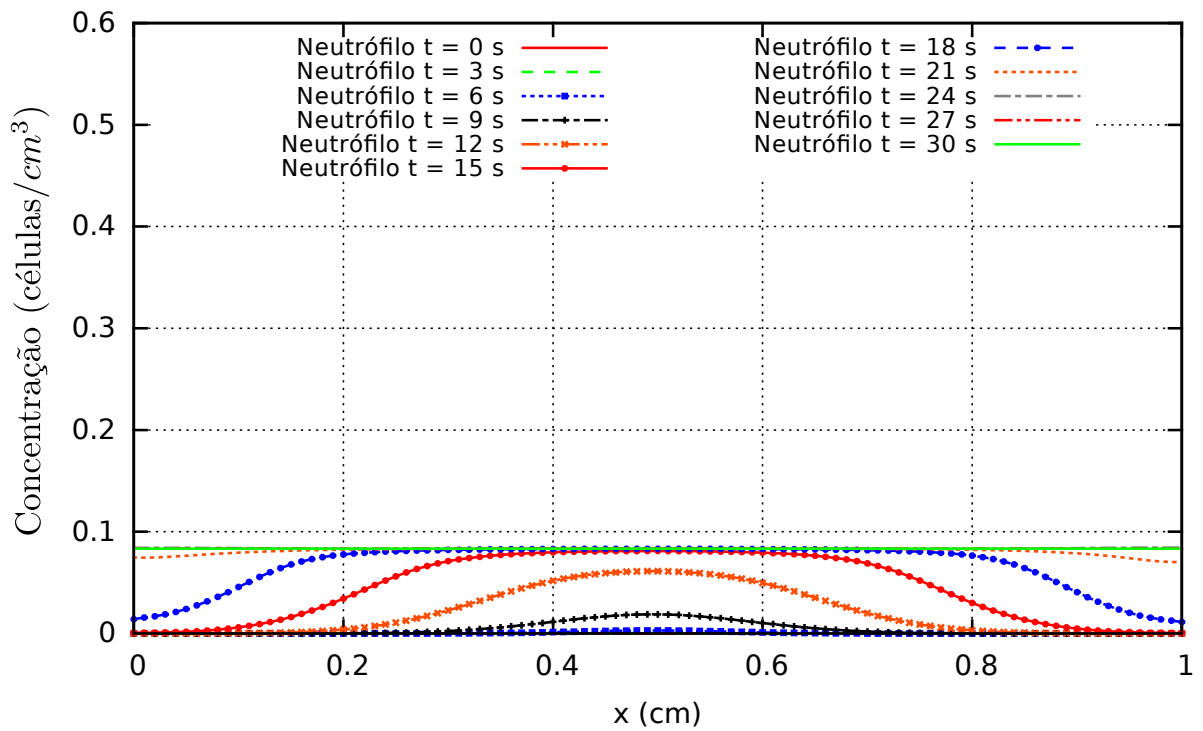


Figura 5.9: Dinâmica do neutrófilo no experimento 3.

Inicialmente, a PFI não tem alterações significativas, mas assim que a bactéria começa a se proliferar, um pequeno pico aparece em $t = 6s$. Este cume começa a crescer e se espalhar pelo domínio, chegando a quase um plano com somente 3 pontos (eles também estão marcados com um triângulo na parte inferior do gráfico, em $x \in \{0, 0; 0, 4; 1, 0\}$) segurando a solução um pouco abaixo. Estes pontos representam a influência do sistema linfático na PFI, de acordo com a Eq. (3.22). Ademais, os capilares linfáticos do contorno são tratados como uma condição de contorno. Se esse aumento da PFI crescer ainda mais, junto de uma reação inflamatória descontrolada, pode chegar ao ponto de se iniciar o aumento do volume intersticial, culminando em um edema extracelular.

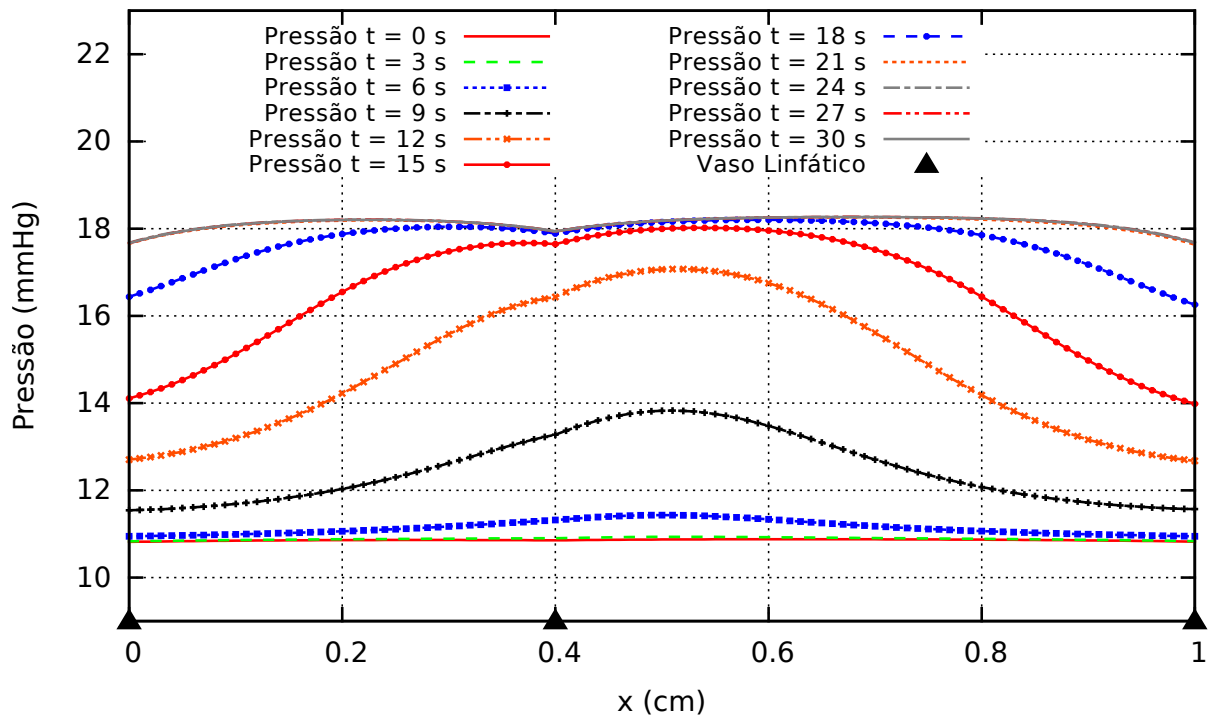


Figura 5.10: Dinâmica da PFI no domínio no experimento 3.

5.3.3 Comparação e Validação dos Modelos Linfáticos

Foram apresentadas durante o capítulo de modelagem matemática três abordagens distintas para incluir a influência dos vasos linfáticos na dinâmica do escoamento do plasma sanguíneo devido a uma infecção bacteriana. Na primeira abordagem, a mais simples, foi usada uma condição de Dirichlet em $x = 0, 0cm$. A segunda considerou que

todo o contorno possui condição de Robin e, no interior do domínio, definiram-se pontos que representam os vasos linfáticos. Tanto nas condições de contorno quanto nos pontos do domínio foi utilizada uma função que modela o fluxo linfático em função da PFI dada pela Eq. (3.21). A terceira e última abordagem utilizou uma generalização da Eq. (3.21), dada pela Eq. (3.22). Esta seção tem por objetivo comparar os resultados obtidos pelos três modelos, validando-os qualitativamente com dados experimentais.

Para fins de comparação e validação dos modelos, tomou-se como base os dados *in vivo* encontrados em Guyton e Hall (2006) e apresentados na Fig. 2.5. Vale lembrar que os dados experimentais relacionam o fluxo linfático *versus* a pressão no interstício. Assim, o critério utilizado para medir a qualidade dos modelos é a proximidade dos dados obtidos numericamente dos dados experimentais.

A Fig. 5.11 relaciona a PFI com o fluxo linfático no ponto $x = 0,00 \text{ cm}$ no primeiro experimento. Os resultados ressaltam os pontos fracos do primeiro modelo: a) pela maneira como foi definida a influência dos vasos linfáticos, o fluxo imediatamente antes do início da infecção é igual a 0; b) o aumento do fluxo é muito sensível ao aumento da PFI; e c) o fluxo não satura. Sendo assim, esse modelo só é razoável quando a infecção está distante o suficiente do vaso linfático. Estes pontos negativos foram o principal motivo que levaram ao desenvolvimento dos outros modelos.

A Fig. 5.12 relaciona a PFI com o fluxo linfático no ponto $x = 0,74 \text{ cm}$, o qual é definido como vaso linfático, no segundo modelo proposto. Pode-se observar na figura que este modelo já é capaz de definir um valor inicial de fluxo linfático e reproduzir a sua saturação. Contudo, observa-se que o modelo é pouco sensível à variação da pressão e é necessário um intervalo de valores muito amplo para se chegar ao platô de fluxo máximo.

Por fim, a Fig 5.13 mostra a relação entre a PFI e o fluxo linfático relativo calculado em $x = 0,40 \text{ cm}$, o qual é definido como vaso linfático, para o terceiro modelo. Conforme pode ser observado, o resultado numérico é qualitativamente similar em formato e valores aos dados experimentais (Fig. 2.5). A inclusão dos parâmetros q_0 , P_0 e n possibilitou o ajuste do fluxo aos dados experimentais. Portanto, a terceira modelagem proposta foi a única que apresentou resultados coerentes com o experimento *in vivo* utilizado como

referência.

5.4 EXPERIMENTO 4

As simulações realizadas nesta seção consideram o modelo hidro-mecânico dado pelas Eqs. (3.36) e (3.37) para o edema inflamatório, nos quais os modelos de bactéria e neutrófilo são dados pelas Eqs. (3.12) e (3.15).

5.4.1 Cenário da Simulação

Por um lado, um resumo de todos os parâmetros incluindo nomes, símbolos, unidades e seus respectivos valores utilizados nas Eqs. (3.12) e (3.15) são mostrados nas Tabs. 5.9 e 5.10, respectivamente. Estes valores foram baseados trabalhos anteriores (Reis *et al.*, 2016b,a, 2017).

Além disso, um resumo de todos os parâmetros incluindo nomes, símbolos, unidades e seus respectivos valores do modelo mecânico dado pelas Eqs. (3.36) e (3.37) estão

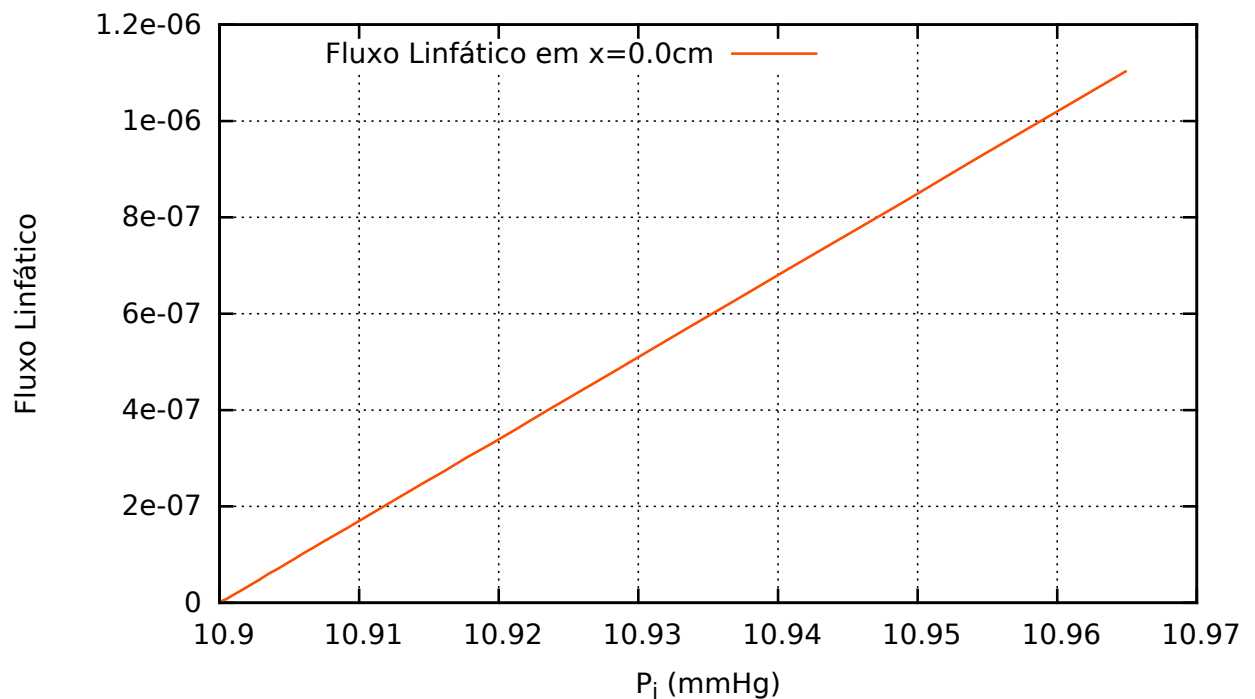


Figura 5.11: Resultados *in silico* para a relação entre PFI e o fluxo linfático em $x = 0,00\text{ cm}$ no experimento 1.

Tabela 5.9: Valores dos parâmetros utilizados na Eq. (3.12).

Nome	Símbolo	Unidade	Valor
Porosidade	ϕ_f	—	0,2
Coefficiente de difusão da bactéria	D_b	$\frac{cm^2}{s}$	0,0001
Taxa de reprodução da bactéria	c_b	$\frac{1}{s}$	0,15
Taxa de fagocitose	λ_{nb}	$\frac{cm^3}{s.cel}$	1,8

Tabela 5.10: Valores dos parâmetros utilizados na Eq. (3.15).

Nome	Símbolo	Unidade	Valor
Porosidade	ϕ_f	—	0,2
Coefficiente de difusão do Neutrófilo	D_n	$\frac{cm^2}{s}$	0,0001
Taxa de quimiotaxia	χ_{nb}	$\frac{cm^5}{s.cel}$	0,0001
Taxa de apoptose induzida	λ_{bn}	$\frac{cm^3}{s.cel}$	0,1
Permeabilidade capilar ao neutrófilo	γ_n	$\frac{cm}{s.cel}$	0,1
Concentração de neutrófilo no sangue	$C_{n,max}$	$\frac{cel}{cm^3}$	0,55
Taxa de apoptose	μ_n	$\frac{1}{s}$	0,2

disponíveis na Tab. 5.11.

