



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA MECÂNICA**

**“ANÁLISE NUMÉRICA DAS ALTERAÇÕES
HEMODINÂMICAS DECORRENTES DA INSERÇÃO DO
CATETER VENOSO CENTRAL E SUAS INFLUÊNCIAS
NO PROCESSO DE FORMAÇÃO DE TROMBOS”**

JONATHAS HANIEL CASTRO SILVA

Belo Horizonte, 25 de agosto de 2021

JONATHAS HANIEL CASTRO SILVA

**“ANÁLISE NUMÉRICA DAS ALTERAÇÕES
HEMODINÂMICAS DECORRENTES DA INSERÇÃO DO
CATETER VENOSO CENTRAL E SUAS INFLUÊNCIAS
NO PROCESSO DE FORMAÇÃO DE TROMBOS”**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Engenharia Mecânica.

Área de concentração: Bioengenharia

Orientador: Prof. Dr. Rudolf Huebner

DEMEC - UFMG

Co orientadora: Profa. Dra. Thabata Coaglio Lucas

UFVJM

Belo Horizonte
Escola de Engenharia da UFMG
Ano 2021

S586a Silva, Jonathas Haniel Castro.
Análise numérica das alterações hemodinâmicas decorrentes da inserção do cateter venoso central e suas influências no processo de formação trombos [recurso eletrônico] / Jonathas Haniel Castro Silva. - 2021.
1 recurso online (129 f. : il., color.) : pdf.

Orientador: Rudolf Huebner.
Coorientadora: Thabata Coaglio Lucas.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Bibliografia: f. 115-129.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Engenharia mecânica - Teses. 2. Bioengenharia - Teses.
3. Cateteres - Teses. 4. Hemodiálise – Teses. 5. Tromboembolismo – Teses. I. Silva, Jonathas Haniel Castro. II. Lucas, Thabata Coaglio. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia. IV. Título.

CDU: 621(043)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANÁLISE NUMÉRICA DAS ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS DECORRENTES DA INSERÇÃO DO CATETER VENOSO CENTRAL E SUAS INFLUÊNCIAS NO PROCESSO DE FORMAÇÃO DE TROMBOS

JONATHAS HANIEL CASTRO SILVA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos Professores: Dr. Rudolf Huebner (Orientador - Departamento de Engenharia Mecânica/UFMG), Dra. Thabata Coaglio Lucas (Coorientadora – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri/UFVJM), Dr. André Augusto Campagnole dos Santos (Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear/CDTN/CNEN), Dr. Rafael Alves Bonfim de Queiroz (Universidade Federal de Ouro Preto/UFOP), Dr. Tulio Pinho Navarro (Faculdade de Medicina/UFMG) e Dr. Bruno Souza Carmo (Universidade de São Paulo/USP), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de "**Doutor em Engenharia Mecânica**", na área de concentração de "Bioengenharia".

Tese aprovada no dia 25 de agosto de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Rudolf Huebner, Professor do Magistério Superior**, em 02/09/2021, às 11:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thabata Coaglio Lucas, Usuário Externo**, em 02/09/2021, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Souza Carmo, Usuário Externo**, em 08/09/2021, às 09:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Alves Bonfim de Queiroz, Usuário Externo**, em 08/09/2021, às 11:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Tulio Pinho Navarro, Professor do Magistério Superior**, em 13/09/2021, às 18:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andre Augusto Campagnole dos Santos, Usuário Externo**, em 13/09/2021, às 20:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0936100** e o código CRC **468D1C6C**.

Referência: Processo nº 23072.245805/2021-75

SEI nº 0936100

RESUMO

O uso de cateter venoso central por períodos prolongados suscita a formação de trombos que podem gerar várias complicações como a trombose no local próximo ao acesso vascular, a formação de êmbolos, trombose venosa profunda e possível desenvolvimento de isquemia cardíaca. Vários são os fatores que contribuem para a formação de trombos, mas ainda não são totalmente esclarecidos na literatura. Essa tese teve o objetivo de avaliar as influências hemodinâmicas no processo de formação de trombos, usando simulação numérica do escoamento dentro do vaso sanguíneo com e sem a inserção do cateter venoso central. Para validar experimentalmente esse modelo numérico foi desenvolvido um novo protocolo de fabricação de modelos experimentais de vasos sanguíneos específico de paciente, esse capaz de produzir modelos que possuam, simultaneamente, uma espessura definida de parede e alta complexidade geométrica. Usando o modelo experimental foi apresentada uma nova abordagem de validação *in vitro* de simulações de dinâmica dos fluidos computacional, que consistiu em utilizar uma plataforma de última geração para medição de escoamento por ultrassom. Foram realizadas simulações com interação de fluido e estrutura, transientes, usando modelo não-newtoniano para o sangue, e modelo de turbulência k- ω SST para os casos da veia jugular interna sem presença do cateter, e com e sem vazão no cateter venoso central inserido. Os resultados mostraram alta correlação ($r = 0,996$) entre regiões de altas tensões de cisalhamento e regiões de incidência de trombos encontrados na literatura, no caso com vazão no cateter. O cateter venoso central alterou a hemodinâmica na veia criando regiões de recirculação e baixa velocidade, além de tensões de cisalhamento não fisiológicas (>100 Pa) capazes de ativar plaquetas e aumentar a agregação plaquetária. Além disso, os resultados possibilitaram melhorar a compreensão de como as alterações hemodinâmicas causadas pela inserção do cateter influenciam no processo de formação e crescimento de trombos.

Palavras-Chave: Cateter venoso central, CFD, VFI-Ultrassom, Interações fluido estrutura, Formação de trombo, Bioengenharia, Hemodiálise.

ABSTRACT

The use of a central venous catheter for prolonged periods leads to thrombus generation that can cause several complications, such as thrombosis at the vascular access site, emboli, deep venous thrombosis, and possible development of cardiac ischemia. Several factors contribute to thrombus generation, but they are not fully understood yet, in the literature. This thesis aimed to evaluate the process of thrombus formation in a central venous catheter caused by the hemodynamic influence of the catheter, using numerical simulation of the flow. In order to experimentally validate this numerical model, a new fabrication protocol of patient-specific experimental models of blood vessels was developed. Which is capable of manufacture models that simultaneously have a defined wall thickness and high geometric complexity. Using this experimental model, a new approach for *in vitro* validation of computational fluid dynamics simulations was presented, which consisted of using a state-of-the-art framework for flow measurement using ultrasound techniques. Simulations were performed with fluid-structure interaction, transients flow, using a non-Newtonian model for blood, and a $k-\omega$ SST turbulence model for cases of the internal jugular vein without the presence of the catheter, and with and without flow in the inserted catheter. The results showed a high correlation ($r = 0.996$) between regions of high wall shear stresses and regions of incidence of thrombus found in the literature. The central venous catheter changed the hemodynamics in the vein creating zones of recirculation at low flow rate, in addition to non-physiological shear stresses (>100 Pa) capable of activating platelets and increasing platelet aggregation. Moreover, the results give some insights of how the hemodynamic changes caused by the catheter insertion influence the process of thrombus formation and growth.

Keywords: Central venous catheter, CFD, VFI-Ultrasound, Fluid structure interactions, Thrombus generation, Bioengineering, Hemodialysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-1 Principais formas de acesso vascular para pacientes com doença renal crônica:	16
FIGURA 2-1 Estrutura básica de uma veia.	20
FIGURA 2-2 Megacariócito e plaquetas.	22
FIGURA 2-8 Diferentes tipos de cateter venoso central para diálise.....	26
FIGURA 2-9 Resumo esquemático das vias de coagulação na presença do cateter.	28
FIGURA 2-10 Esquema da formação de trombo em alta tensão de cisalhamento:	32
FIGURA 2-3 Exemplo de medição de escoamento: espectrograma Doppler pulsado... ..	36
FIGURA 2-4 Imagem Doppler colorido de um modelo de bifurcação carotídea, mostrando a velocidade de fluxo em relação ao transdutor que nesta imagem estaria verticalmente acima da carótida. Como tal, o fluido no ramo superior estaria se movendo em direção ao transdutor, por isso em vermelho. No ramo inferior, o sangue estaria se afastando do transdutor, em azul.	37
FIGURA 2-5 A correspondência de blocos pode ser usada para rastrear o movimento da mancha. Para cada pixel de interesse na imagem mancha, de tamanho $k \times k$ no quadro t é correspondida no próximo quadro ($t + \Delta t$). A nova localização desta região corresponde então ao deslocamento dos padrões de manchas e, conseqüentemente, à velocidade.....	38
FIGURA 2-6 Estimativa de escoamento vetorial Doppler de múltiplos ângulos:	40
FIGURA 2-7 Tipos de formações de onda de ultrassom.	41
FIGURA 2-11 Resultados da simulação CFD com cateter comum (esquerda), e com o cateter modificado (direita).	44
FIGURA 2-12 Os resultados de CFD e PIV da velocidade e da tensão do plano normal (A) e transversal (B) na ponta de três modelos de cateter (Corte em linha reta, ângulo de corte e corte em linha reta com uma entrada lateral).	45
FIGURA 2-13 Linhas de corrente no interior da veia com a presença do CVC com orifícios desobstruídos (esquerda), e com orifícios obstruídos por trombos (direita). Nas laterais são apresentadas vistas aproximadas dos orifícios venosos (V) e arteriais (A).....	46

FIGURA 2-14 Comparação do parâmetro hemodinâmico nas seções transversais indicadas com a taxa de incidência de trombose; (LNH: Helicidade local normalizada).	47
FIGURA 2-15 Seis seções (S1 – S6) no modelo de veia central (esquerda) e os valores da média temporal da tensão de cisalhamento na parede (TAWSS), índice de oscilação da tensão (OSI), tempo de residência relativo (RRT) e tensão de cisalhamento na parede transversa e normalizada (transWSS) em cada seção comparados com a taxa de incidência de trombose.....	48
FIGURA 3-1 Esquema do método de fabricação do modelo experimental com geometria específica de paciente.	53
FIGURA 3-2 Exemplo do processo de segmentação no <i>InVesalius</i> , a superfície gerada no programa ainda precisa de edições e remoções de regiões indesejadas.	54
FIGURA 3-3 Superfície do diâmetro externo da VJI editada com <i>Autodesk Meshmixer</i>	55
FIGURA 3-4 Geometria da VJI e Lúmen usado na simulação numérica ANSYS 19. ...	56
FIGURA 3-5 Geometria do modelo da VJI e locais de medição para verificação do modelo experimental:	57
FIGURA 3-6 Desenho geométrico do molde:	58
FIGURA 3-7 Layout da bancada experimental com modelo experimental da VJI (1), caixa (2), sonda de ultrassom (3), reservatório de fluido (4), plataforma de altura ajustável (5) para controlar a pressão de saída e bombas de engrenagens programáveis (6 e 7) para vazão de entrada.	62
FIGURA 3-8 Vista lateral da caixa montada com modelo experimental e com sonda posicionada para medições de ultrassom.....	63
FIGURA 3-9 a) Demonstração da montagem com inserção do CVC por fora do modelo experimental da VJI. b) Equipamento de medição por ultrassom utilizado, SonixTouch é um equipamento clínico adaptado para fins de pesquisa com possibilidade de obter os sinais crus medido pelos transdutores usando o sistema de aquisição SonixDAQ (seta).	64
FIGURA 3-10 Vista de corte do CVC Hemo-cath (11,5 Fr) com um lúmen venoso com três orifícios laterais de saída (1, 2, 3) e um segundo lúmen arterial com quatro orifícios laterais de entrada (4, 5, 6, 7).	65

FIGURA 3-11 Posições dos planos de medição: Plano 1-Vista vertical da VJI direita; Plano 2-Vista vertical da VJI esquerda próxima à região de junção; Plano 3-Vista horizontal da VJI direita próximo à região de junção; Plano 4-Vista inclinada (45°) da região de junção; Plano 5-Vista vertical próximo à saída da veia cava superior.	66
FIGURA 3-12 Malha gerada para geometria venosa com cateter, imagem ampliada da entrada da VJI direita, e detalhe da malha na região dos orifícios arteriais.	70
FIGURA 4-1 Modelo experimental da VJI final montado na bancada experimental: ...	81
FIGURA 4-2 Comparação geométrica detalhada entre o modelo experimental e o modelo 3D da VJI.....	82
FIGURA 4-3 Imagens de ultrassom do modelo experimental sob três diferentes pressões de saída (-300, 0 e 300 kPa). Cada par de imagens mostra a vista de seção transversal do modelo sem fluxo (esquerda) e com fluxo (direita). A área medida na vista em corte transversal é mostrada em cada imagem.	84
FIGURA 4-4 Imagens de Doppler colorido medidas na região da veia cava superior para pressões de saída de -300 Pa (a), 0 Pa (b) e 300 Pa (c). Em todos os casos, foi usado o mesmo fluxo de entrada (15ml/s em ambas as entradas).	85
FIGURA 4-5 Movimento da parede do modelo experimental VJI sob diferentes pressões transmuralis:	86
FIGURA 4-6 Comparação da velocidade bidimensional adquirida pelo ultrassom VFI (esquerda) e CFD (direita) em cinco planos (linhas), sem CVC (duas primeiras colunas) e com CVC (duas últimas colunas), para as condições de contorno da sístole. As direções são exibidas por setas e a amplitude por cor.	88
FIGURA 4-7 Comparação da velocidade bidimensional adquirida pelo ultrassom VFI (esquerda) e CFD (direita) em cinco planos (linhas), sem CVC (duas primeiras colunas) e com CVC (duas últimas colunas), para as condições de contorno da diástole. As direções são exibidas por setas e a amplitude por cor.	89
FIGURA 4-8 Vista frontal e lateral das linhas de corrente tridimensionais do campo de velocidade do escoamento simulado nos instantes de tempo da diástole (primeira linha) e sístole (segunda linha) do ciclo cardíaco, nos casos sem CVC (primeira coluna), sem vazão no CVC (segunda coluna), e com vazão no CVC (terceira coluna).	96

FIGURA 4-9 Renderização volumétrica das médias temporais da velocidade de um ciclo cardíaco para os casos sem cateter (a), sem vazão no cateter (b), e com vazão no cateter (c).	97
FIGURA 4-10 Renderização volumétrica das médias temporais da velocidade de um ciclo cardíaco para o caso com vazão no cateter, focado nas velocidades do interior do cateter.....	98
FIGURA 4-11 Linhas de corrente bidimensionais da Vmt no plano de corte transversal do CVC para o caso com vazão. * indicam regiões de formação de vórtices.	99
FIGURA 4-12 Representação vetorial da Vmt no plano de corte transversal do CVC para o caso com vazão. As velocidades têm sua direção indicada pela seta e sua amplitude pela cor. Os números indicam a posição de cada orifício do CVC, conforme especificado.....	100
FIGURA 4-13 Contornos dos deslocamentos estruturais da veia no instante de sístole.	102
FIGURA 4-14 Vista frontal (a, b & c) e traseira (d, e & f) dos contornos das WSSmt na parede da veia para os casos sem CVC(primeira coluna), sem vazão no CVC (segunda coluna), e com vazão no CVC (terceira coluna).	104
FIGURA 4-15 Distribuição da tensão de cisalhamento da parede na parede externa (a & c) e interna (b & d) do CVC para os casos com (a & b) e sem (c & d) vazão no CVC.....	107
FIGURA 4-16 Renderização volumétrica do PLI para o caso com vazão no CVC.....	111
FIGURA 4-17 Renderização volumétrica da taxa de deformação nos casos sem CVC (a), sem vazão (b) e com vazão (c) no CVC.....	111

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 3-1 Resumo das condições de contorno usadas nos experimentos e simulações CFD-FSI de validação.	65
Tabela 3-2 Distribuição das constantes do modelo k- ω SST (LUCAS, 2013).....	74
Tabela 3-3 Parâmetros para modelo de C-Y (SHIBESHI; COLLINS, 2005).....	74
Tabela 4-1 Tabela comparativa detalhada entre os dados medidos por ultrassom (VFI) e calculados por CFD, para cada plano. , <i>VMAX</i> : velocidade máxima em m/s; , <i>VMD</i> : velocidade média em m/s; <i>ISAm</i> : mediana do índice de similaridade angular; <i>ISMmd</i> : mediana do índice de similaridade de magnitude; <i>ISmd</i> : mediana do índice de similaridade; R^2 : coeficiente de determinação; EMP: erro médio percentual; MAPE: erro médio percentual absoluto; RMSE: erro quadrático médio; STD: desvio padrão; e #PONTOS: número de pontos associados usados na comparação.	94
GRÁFICO 3-1 Condições de contorno para a veia no escoamento transiente. Esquerda: Perfil das curvas de velocidade de entrada nas veias jugulares internas direita e esquerda. Direita: Perfil da pressão de saída no átrio direito. S corresponde à sístole, D corresponde à diástole, A corresponde à contração do átrio e V representa a curva de transição do sobre enchimento do átrio contra a válvula tricúspide.	76
GRÁFICO 4-1 Histogramas exibindo a probabilidade relativa do índice de similaridade (IS), índice de similaridade de magnitude (ISM) e índice de similaridade angular (ISA), sobre pontos de dados associados ponto a ponto dos cinco planos; para cada um dos casos: Condições de contorno de sístole sem CVC (a), sístole com CVC (b), diástole sem CVC (c), e diástole com CVC (d). As linhas tracejadas mostram a mediana do índice de similaridade (ISmd).	91
GRÁFICO 4-2 Gráficos de velocidade medida versus velocidade derivada do CFD, em todos os pontos associados, em condições de contorno de sístole sem CVC (a), sístole com CVC (b), diástole sem CVC (c), e diástole com CVC (d). Sombra delimitada por um desvio padrão. O erro médio percentual (EMP), o erro médio	

percentual absoluto (EMPA), o coeficiente de determinação (R^2) e o erro quadrático médio (RMSE) entre os valores medidos e calculados são indicados para cada caso.....	92
GRÁFICO 4-3 Deslocamento máximo (esquerda) e médio (direita) da parede da veia na simulação FSI de cada caso.....	101
GRÁFICO 4-4 Diagrama de caixa das médias temporais das tensões de cisalhamento na parede da veia, em três diferentes casos, separados em três principais regiões: Veia jugular interna (preto), Junção (azul) e Veia cava superior (vermelho). Os limites dos fios abrangem $2,7 \sigma$ (99,3% dos dados).	103
GRÁFICO 4-5 WSS_{mt} nas paredes internas e externas do CVC ao longo do comprimento do cateter, para o caso sem vazão no CVC. Números indicam posição dos respectivos orifícios do CVC.....	106
GRÁFICO 4-6 WSS_{mt} nas paredes internas e externas do CVC ao longo do comprimento do cateter, para o caso com vazão no CVC, com tensões de cisalhamento maiores. Números indicam posição dos respectivos orifícios do CVC.	107
GRÁFICO 4-7 Valores de PLI medidos nas saídas da veia e do CVC para os casos sem CVC, sem vazão e com vazão no CVC.....	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Letras Latinas

a	expoente de Yasuda
C	Número de Courant
c_0	Velocidade do som [m/s]
CFD	Dinâmica de fluidos computacional
CVC	Cateter venoso central
C-Y	Carreau-Yassuda
DEMEC	Departamento de Engenharia Mecânica
DRC	Doença renal crônica
EMP	Erro percentual médio
EMPA	Erro percentual médio absoluto
f_0	Frequência central da onda de ultrassom [Hz]
FSI	Interações de fluido estrutura
FT	Fator tecidual
IS	Índice de similaridade
ISA	Índice de similaridade angular
ISM	Índice de similaridade de magnitudes
n	Índice Power law
PLA	Poliácido láctico
PLI	Índice de lise de plaquetas
PRF	Frequência de repetição de pulsos
PVA	Álcool polivinílico cryogel
r	Coefficiente de Correlação de Pearson

RANS	<i>Reynolds-averaged Navier–Stokes equation</i>
RMSE	Raiz do erro quadrático médio
R ²	Coefficiente de determinação
SST	<i>Shear Stress Transport</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VFI	<i>Vector Flow Imaging</i>
VJI	Veia jugular interna
V_m	Velocidade média [m/s]
V_{mt}	Média temporal da velocidade de um ciclo cardíaco
vWf	Fator de Von Willebrand
WSS_{mt}	Média temporal das tensões de cisalhamento na parede
3D	Tridimensional

Letras Gregas

γ	Deformação elástica [m]
$\dot{\gamma}$	Taxa de deformação [s ⁻¹]
η	Viscosidade aparente [Pa·s]
θ	Ângulo [graus]
λ	Constante de tempo [adimensional]
μ	Viscosidade dinâmica [Pa·s]
π	Número de <i>pi</i> ($\approx 3,1415$) [adimensional]
ρ	Densidade [kg/m ³]
σ	Tensão total [Pa]
τ	Tensão de cisalhamento [Pa]
ϕ	Fase da onda

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
RESUMO.....	14
ABSTRACT	15
1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Justificativa	18
1.2 Objetivos.....	19
1.2.1 Objetivo geral	19
1.2.2 Objetivos específicos.....	19
2 FUNDAMENTOS.....	20
2.1 Anatomia e fisiologia das veias.....	20
2.2 Hematologia e reologia do sangue.....	21
2.2.1 Eritrócitos	21
2.2.2 Plaquetas.....	22
2.2.3 Viscosidade do sangue	23
2.3 Cateter venoso central.....	25
2.4 Mecanismo de coagulação com a presença do cateter venoso central.....	27
2.4.1 Influência do escoamento venoso na formação do trombo	29
2.4.2 Formação e modelagem do trombo à altas taxas de deformação	31
2.5 Modelo de potencial trombogênico	33

2.6	Medição de escoamento por ultrassom	35
2.6.1	Próxima geração de estimativa de escoamento por ultrassom	37
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	43
3.1	Simulação numérica das alterações do escoamento venoso causadas pelo cateter venoso central	43
3.2	Validação experimental de simulações CFD hemodinâmicas	49
4	METODOLOGIA.....	51
4.1	Desenvolvimento da veia experimental	52
4.1.1	Obtenção da geometria da veia jugular interna	53
4.1.2	Projeto do modelo 3D da veia jugular interna.....	56
4.1.3	Projeto e fabricação do molde de bloco único.....	57
4.1.4	Moldagem do PVA.....	59
4.1.5	Remoção do modelo experimental do molde	60
4.1.6	Experimento de verificação do modelo experimental da veia.....	60
4.2	Validação experimental do modelo CFD-FSI da veia jugular interna.....	61
4.2.1	Bancada experimental.....	62
4.2.2	Medições de ultrassom	63
4.2.3	Experimentos de validação.....	65
4.2.4	Simulação numérica	66
4.2.5	Abordagem de validação	68
4.3	Simulações CFD-FSI de análise influência da inserção do cateter venoso central no escoamento	69
4.3.1	Malha.....	69
4.3.2	Condições de contorno e ferramenta de simulação	71
4.3.3	Potencial de formação de trombo	78
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	81
5.1	Fabricação do modelo experimental da veia jugular interna.....	81

5.1.1	O protocolo de fabricação pode produzir um modelo experimental específico do paciente de espessura fina.....	81
5.1.2	O modelo experimental com parede fina é capaz de simular o comportamento da veia sob a variação da pressão transmural	84
5.1.3	O modelo experimental pode ser usado em experimentos de escoamento que consideram as interações fluido-estrutura	86
5.2	Validação experimental do modelo numérico de CFD-FSI.....	87
5.2.1	Comparação qualitativa dos campos de velocidade	87
5.2.2	Comparação quantitativa dos campos de velocidade	90
5.3	Simulações CFD-FSI de análise influência da inserção do cateter venoso central no escoamento	95
5.3.1	Visão geral dos campos de velocidade	95
5.3.2	Visão geral da distensão estrutural da parede veia	101
5.3.3	Correlação entre regiões de alta tensão de cisalhamento na parede da veia e ocorrência de trombos	102
5.3.4	Relevância das altas tensões de cisalhamento no cateter venoso central em relação as demais regiões	106
5.3.5	Potencial trombogênico em altas tensões e PLI	109
6	CONCLUSÕES.....	113
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

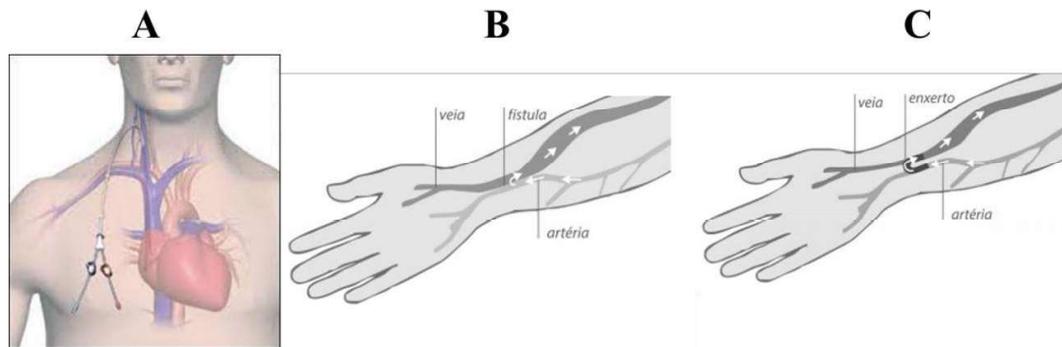
1 INTRODUÇÃO

Cateter venoso central, fistula arteriovenosa e enxerto arteriovenoso são principais formas de acesso vascular para pacientes com doença renal crônica. O cateter venoso central é uma estrutura tubular que é inserida nas veias centrais do tórax através da veia jugular interna (VJI), subclávia ou femoral (MISANOVIC *et al.*, 2015). Embora a fístula arteriovenosa e o enxerto arteriovenoso tenham preferências para o acesso vascular, o cateter venoso central fornece uma alternativa importante para pacientes em hemodiálise que têm uma condição vascular ruim, ou que estão aguardando a maturação de um acesso alternativo (MISANOVIC *et al.*, 2015; PENG *et al.*, 2017).

FIGURA 1-1 Principais formas de acesso vascular para pacientes com doença renal crônica:

A-Cateter venoso central, B-Fístula arteriovenosa e C-Enxerto arteriovenoso.

Fonte: <http://enfermagem-a-arte-de-cuidar.blogspot.com/2016/04/implantacao-e-manutencao-do-cateter.html?m=1>



O percentual estimado de pacientes em hemodiálise com acesso por cateter venoso central tem aumentado ao longo dos últimos anos, alcançando 20,5% no Brasil em 2016 (curta permanência: aproximadamente 9,4% e longa permanência: 11,2%; SESSO *et al.*, 2017), isso porque o cateter venoso central tem vantagens sobre os acessos arteriovenosos, incluindo a relativa facilidade de inserção, remoção, substituição e o acesso imediato à circulação (LUCAS, 2013). Os cateteres inseridos percutaneamente numa veia central não deveriam exceder duas semanas no interior da veia (LUCAS; TESSAROLO; VENIERO; *et al.*, 2014; MCGEE; GOULD, 2003; ZENG; ZHAO, 2011). Entretanto, na prática clínica, permanece por um período maior que dois meses no interior da veia dos pacientes. Geralmente, esta prática é adotada devido às necessidades terapêuticas associadas a morbidades como diabetes, hipertensão, patologias imunológicas e neurológicas, os quais fazem com que os cateteres centrais se

tornem o único acesso sanguíneo durante todo o período de tratamento e internação (LUCAS, 2013).

O uso de cateter venoso central é acompanhado por uma maior incidência de infecção e trombose em comparação com outros meios de acesso vascular, como enxertos ou fístulas. Segundo estudos, os eventos adversos de causas mecânicas ocorrem em 5 a 19% dos pacientes em uso de cateter venoso central, os eventos adversos infecciosos em 5 a 26% e a trombose em 2 a 26% (FRANCESCHI; CUNHA, 2010). Outro estudo quantificou que 53,3% das disfunções relacionadas ao cateter venoso central em seus pacientes foram causadas em consequência da formação de trombos (PENG *et al.*, 2017).

A trombose relacionada ao cateter é uma complicação grave que prejudica a capacidade do lúmen venoso central de se manter desobstruído, o desempenho do cateter e pode resultar na disfunção do cateter. Além disso, o desprendimento do trombo pode resultar em embolia pulmonar, em que a maioria das mortes associadas ocorre em questão de horas (LEUNG *et al.*, 2015; PENG *et al.*, 2017). Os fatores de risco para trombose relacionada ao cateter venoso central incluem a localização do cateter, tempo permanência do cateter, o grau de dano das células endoteliais, profundidade da lesão vascular, hipercoagulabilidade, diâmetro do cateter, cateterismo repetido, diabetes, idade superior a 65 anos, hipoalbuminemia, nível elevado de lipoproteína, sexo feminino, alterações nos genes que regulam a cascata de coagulação e hiperhomocisteinemia (LEUNG *et al.*, 2015; MCGEE; GOULD, 2003; PENG *et al.*, 2017). Entretanto, muitos resultados são inconsistentes ou conflitantes quanto à associação entre os fatores de risco e trombose relacionada ao cateter venoso central.

De fato, até o momento, o mecanismo definitivo e os fatores de risco responsáveis pela iniciação e progressão da trombose relacionada ao cateter venoso central são pouco conhecidos, portanto ainda não existe uma maneira eficaz de reduzir o risco de trombose. Apesar disso, é bem aceito que a hemodinâmica desempenha um papel importante no início e na progressão da trombose em sistemas cardiovasculares (LIN *et al.*, 2003; LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014; MAREELS *et al.*, 2007; PARK *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2017).

O acesso vascular provoca alterações hemodinâmicas, causando padrões anormais de tensões de cisalhamento no local (LIN *et al.*, 2003; LUCAS; TESSAROLO; VENIERO; *et al.*, 2014; MAREELS *et al.*, 2007; PARK *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2017). Por exemplo, a nova tensão de cisalhamento na parede pode danificar a camada endotelial da parede do vaso sanguíneo e levar à hiperplasia da íntima (aumento do tamanho da túnica íntima), estenose e, por fim, à trombose. Além disso, a vazão utilizada no cateter pode gerar mais ou menos tensões de cisalhamento que influenciarão no processo de formação de trombo.

A dinâmica dos fluidos computacional permite a investigação de fatores hemodinâmicos como velocidade, pressão e tensão de cisalhamento para avaliar a aceleração, modulação e progressão da formação do trombo (HOSSEINZADEGAN; TAFTI, 2017; WU, Wei-Tao Tao *et al.*, 2017). Estudos numéricos avaliaram o escoamento sanguíneo nas veias jugulares quando na presença de cateteres venosos de hemodiálise e na saída do cateter (LIN *et al.*, 2003; LUCAS; TESSAROLO; VENIERO; *et al.*, 2014; MAREELS *et al.*, 2007; PARK *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2017). Entretanto, muitas informações ainda podem ser extraídas com o estudo da hemodinâmica envolvida nesse processo, e com avanços na metodologia numérica utilizada.

1.1 Justificativa

Com o objetivo de avaliar o que provoca a formação de trombo após a inserção do cateter venoso central na veia, será comparado o ambiente hemodinâmico nas veias centrais antes e após a inserção do cateter venoso central, simulados numericamente utilizando um modelo específico de uma veia com cateter venoso central baseado em imagens de angiografia por tomografia computadorizada. Além de validar o modelo numérico para fornecer maior confiabilidade aos resultados obtidos. Estudos sobre a hemodinâmica local dos cateteres podem fornecer informações sobre como os cateteres podem ser otimizados para reduzir a tensão de cisalhamento e zonas de estagnação, levando assim a cateteres possivelmente menos trombogênicos.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar numericamente quais mecanismos fluidos dinâmicos influenciam no processo de formação de trombos em veias com cateter venoso central, com validação experimental desse modelo numérico. A originalidade do trabalho consiste na utilização de simulações com interação fluido estrutura para avaliar o escoamento no interior da veia jugular interna com o cateter venoso central, usando geometria real, específica de paciente, da veia jugular interna.

1.2.2 Objetivos específicos

- Simular numericamente, utilizando dinâmica de fluidos computacional e interações de fluido estrutura, o escoamento venoso turbulento não newtoniano com e sem presença de cateter.
- Projetar, construir e avaliar modelo tridimensional de veia jugular interna com material flexível, e geometria complexa similar ao real retirado de tomografia computadorizada, a ser utilizada na bancada de testes experimentais.
- Realizar experimento em bancada e validar campo de velocidade do modelo numérico utilizado.
- Desenvolver e utilizar método Euleriano para estimativa do potencial trombogênico do escoamento.

2 FUNDAMENTOS

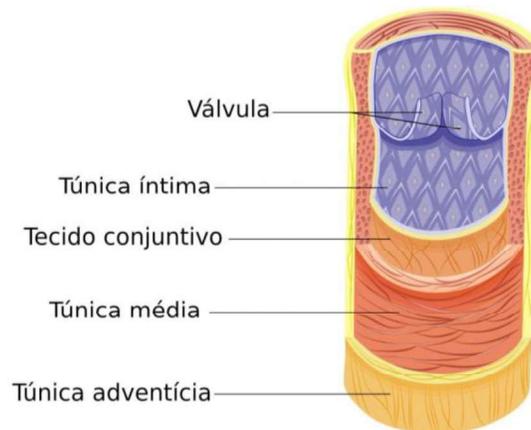
2.1 Anatomia e fisiologia das veias

A parede das veias é formada basicamente por três camadas (FIGURA 2-1):

- Túnica íntima: é a camada interna e possui uma constituição mais delgada, composta por células planas sobre uma membrana basal fina de tecido conjuntivo;
- Túnica média: é a camada mais resistente é formada por tecidos elástico e muscular;
- Túnica adventícia: é a camada mais externa é formada por uma fina camada de tecido conjuntivo laxo e flexível, que nutrem as outras duas túnicas e fixam as veias aos tecidos que as rodeiam.

FIGURA 2-1 Estrutura básica de uma veia.

Fonte: Wikipedia, Kelvinsong,2013.



Outro aspecto da anatomia das veias é a existência das válvulas venosas, que agem unidirecionalmente para evitar o contrafluxo causado pela gravidade. Estas válvulas unidirecionais são constituídas de músculo esfíncter ou de duas ou três dobras membranosas, além de uma fina camada externa de colágeno, que auxilia na manutenção da pressão sanguínea e na prevenção de um acúmulo de sangue (FUNG, 2013).

Por sofrerem uma pressão menor do que a sofrida pelas artérias, as veias possuem as paredes mais delgadas. Isso aumenta sua capacidade de se contrair e expandir permitindo que as veias armazenem sangue e disponibilizem-no quando necessário.

Em algumas regiões a pressão transmural (diferença entre pressão interna e externa) agindo sobre a veia gera situações únicas de escoamento sanguíneo. Quando a pressão transmural é positiva a veia estará aberta, quando ela é negativa além do limite crítico de flambagem a veia irá colabar. Em uma terceira possibilidade a pressão pode ser positiva na entrada, porém negativa na saída e excedendo o limite crítico de flambagem. Nesse caso, a parte final da saída irá colabar e interromper o fluxo, a queda de pressão se tornará zero fazendo com que todo o interior tenha pressão igual à pressão na entrada, causando novamente a abertura da veia e iniciando o escoamento, mas quando o escoamento iniciar a pressão irá cair novamente, possivelmente fechando a saída, o que poderá levar ao fenômeno dinâmico de *flutter*, ou a redução da área transversal da veia, chamada de vaso constrição (FUNG, 2013).

2.2 Hematologia e reologia do sangue

O sangue representa entre 6 a 8% do peso total do indivíduo, sendo que a maior parte das pessoas tem entre 4,5 a 6,0 L de sangue (FALLIS, 2013). A massa específica é ligeiramente maior do que a da água, sendo aproximadamente 1060 kg/m^3 , além de que essa pode também variar com a concentração de glóbulos vermelhos.

O sangue consiste em 45% em massa de elementos na sua formação: como glóbulos vermelhos ou eritrócitos, glóbulos brancos ou leucócitos, e plaquetas suspensos no plasma (cerca de 60% do volume do sangue). O plasma é um líquido transparente, de cor âmbar, em que os componentes celulares do sangue estão suspensos, além disso, ele ainda contém proteínas, eletrólitos, hormônios e nutrientes (FALLIS, 2013).

2.2.1 Eritrócitos

Os eritrócitos, conhecidos também como hemácias, transportam a hemoglobina que, por sua vez, leva oxigênio do pulmão para os tecidos. Outra função dos eritrócitos é catalisar a reação reversível entre dióxido de carbono e água para formar ácido carbônico. Isso possibilita o transporte de grandes quantidades de dióxido de carbono no

sangue na forma de íon bicarbonato, que é convertido em dióxido de carbono nos pulmões.

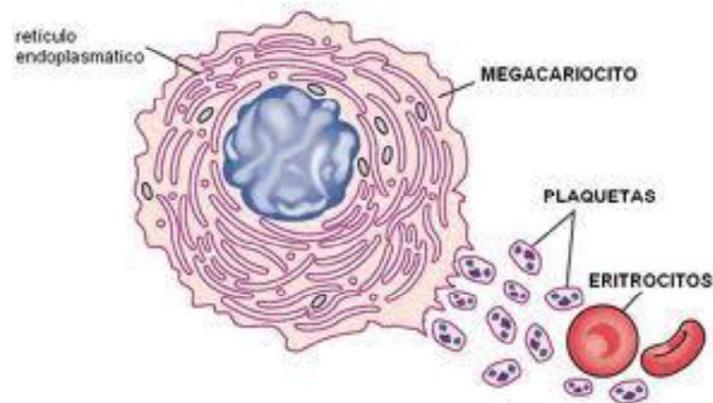
Quanto às dimensões, os eritrócitos são discos bicôncavos com diâmetro médio de 7,8 μm e espessura de 2,5 μm em sua área mais espessa e de 1 μm ou menos no centro (FALLIS, 2013). Sua extensa área superficial facilita a difusão entre o citoplasma do eritrócito e o plasma em volta. A forma dos eritrócitos pode variar bastante conforme as células sejam comprimidas ao passarem pelos capilares. O formato bicôncavo e a elasticidade característica da célula permitem a associação e dissociação de pilhas (denominadas *rouleaux*) de eritrócitos; que passam incólumes pelos diâmetros diminutos dos capilares.

2.2.2 Plaquetas

As plaquetas são corpúsculos anucleados, procedentes dos megacariócitos – células gigantes da medula óssea, como podem ser observadas na FIGURA 2-2. As plaquetas estimulam coagulação do sangue e ajudam na reparação dos vasos sanguíneos, permanecendo no sangue entre 10 e 12 dias.

FIGURA 2-2 Megacariócito e plaquetas.

Fonte: <http://ddcnovasperspectivas.blogspot.com/2013/01/volumeplaquetario-medio-as-plaquetas.html>



Ao agruparem-se no local lesionado, as plaquetas formam um tampão temporário que reduz a velocidade da perda sanguínea durante a coagulação, processo chamado de hemóstase. O processo de coagulação será mais bem detalhado na seção 2.4.

2.2.3 Viscosidade do sangue

O sangue é um fluido não newtoniano com viscosidade que varia com a intensidade de deformação aplicada, e com a duração da deformação (VERSTEEG; MALALASEKERA, 2007; ZENG; ZHAO, 2011). Dessa forma, a viscosidade do sangue não é constante ao longo do escoamento.

Existem diversas equações constitutivas para modelar os fluidos não-newtonianos (BOYD; BUICK; GREEN, 2007; SHIBESHI; COLLINS, 2005; SRIVASTAVA; SAXENA, 1995; ZENG; ZHAO, 2011). Muitas dessas expressões são determinadas empiricamente, de acordo com o comportamento do fluido num escoamento submetido à determinada tensão de cisalhamento, o que torna essas relações limitadas aos experimentos realizados, e extrapolações devem ser feitas com cautela.

