JULIANA FACCHINI DE SOUZA

Estudo da difusão de fluido em uma artéria coronária

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades Bioengenharia - Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Bioengenharia

Orientador: Adair Roberto Aguiar, PhD

São Carlos,

2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

S719e Souza, Juliana Facchini de
Estudo da difusão de fluido em uma artéria
coronária / Juliana Facchini de Souza; orientador
Adair Roberto Aguiar. São Carlos, 2012.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação
Interunidades Bioengenharia e Área de Concentração em
Bioengenharia -- Escola de Engenharia de São Carlos;
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto de
Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo,
2012.

1. Difusão. 2. Aterosclerose. 3. Stents
Farmacológicos. I. Título.

Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia
EESC / FMRP / IQSC

JULIANA FACCHINI DE SOUZA

Título: "Estudo de difusão de um fluido em uma artéria coronária"

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERUNIDADES BIOENGENHARIA EESC/FMRP/IQSC DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM CIÊNCIAS NA ÁREA DE BIOENGENHARIA.

Aprovada em: 29 / 11 / 12.

Prof. Dr. Adair Roberto Aguiar (Orientador)

Escola de Engenharia de São Carlos - USP

Resultado: Aprovado

Assinatura: Adair R. Aguiar

Prof. Dr. Orivaldo Lopes da Silva

Escola de Engenharia de São Carlos - USP

Resultado: aprovado

Assinatura: Orivaldo

Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

Resultado: Aprovado

Assinatura: Joel M. Hormaza

Agradecimentos

Aos meus familiares e amigos agradeço pelo suporte dado nessa difícil caminhada.

Agradeço também a todos os professores que contribuíram para que esse trabalho fosse realizado.

Um agradecimento especial ao professor Adair Roberto Aguiar pelos ensinamentos, paciência e compreensão.

Agradeço também à Fundação de Amparo e Pesquisa – FAPESP pelo suporte financeiro ao projeto.

Resumo

SOUZA, J. F. **Estudo da difusão de fluido em uma artéria coronária**. 2012. 85f. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação Interunidades em Bioengenharia EESC, IQSC, FMRP, Universidade de São Paulo, 2012.

Atualmente, as doenças cardiovasculares são apontadas como as principais causas de mortes no Brasil e no mundo. Essas doenças são causadas pelo comprometimento das artérias, principalmente as artérias coronárias. Essas artérias possuem a importante função de transportar nutrientes ao próprio coração, possibilitando que o mesmo exerça sua tarefa de suprir todo o resto do corpo com elementos essenciais à sobrevivência do indivíduo. Este trabalho é sobre um estudo do comportamento dessas artérias quando ocorre a difusão de um fluido através de suas paredes. Primeiramente, estudou-se a composição das artérias coronárias, suas funções e patologias, para extrair elementos para compor um modelo fisicamente realístico e analiticamente tratável. Devido à sua composição histológica em três túnicas, a artéria coronária foi modelada como um cilindro elástico composto de cilindros ocos e concêntricos. Investigou-se então a solução do problema da difusão de um fluido em duas e três camadas, sendo esta última configuração geométrica mais próxima da realidade. Por fim, estudou-se a difusão de um fármaco contido em um stent farmacológico, cuja função é desobstruir uma artéria aterosclerosada e evitar sua reestenose.

Palavras-chave: Difusão. Aterosclerose. Stents farmacológicos.

Abstract

SOUZA, J. F. **Study of the diffusion of fluid in a coronary artery.** 2012. 85f. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação Interunidades em Bioengenharia EESC, IQSC, FMRP, Universidade de São Paulo, 2012.

Currently, cardiovascular diseases are known to be the primary cause of death in Brasil and worldwide. These diseases are caused by the malfunction of the arteries, especially the coronary arteries. These arteries have the important role of transporting nutrients to the heart itself, allowing it to exert its main task of providing the rest of the body with essential elements to the survival of an individual. This work is about a study of the diffusion of a fluid through the walls of a coronary artery. First, the composition of the coronary arteries, their functions, and pathologies were studied to extract elements that could be used to construct a model that is both physically realistic and analytically amenable to analysis. Due to its histologic composition in three layers, a coronary artery was modeled as an elastic cylinder composed of hollow and concentric cylinders. The solution of the diffusion problem of a fluid in two and three layers was studied, being this last geometrical configuration the closest to reality. Finally, the diffusion of a drug contained in a pharmacological stent was investigated. The main task of this type of stent is to clear an atherosclerotic artery and to avoid its restenosis.

Keywords: Diffusion. Atherosclerosis. Pharmacological stents.

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema de um vaso e suas células (HISTOLOGIA, 2010).....	13
Figura 2: Ilustração de um coração e seus vasos (UNIVERSITY OF MARYLAND, 2012).	20
Figura 3: Estrutura do leito capilar mesentérico (ZWEIFACH,1950).	23
Figura 4: Artérias Coronárias (MERK, 2010).....	25
Figura 5: A) Tronco da artéria coronária esquerda , B) artéria coronária descendente anterior esquerda , C) artéria circunflexa esquerda e D) vasos obtusos marginais (MISODOR, 2010)	26
Figura 6: A) Artéria coronária direita e B) artéria descendente posterior (MISODOR, 2010).	27
Figura 7: Esquema ilustrativo das camadas de uma artéria (BARBISAN, 2010).....	29
Figura 8: Corte transversal de uma artéria. A) túnica íntima; B) túnica média; C) túnica adventícia (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).	29
Figura 9: Vaso aterosclerosado antes da ruptura à esquerda e após a ruptura à direita (MANUAL MERK, 2010).....	32
Figura 10: Representação de A) uma artéria normal e B) uma artéria com aterosclerose (MANUAL MERK, 2010).....	33
Figura 11: Esquema de entrega de um stent expansível por balão (BOSTON SCIENTIFIC, 2012)....	36
Figura 12: Gráfico concentração x raio para tempos crescentes	64
Figura 13: Resultado da difusão em uma artéria com duas camadas.	66
Figura 14: Concentração versus raio para artéria com três camadas.....	72
Figura 15: Resultado para difusão do fármaco no stent.	75
Figura 16: Resultado para a difusão do fármaco na artéria.	76
Figura 17: Concentração do fármaco versus raio para stent coronário.	79
Figura 18: Concentração versus raio na primeira camada de uma artéria coronária.....	79
Figura 19: Concentração versus raio da camada adventícia.....	80

Conteúdo

1. Introdução	10
2. Sangue.....	13
2.1. Hemácias.....	14
2.2. Glóbulos Brancos- Leucócitos.....	14
2.2.1. Granulócitos	14
2.2.2. Agranulócitos	15
2.3. Plaquetas	16
2.4. Plasma.....	17
2.5. Eletrólitos.....	17
2.6. Micronutrientes	18
2.7. Hormônios e excretas metabólicas.....	18
3. Sistema Cardiovascular	19
3.1. Características Gerais	19
3.2. Coração	19
3.3. Sistema Condutor do Coração	21
3.4. Sistema Arterial	22
3.5. Sistema Venoso.....	23
4. Artérias Coronárias	25
4.1. Anatomia, Morfologia e Fisiologia das Artérias Coronárias	25
4.2. Patologias das Artérias Coronárias	30
4.3. Fatores de Risco.....	33
5. Stents Coronarianos.....	35
5.1. Stents Convencionais	35
5.2. Stents Farmacológicos	37
6. Formulação do Problema da Difusão	38
6.1. Problema Homogêneo em uma Camada.....	45
6.2. Problema Não-Homogêneo em uma Camada.....	48
6.3. Problema Homogêneo em n Camadas	52
6.4. Problema Não-Homogêneo em n Camadas	56

7.	Resultados	58
7.1.	Resultados para o Problema Não-Homogêneo em duas Camadas	58
7.2.	Resolução do Problema de Difusão para uma artéria com Duas Camadas	64
7.3.	Resultados para o Problema Não-Homogêneo em uma artéria com três Camadas...	66
7.4.	Resolução do Problema de Difusão para uma artéria com Stent Coronário.....	73
7.5.	Resolução do Problema de Difusão para uma artéria com Stent Coronário II	76
8.	Conclusão	81
9.	Referências ¹	83

1. Introdução

Estudos divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2009) e pelo Ministério da Saúde, em 2009, apontam as doenças cardiovasculares como as principais causadoras de mortes no Brasil e no mundo. Dentre as principais patologias estão o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e o Infarto Agudo do Miocárdio. Segundo a OMS (2009), doenças desse tipo causam cerca de 300 mil mortes por ano no Brasil, correspondendo a aproximadamente 30% do total de mortes registradas no mesmo período.

Atualmente, acredita-se que estas doenças surgem como consequência direta de um sistema arterial que tenha sido lento e, progressivamente, comprometido por anos de deterioração causada por hábitos de vida inadequados, como má alimentação, consumo excessivo de álcool, tabagismo e sedentarismo (OMS, 2009). Neste caso, as artérias coronárias são as mais comprometidas.

Uma artéria coronária, devido à sua composição em camadas, pode ser modelada como um cilindro composto de cilindros ocos e concêntricos colados entre si. Por essa razão, o trabalho de Muliana e Rajagopal (2009) serviu de ponto de partida para este estudo, que trata da difusão de um fluido em uma artéria coronária.

Muliana e Rajagopal (2009) investigam a degradação de um cilindro elástico composto de dois cilindros ocos e concêntricos devido à difusão de um fluido através destes. Os cilindros concêntricos possuem secção transversal circular e são elásticos, lineares, homogêneos e isotrópicos. Os módulos elásticos destes materiais dependem da concentração de fluido, diminuindo de valor com o aumento da concentração. Esta concentração é governada pela equação de difusão não-estacionária de Fick. O compósito está em equilíbrio sob a ação de pressão externa uniforme juntamente com uma das seguintes condições: pressão interna uniforme, ou, deslocamento nulo na parede interna. Os autores consideram que a difusividade em cada cilindro concêntrico é constante.

Inicialmente, os autores apresentam a solução analítica do problema de deformação plana com difusão que se obtém da consideração que o cilindro composto tem comprimento infinito. Posteriormente, os autores utilizam um método numérico para estudar o problema de

deformação com difusão em um cilindro de comprimento finito. Eles constroem uma sequência de soluções aproximadas para este problema considerando valores crescentes do comprimento do cilindro composto e observam que as soluções aproximadas tendem à solução analítica do problema plano à medida que o comprimento tende ao infinito. Em particular, eles observam uma boa concordância entre as soluções aproximada e analítica para um valor de comprimento da ordem de dez vezes o valor do diâmetro do cilindro composto.