Ademais, para executar estas simulações os vasos linfáticos também foram aleatoriamente colocados ao longo do domínio utilizando uma distribuição uniforme com

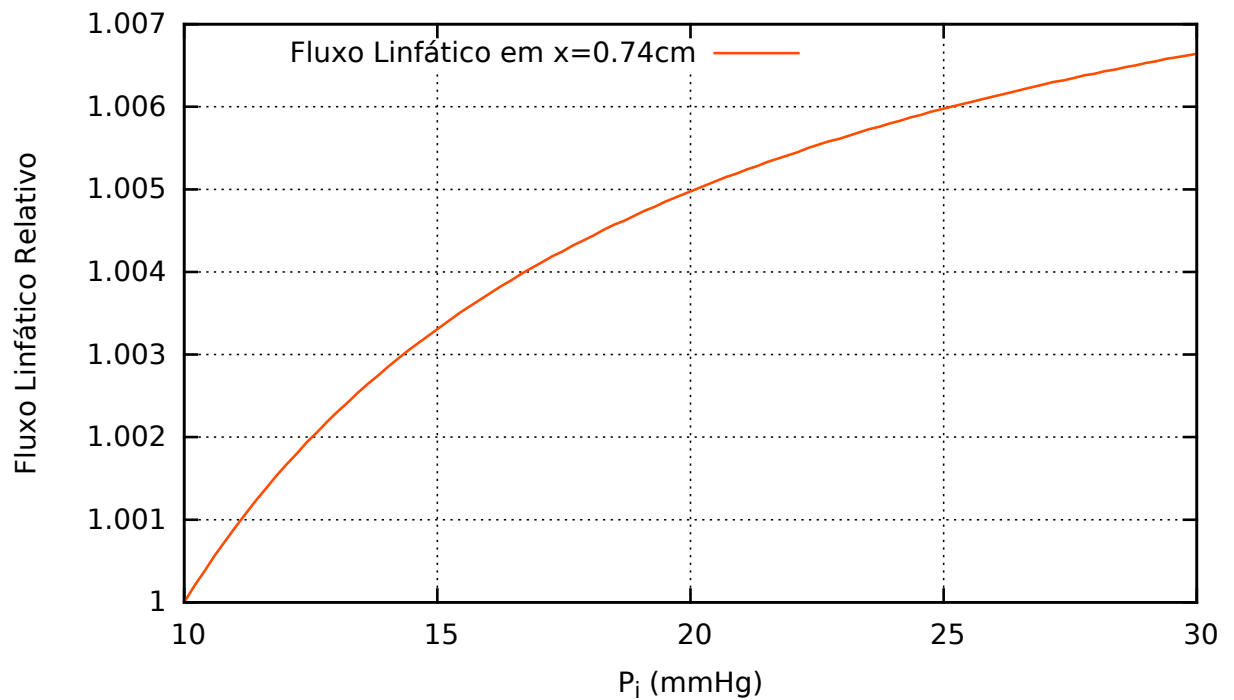
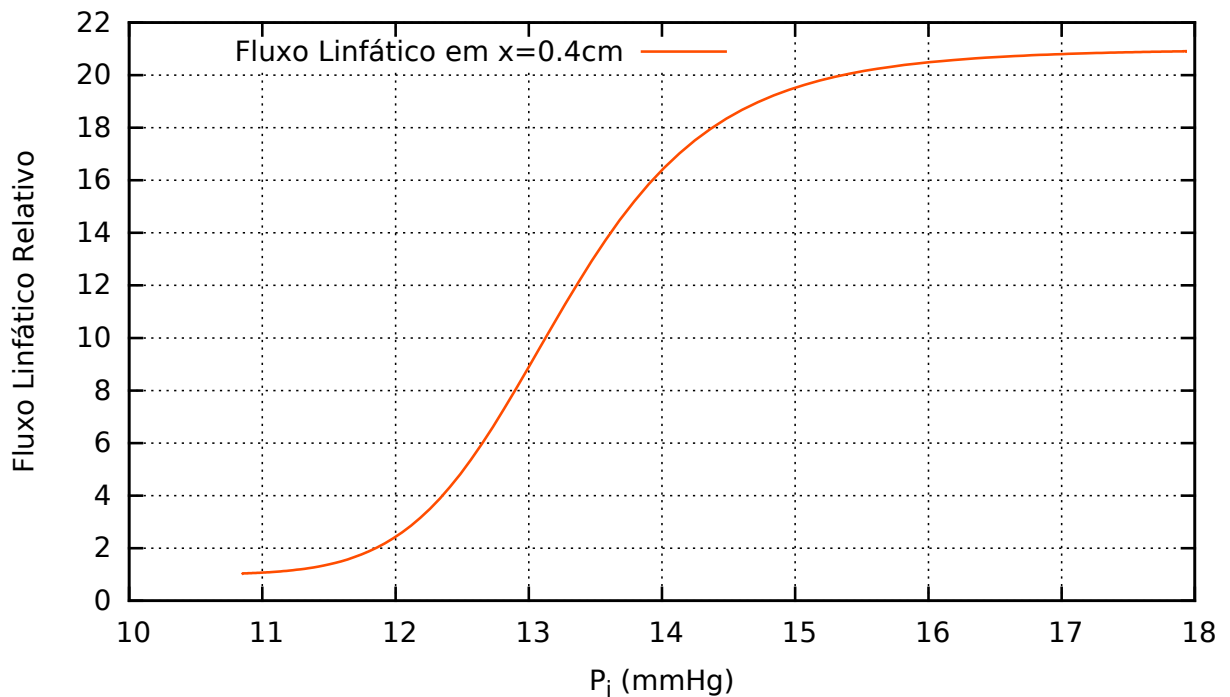


Figura 5.12: Resultados *in silico* para a relação entre PFI e o fluxo linfático em $x = 0,74$ cm no experimento 2.

Tabela 5.11: Valores dos parâmetros utilizados nas Eqs. (3.36) e (3.37).

Nome	Símbolo	Unidade	Valor
Pressão do Fluido Intersticial	P	$mmHg$	-
Pressão Capilar	P_c	$mmHg$	20,0
Viscosidade	μ	$\frac{g}{cm.s}$	*
Permeabilidade	K	cm^2	*
Coefficiente de Filtragem	c_f	$\frac{1}{s.mmHg}$	-
Permeabilidade Hidráulica	L_{p0}	$\frac{cm}{s.mmHg}$	$3,6 \times 10^{-8}$
Coefficiente de Reflexão Oncótica	σ_0	-	0,91
Pressão oncótica capilar	π_c	$mmHg$	20,0
Pressão oncótica intersticial	π_i	$mmHg$	10,0
Influência da bactéria na permeabilidade hidráulica	c_{bp}	$\frac{cm^3}{cel}$	250,0
Fluxo Linfático Normal	q_0	$\frac{cm}{s}$	0,001
Limite do Fluxo Linfático	V_{max}	-	20,0
Meia-vida do Fluxo Linfático	K_m	$mmHg$	5,5
Pressão Intersticial Normal	P_0	$mmHg$	0
Expoente	n	-	7,0
Primeiro Parâmetro de Lamé	λ_s	Pa	27,293
Módulo de Cisalhamento	μ_s	Pa	3,103
Deslocamentos	U	cm	-

Figura 5.13: Resultados *in silico* para a relação entre PFI e o fluxo linfático em $x = 0,40$ cm no experimento 3.

2,9% de probabilidade.

Por fim, para executar estas simulações também é necessário definir condições iniciais e de contorno adequadas para as Eqs. (3.12), (3.15), (3.36) e (3.37). Todos seus valores e funções são mostrados na Tab. 5.12. Finalmente, para assegurar uma solução única para a Eq. (3.36), também foi considerado $U = 0$ em $x = 0,5cm$.

Tabela 5.12: Condições inicial e de contorno para o modelo.

Variável	Condição Inicial	Condição de Contorno
C_n	$C_n = 0 \forall x \in \Omega$	$D_n \nabla C_n \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
C_b	$C_b = \begin{cases} 0,5 & \text{para } x = 0,50 \\ 0 & \text{c.c.} \end{cases}$	$D_b \nabla C_b \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
P	$P = 0 \forall x \in \Omega$	$\frac{K}{\mu} \nabla P \cdot \mathbf{n} = 0 \in \partial\Omega$
U	-	$\begin{cases} (\boldsymbol{\sigma}_s + \boldsymbol{\sigma}_f) \mathbf{n} = \mathbf{0} & \text{em } \partial\Omega \\ U = \mathbf{0} & \text{para } x = 0,5 \end{cases}$

5.4.2 Resultados Numéricos

5.4.2.1 Formação do Edema

Nas Figs. 5.14 e 5.15 são mostradas a interação entre a infecção bacteriana e os neutrófilos, representando a resposta do sistema imune ao patógeno. As figuras mostram a solução numérica das equações Eqs. (3.12) e (3.15), respectivamente.

A solução numérica das Eqs. (3.37) e (3.36), *i.e.* o modelo hidro-mecânico, é mostrada nas Figs. 5.16 e 5.17, respectivamente. Elas representam o campo de deslocamentos devido à dinâmica da pressão do fluido intersticial. É importante destacar que a Eq. (3.36) não depende diretamente do tempo, mas é acoplada à Eq. (3.37), portanto os resultados são apresentados ao longo do tempo, uma vez que para cada mudança no gradiente de pressão é necessário resolvê-la novamente.

Além disso, a Fig. 5.16 também mostra as posições dos vasos linfáticos no domínio. Neste caso, eles são representadas por triângulos vermelhos na base do eixo x. Deste modo, é possível notar que nos pontos sob influência linfática o valor da solução da equação é ligeiramente menor quando comparado à sua vizinhança, gerando um gradiente de pressão local.

A Fig. 5.18 mostra a solução numérica da fase fluida da Eq. (3.29). Apesar da seção 4.2.5 ter discutido a solução numérica da parte sólida desta equação, a Fig. 5.18 mostra a solução da parte fluida por meio da relação $\phi_s + \phi_f = 1$. Deste modo, esta figura mostra

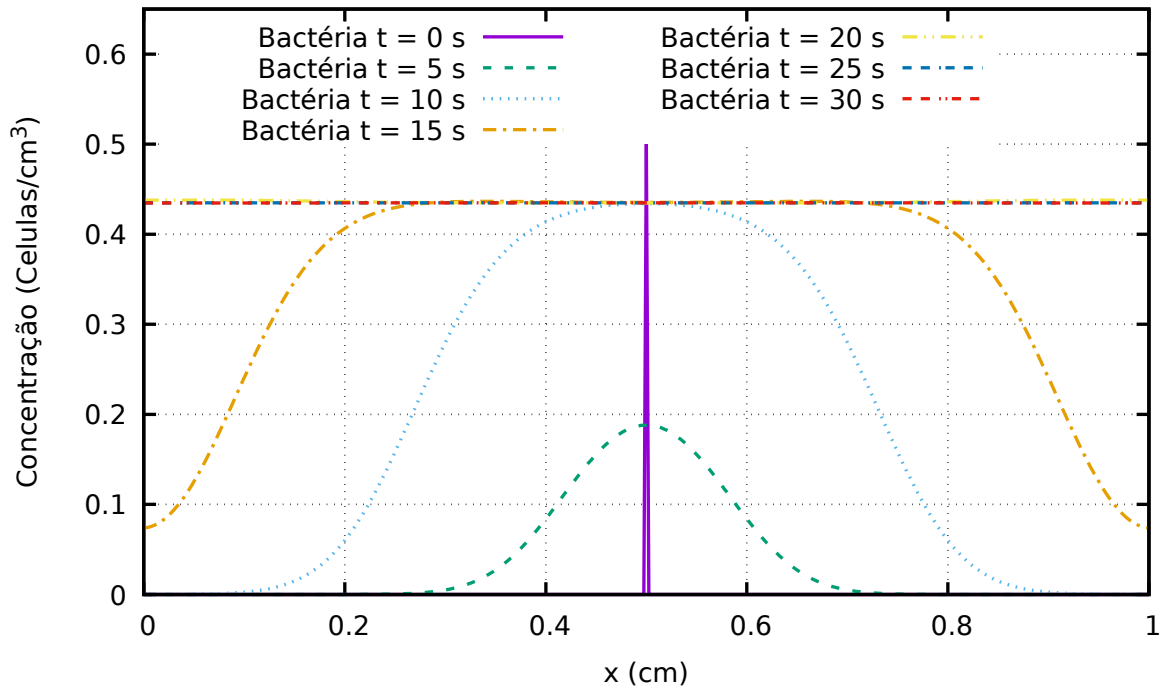


Figura 5.14: Dinâmica da bactéria no experimento 4.

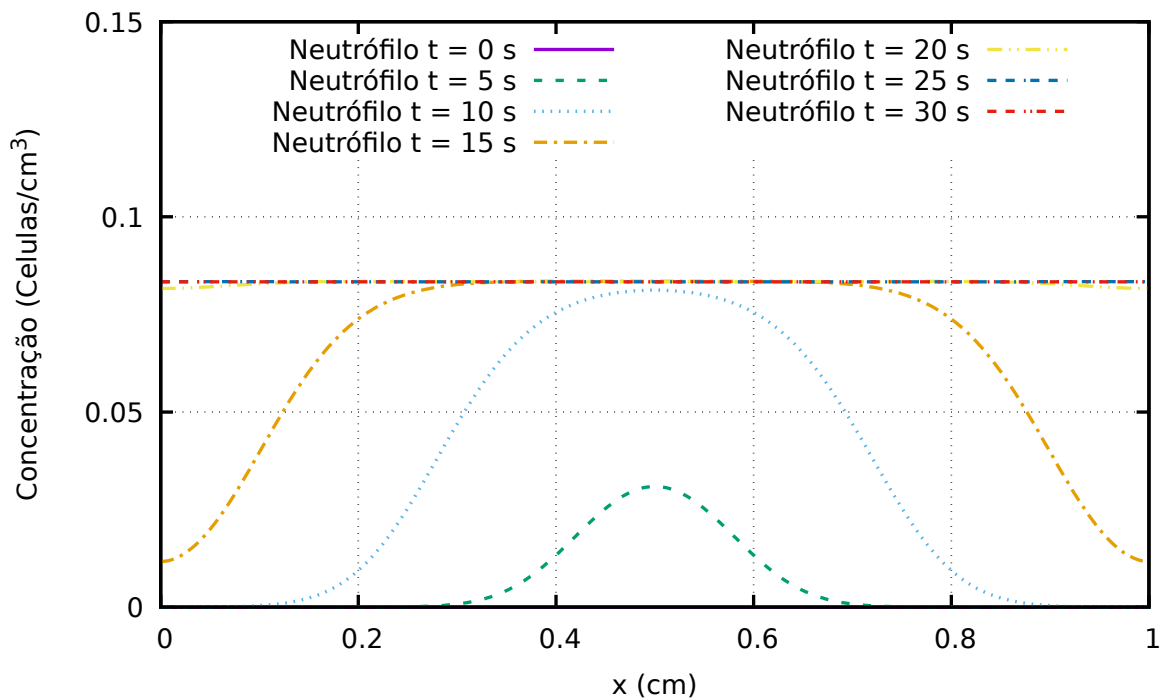


Figura 5.15: Dinâmica do neutrófilo no experimento 4.

a evolução da fase fluida do modelo hidro-mecânico ao longo do domínio simulado.