O modelo de Carreau-Yasuda (C-Y) é mais robusto que o *Power law*, já que modela também valores muito baixos e muito altos de taxa de deformação. Isso é possível por meio da utilização de dois parâmetros, η_0 e η_∞ , que limitamos valores da viscosidade. O modelo de Carreau-Yasuda é descrito pela Equação (2-1):

$$\frac{\eta - \eta_\infty}{\eta_0 - \eta_\infty} = \left[1 + (\lambda \dot{\gamma}_{xy})^a \right]^{\frac{n-1}{a}} \quad (2-1)$$

Em que n e λ são parâmetros de ajuste da curva, e η é a viscosidade aparente. Para o caso de $n = 1$ ou $\lambda = 0$, tem-se o comportamento de um fluido newtoniano. O parâmetro a lida com a transição entre η_0 e a região de *Power law* (BOYD; BUICK; GREEN, 2007).

Um estudo que vale a pena destacar, foi realizado por SOULIS et al. (2008) em que se testou as limitações dos vários modelos de viscosidade não-newtoniana, no qual são importantes para a avaliação da tensão de cisalhamento e do gradiente de tensão de cisalhamento. Simulou-se a geometria intravascular da coronária esquerda com o cateter de ultrassom intracoronário. A velocidade foi assumida como uniforme, num escoamento em repouso de 0,17 m/s, moderado de 0,34 m/s e no exercício 0,68 m/s. encontrou-se que, os modelos *Power law*, Casson e C-Y tiveram comparável

viscosidade molecular, tensão e gradiente de tensão de cisalhamento. A distribuição da tensão de cisalhamento mostrou-se constante nos vários modelos.

Foi encontrada alta viscosidade molecular e baixa tensão de cisalhamento e gradiente de tensão de cisalhamento na bifurcação principal da artéria coronária esquerda. Quando comparado ao modelo newtoniano, este apresentou boa aproximação para médias e altas taxas de deformação. No entanto, a aplicação de um modelo não-newtoniano foi essencial para alcançar resultados aceitáveis e próximos ao real (SOULIS *et al.*, 2008). Sendo assim, o modelo não-newtoniano explicou melhor as variáveis hemodinâmicas do escoamento sanguíneo.

No que se refere à magnitude da viscosidade molecular na região de bifurcação principal, o modelo de *Power law* apresentou uma escala de 0,004 a 0,114 Pa·s, enquanto C-Y obteve uma faixa de 0,003 Pa·s a 0,006 Pa·s, que são valores mais próximos dos fisiológicos normais da viscosidade sanguínea. O modelo de *Power law* subestimou a área média da tensão de cisalhamento fisiológica e não foi suficiente para descrever as características do sangue (SOULIS *et al.*, 2008). Por outro lado, o modelo de C-Y definiu valores aproximados das características de viscosidade sanguínea e de tensão de cisalhamento fisiológica.

Outra característica importante da reologia do sangue é que, escoando em vasos de grande calibre e em velocidades relativamente altas, o sangue se comporta como um meio contínuo. Nesse caso, variações na velocidade do escoamento produzem alterações muito pequenas nas viscosidades (LIU *et al.*, 2011; ZENG; ZHAO, 2011).

O sangue exibe um comportamento de um fluido não-newtoniano devido ao grande número de componentes sanguíneos, principalmente os eritrócitos (BERNSDORF; WANG, 2009; LIU *et al.*, 2011; ZENG; ZHAO, 2011). As modificações do comportamento reológico do sangue também sugerem mudanças no processo de adesão de várias espécies de proteínas nas paredes dos vasos o qual pode induzir a formação de trombos. A viscosidade aparente varia com a concentração de células sanguíneas vermelhas e da sua distribuição espacial. Diante de uma baixa taxa de deformação ou tensão de cisalhamento a viscosidade aparente é alta, ao passo que a viscosidade aparente diminui com o aumento da deformação e aproxima a um valor mínimo sob alta

tensão de cisalhamento (BERNSDORF; WANG, 2009; LIU *et al.*, 2011; ZENG; ZHAO, 2011). O sangue que apresenta valores altos no hematócrito (proporção em volume de glóbulos vermelhos no sangue) exibe uma maior resistência interna quando comparado ao sangue com valores baixos no hematócrito (ZENG; ZHAO, 2011). Isso é atribuído principalmente a grande quantidade de hemácias flutuantes e a sua agregação em diferentes condições de escoamento sanguíneo. Logo, a medida da viscosidade está relacionada a uma taxa de deformação específica.

A uma baixa taxa de deformação, as células sanguíneas tendem a se agregar, levando a um aumento da resistência interna, devido ao aumento da viscosidade (PENG *et al.*, 2017; ZENG; ZHAO, 2011). Um distúrbio no escoamento também contribui para a modificação da viscosidade, uma vez que, ocorre maior transporte de massa e maior concentração celular de elementos, como por exemplo, na presença de vórtices, maior concentração de hemácias e plaquetas está concentrada nessa região, o que aumenta a viscosidade, e diminui a tensão de cisalhamento local. Dessa forma, as interações entre os componentes do sangue determinam o seu comportamento reológico.

2.3 Cateter venoso central

Os cateteres venosos centrais (CVC) são cateteres cuja ponta se localiza numa veia de grosso calibre. A inserção do cateter pode ser por punção de veia jugular, subclávia, axilar ou femoral. Este tipo de cateter tem por finalidade permitir uma terapia adequada em doentes que necessitem de intervenções terapêuticas complexas, e são geralmente utilizados em casos de emergência, unidade de cuidados intensivos, pós-operatório imediatos de cirurgias complexas e patologias que requerem medidas terapêuticas prolongadas, como a doença renal crônica (LUCAS, 2013). A posição ideal de localização do CVC para hemodiálise é considerada ao nível da junção da veia cava superior e o átrio direito (RUESCH; WALDER; TRAMÈR, 2002).

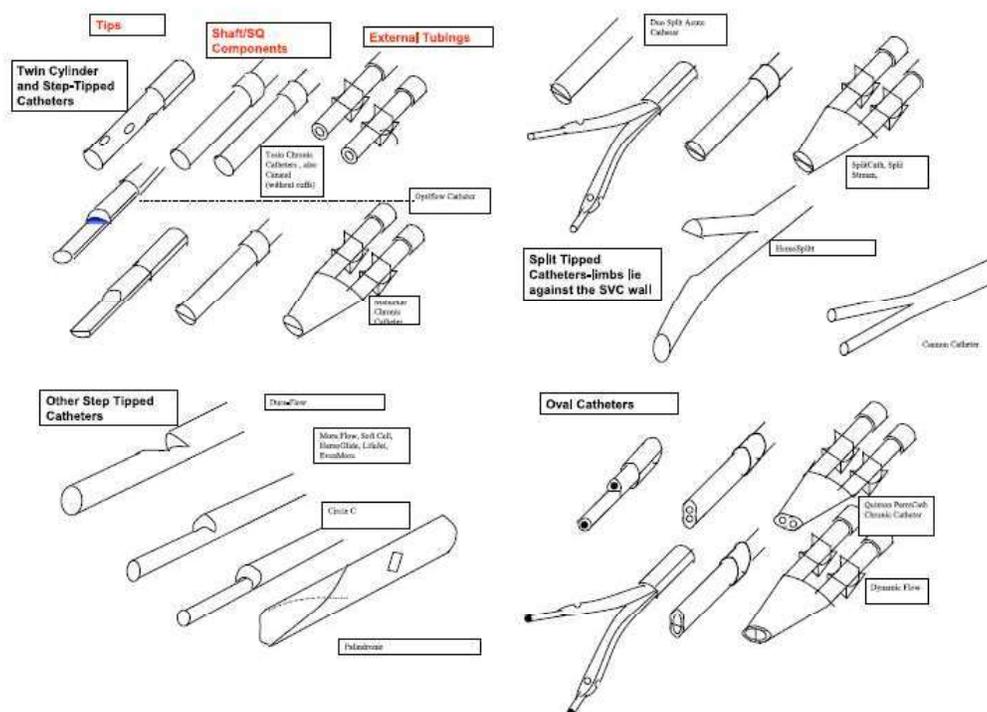
Os CVCs devem permitir alta vazão e pequena queda de pressão durante a hemodiálise, causar o mínimo de trauma a parede do vaso para evitar trombos, e possuir alguma resistência a oclusão pela bainha de fibrina. O seu material deve ser de boa biocompatibilidade, resistente a quebra, radiopaco e evitar a migração de bactérias. A FIGURA 2-3 mostra alguns dos diferentes modelos de cateter que podem ser

encontrados, cada um com sua vantagem e desvantagem de projeto, que dependem da aplicação.

A hemodiálise é um processo realizado em pacientes com doença renal crônica, comumente utilizando CVC, com o objetivo de remover líquidos e produtos residuais urêmicos do corpo, quando o rim não é capaz de fazê-lo. Em geral, a hemodiálise é realizada três vezes por semana, em sessões com duração média de três a quatro horas e em clínicas especializadas. Uma máquina de diálise e um acesso vascular (cateter ou fístula) são necessários para conectar o sistema vascular do paciente. É iniciada com o acesso da circulação sanguínea, permitindo que o sangue do paciente seja impulsionado por meio da via arterial até o interior de um filtro (dialisador) e retorne pela via venosa estabelecendo uma circulação extracorpórea contínua (BESARAB; PANDEY, 2011).

FIGURA 2-3 Diferentes tipos de cateter venoso central para diálise

Fonte: ASH, 2008.



A vazão média preconizada que circula no interior do CVC deve ser no mínimo 300 ml/min sendo possível para alguns cateteres, o alcance de valores de 500 ml/min (BESARAB; PANDEY, 2011). Valores menores de vazão podem favorecer a

recirculação e ineficiência na diálise. A pressão arterial média, no CVC, deve ser em torno de -250 ± 10 mmHg e a pressão venosa em torno de 250 ± 10 mmHg (BESARAB; PANDEY, 2011).

Valores que estão acima ou abaixo desses parâmetros podem estar associados a alguma disfunção do cateter venoso. A disfunção que ocorre devido a uma obstrução trombótica, pode ocorrer dentro de 24 horas após a inserção do cateter ou após um tempo de permanência prolongado (BESARAB; PANDEY, 2011). Na presença de trombos, a resistência interna ao escoamento aumenta e pode ocorrer um escoamento menor que 300 ml/min, e uma pressão arterial mais negativa que -250 mmHg (BESARAB; PANDEY, 2011). Deve-se estar atento a tentativas mecânicas de manipulação do cateter, a fim de melhorar o escoamento sanguíneo devido a uma disfunção no CVC, uma vez que, tal procedimento pode causar uma perturbação do sistema fibrinolítico e promover processos inflamatórios e ativação da cascata de coagulação (BESARAB; PANDEY, 2011).

2.4 Mecanismo de coagulação com a presença do cateter venoso central

O processo de coagulação se inicia com a adsorção de proteínas plasmáticas, como o fibrogênio, albumina, gama-globina e o fator de von Willebrand (vWf). Ao se aderirem ao cateter, as proteínas ativam as vias de coagulação intrínseca e extrínsecas e respostas inflamatórias. As proteínas podem se ligar à superfície do material através de interação eletrostática entre os domínios das proteínas e superfícies carregadas com cargas opostas, por ligação de hidrogênio ou por interações hidrofóbicas (CHEN *et al.*, 2008; WU *et al.*, 2008). A adesão de leucócitos e plaquetas ao cateter ocorre imediatamente após a adsorção de proteínas (CHEN, Hong *et al.*, 2008; GREENWALT *et al.*, 1992; WU, Yuguang *et al.*, 2008). A FIGURA 2-4 apresenta um resumo esquemático das vias de coagulação extrínseca e intrínseca em presença de biomaterial na corrente sanguínea.

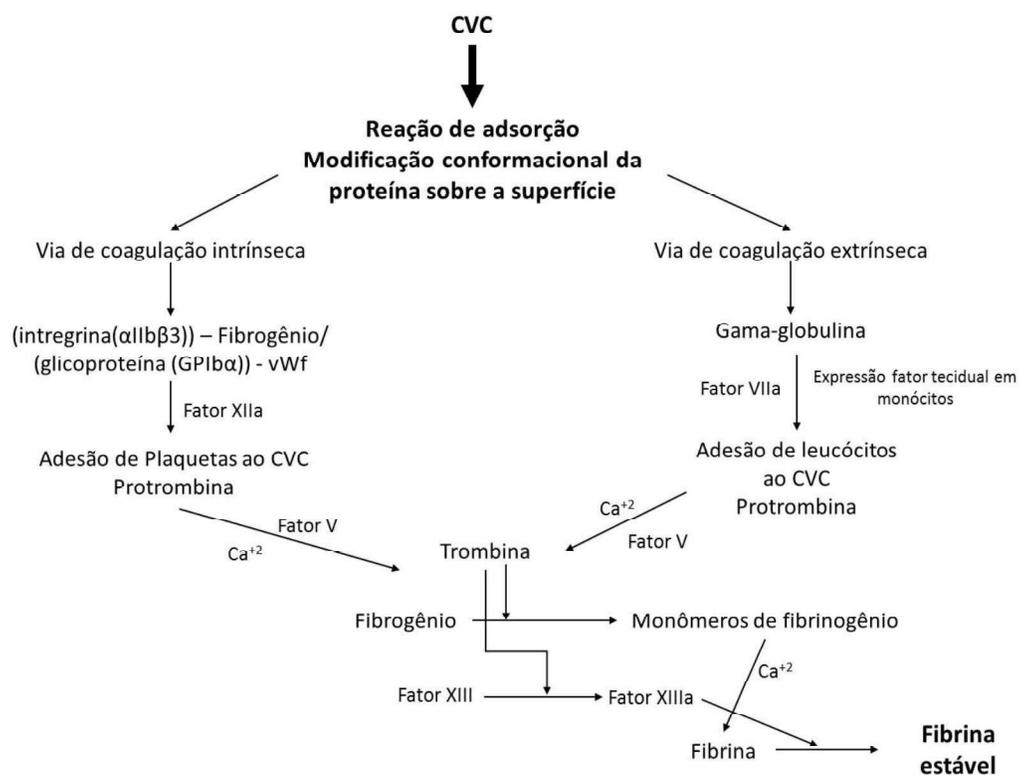
O fibrinogênio é a proteína com maior facilidade de adesão ao material, seguida de gama-globulina e albumina, bem como fatores de coagulação (CHEN *et al.*, 2008). O fibrinogênio se liga ao receptor contido nas membranas das plaquetas denominado integrina (XU; RUNT; SIEDLECKI, 2010) e pode dar início à via de coagulação

intrínseca. As gama-globulinas promovem a adesão de leucócitos que dão início à mediação do processo inflamatório e da coagulação extrínseca.

O contato do sangue com o material polimérico representa um estímulo potencial para induzir a expressão do Fator Tecidual (FT) em neutrófilos e monócitos. Tais leucócitos, são provenientes de respostas inflamatórias, tornam-se ativados ao se ligarem à gama-globulina, expressam o FT e estimulam a via de coagulação extrínseca (LUCAS, 2013).

FIGURA 2-4 Resumo esquemático das vias de coagulação na presença do cateter.

Fonte: LUCAS, 2013.



O vWf é um polímero sintetizado na região subendotelial do vaso e em megacariócitos (células da medula óssea responsáveis pela produção de plaquetas) e estimulador da adesão plaquetária, por meio de uma ponte molecular entre as plaquetas e o colágeno (RUGGERI *et al.*, 2006; YUAN *et al.*, 2012). O vWf se liga ao cateter e este se liga às plaquetas por meio do receptor específico de glicoproteína contidos nas membranas das plaquetas (COSEMANS *et al.*, 2011; GREENWALT *et al.*, 1992; WU *et al.*, 2008).

O fator XII é catalisado quando as proteínas sanguíneas entram em contato com o material polimérico. O fator XII transforma-se em fator XIIa e inicia-se uma série de reações da via de coagulação intrínseca até a geração de trombina. Na via extrínseca o fator plasmático VII se liga ao FT, tornam-se ativados (VIIa), formam um complexo TF-VIIa e inicia-se a via de coagulação extrínseca.

O fator de coagulação V é um fator comum de ambas as vias de coagulação e com a presença do cálcio ativa a protrombina em uma enzima denominada trombina que por sua vez ativa o fator XIII (fator estabilizador da fibrina ativada) e o fibrinogênio. O fator XIII ativado pela trombina estabiliza o coágulo, formando ligações cruzadas e polimerizadas de fibrinas insolúveis.

O processo de adsorção de proteínas ao polímero pode se tornar irreversível e, mesmo com a introdução de agentes fibrinolíticos, a dissolução do tecido torna-se ineficaz, devido às ligações covalentes fortes entre as proteínas plasmáticas e a parede do cateter (BESARAB; PANDEY, 2011; JACKSON, 2006). As complicações devido à formação de trombos nos orifícios laterais dos cateteres ocorrem mesmo com o uso de anticoagulantes, o que reforça a inerente trombogenicidade dos materiais poliméricos quando inseridos na corrente sanguínea (LUCAS, 2013).

2.4.1 Influência do escoamento venoso na formação do trombo

O material polimérico do CVC em contato com o sangue ativa a adsorção em sua superfície em baixas ou altas taxas de deformação e tensões de cisalhamento. Em ambos os casos o processo de coagulação é intensificado aumentando a formação de fibrinas (COSEMANS *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 2011). Em condições de baixa taxa de deformação ($< 300 \text{ s}^{-1}$) o fibrinogênio efetivamente medeia a adesão e agregação plaquetária, mas a alto valores de taxa de deformação ($> 1000 \text{ s}^{-1}$) o vWf é conhecido como o ligante único que conduz a agregação e adesão de plaquetas (KULKARNI *et al.*, 2000). O vWf se liga ao receptor de glicoproteína das plaquetas (GPIIb-vWf) e inicia agregação plaquetária.

Em baixa taxa de deformação, a adesão é controlada pelo transporte de massa de plaquetas se a taxa de reação é muito maior que o transporte por difusão (COSEMANS

et al., 2011; LIU *et al.*, 2011). Nesse caso, as plaquetas alcançam a superfície de forma mais lenta e o transporte convectivo domina sobre a reação cinética. Em altos valores de tensão de cisalhamento, a adesão é controlada pela reação cinética de interação entre os receptores plaquetários e as proteínas de adesão da parede do vaso (KULKARNI *et al.*, 2000). A medida que a taxa de deformação aumenta o transporte convectivo de plaquetas e plasma aumenta e o processo de adesão ao polímero aumenta de modo correspondente (WOHNER *et al.*, 2012).

No estudo de WU *et al.* (2008) analisou-se o efeito da adsorção do vWf e do fibrinogênio no polietileno e no poliuretano *in vitro* sob variáveis condições de taxa de deformação. Observou-se que, a quantidade de proteínas adsorvidas tanto de fibrinogênio quanto de vWf aumentou com as altas das taxas de deformações (340 s^{-1} e 500 s^{-1}) impostas, aumentando assim a adesão plaquetária no biomaterial. No escoamento venoso a taxa de deformação fisiológica varia entre 20 a 200 s^{-1} e a tensão de cisalhamento varia de $0,14$ a $6,0 \text{ Pa}$ (KULKARNI *et al.*, 2000; WOHNER *et al.*, 2012). O vWf é necessário para a adesão de plaquetas em situações de alta tensão de cisalhamento (BERNY *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2013; TOKAREV; BUTYLIN; ATAULLAKHANOV, 2011; YUAN *et al.*, 2012). Tanto o fibrinogênio quanto vWf são necessários para a estabilidade do trombo, agindo de acordo com a taxa de deformação no sangue (KIM *et al.*, 2012; TOKAREV; BUTYLIN; ATAULLAKHANOV, 2011; YUAN *et al.*, 2012).

Em condições de alta taxa de deformação, as plaquetas são transportadas para a superfície de adesão de uma forma muito mais rápida do que sob condições de baixa taxa de deformação. Os eritrócitos influenciam na distribuição das plaquetas no interior do vaso (RUESCH; WALDER; TRAMÈR, 2002). A distribuição dos eritrócitos no escoamento sanguíneo não é considerada homogênea, os eritrócitos migram em direção ao centro do vaso à medida que aumenta a taxa de deformação. As plaquetas colidem com as células sanguíneas vermelhas e são transportadas para a parede do vaso. Assim, a rotação das células sanguíneas vermelhas movimenta as plaquetas para a superfície do vaso. Como consequência, aumenta a concentração local de plaquetas próxima à parede do vaso, com o aumento da taxa de deformação. A concentração das plaquetas, em resposta às células sanguíneas vermelhas, pode aumentar em até três vezes de

magnitude (BERNY *et al.*, 2010; RUESCH; WALDER; TRAMÈR, 2002; TOKAREV; BUTYLIN; ATAULLAKHANOV, 2011).

Além disso, estudos têm demonstrado que a agregação de plaquetas ocorre preferencialmente em regiões de distúrbio de escoamento (separação de escoamento, zona de estagnação, vórtices) em que o escoamento sanguíneo passa por zonas de aceleração seguidas por zonas de desaceleração (CHIU; CHIEN, 2011; KAMOCCA *et al.*, 2010; SHERIFF *et al.*, 2010; WOHNER *et al.*, 2012).

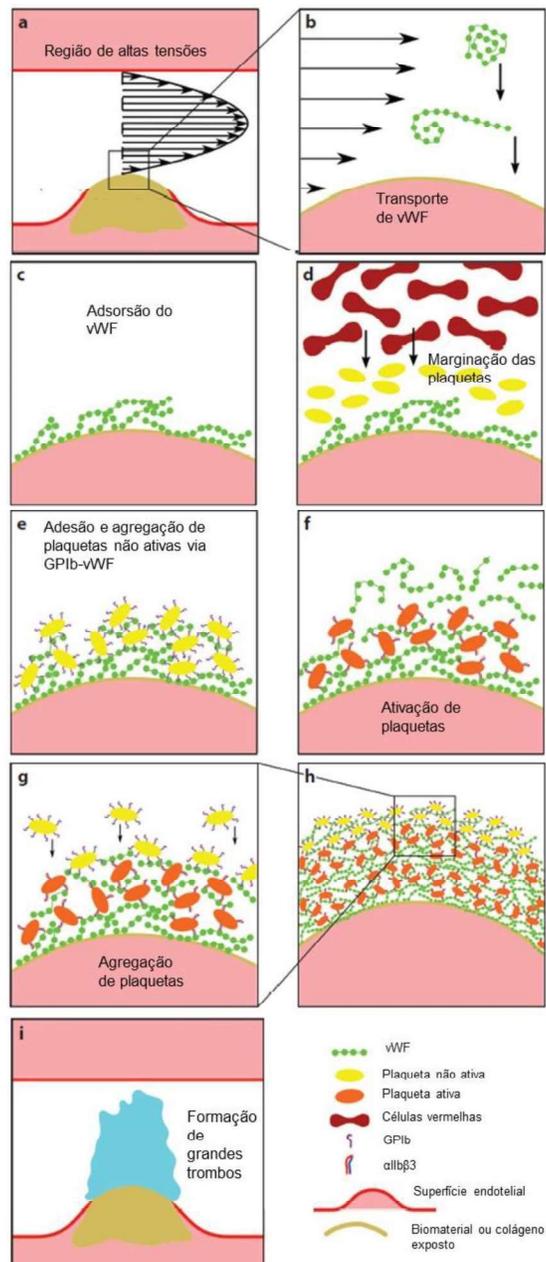
2.4.2 Formação e modelagem do trombo à altas taxas de deformação

Uma sequência de eventos que demonstra a formação de trombose de alto cisalhamento com placas ateroscleróticas, comparável com o mecanismo de formação de trombo com na superfície do CVC, é ilustrada na FIGURA 2-5. A ruptura da parede do vaso expõe a superfície trombogênica, especificamente o colágeno. O próprio biomaterial do CVC pode funcionar como essa superfície trombogênica (FIGURA 2-5a), além de que a sua presença na veia pode ocasionar as altas taxas de cisalhamento. As altas taxas de cisalhamento no fluxo sanguíneo aumentam a difusividade e concentração do vWF e da plaqueta para a parede e, se alto o suficiente, é capaz de desdobrar a molécula de vWF (FIGURA 2-5b). Os filamentos do vWF alongados são adsorvidos na superfície do colágeno, ou biomaterial, e se entrelaçam para formar redes (FIGURA 2-5c). A difusividade e a marginalização plaquetária aumentada agem para transportar as plaquetas para a parede do vaso (FIGURA 2-5d), onde as plaquetas circulantes não ativadas se ligam reversivelmente ao vWF ligado por adesão à superfície por meio da GPIb (FIGURA 2-5e). Após a adesão, as plaquetas são ativadas, provavelmente por uma combinação de ligação e alto cisalhamento nas plaquetas aderidas. A ativação leva a uma ligação irreversível via integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ em vWF e conversão de fibrinogênio em fibrina. A ativação também libera grânulos de plaquetas contendo vWF, o que aumenta a concentração de vWF em até 50 vezes localmente na região de trombose (FIGURA 2-5f). Este processo inicia um sistema de feedback positivo em que as plaquetas no trombo liberam mais vWF que se alonga sob o cisalhamento da parede para capturar as plaquetas circulantes, levando ao crescimento acelerado do trombo (FIGURA 2-5g-i), a ativação da integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ para estabilidade do trombo, e, em última instância, a oclusão do vaso.

FIGURA 2-5 Esquema da formação de trombo em alta tensão de cisalhamento:

(a) As regiões estenóticas induzem altas taxas de cisalhamento da parede. (b) Alto cisalhamento resulta em alongamento do fator de von Willebrand (vWF). (c) O vWF alongado é adsorvido às superfícies. (d) Aumento da difusividade e marginação de plaquetas para a parede do vaso. (e) Plaquetas não ativadas ligam-se ao vWF. (f) A ativação plaquetária libera o conteúdo dos grânulos (vWF) e ativa a integrina IIb β 3. (g, h) O vWF é adsorvido ao trombo em crescimento e novas plaquetas são continuamente capturadas e ativadas. (i) A formação de trombos em grande escala leva à oclusão ou embolização.

Fonte: Modificado de CASA; DEATON; KU (2015).



Vários estudos anteriores tentaram desenvolver modelos para prever a trombogenicidade e a formação de trombos (BOSI *et al.*, 2018; CITO; MAZZEO; BADIMON, 2013; WANG; KING, 2012). No entanto, poucos modelos preditivos para a formação de trombo foram validados, e a maioria não é capaz de modelar o crescimento do trombo em grandes escalas oclusivas (CITO; MAZZEO; BADIMON, 2013). Muitos dos modelos baseavam-se nos tempos de exposição das plaquetas como o principal mecanismo para a formação do trombo. Além disso, o foco final era frequentemente a adesão plaquetária, independentemente da agregação plaquetária ou das taxas de acumulação.

2.5 Modelo de potencial trombogênico

O aumento ou redução do potencial de um escoamento sanguíneo em ativar o processo de formação de trombo pode ser quantificado medindo parâmetros importantes no escoamento, como o tempo de permanência do sangue e a tensão de cisalhamento (MAREELS *et al.*, 2007).

O tempo de permanência pode ser modelado pela Equação (2-2):

$$\frac{\partial(u_i t)}{\partial x_i} = 1 \quad (2-2)$$

Onde u_i, x_i são componentes da velocidade e da coordenada no escoamento. Essa equação é uma forma específica da equação de continuidade para a variável tempo (t). Os valores de t na entrada são zero, e a condição de contorno imposta é de nenhum escoamento em todas as outras superfícies. Isso resulta em um valor de t em todo o domínio que indica em qualquer local o tempo decorrido desde que o fluido nesse local entrou no domínio (tempo de permanência) (MAREELS *et al.*, 2007).

A tensão total σ (também chamada de tensão verdadeira) para um fluido pode ser separada entre o componente hidrostático ($-p\mathbf{I}$) e o viscoso (τ), Equação (2-3):

$$\sigma = -p\mathbf{I} + \tau \quad (2-3)$$

Para um fluido newtoniano o valor dos componentes em diferentes direções da tensão de cisalhamento é dado pela Equação (2-4):

$$\tau_{ij} = \eta \frac{\partial u_i}{\partial x_j} \quad (2-4)$$

É preferível escolher um único parâmetro capaz de caracterizar adequadamente as condições de cisalhamento multidimensionais, descritas por um tensor de tensão τ_{ij} . Porém, existe uma grande dificuldade em definir essa tensão equivalente (YU et al., 2017), o primeiro considerado foi utilizar o critério de von Mises τ_{vm} , calculado conforme Equação (2-5) (BLUDSZUWEIT, 1995; YU *et al.*, 2017):

$$\overline{\tau}_{vm} = \sqrt{\frac{1}{2} [(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_1 - \sigma_3)^2]} \quad (2-5)$$

Outro critério altamente utilizado é o introduzido por BLUDSZUWEIT (1995) conforme Equação (2-6):

$$\overline{\tau}_b = \sqrt{\sum_{i \neq j} (\tau_{ii} - \tau_{jj})^2 + \sum_{i \neq j} (\tau_{ij})^2} \quad (2-6)$$

Além dessas, várias outras propostas de medidas podem ser encontradas na literatura. Por exemplo, o critério Tresca que utiliza os valores extremos das tensões principais (PINOTTI; ROSA, 1995), e pode ser calculado conforme Equação (2-7):

$$\overline{\tau}_t = \frac{1}{2} \max(|\sigma_1 - \sigma_2|, |\sigma_2 - \sigma_3|, |\sigma_1 - \sigma_3|) \quad (2-7)$$

A escolha do critério influencia grandemente na grandeza da tensão de cisalhamento, e deve ser considerada com cautela. Porém vários trabalhos mostram que quando utilizadas comparativamente produzem resultados com diferenças irrelevantes à escolha do critério de cálculo das tensões (BLUDSZUWEIT, 1995; FARINAS *et al.*, 2006; LACASSE; GARON; PELLETIER, 2007; YU *et al.*, 2017). Alguns autores sugerem utilizar diferentes critérios simultaneamente como uma forma de delimitar limites inferiores superiores à previsão da tensão de cisalhamento (LACASSE; GARON; PELLETIER, 2007; YU *et al.*, 2017).

Para quantificar o potencial de formação de trombo pode ser utilizando o índice de lise de plaquetas (PLI) (GIERSIEPEN *et al.*, 1990; GOUBERGRITS; AFFELD, 2004; WURZINGER *et al.*, 1985), dado pela Equação (2-8). Essa equação, similar ao índice de hemólise, foi criada por WURZINGER *et al.* (1985), e leva em conta a combinação entre a grandeza da tensão de cisalhamento com tempo de exposição à essa tensão, sendo correlacionada com constantes definidas experimentalmente.

$$PLI = 3,31 * 10^{-6} t^{0,77} \tau^{3,075} \quad (2-8)$$

Embora a equação esteja configurada para a lise de plaquetas, pode ser usado para avaliar a possível ativação, já que os mesmos determinantes são aplicáveis.

2.6 Medição de escoamento por ultrassom

A modalidade de ultrassom mais utilizada para estimar velocidade de escoamento sanguíneos é o uso do ultrassom de Doppler pulsado. Nessa modalidade, a velocidade axial é estimada pelo cálculo da mudança de fase entre pulsos consecutivos no local de interesse, conforme métodos no domínio da fase. Em particular, a mudança na fase $\Delta\phi$ entre pulsos consecutivos na profundidade de interesse z_0 é linearmente proporcional à velocidade v do dispersor acústico, em um ângulo de θ em relação ao transdutor. A mudança de fase por unidade de tempo é essencialmente uma mudança na frequência central f_d dos pulsos recebidos, referido como o Efeito Doppler (COBBOLD, 2006).

$$\Delta\phi = 4\pi \frac{f_0 v \cos\theta}{c_0} \Delta t, \quad f_d = \frac{1}{2\pi} \frac{\Delta\phi}{\Delta t} = \frac{2f_0 v \cos\theta}{c_0} \quad (2-9)$$

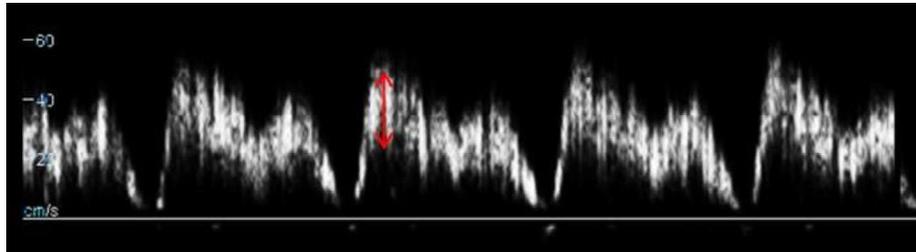
Onde f_0 é frequência central da onda de ultrassom e c_0 é a velocidade do som no meio.

Na prática, normalmente há um conjunto de dispersores na região de interesse que irão sobrepor os ultrassons refletidos, conseqüentemente, os sinais recebidos conterão uma distribuição de mudanças de fase por quadro, em outras palavras, um espectro de frequências.

FIGURA 2-6 Exemplo de medição de escoamento: espectrograma Doppler pulsado.

Eixo vertical mostra a velocidade em cm/s em função do tempo (eixo horizontal), observe a largura de banda espectral (seta vermelha) resultante das sobreposições do espectro de frequências medidos.

Fonte: Próprio autor.



Apesar de ser usada rotineiramente, a modalidade Doppler pulsado tem fontes significativas de erro. Em primeiro lugar, é evidente a partir da Equação (2-9) que a velocidade real do fluxo só pode ser medida se o ângulo entre o feixe e o fluxo for conhecido. Medir a velocidade máxima real, portanto, requer que operador estime manualmente esse ângulo de escoamento, levando a medições dependentes do operador. Em segundo lugar, o espectro Doppler é frequentemente contaminado pelo alargamento espectral que é intrínseco à sonda e à configuração da imagem (FIGURA 2-6).

Embora o Doppler pulsado seja clinicamente importante, ele é limitado em revelar as características espaciais do escoamento, pois o usuário pode selecionar apenas uma região por vez. Para revelar essas informações espacialmente e ajudar na identificação das regiões de interesse, pode ser usado modo imagem Doppler colorido. O Doppler colorido revela o perfil de fluxo espacial a cada quadro, realizando uma varredura de medições em uma determinada região de interesse, apresentando a velocidade central do espectro em cada pixel codificado nas cores azul e vermelho para denotar a velocidade na direção em relação ao transdutor, conforme mostrado na FIGURA 2-7.

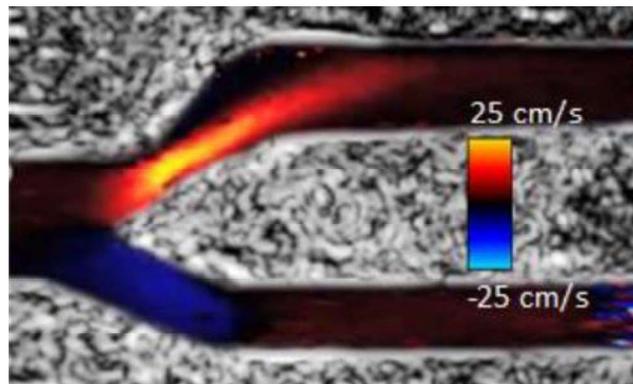
A desvantagem desta técnica é, no entanto, um limite relativamente menor na velocidade máxima mensurável (Equação (2-10)), em relação aos métodos no domínio do tempo. Isso emerge dos princípios de amostragem de Nyquist aplicados ao sinal amostrado em várias emissões. Se o escoamento for muito rápido, a mudança de fase excede o limite de Nyquist e mede valores errados para essa região. Esse tipo de erro é conhecido como *Aliasing* da velocidade.

$$v_{max} = \frac{PRF * c_0}{4 f_0} \quad (2-10)$$

PRF é a frequência de repetição de pulsos das ondas de ultrassom.

FIGURA 2-7 Imagem Doppler colorido de um modelo de bifurcação carotídea, mostrando a velocidade de fluxo em relação ao transdutor que nesta imagem estaria verticalmente acima da carótida. Como tal, o fluido no ramo superior estaria se movendo em direção ao transdutor, por isso em vermelho. No ramo inferior, o sangue estaria se afastando do transdutor, em azul.

Fonte: Próprio autor.



2.6.1 Próxima geração de estimativa de escoamento por ultrassom

Conforme descrito anteriormente, as sondas atuais medem apenas a velocidade do escoamento em relação ao transdutor, com a velocidade real do escoamento apenas atingível assumindo certo ângulo entre o feixe e o escoamento, que é uma fonte significativa de erro. Para superar esse problema, as técnicas de estimativa de escoamento por ultrassom foram estendidas para derivar o escoamento nas direções lateral e axial (JENSEN *et al.*, 2016a, b). Seguindo a mesma classificação, as técnicas de estimativa de escoamento vetorial também podem ser classificadas como baseadas em fase ou baseadas no tempo.

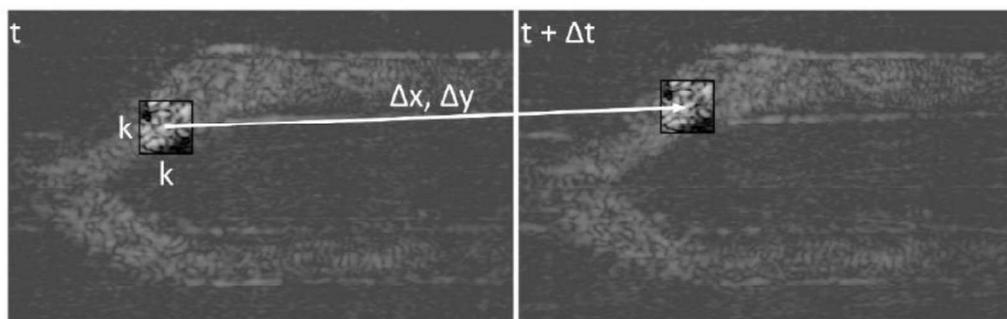
2.6.1.1 Técnicas no domínio do tempo

A estimativa de escoamento vetorial pode ser derivada por métodos de domínio no tempo que exploram a correlação entre quadros dos sinais de ultrassom refletidos para estimar o movimento, usando técnicas de processamento de imagem muito similares às usadas em estimativa de escoamento óptico (JENSEN *et al.*, 2016b). Devido à

interferência de ondas refletidas de vários dispersores, surgem padrões de manchas. À medida que os dispersores se movem ao longo do lúmen, o padrão de manchas é amplamente conservado, desde que a imagem seja feita em uma alta taxa de quadros e com um feixe amplo. A estimativa de velocidade pode, portanto, ser feita correlacionando os sinais de manchas recebidos entre quadros em múltiplas direções (DI IANNI *et al.*, 2017; HANSEN *et al.*, 2017; JENSEN *et al.*, 2016a), frequentemente aplicando algoritmos de velocimetria de imagem de partícula. Em sua forma mais simples, o rastreamento de manchas pode ser feito usando a correspondência entre blocos (*block matching*). Por exemplo, considere o modelo de bifurcação carotídeo mostrado na FIGURA 2-8. Depois de filtrar o sinal para excluir tecido, os padrões de manchas resultantes de dispersores de fluxo sanguíneo podem ser visualizados. Para uma determinada região, a velocidade v pode ser derivada encontrando o vetor de deslocamento $d = [\Delta x, \Delta y]^T$ de uma janela $k \times k$ entre o quadro t e $(t + \Delta t)$. A velocidade é então dada por $v = d/\Delta t$.