Os autores apresentam resultados de tensão e deformação para os casos com e sem difusão de fluido no cilindro composto e mostram que a difusividade de cada cilindro oco tem grande influência na resposta mecânica do compósito. Em particular, eles mostram que, tanto no aspecto quantitativo quanto no aspecto qualitativo, os estados de tensão e deformação são altamente dependentes da ordem dos cilindros ocos no compósito.

Para a realização do nosso estudo, inicialmente, consideramos o caso de dois cilindros concêntricos submetidos às pressões interna e externa uniformes, com difusão de um fluido por suas membranas. Para isso, utilizamos os mesmos parâmetros do trabalho de Muliana e Rajagopal (2009). Em um segundo momento, realizamos o estudo da difusão utilizando os dados reais de uma artéria coronária, considerando para isso um vaso com três camadas, sendo este caso mais realístico. Após isso, realizamos um estudo do comportamento da difusão de um fármaco, acoplado em um stent farmacológico, em artérias com número de camadas distintos. Em todos os casos, consideraremos que os cilindros concêntricos são elásticos, lineares, homogêneos e isotrópicos.

Na seção 2 e em suas subseções, é apresentado um estudo sobre os componentes sanguíneos, sua parte celular e seu plasma. Isso é feito para que aja um maior conhecimento sobre a composição e função desse tecido e sua relação com a difusão nos vasos. Na seção 3 há um detalhamento sobre as características gerais do coração, sua anatomia e fisiologia, assim como um estudo sobre as artérias e veias. Esta seção é essencial para a compreensão das consequências da difusão de um fluido nas paredes dos vasos e também nos permite compreender algumas das modificações teciduais causadas pela estrutura metálica do stent nas paredes coronarianas. A seção 4 apresenta as artérias coronárias que são o foco principal desse trabalho, sua anatomia, fisiologia e patologias. Já a seção 5 consiste em um breve estudo sobre os stents, nos permitindo ferramentas para o estudo dos stents farmacológicos.

As demais seções contém o desenvolvimento do problema da difusão em duas e três camadas, com e sem a presença de stent, como descrito anteriormente.

2. Sangue

O sangue é um tecido conjuntivo especializado, composto de células e plasma, conforme ilustrado na figura 1. O plasma é um líquido amarelo constituído de aproximadamente 90% de água onde se encontram proteínas dissolvidas, principalmente albumina, globulinas e fibrinogênio, além de açúcares, gorduras, eletrólitos, sais minerais, vitaminas e anticorpos. Assim, o plasma auxilia tanto na defesa do organismo, através de seus anticorpos, quanto na manutenção da pressão e da circulação, a medida que dificulta a obstrução dos vasos sanguíneos. Além disso, suas proteínas de coagulação controlam o sangramento excessivo. O plasma serve ainda para controlar a temperatura, resfriando-o ou aquecendo-o conforme a necessidade (GUYTON, 1984).

A parte celular do sangue é composta de eritrócitos (hemácias), leucócitos (células brancas) e plaquetas. Os glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos) realizam as trocas gasosas entre os pulmões e os tecidos. Os glóbulos brancos participam da defesa, enquanto que as proteínas controlam o sangramento. Uma característica importante do sangue é que está relacionada com a sua parte celular é a viscosidade. Quanto maior o número de células no sangue, maior o atrito entre suas camadas adjacentes e, assim, maior a viscosidade do mesmo.

O sangue é produzido na medula óssea dos ossos chatos, costelas, vértebras, quadril, esterno e crânio, sendo que crianças também produzem sangue nos ossos longos, como o fêmur. Em sua totalidade, o sangue soma de 5 a 6 litros no organismo humano (GUYTON, 1984).

Figura 1: Esquema de um vaso e suas células (HISTOLOGIA, 2010)..

2.1. Hemácias

As hemácias são células anucleadas com formato bicôncavo, formadas por membrana plasmática, citoesqueleto, hemoglobina e enzimas glicolíticas. Essas células não possuem organelas na sua constituição e seu período de vida oscila em torno de 120 dias. Após esse período, as células tornam-se rígidas, sendo retiradas de circulação pelo sistema reículoendotelial, fígado e baço. Os constituintes das hemácias são reaproveitados para a formação de novas células. No lugar das hemácias antigas aparecem os reticulócitos que fazem a síntese de uma nova hemoglobina, de um a dois dias após entrarem na circulação. As hemácias são responsáveis pelo transporte de oxigênio a todas as células do organismo, assim como pela retirada de gás carbônico das mesmas. A quantidade de hemácias no organismo humano gira em torno de 4 milhões por decilitro de sangue (GUYTON, 1984).

2.2. Glóbulos Brancos- Leucócitos

Os leucócitos são células produzidas na medula óssea (células polimorfonucleares e monócitos) e no tecido linfóide (linfócitos e plasmócitos). Eles possuem a propriedade de sair da circulação sanguínea e, com o estímulo apropriado, entrar no tecido conjuntivo. Após serem formados, eles são levados a diversas partes do organismo, principalmente em áreas inflamadas, onde agem na defesa contra os agentes infecciosos. Os leucócitos são classificados em granulócitos (neutrófilos polimorfonucleares, eosinófilos polimorfonucleares e basófilos polimorfonucleares) e agranulócitos (monócitos, linfócitos e plasmócitos) (GUYTON, 1984).

2.2.1. Granulócitos

São células com núcleo multilobulados e propriedades fagocíticas. Essas células medem de 12 a 15 micrômetros de diâmetro e seu tempo de vida é de aproximadamente 12 horas no sangue, sendo que, quando o tecido está infeccionado, sua sobrevivência diminui

para duas ou três horas. Os granulócitos podem ser diferenciados, conforme seus grânulos citoplasmáticos, em três tipos:

- *Neutrófilos*: São células com núcleo lobulado e citoplasma com grânulos primários e secundários. Os neutrófilos são de 60 a 70% dos leucócitos circulantes, possuem tempo de vida de seis a sete horas e podem sobreviver por até quatro dias no tecido conjuntivo. Os neutrófilos possuem a função de eliminar bactérias opsonizadas ou limitar a extensão da reação inflamatória no tecido conjuntivo. As enzimas contidas nos grânulos primários e nos grânulos secundários permitem sua função antibacteriana e de endereçamento.

- *Eosinófilos*: Os eosinófilos são células constituídas por um citoplasma preenchido por grandes granulócitos refringentes e um núcleo bilobulado. Essas células formam de 2 a 4% dos leucócitos circulantes. Há ainda um grande número de eosinófilos presentes nos tecidos dos pulmões e na mucosa intestinal, locais propícios para infecções. Eles são a primeira linha de defesa contra parasitas, participam na deflagração do processo de asma brônquica e na dissolução de coágulos velhos. Além disso, acredita-se que essas células atuem na remoção e digestão do complexo antígeno-anticorpo, após a imunização ter-se completado.

- *Basófilos*: Esses granulócitos contêm grandes grânulos citoplasmáticos metacromáticos e núcleo bilobulado. Os basófilos representam apenas 1% dos leucócitos circulantes. Eles podem deixar a circulação e entrar no tecido conjuntivo, onde se assemelham a mastócitos. Essas células liberam heparina no sangue, substância que contribui para a dissolução de gordura e impede a coagulação do mesmo. Os basófilos têm um papel na hipersensibilidade imediata (asma brônquica) e tardia (reação alérgica brônquica) e na propagação da resposta imunológica.

2.2.2. Agranulócitos

Possuem um núcleo arredondado ou com aspecto de dente. Contêm apenas grânulos primários, no caso lisossomos. São os linfócitos e os monócitos (GUYTON, 1984).

- *Linfócitos*: São células heterogêneas que diferem entre si em termos de origem, tempo de vida, localização no interior dos órgãos linfoides, marcadores de superfície celular e

função. Podem ser grandes ou pequenos (97% dos linfócitos). Em ambos os casos, o núcleo é redondo e, às vezes, levemente endentado. Os linfócitos possuem tempo de vida variável, podendo se estender a anos. Essas células entram junto como líquido de drenagem dos gânglios linfáticos e permanecem no sangue por algumas horas.

Os linfócitos se dividem em duas categorias: os linfócitos B que são produzidos e amadurecem na medula óssea e, quando estimuladas por antígenos se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos; e os linfócitos T que são produzidos na medula óssea, mas completam sua maturação no timo migrando para órgãos linfóides específicos. As células T ativadas participam da imunidade celular.

- *Monócitos*: Os monócitos são células com núcleo reniforme ou oval e grânulos citoplasmáticos pequenos. Essas células medem de 12 a 20 micrômetros de diâmetro, circulam no sangue por doze a cem horas e, em seguida, passam para o tecido conjuntivo. No tecido conjuntivo, os monócitos se diferenciam em macrófagos que estão envolvidos na fagocitose de bactérias, na apresentação de antígenos e remoção de restos de células mortas. No tecido ósseo, os monócitos se diferenciam em osteoclastos. Essas células vivem semanas ou meses, a menos que sejam destruídos durante o combate a processo infeccioso ou inflamatório.

2.3. Plaquetas

As plaquetas são pequenos fragmentos citoplasmáticos derivados dos megacariócitos. Estes desenvolvem projeções citoplasmáticas que se tornam pró-plaquetas, que, então, se fragmentam em plaquetas. Isso ocorre sob o controle da trombopoietina, uma glicoproteína produzida no rim e no fígado. Este processo de diferenciação leva de dez a doze dias. As plaquetas ligam e degradam a trombopoietina, um mecanismo que regula a produção plaquetária.

A membrana plasmática de uma plaqueta se invagina para formar um sistema de canais citoplasmáticos, chamado sistema canalicular aberto. A região central da plaqueta, o granulômero, contém mitocôndrias, retículo endoplasmático granular, complexo de Golgi e

grânulos. A periferia da plaqueta, o hialômero, contém microtúbulos e microfilamentos que regulam seu formato e movimento. Elas têm vida curta e circulam na proporção de 150 a 400 mil mm^3 de sangue. Sua função mais importante é a de auxiliar na interrupção de sangramentos (GUYTON, 1984).

2.4. Plasma

O plasma é um líquido amarelo claro constituído por 90% de água, onde se encontram dissolvidas proteínas, açúcares, gorduras e sais minerais. Ele representa 55% do volume total do sangue.

As proteínas plasmáticas são basicamente a albumina, as globulinas e o fibrinogênio. Há ainda os anticorpos (imunoglobulinas) e proteínas que participam do processo de coagulação. O plasma também contém hormônios, eletrólitos, gorduras, açúcares, minerais e vitaminas. Sua função vai muito além do transporte de células sanguíneas; ele provê um reservatório de água para o organismo, impede o colapso e a obstrução dos vasos sanguíneos e ajuda a manter a pressão arterial e a circulação através do organismo. Mais importante, os anticorpos presentes no plasma defendem ativamente o organismo contra substâncias estranhas como vírus, bactérias, fungos e células cancerosas. Além de transportar hormônios e regular seus efeitos, o plasma resfria e aquece o sangue de acordo com a necessidade (GUYTON, 1984).