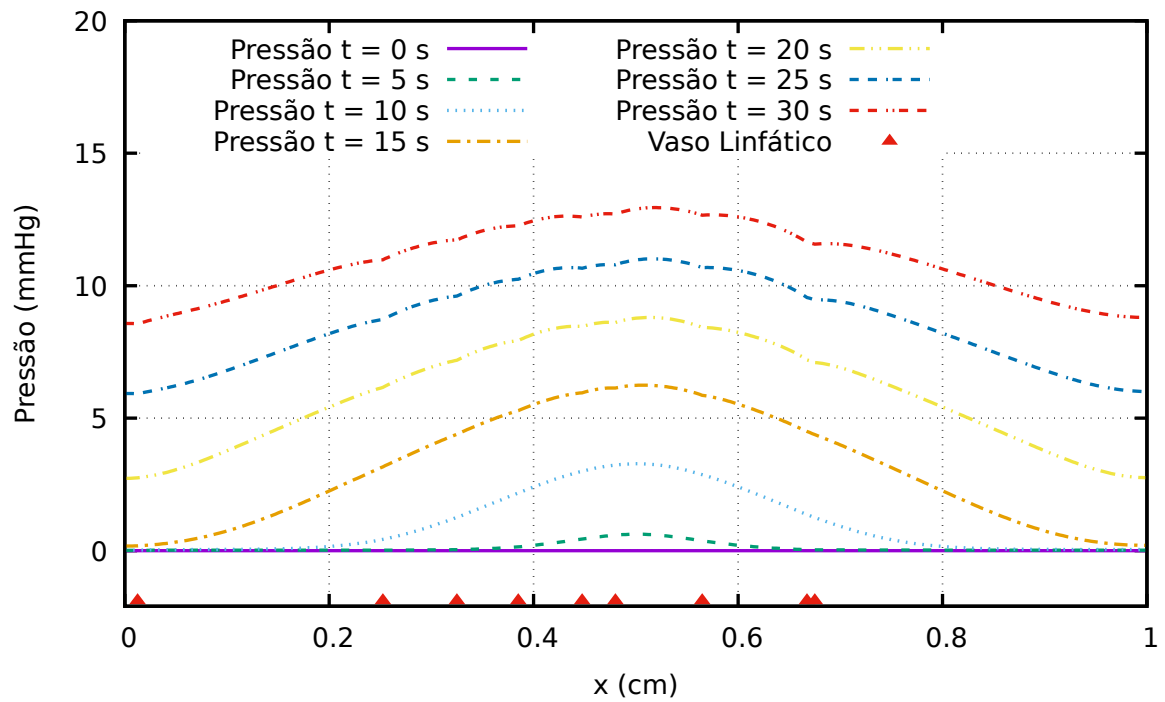


Figura 5.16: Dinâmica da PFI no domínio no experimento 4.

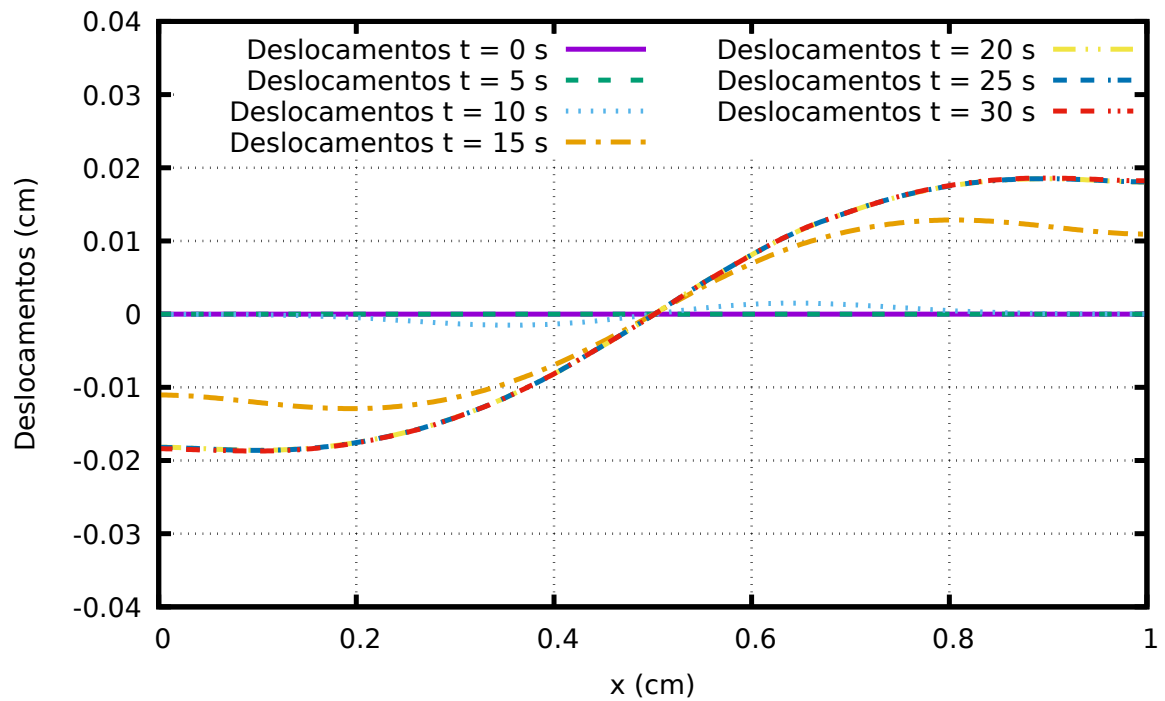


Figura 5.17: Campo de deslocamentos no domínio no experimento 4.

5.4.2.2 Influência da porosidade variável

Por um lado, os resultados apresentados nas Figs. 5.14 e 5.15 representam as interações entre uma infecção bacteriana e os neutrófilos, porém considerando a porosidade $\phi_f = 0,2$ constante. Por outro lado, para obter o modelo hidro-mecânico foi necessário considerar a porosidade variável. Por isso se torna importante analisar a influência da porosidade variável no modelo inflamatório. Uma vez que foi considerado que a porosidade é variável, as Figs. 5.19 e 5.20 mostram a nova solução das Eqs. (3.12) e (3.15), respectivamente.

A Fig. 5.21 mostra a concentração de bactéria utilizando ambas as abordagens de ϕ_f , constante e variável no instante $t = 20s$, juntamente com os valores de ϕ_f no mesmo instante de tempo. É importante notar que a concentração da bactéria se tornou menor onde a fase fluida cresceu e vice-versa, quando comparado à solução do mesmo modelo considerando ϕ_f constante. Esta é uma consequência da acúmulo de fluido intersticial no local inflamado, *i.e.* enquanto a resposta inflamatória acontece, também se inicia o acúmulo da fase fluida no mesmo local, diminuindo a concentração de bactérias, conforme o esperado. O mesmo efeito também é observado na dinâmica dos neutrófilos.

Ademais, para quantificar a diferença entre as soluções utilizando as duas abordagens

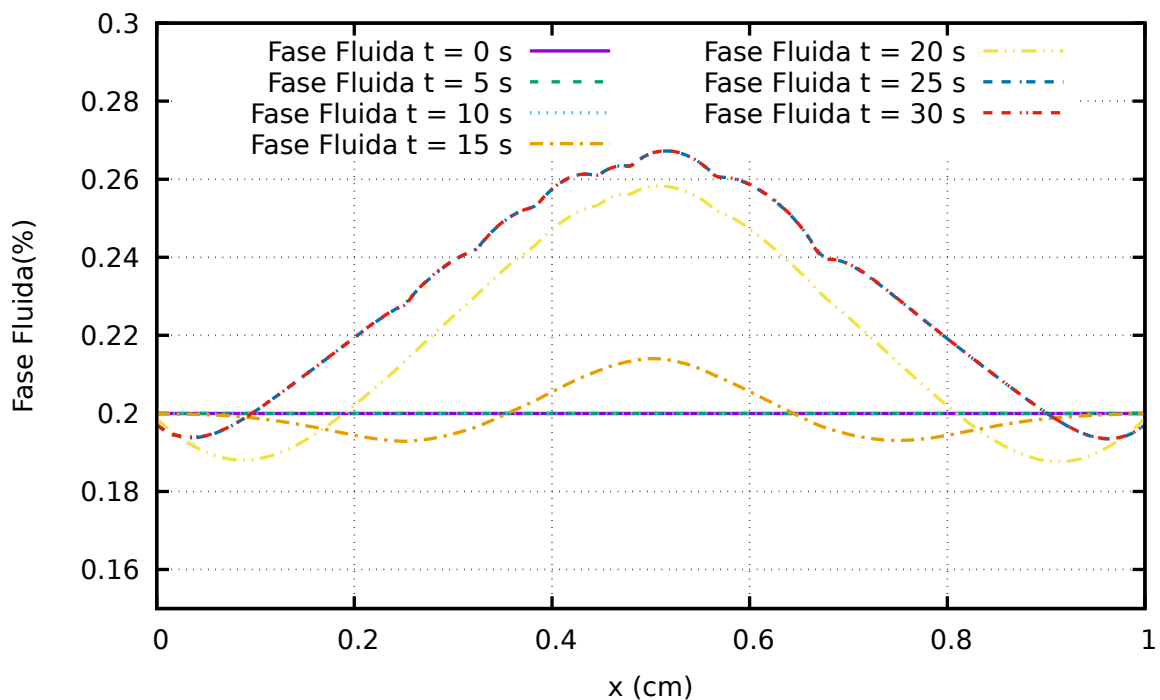


Figura 5.18: Dinâmica da fase fluida no domínio no experimento 4.

utilizou-se a norma do máximo e obteve-se 0,0181 para o modelo da bactéria e 0,0048 para o modelo do neutrófilo em $t = 20s$.

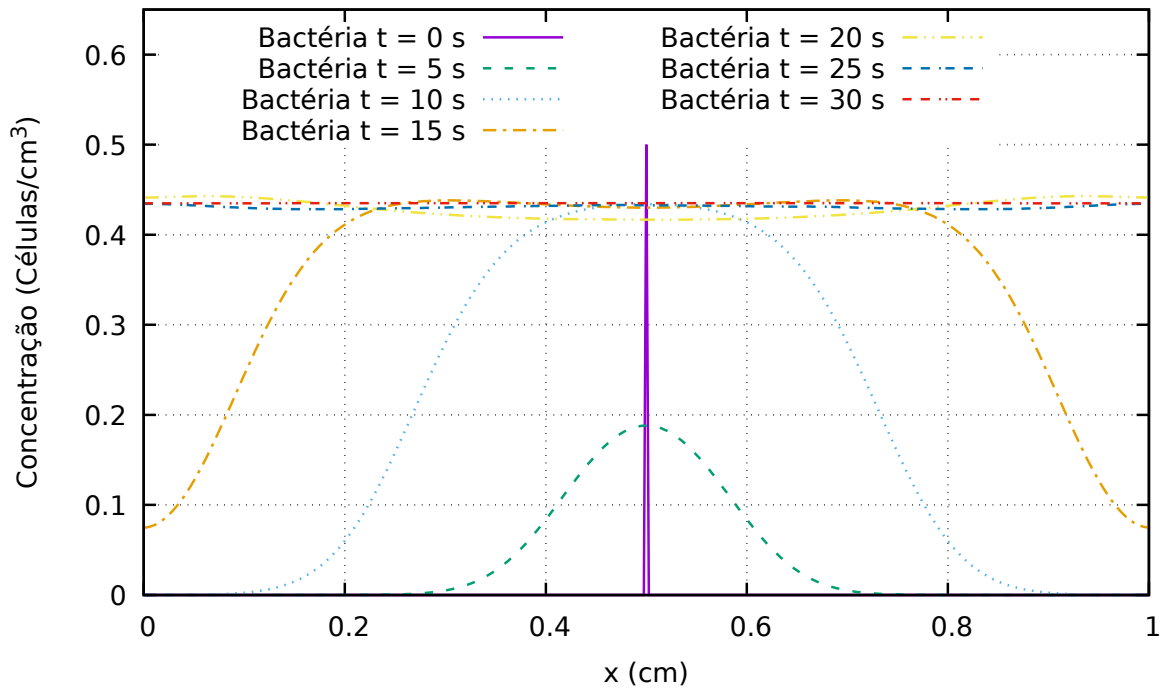


Figura 5.19: Dinâmica da bactéria no experimento 4 considerando ϕ_f variável.