FIGURA 2-8 A correspondência de blocos pode ser usada para rastrear o movimento da mancha. Para cada pixel de interesse na imagem mancha, de tamanho $k \times k$ no quadro t é correspondida no próximo quadro $(t + \Delta t)$. A nova localização desta região corresponde então ao deslocamento dos padrões de manchas e, conseqüentemente, à velocidade.

Fonte: Próprio autor.



Estimativas de escoamento vetorial usando técnicas como rastreamento de manchas não são limitadas idealmente na velocidade máxima. Na prática, porém, a qualidade dos padrões de manchas *in vivo* torna o rastreamento de manchas não confiável sem agentes de contraste.

2.6.1.2 Técnicas no domínio da fase

O principal princípio da estimativa Doppler de múltiplos ângulos é a estimativa da diferença de fase entre pulsos de ultrassom consecutivos, amostrados na região de interesse, de duas ou mais direções (JENSEN *et al.*, 2016a; YIU; YU, 2016). Isso é feito por meio da formação de feixe das ondas de ultrassom tanto na transmissão quanto na recepção, controlando a abertura e os atrasos por elemento usado para emitir a onda, ilustrados na FIGURA 2-9a. A velocidade dos dispersores em relação às diferentes direções pode ser calculada e isso pode ser usado para derivar o vetor de velocidade. Finalmente isso é repetido para toda a visualização de imagem para gerar um mapa de escoamento vetorial, mostrado na FIGURA 2-9b.

São necessárias pelo menos duas direções, porém mais podem ser usadas para aumentar a robustez do estimador através do uso de otimização de mínimos quadrados (YIU; YU, 2016). Especificamente, para cada ângulo de transmissão θ_t e ângulo de recepção ϕ_r , o deslocamento de frequência Doppler medido $f_{t,r}$ no local está relacionado com a velocidade do escoamento do local por $v_{t,r}$ por:

$$v_{t,r-z}(\cos\theta_t + \cos\phi_r) + v_{t,r-x}(\text{sen}\theta_t + \text{sen}\phi_r) = \frac{c_0}{f_0} f_{t,r} \quad (2-11)$$

onde $v_{t,r-z}$ é a velocidade de escoamento axial, $v_{t,r-x}$ é a velocidade de escoamento lateral, c_0 é a velocidade do som no meio e f_0 é a frequência central do pulso emitido. Da mesma forma, a partir de N combinações de ângulos de transmissão e recepção, podem-se construir N equações lineares.

$$Av = u, \quad (2-12)$$

$$A = \begin{bmatrix} \cos\theta_1 + \cos\phi_1 & \text{sen}\theta_1 + \text{sen}\phi_1 \\ \vdots & \vdots \\ \cos\theta_N + \cos\phi_N & \text{sen}\theta_N + \text{sen}\phi_N \end{bmatrix}, v = \begin{bmatrix} v_z \\ v_x \end{bmatrix}, u = \frac{c_0}{f_0} \begin{bmatrix} f_1 \\ \vdots \\ f_N \end{bmatrix}$$

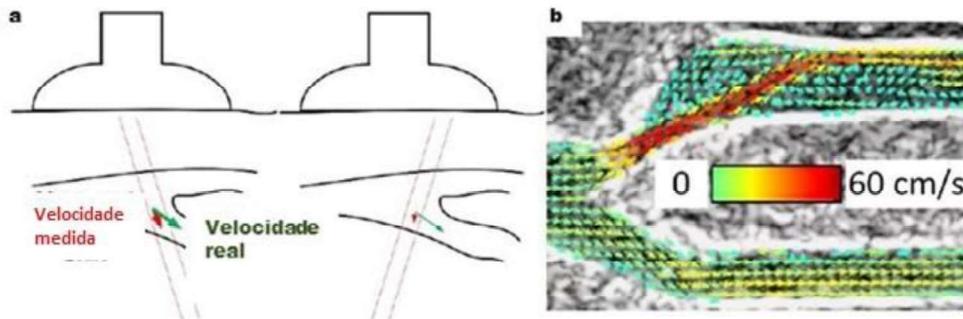
O sistema sobre determinado pode ser resolvido derivando a velocidade ideal \hat{v} com a otimização de erro mínimo quadrático usando o pseudo-inverso de A (YIU; YU, 2016).

$$\hat{v} = (A^T A)^{-1} A^T u \quad (2-13)$$

FIGURA 2-9 Estimativa de escoamento vetorial Doppler de múltiplos ângulos:

A) São necessárias pelo menos duas transmissões em ângulo para estimativa de escoamento vetorial Doppler de múltiplos ângulos. Cada transmissão estima o componente do vetor de velocidade na direção do feixe. Eles podem então ser combinados para derivar o vetor completo. B) Se isso for aplicado em toda a região de escoamento, um mapa vetorial do escoamento pode ser produzido para indicar a velocidade e a direção do escoamento.

Fonte: Próprio autor.



Em comparação ao rastreamento de manchas, as técnicas baseadas em fase, são menos sensíveis ao ruído e podem ser aplicadas sem contraste. Porém, o requisito de múltiplas emissões em diferentes ângulos reduz efetivamente a frequência de repetição de pulsos e, portanto, torna o *aliasing* ainda mais proeminente. Um estudo recente mostrou que certas combinações de transmissão e recepção provaram ser mais confiáveis, e propuseram o uso de rastreamento de manchas para diferenciar entre padrões de *aliasing*, uma plataforma que eles chamaram de *Extended Least Squares-Vector Doppler* (ELS-VD) (EKROLL *et al.*, 2016). Isso foi capaz de expandir a taxa de velocidade mensurável em 5 vezes acima do limite de Nyquist, apesar do grande esforço computacional exigido.

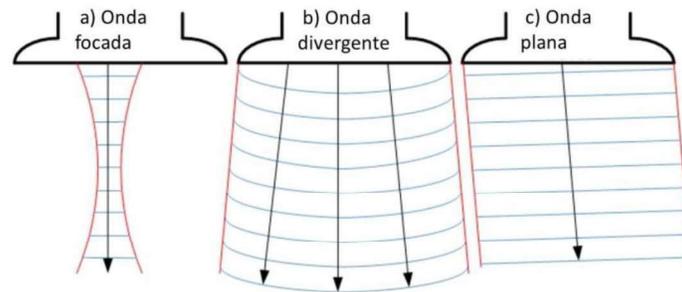
2.6.1.3 Imagens de ultrassom de alta taxa de quadros

As taxas de quadros de imagem dos sistemas convencionais de ultrassom são insuficientes para capturar a complexa dinâmica do escoamento transiente (JENSEN *et al.*, 2016a). A taxa de quadros é limitada principalmente pelas estratégias de formação de feixes empregadas nessas sondas, geralmente consistindo em uma linha de onda que rastreia a visualização da imagem para construir a imagem linha por linha (ver FIGURA 2-10a) (COBBOLD, 2006). Isso normalmente é feito para maximizar a relação sinal-ruído e pode gerar taxas de quadros tão baixas quanto 10 por segundo. Para superar essa

limitação, novas estratégias de imagem, especificamente de formação da onda (*beamforming*), foram concebidas aumentando a região de ação da onda de ultrassom. Ondas desfocadas, como ondas divergentes ou ondas planas (FIGURA 2-10b & c), foram usadas para visualizar toda a região da imagem com um pulso, permitindo imagem de ultrassom de alta taxa de quadros (YIU; YU, 2013). Embora a resolução da imagem e a relação sinal-ruído possam cair, a taxa de quadros da imagem é ordens de magnitude maior (>1000 fps), pois todo o campo de visão é excitado com uma emissão.

FIGURA 2-10 Tipos de formações de onda de ultrassom.

Fonte: Próprio autor



Especificamente, dois tipos de emissões sem foco são usados: divergentes e planas (FIGURA 2-10b-c). Nas ondas divergentes, o ponto focal da emissão é colocado atrás do transdutor, de forma que a onda se espalhe à medida que avança insonificando uma grande área no processo. Alternativamente, as ondas planas (FIGURA 2-10c) colocam o ponto focal a uma distância infinita e, portanto, a frente de onda permanece consistente. Em comparação com as ondas divergentes, as ondas planas podem insonificar uma região menor, mas tem um perfil de fase mais consistente que torna o processamento mais fácil, o que por sua vez torna a estimativa do vetor de velocidade do escoamento mais simples. Em todas essas técnicas, a relação sinal-ruído e resolução podem ser significativamente melhoradas pela média das imagens de emissões múltiplas, que por sua vez reduz a taxa de quadros efetiva (YIU; YU, 2013).

Ultrassom de alta taxa de quadros tem sido crucial para tornar prática a imagem vetorial do escoamento. Por exemplo, o rastreamento de manchas se beneficiou da técnica, já que a insonificação de toda a visualização da imagem cria um padrão coerente de manchas para a visualização inteira da imagem, que pode ser rastreado de forma mais

confiável. Além disso, a taxa de quadros aumentada permite que o movimento seja capturado antes que ocorra um movimento fora do plano de medição. Por outro lado, a razão sinal-ruído reduzida frequentemente necessita de uma média significativa de diferentes quadros para que o rastreamento de manchas possa ser feito de forma confiável, reduzindo a quantidade final de quadros por segundo.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Simulação numérica das alterações do escoamento venoso causadas pelo cateter venoso central

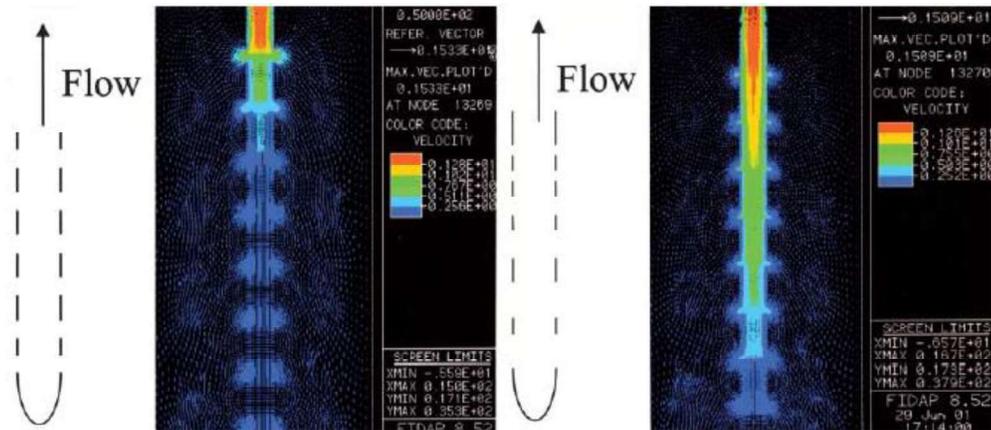
Vários estudos já foram realizados para avaliar o escoamento induzido pelo cateter, principalmente no seu interior e nas regiões próximas as suas entradas e saídas (CLARK *et al.*, 2015; LIN *et al.*, 2003; LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014; LUCAS; HANIEL; HUEBNER, 2019; MAREELS *et al.*, 2007; PARK *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2017).

No trabalho de LIN *et al.* (2003) foi analisado, usando dinâmica de fluidos computacional (CFD), o escoamento que ocorre nas saídas de cateteres com orifícios laterais, visando encontrar influências que causam os bloqueios, preferencialmente nos orifícios mais proximais. Com o modelo CFD, os autores calcularam que 58% da massa total de fluido escoou pelo par de orifícios mais proximais do cateter e que mais de 80% escoam pelos dois primeiros pares de orifícios mais proximais dentro de um cateter de oito orifícios.

Estes resultados foram verificados experimentalmente usando duas metodologias diferentes. Como a maioria do escoamento entra nos orifícios mais proximais do cateter, os bloqueios geralmente ocorrem nessa posição e, diferentemente dos bloqueios nos orifícios distais, a oclusão dos orifícios proximais resulta em falha completa do cateter. Partindo desse resultado, novos desenhos que incorporaram variadas distribuições de padrões de orifícios e dimensões de tamanho do cateter ventricular foram concebidos e testados usando os dois modelos (FIGURA 3-1). Estas mudanças nas características geométricas alteraram significativamente a distribuição da vazão mássica de entrada. Em conclusão, novos desenhos em cateteres ventriculares proximais com diâmetros de orifícios variáveis ao longo da ponta do cateter permitiram que o fluido penetrasse no cateter de maneira mais uniforme ao longo do seu comprimento, reduzindo assim a chance do mesmo sofrer oclusão (LIN *et al.*, 2003).

FIGURA 3-1 Resultados da simulação CFD com cateter comum (esquerda), e com o cateter modificado (direita).

Fonte: LIN *et al.*, 2003.

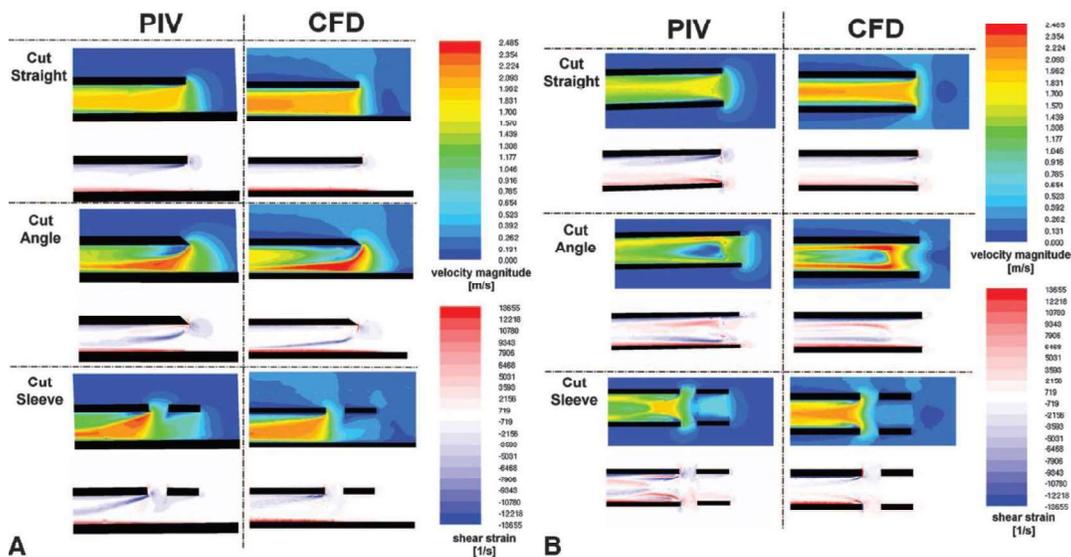


MAREELS *et al.* (2007) fez uma abordagem numérica e experimental avaliando a tensão de cisalhamento e zonas de baixo fluxo na ponta de um CVC de hemodiálise, buscando por influências do escoamento na formação de trombos. O estudo CFD foi validado com velocimetria por imagem de partícula comparando velocidades e tensões de cisalhamento numéricas e experimentais em três tipos geométricos de cateteres: cilíndrica e com ponta (1) cortada reta, (2) cortada em ângulo ou (3) corte reto com uma entrada lateral.

Foram simulados nestes tipos a tensão de cisalhamento, o tempo de permanência do sangue e o índice de ativação de plaquetas (PLI), que combina a influência da intensidade de tensão de cisalhamento e o tempo de exposição. Os autores concluíram que uma ponta de corte reto e, possivelmente, dois orifícios laterais são preferidos quando se objetivam tensão de cisalhamento e tempo de permanência mínimos. Os resultados são exemplificados na FIGURA 3-2, e mostram as diferenças no campo de velocidade e tensão de cisalhamento na ponta dos três tipos de cateteres analisados (MAREELS *et al.*, 2007).

FIGURA 3-2 Os resultados de CFD e PIV da velocidade e da tensão do plano normal (A) e transversal (B) na ponta de três modelos de cateter (Corte em linha reta, ângulo de corte e corte em linha reta com uma entrada lateral).

Fonte: MAREELS *et al.*, 2007.

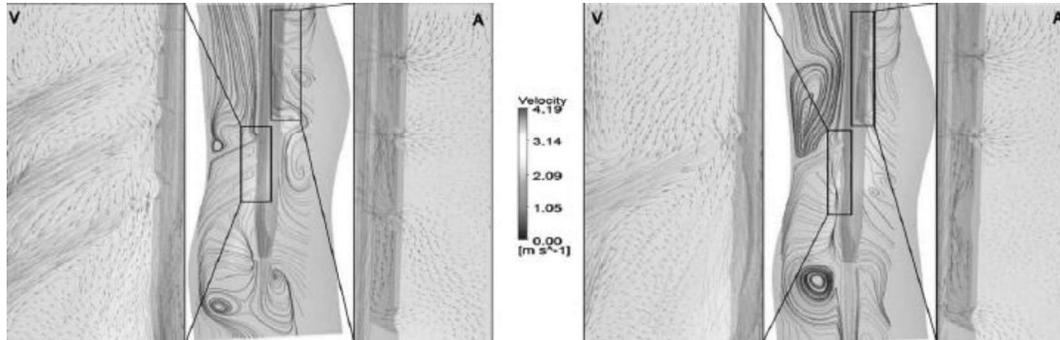


Outro estudo avaliou a influência da inserção do CVC na criação de um ambiente hemodinâmico crítico que pode favorecer a deposição de fibrina e a formação de trombos (LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014). Este estudo comparou o escoamento sanguíneo e analisou a influência da tensão de cisalhamento e da taxa de deformação na deposição de fibrina e formação de trombos em cateteres de hemodiálise não tunelizados com orifícios laterais desobstruídos, e com alguns orifícios laterais obstruídos por trombos sanguíneos.

O resultado mostrou regiões de vórtice e separação de fluxo que foram encontradas principalmente na região dos orifícios laterais de saída do cateter (orifícios venosos) (FIGURA 3-3). Ainda foi verificada uma correlação entre a caracterização de trombos quanto à estrutura de fibrina em amostras de pacientes e o escoamento sanguíneo simulado.

FIGURA 3-3 Linhas de corrente no interior da veia com a presença do CVC com orifícios desobstruídos (esquerda), e com orifícios obstruídos por trombos (direita). Nas laterais são apresentadas vistas aproximadas dos orifícios venosos (V) e arteriais (A).

Fonte: LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014.



Outro resultado foi que, sob condições de escoamento laminar, a tensão de cisalhamento da parede perto da borda dos orifícios aumentou de $87,3 \pm 0,2$ Pa no dispositivo desobstruído para $176,2 \pm 0,5$ Pa no dispositivo obstruído. Sob condições de escoamento turbulento, a tensão de cisalhamento aumentou em 47% ao comparar o cateter obstruído com o desobstruído. As taxas de cisalhamento encontradas foram geralmente superiores a 5000 s^{-1} e, portanto, suficientes para induzir a deposição de fibrina (LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014).

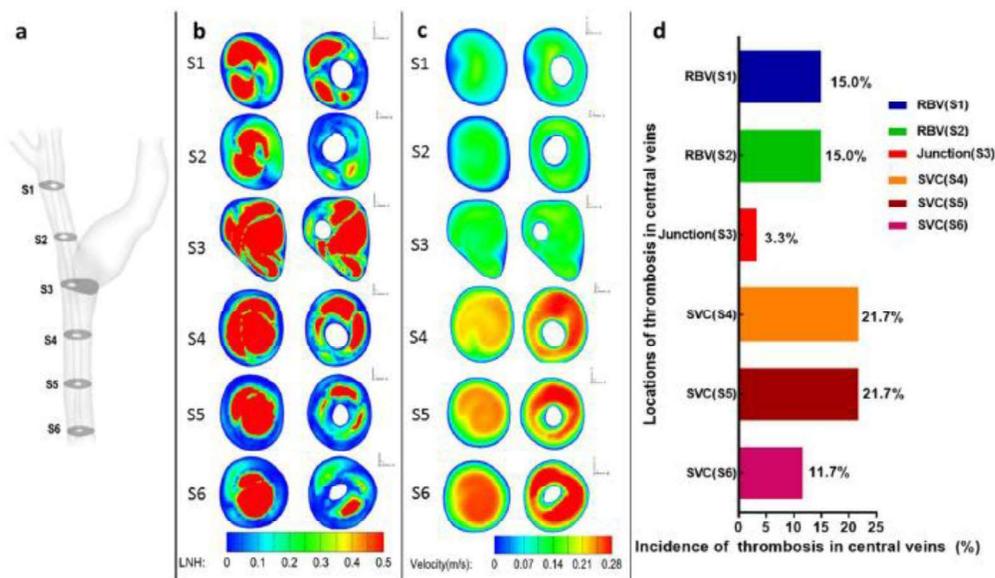
Recentemente, um trabalho procurou avaliar numericamente quais parâmetros hemodinâmicos podem estar relacionados ao início e à formação de trombos após a inserção do CVC. Comparando possíveis parâmetros hemodinâmicos, como tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento, com as probabilidades de ocorrência de trombose obtidas experimentalmente (PENG *et al.*, 2017).

Os resultados revelaram que a inserção do CVC levou a um aumento significativo da resistência hidráulica, a uma tensão de cisalhamento na parede anormalmente elevada e a uma grande perda de rotação helicoidal do escoamento na veia. Além disso, os dados clínicos mostraram que a trombose ocorreu principalmente nas seções da veia jugular interna e da veia cava superior, o que correlacionou apenas com as regiões onde o escoamento sanguíneo perdeu helicidade após a inserção do CVC, mas nenhuma correlação foi observada entre a ocorrência de trombose e a velocidade do escoamento ou a tensão de cisalhamento na parede (PENG *et al.*, 2017).

Os autores especularam sobre a relação entre a helicidade do escoamento e a formação de trombos em torno do CVC, e como a manutenção do escoamento em espiral com a inserção do CVC pode possivelmente ajudar a proteger a veia de trombose. A FIGURA 3-4 mostra um resumo dos resultados apresentados, com os campos de velocidade (FIGURA 3-4c) e de helicidade (FIGURA 3-4b) comparados com as regiões com maiores incidências de trombos (FIGURA 3-4d).

FIGURA 3-4 Comparação do parâmetro hemodinâmico nas seções transversais indicadas com a taxa de incidência de trombose; (LNH: Helicidade local normalizada).

Fonte: PENG *et al.*, 2017.



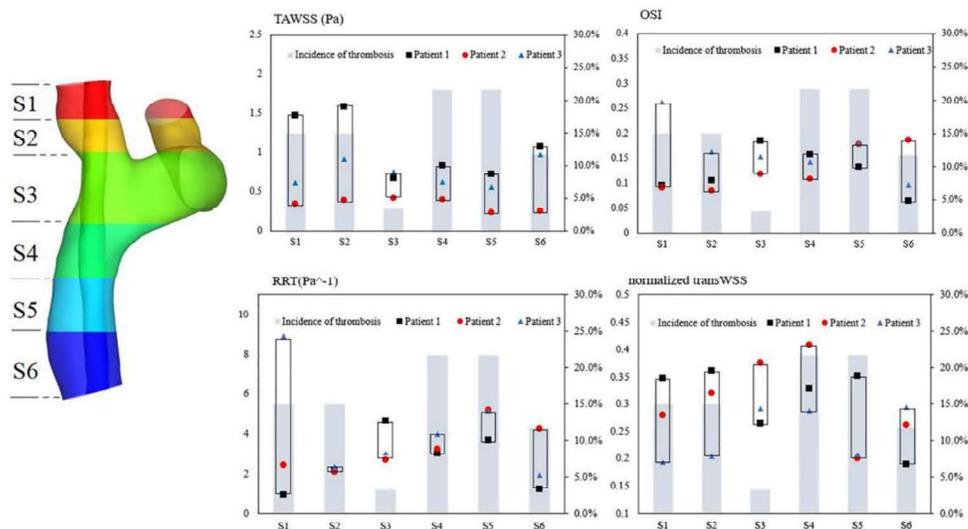
Vale ressaltar que nesse estudo foi considerada parede rígida, escoamento em regime permanente e laminar, o sangue como fluido newtoniano com viscosidade dinâmica de $3,5 \times 10^{-3} \text{ kg/m}\cdot\text{s}$, além de desconsiderar fluxo imposto pelo cateter (foi simulado um tubo maciço), que são simplificações que podem alterar a consideravelmente os resultados.

O mesmo grupo publicou outro estudo com algumas melhorias na metodologia da simulação (PARK *et al.*, 2020), como a condições de contorno transiente conforme pulso cardíaco na região e uso de três diferentes geometrias específicas de paciente. Nessas simulações foram comparados os valores de diferentes índices derivados da tensão de cisalhamento na parede, como a média temporal da tensão de cisalhamento na

parede, o índice de oscilação da tensão, o tempo de residência relativo, e a tensão de cisalhamento na parede transversa e normalizada (PARK *et al.*, 2020). A FIGURA 3-5 mostra o resultado da comparação dos valores encontrados para esses índices em diferentes regiões da veia com inserção do cateter, comparando com o percentual de ocorrência de trombo na região observada experimentalmente. Apesar da tensão de cisalhamento na parede aumentar consideravelmente após a inserção do CVC, os autores não encontraram nenhuma correlação óbvia entre nenhum dos parâmetros hemodinâmicos e as regiões de ocorrência de trombos (PARK *et al.*, 2020).

FIGURA 3-5 Seis seções (S1 – S6) no modelo de veia central (esquerda) e os valores da média temporal da tensão de cisalhamento na parede (TAWSS), índice de oscilação da tensão (OSI), tempo de residência relativo (RRT) e tensão de cisalhamento na parede transversa e normalizada (transWSS) em cada seção comparados com a taxa de incidência de trombose.

Fonte: PARK *et al.*, 2020.



Assim como nos trabalhos apresentados anteriormente, é bastante raro uma abordagem numérica mais complexas considerando importantes aspectos, como principalmente as interações de fluido estrutura (FSI), bem como escoamento transiente e turbulento com entrada pulsátil, e o fluido não newtoniano. Isso acontece principalmente por causa das dificuldades numéricas relacionadas, e custo computacional elevado. Até o momento de elaboração desta tese, não havia um trabalho que envolva todos esses aspectos do escoamento sanguíneo no interior da veia com inserção do CVC e considerando a vazão interna do CVC.

3.2 Validação experimental de simulações CFD hemodinâmicas

A falta de validação experimental para a simulação numérica, limita a aplicabilidade dos resultados obtidos (MCHALE; FRIEDMAN; KARIAN, 2009). Dados experimentais para validações hemodinâmicas em casos específicos de pacientes podem ser obtidos *in vivo* usando imagem de ressonância magnética de contraste de fase, com as desvantagens de alto custo e baixa resolução espacial, que é um sério fator limitante considerando as pequenas dimensões comumente consideradas em estudos de escoamento sanguíneo (ROLOFF et al., 2019). Alternativas comumente adotadas são os métodos de medição ótica de escoamento, como a velocimetria de imagem de partículas (PIV) e a anemometria doppler a laser (LDA), que são realizadas exclusivamente *in vitro*. Eles podem fornecer dados com alta precisão, resolução espacial e temporal para validação (ROLOFF et al., 2019; LI et al., 2020). As dificuldades desses experimentos dependem das configurações, como a fabricação de um modelo experimental transparente e realista, bem como o controle das condições de contorno como a pressão fisiológica e o escoamento sanguíneo.

Medições de escoamento vetorial, adquirida por meio de ultrassom com alta frequência de aquisição, é uma técnica emergente para a aquisição de campo de velocidade bidimensional, independente do ângulo e com alta resolução temporal, o que permite que seja utilizada para acessar escoamentos complexos (YIU; LAI; YU, 2014; YIU; YU, 2016). Nesta técnica, a série de feixes de ultrassom não-focados são transmitidos em diferentes ângulos de direção (EKROLL *et al.*, 2016; JENSEN *et al.*, 2016a; YIU; YU, 2016). Os vetores de velocidade são calculados com base no deslocamento da frequência central por efeito Doppler dos sinais recebidos de ondas planas, combinando as velocidades provenientes desta série de ondas transmitidas por meio de um algoritmo de combinação dos diferentes ângulos de transmissão (YIU; TSANG; YU, 2011; YIU; LAI; YU, 2014; YIU; YU, 2016).

Outra vantagem é a possibilidade de usar modelos experimentais feitos de criogel de álcool polivinílico (PVA). O PVA é amplamente utilizado como material para imitar a parede do vaso (CHEE *et al.*, 2016; DONG; ZHANG; LEE, 2020), possui alta compatibilidade acústica e elástica com valores *in vivo* além da possibilidade de ajustar sua rigidez (CHEE *et al.*, 2016, 2018). Vários artigos mostram a produção de

escoamento fantasmas em modelos sem parede (DONG; ZHANG; LEE, 2020; HO *et al.*, 2017), e com parede de espessura controlada, fabricados colocando um núcleo com a forma do vaso sanguíneo em um molde e injetando o PVA no vazio formado entre o núcleo e o molde (CHEE *et al.*, 2016; DONG; ZHANG; LEE, 2020; POEPPING *et al.*, 2004; WATTS *et al.*, 2007). Essa técnica normalmente usa um molde bipartido ou multipartido (MORAIS *et al.*, 2017). Para isso, o vaso deve ter uma simetria coplanar, ou pelo menos uma curvatura simplificada (WATTS *et al.*, 2007), para permitir a retirada do modelo após a cristalização. Porém, essas geometrias simplificadas não condizem com a maioria das geometrias dos vasos sanguíneos reais.

4 METODOLOGIA

O capítulo de metodologia, assim como o de resultados e discussões, foi dividido em três partes:

- 1) A primeira parte descreve o protocolo de fabricação da modelo experimental da veia. A geometria completa da veia utilizada é geralmente chamada nesse trabalho de VJI, mas contém as veias jugulares internas esquerda e direita (onde é comumente feita a inserção do CVC) seguindo até o final da veia cava superior, passando pela região de junção FIGURA 4-3. O objetivo do protocolo é permitir fabricar modelo experimentais de vasos sanguíneos com geometria realísticas, de alta complexidade tridimensional baseadas em imagem médicas, e com espessura, propriedades mecânicas e acústicas controladas.
- 2) Na segunda parte a veia fabricada foi utilizada para criar um escoamento experimental, que foi medido usando técnicas de medição vetorial por ultrassom, com o objetivo de validar a simulação numérica da VJI. Nessa parte é apresentada a metodologia de uma plataforma para validação de simulações CFD-FSI. Para isso foi montada uma bancada experimental e realizado experimentos de medição do campo de velocidade no interior da veia para servir de base de dados para validar os resultados da simulação numérica.
- 3) Após a validação do método numérico, a simulação pode ser ligeiramente modificada para simular situações mais realísticas e semelhantes ao que acontece no paciente, diferentemente da simulação realizada na segunda parte que objetivou em imitar as mesmas condições dos experimentos. As modificações foram as condições de contorno pulsáteis, espessura da veia estrutural (de espessura constante da parte dois para espessura variável conforme fisiologia) e a adição de modelo de viscosidade não-Newtoniana para o fluido. Todos os demais parâmetros, configurações e métodos foram mantidos os mesmos em todas as simulações CFD-FSI, sendo mais bem detalhados nessa terceira seção. Ao final os resultados da simulação da terceira parte é usado para as análises da influência do CVC, e suas alterações hemodinâmicas, na formação de trombo e no potencial trombogênico do escoamento.

Além disso, é importante salientar que as atividades de fabricação do modelo experimental e os experimentos de validação foram realizados durante o intercâmbio na Universidade de Waterloo (Waterloo, ON-Canadá). No *Laboratory on Innovative Technology in Medical UltraSound* (LITMUS) sob supervisão do Prof. Dr. Alfred Yu.

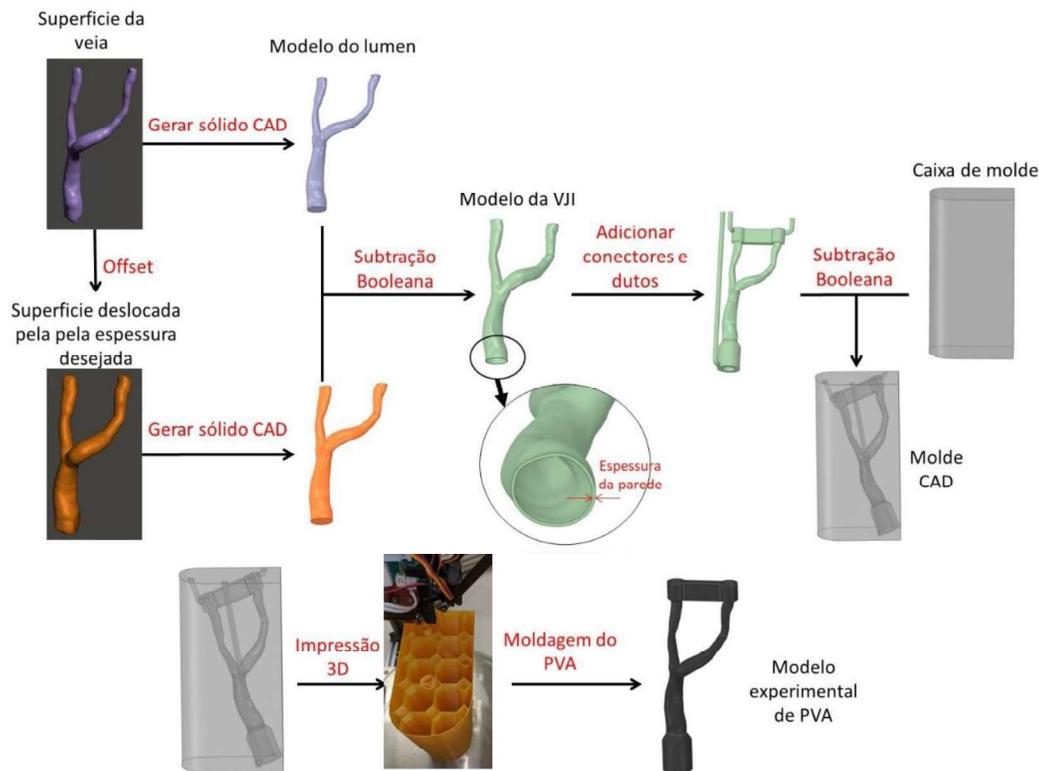
4.1 Desenvolvimento da veia experimental

A veia experimental é uma peça de material flexível que possui geometria similar à veia real analisada. Ela foi responsável por fornecer um escoamento *in vitro* similar ao real, de forma a fornecer dados para validação das simulações desse trabalho. Para validação de simulação com FSI a veia experimental deve possuir uma espessura que, juntamente com a elasticidade do material, seja capaz de replicar a complacência do vaso sanguíneo. Foi utilizada técnica de medição de velocidade do escoamento por ultrassom, por isso o material da veia experimental possui propriedades acústicas conhecidas e similares às propriedades acústicas de tecidos humanos, para os quais as sondas ultrassom são previamente configurados.

Foi criado um protocolo de fabricação de modelos de vasos sanguíneos para medição de escoamento *in vitro* que permite a fabricação de modelos com geometrias complexas realistas e específicas de paciente, permitindo até mesmo variação controlada da espessura de parede. O protocolo está delineado na FIGURA 4-1 e compreende as seguintes etapas: (1) Criar uma superfície CAD, em formato de STL, da VJI; (2) Projetar um modelo da VJI sólida adicionando uma espessura desejada à superfície; (3) Produzir um molde em peça única com uma cavidade interna delimitada por a geometria do modelo, que foi fabricado com tecnologia de impressão 3D; (4) Injetar o PVA no molde, seguido de sua cristalização em um processo de congelamento e descongelamento; (5) Remover o modelo de PVA dissolvendo o molde em um solvente apolar. Os detalhes da metodologia usada para fabricar o modelo experimental para escoamento da VJI são descritos nas seções a seguir.

FIGURA 4-1 Esquema do método de fabricação do modelo experimental com geometria específica de paciente.

Fonte: Próprio autor.



4.1.1 Obtenção da geometria da veia jugular interna

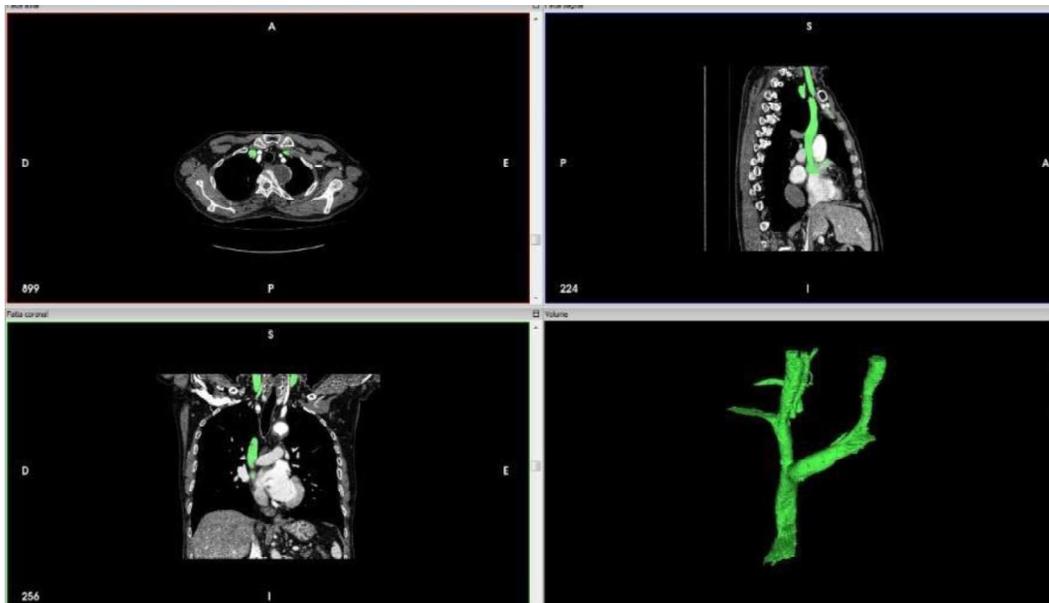
Para gerar o modelo tridimensional da veia jugular interna, que foi utilizado para a simulação numérica e para os experimentos de bancada, foram usados os dados de uma angiografia de tomografia computadorizada de um paciente saudável, do sexo masculino e com 74 anos na data do exame. O procedimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/Universidade Federal de Minas Gerais (CEP-UFGM) - processo número CAAE02405712.5.1001.5149.

Os arquivos DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), formato utilizado nos exames de tomografia, foram importados para um programa de processamento de imagens médicas (*InVesalius3*). A imagem da tomografia possui 1100 camadas, espaçadas em 0,5 mm, e resolução de 512x512 pixel. Essas imagens foram segmentadas e filtradas utilizando o *InVesalius*, que também é capaz de exportar

a superfície gerada para o formato STL. A tomografia foi segmentada para uma faixa de densidade personalizada (segmentação por *thresholding*) que correspondeu aos vasos sanguíneos, alguns ruídos indesejáveis, além de parte da superfície do tecido ósseo.

FIGURA 4-2 Exemplo do processo de segmentação no *InVesalius*, a superfície gerada no programa ainda precisa de edições e remoções de regiões indesejadas.

Fonte: Próprio autor.