2.5. Eletrólitos

Um outro componente celular do sangue são os eletrólitos que circulam na parte aquosa do plasma. O íon que possui maior concentração no sangue é o sódio (Na^+), com 140 mil equivalentes por litro, seguido pelo cloro (Cl^-) com 90 mil equivalentes por litro, o bicarbonato (HCO_3^-) com 25 mil equivalente por litro, o potássio (K^+) com 25 mil equivalente por litro, o magnésio (Mg), dentre outros.

2.6. Micronutrientes

No sangue também estão presentes micronutrientes, como aminoácidos, pequenos peptídeos, glicose, lipídios, ácidos graxos, fosfolipídios e triglicerídeos. Estes micronutrientes circulam por meio de uma ligação com apolipoproteínas (parte proteica da lipoproteína). De acordo com a proporção da parte protéica em relação à parte lipídica, a densidade da molécula é diferente, pois os lipídios possuem densidade menor que a água e as proteínas possuem densidade maior que a água. Devido a isso, existem quatro tipos básicos de lipoproteínas: HDL (alta densidade), LDL (baixa densidade), VLDL (densidade muito baixa) e quilomícron. A concentração do quilomícron na circulação linfática é infinitamente maior do que na circulação sangüínea. A diferença na densidade dessas lipoproteínas explica o porquê da maior concentração de HDL ser protetora para eventos cardiovasculares. No processo de desenvolvimento de arterosclerose, assim como infarto do miocárdio e infarto cerebral, a concentração de HDL, sendo maior, irá proporcionar uma maior captação de colesterol do endotélio, devido à sua maior parte proteica, levando-o ao meio para ser metabolizado. Em contraposto, o aumento da concentração de LDL contribui com o desenvolvimento de aterosclerose, pois ela tem o papel de distribuição do colesterol em direção ao endotélio (GUYTON, 1984).

2.7. Hormônios e excretas metabólicas

O sangue também possui hormônios. Estes podem ser proteicos como a insulina, ou, lipídicos como os sexuais e supra-renais. Há também excretas metabólicas, derivadas do produto do metabolismo da circulação renal e linfática, como a ureia e a creatinina, assim como moléculas no estado gasoso, oxigênio e gás carbônico (GUYTON, 1984).

3. Sistema Cardiovascular

3.1. Características Gerais

O sistema cardiovascular é um sistema de tubos contínuos e fechados. A estrutura da parede endotelial local é determinada pelas funções de cada vaso. As artérias transportam sangue sob alta pressão tendo, portanto, suas paredes musculares mais espessas do que as veias, que transportam o sangue com menor pressão dos tecidos de volta ao coração. A circulação é dividida em circulação sistêmica, ou, periférica e circulação pulmonar.

3.2. Coração

O coração é um órgão oco, com origem endotelial, cuja função é bombear sangue para todas as células do organismo. Esse órgão tem a forma de um cone apresentando uma base, um ápice e três faces (diafragmática, pulmonar e esternocostal). Ele está situado atrás do osso esterno, entre os dois lados do pulmão, em um local denominado mediastino. O coração é formado por quatro câmaras internas separadas por septos, duas superiores, os átrios e duas inferiores, os ventrículos. Os átrios estão separados entre si pelo septo interatrial e dos ventrículos pelo septo atrioventricular.

Esses compartimentos recebem sangue dos pulmões e do restante do organismo através das veias pulmonares e cavas, respectivamente. Esse sangue na fase de relaxamento cardíaco (diástole) é transportado para as câmaras inferiores, os ventrículos. Os ventrículos estão separados entre si pelo septo interventricular que impede a mistura do sangue de ambos. O sangue presente nessa câmara é impulsionado na sístole para os pulmões pela artéria pulmonar (circulação pulmonar) e para o restante do corpo pela artéria aorta (circulação sistêmica) (HURST, 1978).

O sangue no interior do coração segue o trajeto do átrio para o ventrículo e do ventrículo para o exterior. Esse trajeto é sempre o mesmo graças a um sistema de válvulas unidimensionais (válvulas atrioventriculares) que evitam o retorno do sangue dos ventrículos para os átrios. As válvulas atrioventriculares são formadas por folhetos trapezoidais (valvas)

fixados em anéis fibrosos no septo atrioventricular. A parte central dessas valvas são móveis e ligadas a longas fibras resistentes presas nos músculos das paredes dos ventrículos, as chamadas cordas tendíneas. Quando ocorre o fluxo sanguíneo do átrio para os ventrículos, essas valvas se abrem, deslocando-se para baixo. Quando ocorre a contração do ventrículo, elas se fecham, evitando o refluxo. A válvula atrioventricular direita possui três valvas, sendo denominada válvula tricúspide. Já a válvula atrioventricular esquerda possui apenas duas valvas, sendo denominada válvula mitral. Há ainda as válvulas semilunares, presentes nas artérias pulmonares e aorta. Essas tem a mesma função das válvulas descritas anteriormente (HURST, 1978).

Figura 2: Ilustração de um coração e seus vasos (UNIVERSITY OF MARYLAND, 2012).

O coração é envolto por uma fina camada de tecido fibroso, o pericárdio. Este possui a função de manter o órgão no lugar, fixando-o ao diafragma e à parede do tórax, além de ser base dos grandes vasos que emergem dele. O pericárdio é composto por duas paredes, uma aderida ao órgão (pericárdio visceral) e uma aderida às estruturas vizinhas a ele (pericárdio parietal). Entre essas duas paredes há um espaço com o líquido pericárdio, secretado pelo pericárdio visceral, cuja função é evitar atritos entre as duas paredes no movimento cardíaco.

A parede cardíaca é formada por três camadas, o endocárdio, o miocárdio e o epicárdio. O endocárdio é o revestimento interno do coração. Ele é composto por um tecido conjuntivo endotelial que também recobre as válvulas e se continua com o revestimento endotelial dos vasos sanguíneos. Esta é a única camada que tem contato direto com o sangue. O miocárdio é constituído de fibras musculares estriadas cardíacas formando três tipos principais de músculo cardíaco: músculo atrial, músculo ventricular e fibras musculares, especializadas na excitação e condução de impulsos cardíacos. O epicárdio é uma lâmina delgada de tecido seroso. Ele é contínuo com a camada visceral do pericárdio seroso (visceral) (HURST, 1978).

3.3. Sistema Condutor do Coração

O coração possui agrupamentos de membranas miocárdicas fundidas, que permitem a passagem de íons e a propagação de potenciais elétricos de uma célula para outra. Esse sistema denomina-se sincício. O coração é composto de dois sincícios distintos: o sincício atrial e o sincício ventricular. Estes dois sincícios são separados um do outro pelo denso tecido conjuntivo-fibroso que circunda os anéis das válvulas átrio-ventriculares e ventrículo-arteriais, o chamado esqueleto fibroso do coração. A comunicação entre ambos se faz através de um feixe de condução formado por células miocárdicas especiais de elevada condutividade elétrica. Os sincícios atrial e ventricular obedecem ao princípio do tudo ou nada, que rege a função contrátil do miocárdio. Isto significa que a estimulação de uma única fibra muscular atrial excita toda a massa muscular atrial. O mesmo ocorre com os ventrículos, se uma única fibra ventricular for estimulada.

A contração muscular inicia-se no nó-sinoatrial caminhando para o nó atrioventricular. Esse caminho é feito através do miocárdio, ou, pelos feixes internodais. Através dos fascículo atrioventricular o impulso vai até os ventrículos. O fascículo atrioventricular desce atrás da cúspide septal da válvula tricúspide, alcançando a margem inferior da parte membranosa do septo ventricular. Na margem superior da parte muscular do septo, divide-se em dois ramos, um para cada ventrículo. O ramo direito passa por baixo do lado direito do septo ventricular, até alcançar a trabécula septomarginal, por meio da qual cruza em direção à parede anterior

do ventrículo direito. Aqui, torna-se contínuo com as fibras do plexo de Purkinje. O ramo esquerdo do feixe atravessa o septo e passa por baixo do seu lado esquerdo, abaixo do endocárdio. Usualmente, este se divide em dois ramos, que por vezes se tornam contínuos com as fibras do plexo de Purkinje do ventrículo esquerdo. O controle da atividade cardíaca é feito através do vago (atua inibindo) e do simpático (atua estimulando).

3.4. Sistema Arterial

As artérias conduzem sangue do coração para os capilares. Elas classificam-se em quatro tipos: artérias elásticas de grande calibre, artérias musculares de médio calibre, pequenas artérias e arteríolas. Existe uma transição gradual entre elas. Os vasos de grande calibre conduzem sangue do coração para as artérias distribuidoras de calibre médio. Quando submetidas a diferentes pressões, as artérias elásticas de grande calibre se distendem e se contraem, como que pulsando, e, com esse movimento, elas acabam por permitir que o sangue mantenha-se circulando de forma contínua. Já as artérias de médio calibre fazem a distribuição de nutrientes para os diferentes órgãos, sendo que cada estrutura recebe a quantidade de fluido compatível com suas exigências funcionais. As arteríolas são os ramos finais do sistema arterial, conduzindo o sangue para os capilares. Elas são determinantes para a pressão sistêmica, pois possuem uma alta resistência à circulação (HURST, 1978). Um esquema ilustrativo da mudança gradual dos vasos é mostrado na Figura 3.

Os capilares são constituídos por uma camada única de células endoteliais envoltas por uma lâmina basal. Eles possuem dimensões bastante pequenas, variando entre 5 a 10 μm de diâmetro, com espessura de 0,5 μm . As substâncias saem dos capilares para os tecidos através da difusão, principalmente. As substâncias lipossolúveis podem difundir-se através das paredes celulares do endotélio capilar. Já as hidrossolúveis podem difundir-se pelos poros intercelulares da membrana capilar.

A microcirculação é realizada por uma arteríola terminal, pelo leito capilar e por vênulas pós-capilares. A quantidade de sangue que entra nessa microcirculação é regulada pelos esfíncteres pré-capilares nas arteríolas que se contraem, ou, se dilatam conforme a necessidade. A circulação capilar pode ser desviada por canais de comunicação que conectam

as arteríolas terminais a vênulas pós-capilares. O sistema venoso inicia-se no final do leito capilar com as vênulas pós-capilares, que estruturalmente se assemelham aos capilares contínuos, mas com lúmen maior (HURST, 1978).