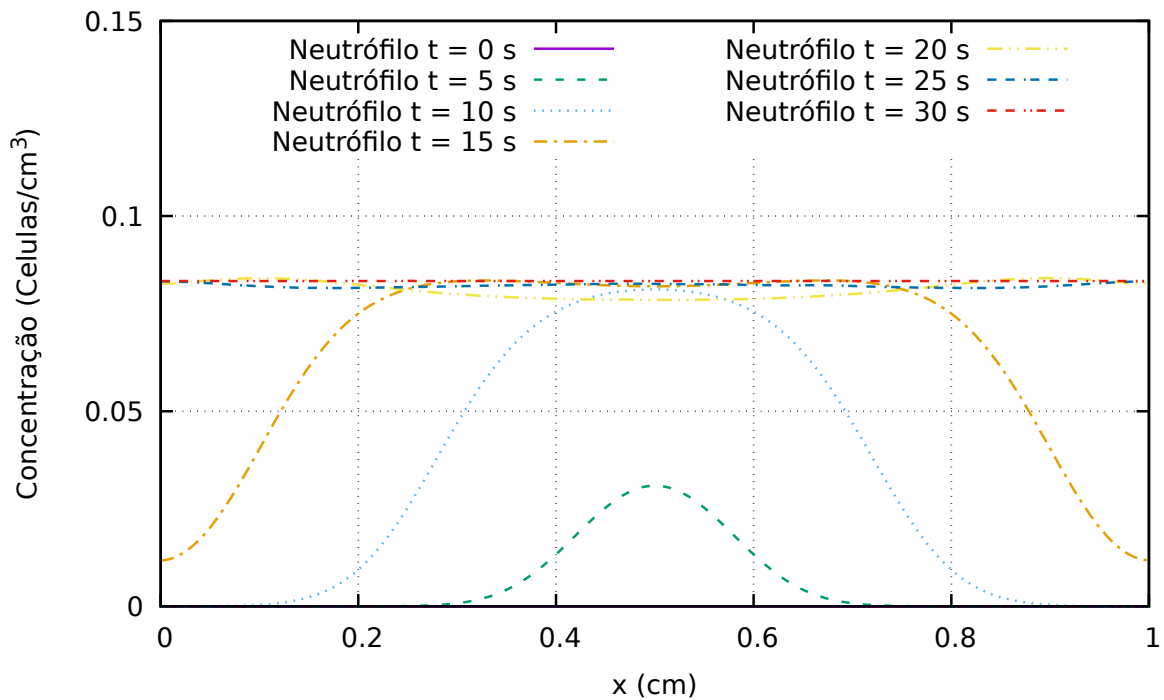


Figura 5.20: Dinâmica do Neutrófilo no experimento 4 considerando ϕ_f variável.

5.4.2.3 Influência dos parâmetros no modelo

Esta seção mostra a influência de três parâmetros do modelo e seus respectivos resultados nas simulações. Foram escolhidos o Módulo de Young e a quantidade de vasos linfáticos. Esses parâmetros foram escolhidos devido as suas variabilidades em diferentes tecidos vivos e doenças. Por exemplo, a rigidez e o fluxo linfático variam de acordo com o tecido modelado, *e.g.* ossos, cérebro, coração, entre outros (Budday *et al.*, 2017; Nava *et al.*, 2008; Fung, 1993; Guyton e Hall, 2006). Além disso, algumas doenças infecciosas podem influenciar na linfangiogênese (Baluk *et al.*, 2005).

A Fig. 5.22 mostra a influência do Módulo de Young, E , no modelo proposto. É importante enfatizar que todos os resultados apresentados na Fig. 5.22 são campos de deslocamentos no instante $t = 30s$. Visto que o modelo mecânico foi definido em função do primeiro parâmetro de Lamé, λ_s , e o Módulo de cisalhamento, μ_s , foi necessário utilizar valores adequados para λ_s e μ_s por meio da seguinte relação:

$$E = \frac{\mu_s(3\lambda_s + 2\mu_s)}{\lambda_s + \mu_s}. \quad (5.1)$$

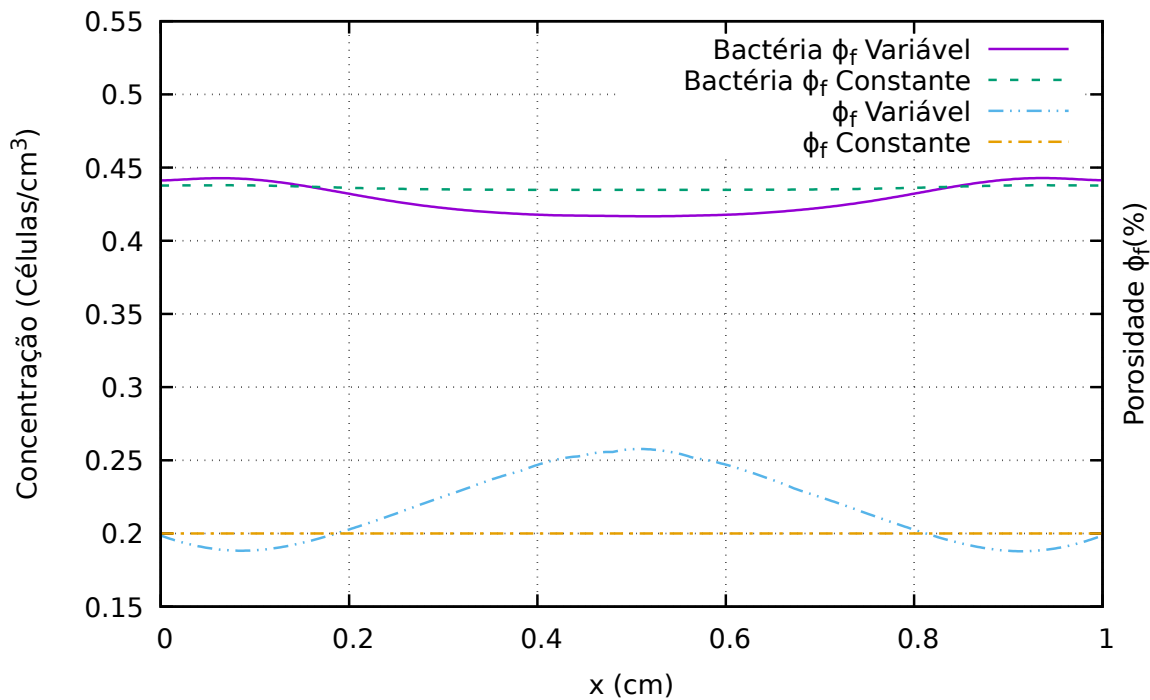


Figura 5.21: Comparação do experimento 4 considerando ϕ_f constante e variável.

A Tab. 5.13 apresenta os valores μ_s obtidos em distintos valores de E . Dado que a Eq. (5.1) relaciona E com λ_s e μ_s , variou-se o Módulo de Young para obter diferentes valores de μ_s fixando-se $\lambda_s = 27, 293$.

Tabela 5.13: Parâmetros do modelo mecânico utilizados na sensibilidade do Modulo de Young.

E	μ_s
8,0	2,751
9,0	3,106
10,0	3,463
11,0	3,823
12,0	4,186
13,0	4,550

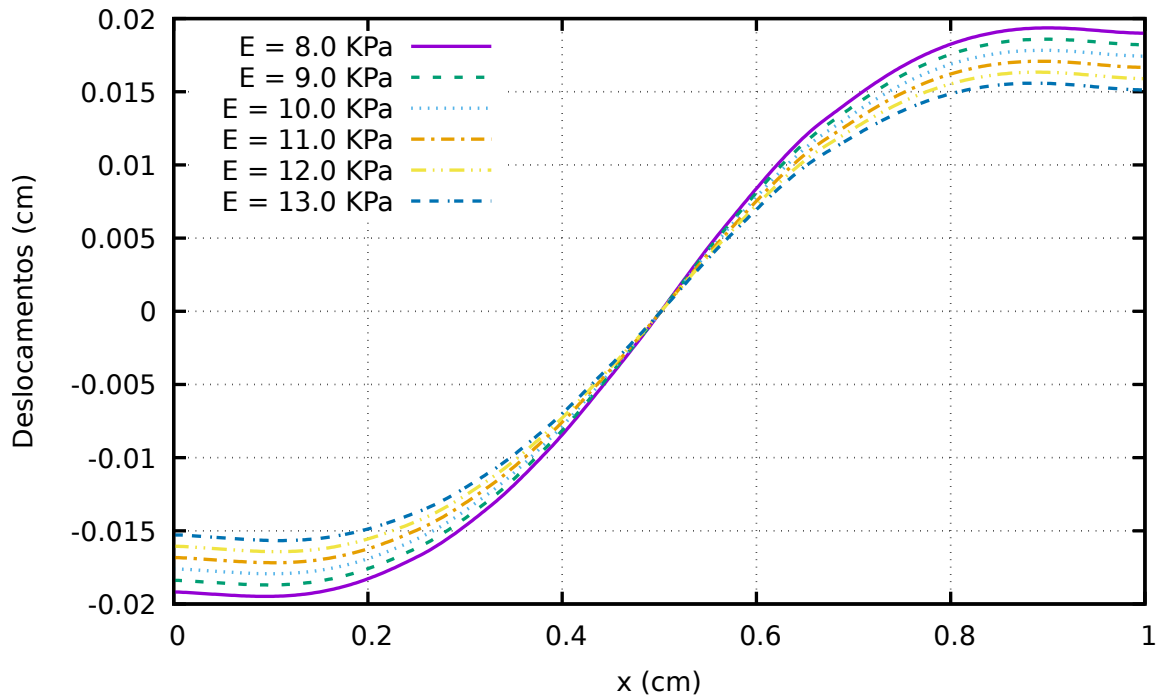


Figura 5.22: Sensibilidade do campo de deslocamentos em relação ao módulo de Young do experimento 4.

As Figs. 5.23 e 5.24 mostram a influência da linfangiogênese no cenário simulado. É importante notar que todos os resultados apresentados nas Figs. 5.23 e 5.24 são das pressões do fluido intersticial e da fase fluida no instante $t = 30s$. Para executar esta análise, os vasos linfáticos foram aleatoriamente colocados ao longo do domínio por meio de uma distribuição uniforme variando de 5% à 50% de probabilidade, caso contrário foi considerada apenas a influência do sistema capilar sanguíneo.

5.5 EXPERIMENTO 5

As simulações realizadas nesta seção consideram também o modelo hidro-mecânico dado pelas Eqs. (3.36) e (3.37) para o edema inflamatório, onde os modelos de bactéria e

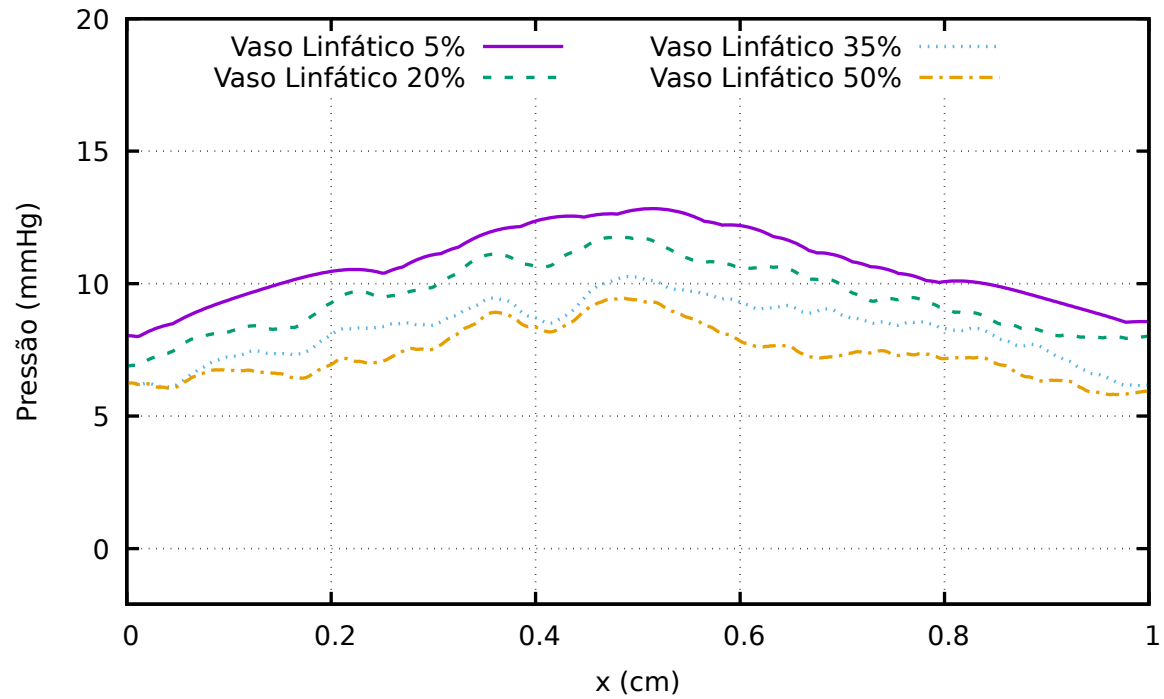


Figura 5.23: Sensibilidade da pressão em relação à linfangiogênese do experimento 4.

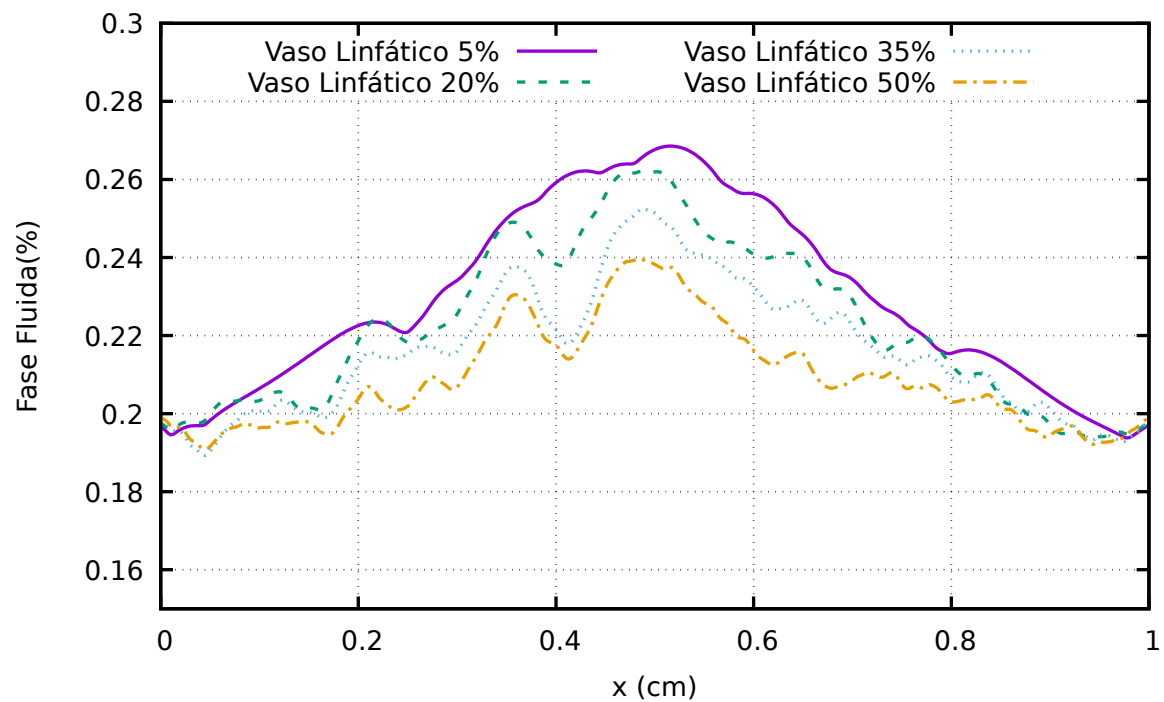


Figura 5.24: Sensibilidade da fase fluida em relação à linfangiogênese do experimento 4.

neutrófilo são dados pelas Eqs. (3.12) e (3.15). Diferentemente do experimento descrito na seção anterior, neste foi utilizado um domínio bidimensional simulando o eixo curto do coração para modelar a formação de um edema no miocárdio, um sintoma comum à miocardite.