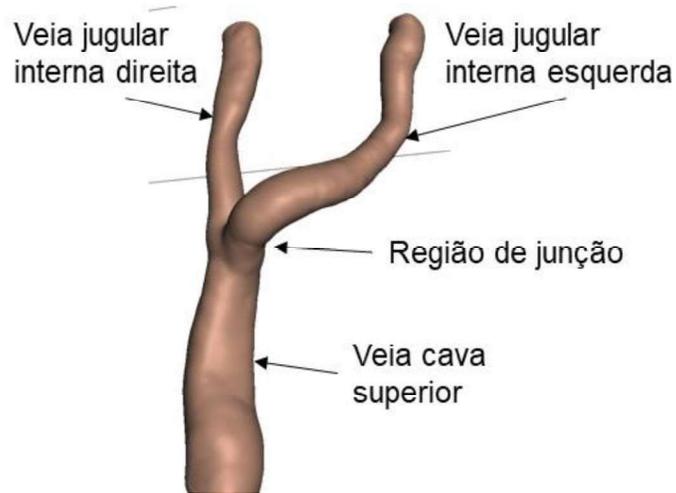


A superfície foi limpa, removendo regiões indesejáveis, mantendo apenas a VJI na extensão de interesse, como mostrado na FIGURA 4-2. Para essa finalidade, foi utilizado o programa *Autodesk Meshmixer* que possibilita a edição de superfície STL. Além da limpeza, esse programa também foi responsável por pequenas edições de ajuste como a suavização da superfície, remoção de possíveis imperfeições, melhoria da malha superficial; e adaptações da região de interesse, realizando remoção suavizada de ramificações que serão desprezadas (ex. veias jugulares externas e subclávias), e preenchimento de cavidade omitidas.

A FIGURA 4-3 mostra a edição da superfície da VJI no programa de modelagem 3D *Autodesk Meshmixer*. Nesse ponto, a geometria da VJI em STL foi a mesma usada para os procedimentos de criação das geometrias para a simulação numérica, e para o desenvolvimento da veia experimental.

FIGURA 4-3 Superfície do diâmetro externo da VJI editada com *Autodesk Meshmixer*.

Fonte: Próprio autor.



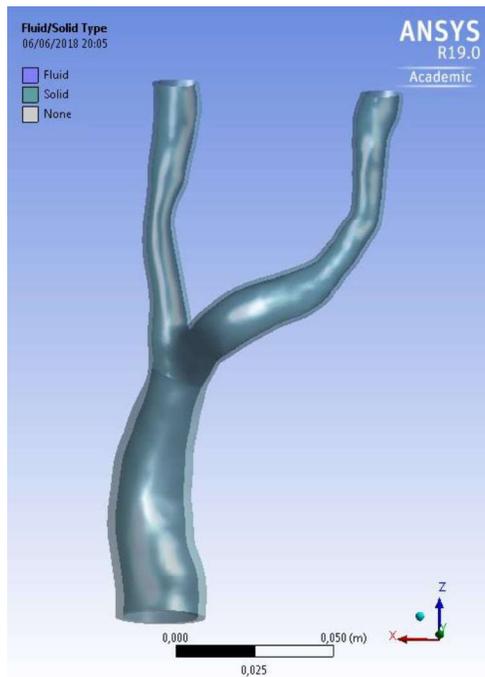
4.1.1.1 Geometrias para simulação numérica

A geometria removida da tomografia computadorizada é referente ao diâmetro interno da veia. Para a simulação numérica da estrutura foi necessário criar uma espessura para essa geometria. Para isso considerou uma relação de proporção médias em veias de alto calibre, em que a espessura da veia corresponde a aproximadamente 5% do seu diâmetro interno (FALLIS, 2013; FUNG, 2013). Dessa forma, utilizando o próprio *Autodesk Meshmixer* a VJI foi dividida em três regiões para criar superfícies internas com offset equivalente a espessura, e igual a 5% diâmetro médio da região, gerando espessuras que variam entre 0,6 a 0,9 mm. Ao final as regiões foram unidas novamente suavizando o encaixe, em ambas as superfícies.

Essas duas superfícies, interna e externa, da VJI foram usadas no programa de modelagem de sólidos CAD (*computer-aided design*) ANSYS *SpaceClaim Direct Modeler* (ANSYS Inc., Lebanon, EUA) para criar dois sólidos, a VJI e seu lúmen. Para isso, foram utilizadas ferramentas de engenharia reversa, *skin surface*, e *volume extract* presente no ANSYS *SpaceClaim Direct Modeler*, que permitem transformar uma superfície STL em sólido com excelente precisão geométrica. Essas geometrias foram finalmente usadas para gerar as malhas de simulação numérica do fluido e da estrutura. A geometria da veia pode ser vista na FIGURA 3-4.

FIGURA 4-4 Geometria da VJI e Lúmen usado na simulação numérica ANSYS 19.

Fonte: Próprio autor.



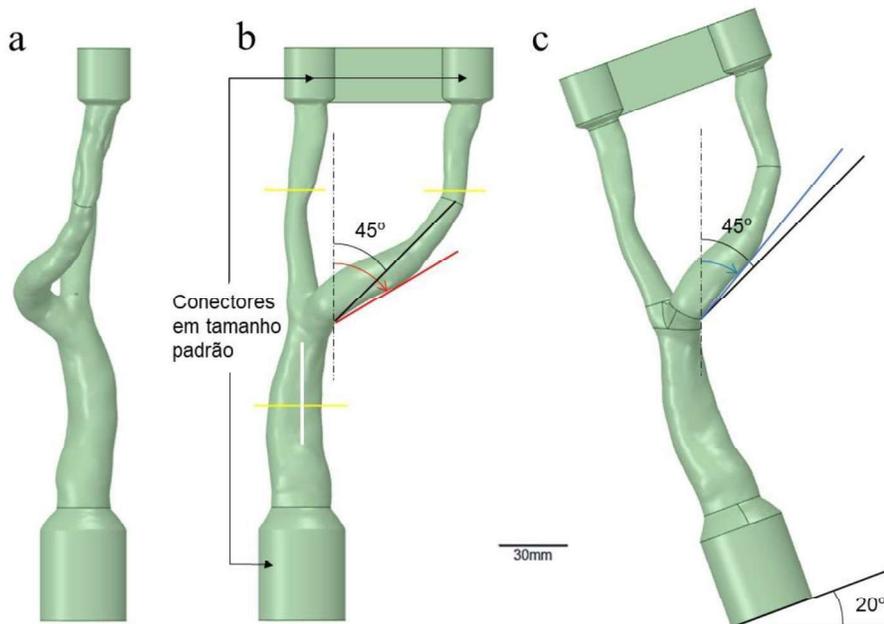
4.1.2 Projeto do modelo 3D da veia jugular interna

O modelo 3D da VJI foi criado conforme metodologia descrita na seção 4.1.1.1, com exceção de que nesse modelo a espessura da parede escolhida foi constante de 0,8 mm, por ser uma espessura limite para fabricação evitando falhas por presença de bolhas ou que o material fique muito frágil após a cristalização. A geometria da veia pode ser observada na FIGURA 4-5a & b. Vale ressaltar que conexões de tamanhos padrão ($\frac{1}{2}$ polegada nas entradas e 1 polegada na saída) foram adicionadas nas extremidades do modelo para permitir a correta fixação aos tubos. Essas conexões foram projetadas com uma espessura maior (8 mm) para evitar ruptura. Além disso, foi adicionada uma estrutura conectando as extremidades direita e esquerda para impedir o modelo de torcer durante esta fixação. Este sólido foi usado para gerar o vazio no molde.

FIGURA 4-5 Geometria do modelo da VJI e locais de medição para verificação do modelo experimental:

a) Vista sagital do modelo da VJI. b) Visão coronal do modelo da VJI. As linhas amarelas mostram a posição dos planos de varredura transversais para imagens em B-mode. A linha branca mostra a posição de um plano longitudinal onde as imagens Doppler colorido foram adquiridas. Grande ângulo de inclinação na região da junção, representado pela linha vermelha em relação ao ângulo de 45 graus (linha preta). c) Correção realizada com inclinação de 20 graus (no plano coronal), resultando em ângulos menores que 45 graus, representados pela linha azul.

Fonte: Próprio autor.



4.1.3 Projeto e fabricação do molde de bloco único

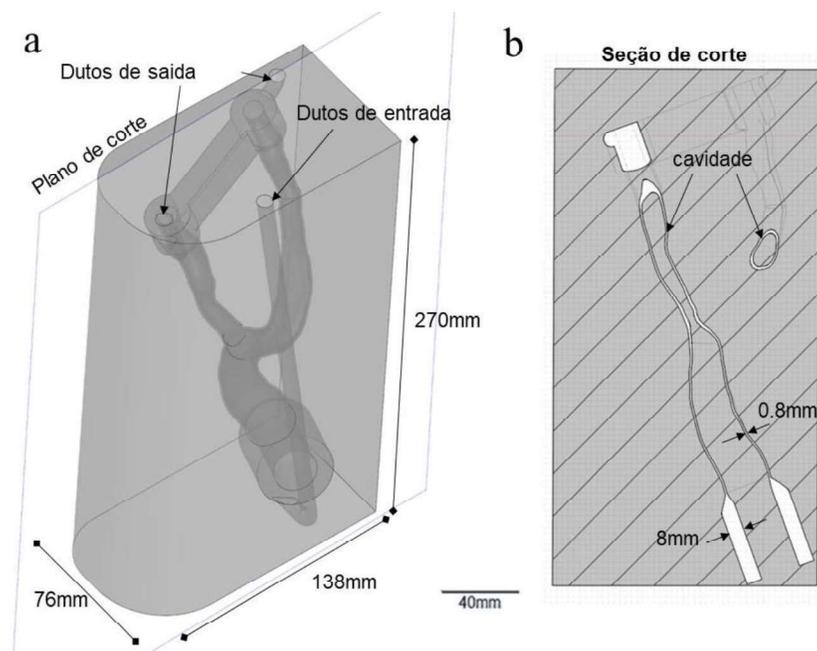
O molde foi fabricado por impressora 3D de filamentos, o que requereu alguns cuidados fossem considerados durante o seu projeto. O molde consistiu em um único bloco com uma cavidade interna limitada pelas superfícies externa e interna da VJI. Esta cavidade foi projetada utilizando a ferramenta de subtração booleana entre o bloco e a geometria do VJI criado na seção anterior (FIGURA 4-1). Este projeto de um molde em forma de bloco faz com que o *infill* da impressão sirva como um suporte externo para sustentar a impressão vertical e evitar falhas devido à impressão sobre espaços vazios. O *infill* também é impresso na parte interna do lúmen, o que também facilita seu suporte, uma vez que o modelo é fixado apenas em suas extremidades (na VJI, apenas a extremidade da veia cava é fixada durante a maior parte da impressão). No entanto, a porcentagem

de preenchimento do *infill* deve ser pequena o suficiente para permitir uma dissolução rápida que ocorre no processo subsequente (foi usada 3% no estilo “arredondado”). O tamanho do bloco deve conter toda a geometria do vaso dentro de seu volume, e foi de 138x76x270 mm, com algumas bordas arredondadas (como mostrado na FIGURA 4-6) para reduzir o volume excessivo e o tempo de impressão.

FIGURA 4-6 Desenho geométrico do molde:

a) Vista em perspectiva translúcida para mostrar a geometria da VJI e seus três dutos. b) Vista em corte mostrando que o molde consiste em um bloco sólido com uma cavidade interna no formato da VJI com sua espessura.

Fonte: Próprio autor.



Não é possível habilitar o suporte de impressão para não modificar sua cavidade vazia, portanto, grandes inclinações de parede devem ser evitadas. A FIGURA 4-5b mostra que na região de junção entre os ramos direito e esquerdo da VJI apresentam inclinação com ângulo superior a 45 graus quando posicionados verticalmente, o que poderia causar falhas durante a impressão. Por isso, a cavidade da VJI foi inclinada em 20 graus, distribuindo melhor a inclinação (FIGURA 4-5c), para que a parede pudesse se apoiar durante toda a impressão do molde. É importante notar que algumas impressoras são

capazes de imprimir em ângulos de inclinação da parede superiores a 45 graus sem causar falhas.

Três dutos (8,0 mm de diâmetro) foram adicionados para permitir a injeção do PVA na cavidade do molde e na saída de ar (FIGURA 4-6). O duto de entrada foi conectado à cavidade da VJI em sua região mais baixa, e os dutos de saída foram conectados nas regiões superiores, evitando o aprisionamento interno de ar.

Na preparação para a impressão 3D do molde, seu arquivo do ANSYS *SpaceClaim* foi exportado como um arquivo de formato STL que foi subsequentemente compilado em um arquivo de *G-code* usando software livre (*KISSlicer* versão 1.6). O arquivo *G-code* representa as instruções para a impressora 3D. O molde foi então impresso usando um sistema de deposição fundida de código aberto como impressora 3D (Modelo DX; Creabot 3D Printer, Zhengzhou, CHN) com um filamento termoplástico de poliacido láctico (PLA). O uso de um molde de peça única dificulta o acabamento da superfície pós-impressão e requer resolução de impressão de alta qualidade (usado 0,25 mm e 0,1 mm para resolução horizontal e vertical, respectivamente). No entanto, o acabamento químico foi realizado com a inserção de 20 ml de solvente de acetona (34850; Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) na cavidade do molde, agitando por alguns segundos, seguida da remoção completa com água. Isso permitiu a remoção de alguns fios indesejados criados durante a impressão.

4.1.4 Moldagem do PVA

A mistura de PVA foi preparada para ser injetada no molde, servindo como material de base para o modelo experimental da VJI. A composição da mistura foi 10% (em peso) de solução de PVA (341584; Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) que foi misturada com água a 90 °C, a mesma utilizada em outros estudos (CHEE *et al.*, 2016), também adicionado 1% grafite (282863; Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), que serviu de dispersor para experimentos de imagem de ultrassom e 0,3% de sorbato de potássio (85520; Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) para preservação. A mistura foi então mantida à temperatura ambiente por 12 horas, seguido por 30 minutos em uma câmara de vácuo para remoção das bolhas de ar.

Em seguida, a mistura de PVA foi lentamente injetada no molde pelo duto de entrada usando uma seringa para preencher a cavidade interna do molde. A injeção foi realizada até que a mistura transbordasse em ambos os dutos de saída. Posteriormente, os dutos foram selados, e o molde preenchido com a mistura foi submetido a três ciclos de congelamento e descongelamento. Em cada ciclo, o molde foi primeiro colocado em um freezer a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas e então descongelado dentro de um refrigerador a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas. Isso permitiu que a mistura de PVA cristalizasse e adquirisse propriedades elásticas do material desejado para imitar o IVJ ($106,1 \pm 3,6\text{ kPa}$; CHEE *et al.*, 2018). A velocidade acústica e o coeficiente de atenuação deste material foram previamente caracterizados 1535 m/s e $0,229\text{ dB/(cm)}$. A velocidade acústica e o coeficiente de atenuação deste material foram previamente caracterizados 1535 m/s e $0,229\text{ dB/(cm} \cdot \text{MHz)}$, respectivamente (HO *et al.*, 2017).

4.1.5 Remoção do modelo experimental do molde

O molde de PLA foi dissolvido para remover o modelo experimental, o que permite o uso de um molde de peça única e elimina preocupações sobre como remover geometrias complexas em moldes bipartidos ou multipartidos. O clorofórmio (372 978; Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) foi usado por ser um solvente a base de cloro capaz de dissolver o PLA sem afetar o PVA cristalizado. Para facilitar a dissolução, a parede externa e a parte externa do *infill* do molde foram cuidadosamente removidas com um alicate, evitando danificar ou cisalhar a fina parede do modelo de VJI. O molde remanescente foi então submerso em clorofórmio e mantido em uma capela química por 24 horas para dissolver o PLA. Após 24 horas, o PLA restante era flexível e frágil o suficiente para ser removido com cuidado. Finalmente, a superfície e o lúmen do modelo experimental foram enxaguados com água destilada e, após a limpeza, foram mantidos em água para evitar a desidratação antes da montagem.

4.1.6 Experimento de verificação do modelo experimental da veia

Imagens em B-mode foram obtidas em planos longitudinais e transversais nas regiões da VJI direita, VJI esquerda, junção e veia cava superior da veia (as posições específicas são representadas pelas linhas amarelas na FIGURA 4-5b) para comparar com a geometria do modelo 3D. Para isso, foi utilizada uma pequena pressão positiva de saída

(200 Pa), suficiente para encher o vaso sem distendê-lo excessivamente, além disso, o escoamento foi nulo durante essas medições. Um conjunto de experimentos de imagem de ultrassom foi realizado para demonstrar a aplicabilidade do modelo experimental em experimentos *in vitro* com distensão dos vasos sanguíneos em condições fisiológicas. Os experimentos foram realizados sob três diferentes pressões de saída (-300, 0 e 300 Pa) e uma vazão constante de 15 ml/s em ambas as entradas, que representa uma vazão simplificada da sístole (LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014). As medições também foram realizadas para vazão nula em ambas as entradas. Todas as medições foram realizadas após atingir o estado estacionário. Os dados de imagem foram adquiridos usando uma sonda de ultrassom comercial (SonixTouch; Analogic Ultrasound, Peabody, EUA) equipado com um transdutor linear de 128 elementos (L14-5; Ultrasonix Analogic Ultrasound, Peabody, EUA). Foi utilizada uma frequência de imagem de 6,6 MHz e foco de transmissão de 4,0 cm. As áreas transversais foram medidas por um código próprio programado em *Python* (versão 2.7, Python Software Foundation).

O escoamento interno sob diferentes pressões de saída foi caracterizado usando o modo Doppler colorido do equipamento *SonixTouch*. Imagens de Doppler colorido foram adquiridas em um plano longitudinal na veia cava superior (linha branca na FIGURA 4-5b) para visualizar o perfil espacial do escoamento. Os seguintes parâmetros do sistema foram usados: frequência de ultrassom de 5 MHz; frequência de repetição de pulso de 3,3 kHz; 16 amostras para montagem; frequência de corte do filtro de parede de 750 Hz; e correção do ângulo Doppler de 15 graus. Na mesma posição, imagens em M-mode foram adquiridas para avaliar o movimento da parede sob escoamento pulsátil.

4.2 Validação experimental do modelo CFD-FSI da veia jugular interna

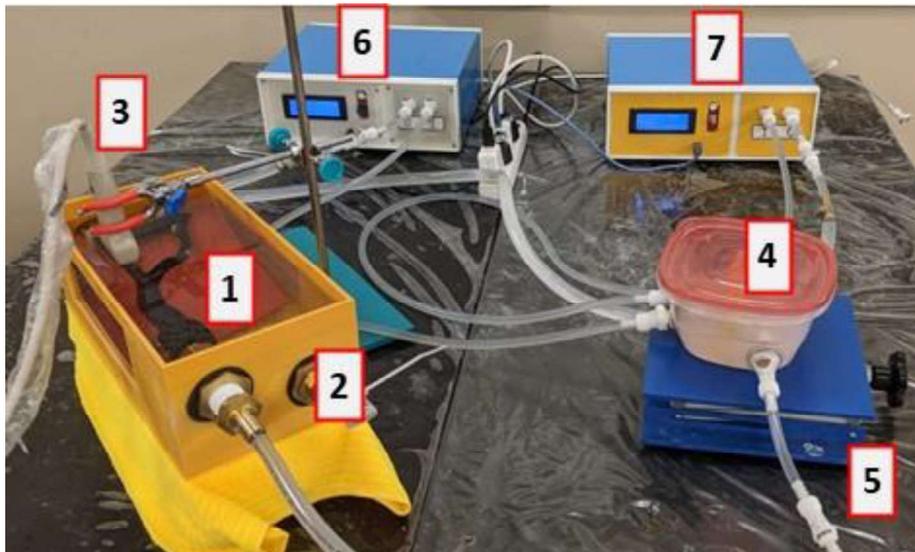
Neste trabalho, foi utilizado uma técnica de ondas planas em múltiplos ângulos (EKROLL *et al.*, 2016; JENSEN *et al.*, 2016a; YIU; YU, 2016) para estimar a velocidade vetorial do escoamento por efeito de Doppler. As subseções a seguir detalham as preparações e configurações realizadas para medições experimentais e as simulações numéricas específicas para validação.

4.2.1 Bancada experimental

A bancada experimental foi montada conectando cada entrada da VJI a uma bomba de engrenagens independente (HO et al., 2017) (FIGURA 4-7). A saída foi conectada a um reservatório que fornece o fluido para as entradas de ambas as bombas. Dessa forma, foi possível controlar a pressão de saída alterando a altura manométrica entre a saída do modelo e o reservatório, que foi importante para controlar a distensão do modelo experimental flexível de PVA. Para os experimentos com a inserção do CVC na VJI direita (FIGURA 3-9a), uma terceira bomba de engrenagens foi utilizada conectando diretamente a entrada e saída da bomba à saída e entrada do CVC, respectivamente. Uma mistura de 38% (em volume) de glicerina (15514-029; Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) em água destilada foi usada como fluido de trabalho, cujas propriedades são semelhantes às do sangue humano (4,1 mPa·s de viscosidade dinâmica e 1108 kg/m³ de densidade à 22 °C (HO et al., 2017)), adicionando 0,7 g por litro de amido de milho que serviu de dispersor acústico.

FIGURA 4-7 Layout da bancada experimental com modelo experimental da VJI (1), caixa (2), sonda de ultrassom (3), reservatório de fluido (4), plataforma de altura ajustável (5) para controlar a pressão de saída e bombas de engrenagens programáveis (6 e 7) para vazão de entrada.

Fonte: Próprio autor.



Uma caixa de topo aberto (dimensões internas de 321x147x103 mm e espessura de parede de 4 mm) foi fabricada para medições experimentais da VJI. A caixa foi

projetada no ANSYS *SpaceClaim Direct Modeler* com o auxílio do modelo 3D da VJI com duas janelas laterais (FIGURA 4-8) para permitir medições da vista lateral. Esta caixa foi fabricada usando impressão 3D (Modelo DX; Impressora Creatbot 3D, Zhengzhou, CHN). Uma fina camada de resina epóxi foi aplicada para garantir a impermeabilidade e selar as duas janelas laterais com uma lâmina de polietileno tereftalato (PET) transparente (1 mm de espessura). Além disso, conectores de cobre padrão de ½ polegadas para as entradas (VJI direita e esquerda) e um conector de 1 polegada na saída (veia cava superior) foram instalados. Após a montagem, a caixa foi preenchida com água destilada para permitir a medição de ultrassom sem contato direto entre a sonda e o modelo experimental.

FIGURA 4-8 Vista lateral da caixa montada com modelo experimental e com sonda posicionada para medições de ultrassom.

Fonte: Próprio autor.



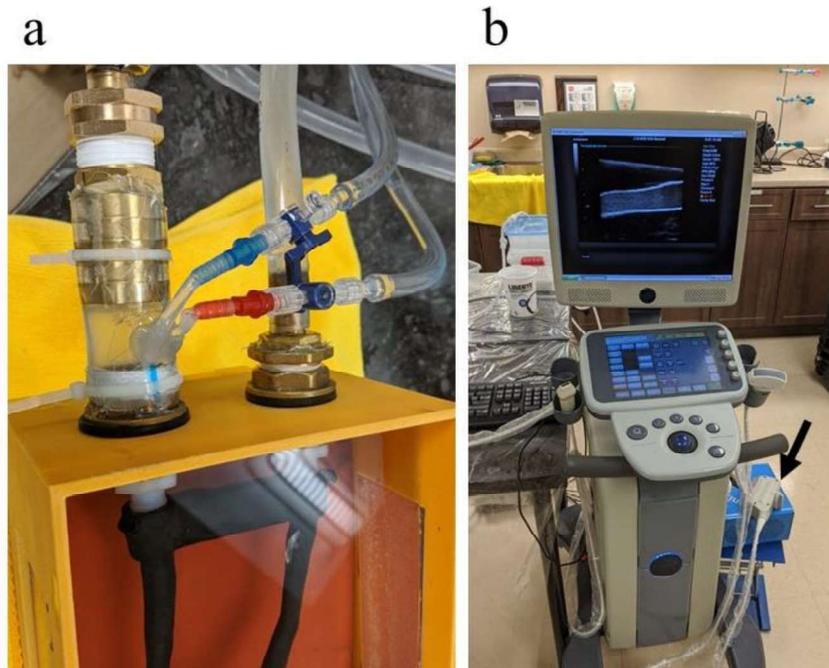
4.2.2 Medições de ultrassom

O perfil do escoamento dentro do modelo experimental da VJI foi mapeado usando técnica de estimativa por Doppler em múltiplos ângulos de ondas planas, conhecida como *Vector Flow Imaging* (VFI) (YIU; LAI; YU, 2014; YIU; YU, 2016), uma descrição da técnica pode ser vista na seção 2.6.1.2. Os dados foram adquiridos usando um sistema de ultrassom para fins de pesquisa, que consistiu no transmissor de pulsos programável (SonixTouch; Ultrasonix Analogic Ultrasound, Peabody, EUA) equipado com um transdutor linear de 128 elementos (L14-5; Ultrasonix Analogic Ultrasound, Peabody, EUA) e um sistema de aquisição de dados pré-formatado (SonixDAQ;

Ultrasonix Analogic Ultrasound, Richmond, CA) (CHEUNG *et al.*, 2012) (FIGURA 3-9b).

FIGURA 4-9 a) Demonstração da montagem com inserção do CVC por fora do modelo experimental da VJI. b) Equipamento de medição por ultrassom utilizado, SonixTouch é um equipamento clínico adaptado para fins de pesquisa com possibilidade de obter os sinais crus medido pelos transdutores usando o sistema de aquisição SonixDAQ (seta).

Fonte: Próprio autor.



O pulso de onda plana, com frequência central de 5 MHz e três ciclos de duração de pulso, foi realizada sequencialmente na frequência de repetição de pulso de 10 kHz dividida em três ângulos de direção (-10° , 0° e $+10^\circ$) (YIU; YU, 2016), e canal de dados não formatados dos feixes foram coletados para 2.687 amostras de medição de cada pixel (2 GB). Os dados brutos foram transferidos para calcular os componentes de velocidade axial e lateral para cada pixel (400×380 pixels com resolução de 0,1 mm), usando um script próprio programado em *Matlab* (v.2016a; Mathworks Inc., Natick, EUA). Este algoritmo, usando unidades de processamento gráficos, realizou a estimativa vetorial do escoamento pelo método de mínimos quadrados (YIU; YU, 2016), com a configuração de três ângulos de transmissão, três de recepção (-10° , 0° e $+10^\circ$). O desempacotamento da fase também foi realizado para estender a faixa espectral da velocidade efetiva (EKROLL *et al.*, 2016), removendo o *aliasing*. As

estimativas de velocidade do escoamento foram apresentadas, usando *Matlab*, sob imagens B-mode geradas usando composição espacial dos quadros de dados da onda plana (YIU; TSANG; YU, 2011).

4.2.3 Experimentos de validação

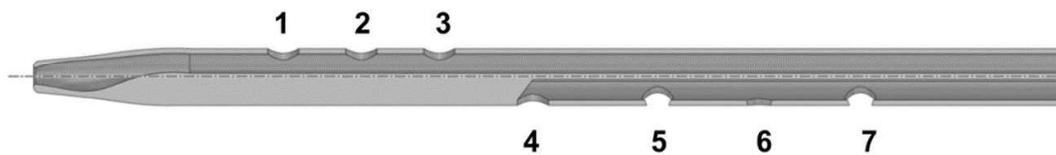
Os experimentos foram realizados para casos com e sem inserção de CVC (Hemo-cath 11,5 Fr; MedComp, Harleyville, EUA; FIGURA 4-10). Eles foram realizados com escoamento constante, porém considerando duas condições de contorno diferentes, com os valores de vazão de entradas e pressão medidas nos instantes de sístole e diástole com base em ciclos cardíacos que foi usado nas simulações desse trabalho. A Tabela 4-1 resume os valores dos parâmetros usados nos experimentos. Além disso, foi utilizado vazão constante de 5 ml/s no CVC, valor dentro da faixa recomendada para hemodiálise (BESARAB; PANDEY, 2011; LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014). As vazões de entrada da VJI foram mantidas as mesmas para comparar situações com e sem CVC. O número de Reynolds médio nos experimentos é de 259, chegando a 1020 no interior do CVC.

Tabela 4-1 Resumo das condições de contorno usadas nos experimentos e simulações CFD-FSI de validação.

	Vazão de entrada [ml/s]		Pressão de saída [kPa]	Vazão de entrada e saída do CVC [ml/s]
	VJI direita	VJI esquerda		
Sístole	18,7	15,0	0,63	5,0
Diástole	9,4	6,6	0,55	

FIGURA 4-10 Vista de corte do CVC Hemo-cath (11,5 Fr) com um lúmen venoso com três orifícios laterais de saída (1, 2, 3) e um segundo lúmen arterial com quatro orifícios laterais de entrada (4, 5, 6, 7).

Fonte: Próprio autor.

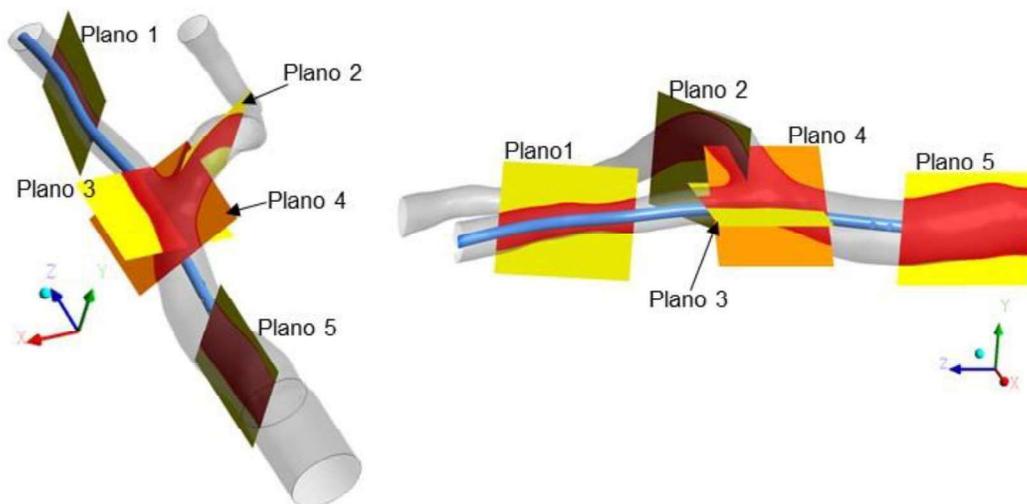


4.2.3.1 Definição das regiões de interesse

Para a análise comparativa das medições de ultrassom com os valores de CFD, foram definidos cinco planos, conforme mostrado na FIGURA 3-11. Estes planos foram escolhidos devido à relevância do escoamento, procurando perfis de escoamento distintos para validar o modelo, previamente verificados nos resultados das simulações CFD. Dessa forma, o plano 1 foi escolhido no topo da VJI direita devido à presença de pequena estenose que altera o escoamento, planos 2, 3 e 4 próximos à região de junção entre as VJI direita e esquerda, e o plano 5 posicionado na veia cava superior. Os planos selecionados evitam cruzar o CVC, quando este estava inserido, para reduzir as interferências dos reflexos acústicos do CVC nas medições.

FIGURA 4-11 Posições dos planos de medição: Plano 1-Vista vertical da VJI direita; Plano 2-Vista vertical da VJI esquerda próxima à região de junção; Plano 3-Vista horizontal da VJI direita próximo à região de junção; Plano 4-Vista inclinada (45°) da região de junção; Plano 5-Vista vertical próximo à saída da veia cava superior.

Fonte: Próprio autor.



4.2.4 Simulação numérica

Foram realizadas simulações específicas para validação do modelo numérico para cálculo das velocidades de escoamento na VJI com e sem inserção do CVC. Essas simulações tiveram o objetivo de se aproximarem ao máximo das condições dos experimentos que, possuem algumas diferenças em relação a situação *in vivo*, sendo a

principal diferença em relação ao escoamento em regime permanente experimental diferente do ciclo pulsátil nas veias reais. Outras diferenças são a veia de espessura constante e fluido de trabalho newtoniano. As simulações CFD foram realizadas acopladas 2 vias aos cálculos de deformação estrutural da parede da VJI, ou seja, considerando a elasticidade do modelo experimental e sua influência no escoamento. As simulações foram realizadas no software ANSYS 19 (ANSYS Inc., Lebanon, EUA), sendo que o ANSYS *Fluent* foi responsável pelo cálculo das equações de Navier-Stokes e de conservação de massa e ANSYS *Mechanical APDL (Transient Structural)* para resolver a equação de conservação de momento. A FSI foi instrumentado pela infraestrutura *System Coupling* disponível no ANSYS 19 (CHIMAKURTHI *et al.*, 2018), que é responsável pela transferência de dados (pressão e deformação na parede), mapeamento de superfícies compartilhadas e verificação de convergência.

As condições de contorno foram as mesmas estabelecidas para o experimento, conforme resumido na Tabela 4-1. Portanto, quatro simulações foram realizadas em regime permanente, duas condições de contorno diferentes referentes à sístole e diástole, além dos casos com e sem cateter em cada. As propriedades do fluido e da veia correspondem às dos materiais usados no experimento. A densidade e a viscosidade do fluido que se assemelham ao do sangue foram, respectivamente, 1037 kg/m^3 e $4,1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ (CHEE *et al.*, 2018). A densidade estrutural do sólido da VJI foi 1190 kg/m^3 . O modelo de Mooney-Rivlin com 5-parâmetros (Equação (4-1)) foi usado para modelar a elasticidade hiperelástica da VJI, os valores constantes foram definidos para corresponder à complacência do PVA, e que está dentro da faixa de elasticidade esperada para a VJI (CHEE *et al.*, 2016; FAMAHEY *et al.*, 2015; LI, Wenguang, 2018; RASSOLI; FATOURAEE; SHAFIGH, 2015). Essas constantes de material foram: $C_{10} = 0,133 \text{ MPa}$; $C_{01} = -10,38 \text{ kPa}$; $C_{20} = 10,34 \text{ kPa}$; $C_{11} = -0,218 \text{ kPa}$; $C_{02} = 3,04 \text{ Pa}$. As simulações foram realizadas utilizando um modelo turbulento viscoso ($k-\omega$ SST), devido às regiões de separação de alta velocidade e fluxo gerados pelo CVC. A malha, a posição do CVC e todas as geometrias são as mesmas usadas em todo trabalho dessa tese.

$$W = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{01}(\bar{I}_2 - 3) + C_{20}(\bar{I}_1 - 3)^2 + C_{11}(\bar{I}_1 - 3)(\bar{I}_2 - 3) + C_{02}(\bar{I}_2 - 3)^2 \quad (4-1)$$

Sendo W a função de energia de deformação do modelo Mooney-Rivlin, e \bar{I}_1 , \bar{I}_2 e \bar{I}_3 são, respectivamente, as variações relativas em comprimento área de superfície e volume do material.

4.2.5 Abordagem de validação

Os resultados medidos experimentalmente e os calculados na simulação foram comparados a fim de validar a simulação e estimar seus erros (MCHALE; FRIEDMAN; KARIAN, 2009). Para isso, os mesmos planos foram obtidos em ambos os métodos e comparados de forma subjetiva e estatisticamente. Primeiro, os resultados do CFD foram reposicionados para melhor se ajustarem aos planos VFI correspondentes, usando uma implementação no *Matlab* do algoritmo *Iterative Closest Point* (GLIRA *et al.*, 2015), com uma rejeição de 20% dos piores pontos.

Para a comparação quantitativa, os vetores de velocidade resultantes de ambos os métodos foram associados em aproximadamente 200.000 pontos semelhantes (considerando todos os planos combinados). Em cada ponto foram calculados o índice de similaridade (IS) (ROLOFF *et al.*, 2019) entre os diferentes dados, que é o produto entre o índice de similaridade angular (ISA) e o índice de similaridade de magnitudes (ISM), de acordo com a Equação (4-2). Para análise estatística, o coeficiente de determinação (R^2 ; Equação (4-3)), o erro percentual médio (EMP; Equação (4-4)), o erro médio percentual absoluto (EMPA; Equação (4-4)) e a raiz do erro quadrático médio (RMSE; Equação (4-5)) foram calculados para os mesmos pontos associados.

$$IS = ISA \cdot ISM = \left[0,5 \cdot \left(1 + \frac{\vec{v}_{CFD} \cdot \vec{v}_{VFI}}{|\vec{v}_{CFD}| \cdot |\vec{v}_{VFI}|} \right) \right] \cdot \left[\frac{\min(|\vec{v}_{CFD}|, |\vec{v}_{VFI}|)}{\max(|\vec{v}_{CFD}|, |\vec{v}_{VFI}|)} \right] \quad (4-2)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(|\vec{v}_{CFD}| - |\vec{v}_{VFI}|)^2}{\sum(|\vec{v}_{CFD}| - \overline{|\vec{v}_{CFD}|})^2} \quad (4-3)$$

$$EMP = \frac{1}{N} \sum \frac{|\vec{v}_{CFD}| - |\vec{v}_{VFI}|}{|\vec{v}_{CFD}|}; \quad EMPA = \frac{1}{N} \sum \left| \frac{|\vec{v}_{CFD}| - |\vec{v}_{VFI}|}{|\vec{v}_{CFD}|} \right| \quad (4-4)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum^N (|\vec{v}_{CFD}| - |\vec{v}_{VFI}|)^2}{N}} \quad (4-5)$$

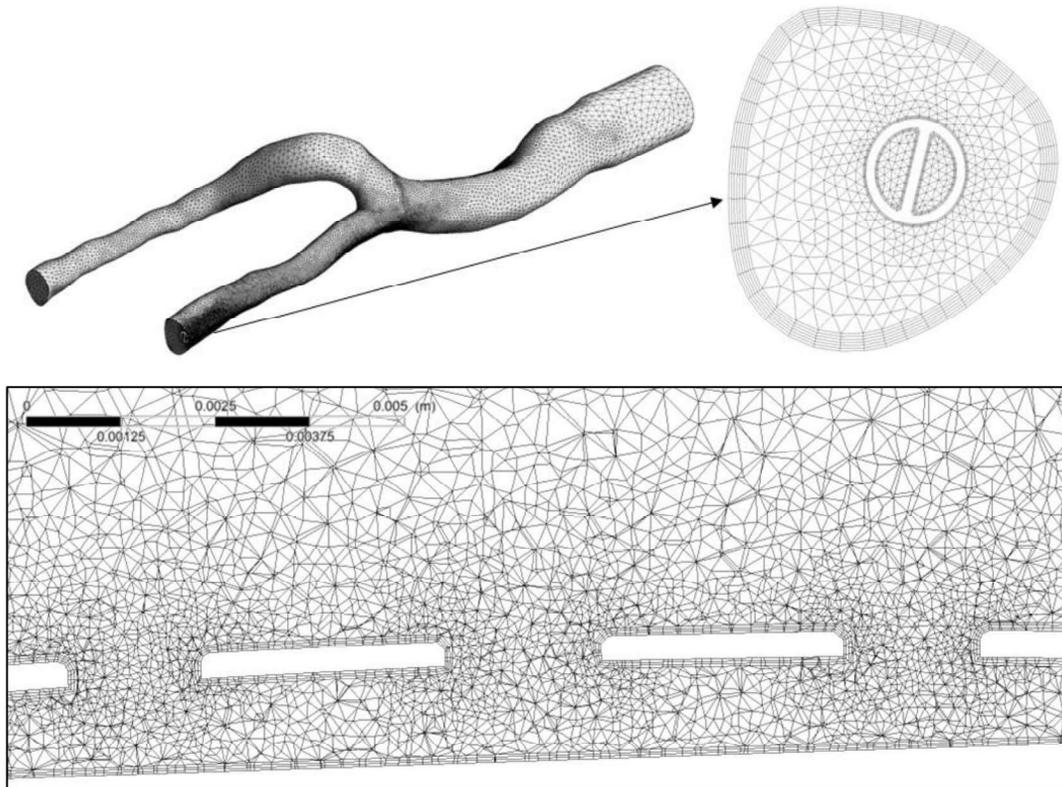
4.3 Simulações CFD-FSI de análise influência da inserção do cateter venoso central no escoamento

Após a validação, foram realizadas simulações para análise da influência da inserção do CVC no escoamento na VJI e, conseqüentemente, avaliar as causas da formação de trombos na VJI após inserção do CVC. Foram usadas as mesmas geometrias validadas obtidas conforme descrito na seção 4.1.1.1. Para esse estudo foram realizadas simulações CFD com FSI, em regime transiente e condições de contorno de um ciclo cardíaco. Além disso foram simuladas três diferentes situações para comparação, o escoamento na VJI sem presença do CVC, o escoamento na VJI com inserção do CVC sem vazão no cateter, e o escoamento na VJI com presença do CVC durante hemodiálise, isto é, com vazão no CVC. Os detalhes da metodologia e configuração das simulações são descritos nas subseções seguintes.