Figura 3: Estrutura do leito capilar mesentérico (ZWEIFACH, 1950).

3.5. Sistema Venoso

As vênulas muito assemelham-se às arteríolas. Contudo, por serem submetidas a uma pressão bem menor do que nas arteríolas, as vênulas possuem uma parede bem mais fraca. As vênulas pós-capilares convergem para formar vênulas musculares, as quais convergem em vênulas coletoras, levando a uma série de veias de diâmetros progressivamente maiores (HURST, 1978).

As veias tem uma parede relativamente fina em comparação às artérias de mesmo calibre. A alta capacitância das veias é atribuída à distensibilidade da sua parede e, conseqüentemente, o conteúdo de sangue é grande em relação ao volume das veias. Um pequeno aumento na pressão intraluminal resulta em um grande aumento no volume de sangue contido.

Assim como as artérias, as veias são constituídas por túnicas. O lúmen é revestido por um endotélio e uma lâmina basal subjacente. Não se vê uma lâmina elástica interna distinta. A túnica média muscular é mais fina do que nas artérias, e as células musculares lisas têm uma orientação irregular, aproximadamente circular. A túnica adventícia é composta por fibras

colágenas e fibroblastos, além de poucas fibras nervosas. Nas grandes veias, os vasa vasorum penetram na parede.

As veias possuem projeções da túnica íntima em direção ao lúmen, cobertas por tecido epitelial e reforçadas com fibras elásticas e colágenas. Essas projeções, chamadas de valvas, evitam o refluxo sanguíneo no vaso (HURST, 1978).

4. Artérias Coronárias

4.1. Anatomia, Morfologia e Fisiologia das Artérias Coronárias

Ao contrário do que se pode imaginar, o coração não se nutre de todo o sangue que por ele passa até ser bombeado para as partes e tecidos do corpo. Ele possui duas artérias importantes para a sua irrigação, chamadas artérias coronárias direita e esquerda, as quais iniciam na base da artéria aorta e se disseminam pelo coração, conforme ilustrado na Fig. 4. Quando em repouso, de 65% a 70% do oxigênio presente nas artérias coronárias é retirado pelo coração para suprir suas próprias necessidades (GUYTON, 1984) .

Figura 4: Artérias Coronárias (MERK, 2010).

A artéria coronária esquerda origina-se em um óstio localizado no seio coronário esquerdo da aorta, percorrendo um trajeto posterior ao tronco pulmonar. Esse vaso possui um comprimento variando de milímetros a alguns centímetros e, na maior parte dos indivíduos, divide-se em duas ou mais ramificações, conforme mostrado na Fig. 5. O vaso formado pelo ramo que desce no sulco interventricular anterior denomina-se artéria descendente anterior.

Ela se dirige ao ápice do ventrículo esquerdo, podendo em alguns casos ultrapassá-la e prosseguir alguns centímetros em direção ao sulco interventricular posterior. Esse ramo é responsável pela irrigação das porções anterior e lateral esquerda do ventrículo esquerdo. A artéria descendente anterior dá origem aos ramos septais e diagonais. Os ramos septais originam-se de sua parede posterior, indo em direção ao septo interventricular. Já os ramos diagonais, que se originam lateralmente à parede esquerda da artéria descendente anterior, dirigem-se à parede lateral alta do ventrículo esquerdo. No final de seu trajeto, a artéria descendente anterior esquerda encontra-se com ramos distais da artéria descendente posterior.

O ramo da artéria coronária esquerda que se infiltra no sulco átrio ventricular esquerdo denomina-se artéria circunflexa esquerda. Em seu trajeto, ao longo do sulco atrioventricular, a artéria circunflexa emite inúmeros ramos para a parede lateral do ventrículo esquerdo. Esses ramos são denominados marginais quanto mais proximais de sua origem eles forem e ventriculares posteriores quanto mais distais. A artéria circunflexa esquerda nutre a maior parte do átrio esquerdo da parede lateral e da parte posterior do ventrículo esquerdo (ALEXANDER, 2005).

Figura 5: A) Tronco da artéria coronária esquerda , B) artéria coronária descendente anterior esquerda , C) artéria circunflexa esquerda e D) vasos obtusos marginais (MISODOR, 2010) .

A artéria coronária direita situa-se na gordura do sulco atrioventricular direito, sendo sua origem no seio aórtico direito. Essa artéria divide-se em ramo descendente posterior, mostrado na Figura 6, e ramo transverso. O primeiro desce no sulco interventricular posterior e o segundo prossegue no sulco átrio ventricular para anastomosar-se com o ramo circunflexo da coronária esquerda. A artéria coronária direita nutre as paredes anteriores e posteriores do ventrículo direito exceto o ápice, nutre o átrio direito e o nó sinusal, o terço posterior do septo interventricular, o nó atrioventricular, nutre também a metade superior do septo interatrial e a base posterior do ventrículo esquerdo.

Figura 6: A) Artéria coronária direita e B) artéria descendente posterior (MISODOR, 2010).

A circulação sanguínea nas artérias coronárias é regulada, em sua maior parte, pelas necessidades do próprio coração. Caso o órgão necessite de um aumento nos batimentos cardíacos, o fluxo sanguíneo acompanhará essa necessidade. Na sístole cardíaca os vasos intramiocárdicos são comprimidos pelas fibras musculares, diminuindo a intensidade do fluxo coronário. A partir do momento que a pressão na aorta começa a diminuir, o fluxo coronário vai a sua menor quantidade. No enchimento ventricular, que segue essa fase, a pressão intramiocárdica diminui e, conseqüentemente, o fluxo nas coronárias atinge seu máximo, pois

os vasos deixam de ser pressionados. Após isso, a pressão diastólica volta a diminuir e segue a sístole, dando continuidade ao ciclo. O fluxo coronariano varia com a pressão exercida sobre o sangue, levando em consideração também a resistência sofrida no interior do mesmo.

A resistência vascular coronariana é regulada por vários mecanismos como o controle metabólico, as forças de compressão exteriores ao vaso, o controle endotelial, o controle miogênico e o controle neural (GOMES, 2005).

Histologicamente, as artérias coronárias são constituídas por três membranas diferentes, denominadas túnicas (SMELTZER; BARE, 2005), as quais estão ilustradas nas Fig. 7 e 8 e são descritas brevemente a seguir:

- *Túnica Íntima:* Apresenta uma camada de células endoteliais, constituída por epitélio pavimentoso simples, com células achatadas, alongadas e com eixo longitudinal orientado paralelamente à direção da artéria, apoiada em uma camada de tecido conjuntivo frouxo, a camada subendotelial, a qual pode conter, ocasionalmente, células musculares lisas. Em artérias, a túnica íntima está separada da média por uma lâmina elástica interna, a qual é a componente mais externa da íntima. Esta lâmina, composta principalmente de elastina, possui aberturas denominadas fenestras que permitem a difusão de substâncias para nutrir células situadas mais profundamente na parede do vaso.
- *Túnica Média:* Constituída principalmente por camadas concêntricas de células musculares lisas organizadas helicoidalmente. Interpostas entre as células musculares lisas existem quantidades variáveis de matriz extracelular composta de fibras e lamelas elásticas arranjadas como lâminas fenestradas concêntricas que facilitam a difusão das substâncias através da parede arterial, fibras reticulares, protoglicanos e glicoproteínas. São as fibras elásticas e o tecido conjuntivo que conferem força considerável aos vasos e permitem que eles se contraiam e se dilatam para acomodar o sangue ejetado a partir do coração (volume sistólico) e mantenham um fluxo sanguíneo contínuo e uniforme. Em artérias, a túnica média possui uma lâmina elástica externa mais delgada que separa esta da túnica adventícia.
- *Túnica Adventícia:* Consiste principalmente em colágeno do Tipo I, o qual possui a função de evitar a expansão da parede arterial além de seus limites fisiológicos durante o período sistólico. A camada adventícia torna-se gradualmente contínua com o tecido

conjuntivo do órgão pelo qual o vaso sanguíneo está passando. É essa camada que fixa o vaso às estruturas circunvizinhas.

Figura 7: Esquema ilustrativo das camadas de uma artéria (BARBISAN, 2010).

Figura 8: Corte transversal de uma artéria. A) túnica íntima; B) túnica média; C) túnica adventícia (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A camada íntima e o terço interno da camada muscular lisa estão em contato tão íntimo com o sangue que o vaso sanguíneo recebe a sua nutrição por difusão direta. Já as

camadas adventícia e média externa exigem o seu próprio suprimento sanguíneo para satisfazer as necessidades metabólicas. Esse suprimento é realizado pelos *Vasa Vasorum* (vasos dos vasos), ilustrados na Figura 7, que são arteríolas, capilares e vênulas que se ramificam na adventícia e na parte externa da média para complementar sua nutrição (SMELTZER; BARE, 2005).

4.2. Patologias das Artérias Coronárias

As artérias sofrem mudanças progressivas e graduais do nascimento até a morte, e é difícil estabelecer onde os processos normais de desenvolvimento terminam e onde os processos de involução começam. Cada artéria exibe o seu próprio padrão de envelhecimento (COTRAN, 1994).

Entre as patologias cardiovasculares que acometem os seres humanos, a arteriosclerose é a mais comum. O termo significa endurecimento das artérias (Gr. *Artéria*+*Skleros* = artéria+duro). Ela se caracteriza pelo endurecimento das fibras musculares e do revestimento endotelial das paredes das pequenas artérias e arteríolas. Já a aterosclerose (Gr. *Athéroma*+*Skleros* = tumor preenchido com matéria granular+duro) afeta a túnica íntima das artérias de grandes e médios calibres. Essas alterações consistem no acúmulo de lipídios, cálcio, componentes sanguíneos, carboidratos e tecido fibroso na túnica. Esses acúmulos são chamados ateromas, ou, placas (SMELTZER; BARE, 2005).

Embora os processos patológicos da arteriosclerose e aterosclerose sejam diferentes, raramente um ocorre sem o outro e, com frequência, os termos são empregados de forma intercambiável (SMELTZER; BARE, 2005).

A aterosclerose agride essencialmente a camada íntima da artéria. A lesão típica das formas avançadas da doença é a “placa fibrosa”, a qual consiste em uma formação esbranquiçada que profunde na luz do vaso. Essa consiste de várias camadas de células achatadas embebidas em uma matriz extracelular de tecido conjuntivo denso, ao lado de lâminas de material amorfo, proteoglicanos, fibras colágenas e células musculares lisas. No interior da “placa”, abaixo da capa fibrosa, há um acúmulo de “células espumosas”, íntegras

ou rotas, e de tecido conjuntivo. As “células espumosas” são derivadas de macrófagos (macrócitos e linfócitos sanguíneos, e células musculares lisas da parede arterial) que contêm gotículas de gordura, principalmente sob a forma de colesterol livre e esterificado. Esse colesterol é derivado do sangue e não produzido no local. No centro da placa fibrosa há uma área de tecido necrótico, debris, cristais de colesterol extracelular e de cálcio.