5.5.1 Cenário da Simulação

As simulações executadas neste experimento foram realizadas em um domínio bidimensional para modelar a aplicação das equações utilizadas neste trabalho no miocárdio. Neste caso, é simulado uma miocardite bacteriana no ventrículo esquerdo do coração. Assim, a Fig. 5.25 mostra a malha utilizada para simular o eixo curto do ventrículo esquerdo do coração.

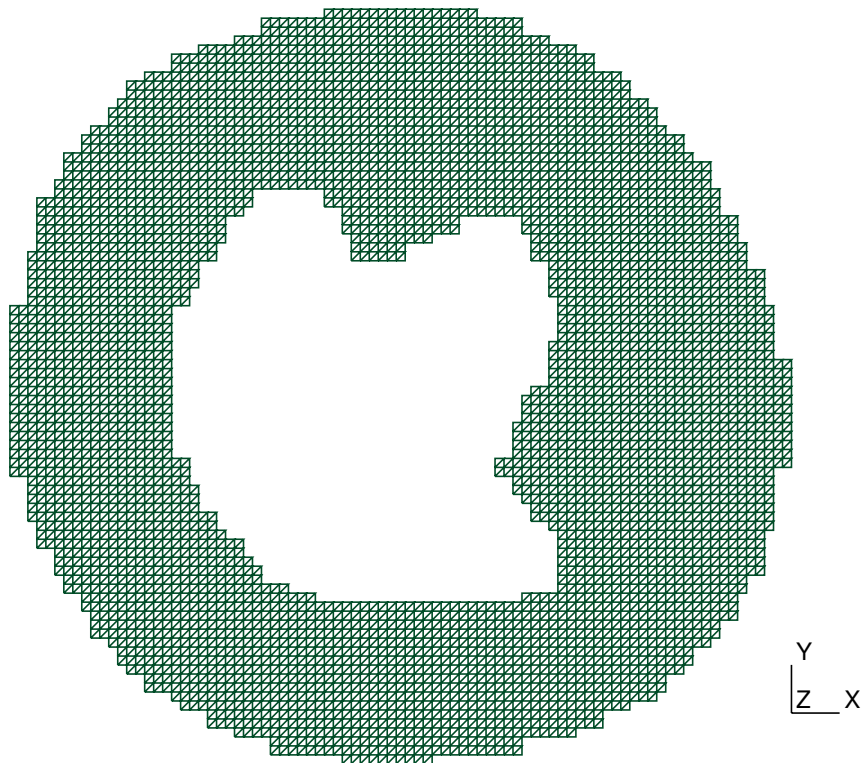


Figura 5.25: Malha do miocárdio do ventrículo esquerdo do eixo curto do coração .

Nas Tabs. 5.14 e 5.15 são apresentados resumos de todos os parâmetros, incluindo nomes, símbolos, unidades e seus respectivos valores utilizados nas Eqs. (3.12) e (3.15), respectivamente. Estes valores foram baseados trabalhos anteriores (Reis *et al.*, 2016b,a, 2017).

Tabela 5.14: Valores dos parâmetros utilizados na Eq. (3.12).

Nome	Símbolo	Unidade	Valor
Porosidade	ϕ_f	—	0,2
Coefficiente de difusão da bactéria	D_b	$\frac{cm^2}{s}$	0,00005
Taxa de reprodução da bactéria	c_b	$\frac{1}{s}$	0,15
Taxa de fagocitose	λ_{nb}	$\frac{cm^3}{s.cel}$	1,8

Tabela 5.15: Valores dos parâmetros utilizados na Eq. (3.15).

Nome	Símbolo	Unidade	Valor
Porosidade	ϕ_f	—	0,2
Coefficiente de difusão do Neutrófilo	D_n	$\frac{cm^2}{s}$	0,00005
Taxa de quimiotaxia	χ_{nb}	$\frac{cm^5}{s.cel}$	0,0001
Taxa de apoptose induzida	λ_{bn}	$\frac{cm^3}{s.cel}$	0,1
Permeabilidade capilar ao neutrófilo	γ_n	$\frac{cm^3}{s.cel}$	0,1
Concentração de neutrófilo no sangue	$C_{n,max}$	—	0,55
Taxa de apoptose	μ_n	$\frac{1}{s}$	0,2

Além disso, um resumo de todos os parâmetros incluindo nomes, símbolos, unidades e seus respectivos valores do modelo mecânico dado pelas Eqs. (3.36) e (3.37) estão disponíveis na Tab. 5.16.

Tabela 5.16: Valores dos parâmetros utilizados nas Eqs. (3.36) e (3.37).

Nome	Símbolo	Unidade	Valor
Pressão do Fluido Intersticial	P	$mmHg$	-
Pressão Capilar	P_c	$mmHg$	20,0
Viscosidade	μ	$\frac{g}{cm.s}$	*
Permeabilidade	K	cm^2	*
Coefficiente de Filtragem	c_f	$\frac{1}{s.mmHg}$	-
Permeabilidade Hidráulica	L_{p0}	$\frac{cm}{s.mmHg}$	$3,6 \times 10^{-8}$
Coefficiente de Reflexão Oncótica	σ_0	-	0,91
Pressão oncótica capilar	π_c	$mmHg$	20,0
Pressão oncótica intersticial	π_i	$mmHg$	10,0
Influência da bactéria na permeabilidade hidráulica	c_{bp}	$\frac{cm^3}{cel}$	1000,0
Fluxo Linfático Normal	q_0	$\frac{cm}{s}$	0,0001
Limite do Fluxo Linfático	V_{max}	—	20,0
Meia-vida do Fluxo Linfático	K_m	$mmHg$	6,5
Pressão Intersticial Normal	P_0	$mmHg$	0
Expoente	n	—	5,0
Primeiro Parâmetro de Lamé	λ_s	Pa	27,293
Módulo de Cisalhamento	μ_s	Pa	3,103
Deslocamentos	U	cm	-

Para executar estas simulações também é necessário definir condições iniciais e de

contorno adequadas para as Eqs. (3.12), (3.15), (3.36) e (3.37). Todos esses valores e funções são mostrados na Tab. 5.17.

Tabela 5.17: Condições inicial e de contorno para o experimento 5.

Variável	Condição Inicial	Condição de Contorno
C_n	$C_n = 0 \forall x \in \Omega$	$D_n \nabla C_n \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
C_b	$C_b = \begin{cases} 0,5 & \text{para } (x - 4,75)^2 + (y - 2,5)^2 < 0,01^2 \\ 0 & \text{c.c.} \end{cases}$	$D_b \nabla C_b \cdot \mathbf{n} = 0 \forall x \in \partial\Omega$
P	$P = 0 \forall x \in \Omega$	$\frac{K}{\mu} \nabla P \cdot \mathbf{n} = 0 \in \partial\Omega$
U	-	$U = 0 \in \partial\Omega$

Assim como para os casos unidimensionais, para executar estas simulações os vasos linfáticos também foram aleatoriamente colocados ao longo do domínio utilizando uma distribuição uniforme com 2,9% de probabilidade. A Fig. 5.26 destaca com pontos brancos a distribuição de vasos linfáticos no eixo curto do coração.

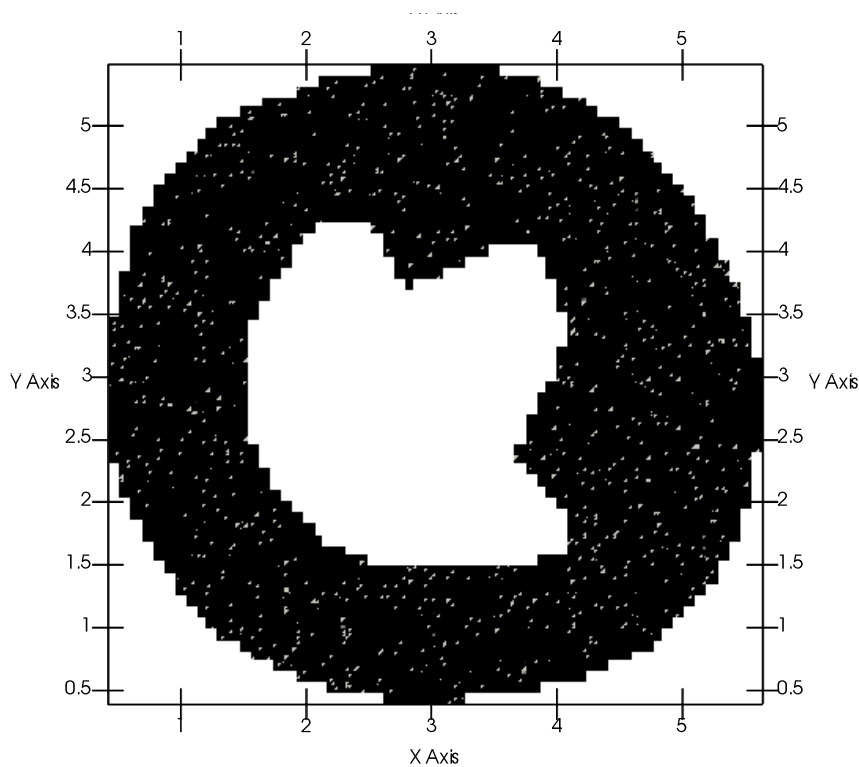


Figura 5.26: Distribuição de vasos linfáticos, em branco, no eixo curto do coração para o experimento 5.

5.5.2 Resultados Numéricos

Inicialmente serão apresentadas as soluções do modelo do sistema imune, agora em um domínio bidimensional do eixo curto do coração, representado pelas Eqs. (3.12) e (3.15). Assim, a Fig. 5.27 mostra a distribuição de bactérias, sendo que a distribuição inicial é apresentada na Fig. 5.27(a) e a distribuição após 10 dias de simulação é mostrada na Fig. 5.28(b). Já a Fig. 5.28 mostra a distribuição de neutrófilo inicial em Fig. 5.28(a) e após 10 dias de simulação em Fig. 5.28(b).

Além disso, as soluções da modelagem hidro-mecânica utilizando as Eqs. (3.37) e (3.36) são mostradas nas Figs. 5.29 e 5.30. A pressão inicial no domínio está representada pela Fig. 5.29(a) e após 10 dias de simulação em Fig. 5.29(b). O campo de deslocamentos inicial é apresentado na Fig. 5.30(a) e após 10 dias de simulação na Fig. 5.30(b).

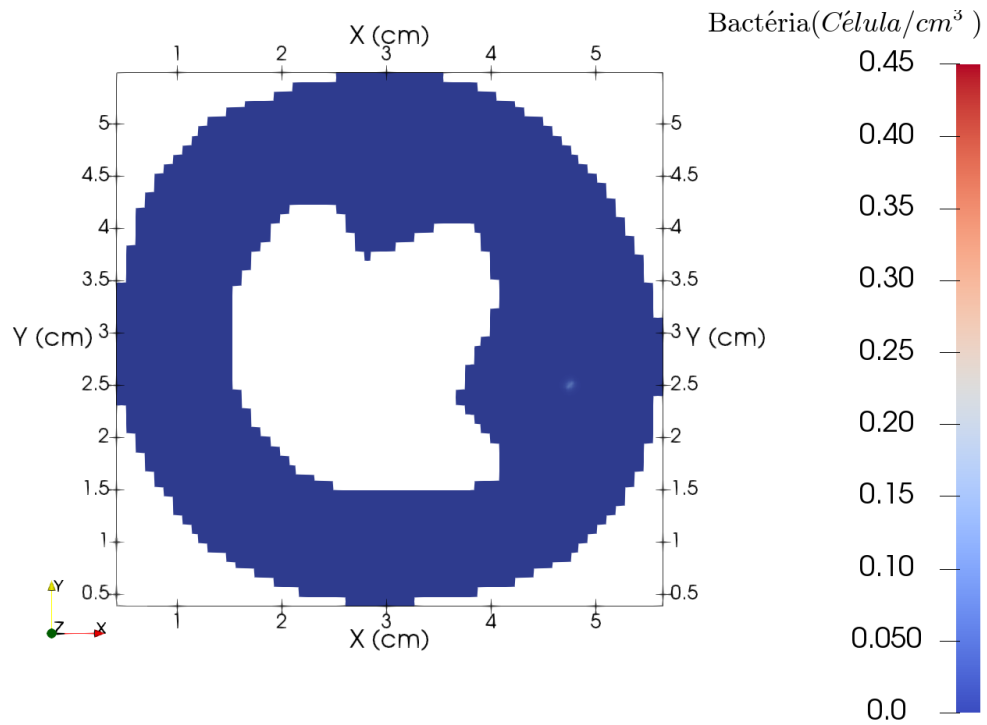
É importante ressaltar que apesar dos deslocamentos serem maiores no eixo y foi considerado um meio poroso isotrópico com elasticidade linear. Esta diferença pode ser observada na Fig. 5.30: os deslocamentos no eixo y são maiores do que os do eixo x . Isso se deve ao fato de que foram estipuladas condições de contorno de Dirichlet nula em todo o contorno do domínio (tanto externo quanto interno), resultando nesta diferença que *a priori* pode-se aparentar incorreta. Outro ponto importante é a magnitude dos deslocamentos no centro da infecção serem tão pequenos ou até mesmo nulos, o que ocorre pois os pontos na vizinhança do local infeccionado estão se movimentando em relação aos pontos centrais, assim como ocorreu na Fig. 5.17, no caso unidimensional.