4.3.1 Malha

As malhas do lúmen e estrutural para as simulações da VJI foram definidas realizando o seu refinamento até alcançar uma independência relativa dos resultados em relação a malha. Esta independência foi considerada quando a duplicação do número de elementos causou variações menores que 5% nos valores médios de velocidades, pressão e tensão de cisalhamento nos planos de interesse no lúmen, e deformação média na superfície interna da malha estrutural; conforme o procedimento sugerido para teste de malha na norma ASME V&V 20 (MCHALE; FRIEDMAN; KARIAN, 2009). O mesmo procedimento foi realizado para malha com e sem a presença do cateter. A FIGURA 4-12 mostra a malha gerada para geometria venosa podendo ver na parede as regiões mais refinadas, onde se concentram os gradientes da tensão de cisalhamento.

FIGURA 4-12 Malha gerada para geometria venosa com cateter, imagem ampliada da entrada da VJI direita, e detalhe da malha na região dos orifícios arteriais.
Fonte: Próprio autor.



A região prismática (próxima a parede) tem profundidade de aproximadamente 0,15 mm, fator de expansão de 1,1, garantindo que a primeira camada possuísse $y^+ \cong 1$, e um total de 8 camadas. Para o teste de malha foram realizadas simulações em regime permanente com condições de contorno equivalentes a sístole do ciclo pulsátil (ver seção 4.3.2.3 e GRÁFICO 4-1), as demais configurações foram iguais ao da simulação.

A malha de fluido final consistiu em elementos hexaédricos e prismático com dimensão média de $6,1 \times 10^{-4}$ m, totalizando $1,9 \times 10^6$ elementos. Os parâmetros de qualidade da malha de fluido foram 0,44 e 0,55 para *skewness* médio e qualidade ortogonal, respectivamente. O *skewness* máximo foi 0,88 e a qualidade ortogonal mínima foi 0,12. A malha da estrutural teve uma dimensão média de $1,0 \times 10^{-3}$ m e $1,87 \times 10^5$ nós. Seus parâmetros de qualidade foram 0,42 e 0,57 para a *skewness* médio e qualidade ortogonal, respectivamente (0,78 para *skewness* máximo e 0,29 para a qualidade ortogonal mínima).

A simulação FSI usa uma malha dinâmica, isto é, que se adapta à geometria da parede em cada passo de acoplamento, e requer uma malha de alta qualidade para evitar a divergência dos cálculos (CHIMAKURTHI *et al.*, 2018). Isso só foi possível, com um número razoável de elementos de malha, posicionando o CVC relativamente centralizado no vaso, evitando que a malha fosse distorcida nas regiões de proximidade da parede.

4.3.2 Condições de contorno e ferramenta de simulação

O programa ANSYS-*Fluent* 19 (ANSYS Inc., Lebanon, EUA) foi utilizado para resolver as equações de quantidade de movimento em escoamentos transientes, incompressíveis, e com a parede do vaso sanguíneo flexível, para isso foram realizadas interações entre o campo de pressão e a deformação na parede calculado pelo ANSYS-*Mechanical Transient* 19 (ANSYS Inc., Lebanon, EUA). Usando a ferramenta *System Coupled* para acoplar e verificar a convergência dos resultados de ambos os softwares. Cada software dispõe de recursos para discretizar o domínio em vários volumes, ou seja, permite a definição independente da malha que foi utilizada na simulação.

As equações de quantidade de movimento e conservação de massa, dependentes do tempo, para escoamento incompressível e laminar estão apresentadas nas Equações (4-6) e (4-7):

$$\nabla \cdot \mathbf{U} = 0 \quad (4-6)$$

$$\rho \frac{\partial(\mathbf{U})}{\partial t} + \rho \frac{\partial(U_i U_j)}{\partial x_i} = \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} \quad (4-7)$$

Onde o tensor da tensão de cisalhamento $\boldsymbol{\tau}$ está relacionado com a taxa de deformação $\boldsymbol{\gamma}$ por,

$$\boldsymbol{\tau} = -p\mathbf{I} + 2\mu\boldsymbol{\gamma} \quad (4-8)$$

$$\gamma = 1/2(\nabla\mathbf{U} + (\nabla\mathbf{U})^T) \quad (4-9)$$

Onde μ é a viscosidade, $\mathbf{U} = (u_1, u_2, u_3)$ o vetor velocidade do escoamento, p é a pressão interna e ρ a densidade.

A equação básica de movimento resolvida pela análise transiente dinâmica da estrutura é derivada da segunda lei de Newton, dada pela Equação (4-10):

$$\rho_s \frac{\partial^2 \mathbf{x}}{\partial t^2} - \nabla \cdot \mathbf{T} = \mathbf{f}_s \quad (4-10)$$

em que ρ_s é a densidade da estrutura e \mathbf{f}_s é a força por unidade de volume na estrutura. A relação entre a tensão (\mathbf{T}) e a deformação é dada pelas equações constitutivas do material.

O acoplamento da FSI foi realizado usando o particionamento de Dirichlet-Neumann (CHIMAKURTHI *et al.*, 2018), em que as equações do fluido estão sujeitas à condição de contorno cinemática (Equação (4-11)) nas superfícies de FSI.

$$\mathbf{U} = \dot{\mathbf{x}} \quad (4-11)$$

De forma similar a equação estrutural está sujeita à condição de contorno dinâmica (Equação (4-12)) nas superfícies de FSI, \mathbf{n}_f e \mathbf{n}_s são vetores unitários normais à superfície FSI no fluido e sólido, respectivamente.

$$\boldsymbol{\tau} \cdot \mathbf{n}_f = \mathbf{T} \cdot \mathbf{n}_s \quad (4-12)$$

4.3.2.1 Modelo de turbulência

Para o escoamento turbulento a equação turbulenta de médias de Reynolds (*Unsteady Reynolds-averaged Navier–Stokes equation* (URANS)) foi usada conforme equação geral apresentada na Equação (4-13). O elemento crítico da modelagem URANS é a

representação das tensões de Reynolds ou tensões turbulentas que descrevem os efeitos das flutuações turbulentas de pressão e velocidade.

$$\rho \frac{\partial u_i}{\partial t} + \rho \frac{\partial (u_i u_j)}{\partial x_j} = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_j} (\tau_{ij}) + \frac{\partial}{\partial x_j} (-\rho \overline{u'_i u'_j}) \quad (4-13)$$

A solução das Equações (4-14) e (4-15) alcança os valores de energia cinética turbulenta k , e a taxa de dissipação específica ω no modelo SST e são dadas por (ANSYS, 2011):

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho k) + \frac{\partial}{\partial x_i} (\rho u_i k) = \tilde{G}_k - \beta_1 \rho k \omega + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[\left(\mu + \frac{\mu_{turb}}{\alpha_k} \right) \frac{\partial k}{\partial x_j} \right] \quad (4-14)$$

$$\frac{\partial (\rho \omega)}{\partial t} + \frac{\partial (\rho u_i \omega)}{\partial x_i} = G_\omega - \beta_2 \rho \omega^2 + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[\left(\mu + \frac{\mu_{turb}}{\alpha_\omega} \right) \frac{\partial \omega}{\partial x_j} \right] + 2(1 - F_1) \rho \sigma_{\omega,2} \frac{1}{\omega} \frac{\partial k}{\partial x_j} \frac{\partial \omega}{\partial x_j} \quad (4-15)$$

A viscosidade turbulenta é dada por:

$$\mu_{turb} = \frac{\rho k}{\omega} \frac{1}{\max\left(\frac{1}{\alpha^*}, \frac{SF_2}{\alpha_1 \omega}\right)} \quad (4-16)$$

Onde F_1 e F_2 é uma função de mistura no modelo SST (ANSYS, 2011), P termo de produção do modelo de turbulência, S é a magnitude da taxa de deformação, u_i velocidade local, x_i tensor de direção das coordenadas, β_1 β_2 são constantes do modelo SST, \tilde{G}_k e G_ω os termos de produção de k e ω (ANSYS, 2011). A intensidade turbulenta foi configurada em 5% nas entradas no método de especificação de intensidade e diâmetro hidráulico.

Foi utilizado o modelo de turbulência k - ω *Shear Stress Transport* (SST) com correção para pequeno número de Reynolds, a turbulência é esperada nas regiões de alta velocidade causadas pela presença do CVC, principalmente nos orifícios do cateter, e esperado que o modelo seja necessário para melhorar a estimativa das tensões de cisalhamento nessas regiões (BOZZI *et al.*, 2020). Esse modelo é adequado para prever

a variação da tensão de cisalhamento nessa região e possui habilidade de lidar com escoamento turbulento na faixa de transição (VERSTEEG; MALALASEKERA, 2007). O modelo k- ω SST supera as limitações do modelo k- ω original possibilitando uma melhor acurácia nas condições de entrada e na quantidade de separação de escoamento em gradientes de pressão adverso, pela inclusão dos efeitos de transporte dentro da formulação vorticidade-viscosidade; além de que restringir o valor da viscosidade turbulenta, evitando sua superestimação. Os modelos de turbulência são métodos semiempíricos e as equações de conservação de quantidade de movimento, fornecem o comportamento médio do escoamento (ANSYS, 2011).

As constantes do modelo utilizado são apresentadas na Tabela 4-2:

Tabela 4-2 Distribuição das constantes do modelo k- ω SST (LUCAS, 2013).

α_{∞}^*	α_{∞}	α_0	β_{∞}^*	R_{β}	R_k
1,0	0,52	0,11111	0,09	8	6
R_w	a_1	$\beta_{i,1}(in)$	$\beta_{i,2}(out)$	$\sigma_{k,1}(in)$	$\sigma_{k,2}(out)$
2,95	0,31	0,075	0,0828	1,176	1
$\sigma_{\omega,1}(in)$	$\sigma_{\omega,2}(out)$	$PLCF$			
2	1,168	10			

4.3.2.2 Modelo de sangue não-newtoniano

Para o cálculo da viscosidade não-newtoniana foi adotado o modelo C-Y, representado pela Equação (2-1). Todas as constantes utilizadas pelo modelo são apresentadas na Tabela 4-3.

Tabela 4-3 Parâmetros para modelo de C-Y (SHIBESHI; COLLINS, 2005).

Parâmetro	Notação	Valor
Viscosidade para $\dot{\gamma}_{xy}$ nulo	η_0	0,056 Pa·s
Viscosidade para $\dot{\gamma}_{xy}$ infinito	η_{∞}	0,0035 Pa·s
Constante de tempo	λ	3,313 s
Índice Power-Law	n	0,3568
Expoente de Yasuda	a	2

Medições experimentais presente na literatura estabelecem valores médios para a densidade do sangue entre 1043 e 1060 kg/m³ (FOGELSON; GUY, 2008; LIU *et al.*, 2011), o valor utilizado foi de 1060 kg/m³.

4.3.2.3 Condições de contorno do fluido

Foram simuladas três situações diferentes para comparação do escoamento interno na veia:

- **Veia jugular interna sem inserção do cateter venoso central**

Com as condições de contorno de entrada e saída apresentadas no GRÁFICO 4-1.

- **Veia jugular interna com inserção do cateter venoso central, sem vazão no cateter**

As condições de contorno são as mesmas (GRÁFICO 4-1), porém a geometria do CVC (o cateter possui diâmetro de 11,5 Fr, ou seja, 3,8 mm) está inserida na VJI com vazão nula na entrada e saída do CVC. Essa situação simula o ciclo em que o paciente está com o CVC, mas não está realizando o procedimento de hemodiálise.

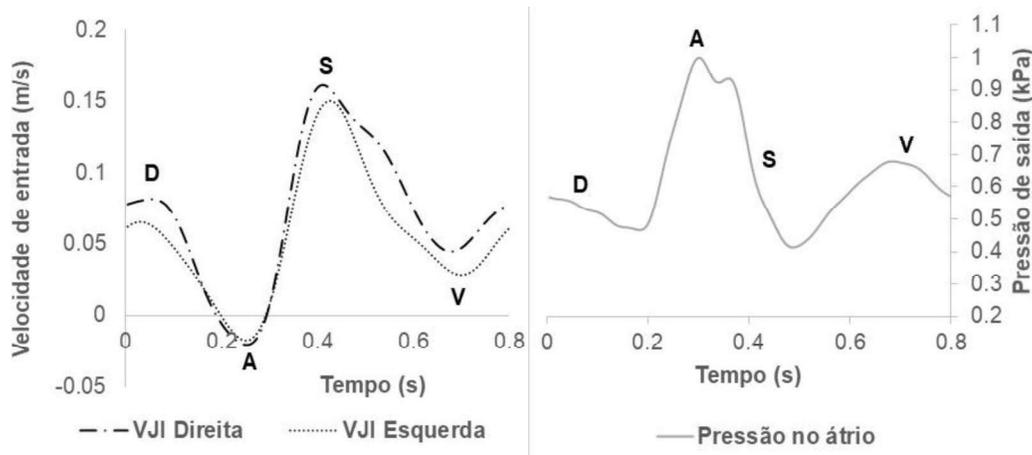
- **Veia jugular interna com inserção do cateter venoso central e com vazão constante no cateter**

Novamente as mesmas condições de contorno para a VJI (GRÁFICO 4-1), o CVC inserido também possui uma vazão mássica interna de 0,00525 kg s⁻¹ na entrada e saída (correspondente a uma vazão de 300 mL/min). Simulando o escoamento durante a realização da hemodiálise.

As condições de entrada e saída foram adaptadas de LUCAS (2013) baseadas em vazões encontradas na literatura (CLARK *et al.*, 2015). A duração do ciclo cardíaco foi assumida como 0,8 s alcançando uma taxa de batimento cardíaco de 75 batidas por minuto. O período para a sístole e a diástole foram 50% do ciclo cardíaco, com a pressão variando entre 3 e 7,5 mmhg.

GRÁFICO 4-1 Condições de contorno para a veia no escoamento transiente. Esquerda: Perfil das curvas de velocidade de entrada nas veias jugulares internas direita e esquerda. Direita: Perfil da pressão de saída no átrio direito. S corresponde à sístole, D corresponde à diástole, A corresponde à contração do átrio e V representa a curva de transição do sobre enchimento do átrio contra a válvula tricúspide.

Fonte: Próprio autor.



As curvas do GRÁFICO 4-1 mostram o pulso de velocidade nas veias jugulares internas direitas e de pressão no átrio no decorrer do ciclo cardíaco. Foram feitas equações em série de Fourier para representar as curvas de condições de contorno de entrada e saída, usando o programa *Matlab* (v. 2016a; Mathworks Inc., Natick, EUA). As curvas de velocidades de entradas e pressão de saída foram uma aproximação das curvas encontradas na literatura, de acordo com medições obtidas em ultrassonografia venosa de Doppler colorido (ABURAHMA; BANDYK, 2012). Os escoamentos venosos diastólicos e sistólicos são descritos em seu retorno cardíaco em direção ao átrio direito. Na parede do vaso sanguíneo e do CVC foi considerada a condição de não deslizamento.

4.3.2.4 Configurações do método CFD

Foi utilizado *upwind* de segunda ordem para a discretização espacial da quantidade de movimento, energia cinética turbulenta e taxa de dissipação específica. Além disso, foi utilizado o método *Green-Gauss Node Based* e *PRESTO!* para discretização espacial dos gradientes e da pressão, respectivamente. Foi configurado o esquema “Coupled” para o acoplamento das variáveis de pressão e velocidade, com coeficientes de relaxação explícitos de 0,75 para quantidade de movimento e pressão.

A malha dinâmica foi habilitada para funcionar com os métodos de *Smoothing* (por difusão) e *Remeshing*, (segundo critérios verificados nos elementos e na face da malha) que permitiu a renovação implícita da malha durante a FSI, mantendo a qualidade e dimensões médias da malha original. A superfície externa, correspondente a parede da veia, foi configurada como superfície de acoplamento de fluido-estrutura com estabilizador de solução de 28000 usando método baseado em volume (CHIMAKURTHI *et al.*, 2018).

A formulação transiente utilizou um esquema implícito de segunda ordem, usando também 6 interações máximas por passo de tempo, lembrando que em caso de não satisfação dos critérios de convergência os cálculos seguem para um novo passo de acoplamento de fluido-estrutura e não diretamente para o próximo passo de tempo, o que explica o pequeno valor de interação máxima utilizado. Foi utilizado passo de tempo de $\Delta t = 0,0025$ s, totalizando 320 passos de tempo por ciclo cardíaco. Este passo de tempo forneceu um número de Courant médio abaixo de 1 no domínio do escoamento, garantindo resultados mais precisos em cada passo de tempo.

A convergência máxima residual foi de 10^{-4} foi definida para controlar a precisão da solução na faixa de relevância fisiológica. Foram calculados dois ciclos cardíacos para que o primeiro funcionasse apenas como condição inicial para o segundo ciclo, descartando o primeiro ciclo dos resultados. As simulações foram realizadas utilizando um computador *desktop* com processador Intel® Core™ i7-4790 com 8 núcleos de 3,6 GHz e 16,0 GB de memória RAM.

4.3.2.5 Condições de contorno da estrutura

Devido a fatores como a complexidade estrutural do material biológico na realidade e a dificuldade de medição dessas características, a escolha dos valores que caracterizam o material sólido da veia cava superior e da veia jugular é complexa. Diversos valores são encontrados na literatura (FAMAHEY *et al.*, 2015; PUKACKI *et al.*, 2000; ZÓCALO *et al.*, 2008), com grande divergência entre si, o que faz com que a escolha do valor para o módulo de elasticidade, por exemplo, dependa bastante de diversos fatores como idade, sexo, peso do paciente. No caso das simulações desse trabalho serão realizadas várias

simplificações para limitar a complexidade desse material, porém com o objetivo de que as deformações possuam pequenas divergências dos valores reais.

Primeiramente, a veia foi simplificada em um material único e contínuo, e sem diferenças entre características de regiões diferentes como a veia cava superior ou a veia jugular interna ou entre diferentes túnicas. O valor do módulo de elasticidade deve estar entre os valores encontrado para a elastina e para o colágeno, que são respectivamente 0,5 MPa e 0,5 GPa, e funcionam com limite inferior e superior para o valor escolhido (FALLIS, 2013; FUNG, 2013).

Foi utilizado o mesmo modelo de elasticidade hiperelástica usado no modelo experimental (modelo de Mooney-Rivlin com 5-parâmetros (Equação (4-1)) - $C10 = 0,133$ MPa; $C01 = -10,38$ kPa; $C20 = 10,34$ kPa; $C11 = -0,218$ kPa; $C02 = 3,04$ Pa), com conferência da complacência da veia simulada com medições de complacência da veia real usando ultrassom (variação de volume ou diâmetro durante um ciclo cardíaco; diâmetro máximo = 10,271 mm, diâmetro mínimo = 9,003mm, $\Delta D = 1,27$ mm).

A densidade do material usado foi de 1190 kg/m^3 . A estrutura foi fixada nas suas três extremidades, a pressão recebida do fluido é aplicada na parede interior da estrutura.

4.3.3 Potencial de formação de trombo

Para avaliar o potencial de formação de trombos em altas tensões de cisalhamento, foi utilizado a forma Euleriana do PLI (HANIEL; LUCAS; HUEBNER, 2019), que leva em consideração tanto a tensão de cisalhamento quanto o tempo que a partícula foi exposta a essa tensão.

A equação para PLI originalmente desenvolvida para ser resolvida no método Lagrangiano, sofreu alterações matemáticas para ser resolvida no método Euleriano. Essas alterações foram previamente desenvolvidas para o índice de hemólise (GARON; FARINAS, 2004; LACASSE; GARON; PELLETIER, 2007), e serviram de inspiração para essas manipulações matemáticas.

Primeiramente tornamos a Equação (2-8) linear no tempo, aplicando a potência $1^{0,77}$ na expressão de PLI, criando o índice de lise de plaquetas linear (PLI_l):

$$PLI_l = PLI^{0,77} = (3,31 * 10^{-6})^{0,77} \tau^{0,77} t^{0,77} \quad (4-17)$$

Considerando que a equação foi criada originalmente com base experimental em um escoamento de Couette (WURZINGER *et al.*, 1985), a tensão de cisalhamento é constante no volume do material, e a derivada no tempo ao longo de uma linha de corrente pode ser dado por:

$$\frac{D}{Dt} (PLI_l) = (3,31 * 10^{-6})^{0,77} \tau^{0,77} t^{0,77} \quad (4-18)$$

Aplicando o teorema de transporte de Reynolds para expressar a variação local de PLI_l :

$$\frac{\partial}{\partial t} (PLI_l) + (\mathbf{u} \cdot \nabla) PLI_l = \delta [(3,31 * 10^{-6})^{0,77} \tau^{0,77} t^{0,77}] \quad (4-19)$$

Resolvendo a Equação (4-19) no domínio computacional irá resultar em um campo de PLI_l , que será conhecido em cada ponto do domínio o coeficiente δ foi adicionado para representar a tensão de cisalhamento de corte (τ_s) abaixo da qual a plaqueta não é ativada mesmo com tempo de permanência muito alto, conforme Equação (4-20):

$$\delta = \begin{cases} 0 & \text{se } \tau < \tau_s \\ 1 & \text{se } \tau \geq \tau_s \end{cases} \quad (4-20)$$

O valor de τ_s foi desconsiderado ($\tau_s = 0$ Pa) para avaliar o potencial de todas as tensões de cisalhamento presentes.

A equação de transporte (4-19) foi aplicada diretamente à simulação CFD-FSI adicionando o cálculo de uma nova escalar (HANIEL; LUCAS; HUEBNER, 2019), as condições de contorno foram o valor nulo de PLI nas entradas, e fluxo nulo de PLI nas

paredes e nas saídas. O valor do escalar da tensão de cisalhamento (τ) foi calculado conforme Equação (4-21) (ANSYS, 2011).

$$\tau = \eta \dot{\gamma} = \eta \sqrt{\frac{1}{2} \bar{\bar{D}} \cdot \bar{\bar{D}}} \quad (4-21)$$

onde $\bar{\bar{D}}$ é o tensor de taxa de deformação $\left(\bar{\bar{D}} = \begin{bmatrix} \frac{\delta u_1}{\delta x} & \frac{\delta u_2}{\delta x} & \frac{\delta u_3}{\delta x} \\ \frac{\delta u_1}{\delta y} & \frac{\delta u_2}{\delta y} & \frac{\delta u_3}{\delta y} \\ \frac{\delta u_1}{\delta z} & \frac{\delta u_2}{\delta z} & \frac{\delta u_3}{\delta z} \end{bmatrix} \right)$.

O PLI pode ser avaliado em todo domínio, e seu valor final é medido pela média ponderada pela vazão mássica do PLI na saída do domínio, conforme a Equação (4-22).

$$\text{PLI} = \frac{\sum_{\text{saída}} \text{PLI}_i^{0,77} \dot{m}_{\text{cell}}}{\sum_{\text{saída}} \dot{m}_{\text{cell}}} \quad (4-22)$$

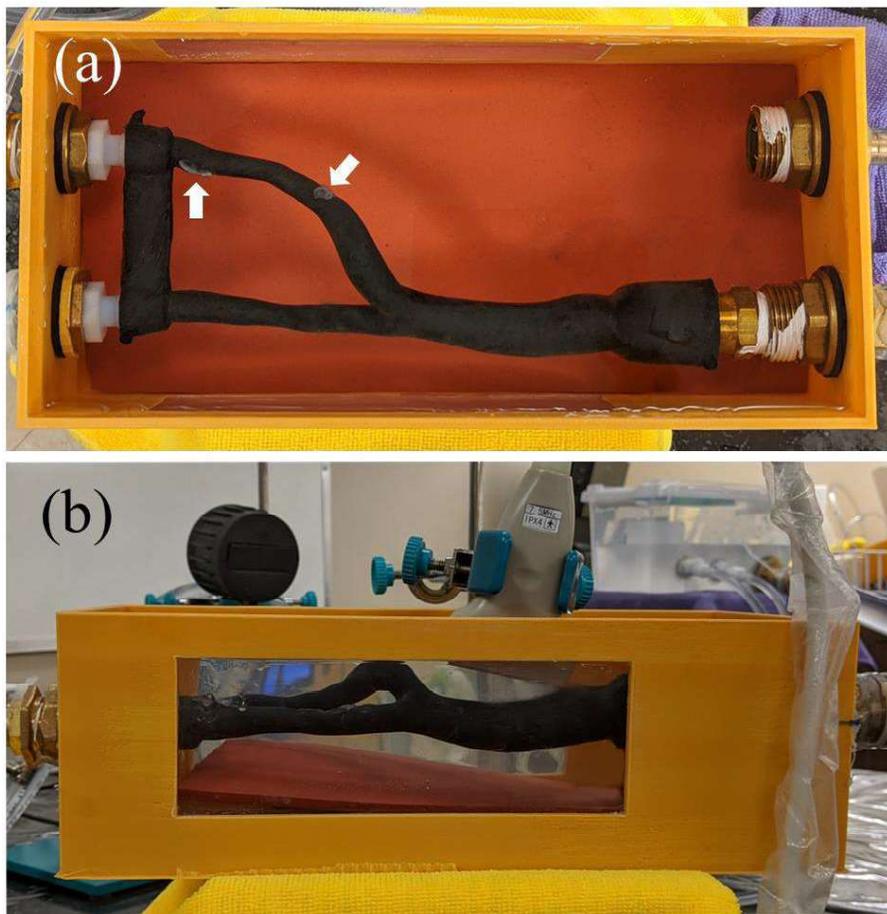
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Fabricação do modelo experimental da veia jugular interna

5.1.1 O protocolo de fabricação pode produzir um modelo experimental específico do paciente de espessura fina

O modelo experimental da VJI fabricado possuiu alta similaridade geométrica com o modelo 3D do vaso sanguíneo obtido da angiografia de ressonância magnética. Em geral, o modelo experimental apresentou as mesmas curvaturas, principalmente na região de junção, conforme se pode observar comparando as imagens do modelo 3D (FIGURA 4-5) com as imagens do modelo experimental fabricado (FIGURA 5-1).

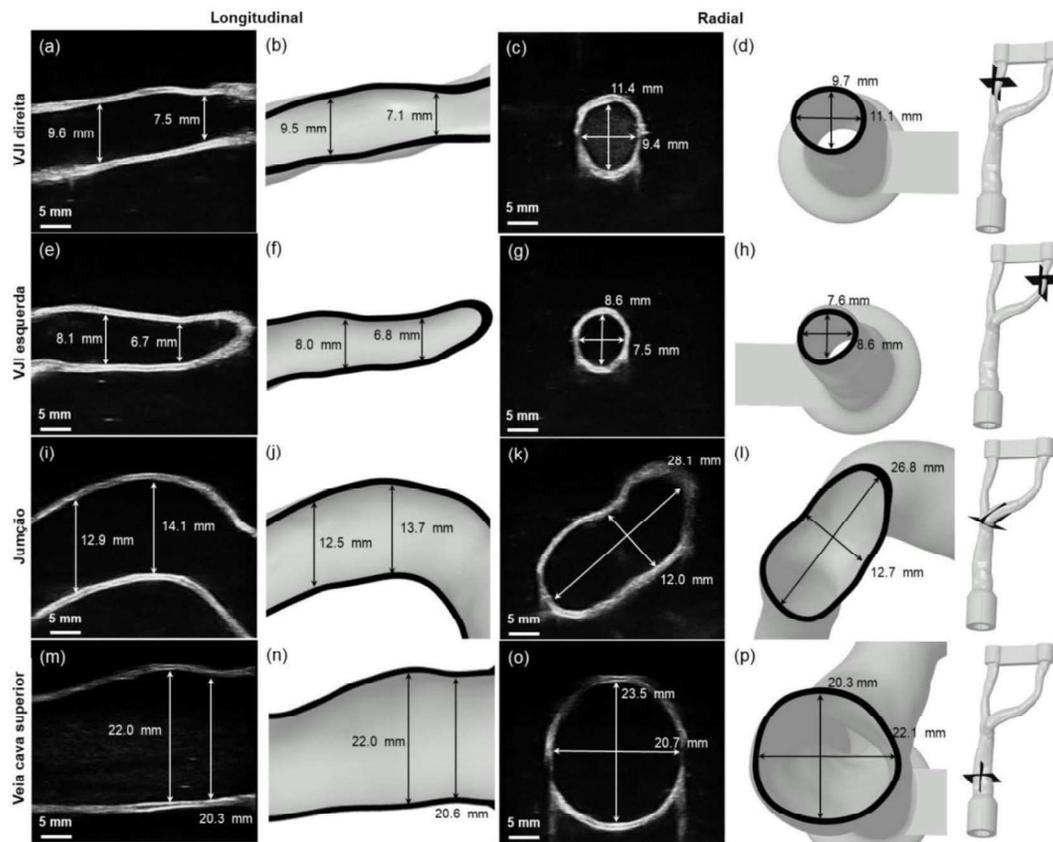
FIGURA 5-1 Modelo experimental da VJI final montado na bancada experimental: Vista superior (a) e vista lateral (b). As setas indicam as regiões com furos que foram corrigidos com adesivo instantâneo.
Fonte: Próprio autor.



O modelo experimental de PVA foi construído com espessura constante de 0,8 mm, confirmada por imagens B-mode (FIGURA 5-2). O uso de espessuras muito pequenas deixou o modelo experimental mais próximo da espessura real de uma veia, porém o processo de injeção tornou-se mais vulnerável à presença de bolhas. Após a montagem do modelo experimental, foram encontrados dois pequenos furos, localizados na VJI esquerda, causando pequenos vazamentos de fluido interno sob altas pressões. Para lidar com este problema, os furos foram selados com adesivo instantâneo. As regiões com aplicação do adesivo podem ser visualizadas na FIGURA 5-1 (regiões esbranquiçadas indicadas pelas setas).

FIGURA 5-2 Comparação geométrica detalhada entre o modelo experimental e o modelo 3D da VJI. Cada linha mostra as visualizações em eixo longitudinal e radial para quatro regiões diferentes da VJI (respectivamente VJI direita, VJI esquerda, Junção e Veia cava superior). Cada par de imagens mostra a forma geométrica da vista de corte, com respectivas dimensões, do modelo experimental de PVA (esquerda; imagem B-mode) e seu modelo 3D (direita), a última coluna mostra as posições dos planos de vista.

Fonte: Próprio autor.



A FIGURA 5-2 mostra a comparação detalhada entre as geometrias do modelo 3D e o modelo experimental da VJI. Imagens B-mode de cortes longitudinais e axiais foram obtidas em quatro posições diferentes (VJI direita, VJI esquerda, junção e veia cava superior), e as dimensões em diferentes posições são apresentadas para comparação. Qualitativamente, foi possível encontrar perfis semelhantes em todas as imagens comparativas apresentadas na FIGURA 5-2. Quantitativamente, as dimensões apresentaram apenas pequenas variações (<6%), o que ainda pode ser justificado pela dificuldade de se obter exatamente o mesmo plano de corte e deformações devido à pequena pressão transmural positiva.

Os modelos experimentais (também conhecidos como *flow phantoms*) específicos do paciente e com parede fina são ferramentas práticas que permitem investigações experimentais dos escoamentos sanguíneos, que por sua vez têm grande potencial para promover novas descobertas dos mecanismos fisiológicos por trás de doenças vasculares. Devido às limitações técnicas, os modelos experimentais anteriores desconsideravam a elasticidade da parede (LAI *et al.*, 2013; MACKLE *et al.*, 2019; POEPPING *et al.*, 2004; YAZDI *et al.*, 2018) ou utilizavam uma geometria simplificada que permita a fabricação em moldes bipartidos (CHEE *et al.*, 2016; DONG; ZHANG; LEE, 2020; MORAIS *et al.*, 2017; POEPPING *et al.*, 2004; WATTS *et al.*, 2007). O protocolo apresentado permite a fabricação de modelos experimentais de parede fina usando modelos de vasos sanguíneos realistas, isto é, com alta complexidade geométrica, incluindo ramificações, estenose e aneurismas. Os resultados mostraram que a geometria do modelo experimental da VJI está de acordo com a geometria 3D obtida por ressonância magnética. O uso da impressão 3D para confecção do molde pode ser considerado o principal motivo para a precisão encontrada. Além disso, este protocolo usa modelagem 3D computacional para criar o molde e o modelo, tornando possível integrar ou remover novas características ao vaso sanguíneo na fase de modelagem 3D, como aneurismas, estenose ou outras características patológicas.

O vazio entre as superfícies interna e externa do molde (FIGURA 4-6) determina a espessura do modelo experimental, no modelo da VJI foi utilizada uma espessura constante de 0,8 mm. Se desejado, esta espessura pode ser variável, dependendo do

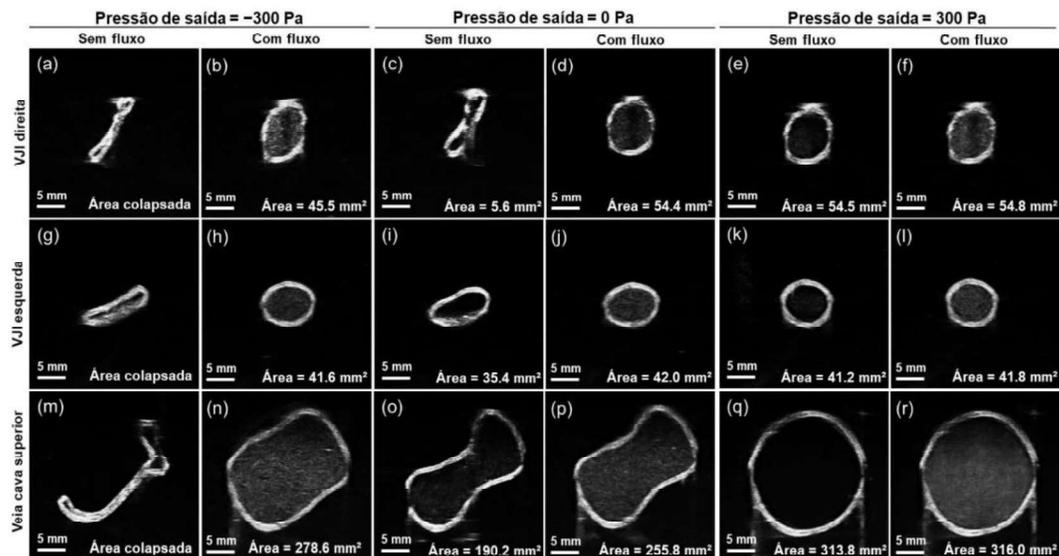
modelo, porém deve-se considerar que quanto menor a espessura, mais difícil será a injeção e cristalização do PVA sem ocorrência de falhas.

5.1.2 O modelo experimental com parede fina é capaz de simular o comportamento da veia sob a variação da pressão transmural

A FIGURA 5-3 mostra as mudanças de área nas seções transversais da veia experimental em três posições (VJI direita, VJI esquerda e veia cava superior; posições mostradas pelas linhas amarelas na FIGURA 4-5b) e sob diferentes pressões de saída (-300, 0 e 300 Pa). Além disso, para cada pressão foi considerada situações sem e com fluxo nas entradas (15 ml/s em cada). O valor da área da seção transversal foi apresentado para cada caso.

FIGURA 5-3 Imagens de ultrassom do modelo experimental sob três diferentes pressões de saída (-300, 0 e 300 kPa). Cada par de imagens mostra a vista de seção transversal do modelo sem fluxo (esquerda) e com fluxo (direita). A área medida na vista em corte transversal é mostrada em cada imagem.

Fonte: Próprio autor.



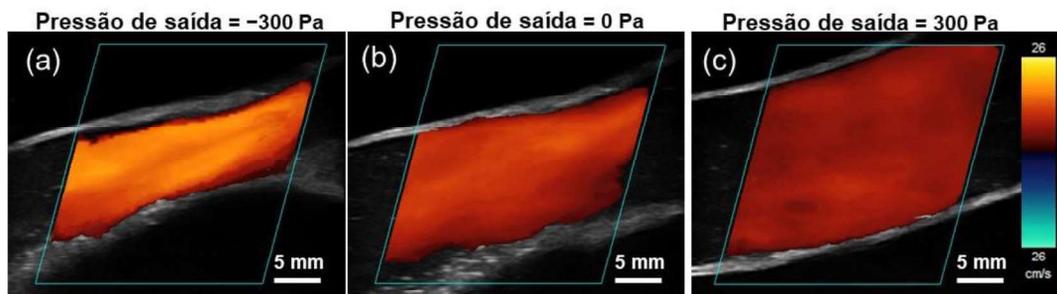
De maneira geral, é possível verificar a influência da pressão de saída no comportamento estrutural da parede do modelo e sua área transversal. Em situações sem fluxo, a pressão transmural do vaso (diferença entre a pressão interna e externa) é aproximadamente igual à pressão de saída. Portanto, as áreas foram colapsadas sob pressão de saída negativa quando as bombas estavam desligadas (FIGURA 5-3a, g & m). O escoamento gera uma pressão interna que força o aumento da área da seção

transversal, entretanto, a influência dessa pressão interna causada pelo escoamento diminui com o aumento da pressão de saída.

A sensibilidade do formato da veia de PVA à pressão também influencia o escoamento resultante. A FIGURA 5-4 mostra imagens de Doppler colorido do escoamento na veia cava superior sob diferentes pressões de saída. Com a redução da pressão de saída e consequentemente a diminuição da área da seção transversal, ocorre um aumento na velocidade do fluxo, como era esperado uma vez que a vazão foi mantida constante. Além disso, devido às mudanças na geometria são esperadas mudanças significativas nos vetores do campo de escoamento.

FIGURA 5-4 Imagens de Doppler colorido medidas na região da veia cava superior para pressões de saída de -300 Pa (a), 0 Pa (b) e 300 Pa (c). Em todos os casos, foi usado o mesmo fluxo de entrada (15ml/s em ambas as entradas).

Fonte: Próprio autor.



A combinação de geometria e propriedades mecânicas realistas fez com que o modelo experimental da VJI reproduzisse comportamentos esperados de um vaso venoso, como a instabilidade elástica observadas nas veias (FUNG, 1997). Sob pressões transmurais negativas o modelo colapsou (FIGURA 5-3a, g & m), e em baixas pressões o modelo experimental apresentou a mesma forma irregular bicôncava (especialmente na FIGURA 5-3o & p) de grandes veias sob as mesmas condições fisiológicas (BERTRAM, 2004; FUNG, 1997; GARCIA *et al.*, 2017). Assim, o modelo experimental da VJI é capaz de simular escoamento em condições fisiológicas realistas, e ser adaptado a diferentes condições de contorno quanto à pressão ou vazão. O que permite investigar vários aspectos da dinâmica do fluido em tubos colapsáveis, como *flutter* (FUNG, 1997) ou som de Korotkoff.