Com a evolução do processo ateromatoso ocorrem diversos eventos: 1) vindos da adventícia nascem vasos que fazem intensa vascularização da média e da íntima; 2) aumento da deposição de cálcio e de células necróticas; 3) surgimento de fissuras e hemorragias das placas; 4) a placa pode ulcerar e desprender-se; 5) a exposição da subíntima ulcerada gera a deposição de plaquetas, coagulação sanguínea, trombose e eventual oclusão do vaso, conforme ilustrado na Fig. 9.

As consequências da aterosclerose podem ser de três tipos:

a) As placas, especialmente as das artérias coronárias, crescem para a luz, que progressivamente pode estenosar-se. A quantidade de sangue que passa pelas áreas estenóticas pode ser suficiente para a nutrição basal do órgão irrigado. Se, no entanto, houver necessidade de aumento de fluxo devido a um aumento de demanda causada, por exemplo, por um esforço físico, o fluxo fica insuficiente e podem ocorrer sintomas da estenose.

b) Um súbito aumento do tamanho das lesões, levando a uma redução severa e aguda do fluxo, ou mesmo, oclusão da luz. No coração, onde a circulação colateral é inexistente ou ineficiente, a redução súbita da luz leva à isquemia e necrose do território irrigado, caracterizando assim o infarto do miocárdio. As estrias lipoideas representam um balanço entre a entrada e a saída de lipoproteínas da íntima, acompanhadas de um aumento da matriz extracelular. As capas fibrosas podem ser mais, ou, menos espessas e conter número variável de células inflamatórias, e essas diferenças explicam a vulnerabilidade das lesões a hemorragias, erosão e ruptura com conseqüentes trombozes e oclusão parcial, ou, total da luz. As lesões ricas em lipídeos cujas capas fibrosas são finas, nas quais o influxo impede a saída de lipídeos, são as mais vulneráveis. Capas fibrosas mais espessas são mais resistentes, porém, outros fatores, como a presença de células inflamatórias (macrófagos, linfócitos) capazes de liberação focal de citocinas, podem torná-las vulneráveis. Além dos lipídeos,

outros fatores como o fumo, diabetes, hipertensão e infecção interferem de forma importante na iniciação e evolução das lesões ateroscleróticas.

c) A dilatação das artérias com a formação de aneurismas. A nutrição da parede das grandes artérias se faz, em parte, pela difusão de nutrientes do sangue através da íntima. O espessamento da íntima causado pela aterosclerose dificulta a difusão e a média, desnutrida, perde elasticidade e o vaso dilata. As placas ateroscleróticas podem crescer, invadindo a média e cooperando para a perda de elasticidade e formação de aneurismas.

Figura 9: Vaso aterosclerosado antes da ruptura à esquerda e após a ruptura à direita (MANUAL MERK, 2010).

A aterosclerose é focal, ocorrendo preferencialmente em certos segmentos das artérias, como as bifurcações, emergências de colaterais, curvaturas, etc. Nesses segmentos, o fluxo laminar é perturbado e ocorrem turbulências e alterações complexas das forças de cisalhamento (GAYTON, 1984).

Áreas em que as forças de cisalhamento diminuem, como nas bifurcações e nas faces convexas das curvaturas, resultam em mais tempo de contato do sangue com o endotélio, também permitindo concentração local de citocinas, fatores de crescimento e moléculas reativas de O_2 . Além disso, as células endoteliais são sensíveis a alterações das forças de cisalhamento e respondem com modificações de sua forma e de suas funções (GAYTON,

1984). A fig.10 ilustra as camadas que constituem uma artéria coronária antes e após a aterosclerose.

Figura 10: Representação de A) uma artéria normal e B) uma artéria com aterosclerose (MANUAL MERK, 2010).

4.3. Fatores de Risco

Vários fatores de risco estão associados ao aparecimento da aterosclerose, assim como ao agravamento das lesões provocadas por esta. Esses fatores são a hiperlipidemia, a hipertensão, o tabagismo, pertencer ao sexo masculino e o diabetes mellitus (HURST, 1978).

Os lipídios estão entre os principais responsáveis pelo aparecimento da aterosclerose nos vasos. As gorduras saturadas foram associadas a uma incidência maior de aterosclerose, pois se descobriu que elas elevam a concentração plasmática do colesterol. No entanto, ainda não foram definidas as contribuições específicas do colesterol, das gorduras saturadas, das gorduras poliinsaturadas e dos lipídios totais em relação à aterosclerose. Recentemente, demonstrou-se uma associação entre a ingestão de colesterol e a incidência e prevalência de doença coronária. Contudo, essa associação ainda não pôde ser intimamente estudada, principalmente pelo fato do comportamento não ser semelhante de indivíduo para indivíduo, sendo, portanto, difícil de mensurá-la. O que se pode afirmar é que o excesso de colesterol na dieta geralmente resulta no aumento do colesterol LDL e em elevações menores no colesterol HDL (HURST,1978).

Já a hipertensão é considerada um fator de risco por acelerar o agravamento da lesão aterosclerótica. Portanto, ela não é uma causadora e sim uma agravadora do problema (HURST,1978).

O tabagismo é comprovadamente um causador da doença. Suas consequências são agravadas com a associação com outros fatores de risco (HURST,1978).

Um dos fatores de risco mais bem documentados e consistentemente associados à aterosclerose coronária é pertencer ao sexo masculino. O estrógeno nas mulheres age como agente protetor contra a aterosclerose, contudo, nos indivíduos do sexo masculino, esse hormônio aumenta a incidência de aterosclerose e de mortalidade por patologias cardiovasculares (HURST,1978).

O diabetes melito está associado a um aumento da incidência de aterosclerose e de infarto do miocárdio, assim como ao agravamento dessa situação. Há evidências de que nos diabéticos há uma redução da concentração do colesterol HDL e uma prevalência maior de hipertensão associada com a hiperglicemia, fatores esses comprovadamente causadores de doenças coronarianas (HURST,1978).

5. Stents Coronarianos

5.1. Stents Convencionais

Os stents coronarianos são estruturas metálicas utilizadas para desobstruir a luz de vasos aterosclerosados. O primeiro stent coronário foi aprovado pelo *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* em 1994. Desde então, houve um contínuo desenvolvimento na estrutura e função desses implantes, que são muito estudados atualmente no meio médico. Os stents possuem algumas diferenças entre si, como o mecanismo de entrega (autoexpansível, expansível por balão e com expansão térmica), sua composição metálica (aço inoxidável, ligas a base de cobalto, tântalo, nitinol, revestimento inerte, revestimento ativo, ou, biodegradável), o desenho estrutural (folhas, fios, ou, tubular) e a geometria/design (estrutura em malha, helicoidal, anel, multi-design). Essas variáveis são de extrema importância para um bom funcionamento do implante (SOARES, 2008).

O stent ideal deve ter uma elevada força radial para resistir ao remodelamento elástico, mínima variação de formato após implantado, sistema de implante simples, flexibilidade longitudinal para cruzar vasos tortuosos e bifurcações aórticas, elasticidade radial para resistir à compressão externa sem deformação permanente; pequeno perfil com grande expansão para passar por introdutores e estenoses críticas; mínimo encurtamento após liberação; fácil resgate para o caso de falha na implantação; necessita ser monitorável, resistente à trombose e à corrosão; sua expansão deve ocorrer com segurança; deve ter compatibilidade hidrodinâmica; mínima indução de hiperplasia íntima; pequena área de contato; boa durabilidade e baixo preço (SOARES, 2008).

No implante introduzido por cateter balão, o paciente deve ingerir uma medicação anticoagulante para evitar a formação de coágulos durante o procedimento. Após isso, a prótese é introduzida na artéria do paciente, através de um cateter formado por um balão inflável revestido pelo implante. Ao chegar ao local aterosclerosado, o médico infla o balão do cateter, abrindo o stent que se adere ao vaso, retirando assim a obstrução local. Feito isso,

o balão é desinflado e o cateter é retirado do vaso do paciente, deixando assim o stent no local da aterosclerose, como podemos observar na Figura 11.

Figura 11: Esquema de entrega de um stent expansível por balão (BOSTON SCIENTIFIC, 2012).

Quando o stent é colocado em um vaso dá-se início a vários acontecimentos. Primeiro, ocorre a formação de trombos devido ao contato entre o sangue, o metal do stent e a camada subendotelial da artéria. Essa reação ocorre logo após o stent ser entregue e o surgimento desses trombos está intimamente ligado com as características estruturais do stent, inclusive seu design, que influencia na adesão de plaquetas no local. A reação que se segue é a inflamação. Como consequência, ocorre a proliferação de células musculares na média e na íntima, modificando toda a hemodinâmica do vaso (SOARES, 2008).

A implantação do stent convencional na artéria acaba por causar pequenas lesões nas paredes do vaso. O organismo reage a essas lesões através de uma resposta inflamatória que leva à reestenose do vaso. Para evitar esse processo, o paciente passa por um tratamento medicamentoso que, muitas vezes, causa graves reações adversas. Assim, para que não ocorram esses efeitos indesejáveis, desenvolveu-se os stents farmacológicos (SOARES, 2008) descritos na próxima seção.

5.2. Stents Farmacológicos

Nos últimos anos, os stents eluídores, ou, revestidos com medicamentos, comumente denominados stents farmacológicos, foram desenvolvidos na tentativa de diminuir a restenose, que ainda persistia após a colocação do stent convencional. Devido aos ótimos resultados conseguidos com os stents farmacológicos, esse implante passou a ser muito usado no meio médico e bastante estudado e desenvolvido no meio científico (SOARES, 2008).

Esses stents consistem em um stent convencional coberto por um polímero associado a um fármaco com propriedades que inibem o processo inflamatório da região lesionada e consequentemente, a reestenose. Esse fármaco é liberado no local de implantação do stent por um longo período (de dias até um ano) após o procedimento, a fim de reduzir o crescimento epitelial que ocorre localmente em resposta à angioplastia.

Os stents farmacológicos comercializados no Brasil possuem diferentes fármacos, sendo os principais o Sirolimo e o Paclitaxel. Os outros fármacos utilizados são biolimo, zotarolimo, tracrolimo e everolimo (SOARES, 2008).