5.5.3 Comparação *in vivo versus in silico*

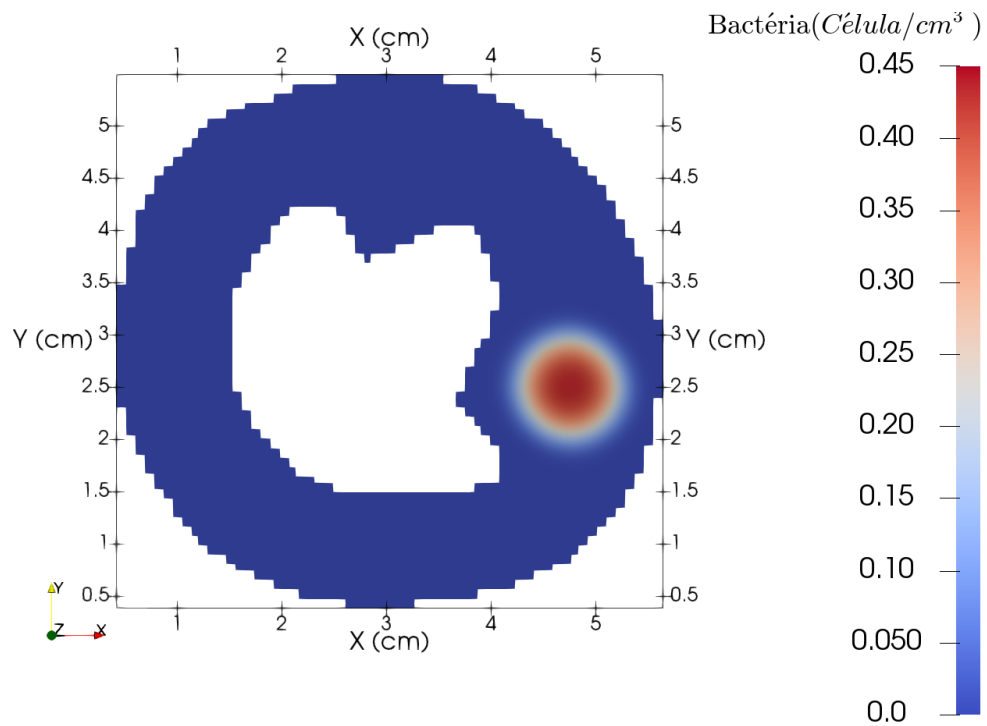
A Ressonância magnética cardiovascular (RMC) é cada vez mais utilizada para diagnósticos de doenças cardiovasculares. Recentemente, os avanços das técnicas de RMC estão permitindo visualização das mudanças que ocorrem no miocárdio em pacientes com miocardite aguda (Pennell *et al.*, 2004; Eitel e Friedrich, 2011). Ressonâncias magnéticas *T2-weighted* são capazes de detectar um edema em tecidos vivos, pois resultam em um alto sinal de intensidade de tecido edematoso, como pode ser observado na Fig. 5.31 (Friedrich *et al.*, 2009). Deste modo, esta seção irá fazer uma comparação qualitativa do

exame com o resultado do modelo matemático.

A Fig. 5.32 mostra tanto o resultado da Eq. (3.36) quanto a RMC *T2-wighted*. Na Fig. 5.32(a) tem-se o resultado do modelo, no qual é possível observar que o tecido do



(a) $t = 0$ dia



(b) $t = 10$ dia

Figura 5.27: Dinâmica da bactéria no experimento 5.

miocárdio foi remodelado de modo a afastar a matriz extracelular do local de infecção, deste modo, permitindo o acúmulo de líquido nesta região, ou seja, a formação do edema. Já na Fig. 5.32(b) tem-se o exame por imagem RMC *T2-weighted in vivo* de um paciente

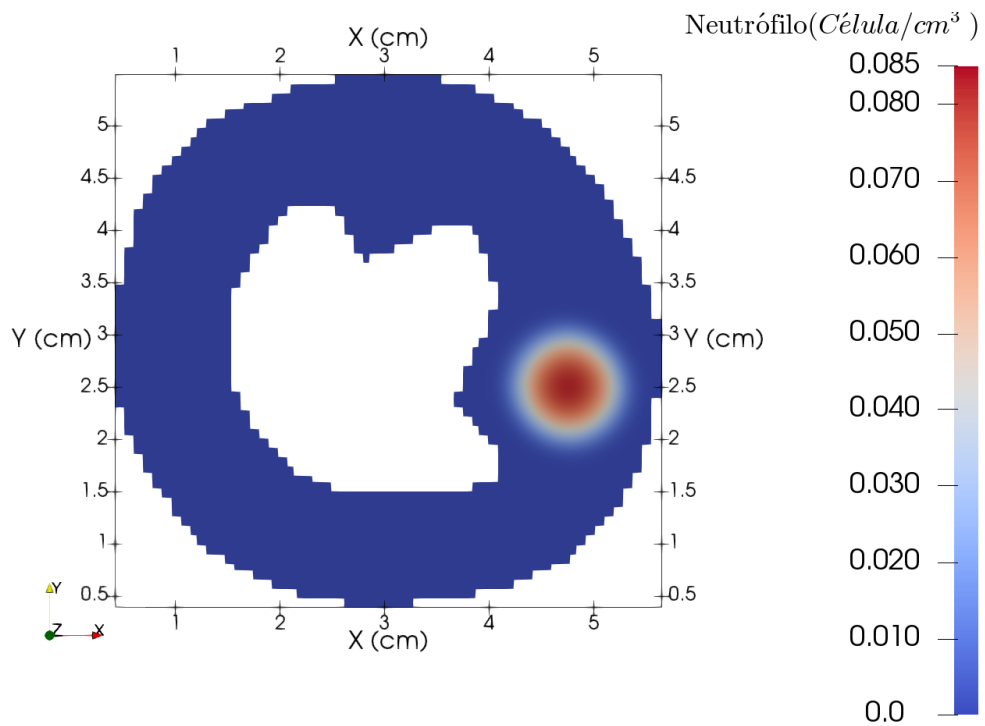
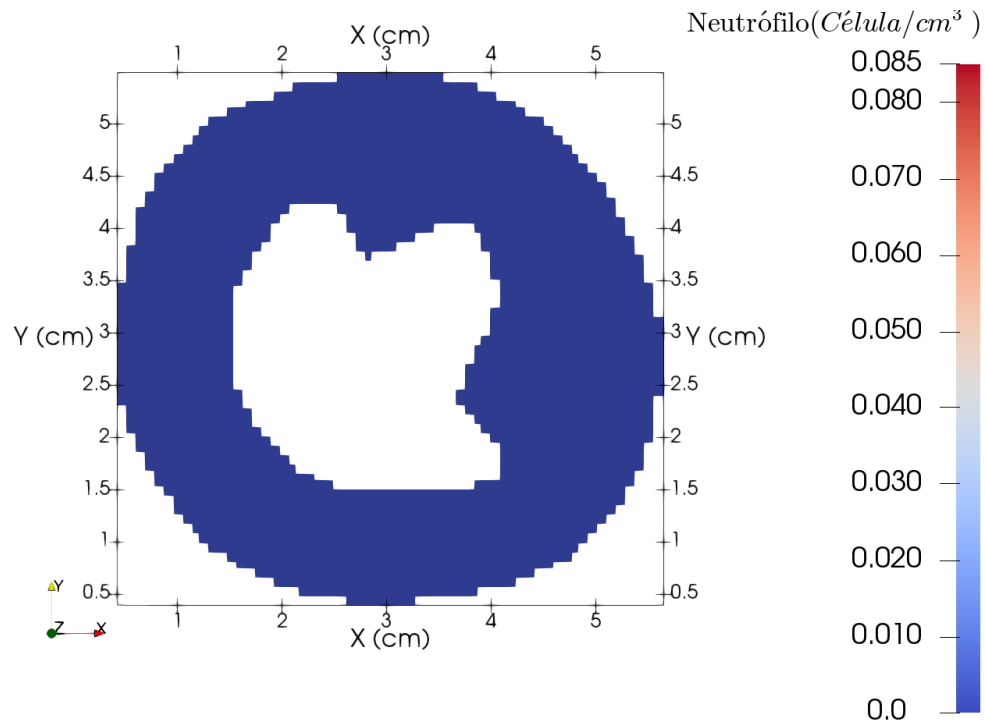
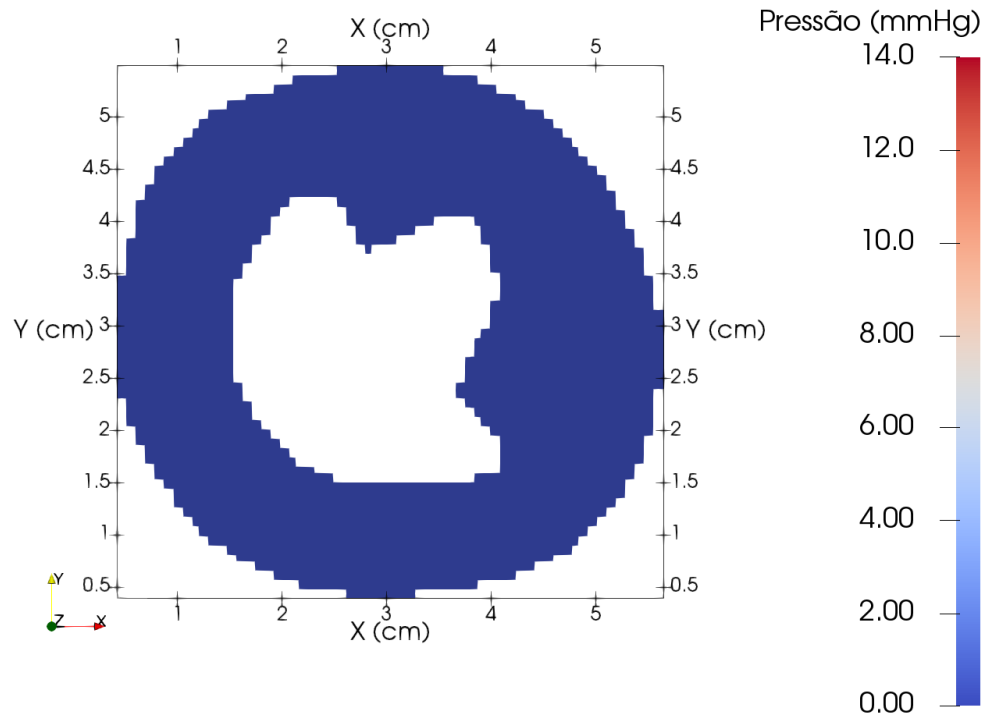
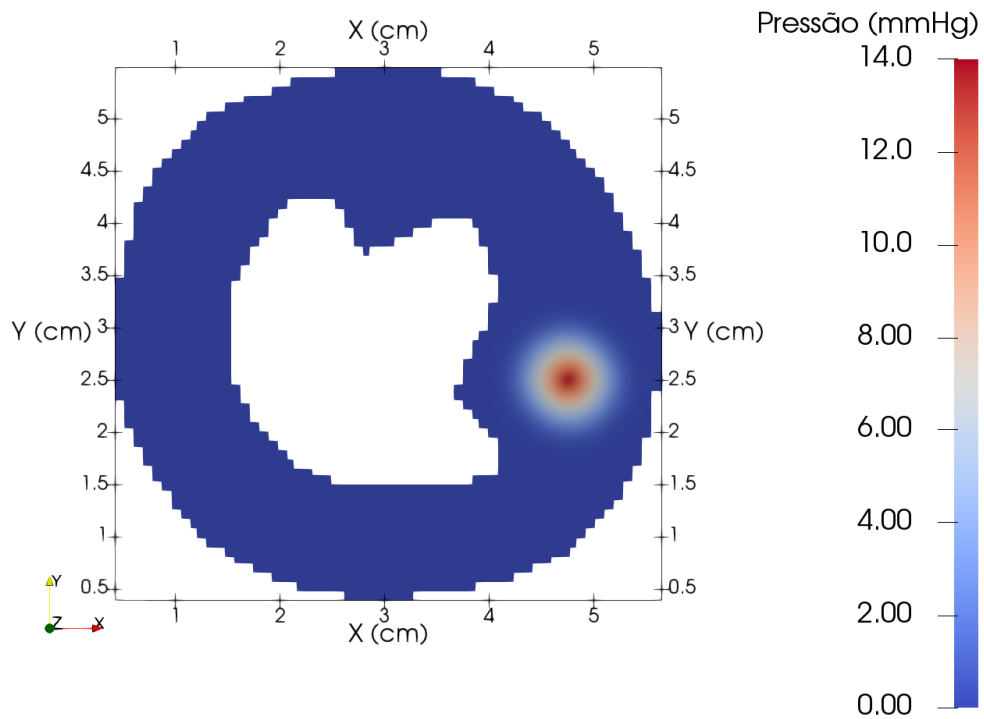


Figura 5.28: Dinâmica do neutrófilo no experimento 5.

com miocardite, e conforme Eitel e Friedrich (2011) caracterizando, também, a formação de um edema no miocárdio.



(a) $t = 0$ dia



(b) $t = 10$ dia

Figura 5.29: Dinâmica da PFI no experimento 5.