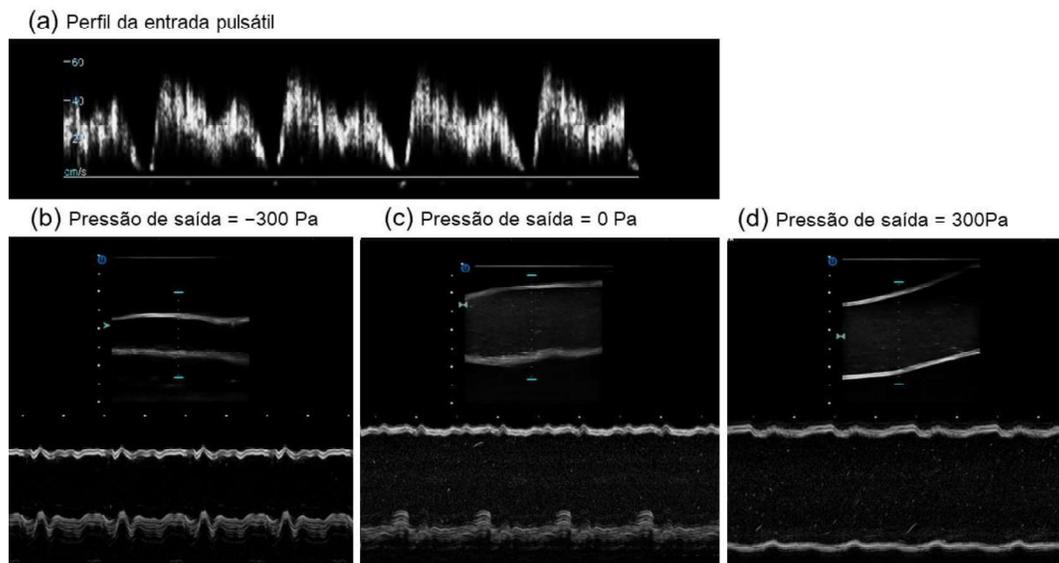
5.1.3 O modelo experimental pode ser usado em experimentos de escoamento que consideram as interações fluido-estrutura

Para reforçar a aplicabilidade do modelo experimental da VJI em estudos considerando a interação fluido-estrutura, o modelo foi testado utilizando escoamento pulsátil fisiológico nas entradas (perfil de escoamento de entrada conforme FIGURA 5-5a) e três diferentes pressões de saída (-300, 0 e 300 Pa). As imagens M-mode resultante, que mostram o movimento da parede do vaso em uma seção transversal da veia cava superior ao longo do tempo, podem ser vistas na FIGURA 5-5b-d. Sob a mesma variação de escoamento, casos com pressão transmural mais baixa têm maior movimento da parede do que com pressão mais alta. Além disso, o movimento da parede ocorreu de maneira característica em cada caso devido ao formato irregular que o vaso assume sob baixas pressões transmurais. Por exemplo, a uma pressão de saída de 0 Pa (FIGURA 5-5c), a parede inferior tinha mais liberdade de movimento do que a parede superior, o que pode ser justificado pela forma da seção transversal.

FIGURA 5-5 Movimento da parede do modelo experimental VJI sob diferentes pressões transmurais:

a) Forma de onda pulsátil de entrada, simulando uma forma de onda fisiológica, usada para obter imagens M-mode. O pulso tem período de 1s. Imagens M-mode medidas na região da veia cava superior para fluxo pulsátil e sob pressões de saída de -300 Pa (b), 0 Pa (c) e 300 Pa (d). A distância entre os dois pontos brancos mais próximos (região central da imagem) indica 0,5 s.

Fonte: Próprio autor.



Um estudo recente sugeriu o uso de filamento solúvel em água para produzir o núcleo do molde (DONG; ZHANG; LEE, 2020). Essa ideia pode ser adaptada a metodologia apresentada para fabricar molde de bloco único. Isso agregaria mais segurança ao processo, já que elimina a necessidade de usar solvente a base de cloro, além de permitir o uso de outros materiais que não funcionam quando o clorofórmio é usado, como o silicone.

Futuras melhorias metodológicas podem ser incluídas para a fabricação do modelo experimental com variações regionais na elasticidade da parede, o que pode ser obtido pela adição de várias posições de injeções de diferentes materiais (CHEE *et al.*, 2018). As condições de contorno externas do vaso podem ser aprimoradas usando uma de mistura de ágar-gelatina para imitar os tecidos que envolvem o vaso (CHEE *et al.*, 2018; YAZDI *et al.*, 2018), com compatibilidade às propriedades mecânicas e acústicas dos tecidos ao redor do vaso sanguíneo. Além disso, mecanismos de controle automático da pressão de saída poderiam, juntamente com o modelo experimental apresentado, atingir um novo nível de realismo em experimentos *in vitro* de escoamentos e vasos sanguíneos.

Além de fornecer escoamento sanguíneo realista, os modelos experimentais também podem ser usados em situações em que o acesso ao escoamento é necessário experimentalmente, como em treinamento médico, calibração de equipamento de imagem e planejamento cirúrgico (ITAGAKI, 2015).

5.2 Validação experimental do modelo numérico de CFD-FSI

5.2.1 Comparação qualitativa dos campos de velocidade

Cinco planos foram selecionados (conforme FIGURA 3-11) para comparar os dados de escoamento obtidos por simulação numérica e medições experimentais, os resultados qualitativos são ilustrados nas FIGURA 5-6 e FIGURA 4-7.

FIGURA 5-6 Comparação da velocidade bidimensional adquirida pelo ultrassom VFI (esquerda) e CFD (direita) em cinco planos (linhas), sem CVC (duas primeiras colunas) e com CVC (duas últimas colunas), para as condições de contorno da sístole. As direções são exibidas por setas e a amplitude por cor.

Fonte: Próprio autor.

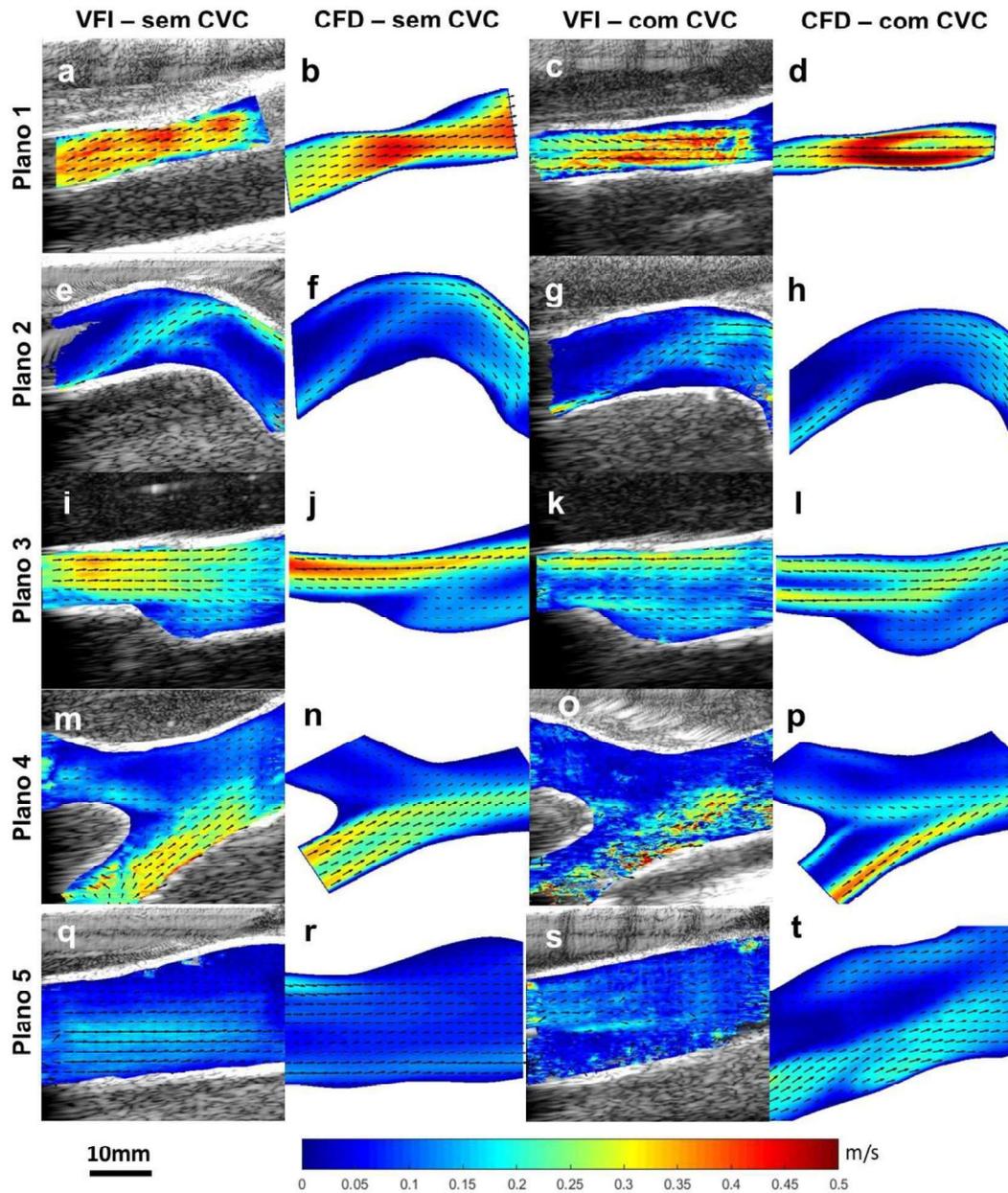
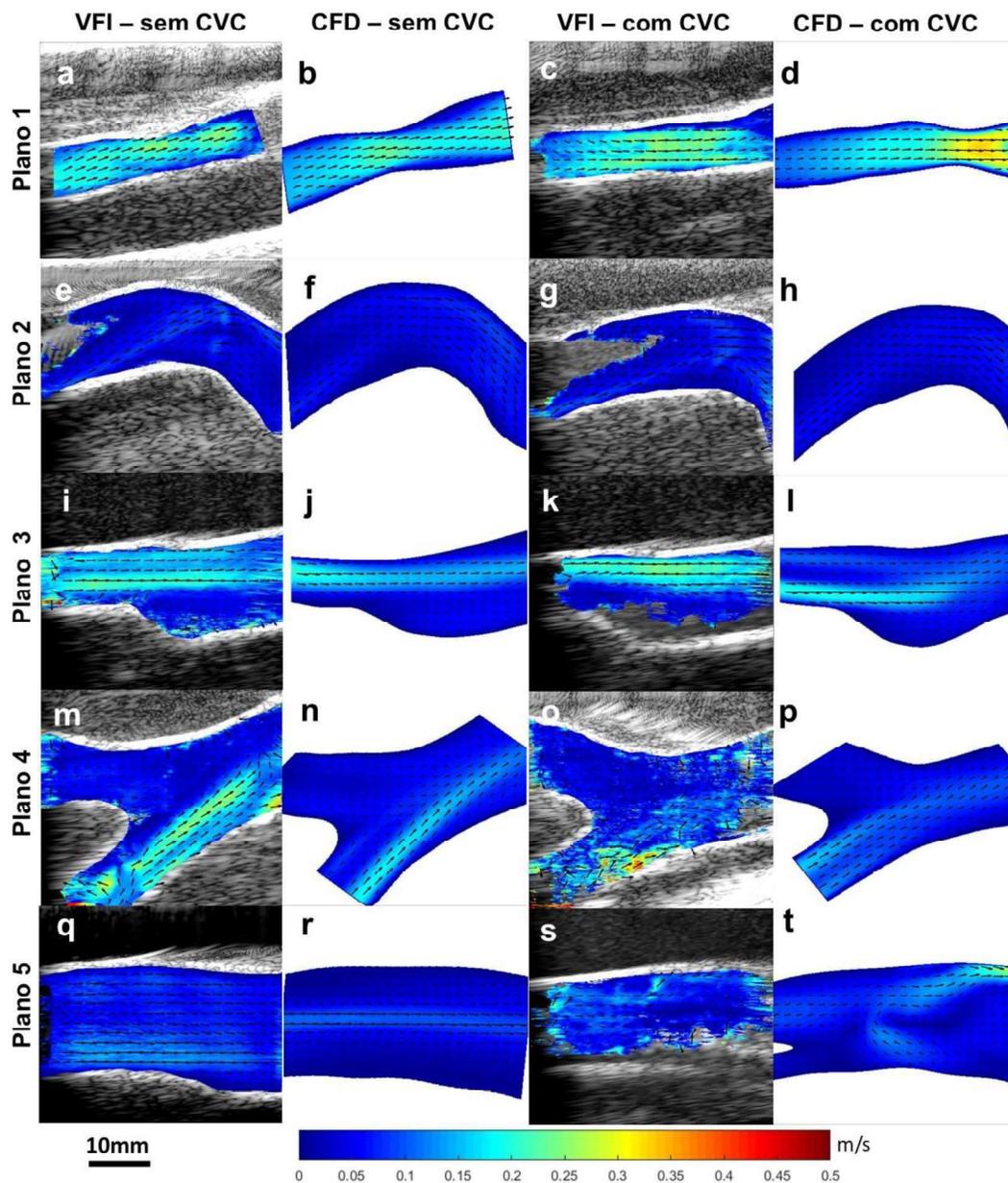


FIGURA 5-7 Comparação da velocidade bidimensional adquirida pelo ultrassom VFI (esquerda) e CFD (direita) em cinco planos (linhas), sem CVC (duas primeiras colunas) e com CVC (duas últimas colunas), para as condições de contorno da diástole. As direções são exibidas por setas e a amplitude por cor.

Fonte: Próprio autor.



Uma boa concordância é percebida, em geral, em relação às direções e grandeza de magnitude da velocidade nos planos na condição de contorno de sístole (FIGURA 5-6). Apesar de muito semelhantes, os campos de escoamento apresentam pequenos desvios quanto à localização das regiões de alta velocidade, vistos principalmente no plano 3

(FIGURA 5-6i & j) no caso de sístole sem cateter. É possível notar que os dados medidos por ultrassom apresentaram maior ruído nas medições com a presença do CVC. Apesar disso, a estrutura geral do campo de escoamento medido manteve-se em boa concordância com os resultados de CFD.

As comparações podem ser consideradas piores nas ilustrações do plano 5, possivelmente devido à dificuldade de caracterizar um escoamento não estacionário e altamente tridimensional em um plano, e por causa das regiões de baixas velocidades presentes nesse plano.

Uma análise semelhante pode ser feita para os resultados em diástole (FIGURA 4-7), exceto que os dados experimentais apresentaram um ruído maior, causando rejeição de parte do sinal medido, durante o mapeamento, nos casos com presença de CVC (ver FIGURA 4-7g, k, o & s), especialmente em regiões onde era esperado baixas velocidades de escoamento ($<0,02$ m/s). No entanto, todas as comparações mostram a existência de estruturas de escoamento semelhantes, incluindo o aumento da velocidade devido à inserção do cateter.

Os resultados qualitativos revelam a concordância entre as principais características de escoamento obtidas nas simulações e medidas experimentalmente. As maiores inconsistências foram encontradas no plano da veia cava superior (plano 5) devido principalmente à complexidade do escoamento local, e à dificuldade de aquisição de um escoamento com comportamento não estacionário, tanto pela simulação em regime permanente como pela aquisição experimental quase instantânea (os resultados apresentados foram a média de aproximadamente 830 quadros capturados durante 0,25 s). Outras fontes de incerteza foram a dificuldade de ajustar a posição exata dos planos, além das regiões não mapeadas (como as que ocorreram no caso de diástole) devido à baixa relação de sinal-ruído em regiões de baixa velocidade de escoamento.

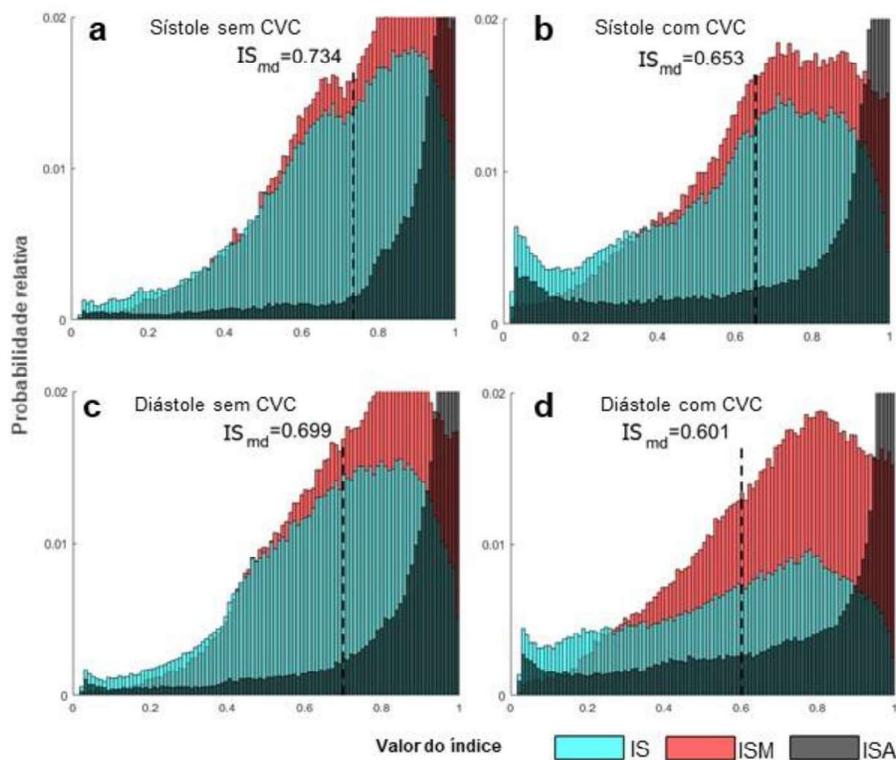
5.2.2 Comparação quantitativa dos campos de velocidade

Os histogramas do GRÁFICO 5-1 mostram a probabilidade relativa dos índices de similaridade encontrados nas comparações entre os pixels associados das simulações e dos experimentos, considerando todos os planos juntos e separados para cada caso,

subdivididos em 100 intervalos. O ISA interpreta a similaridade das direções dos vetores velocidade, onde 1 indica a mesma direção e 0 direções opostas, analogamente, o ISM elucida a similaridade entre as magnitudes comparadas. O IS, que é um produto do ISA e ISM, mostrou maior similaridade quantitativa entre os dados calculados e experimentais nos casos sem a presença de CVC. Os valores da medianas do IS foram 0,734 e 0,699 para sístole e diástole sem CVC, e 0,653 e 0,601 para casos de sístole e diástole com CVC, respectivamente.

GRÁFICO 5-1 Histogramas exibindo a probabilidade relativa do índice de similaridade (IS), índice de similaridade de magnitude (ISM) e índice de similaridade angular (ISA), sobre pontos de dados associados ponto a ponto dos cinco planos; para cada um dos casos: Condições de contorno de sístole sem CVC (a), sístole com CVC (b), diástole sem CVC (c), e diástole com CVC (d). As linhas tracejadas mostram a mediana do índice de similaridade (IS_{md}).

Fonte: Próprio autor.



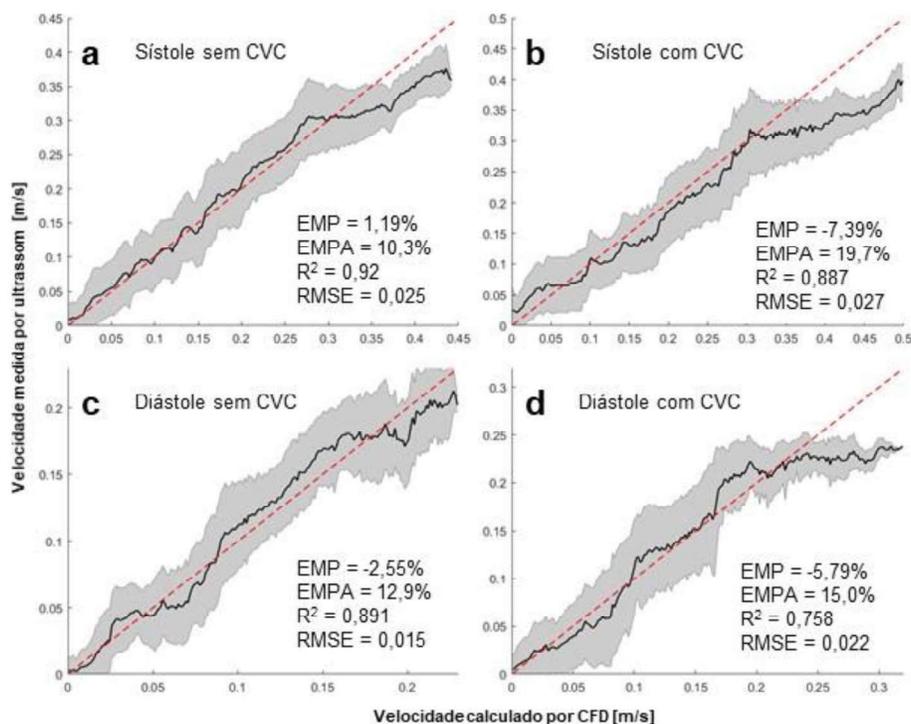
Para todos os conjuntos de dados, a contribuição para redução dos valores do IS é dominada por desvios de magnitude. Ou seja, os valores de ISM foram mais baixos em comparação ao ISA (a mediana mais baixa para o ISA encontrada foi 0,951 no caso de diástole com CVC). As comparações da magnitude da velocidade revelaram que, em

média, os valores de CFD foram menores do que as medições de ultrassom em 20,0 mm/s, 4,5 mm/s, 24,8 mm/s, e 15,1 mm/s para sístole com e sem cateter e diástole com e sem cateter, respectivamente. Observe que a ordem de magnitude da velocidade média é de cerca de 100 mm/s em todos os casos.

Para uma análise mais específica das magnitudes, o GRÁFICO 5-2 mostra as magnitudes de velocidade medidas por ultrassom versus os valores associados calculados por CFD. Foi encontrada alta correlação geral entre as velocidades, embora, como esperado, a correlação tenha sido pior para os casos com presença de CVC. Em velocidades mais altas, as estimativas de CFD apresentaram um viés de superestimação (viés máximo de 82,9 mm/s, 112,5 mm/s, 32,7 mm/s e 84,6 mm/s, para sístole sem e com CVC e diástole sem e com CVC, respectivamente).

GRÁFICO 5-2 Gráficos de velocidade medida versus velocidade derivada do CFD, em todos os pontos associados, em condições de contorno de sístole sem CVC (a), sístole com CVC (b), diástole sem CVC (c), e diástole com CVC (d). Sombra delimitada por um desvio padrão. O erro médio percentual (EMP), o erro médio percentual absoluto (EMPA), o coeficiente de determinação (R^2) e o erro quadrático médio (RMSE) entre os valores medidos e calculados são indicados para cada caso.

Fonte: Próprio autor.



Esses resultados também estão de acordo com o EMP e o EMPA calculados: EMPA foi de 10,3% e 12,9%, respectivamente, para os casos de sístole e diástole sem cateteres, que aumentaram para 19,7% e 15,0% com a inserção do CVC, apesar de que o pior EMP tenha sido apenas -7,39% para sístole com CVC. O RMSE não variou significativamente entre os casos. Os resultados detalhados por plano estão disponíveis na Tabela 5-1.

Os altos valores de ISA indicam que a orientação do campo de escoamento medido teve alta concordância com os calculados, enquanto as diferenças ocorrem principalmente devido a variação das magnitudes de velocidade. Analisando as correlações e erros mostrados na GRÁFICO 5-2, as diferenças na magnitude da velocidade foram consideravelmente mais fortes nos casos com a presença de CVC. Um fator importante que explica esses desvios é a impossibilidade de posicionar o CVC na simulação na mesma posição que no experimento. A simulação com FSI usa uma malha dinâmica, que se adapta à geometria da parede em cada passo de acoplamento, e requer uma malha de alta qualidade para evitar a não convergência (CHIMAKURTHI *et al.*, 2018). Isso só foi possível, com um número razoável de elementos de malha, posicionando o CVC relativamente centralizado na veia, uma vez que a malha é distorcida nas regiões de proximidade entre parede. Dessa forma, o posicionamento do CVC e dos planos não são exatamente iguais, o que causou maiores erros comparativos. As discrepâncias nos casos sem CVC, calculadas pelo EMPA, foram inferiores a 13%, o que está dentro da acurácia absoluta previamente relatada para técnicas de medição por ultrassom (EKROLL *et al.*, 2016; JENSEN *et al.*, 2018; TANAKA *et al.*, 2017; YIU; YU, 2017) e consistente com a acurácia apresentada em estudos de validação com outras técnicas visualização de escoamento (KUNG *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2020; ROLOFF *et al.*, 2019).

O experimento realizado teve a limitação de utilizar condições de contorno em regime permanente. No entanto, este estudo pode fornecer os dados de validação necessários para realizar outras simulações CFD-FSI incorporando aspectos fisiológicos adicionais, como as condições de contorno pulsáteis do ciclo cardíaco. Com essa validação, futuros estudos podem fornecer informações, à baixo custo, sobre a influência da alteração do escoamento e da inserção do CVC no potencial de trombo, incluindo em outros tipos de avaliação, como alteração do tipo, posição ou a vazão do CVC de hemodiálise.

Além disso, foi demonstrado o uso de uma nova plataforma para validar simulações CFD-FSI em estudos hemodinâmicos, usando a técnica de ultrassom VFI como método de medição das velocidades. Que pode ser utilizada para validar métodos numéricos com aplicação clínica, para realizar previsões do campo de pressão e escoamento nos vasos sanguíneos dos pacientes.

Tabela 5-1 Tabela comparativa detalhada entre os dados medidos por ultrassom (VFI) e calculados por CFD, para cada plano. , V_{MAX} : velocidade máxima em m/s; , V_{MD} : velocidade média em m/s; ISA_{md} : mediana do índice de similaridade angular; ISM_{md} : mediana do índice de similaridade de magnitude; IS_{md} : mediana do índice de similaridade; R^2 : coeficiente de determinação; EMP: erro médio percentual; MAPE: erro médio percentual absoluto; RMSE: erro quadrático médio; STD: desvio padrão; e #PONTOS: número de pontos associados usados na comparação.

		V_{MAX} CFD	V_{MAX} VFI	V_{MD} CFD	V_{MD} VFI	ISA_{md}	ISM_{md}	IS_{md}	R^2	EMP	EMPA	RMSE	STD	#PONTOS
SÍSTOLE SEM CVC	Plano 1	0,443	0,448	0,260	0,311	0,997	0,881	0,877	0,954	-6,5	11,8	0,025	0,041	23114
	Plano 2	0,404	0,371	0,180	0,199	0,997	0,833	0,825	0,933	1,2	18,8	0,024	0,035	34560
	Plano 3	0,168	0,148	0,077	0,082	0,997	0,727	0,716	0,806	-38,0	42,0	0,020	0,021	57337
	Plano 4	0,383	0,380	0,110	0,139	0,972	0,707	0,646	0,852	9,0	15,7	0,031	0,041	51848
	Plano 5	0,263	0,309	0,076	0,091	0,983	0,744	0,694	0,790	-2,0	13,5	0,023	0,037	39863
SÍSTOLE COM CVC	Plano 1	0,528	0,474	0,291	0,286	0,998	0,799	0,795	0,934	22,0	22,3	0,028	0,072	18539
	Plano 2	0,308	0,333	0,146	0,150	0,995	0,789	0,778	0,897	-11,2	16,0	0,024	0,037	38399
	Plano 3	0,246	0,261	0,087	0,091	0,986	0,672	0,628	0,659	-8,8	40,9	0,031	0,034	50281
	Plano 4	0,334	0,432	0,114	0,111	0,943	0,675	0,545	0,822	-7,7	26,5	0,030	0,051	44815
	Plano 5	0,199	0,275	0,077	0,088	0,955	0,666	0,585	0,805	8,2	15,4	0,021	0,036	42563
DIÁSTOLE SEM CVC	Plano 1	0,231	0,267	0,132	0,163	0,996	0,878	0,874	0,951	-4,4	9,2	0,014	0,023	23010
	Plano 2	0,208	0,274	0,083	0,109	0,994	0,796	0,763	0,916	20,5	25,4	0,017	0,024	33525
	Plano 3	0,091	0,127	0,036	0,049	0,980	0,707	0,670	0,751	-4,3	21,0	0,013	0,015	55019
	Plano 4	0,198	0,235	0,064	0,071	0,979	0,731	0,662	0,829	2,8	23,1	0,017	0,025	47083
	Plano 5	0,090	0,113	0,040	0,045	0,971	0,720	0,651	0,753	-31,3	32,5	0,012	0,016	41894
DIÁSTOLE COM CVC	Plano 1	0,322	0,279	0,140	0,175	0,994	0,826	0,813	0,944	-0,6	20,2	0,016	0,032	22619
	Plano 2	0,194	0,219	0,071	0,107	0,989	0,713	0,690	0,611	-34,9	41,7	0,027	0,037	21974
	Plano 3	0,223	0,294	0,048	0,080	0,860	0,624	0,479	0,497	-8,5	26,9	0,031	0,043	42722
	Plano 4	0,169	0,224	0,060	0,068	0,799	0,678	0,458	0,762	0,1	19,5	0,018	0,032	43214
	Plano 5	0,077	0,104	0,036	0,046	0,953	0,734	0,635	0,863	-18,1	30,5	0,008	0,013	32918

5.3 Simulações CFD-FSI de análise influência da inserção do cateter venoso central no escoamento

Conforme descrito na metodologia foram realizadas simulações CFD com FSI em regime transiente de um ciclo cardíaco na geometria da VJI com a veia cava superior considerando três casos distintos: a geometria sem a inserção do CVC, após a inserção do CVC, porém sem vazão no cateter, e com a inserção do CVC e vazão de hemodiálise (300 ml/min). Os resultados dessas simulações e análises comparativas são apresentados nas seções a seguir.

5.3.1 Visão geral dos campos de velocidade

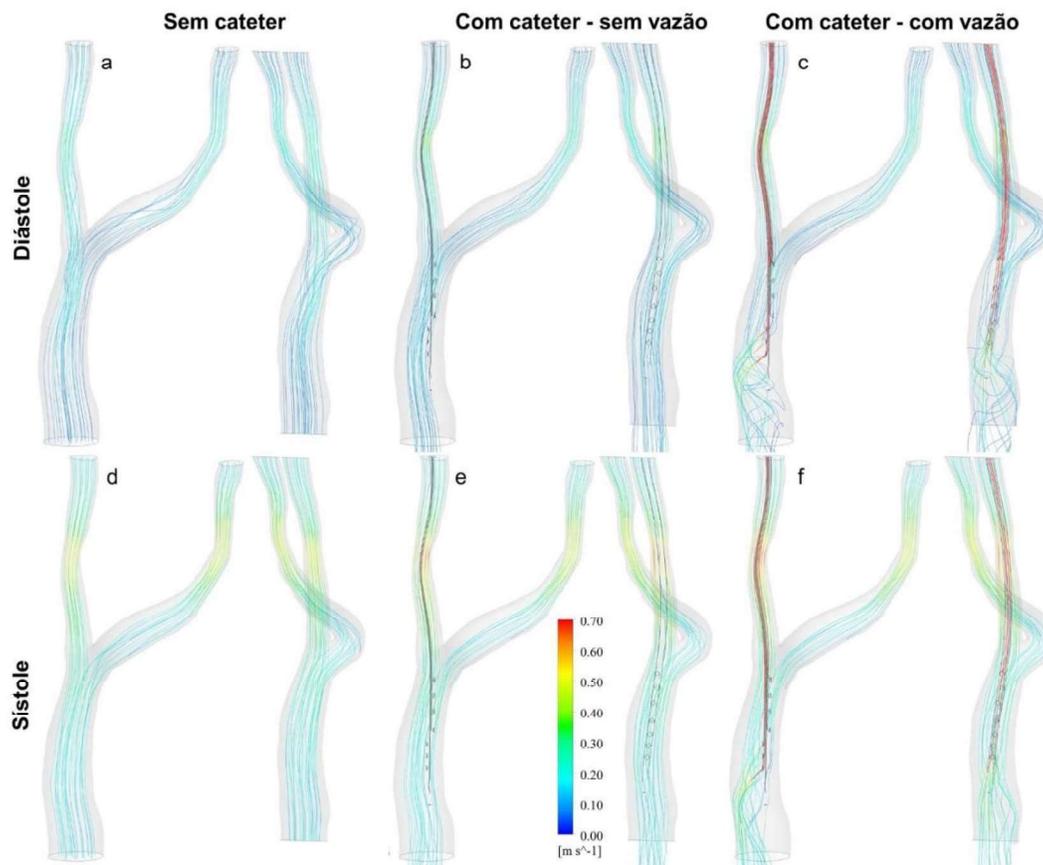
A FIGURA 5-8 mostra as linhas de corrente 3D calculadas nos instantes de tempo da sístole e diástole do ciclo cardíaco simulado. É possível verificar a presença de um escoamento simples, organizado e bem distribuído nos casos sem o CVC (FIGURA 5-8a & d). Com a inserção do CVC (FIGURA 5-8b & e) ocorre um aumento da velocidade do escoamento, conforme esperado pela redução da área transversal uma vez que as condições de contorno são iguais. Além disso, ocorre uma pequena concentração das linhas de corrente em um lado da veia cava superior com perturbações moderadas, como consequência da redução de velocidade do outro lado e direcionamento do escoamento causado pelo CVC ainda sem vazão. Com a vazão no CVC o escoamento se mantém similar na VJI direita e esquerda (FIGURA 5-8c & f), mas sofre grandes perturbações nas linhas de corrente na veia cava superior. A vazão do cateter aumenta as velocidades e a concentração das linhas de corrente em lado da veia cava superior (lado esquerdo da figura), amplificada pela redução da velocidade no lado oposto pela presença dos orifícios de entrada do CVC. É importante observar que existe uma pequena estenose no VJI direita que aumenta a velocidade do escoamento nessa região em todos os casos.

Nas simulações de (PENG *et al.*, 2017) o escoamento sem presença do CVC foi mais rotacional do que após a inserção do CVC, o que levou os autores a discutir, sem encontrar correlações entre o escoamento e a formação de trombo, se essa redução poderia estar correlacionado com o potencial de formação de trombo de uma região da veia. Diferentemente, nas simulações desse trabalho não ocorreu redução de helicidade,

nem foi encontrado um escoamento rotacional como o calculado por (PENG *et al.*, 2017), as causas devem estar associadas as simplificações do trabalho de (PENG *et al.*, 2017) como uso de escoamento em regime permanente ou uso de parede rígida. Isso ressalta a importância do uso de simulação completas com FSI e regime transiente, dependendo das variáveis que se deseja analisar.

FIGURA 5-8 Vista frontal e lateral das linhas de corrente tridimensionais do campo de velocidade do escoamento simulado nos instantes de tempo da diástole (primeira linha) e sístole (segunda linha) do ciclo cardíaco, nos casos sem CVC (primeira coluna), sem vazão no CVC (segunda coluna), e com vazão no CVC (terceira coluna).

Fonte: Próprio autor.



5.3.1.1 Média temporal da velocidade de um ciclo cardíaco

Outra forma de apresentar e analisar os campos de velocidade é utilizar a média temporal das velocidades, ao longo de um ciclo cardíaco, em cada elemento da malha. Aqui essa variável foi representada por V_{mt} dado pela Equação (5-1):

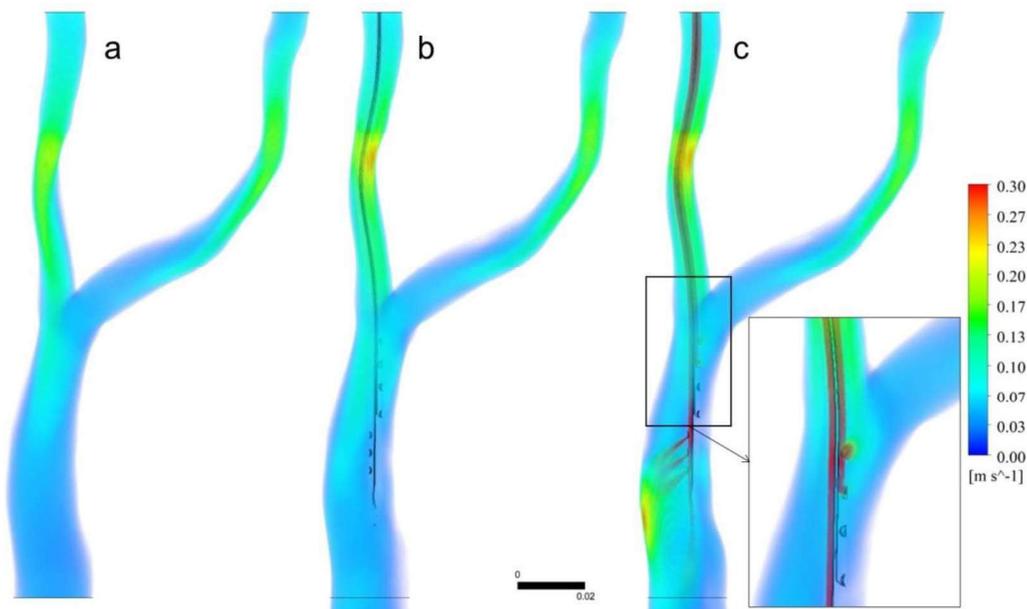
$$\overline{V}_{mt}(x, y, z) = \frac{1}{T} \int_0^T \vec{v}(x, y, z, t) \cdot dt \quad (5-1)$$

sendo T o período cardíaco (0,8 s).

Uma vez que essa velocidade resume a velocidade de todo o ciclo cardíaco as análises ficam mais abrangentes e fáceis de serem apresentadas. A FIGURA 5-9 mostra as V_{mt} em renderização volumétrica, para cada caso simulado. Assim como na FIGURA 5-8, a V_{mt} máxima na VJI direita aumentou em 55% após a inserção do cateter (de 0,253 m/s para 0,393 m/s). As V_{mt} da vazão no interior do CVC foi muito superior a vazão na veia (a V_{mt} média no interior de CVC com vazão foi de 1.728 m/s contra 0,095 m/s de média na veia). Além disso a V_{mt} máxima no caso com vazão no cateter foi de 2,84 m/s, próximo no orifício arterial número 7 do CVC (em destaque na FIGURA 5-9c e na FIGURA 5-10), enquanto que nos casos sem vazão no CVC e sem CVC foram 0,39 m/s e 0,25 m/s, respectivamente. A vazão no CVC também aumentou a V_{mt} na veia cava superior devidos aos jatos vindos dos orifícios venosos do CVC em direção a parede da veia, conforme visto na FIGURA 5-9c e FIGURA 5-10.

FIGURA 5-9 Renderização volumétrica das médias temporais da velocidade de um ciclo cardíaco para os casos sem cateter (a), sem vazão no cateter (b), e com vazão no cateter (c).

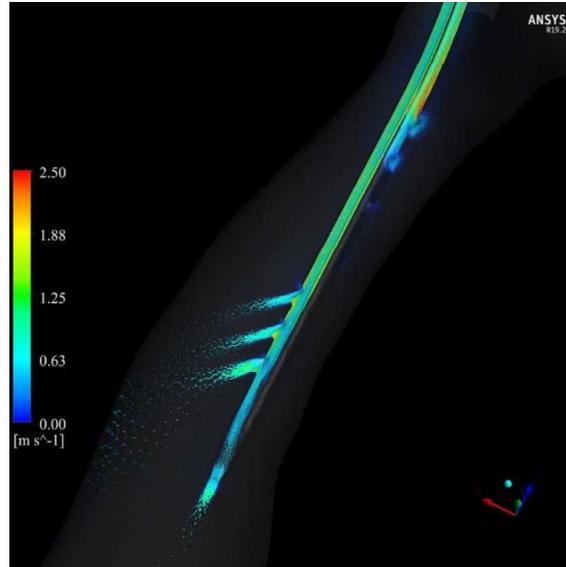
Fonte: Próprio autor.