6. Formulação do Problema da Difusão

A difusão é um processo que permite que o potencial químico seja o mesmo em todo o sistema, ou seja, permite que o mesmo atinja o equilíbrio. Isso ocorre através do movimento de partículas de uma região mais concentrada para uma região com concentração menor.

Vimos na Seção 4 que a nutrição das artérias coronárias na proximidade da luz do vaso dá-se por difusão direta. Vimos também na Seção 5 que o processo de difusão é responsável pela entrada de fármacos no vaso coronariano para mantê-lo livre da aterosclerose. Devido à sua importância na fisiologia das artérias, apresentamos a seguir um estudo do processo de difusão de fluido, o qual consiste na apresentação de um modelo deste processo em uma artéria coronária, na formulação do problema matemático correspondente, na apresentação de uma metodologia para resolvê-lo e na obtenção e apresentação de resultados numéricos obtidos a partir de dados encontrados na literatura. Complementamos este estudo apresentando as equações e relações básicas da Elasticidade Linear Clássica, pois o processo de difusão altera as propriedades elásticas dos vasos sanguíneos. Por sua vez, estas propriedades elásticas influenciam no processo de difusão. O modelo apresentado aqui não leva em consideração estas alterações. A teoria complementar apresentada aqui serve, no entanto, como ponto de partida para estudos posteriores.

Consideramos que a artéria coronária é um cilindro composto de n tubos retos com secções transversais circulares colados entre si nas interfaces. O tubo interno tem raio interno R_0 e raio externo R_1 , o tubo adjacente ao tubo interno tem raio interno R_1 e raio externo R_2 , e assim, sucessivamente, até o tubo externo, o qual possui raio interno R_{n-1} e raio externo R_n . O cilindro composto ocupa, portanto, uma região $B \in \mathbf{R}^3$ limitada pelos raios interno R_0 e externo R_n e por duas superfícies planas perpendiculares ao eixo do cilindro, as quais estão separadas por uma distância de comprimento L . Denotamos por $B_i \in \mathbf{R}^3$ a região ocupada pelo i -ésimo tubo, de modo que $B = \bigcup_{i=1}^n B_i$.

Sejam $\mathbf{u}(\mathbf{x})$ e $c(\mathbf{x}, t)$ o deslocamento e a concentração de fluido, respectivamente, em um ponto material $\mathbf{x}$ do cilindro composto no tempo t . No contexto da teoria de pequenos deslocamentos e deformações, a relação deformação-deslocamento é dada por

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2} \left[\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T \right], \quad (1)$$

em que ∇ é o operador gradiente.

Consideramos que os tubos são elástico-lineares, homogêneos e isotrópicos, de modo que a relação constitutiva tensão-deformação do i -ésimo tubo, $i = 1, 2, \dots, n$, é dada pela Lei de Hooke Generalizada

$$\mathbf{T} = \lambda \mathbf{I} \text{tr} \mathbf{E} + 2\mu \mathbf{E}, \quad (2)$$

em que λ e μ são os coeficientes de Lamé e $\mathbf{I}$ é o tensor identidade. Consideramos também que a relação fluxo-concentração no i -ésimo tubo é dada pela 1ª Lei de Fick,

$$\mathbf{f} = -D \nabla c, \quad (3)$$

em que D é a difusividade. Em geral, os coeficientes de Lamé dependem da concentração e são, portanto, funções do ponto $\mathbf{x}$ e do tempo t .

Apesar das constantes de Lamé dependerem do tempo, consideramos um processo quase-estático de deformação, de modo que os tubos estão em equilíbrio na ausência de força de corpo. Assim,

$$\text{div} \mathbf{T} = \mathbf{0} \quad \text{em } B_i, \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (4)$$

Além disso, a difusão do fluido nos tubos é transiente e satisfaz a equação de balanço

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \text{div} \mathbf{f} \quad \text{em } B_i, \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (5)$$

Substituindo as relações (1) e (2) em (4), obtemos as equações diferenciais parciais

$$\begin{aligned} & \left\{ \lambda \nabla \cdot \mathbf{u} + \mu \left[\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T \right] \right\} \nabla c + \\ & (\lambda + \mu) \nabla (\nabla \cdot \mathbf{u}) + \mu \Delta \mathbf{u} = 0 \quad \text{em } B_i, i = 1, 2, \dots, n, \end{aligned} \quad (6)$$

em que $\nabla \cdot$ é o operador divergente, $\lambda^{\Delta} = d\lambda/dc$ e $\mu^{\Delta} = d\mu/dc$. Além disso, substituindo a relação (3) em (5), obtemos a 2ª Lei de Fick

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \Delta c \quad \text{em } B_i, i = 1, 2, \dots, n, \forall t > 0, \quad (7)$$

onde $\Delta = \nabla \cdot \nabla$ é o operador Laplaciano.

Salientamos que leis constitutivas e equações de balanço mais gerais do que, respectivamente, (2), (3) e (4), (5), são consideradas na literatura (veja, por exemplo, Weitsman [1987a]) e, não raro, envolvem a determinação experimental de vários parâmetros materiais e a solução de equações diferenciais complexas. Na fase inicial deste trabalho, utilizaremos um modelo matemático simples que forneça as principais características da difusão de fluido através da artéria coronária. Este modelo envolve um número reduzido de parâmetros materiais, e as equações governantes possibilitam a obtenção de soluções analíticas. Com o progresso da investigação, utilizaremos modelos mais refinados para obter uma melhor compreensão do fenômeno físico.

Em um sistema de coordenadas cilíndricas (ρ, θ, ζ) com origem no eixo dos cilindros, o deslocamento é dado por $\mathbf{u} = u_{\rho} \mathbf{e}_{\rho} + u_{\theta} \mathbf{e}_{\theta} + u_{\zeta} \mathbf{e}_{\zeta}$, em que $\{\mathbf{e}_{\rho}, \mathbf{e}_{\theta}, \mathbf{e}_{\zeta}\}$ é uma base ortonormal associada ao sistema de coordenadas. Segue da relação deformação-deslocamento (18) que as componentes de $\mathbf{E}$ neste sistema de coordenadas são dadas por

$$\varepsilon_{\rho\rho} = \frac{\partial u_{\rho}}{\partial \rho}, \quad \varepsilon_{\rho\theta} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{\rho} \frac{\partial u_{\rho}}{\partial \theta} + \frac{\partial u_{\theta}}{\partial \rho} - \frac{u_{\theta}}{\rho} \right), \quad \varepsilon_{\theta\theta} = \frac{1}{\rho} \frac{\partial u_{\theta}}{\partial \theta} + \frac{u_{\rho}}{\rho}, \quad (8)$$

$$\varepsilon_{\zeta\zeta} = \frac{\partial u_{\zeta}}{\partial \zeta}, \quad \varepsilon_{\rho\zeta} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_{\zeta}}{\partial \rho} + \frac{\partial u_{\rho}}{\partial \zeta} \right), \quad \varepsilon_{\theta\zeta} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_{\theta}}{\partial \zeta} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial u_{\zeta}}{\partial \theta} \right). \quad (9)$$

As componentes do tensor tensão $\mathbf{T}$, $(\tau_{\rho\rho}, \tau_{\theta\theta}, \tau_{\zeta\zeta}, \tau_{\theta\zeta}, \tau_{\zeta\rho}, \tau_{\rho\theta})$, são facilmente obtidas das expressões (2), (8) e (9).

As expressões de $\nabla \bullet \mathbf{u}$, ∇c e Δc em (23) são dadas por

$$\nabla \bullet \mathbf{u} = \frac{1}{\rho} \frac{\partial(\rho u_\rho)}{\partial \rho} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial u_\theta}{\partial \theta} + \frac{\partial u_\zeta}{\partial \zeta}, \quad (10)$$

$$\nabla c = \frac{\partial c}{\partial \rho} \mathbf{e}_\rho + \frac{1}{\rho} \frac{\partial c}{\partial \theta} \mathbf{e}_\theta + \frac{\partial c}{\partial \zeta} \mathbf{e}_\zeta, \quad (11)$$

$$\Delta c = \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) + \frac{1}{\rho^2} \frac{\partial^2 c}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial \zeta^2} \quad (12)$$

A expressão de $\nabla(\nabla \bullet \mathbf{u})$ é obtida de (11) ao substituirmos c nesta expressão por $\nabla \bullet \mathbf{u}$ dado por (10) e a expressão de $\Delta \mathbf{u}$ é obtida da identidade $\Delta \mathbf{u} = \nabla(\nabla \bullet \mathbf{u}) - \nabla \times (\nabla \times \mathbf{u})$, em que

$$\nabla \times \mathbf{u} = \left(\frac{1}{\rho} \frac{\partial u_\zeta}{\partial \theta} - \frac{\partial u_\theta}{\partial \zeta} \right) \mathbf{e}_\rho + \left(\frac{\partial u_\rho}{\partial \zeta} - \frac{\partial u_\zeta}{\partial \rho} \right) \mathbf{e}_\theta + \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial(\rho u_\theta)}{\partial \rho} - \frac{\partial u_\rho}{\partial \theta} \right) \mathbf{e}_\zeta \quad (13)$$

é o rotacional de $\mathbf{u}$.

Figura 12: Cilindro de duas camadas concêntricas utilizado neste estudo.

Inicialmente, consideramos que um cilindro como o da Figura 12 está submetido a uma pressão p_0 sobre a sua superfície interna e a uma pressão p_n sobre a sua superfície externa, de modo que as únicas componentes não nulas do vetor tensão $\mathbf{T}e_\rho$ sobre estas superfícies são dadas por

$$\tau_{\rho\rho}(R_o, \theta, \zeta) = -p_0, \quad \tau_{\rho\rho}(R_n, \theta, \zeta) = -p_n, \quad \forall \theta \in (0, 2\pi), \quad \forall \zeta \in (0, L). \quad (14)$$

Impomos as seguintes condições iniciais e de contorno sobre a concentração c para $\forall \theta \in (0, 2\pi)$ e $\forall \zeta \in (-L/2, L/2)$:

$$c(\rho, \theta, \zeta, 0) = \hat{c}(\rho), \quad \forall \rho \in (R_0, R_n), \quad (15)$$

$$(\mathbf{f} \cdot \mathbf{e}_\rho)(R_0, \theta, \zeta, t) = 0, \quad (16)$$

$$c(R_n, \theta, \zeta, t) = c_n(t), \quad \forall t \geq 0, \quad (17)$$

onde $\hat{c}: (R_0, R_n) \rightarrow \mathbf{R}$ e $c_n: \mathbf{R}^+ \rightarrow \mathbf{R}$ são funções conhecidas.