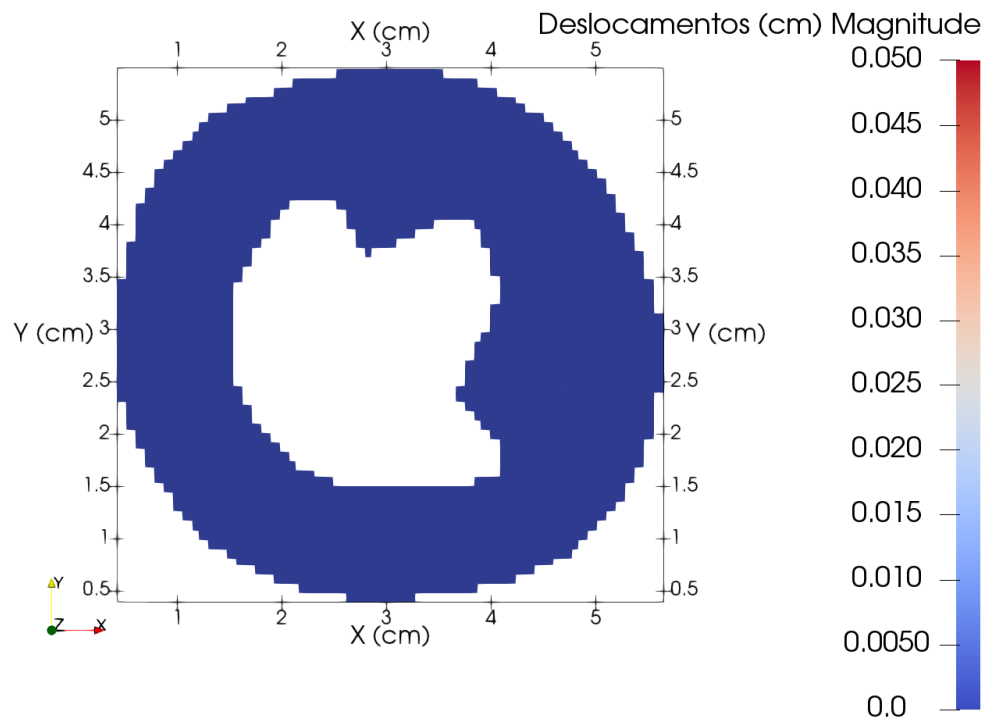
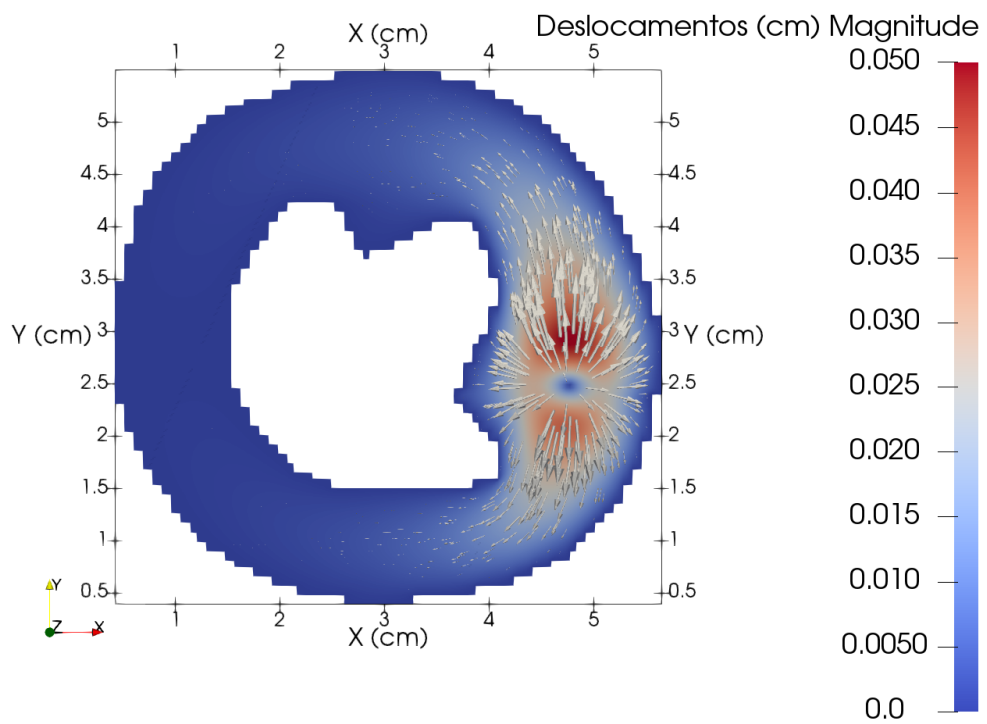
(a) $t = 0$ dia(b) $t = 10$ dia

Figura 5.30: Dinâmica do campo de deslocamentos no experimento 5.

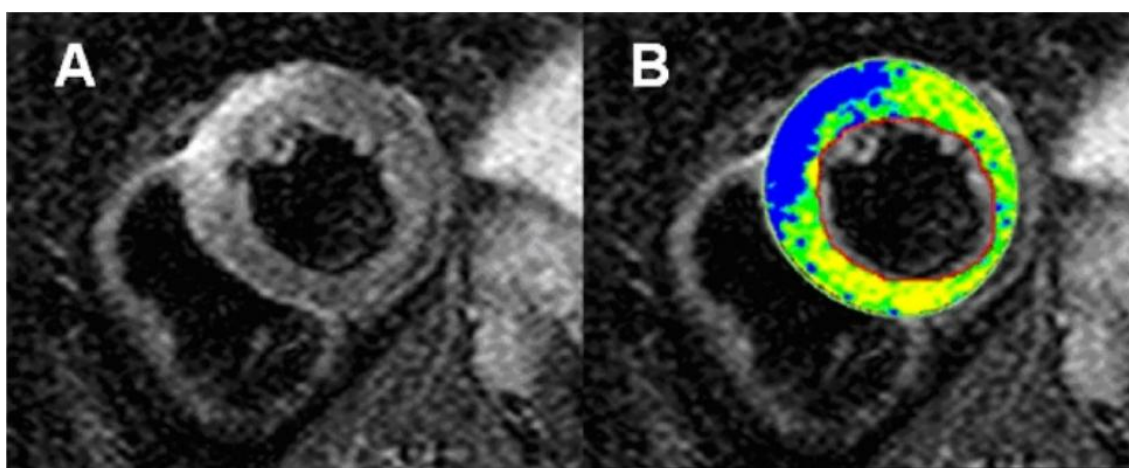
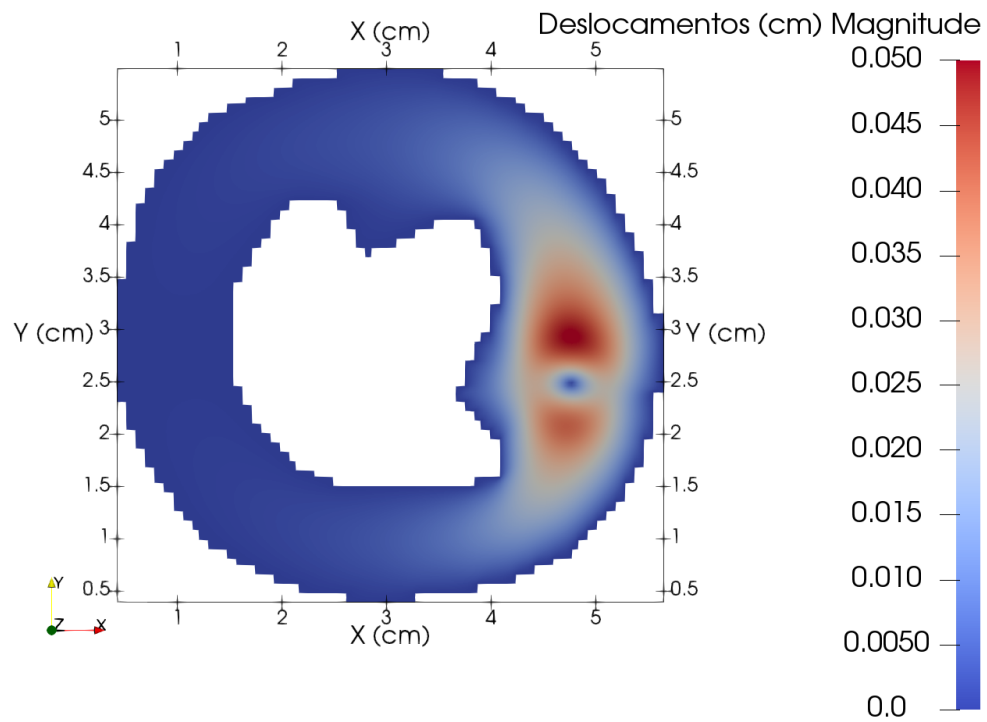
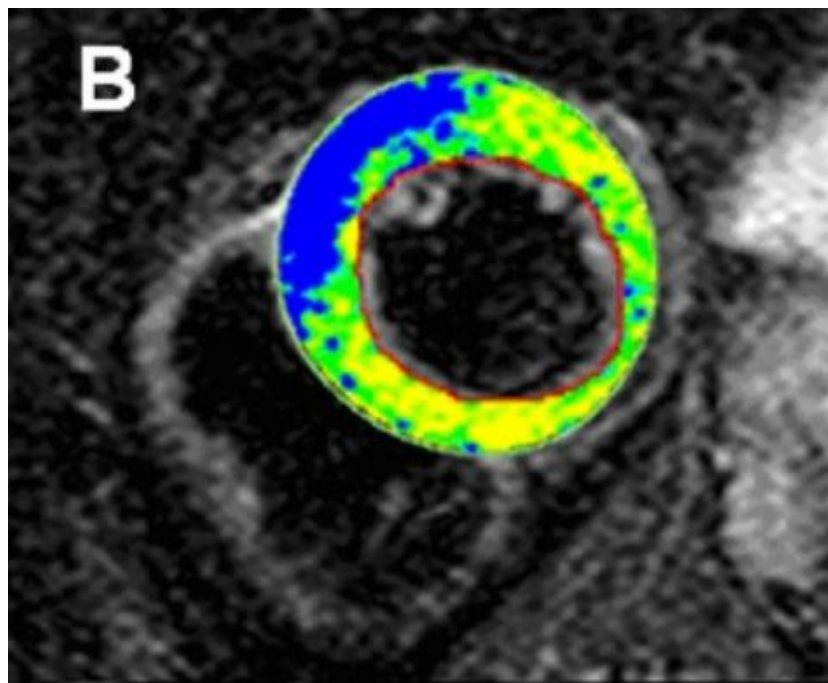


Figura 5.31: Visualização de um edema no miocárdio: a) Imagem da RMC *T2-weighted* mostrando edema subepicárdico no segmento ântero-septal; b) Análise de intensidade de sinal auxiliada por computador da imagem *T2-weighted* com exibição codificada por cores. Adaptado de Eitel e Friedrich (2011, p. 4).



(a) Resultado do modelo matemático Eq. (3.36).



(b) Ressonância Magnética *T2-weighted*.

Figura 5.32: Comparação do resultado do modelo matemático com uma RMC *T2-weighted*. Adaptado de Eitel e Friedrich (2011, p. 4).

6 DISCUSSÃO

6.1 SIMULAÇÕES

Em todos os experimentos foram apresentadas as soluções do modelo que relaciona a interação entre os neutrófilos e bactérias, *i.e.* o modelo para o sistema imune. Em cada um deles, foram escolhidos um local para se iniciar a infecção por meio de uma condição inicial da Eq. (3.12), e para a Eq. (3.15) sempre se optou por definir a condição inicial $C_n = 0$ para todo o domínio, uma vez que os neutrófilos só saem da corrente sanguínea quando necessário (Sompayrac, 2012). Além disso, optou-se sempre por escolher parâmetros onde as bactérias e os neutrófilos coexistem, isto foi feito para analisar a influência da resposta inflamatória nas equações que modelam a dinâmica do fluido intersticial, mas o modelo também é capaz de reproduzir um cenário onde a infecção é combatida (Pigozzo *et al.*, 2012).

Para relacionar a resposta inflamatória com a dinâmica do fluido intersticial foram propostas quatro abordagens. As três primeiras foram feitas sob a hipótese que a porosidade do meio era constante. Estas propostas consideraram diferentes modelos para acoplar a filtragem de fluido intersticial da corrente sanguínea para o interstício e diferentes maneiras de modelar a influência dos vasos linfáticos para a coleta do fluido do interstício de volta à corrente circulatória. Estas abordagens foram o passo inicial para reproduzir os aspectos iniciais envolvidos na formação do edema. No primeiro experimento foi apresentada uma comparação qualitativa da evolução da pressão do fluido intersticial com dados experimentais obtidos de Guyton (1965), além da primeira abordagem para o sistema linfático. O segundo experimento apresentou uma nova abordagem para o sistema linfático, incluindo vasos linfáticos espalhados ao longo do domínio. O terceiro experimento evoluiu a modelagem do sistema linfático e conseguiu reproduzir qualitativamente a relação do aumento do fluxo linfático com a pressão do fluido intersticial.

O último modelo matemático, que foi apresentado, relaciona a resposta inflamatória com a dinâmica do fluido intersticial baseado na teoria da poroelasticidade, proposta por

Biot (1941), no qual foi capaz de reproduzir qualitativamente todos os aspectos chave para a formação do edema, conforme ilustrado pelo diagrama na Fig. 2.9. Isto só foi possível ao desconsiderar a hipótese que a porosidade do meio era constante, resultando em um novo sistema de equações. Deste modo, analisando os resultados pode-se destacar uma infecção bacteriana se espalhando pelo domínio, seguida pela resposta inflamatória a qual alterou a dinâmica da pressão do fluido intersticial, conforme as Figs. 5.14, 5.14 e 5.16, respectivamente. Toda essa cascata de eventos levou ao acúmulo do fluido intersticial observado na Fig. 5.18.

Vale destacar que, apesar da porosidade estar variando na simulação, o *feedback* do efeito desta variação ainda não havia sido considerado nas Eq. (3.12) e Eq. (3.15). Portanto, após mostrar os resultados do modelo inflamatório considerando a porosidade ϕ_f constante, também foi apresentado os resultados incluindo a influência da porosidade variável, *i.e.* *feedback* do acúmulo de fluido intersticial na modelagem do sistema imune. Esta nova consideração alterou as soluções das dinâmicas das bactérias e dos neutrófilos cerca de 4,15% e 5,77%, respectivamente, no instante de tempo $t = 20s$.

Também foi apresentado uma análise de sensibilidade do modelo em relação ao Módulo de Young e à linfangiogênese. Essencialmente, o Módulo de Young é uma propriedade mecânica que representa a rigidez do material que, neste caso, varia de acordo com o tecido a ser modelado (Budday *et al.*, 2017; Nava *et al.*, 2008; Fung, 1993). Além disso, a quantidade de vasos linfáticos varia de acordo com a função do tecido e doenças, por exemplo, a densidade de vasos linfáticos em um tecido pode aumentar em até 60% para casos de inflamação crônica das vias aéreas (Baluk *et al.*, 2005).

A Fig. 5.22 mostra a deformação do tecido utilizando diferentes valores de Módulo de Young, e pode ser observado que a deformação foi inversamente proporcional ao parâmetro, conforme esperado. Então, utilizando valores adequados neste parâmetro e sob regime de pequenas deformações (elasticidade linear), o modelo sugerido por este trabalho foi capaz de reproduzir a deformação em diferentes tecidos. Ademais, são mostrados nas Figs. 5.23 e 5.24 a influência dos vasos linfáticos na pressão e no acúmulo do fluido intersticial, respectivamente. Avaliando estes resultados é possível observar que quanto

mais vasos linfáticos o tecido possui, menos a pressão aumenta e fluido é acumulado. Portanto, uma vez que a função dos vasos linfáticos é coletar o fluido remanescente do interstício de volta ao sistema circulatório, o modelo linfático funcionou como um fator de segurança contra a formação do edema, conforme esperado (Guyton e Hall, 2006).

O último experimento aplicou a última modelagem para simular uma miocardite bacteriana. Visto que são encontrados na literatura dados de ressonância magnética cardiovascular, por imagens do eixo curto do coração, para visualizar o acúmulo de líquido na região edematizada, nesta simulação foi considerado um domínio bidimensional seguindo o mesmo formato. Assim, este estudo comparou qualitativamente os resultados dos experimentos computacionais com exames de ressonância magnética *T2-weighted*, conseguindo reproduzir a formação do edema no miocárdio.