A FIGURA 5-10 mostra a V_{mt} focada no interior do CVC, onde é possível visualizar as V_{mt} no interior do CVC e dos jatos de saída influenciando o escoamento da veia cava superior.

FIGURA 5-10 Renderização volumétrica das médias temporais da velocidade de um ciclo cardíaco para o caso com vazão no cateter, focado nas velocidades do interior do cateter.

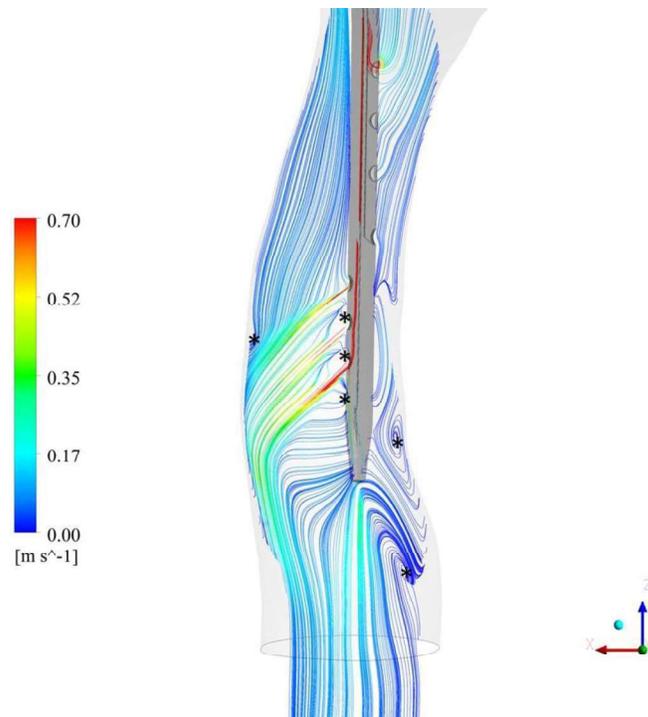
Fonte: Próprio autor.



Além do aumento de velocidade, a vazão no CVC também criou zonas de recirculação e de baixa velocidade de escoamento nas regiões próximas aos orifícios. A FIGURA 5-11 mostra linhas de correntes bidimensionais calculadas no plano que divide o CVC, nela é possível observar regiões de vórtices e recirculação indicado pelo asterisco. O escoamento em alta velocidade saindo dos orifícios venosos provocaram uma perturbação no escoamento, concentrando a vazão em um lado da veia cava superior, e possibilitando a recirculação de baixa velocidade no lado oposto. Além disso, nas regiões logo abaixo dos orifícios venosos também apresentaram vórtices de baixa velocidades.

FIGURA 5-11 Linhas de corrente bidimensionais da V_{mt} no plano de corte transversal do CVC para o caso com vazão. * indicam regiões de formação de vórtices.

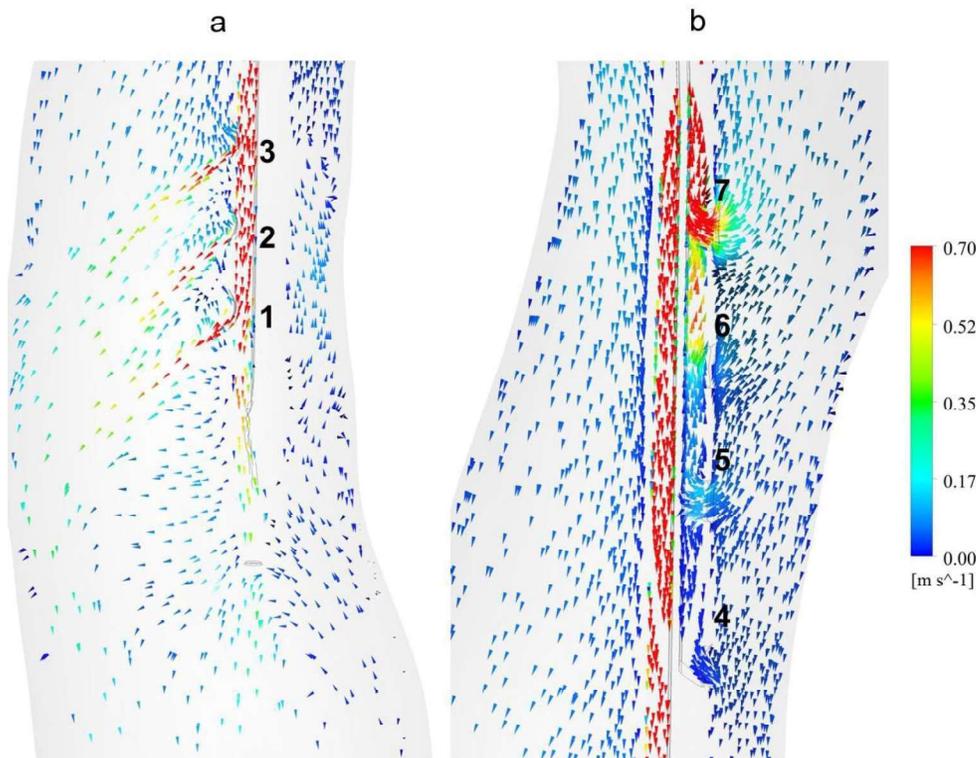
Fonte: Próprio autor.



Estudos demonstraram que os eritrócitos e as plaquetas se movem devagar em regiões de vórtices e se tornam passíveis de serem capturados e incorporados em um trombo em crescimento (BAJD *et al.*, 2012; KAMOČKA *et al.*, 2010). Essas regiões ainda estão de acordo com resultados encontrados na literatura (LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014; LUCAS; TESSAROLO; VENIERO; *et al.*, 2014), em que a caracterização microscópica dos trombos nos orifícios venosos do CVC mostrou que as fibras de fibrina não estavam alinhadas paralelamente, mas apresentaram um arranjo em círculos e torcidos como resultado da influência dos vórtices e da perturbação no escoamento na região. O mesmo pode ser observado com detalhes na FIGURA 4-12, que mostra uma representação vetorial da V_{mt} na veia cava superior com vazão no cateter.

FIGURA 5-12 Representação vetorial da V_{mt} no plano de corte transversal do CVC para o caso com vazão. As velocidades têm sua direção indicada pela seta e sua amplitude pela cor. Os números indicam a posição de cada orifício do CVC, conforme especificado.

Fonte: Próprio autor.



É importante observar que, diferentemente dos orifícios venosos, os orifícios arteriais apresentaram alta concentração de escoamento nos orifícios mais proximais (7 e 6 em relação ao 5 e 4), sendo que o orifício 7 foi responsável por cerca de 72% da sucção realizada pelo CVC. Os orifícios 6 e 5 foram responsáveis, respectivamente, por 22% e 6% da sucção total. No orifício 4 ocorreu um fluxo reverso, como pode ser visto na FIGURA 4-12b. Esse fluxo reverso pode ocorrer devido ao dimensionamento dos orifícios de entrada (OWEN *et al.*, 2020). Apesar da possibilidade de ser um mecanismo de redundância, em caso de obstrução dos orifícios, o fluxo reverso pode aumentar o tempo de permanência do sangue que possui alta concentração de plaquetas ativas devido a passagem pelas regiões de altas tensões de cisalhamento próxima dos orifícios do CVC. Além de que, a concentração de vazão nos orifícios proximais intensifica as tensões de cisalhamento. Essas são falhas de dimensionamento que podem ser

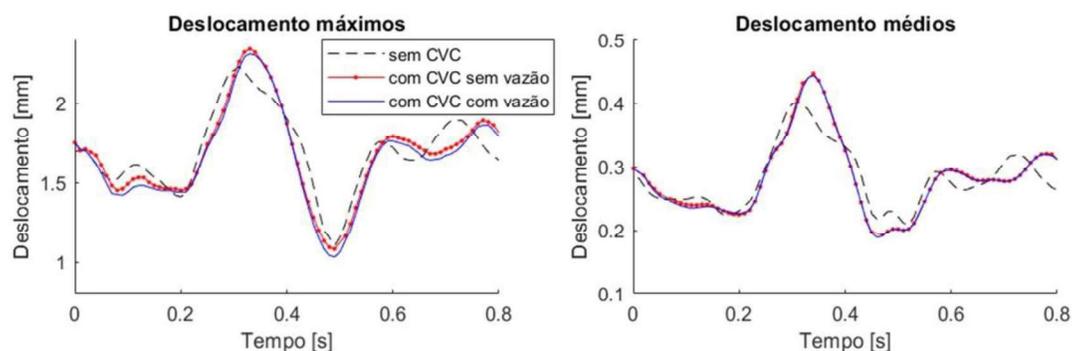
facilmente corrigidas e verificadas com uso de CFD para o projeto do CVC, como o realizado no trabalho de LIN *et al.* (2003).

5.3.2 Visão geral da distensão estrutural da parede veia

A simulação com FSI permitiu que a parede da veia sofresse deformação de acordo com a pressão interna controlada principalmente pelo ciclo cardíaco. O GRÁFICO 5-3 mostra que os deslocamentos máximos e médios na parede da veia foram similares em todos os casos simulados. Isso ocorreu porque a pressão estática, que foi basicamente definida com condição de contorno na pressão de saída, foi mais relevante nas deformações do que pressões dinâmicas do escoamento característico de cada caso.

GRÁFICO 5-3 Deslocamento máximo (esquerda) e médio (direita) da parede da veia na simulação FSI de cada caso.

Fonte: Próprio autor.

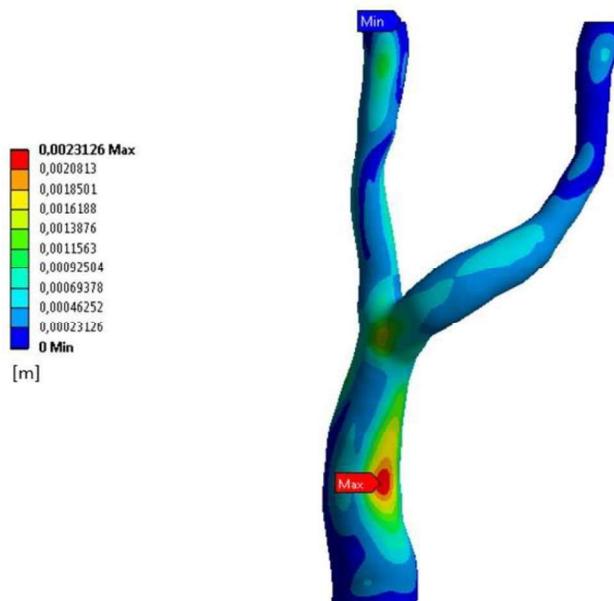


A FIGURA 4-13 mostra o contorno do deslocamento na estrutura simulada, mostrando as regiões de máximo e mínimo deslocamento. Como pressão estática é praticamente constante em todo o lúmen, as diferenças no deslocamento ocorreram principalmente por causa da geometria da veia obtida por tomografia.

A distensão da VJI durante o ciclo cardíaco simulado foi compatível com a complacência e distensões da VJI mensuradas por ultrassom (CHUNG *et al.*, 2010; TARNOKI *et al.*, 2018).

FIGURA 5-13 Contornos dos deslocamentos estruturais da veia no instante de sístole.

Fonte: Próprio autor.



5.3.3 Correlação entre regiões de alta tensão de cisalhamento na parede da veia e ocorrência de trombos

O GRÁFICO 5-4 mostra o diagrama de caixa das médias temporais das tensões de cisalhamento na parede (WSS_{mt} ; conforme Equação (5-1)) da veia nos três casos estudados. Para realizar uma análise comparativa a veia foi dividida em três regiões: a VJI (contendo a VJI direita e esquerda), a região de junção e a veia cava superior.

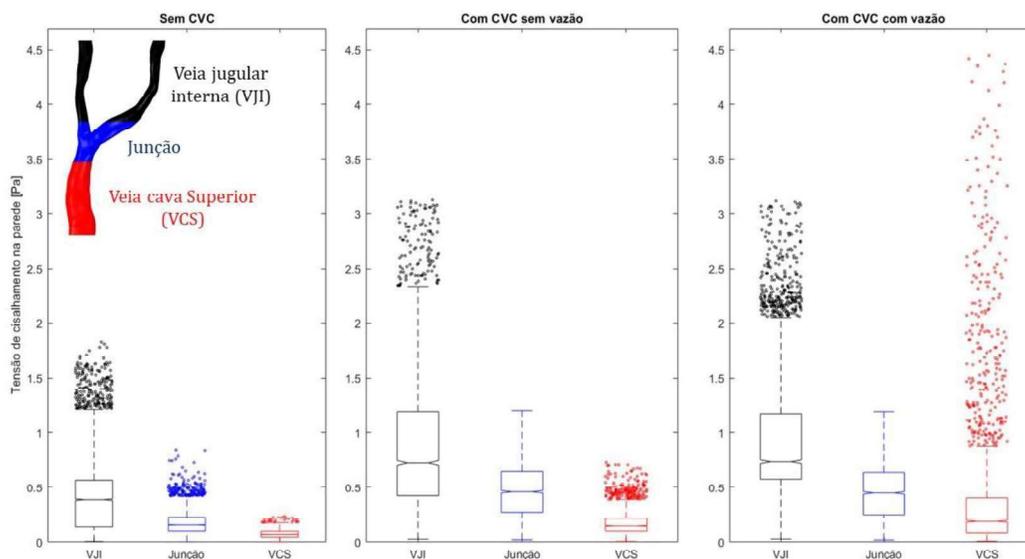
$$WSS_{mt} = \frac{1}{T} \int_0^T WSS(t) \cdot dt \quad (5-2)$$

Os valores das medianas da WSS_{mt} foram baixos e menores que 1 Pa. Porém, analisando os valores máximos da WSS_{mt} ocorreu um aumento de 70% na VJI após a inserção do CVC. Também ocorreu um aumento superior à 3 vezes na veia cava superior com a inserção do cateter, mas assim como na região de junção os valores, em geral, ainda permaneceram menores que 1 Pa. Com a vazão no CVC não houve mudança significativa das WSS_{mt} nas regiões de junção e VJI, porém, na veia cava

superior teve um aumento de 511% no valor máximo da WSS_{mt} , alcançando nessa região o valor mais alto de WSS_{mt} na parede da veia encontrado (4,45 Pa).

GRÁFICO 5-4 Diagrama de caixa das médias temporais das tensões de cisalhamento na parede da veia, em três diferentes casos, separados em três principais regiões: Veia jugular interna (preto), Junção (azul) e Veia cava superior (vermelho). Os limites dos fios abrangem $2,7 \sigma$ (99,3% dos dados).

Fonte: Próprio autor.



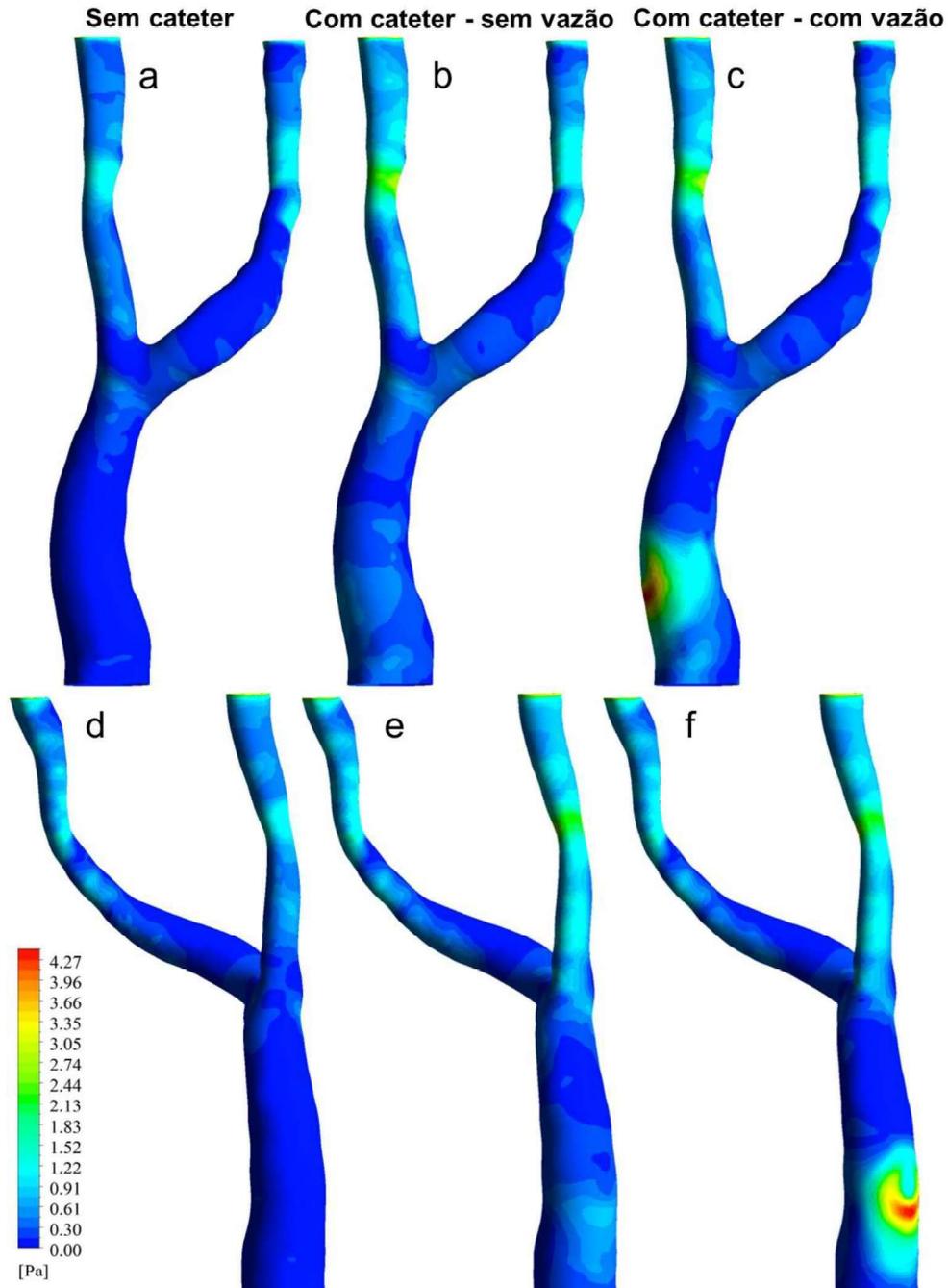
A maioria dos valores de altas tensões de cisalhamento na parede são apresentados no diagrama como valores atípicos, ou seja, são maiores que cerca de 2,7 vezes o desvio padrão dos dados. Isso indica que essas regiões de altas tensões de cisalhamento ocorrem em posições específicas e concentradas na parede da veia, como pode ser visto na FIGURA 5-14.

O aumento de tensão de cisalhamento na região VJI ocorre na VJI direita após inserção do cateter e se concentra na região da estenose, e aconteceu devido à proximidade da parede do CVC e a parede da VJI. Por ser uma região de alargamento do lúmen o mesmo não ocorreu na junção, apesar de ser possível dependendo da posição do CVC. O aumento que ocorreu na região da veia cava superior, por outro lado, foi claramente resultado dos jatos vindo dos orifícios venosos do CVC que aumentaram as tensões de cisalhamento da parede em apenas um lado da veia cava superior. Ficou claro também que a região de aumento de tensões de cisalhamento é altamente dependente do

posicionamento do CVC, que é uma variável de baixo controle na prática clínica atual de inserção do CVC.

FIGURA 5-14 Vista frontal (a, b & c) e traseira (d, e & f) dos contornos das WSS_{mt} na parede da veia para os casos sem CVC(primeira coluna), sem vazão no CVC (segunda coluna), e com vazão no CVC (terceira coluna).

Fonte: Próprio autor.



A taxa de incidência de trombos em diferentes regiões da veia, obtidas de 120 pacientes, foi apresentada por PENG *et al.* (2017). O resultado, como pode ser visto na FIGURA 3-4 e FIGURA 3-5, mostrou que a taxa de incidência de trombo nas regiões da VJI, junção e veia cava superior foram 30,0%, 3,3% e 55,1%, respectivamente, e que as comparações entre as taxas de incidências em diferentes regiões foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$) (PARK *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2017). Calculando os coeficientes de correlação de Pearson (r) entre essas taxas de incidência e os valores máximos de WSS_{mt} na parede da veia simulada foi encontrado uma alta correlação, com $r = 0,996$, no caso com vazão no CVC. Nos casos sem CVC e sem vazão no CVC não foram encontradas correlações claras, com $r = -0,362$ e $r = -0,168$, respectivamente. Vale ressaltar que, nos artigos originais os autores não encontraram nenhuma correlação com variáveis hemodinâmicas que explicasse a taxa de ocorrência de trombos (PARK *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2017), o que pode ter ocorrido por não utilizar vazão no CVC em suas simulações, para capturar as tensões de cisalhamento na parede da veia cava superior causado pelos jatos em alta velocidade saindo do CVC.

Tensão de cisalhamento na parede anormal é considerado um fator importante para o início e crescimento do trombo. E a ativação plaquetária, precursor da formação de trombos, mostrou ser uma função da tensão de cisalhamento elevada (PALUMBO *et al.*, 2002). A tensão de cisalhamento na parede é uma força de fricção do escoamento sanguíneo que atua na parede do vaso e pode ser detectada diretamente em uma célula endotelial na superfície do lúmen (KU, 1997). Estudos anteriores demonstraram que o dano à parede venosa é uma das razões para a formação de trombos venosos (KIYOMURA *et al.*, 2006; THOMAS *et al.*, 1985). A formação de trombos venosos também é considerada como desencadeada pela expressão da atividade pró-coagulante no endotélio intacto (WOLBERG *et al.*, 2012). Foi descoberto que o aumento geral de tensão de cisalhamento após a inserção do CVC pode ter desencadeado a expressão da atividade pró-coagulante ou causar dano ao endotélio vascular, o que pode aumentar o risco de trombose venosa (FULKER *et al.*, 2016; MOHAMIED; SHERWIN; WEINBERG, 2017).

5.3.4 Relevância das altas tensões de cisalhamento no cateter venoso central em relação as demais regiões

O GRÁFICO 5-5 mostra as WSS_{mt} nas paredes internas e externas do CVC ao longo do comprimento do cateter, para o caso sem vazão no CVC. As regiões características das tensões de cisalhamento na parede do CVC podem ser observadas, com picos de WSS_{mt} na região de proximidade entre o CVC e a parede da VJI (na parede externa do CVC; FIGURA 5-15c) e nos orifícios arteriais e venosos do CVC (em ambas as paredes; FIGURA 5-15c & d). Um perfil semelhante pode ser visto no

GRÁFICO 5-6, que mostra as mesmas curvas para o caso com vazão no CVC, exceto que as tensões de cisalhamento na parede interna e nos orifícios, no caso com vazão, são muito maiores comparando com o caso sem vazão. Por exemplo, o valor médio na parede interna foi 103 vezes maior no caso com vazão, enquanto os valores máximos de WSS_{mt} , alcançado nos orifícios, são cerca de 60 vezes maiores no caso com vazão. A parede interna do cateter produz uma tensão de cisalhamento quase constante com valores relativamente altos, como também pode ser visto na FIGURA 5-15b. Os orifícios arteriais, ao contrário dos orifícios venosos, apresentam concentração de tensões apenas no primeiro orifício (orifício 7; FIGURA 5-15a).

GRÁFICO 5-5 WSS_{mt} nas paredes internas e externas do CVC ao longo do comprimento do cateter, para o caso sem vazão no CVC. Números indicam posição dos respectivos orifícios do CVC.

Fonte: Próprio autor.

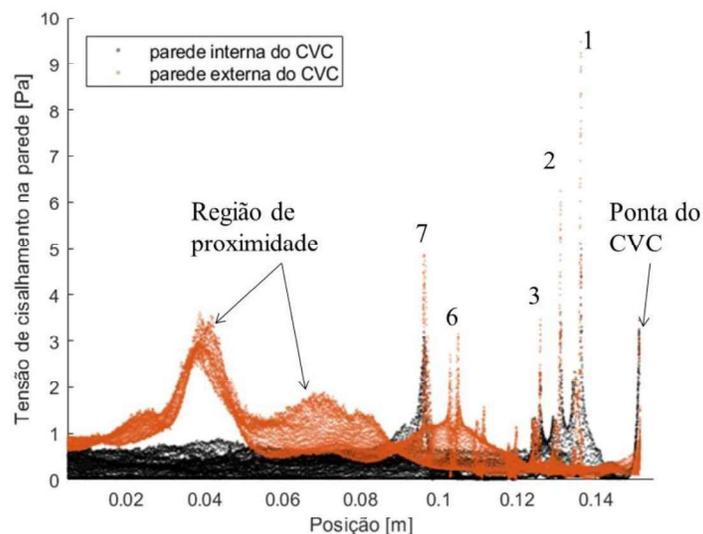


GRÁFICO 5-6 WSS_{mt} nas paredes internas e externas do CVC ao longo do comprimento do cateter, para o caso com vazão no CVC, com tensões de cisalhamento maiores. Números indicam posição dos respectivos orifícios do CVC.

Fonte: Próprio autor.

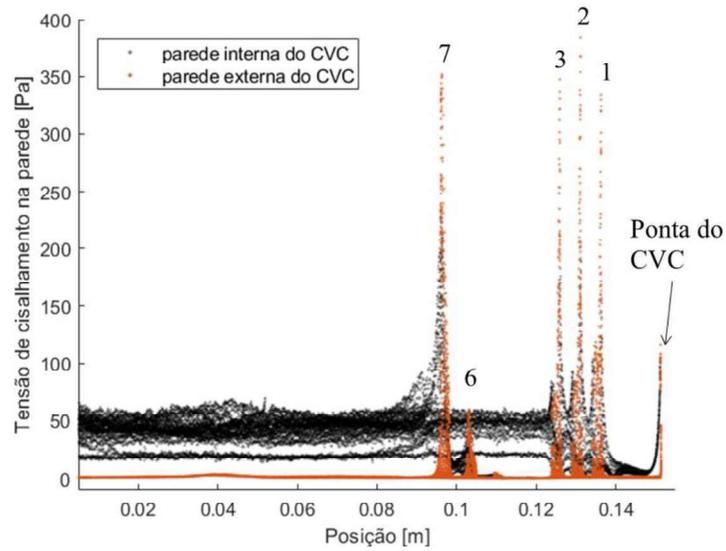
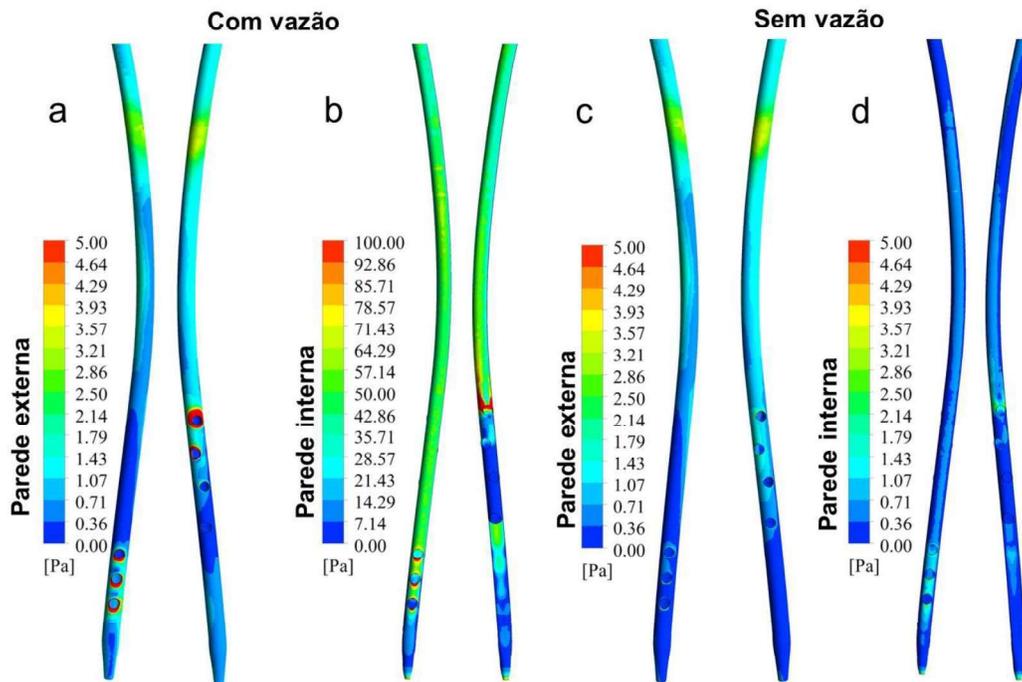


FIGURA 5-15 Distribuição da tensão de cisalhamento da parede na parede externa (a & c) e interna (b & d) do CVC para os casos com (a & b) e sem (c & d) vazão no CVC.

Fonte: Próprio autor.



Portanto, as tensões de cisalhamento que ocorrem no interior e nos orifícios do CVC durante a hemodiálise foram consideravelmente maiores e mais relevantes do que as tensões de cisalhamento nas demais regiões do domínio. O que foi um indicativo da influência que essas tensões podem ter no potencial geral de formação de trombos em pacientes com uso de CVC, devendo ser melhores estudadas e foco de esforços de redução para diminuir o risco de falha do CVC.

Os receptores das plaquetas desempenham papéis muito importantes na hemostasia fisiológica e na trombose fisiopatológica. As interações receptor-ligante de plaquetas resultam em uma sequência de sinais intracelulares bidirecionais, levando à ativação plaquetária subsequente e sua agregação, bem como ao recrutamento de plaquetas circulantes para a matriz extracelular subendotelial exposta em locais de lesão vascular (CHEN *et al.*, 2016). As plaquetas ativadas são unidas pelo vWF devido à sua capacidade de se ligar ao complexo GPIIb/IIIa ativado. A tensão de cisalhamento também desempenha um papel importante neste processo. Foi demonstrado que a tensão de cisalhamento pode induzir a ativação plaquetária e a ligação das plaquetas com o vWF, iniciando uma via de sinal e a agregação irreversível na ausência de qualquer agonista exógeno (ALEMU; BLUESTEIN, 2007; GREENWALT *et al.*, 1992; NESBITT *et al.*, 2009; SHERIFF *et al.*, 2010). Também é conhecimento geral que a ativação das plaquetas pela tensão de cisalhamento não fisiológica pode aumentar o risco de trombose. Esse é um dos motivos pelo qual terapias com anticoagulantes são frequentemente prescritas para pacientes com uso de dispositivos médicos em contato com sangue. Já foi observado que, mesmo em tempo de exposição muito curto (0,05 s), as plaquetas são ativadas pela tensão de cisalhamento não fisiológica se o nível de tensão de cisalhamento aplicado ultrapassasse 75 Pa (CHEN *et al.*, 2015).

Além disso, a alta taxa de escoamento sanguíneo nos orifícios do CVC durante o procedimento de hemodiálise promove a adesão de muitas plaquetas na parede do CVC (LUCAS; TESSAROLO; VENIERO; *et al.*, 2014). Nessa situação, a adesão é controlada pela reação cinética da interação dos receptores da membrana plaquetária e as proteínas adsorvidas na superfície do cateter (BROOS *et al.*, 2011). Estudos comparando a estrutura dos trombos formados no átrio direito e nas artérias pulmonares mostraram que os trombos formados em artérias com alta velocidade de escoamento

apresentam menor número de eritrócitos, acompanhados de aumento do conteúdo de fibrina (LUCAS; TESSAROLO; JAKITSCH; *et al.*, 2014; MAZUR *et al.*, 2013). A alta concentração de fibrina no trombo pode impedir, na prática clínica, a dissolução dos trombos apesar da administração de anticoagulantes (MAZUR *et al.*, 2013). A fibrina que envolve o trombo, presa à parede do orifício, pode fazer os anticoagulantes ineficazes nos orifícios laterais do CVC. Portanto, mesmo quando o anticoagulante é administrado, a disfunção do cateter pode acontecer e se manifestar por falha na aspiração de sangue do lúmen, escoamento sanguíneo inadequado e alta resistência durante a hemodiálise.

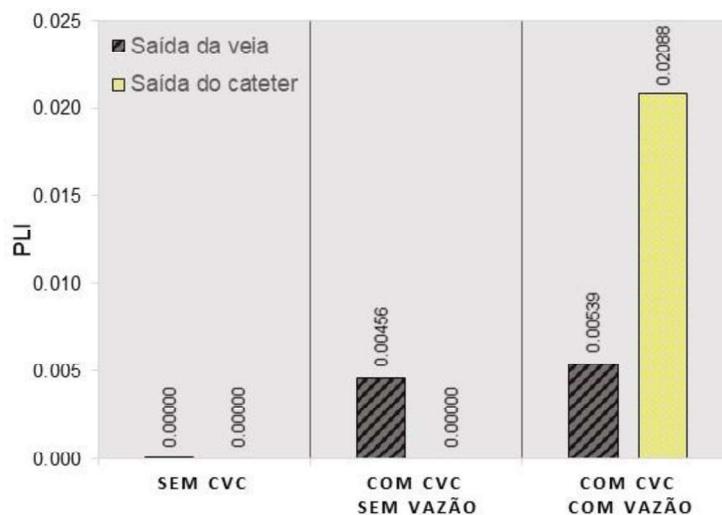
Outro trabalho mostrou que a presença do CVC na corrente sanguínea estimula mais a formação de trombo pela via intrínseca do que a extrínseca (LUCAS *et al.*, 2020). O cateter está provavelmente mais relacionado à via de coagulação intrínseca devido ao contato do cateter com a parede da veia embora, ao mesmo tempo, a exposição ao FT nas superfícies das células imunes e endoteliais por causa da lesão causada pelo CVC pode levar à formação de coágulos dentro de vasos intactos, causando a oclusão do escoamento sanguíneo no CVC (LUCAS *et al.*, 2020).

5.3.5 Potencial trombogênico em altas tensões e PLI

O PLI, índice inicialmente desenvolvido para medir a lise plaquetária (GIERSIEPEN *et al.*, 1990; WURZINGER *et al.*, 1985), e comumente utilizado para avaliar comparativamente o potencial trombogênico (CLARK *et al.*, 2015; CLARK; VAN CANNEYT; VERDONCK, 2012; MAREELS *et al.*, 2007), foi calculado por equação diferencial parcial (HANIEL; LUCAS; HUEBNER, 2019) desenvolvida nesse trabalho. Os resultados apresentados no GRÁFICO 5-7 mostram que o valor do PLI medido na saída da veia cava superior não teve grandes alterações, quando comparado o caso com e sem vazão no CVC, sendo o valor de ambos cerca de 0,005. Porém, com a vazão no CVC o valor medido na saída do CVC (lúmen arterial do CVC, que se direciona à máquina de hemodiálise) foi de 0,021, demonstrando a proeminência do potencial trombogênico no interior no CVC em relação ao restante do lúmen, em concordância com os resultados obtidos para tensões de cisalhamento na parede.

GRÁFICO 5-7 Valores de PLI medidos nas saídas da veia e do CVC para os casos sem CVC, sem vazão e com vazão no CVC.

Fonte: Próprio autor.



Além disso, usando o método Euleriano foi possível visualizar as regiões de geração de PLI, como pode ser observado na FIGURA 4-16. O interior do CVC foi a principal região de geração de PLI que seguem por convecção nos orifícios de saída do CVC até a veia cava superior. Os furos do cateter também foram as regiões com valores máximos de PLI, o que é semelhante aos resultados obtidos para tensão de cisalhamento na parede (GRÁFICO 4-6). O PLI mede a relação entre o tempo de permanência de uma plaqueta a determinada tensão de cisalhamento, com constantes definidas experimentalmente (Equação (4-19)). Visualizar essa relação pode ser complexa devido à natureza e complexidade de medir essas duas variáveis. Porém, no presente estudo, foi encontrada grande conformidade com os resultados das tensões de cisalhamento e, conseqüentemente, com as taxas de deformação. A FIGURA 5-17 mostra, pela renderização volumétrica das taxas de deformação nos três casos, as semelhanças entre as regiões de altas taxas de deformação (que também significam altas tensões de cisalhamento) e as regiões de alto PLI. Sendo possível ainda encontrar as mesmas conclusões das análises de tensões de cisalhamento na parede (seção 5.3.3 e 5.3.4).

FIGURA 5-16 Renderização volumétrica do PLI para o caso com vazão no CVC.

Fonte: Próprio autor.

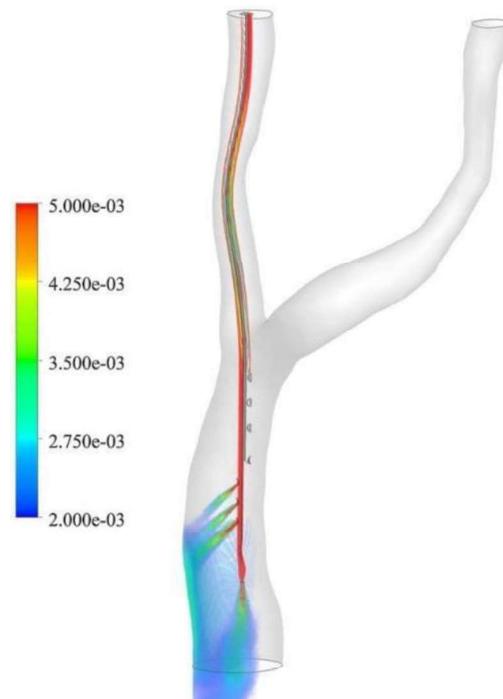
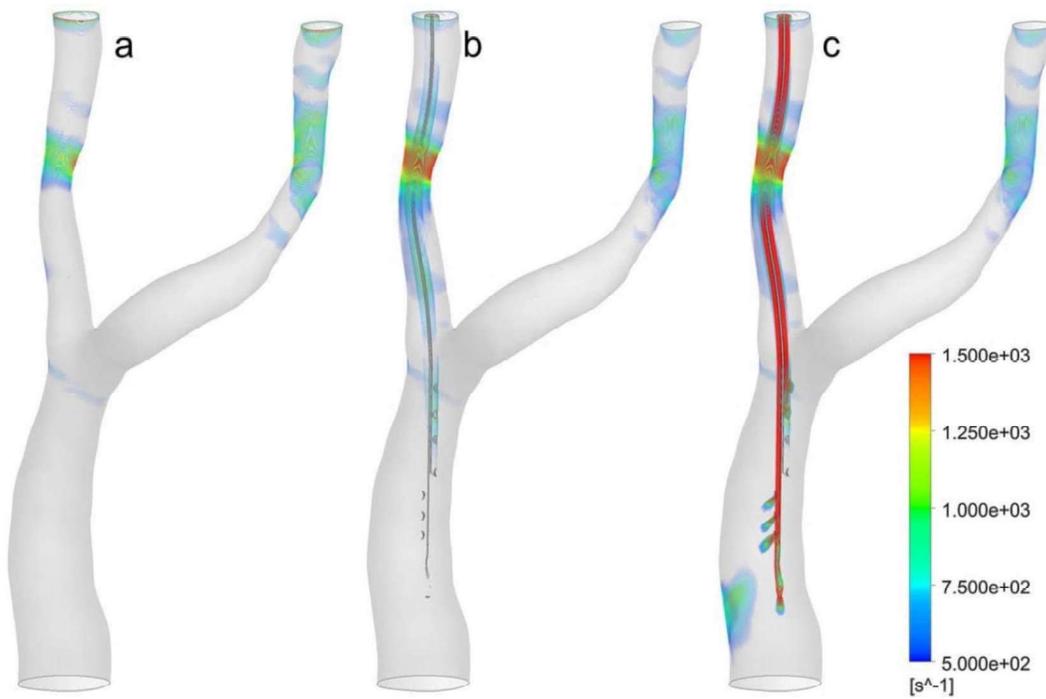


FIGURA 5-17 Renderização volumétrica da taxa de deformação nos casos sem CVC (a), sem vazão (b) e com vazão (c) no CVC.