Uma vez que os tubos estão colados entre si, impomos condições de continuidade nos campos de deslocamento $\mathbf{u}$, no vetor tensão $\mathbf{T}e_\rho$, na concentração c e no fluxo $\mathbf{f} \cdot \mathbf{e}_\rho$ através de cada interface. Assim, para $i = 1, 2, \dots, n$, e para $\forall \theta \in (0, 2\pi)$, $\forall \zeta \in (0, L)$, temos que

$$\mathbf{u}(R_i^-, \theta, \zeta) = \mathbf{u}(R_i^+, \theta, \zeta), \quad (18)$$

$$\tau_{\rho\rho}(R_i^-, \theta, \zeta) = \tau_{\rho\rho}(R_i^+, \theta, \zeta), \quad (19)$$

$$c(R_i^-, \theta, \zeta, t) = c(R_i^+, \theta, \zeta, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (20)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_i^-, \theta, \zeta, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_i^+, \theta, \zeta, t), \quad \forall t \geq 0. \quad (21)$$

Assumimos que os coeficientes de Lamé dependem linearmente da concentração por meio das relações

$$\lambda(c) = \lambda_1 - \lambda_2 c, \quad \mu(c) = \mu_1 - \mu_2 c \quad \text{em } B_i, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (22)$$

em que λ_i , μ_i , $i = 1, 2$, são constantes positivas. Muliana e Rajagopal (2009) utilizam a relação (22) no estudo da degradação de um cilindro elástico composto de dois tubos circulares concêntricos devido à difusão de um fluido. A dependência entre os coeficientes elásticos e a concentração é mais complexa do que a descrita por (22) e constitui-se objeto de estudo para trabalhos futuros.

Nesta fase inicial, consideramos também que o compósito tem comprimento infinito. Esta consideração possibilita assumir que todos os campos de interesse dependem somente do raio ρ . Neste caso, a única componente do deslocamento é a radial (AGUIAR; FOSDICK; SÁNCHEZ, 2008), e ambos, u e c , têm a forma

$$u = u(\rho)e_\rho, \quad c = c(\rho, t). \quad (23)$$

Introduzindo (23) em (6), (7) e (14) a (21) e considerando concentração constante na superfície externa do cilindro composto, obtemos as expressões não-triviais apresentadas abaixo.

$$\left[(\lambda' + 2\mu') \frac{du}{d\rho} + \lambda' \frac{u}{\rho} \right] \frac{\partial c}{\partial \rho} + (\lambda + 2\mu) \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\frac{1}{\rho} \frac{\partial(\rho u_\rho)}{\partial \rho} \right) = 0 \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (24)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad \forall t > 0, \quad (25)$$

$$\left[(\lambda + 2\mu) \left(\frac{\partial u}{\partial \rho} \right) + \lambda \frac{u}{\rho} \right] (R_o) = -p_o, \quad \left[(\lambda + 2\mu) \left(\frac{\partial u}{\partial \rho} \right) + \lambda \frac{u}{\rho} \right] (R_n) = -p_n, \quad (26)$$

$$c(\rho, 0) = \hat{c}(\rho), \quad \forall \rho \in (R_o, R_n), \quad (27)$$

$$\frac{\partial c}{\partial \rho} (R_o, t) = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (28)$$

$$c(R_n, t) = c_n, \quad \forall t \geq 0, \quad (29)$$

$$u(R_i^-) = u(R_i^+), \quad i = 1, 2, \dots, n-1, \quad (30)$$

$$\left[(\lambda + 2\mu) \left(\frac{\partial u}{\partial \rho} \right) + \lambda \frac{u}{\rho} \right] (R_i^-) = \left[(\lambda + 2\mu) \left(\frac{\partial u}{\partial \rho} \right) + \lambda \frac{u}{\rho} \right] (R_i^+), \quad i = 1, 2, \dots, n-1, \quad (31)$$

$$c(R_i^-, t) = c(R_i^+, t), \quad i = 1, 2, \dots, n-1, \quad \forall t \geq 0, \quad (32)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_i^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_i^+, t), \quad i = 1, 2, \dots, n-1, \quad \forall t \geq 0, \quad (33)$$

em que $c_n \in \mathbf{R}$ é conhecido.

O problema de difusão que desejamos resolver inicialmente consiste em determinar a concentração de fluido $c : B \rightarrow \mathbf{R}$ que satisfaça a equação (25) juntamente com as condições inicial (27), de contorno (28) e (29) e de continuidade (32) e (33). Uma vez determinada a concentração, calculamos os coeficientes elásticos utilizando (22) e resolvemos o problema da determinação do campo de deslocamento $u : B \rightarrow \mathbf{R}^3$ que satisfaça a equação diferencial (24) juntamente com as condições de contorno (26) e as condições de continuidade (30) e (31).

O problema de difusão descrito acima é um problema clássico da área de Equações Diferenciais Parciais Parabólicas cujo procedimento para a obtenção da solução pode ser encontrado em textos clássicos sobre difusão (CRANK, 1975), condução de calor em sólidos (ÖZISIK, 1980 e CARSLAW; JAEGER, 1959), equações diferenciais parciais (WEINBERGER, 1995), entre outros. Apresentamos abaixo um procedimento para a obtenção da solução do problema de difusão definido por (25), (27), (28), (32) e (33). Este procedimento consiste em obter a solução 1) de um problema homogêneo em (R_0, R_1) na Seção 6.1; 2) de um problema não-homogêneo em (R_0, R_1) na Seção 6.2; 3) de um problema homogêneo em n camadas, $(R_0, R_n) \equiv \bigcup_{i=1}^n [R_{i-1}, R_i]$, na Seção 6.3 e 4) do problema original definido acima na Seção 6.4.

6.1. Problema Homogêneo em uma Camada

Buscamos a solução do problema de difusão dado por (25) juntamente com as condições inicial e de contorno dadas por

$$c(\rho, 0) = \hat{c}(\rho), \quad \forall \rho \in (R_0, R_1), \quad (34)$$

$$\alpha_0 c(R_0, t) + \beta_0 \frac{\partial c(R_0, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (35)$$

$$\alpha_1 c(R_1, t) + \beta_1 \frac{\partial c(R_1, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (36)$$

respectivamente, em que $\alpha_i \in \mathbf{R}$ e $\beta_i \in \mathbf{R}$, $i = 0, 1$.

Para resolver este problema, empregamos o método da separação de variáveis, o qual consiste em assumir que uma solução do problema é da forma

$$c(\rho, t) = \xi(\rho)\eta(t), \quad (37)$$

em que $\xi: (R_0, R_1) \rightarrow \mathbf{R}$ e $\eta: \mathbf{R}^+ \rightarrow \mathbf{R}$ são funções a determinar. Substituindo (37) em (25), obtemos

$$\frac{d\eta}{dt} \Big/ \eta = \frac{D}{\rho} \frac{d}{d\rho} \left(\rho \frac{d\xi}{d\rho} \right) \Big/ \xi \quad \text{em } (R_0, R_1), \quad \forall t > 0. \quad (38)$$

Uma vez que o lado esquerdo do sinal de igualdade em (38) depende somente de t e o lado direito depende somente de ρ , os dois lados devem ser iguais a uma constante $-\kappa$. Assim, segue de (38) que

$$\frac{D}{\rho} \frac{d}{d\rho} \left(\rho \frac{d\xi}{d\rho} \right) + \kappa \xi = 0 \quad \text{em } (R_0, R_1), \quad (39)$$

$$\frac{d\eta}{dt} + \kappa\eta = 0, \quad \forall t > 0. \quad (40)$$

Substituindo a expressão (37) em ambos, (35) e (36), obtemos

$$\alpha_0 \xi(R_0) + \beta_0 \frac{d\xi(R_0)}{d\rho} = 0, \quad (41)$$

$$\alpha_1 \xi(R_1) + \beta_1 \frac{d\xi(R_1)}{d\rho} = 0, \quad (42)$$

respectivamente. O problema definido pela equação (39) juntamente com as condições homogêneas (41) e (42) é um problema de Sturm-Liouville (INCE, 1956) com *função característica* ξ e *valor característico* κ correspondente. Substituindo ρ pela variável independente

$$\hat{\rho} = \hat{\kappa} \rho, \quad \hat{\kappa} = \left(\frac{\kappa}{D} \right)^{1/2}, \quad \rho \in (R_0, R_1), \quad (43)$$

em (39), obtemos a equação

$$\hat{\rho}^2 \frac{d^2 \hat{\xi}}{d\hat{\rho}^2} + \hat{\rho} \frac{d\hat{\xi}}{d\hat{\rho}} + \hat{\rho}^2 \hat{\xi} = 0, \quad (44)$$

em que $\hat{\xi}(\hat{\rho}) = \xi(\rho(\hat{\rho}))$. A Eq. (44) é uma forma particular da *equação de Bessel* (INCE, 1956). A solução geral desta equação é dada por

$$\hat{\xi}(\hat{\rho}) = \gamma_1 J_0(\hat{\rho}) + \gamma_2 Y_0(\hat{\rho}), \quad (45)$$

em que $\gamma_i, i=1,2$, são coeficientes a determinar das condições (41) e (42) e J_0 e Y_0 são funções de Bessel de 1ª e 2ª espécie, respectivamente, de ordem zero. Substituindo (43) e (45) em (41), obtemos uma expressão para um dos coeficientes γ_1 em termos do outro coeficiente γ_2 . Substituindo esta expressão juntamente com (43) e (45) em (42), chegamos a uma equação algébrica para a determinação de κ que permite obter soluções não-triviais do

problema de Sturm-Liouville. Esta equação possui infinitas raízes simples $\kappa_j \in \mathbf{R}$, $j = 1, 2, \dots$, e cada raiz κ_j é um valor característico associado a uma função característica dada por

$$\xi_j(\rho) = \gamma_{1j} J_0(\hat{\kappa}_j \rho) + \gamma_{2j} Y_0(\hat{\kappa}_j \rho), \quad \rho \in (R_0, R_1), \quad (46)$$

em $\hat{\kappa}_j$ é obtido de κ_j por meio de (43), γ_{1j} é dado em termos de γ_{2j} por meio da expressão (41) e γ_{2j} é um coeficiente arbitrário.

Estas funções características são ortogonais com respeito a ρ (INCE, 1956) e, portanto, satisfazem as relações

$$\int_{R_0}^{R_1} \xi_j(\rho) \xi_k(\rho) \rho d\rho = 0, \quad \forall j, k = 1, 2, \dots \quad (47)$$

Substituindo κ por κ_j na equação (40) e resolvendo a equação resultante, obtemos

$$\eta_j(t) = \eta_j(0) \exp(-\kappa_j t) \quad \text{para } \kappa_j > 0, \quad (48)$$

em que $\eta_j(0)$ é obtido da forma descrita a seguir.