6.2 TRABALHOS FUTUROS

Como trabalho futuro, considera-se analisar a influência da PFI na dinâmica da interação bactéria-neutrófilo, uma vez que este acoplamento foi de uma via, *i.e.*, o sistema imunológico e bactérias influenciam na pressão, mas não o contrário. Outro fator importante sobre o acoplamento que deseja-se analisar é a influência do campo de deformação do domínio também nas equações que modelam o sistema imunológico e bactérias, uma vez que no experimento 4 foi analisado a influência da porosidade variável, mas não o campo de deformação.

Além disso, as análises para verificação e validação dos modelos propostos foram feitas de maneira qualitativa, assim, deseja-se incluir análises quantitativas, de modo a fazer um ajuste mais fino dos parâmetros do modelo, bem como dar mais credibilidade aos resultados obtidos.

Por fim, este trabalho apresentou 4 estudos unidimensionais, principalmente para facilitar a análise dos resultados e compreensão do que está sendo proposto, e apenas um estudo bidimensional. Deste modo, está incluído na lista de trabalhos futuros mais análises do modelo em domínios bidimensionais e, também, incluir estudos em domínios tridimensionais. Ademais, com a inclusão de domínios tridimensionais pode-se tornar

inviável a simulação serial, sendo assim, também almeja-se incluir rotinas que utilizam bibliotecas de computação paralela e distribuída, tais como *OpenMP*, MPI e CUDA (Pacheco, 2011; Sanders e Kandrot, 2010; Kirk e Hwu, 2010).

7 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi proposto um modelo matemático que é capaz de acoplar a interação de uma infecção bacteriana e o sistema imunológico com a dinâmica do fluido intersticial.

Por um lado, foram encontrados na literatura modelos que eram capazes de reproduzir a ação do sistema imunológico, tanto de versões complexas, quanto de versões simplificadas. Uma vez que o alvo deste objeto de pesquisa é, *a priori*, a dinâmica da PFI e sua influência na deformação do domínio simulado, optou-se por utilizar um modelo do sistema imune mais simplista, que fosse capaz de capturar a essência do sistema imune inato, utilizando apenas a modelagem dos neutrófilos (Pigozzo *et al.*, 2012, 2013; Pigozzo, 2015).

Por outro lado, deparou-se com equações que modelavam a pressão do fluido intersticial devido ao crescimento cancerígeno (Jain *et al.*, 2014; Phipps e Kohandel, 2011; Sarntinoranont *et al.*, 2003). Porém não foi encontrado o acoplamento da dinâmica da PFI com a interação de uma infecção bacteriana e o sistema imunológico. Este trabalho propôs 3 estratégias de acoplamento da dinâmica da PFI com uma infecção bacteriana e o sistema imunológico, além de uma quarta estratégia, mais complexa, levando em consideração conceitos de poroelasticidade, conforme inicialmente proposto em Biot (1941) para modelagem da consolidação do solo, e que vem sendo utilizado em diversas áreas, incluindo materiais biológicos (Cheng, 2016; Holzapfel e Ogden, 2006; Selvadurai e Suvorov, 2016).

O primeiro estudo apresentou uma estratégia matemática para acoplar a dinâmica bactéria-neutrófilo com o modelo de fluxo de plasma dos capilares para o interstício. Apesar de algumas simplificações e limitações deste primeiro modelo, os resultados mostraram que ele foi capaz de reproduzir alguns aspectos da dinâmica da PFI que levariam à formação de um edema, através de uma validação qualitativa.

O segundo estudo apresentou, além do que já estava incluído no modelo anterior, a diminuição do gradiente oncótico por meio do coeficiente de reflexão oncótica (σ), e a inclusão de uma versão inicial da equação para modelar a coleta pelo sistema linfático.

O terceiro estudo utilizou-se da mesma modelagem para a dinâmica bactéria-neutrófilo

dos estudos anteriores, e propôs uma outra equação que fosse capaz de modelar a coleta de líquido intersticial por meio do sistema linfático. Este estudo também contou com uma validação qualitativa da dinâmica da coleta de plasma pelos terminais linfáticos no interstício.

O quarto estudo utilizou a modelagem baseada em poroelasticidade, para modelar a influência de uma infecção bacteriana na formação de um edema. Deste modo, uma vez que nos estudos anteriores a porosidade era considerada constante, não permitindo o acúmulo de fluido na região afetada pela infecção bacteriana, a principal diferença entre este estudo e os anteriores foi a inclusão da modelagem hidro-mecânica que permitiu considerar a porosidade variável, levando, de fato, ao acúmulo de fluido no tecido intersticial. É importante enfatizar que este estudo conseguiu reproduzir qualitativamente todos os aspectos na formação de um edema conforme foi ilustrado em Fig. 2.9.

Por fim, o quinto e último estudo aplicou a modelagem proposta pelo estudo anterior em um cenário bidimensional do eixo curto do coração para simular a evolução da miocardite bacteriana, na qual um dos sintomas característicos é a formação de um edema no miocárdio. Além disso, esta simulação permitiu fazer uma validação qualitativa dos resultados do modelo, uma vez que é possível encontrar exames de diagnóstico por imagem de edemas no miocárdio.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A., Lichtman, A., 2012. Basic Immunology Updated Edition: Functions and Disorders of the Immune System. Elsevier Health Sciences.
- Adrogué, H. J., Madias, N. E., 2000. Hyponatremia. *New England Journal of Medicine* 342 (21), 1581–1589.
- Alves, J. R., de Queiroz, R. A. B., dos Santos, R. W., 2016. Simulation of cardiac perfusion by contrast in the myocardium using a formulation of flow in porous media. *Journal of Computational and Applied Mathematics* 295, 13 – 24, VIII Pan-American Workshop in Applied and Computational Mathematics.
- Baluk, P., Tammela, T., Ator, E., Lyubynska, N., Achen, M. G., Hicklin, D. J., Jeltsch, M., Petrova, T. V., Pytowski, B., Stacker, S. A., Ylä-Herttuala, S., Jackson, D. G., Alitalo, K., McDonald, D. M., 2005. Pathogenesis of persistent lymphatic vessel hyperplasia in chronic airway inflammation. *Journal of Clinical Investigation* 115 (2), 247.
- Basser, P. J., 1992. Interstitial pressure, volume, and flow during infusion into brain tissue. *Microvascular research* 44 (2), 143–165.
- Bear, J., Bachmat, Y., 1990. Introduction to Modeling of Transport Phenomena in Porous Media, primeira Edição. *Theory and Applications of Transport in Porous Media* 4. Springer Netherlands.
- Biot, M. A., 1941. General theory of three-dimensional consolidation. *Journal of applied physics* 12 (2), 155–164.
- Budday, S., Sommer, G., Birkl, C., Langkammer, C., Haybaeck, J., Kohnert, J., Bauer, M., Paulsen, F., Steinmann, P., Kuhl, E., Holzapfel, G., 2017. Mechanical characterization of human brain tissue. *Acta Biomaterialia* 48 (Supplement C), 319 – 340.
- Cheng, A. H.-D., 2016. Poroelasticity. Vol. 27. Springer.

- Cornely, M. E., 2016. Lipedema and lymphatic edema. In: Liposuction. Springer, pp. 715–720.
- Donea, J., Huerta, A., 2003. Finite element methods for flow problems. John Wiley & Sons.
- Eitel, I., Friedrich, M. G., Feb 2011. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13 (1), 13.
- Frantz, C., Stewart, K. M., Weaver, V. M., 2010. The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science* 123 (24), 4195–4200.
- Friedrich, M. G., Sechtem, U., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Alakija, P., Cooper, L. T., White, J. A., Abdel-Aty, H., Gutberlet, M., Prasad, S., Aletras, A., Laissy, J.-P., Paterson, I., Filipchuk, N. G., Kumar, A., Pauschinger, M., Liu, P., 2009. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology* 53 (17), 1475 – 1487.
- Fung, Y.-C., 1993. Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues, segunda Edição. Springer-Verlag New York.
- Goldsby, R. A., Kindt, T. J., Kuby, J., Osborne, B. A., 2002. Immunology, quinta Edição. W. H. Freeman.
- Guyton, A., Hall, J., 2006. Textbook of Medical Physiology. Guyton Physiology Series. Elsevier Saunders.
- Guyton, A. C., 1965. Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circulation research* 16 (5), 452–460.
- Holzapfel, G. A., Ogden, R. W., 2006. Mechanics of biological tissue. Springer Science & Business Media.
- Hughes, T. J., 2000. The finite element method: linear static and dynamic finite element analysis. Courier Corporation.

- Jagannathan-Bogdan, M., Zon, L. I., 2013. Hematopoiesis. *Development* 140 (12), 2463–2467.
- Jain, R. K., Martin, J. D., Stylianopoulos, T., 2014. The role of mechanical forces in tumor growth and therapy. *Annual review of biomedical engineering* 16, 321.
- Johnson, C., 2009. Numerical solution of partial differential equations by the finite element method. Courier Corporation.
- Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L., Daszak, P., 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451 (7181), 990–993.
- Keener, J. P., Sneyd, J., 1998. *Mathematical physiology*. Vol. 8. Springer.
- Kirk, D. B., Hwu, W.-m. W., 2010. *Programming Massively Parallel Processors: A Hands-on Approach*, primeira Edição. Morgan Kaufmann Publishers Inc., San Francisco, CA, USA.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Aster, J. C., 2014. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, 9ª Edição. Elsevier Health Sciences.
- Laine, G., Allen, S., 1991. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circulation Research* 68 (6), 1713–1721.
- Langtangen, H. P., Logg, A., 2017. *Solving PDEs in Python: The FEniCS Tutorial I*. Vol. 1. Springer.
- LeVeque, R. J., 2007. *Finite difference methods for ordinary and partial differential equations: steady-state and time-dependent problems*. Vol. 98. Siam.
- Logg, A., Mardal, K.-A., Wells, G. N., *et al.*, 2012. *Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method*. Springer.
- Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., Derecki, N. C., Castle, D., Mandell, J. W., Lee, K. S., *et al.*, 2015. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*.

- McDonald, B. E., Ambrosiano, J., 1984. High-order upwind flux correction methods for hyperbolic conservation laws. *Journal of Computational Physics* 56 (3), 448–460.
- Nava, A., Mazza, E., Furrer, M., Villiger, P., Reinhart, W., 2008. In vivo mechanical characterization of human liver. *Medical Image Analysis* 12 (2), 203 – 216.
- OMS, 2014. Organização Mundial da Saúde. Publicação Eletrônica - <http://www.who.int/>. Último acesso em 21 de setembro de 2016.
- Oncotic pressure, 2009. *Mosby's Medical Dictionary*, 9ª Edição. Elsevier.
- Pacheco, P., 2011. *An Introduction to Parallel Programming*, primeira Edição. Vol. 1. MK.
- Pennell, D. J., Sechtem, U. P., Higgins, C. B., Manning, W. J., Pohost, G. M., Rademakers, F. E., van Rossum, A. C., Shaw, L. J., Yucel, E. K., 2004. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European Heart Journal* 25 (21), 1940–1965.
- Phipps, C., Kohandel, M., 2011. Mathematical model of the effect of interstitial fluid pressure on angiogenic behavior in solid tumors. *Computational and mathematical methods in medicine* 2011.
- Pigozzo, A. B., 2015. *Modelagem Computacional da Formação de Abscessos*. Tese de doutorado, Universidade Federal de Juiz de Fora.
- Pigozzo, A. B., Macedo, G. C., dos Santos, R. W., Lobosco, M., 2013. On the computational modeling of the innate immune system. *BMC bioinformatics* 14 (Suppl 6), S7.
- Pigozzo, A. B., Macedo, G. C., Weber dos Santos, R., Lobosco, M., 2012. Computational Modeling of Microabscess Formation. *Computational and mathematical methods in medicine* 2012.
- Rahier, J.-F., De Beauce, S., Dubuquoy, L., Erdual, E., Colombel, J.-F., Jouret-Mourin, A., Geboes, K., Desreumaux, P., 2011. Increased lymphatic vessel density

- and lymphangiogenesis in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 34 (5), 533–543.
- Reis, R. F., dos Santos, R. W., de Oliveira Campos, J., Lobosco, M., 2016a. Interstitial Pressure Dynamics Due to Bacterial Infection. *Mecânica Computacional. Bioengineering And Biomechanics (B)* 34 (1), 1181–1194.
- Reis, R. F., dos Santos, R. W., Lobosco, M., 2016b. A Plasma Flow Model in the Interstitial Tissue Due to Bacterial Infection. *Lecture Notes in Computer Science*, 335–345.
- Reis, R. F., dos Santos, R. W., Lobosco, M., 2017. Influence of the Immune System on the Biological Dynamics of the Interstitial Fluid Pressure, 304–307.
- Rockson, S. G., 2001. Lymphedema. *The American Journal of Medicine* 110 (4), 288 – 295.
- Sanders, J., Kandrot, E., 2010. *CUDA by Example*, primeira Edição. Addison-Wesley Professional.
- Sarntinoranont, M., Rooney, F., Ferrari, M., 2003. Interstitial stress and fluid pressure within a growing tumor. *Annals of biomedical engineering* 31 (3), 327–335.
- Scallan, J., Huxley, V. H., Korthuis, R. J., 2010. *Capillary fluid exchange: regulation, functions, and pathology*. Vol. 2. Morgan & Claypool Life Sciences.
- Segal, S. S., 2005. Regulation of Blood Flow in the Microcirculation. *Microcirculation* 12 (1), 33–45.
- Selvadurai, A., Suvorov, A., 2016. Coupled hydro-mechanical effects in a poro-hyperelastic material. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 91, 311–333.
- Sompayrac, L., 2012. *How the Immune System Works*. Wiley-Blackwell.
- Starling, E. H., 1896. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *The Journal of physiology* 19 (4), 312–326.

Staub, N. C., 1974. Pulmonary edema. *Physiological Reviews* 54 (3), 678–811.

Thompson, R. B., Pagano, J. J., Chow, K., Sekowski, V., Paterson, I., Ezekowitz, J., Anderson, T., Dyck, J. R., Haykowsky, M. J., *et al.*, 2017. Subclinical pulmonary edema is associated with reduced exercise capacity in HFpEF and HFrEF. *Journal of the American College of Cardiology* 70 (14), 1827–1828.

Vasodilatation, 2003. *Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health*, 7ª Edição. Elsevier.

Versteeg, H., Malalasekera, W., 2007. *An Introduction to Computational Fluid Dynamics: The Finite Volume Method*, segunda Edição. Prentice Hall.