Fonte: Próprio autor.



Apesar da utilidade do uso do PLI para cálculos comparativos da possível ativação plaquetária sob tensões de cisalhamento não fisiológica, várias considerações são necessárias para usar o PLI como um previsor de potencial trombogênico. Uma limitação foi usar dados de lise plaquetária obtidos em experimento *in vitro* (GIERSIEPEN *et al.*, 1990; WURZINGER *et al.*, 1985) para estimar a ativação plaquetária e o potencial trombogênico, porém, isso é razoável considerando que o mesmo mecanismo físico ocorre em ambos. Outra limitação foi que os picos de tensão de cisalhamento normalmente encontrados em equipamentos cardiovasculares são maiores do que as tensões observadas nos experimentos que formularam a equação. Assim, foi estendido o uso desta equação para outras tensões de cisalhamento maiores e mais complexas, como foi feito também por outros pesquisadores (CLARK; VAN CANNEYT; VERDONCK, 2012; MAREELS *et al.*, 2007; OWEN *et al.*, 2020). O cálculo do PLI leva em consideração as tensões de cisalhamento e seu tempo de residência, que são fatores muito importantes para a ativação de plaquetas em dispositivos cardiovasculares que modificam o escoamento sanguíneo.

Recentemente, FAGHIIH, SHARP (2019) relataram limitações ao uso do método Euleriano, para prever hemólise. O estudo sugeriu corrigir o termo fonte para outro que depende do campo de velocidade, que pode não ser facilmente redutível à forma analítica. Essas considerações sugerem que o método Euleriano não deva ser usado para cálculos quantitativos, mas para estudos comparativos com condições e metodologia aproximadas. Este estudo também não levou em consideração o impacto das alterações hemostáticas, hemocompatibilidade, rugosidade ou morfologia do biomaterial em contato com o sangue. Ainda assim, o cálculo do PLI pode ser uma ferramenta útil no projeto e análise de equipamentos cardiovasculares para estimar qualitativamente o potencial trombogênico do equipamento.

6 CONCLUSÕES

O desenvolvimento desse trabalho pode ser dividido em três partes complementares: a fabricação do modelo experimental da veia, a validação experimental do modelo numérico e a simulação CFD-FSI para análise da influência da inserção do CVC na hemodinâmica na veia.

Foi desenvolvido um protocolo para fabricação de modelo experimentais de vasos sanguíneos específico de paciente usando PVA. Esse protocolo foi um avanço, em relação aos reportados anteriormente na literatura, por utilizar o molde de bloco único para injeção do PVA, seguido da diluição do molde. Isso permitiu ao protocolo produzir modelos que possuam, simultaneamente, uma espessura definida de parede e complexidade geométrica, qualidade que não foi reportada por outros trabalhos usando método de injeção para fabricação. O modelo foi desenvolvido para ser utilizado e compatível com medições de escoamento por ultrassom, com características mecânicas e acústicas semelhantes ao vaso sanguíneo humano.

Com o modelo experimental foram realizados experimentos utilizando uma plataforma de medição baseada nas técnicas de última geração para estimar escoamento vetorialmente por ultrassom. Com base na avaliação qualitativa e quantitativa dos resultados, o modelo de CFD foi validado para o campo de velocidade, possibilitando usar as simulações para o estudo numérico de potencial trombogênico. Além disso, foi demonstrado o uso do ultrassom VFI como uma abordagem para validações *in vitro* de simulações de CFD com FSI, que pode futuramente viabilizar o uso método numérico clinicamente em diagnóstico ou tratamentos de doenças cardiovasculares.

Foram realizadas simulações CFD, transientes, com FSI, usando modelo não newtoniano para o sangue, e modelo de turbulência $k-\omega$ SST. Essas configurações tornaram o modelo numérico realista, porém aumentaram muito o esforço de computacional dos cálculos, de forma que foram necessários em média 15 dias para simular um ciclo cardíaco de cada simulação. Os resultados mostraram alta correlação entre regiões de altas tensões de cisalhamento e regiões de incidência de trombos encontrados na literatura. O CVC altera a hemodinâmica na veia criando regiões de

recirculação e baixa velocidade, além de tensões de cisalhamento não fisiológicas capazes de ativar plaquetas e aumentar a agregação plaquetária.

O método Euleriano para o estimar o potencial trombogênico, usando as equações de PLI, mostrou a predominância do potencial no interior e nos orifícios do CVC. O método pode ser utilizado futuramente em estudos comparativos para avaliar simultaneamente a tensão de cisalhamento e o tempo de permanência de um elemento sanguíneo é exposto durante o escoamento.

Do ponto de vista clínico, reduzir efetivamente a incidência de formação de trombos em CVC é de grande importância. Os resultados da influência do CVC na hemodinâmica da veia indicam que forem feitos alguns ajustes no projeto do CVC para reduzir tensão de cisalhamento após a inserção (como alterações nos tamanhos e quantidade de orifícios, ou até mesmo no formato do CVC), a incidência de trombose pode ser reduzida. Outra possível aplicação que pode ser realizada é a modelagem computacional, específica do paciente, antes da inserção do CVC, investigando em que profundidade e posição a tensão de cisalhamento são mínimos, e ajudando o planejamento cirúrgico.

Trabalhos futuros podem avaliar a possibilidade de simplificar o método numérico, comparando a relevância de cada configuração nos resultados obtidos. Alguns parâmetros que podem ser analisados é a necessidade da geometria realística, sensibilidade dos resultados a diferentes modelos de turbulência e a relevância do regime transiente nos resultados. Além disso, podem ser realizados estudos comparativos da influência de outros parâmetros na tensão de cisalhamento, como alterações no posicionamento do cateter, simulações com diferentes tipos de CVC e diferentes vazões de hemodiálise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABURAHMA, Ali; BANDYK, Dennis. Noninvasive vascular diagnosis: a practical guide to therapy. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012.

ALEMU, Yared; BLUESTEIN, Danny. Flow-induced platelet activation and damage accumulation in a mechanical heart valve: Numerical studies. *Artificial Organs*, v. 31, n. 9, p. 677–688, 2007.

ANSYS. *ANSYS FLUENT User's Guide*. Canonsburg, PA: [s.n.], 2011. v. 15317.

ASH, Stephen R. Advances in tunneled central venous catheters for dialysis: Design and performance. *Seminars in Dialysis*, v. 21, n. 6, p. 504–515, 2008.

BAJD, Franci; VIDMAR, Jernej; FABJAN, Andrej; BLINC, Aleš; KRALJ, Eduard; BIZJAK, Nina; SERŠA, Igor. Impact of altered venous hemodynamic conditions on the formation of platelet layers in thromboemboli. *Thrombosis Research*, v. 129, n. 2, p. 158–163, fev. 2012.

BERNSDORF, J.; WANG, D. Non-Newtonian blood flow simulation in cerebral aneurysms. *Computers and Mathematics with Applications*, v. 58, n. 5, p. 1024–1029, 2009.

BERNY, Michelle A.; MUNNIX, Imke C.A.; AUGER, Jocelyn M.; SCHOLS, Saskia E.M.; COSEMANS, Judith M.E.M.; PANIZZI, Peter; BOCK, Paul E.; WATSON, Steve P.; MCCARTY, Owen J.T.; HEEMSKERK, Johan W.M. Spatial distribution of factor xa, thrombin, and fibrin(ogen) on thrombi at venous shear. *PLoS ONE*, v. 5, n. 4, 2010.

BERTRAM, CD. Flow phenomena in floppy tubes. *Contemporary Physics*, v. 45, n. 1, p. 45–60, jan. 2004.

BESARAB, Anatole; PANDEY, Rahul. Catheter management in hemodialysis patients: Delivering adequate flow. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 6, n. 1, p. 227–234, 2011.

BLUDSZUWEIT, C. Three-Dimensional Numerical Prediction of Stress Loading of Blood Particles in a Centrifugal Pump. *Artificial Organs*, v. 19, n. 7, p. 590–596, 1995.

BOSI, Giorgia Maria; COOK, Andrew; RAI, Rajan; MENEZES, Leon J.; SCHIEVANO, Silvia; TORII, Ryo; BURRIESCI, Gaetano. Computational Fluid Dynamic Analysis of the Left Atrial Appendage to Predict Thrombosis Risk. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 5, n. April, p. 1–8, 2018.

BOYD, Joshua; BUICK, James M.; GREEN, Simon. Analysis of the Casson and Carreau-Yasuda non-Newtonian blood models in steady and oscillatory flows using the lattice Boltzmann method. *Physics of Fluids*, v. 19, n. 9, 2007.

BOZZI, Silvia; DOMINISSINI, Davide; REDAELLI, Alberto; PASSONI, Giuseppe. The effect of turbulence modelling on the assessment of platelet activation. 2020.

BROOS, Katleen; FEYS, Hendrik B.; DE MEYER, Simon F.; VANHOORELBEKE, Karen; DECKMYN, Hans. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*, v. 25, n. 4, p. 155–167, 2011.

CASA, Lauren D.C.; DEATON, David H.; KU, David N. Role of high shear rate in thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*, v. 61, n. 4, p. 1068–1080, 2015.

CHEE, Adrian J.Y.; HO, Chung Kit; YIU, Billy Y.S.; YU, Alfred C.H. Walled Carotid Bifurcation Phantoms for Imaging Investigations of Vessel Wall Motion and Blood Flow Dynamics. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 63, n. 11, p. 1852–1864, 2016.

CHEE, Adrian J.Y.; YIU, Billy Y.S.; HO, Chung Kit; YU, Alfred C.H. Arterial Phantoms with Regional Variations in Wall Stiffness and Thickness. *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 44, n. 4, p. 872–883, 2018.

CHEN, Hong; YUAN, Lin; SONG, Wei; WU, Zhongkui; LI, Dan. Biocompatible polymer materials: Role of protein-surface interactions. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, v. 33, n. 11, p. 1059–1087, 2008.

CHEN, Zengsheng; MONDAL, Nandan K.; DING, Jun; KOENIG, Steven C.;

SLAUGHTER, Mark S.; GRIFFITH, Bartley P.; WU, Zhongjun J. Activation and shedding of platelet glycoprotein IIb/IIIa under non-physiological shear stress. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 409, n. 1–2, p. 93–101, 10 nov. 2015.

CHEN, Zengsheng; MONDAL, Nandan K.; DING, Jun; KOENIG, Steven C.; SLAUGHTER, Mark S.; WU, Zhongjun J. Paradoxical Effect of Nonphysiological Shear Stress on Platelets and von Willebrand Factor. *Artificial Organs*, v. 40, n. 7, p. 659–668, 2016.

CHEUNG, Chris C.P.; YU, Alfred C.H.; SALIMI, Nazila; YIU, Billy Y.S.; TSANG, Ivan K.H.; KERBY, Benjamin; AZAR, Reza Zahiri; DICKIE, Kris. Multi-channel pre-beamformed data acquisition system for research on advanced ultrasound imaging methods. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 59, n. 2, p. 243–253, 2012.

CHIMAKURTHI, Satish Kumar; REUSS, Steve; TOOLEY, Michael; SCAMPOLI, Stephen. ANSYS Workbench System Coupling: a state-of-the-art computational framework for analyzing multiphysics problems. *Engineering with Computers*, sect 2 importante explicacao explicacao do solution stabilization, v. 34, n. 2, p. 385–411, 2018.

CHIU, Jeng-Jiann; CHIEN, Shu. Effects of disturbed flow on vascular endothelium : pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*, v. 91, n. 1, p. 327–387, 2011.

CHUNG, Chih-Ping; CHAO, A-Ching; HSU, Hung-Yi; LIN, Shing-Jong; HU, Han-Hwa. Decreased Jugular Venous Distensibility in Migraine. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 36, n. 1, p. 11–16, jan. 2010.

CITO, Salvatore; MAZZEO, Marco Domenico; BADIMON, Lina. A Review of Macroscopic Thrombus Modeling Methods. *Thrombosis Research*, v. 131, n. 2, p. 116–124, fev. 2013.

CLARK, Timothy W I; ISU, Giuseppe; GALLO, Diego; VERDONCK, Pascal; MORBIDUCCI, Umberto. Comparison of symmetric hemodialysis catheters using computational fluid dynamics. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, v. 26,

n. 2, p. 252–259, 2015.

CLARK, Timothy W I; VAN CANNEYT, Koen; VERDONCK, Pascal. Computational flow dynamics and preclinical assessment of a novel hemodialysis catheter. *Seminars in Dialysis*, v. 25, n. 5, p. 574–581, 2012.

COBBOLD, Richard SC. *Foundations of biomedical ultrasound*. [S.l.]: Oxford university press, 2006.

COSEMANS, Judith M E M; SCHOLS, Saskia E M; STEFANINI, Lucia; WITT, Susanne De; FEIJGE, Marion A H; DECKMYN, Hans; BERGMEIER, Wolfgang; HEEMSKERK, Johan W M. Key role of glycoprotein Ib / V / IX and von Willebrand factor in platelet activation-dependent fibrin formation at low shear flow. v. 117, n. 2, p. 651–660, 2011.

DI IANNI, Tommaso; KJELDTSEN, Thomas Kim; HOYOS, Carlos Armando Villagomez; MOSEGAARD, Jesper; JENSEN, Jorgen Arendt. Real-time implementation of synthetic aperture vector flow imaging on a consumer-level tablet. set. 2017, [S.l.]: IEEE, set. 2017. p. 1–4.

DONG, Jinping; ZHANG, Yang; LEE, Wei-Ning. Walled vessel-mimicking phantom for ultrasound imaging using 3D printing with a water-soluble filament: design principle, fluid-structure interaction (FSI) simulation, and experimental validation. *Physics in Medicine & Biology*, v. 65, n. 8, p. 085006, 27 abr. 2020.

EKROLL, Ingvild Kinn; AVDAL, Jorgen; SWILLENS, Abigail; TORP, Hans; LOVSTAKKEN, Lasse. An Extended Least Squares Method for Aliasing-Resistant Vector Velocity Estimation. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 63, n. 11, p. 1745–1757, 2016.

FAGHIH, Mohammad Mohaghegh; SHARP, M. Keith. On Eulerian versus Lagrangian models of mechanical blood damage and the linearized damage function. *Artificial Organs*, v. 43, n. 7, p. 681–687, 14 jul. 2019.

FALLIS, A.G. *Applied Biofluid Mechanics*. [S.l.]: Mc Graw Hill, 2013. v. 53.

FAMAHEY, Nele; YING CUI, Zhao; UMUHIRE MUSIGAZI, Grace; IVENS, Jan; DEPREITERE, Bart; VERBEKEN, Erik; VANDER SLOTEN, Jos. Structural and mechanical characterisation of bridging veins: A review. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 41, p. 222–240, 2015.

FARINAS, Marie-Isabelle; GARON, André; LACASSE, David; N'DRI, Donatien. Asymptotically Consistent Numerical Approximation of Hemolysis. *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 128, n. 5, p. 688, 2006.

FOGELSON, Aaron L.; GUY, Robert D. Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, v. 197, n. 25–28, p. 2087–2104, 2008.

FRANCESCHI, Alessandra Tomazi; CUNHA, Maria Luzia Chollopetz Da. Adverse Events Related to the Use of Central Venous Catheters in Hospitalized Newborns. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 18, n. 2, p. 196–202, 2010.

FULKER, David; SIMMONS, Anne; KABIR, Kaveh; KARK, Lauren; BARBER, Tracie. The Hemodynamic Effects of Hemodialysis Needle Rotation and Orientation in an Idealized Computational Model. *Artificial Organs*, v. 40, n. 2, p. 185–189, fev. 2016.

FUNG, Yuan-cheng. *Biomechanics: Circulation*. [S.l: s.n.], 1997.

GARCIA, Justin R.; SANYAL, Arnav; FATEMIFAR, Fatemeh; MOTTAHEDI, Mohammad; HAN, Hai-Chao. Twist buckling of veins under torsional loading. *Journal of Biomechanics*, v. 58, p. 123–130, jun. 2017.

GARON, André; FARINAS, Marie Isabelle. Fast three-dimensional numerical hemolysis approximation. *Artificial Organs*, v. 28, n. 11, p. 1016–1025, 2004.

GIERSIEPEN, M.; WURZINGER, L.J. J.; OPITZ, R.; REUL, H. Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses - in vitro comparison of 25 aortic valves. *International Journal of Artificial Organs*, v. 13, n. 5, p. 300–306, 1990.

GLIRA, P.; PFEIFER, N.; BRIESE, C.; RESSL, C. Rigorous strip adjustment of airborne laserscanning data based on the icp algorithm. *ISPRS Annals of*

Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences, v. II-3/W5, p. 73–80, 19 ago. 2015.

GOUBERGRITS, Leonid; AFFELD, Klaus. Numerical estimation of blood damage in artificial organs. *Artificial Organs*, v. 28, n. 5, p. 499–507, 2004.

GREENWALT, Dale E.; LIPSKY, Robert H.; OCKENHOUSE, Christian F.; IKEDA, Hisami. Platelets and Shear Stress. *Blood*, v. 80, n. 5, p. 1105–1115, 1992.

HANIEL, Jonathas; LUCAS, Thabata Coaglio; HUEBNER, Rudolf. Evaluation of thrombogenic potential by partial differential equations in the blood flow dynamics with central venous catheter. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, v. 41, n. 7, 2019.

HANSEN, Kristoffer Lindskov; MØLLER-SØRENSEN, Hasse; KJAERGAARD, Jesper; JENSEN, Maiken Brit; JENSEN, Jørgen Arendt; NIELSEN, Michael Bachmann. Aortic Valve Stenosis Increases Helical Flow and Flow Complexity: A Study of Intra-Operative Cardiac Vector Flow Imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 43, n. 8, p. 1607–1617, ago. 2017.

HO, Chung Kit; CHEE, Adrian J. Y.; YIU, Billy Y. S.; TSANG, Anderson C. O.; CHOW, Kwok Wing; YU, Alfred C. H. Wall-Less Flow Phantoms With Tortuous Vascular Geometries: Design Principles and a Patient-Specific Model Fabrication Example. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 64, n. 1, p. 25–38, jan. 2017.

HOSSEINZADEGAN, Hamid; TAFTI, Danesh K. Modeling thrombus formation and growth. *Biotechnology and Bioengineering*, v. 114, n. 10, p. 2154–2172, 2017.

ITAGAKI, Michael W. Using 3D printed models for planning and guidance during endovascular intervention: A technical advance. *Diagnostic and Interventional Radiology*, v. 21, n. 4, p. 338–341, 2015.

JACKSON, Shaun P. The growing complexity of platelet aggregation Review article The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*, v. 109, n. 12, p. 5087–5095, 2006.

JENSEN, Jonas; HOYOS, Carlos Armando Villagómez; TRABERG, Marie Sand; OLESEN, Jacob Bjerring; TOMOV, Borislav Gueorguiev; MOSHAVEGH, Ramin; HOLBEK, Simon; STUART, Matthias Bo; EWERTSEN, Caroline; HANSEN, Kristoffer Lindskov; THOMSEN, Carsten; NIELSEN, Michael Bachmann; JENSEN, Jørgen Arendt. Accuracy and Precision of a Plane Wave Vector Flow Imaging Method in the Healthy Carotid Artery. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 44, n. 8, p. 1727–1741, ago. 2018.

JENSEN, Jorgen Arendt; NIKOLOV, Svetoslav Ivanov; YU, Alfred C. H.; GARCIA, Damien. Ultrasound Vector Flow Imaging—Part II: Parallel Systems. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 63, n. 11, p. 1722–1732, nov. 2016a.

JENSEN, Jorgen Arendt; NIKOLOV, Svetoslav; YU, Alfred C.H.; GARCIA, Damien. Ultrasound Vector Flow Imaging: I: Sequential Systems. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 63, n. 11, p. 1–1, 2016b.

KAMOCKA, Malgorzata M.; MU, Jian; LIU, Xiaomin; CHEN, Nan; ZOLLMAN, Amy; STURONAS-BROWN, Barbara; DUNN, Kenneth; XU, Zhiliang; CHEN, Danny Z.; ALBER, Mark S.; ROSEN, Elliot D. Two-photon intravital imaging of thrombus development. *Journal of Biomedical Optics*, v. 15, n. 1, p. 016020, 2010.

KIM, K.; BAE, O.-N.; LIM, K.-M.; NOH, J.-Y.; KANG, S.; CHUNG, K. Y.; CHUNG, J.-H. Novel Antiplatelet Activity of Protocatechuic Acid through the Inhibition of High Shear Stress-Induced Platelet Aggregation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 343, n. 3, p. 704–711, 2012.

KIYOMURA, Masaki; KATAYAMA, Tomihiro; KUSANAGI, Yasuki; ITO, Masaharu. Ranking the contributing risk factors in venous thrombosis in terms of therapeutic potential: Virchow's triad revisited. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 32, n. 2, p. 216–223, 17 mar. 2006.

KU, David N. BLOOD FLOW IN ARTERIES. *Annual Review of Fluid Mechanics*, v. 29, n. 1, p. 399–434, jan. 1997.

KULKARNI, S; DOPHEIDE, S M; YAP, C L; RAVANAT, C; FREUND, M; MANGIN, P; HEEL, K A; STREET, A; HARPER, I S; LANZA, F; JACKSON, S P. A revised model of platelet aggregation. *The Journal of clinical investigation*, v. 105, n. 6, p. 783–91, 2000.

KUNG, Ethan O.; LES, Andrea S.; MEDINA, Francisco; WICKER, Ryan B.; MCCONNELL, Michael V.; TAYLOR, Charles A. In Vitro Validation of Finite-Element Model of AAA Hemodynamics Incorporating Realistic Outlet Boundary Conditions. *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 133, n. 4, 1 abr. 2011.

LACASSE, David; GARON, André; PELLETIER, Dominique. Mechanical hemolysis in blood flow: User-independent predictions with the solution of a partial differential equation. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, v. 10, n. 1, p. 1–12, 2007.

LAI, Simon S.M.; YIU, Billy Y.S.; POON, Alexander K.K.; YU, Alfred C.H. Design of Anthropomorphic Flow Phantoms Based on Rapid Prototyping of Compliant Vessel Geometries. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 39, n. 9, p. 1654–1664, set. 2013.

LEE, Hui Jin; PARK, Sang Woo; CHANG, Il Soo; JO, Young Il; PARK, Jung Hwan; LEE, Jong Ho; YUN, Ik Jin; HWANG, Jae Joon; LEE, Song Am. A comparison of standard dual-tip hemodialysis catheter split lumen hemodialysis catheter. *Clinical Imaging*, v. 37, n. 2, p. 251–255, 2013.

LEUNG, Amy; HEAL, Clare; PERERA, Marlon; PRETORIUS, Casper. A systematic review of patient-related risk factors for catheter-related thrombosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 40, n. 3, p. 363–373, 2015.

LI, Wenguang. Biomechanical property and modelling of venous wall. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, v. 133, p. 56–75, mar. 2018.

LI, Yujie; VERRELLI, David I.; YANG, William; QIAN, Yi; CHONG, Winston. A pilot validation of CFD model results against PIV observations of haemodynamics in intracranial aneurysms treated with flow-diverting stents. *Journal of Biomechanics*, v. 100, p. 109590, fev. 2020.

LIN, Julian; MORRIS, Martin; OLIVERO, William; BOOP, Frederick; SANFORD, Robert a. Computational and experimental study of proximal flow in ventricular catheters. *Journal of Neurosurgery*, v. 99, n. 2, p. 426–431, 2003.

LIU, Xiao; FAN, Yubo; DENG, Xiaoyan; ZHAN, Fan. Effect of non-Newtonian and pulsatile blood flow on mass transport in the human aorta. *Journal of Biomechanics*, v. 44, n. 6, p. 1123–1131, 2011.

LUCAS, Thabata Coaglio. *Thrombus formation in hemodialysis catheters*. 2013. 233 f. Tese (Doutorado em Bioengenharia). Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.

LUCAS, Thabata Coaglio; CARVALHO, M.D.G.; DUARTE, R.C.F.; HANIEL, J.; TRINDADE, S.A.; OTTONI, M.H.F.; DOS SANTOS, L.I.; BRITO ALVIM DE MELO, G.E.; HUEBNER, R. Effect of the expression of CD62P and thrombin generation on patients using central venous catheters for hemodialysis. *Artificial Organs*, v. 44, n. 3, 2020.

LUCAS, Thabata Coaglio; HANIEL, J.; HUEBNER, R. Numerical simulation of blood fluid in hemodialysis catheters and its thrombogenic potential. *Acta Scientiarum - Health Sciences*, v. 41, n. 1, 2019.

LUCAS, Thabata Coaglio; TESSAROLO, Francesco; JAKITSCH, Victor; CAOLA, Iole; BRUNORI, Giuliano; NOLLO, Giandomenico; HUEBNER, Rudolf. Blood Flow in Hemodialysis Catheters: A Numerical Simulation and Microscopic Analysis of In Vivo-Formed Fibrin. *Artificial Organs*, v. 38, n. 7, p. 556–565, 2014.

LUCAS, Thabata Coaglio; TESSAROLO, Francesco; VENIERO, Patrizia; D'AMATO, Elvira; CAOLA, Iole; NOLLO, Giandomenico; HUEBNER, Rudolf; BRUNORI, Giuliano. Quantification of Fibrin in Blood Thrombi Formed in Hemodialysis Central Venous Catheters: A Pilot Study on 43 CVCs. *The Journal of Vascular Access*, v. 15, n. 4, p. 278–285, 21 jul. 2014.

MACKLE, Eleanor C.; MANEAS, Efthymios; LITTLE, Callum; CARR, Elizabeth; XIA, Wenfeng; NIKITICHEV, Daniil; RAKHIT, Roby; FINLAY, Malcolm; DESJARDINS, Adrien. Wall-less vascular poly(vinyl) alcohol gel ultrasound imaging

phantoms using 3D printed vessels. 27 fev. 2019, [S.l.]: SPIE, 27 fev. 2019. p. 25.

MAREELS, Guy; KAMINSKY, Radoslav; ELOOT, Sunny; VERDONCK, Pascal R. Particle Image Velocimetry-validated, computational fluid dynamics-based design to reduce shear stress and residence time in central venous hemodialysis catheters. *ASAIO Journal*, v. 53, n. 4, p. 438–446, 2007.

MAZUR, Piotr; SOBCZYŃSKI, Robert; ZĄBCZYK, Michał; BABIARCZYK, Paulina; SADOWSKI, Jerzy; UNDAS, Anetta. Architecture of fibrin network inside thrombotic material obtained from the right atrium and pulmonary arteries: flow and location matter. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 35, n. 1, p. 127–129, 19 jan. 2013.

MCGEE, David; GOULD, Michael K. Preventing complications of central venous catheterization. *The New England journal of medicine*, v. 348, n. 26, p. 2684–2686; author reply 2684-2686, 2003.

MCHALE, M P; FRIEDMAN, J R; KARIAN, J H. Standard for Verification and Validation in Computational Fluid Dynamics and Heat Transfer - ASME V&V 20-2009. *ASME International*, 2009.

MISANOVIC, Verica; JONUZI, Fedzat; ANIC, Dusko; HALIMIC, Mirza; RAHMANOVIC, Samra. Central venous catheter as vascular approach for hemodialysis - our experiences. *Materia socio-medica*, v. 27, n. 2, p. 112–3, 2015.

MOHAMIED, Yumnah; SHERWIN, Spencer J.; WEINBERG, Peter D. Understanding the fluid mechanics behind transverse wall shear stress. *Journal of Biomechanics*, v. 50, p. 102–109, jan. 2017.

MORAIS, Pedro; TAVARES, João Manuel R. S.; QUEIRÓS, Sandro; VELOSO, Fernando; D'HOOGHE, Jan; VILAÇA, João L. Development of a patient-specific atrial phantom model for planning and training of inter-atrial interventions. *Medical Physics*, v. 44, n. 11, p. 5638–5649, nov. 2017.

NESBITT, Warwick S.; WESTEIN, Erik; TOVAR-LOPEZ, Francisco Javier; TOLOUEI, Elham; MITCHELL, Arnan; FU, Jia; CARBERRY, Josie; FOURAS,

Andreas; JACKSON, Shaun P. A shear gradient-dependent platelet aggregation mechanism drives thrombus formation. *Nature Medicine*, v. 15, n. 6, p. 665–673, 2009.

OWEN, David G.; DE OLIVEIRA, Diana C.; QIAN, Shuang; GREEN, Naomi C.; SHEPHERD, Duncan E. T.; ESPINO, Daniel M. Impact of side-hole geometry on the performance of hemodialysis catheter tips: A computational fluid dynamics assessment. *PLOS ONE*, v. 15, n. 8, p. e0236946, 7 ago. 2020.

PALUMBO, Roberta; GAETANO, Carlo; ANTONINI, Annalisa; POMPILIO, Giulio; BRACCO, Enrico; RÖNNSTRAND, Lars; HELDIN, Carl-Henrik; CAPOGROSSI, Maurizio C. Different Effects of High and Low Shear Stress on Platelet-Derived Growth Factor Isoform Release by Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 22, n. 3, p. 405–411, mar. 2002.

PARK, Min-Hyuk; QIU, Yue; CAO, Haoyao; YUAN, Ding; LI, Da; JIANG, Yi; PENG, Liqing; ZHENG, Tinghui. Influence of Hemodialysis Catheter Insertion on Hemodynamics in the Central Veins. *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 142, n. 9, p. 1–8, 2020.

PENG, Liqing; QIU, Yue; HUANG, Zhongyi; XIA, Chunchao; DAI, Chenzhong; ZHENG, Tinghui; LI, Zhenlin. Numerical Simulation of Hemodynamic Changes in Central Veins after Tunneled Cuffed Central Venous Catheter Placement in Patients under Hemodialysis. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 3–10, 2017.

PINOTTI, Marcos; ROSA, Eugenio S. Computational Prediction of Hemolysis in a Centrifugal Ventricular Assist Device. *Artificial Organs*, v. 19, n. 3, p. 267–273, 1995.

POEPPING, Tamie L.; NIKOLOV, Hristo N.; THORNE, Meghan L.; HOLDSWORTH, David W. A thin-walled carotid vessel phantom for Doppler ultrasound flow studies. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 30, n. 8, p. 1067–1078, ago. 2004.

PUKACKI, F.; JANKOWSKI, T.; GABRIEL, M.; OSZKINIS, G.; KRASINSKI, Z.; ZAPALSKI, S. The mechanical properties of fresh and cryopreserved arterial homografts. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, v. 20, n. 1, p.

21–24, 2000.

RASSOLI, Aisa; FATOURAEE, Nasser; SHAFIGH, Mohammad. Uniaxial and biaxial mechanical properties of the human saphenous vein. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, v. 27, n. 05, p. 1550050, 4 out. 2015.

ROLOFF, Christoph; STUCHT, Daniel; BEURING, Oliver; BERG, Philipp. Comparison of intracranial aneurysm flow quantification techniques: standard PIV vs stereoscopic PIV vs tomographic PIV vs phase-contrast MRI vs CFD. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, v. 11, n. 3, p. 275–282, mar. 2019.

RUESCH, Sibylle; WALDER, Bernhard; TRAMÈR, Martin R. Complications of central venous catheters: Internal jugular versus subclavian access—A systematic review. *Critical Care Medicine*, v. 30, n. 2, p. 454–460, 2002.

RUGGERI, Zaverio M.; ORJE, Jennifer N.; HABERMANN, Rolf; FEDERICI, Augusto B.; REININGER, Armin J. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood*, v. 108, n. 6, p. 1903–1910, 2006.

SESSO, Ricardo Cintra; LOPES, Antonio Alberto; THOMÉ, Fernando Saldanha; LUGON, Jocemir Ronaldo; MARTINS, Carmen Tzanno. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 39, n. 3, p. 261–266, 2017.

SHERIFF, Jawaad; BLUESTEIN, Danny; GIRDHAR, Gaurav; JESTY, Jolyon. High-shear stress sensitizes platelets to subsequent low-shear conditions. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 38, n. 4, p. 1442–1450, 2010.

SHIBESHI, Shewaferaw S; COLLINS, William E. The Rheology of Blood Flow in a Branched Arterial System. *Applied rheology (Lappersdorf, Germany : Online)*, v. 15, n. 6, p. 398–405, 2005.

SOULIS, Johannes V.; GIANNOGLOU, George D.; CHATZIZISIS, Yiannis S.; SERALIDOU, Kypriani V.; PARCHARIDIS, George E.; LOURIDAS, George E. Non-Newtonian models for molecular viscosity and wall shear stress in a 3D reconstructed human left coronary artery. *Medical Engineering and Physics*, v. 30, n. 1, p. 9–19, 2008.

SRIVASTAVA, V. P.; SAXENA, M. A two-fluid model of non-Newtonian blood flow induced by peristaltic waves. *Rheologica Acta*, v. 34, n. 4, p. 406–414, 1995.

TANAKA, Tomohiko; ASAMI, Rei; KAWABATA, Ken-ichi; HASHIBA, Kunio; OKADA, Takashi; NISHIYAMA, Tomohide. A posteriori accuracy estimation of ultrasonic vector-flow mapping (VFM). *Journal of Visualization*, v. 20, n. 3, p. 607–623, 17 ago. 2017.

TARNOKI, Adam Domonkos; MOLNAR, Andrea Agnes; TARNOKI, David Laszlo; LITTVAY, Levente; MEDDA, Emanuela; FAGNANI, Corrado; ARNOLFI, Antonio; FARINA, Filippo; BARACCHINI, Claudio; MENEGHETTI, Giorgio; PUCCI, Giacomo; SCHILLACI, Giuseppe; STAZI, Maria Antonietta; NADASY, György L. Heritability of the dimensions, compliance and distensibility of the human internal jugular vein wall. *PLOS ONE*, v. 13, n. 3, p. e0192948, 21 mar. 2018.

THOMAS, D. P.; MERTON, R. E.; WOOD, R. D.; HOCKLEY, D. J. The relationship between vessel wall injury and venous thrombosis: an experimental study. *British Journal of Haematology*, v. 59, n. 3, p. 449–457, mar. 1985.

TOKAREV, A. A.; BUTYLIN, A. A.; ATAULLAKHANOV, F. I. Platelet adhesion from shear blood flow is controlled by near-wall rebounding collisions with erythrocytes. *Biophysical Journal*, v. 100, n. 4, p. 799–808, 2011.

VERSTEEG, W.; MALALASEKERA, H.K. *An Introduction to Computational Fluid Dynamics*. 2. ed. Harlow: Pearson Education Limited, 2007.

WANG, Weiwei; KING, Michael R. Multiscale Modeling of Platelet Adhesion and Thrombus Growth. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 40, n. 11, p. 2345–2354, 6 nov. 2012.

WATTS, D.M.; SUTCLIFFE, C.J.; MORGAN, R.H.; MEAGHER, S.; WARDLAW, J.; CONNELL, M.; BASTIN, M.E.; MARSHALL, I.; RAMNARINE, K.V.; HOSKINS, P.R.; BLACK, R.A. Anatomical flow phantoms of the nonplanar carotid bifurcation, Part I: Computer-aided design and fabrication. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 33, n. 2, p. 296–302, fev. 2007.

WOHNER, Nikolett; KOVÁCS, András; MACHOVICH, Raymund; KOLEV, Krasimir. Modulation of the von Willebrand factor-dependent platelet adhesion through alternative proteolytic pathways. *Thrombosis Research*, v. 129, n. 4, p. e41–e46, 2012.

WOLBERG, Alisa S.; ALEMAN, Maria M.; LEIDERMAN, Karin; MACHLUS, Kellie R. Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis. *Anesthesia & Analgesia*, v. 114, n. 2, p. 275–285, fev. 2012.

WU, Wei-Tao Tao; JAMIOLKOWSKI, Megan A.; WAGNER, William R.; AUBRY, Nadine; MASSOUDI, Mehrdad; ANTAKI, James F.; JAMIOLKOWSKI, Megan A.; WAGNER, William R.; AUBRY, Nadine; MASSOUDI, Mehrdad. Multi-Constituent Simulation of Thrombus Deposition. *Scientific Reports*, v. 7, n. 2, p. 6–9, 2017.

WU, Yuguang; ZHANG, Min; HAUCH, Kip D.; HORBETT, Thomas A. Effect of adsorbed von Willebrand factor and fibrinogen on platelet interactions with synthetic materials under flow conditions. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, v. 85, n. 3, p. 829–839, 2008.

WURZINGER, L. J.; OPITZ, R.; BLASBERG, P.; SCHMID-SCHONBEIN, H. Platelet and coagulation parameters following millisecond exposure to laminar shear stress. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 54, n. 2, p. 381–386, 1985.

XU, Li Chong; RUNT, James; SIEDLECKI, Christopher A. Dynamics of hydrated polyurethane biomaterials: Surface microphase restructuring, protein activity and platelet adhesion. *Acta Biomaterialia*, v. 6, n. 6, p. 1938–1947, 2010.

YAZDI, Sina G.; GEOGHEGAN, P. H.; DOCHERTY, P. D.; JERMY, Mark; KHANAFER, Adib. A Review of Arterial Phantom Fabrication Methods for Flow Measurement Using PIV Techniques. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 46, n. 11, p. 1697–1721, 9 nov. 2018.

YIU, Billy Y.S.; LAI, Simon S.M.; YU, Alfred C.H. Vector Projectile Imaging: Time-Resolved Dynamic Visualization of Complex Flow Patterns. *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 40, n. 9, p. 2295–2309, 2014.

YIU, Billy Y.S.; TSANG, Ivan K.H.; YU, Alfred C.H. GPU-based beamformer: Fast

realization of plane wave compounding and synthetic aperture imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 58, n. 8, p. 1698–1705, 2011.

YIU, Billy Y.S.; YU, Alfred C.H. High-Frame-Rate Ultrasound Color-Encoded Speckle Imaging of Complex Flow Dynamics. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 39, n. 6, p. 1015–1025, jun. 2013.

YIU, Billy Y.S.; YU, Alfred C.H. Least-Squares Multi-Angle Doppler Estimators for Plane-Wave Vector Flow Imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 63, n. 11, p. 1733–1744, 2016.

YIU, Billy Y.S.; YU, Alfred C.H. Spiral Flow Phantom for Ultrasound Flow Imaging Experimentation. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, v. 64, n. 12, p. 1840–1848, dez. 2017.

YU, Hai; ENGEL, Sebastian; JANIGA, Gábor; THÉVENIN, Dominique. A Review of Hemolysis Prediction Models for Computational Fluid Dynamics. *Artificial Organs*, v. 41, n. 7, p. 603–621, 2017.

YUAN, Hailong; DENG, Ning; ZHANG, Songmei; CAO, Yange; WANG, Qiong; LIU, Xin; ZHANG, Qing. The unfolded von Willebrand factor response in bloodstream: The self-association perspective. *Journal of Hematology and Oncology*, v. 5, p. 1–10, 2012.

ZENG, H.; ZHAO, Y. Rheological analysis of non-Newtonian blood flow using a microfluidic device. *Sensors and Actuators, A: Physical*, v. 166, n. 2, p. 207–213, 2011.

ZÓCALO, Yanina; SANTANA, Daniel Bia; LLUBERAS, Sebastián; ARMENTANO, Ricardo L. Regional differences in veins wall viscosity, compliance, energetics and damping: Analysis of the pressure-diameter relationship during cyclical overloads. *Biological Research*, v. 41, n. 2, p. 227–233, 2008.