Observe do exposto acima que a expressão

$$c(\rho, t) = \sum_{j=1}^{\infty} \xi_j(\rho) \eta_j(t), \quad (49)$$

em que $\xi_j(\rho)$ é dado por (46) e $\eta_j(t)$ é dado por (48), é solução formal da equação (25) juntamente com as condições de contorno (35) e (36). Multiplicando ambos os lados de (49) por ξ_k , $k = 1, 2, \dots$, integrando no intervalo (R_0, R_1) e utilizando a propriedade (47), obtemos

$$\eta_j(t) = \int_{R_0}^{R_1} c(\rho, t) \xi_j(\rho) d\rho \bigg/ \int_{R_0}^{R_1} [\xi_j(\hat{\rho})]^2 d\hat{\rho}, \quad \forall j = 1, 2, \dots \quad (50)$$

Portanto, segue de (50) juntamente com (34) que $\eta_j(0)$ em (48) é dado por

$$\eta_j(0) = \int_{R_0}^{R_1} \hat{c}(\rho) \xi_j(\rho) d\rho \bigg/ \int_{R_0}^{R_1} [\xi_j(\hat{\rho})]^2 d\hat{\rho}, \quad \forall j=1,2,\dots. \quad (51)$$

Substituindo (51) em (48) e introduzindo a expressão resultante em (49), obtemos a expressão final da solução do problema de difusão definido por (25), (34), (35) e (36):

$$c(\rho, t) = \int_{R_0}^{R_1} \hat{c}(\varsigma) K(\rho, \varsigma, t) d\varsigma, \quad \forall \rho \in (R_0, R_1), i=1,2,\dots, \forall t \in \mathbf{R}, \quad (52)$$

em que

$$K(\rho, \varsigma, t - \tau) = \sum_{j=1}^{\infty} \exp(-\kappa_j(t - \tau)) \xi_j(\rho) \xi_j(\varsigma) H(t - \tau) \bigg/ \int_{R_0}^{R_1} [\xi_j(\hat{\rho})]^2 d\hat{\rho} \quad (53)$$

é a função de Green para a equação parabólica (25) (ROACH, 1982) e

$$H(t) = \begin{cases} 1, & \forall t \geq 0, \\ 0, & \forall t < 0, \end{cases} \quad (54)$$

é a função de Heaviside. Observe de (53) e (54) que $c(\rho, t) = 0$ para $t < \tau$.

6.2. Problema Não-Homogêneo em uma Camada

Buscamos a solução do problema de difusão dado pela equação diferencial

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) + \phi \quad \text{em } (R_0, R_1), \quad \forall t > 0, \quad (55)$$

em que $\phi: (R_0, R_1) \times \mathbf{R}^+ \rightarrow \mathbf{R}$ é uma função suave que representa a geração espontânea de massa no interior do cilindro, juntamente com a condição inicial (34) e as condições de contorno

$$\alpha_0 c(R_0, t) + \beta_0 \frac{\partial c(R_0, t)}{\partial \rho} = \varphi_0(t), \quad \forall t \geq 0, \quad (56)$$

$$\alpha_1 c(R_1, t) + \beta_1 \frac{\partial c(R_1, t)}{\partial \rho} = \varphi_1(t), \quad \forall t \geq 0 \quad (57)$$

em que $\alpha_i \in \mathbf{R}$, $\beta_i \in \mathbf{R}$ e $\varphi_i : \mathbf{R}^+ \rightarrow \mathbf{R}$, $i = 0, 1$.

As condições de contorno (56) e (57) são conhecidas como condições do terceiro tipo, ou, condições de Robin. Se $\beta_0 = 0$, (ou, $\beta_1 = 0$) a condição correspondente é chamada condição do primeiro tipo, ou, condição de Dirichlet, e se $\alpha_0 = 0$, (ou, $\alpha_1 = 0$) a condição correspondente é chamada condição do segundo tipo, ou, condição de Neumann. A condição de Robin é, portanto, uma combinação linear das condições de Dirichlet e de Neumann. Obviamente, as condições (35) e (36) são casos particulares de (56) e (57), respectivamente.

A solução do problema dado por (55) a (57) juntamente com (34) pode ser construída com a função de Green introduzida na seção anterior. Primeiramente, observe de (53) e (54) que a função de Green $K(\rho, \varsigma, t - \tau)$ satisfaz as expressões abaixo em (R_0, R_1) , ou seja,

$$\frac{\partial K(\rho, \varsigma, t - \tau)}{\partial t} = \frac{D}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial K(\rho, \varsigma, t - \tau)}{\partial \rho} \right) + \frac{\delta(\rho - \varsigma)}{\rho} \delta(t - \tau), \quad \forall t - \tau > 0, \quad (58)$$

$$\alpha_0 K(R_0, \varsigma, t - \tau) + \beta_0 \frac{\partial K(R_0, \varsigma, t - \tau)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t - \tau > 0, \quad (59)$$

$$\alpha_1 K(R_1, \varsigma, t - \tau) + \beta_1 \frac{\partial K(R_1, \varsigma, t - \tau)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t - \tau > 0, \quad (60)$$

$$K(\rho, \varsigma, t - \tau) = 0, \quad \forall \rho \in (R_0, R_1), \quad \text{para } t - \tau < 0, \quad (61)$$

em que $\delta(\bullet)$ é a função Delta de Dirac com as seguintes propriedades:

$$\delta(\rho - \varsigma) = 0 \text{ para } \rho \neq \varsigma, \quad (62)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(\rho) d\rho = 1, \quad \int_{-\infty}^{\infty} \varphi(\rho) \delta(\rho - \varsigma) d\rho = \varphi(\varsigma), \quad (63)$$

$$\varphi(\rho)\delta(\rho-\varsigma)=\varphi(\varsigma)\delta(\rho-\varsigma), \quad (64)$$

em que $\varphi: \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{R}$ é uma função contínua e $\varsigma \in \mathbf{R}$ (ROACH, 1982). Em particular, segue de

$$(63) \text{ que } \int_{-\infty}^{\infty} \delta(\rho-\varsigma) d\rho = 1.$$

O *problema auxiliar* definido por (58) a (61) permite interpretar a função de Green $K(\rho, \varsigma, t-\tau)$ como sendo a concentração no intervalo (R_0, R_1) com valor inicial nulo e sujeita a condições de contorno homogêneas, devido a uma fonte de concentração pontual e impulsiva de valor unitário localizada em ς e fornecendo massa espontaneamente no tempo τ . Assim, as variáveis (ς, τ) referem-se a uma ação *impulsiva* no meio, enquanto que as variáveis (ρ, t) referem-se ao *efeito*, ou seja, à concentração no meio em ρ no tempo t .

É possível mostrar (ROACH, 1982) que a função de Green $K(\rho, \varsigma, t-\tau)$ satisfaz a relação de reciprocidade

$$K(\rho, \varsigma, t-\tau) = K(\varsigma, \rho, \tau-t), \quad (65)$$

ou seja, o efeito em ρ no tempo t devido a um impulso em ς no tempo τ é igual ao efeito em ς no tempo $-\tau$ devido a um impulso em ρ no tempo $-t$. Introduzindo a relação de reciprocidade (65) na equação diferencial (58), obtemos

$$-\frac{\partial K(\varsigma, \rho, \tau-t)}{\partial \tau} = \frac{D}{\varsigma} \frac{\partial}{\partial \varsigma} \left(\varsigma \frac{\partial K(\varsigma, \rho, \tau-t)}{\partial \varsigma} \right) + \frac{\delta(\varsigma-\rho)}{\varsigma} \delta(\tau-t), \quad \forall \tau-t < 0. \quad (66)$$

Realizando a mudança de variáveis $(\rho, t) \rightarrow (\varsigma, \tau)$ em (55), multiplicando a expressão resultante por K , multiplicando (66) por c , e, finalmente, subtraindo ambos os lados das expressões resultantes, chegamos à equação diferencial

$$\varsigma \frac{\partial (cK)}{\partial \tau} = D \left[\frac{\partial}{\partial \varsigma} \left(\varsigma K \frac{\partial c}{\partial \varsigma} \right) - \frac{\partial}{\partial \varsigma} \left(\varsigma c \frac{\partial K}{\partial \varsigma} \right) \right] + \phi K \varsigma - \delta(\varsigma-\rho) \delta(\tau-t) c, \quad (67)$$

em que $\varsigma \in (R_0, R_1)$, e $\tau - t < 0$. Integrando ambos os lados da equação (67) com respeito a ς no intervalo (R_0, R_1) , e com respeito a τ no intervalo $(0, t + \varepsilon)$ para $\varepsilon > 0$ arbitrariamente pequeno, obtemos a equação

$$\int_{R_0}^{R_1} \left[(cK) \Big|_{\tau=t+\varepsilon} - (cK) \Big|_{\tau=0} \right] \varsigma d\varsigma = \int_0^{t+\varepsilon} \left[D\varsigma \left(K \frac{\partial c}{\partial \varsigma} - c \frac{\partial K}{\partial \varsigma} \right) \right] \Big|_{R_0}^{R_1} d\tau + \quad (68)$$

$$\int_0^{t+\varepsilon} \left[\int_{R_0}^{R_1} \phi K \varsigma d\varsigma \right] d\tau - \int_0^{t+\varepsilon} \left[\int_{R_0}^{R_1} \delta(\varsigma - \rho) \delta(\tau - t) c d\varsigma \right] d\tau$$

em que utilizamos as propriedades da função Delta de Dirac dadas por (62) a (64). Segue de (34) que $(cK) \Big|_{\tau=0} = \hat{c}K \Big|_{\tau=0}$ e de (61) juntamente com (65) que $(cK) \Big|_{\tau=t+\varepsilon} = 0$, pois aqui $\tau > t$ e, portanto, o tempo t para o efeito é anterior ao tempo $t + \varepsilon$ para o impulso. O primeiro integrando no lado direito da Eq. (68) é calculado das condições de contorno (56), (57) e (59), (60). Considere, por exemplo, $\varsigma = R_0$, e multiplique a condição (56) por c e a condição (59) por K . Subtraindo as expressões resultantes e assumindo que $\beta_0 \neq 0$, obtemos

$$K \frac{\partial c}{\partial \varsigma} - c \frac{\partial K}{\partial \varsigma} = \frac{1}{\beta_0} \varphi_0 K \quad \text{sobre } \varsigma = R_0. \quad (69)$$

Utilizando procedimento semelhante para $\varsigma = R_1$ e assumindo que $\beta_1 \neq 0$, obtemos também que

$$K \frac{\partial c}{\partial \varsigma} - c \frac{\partial K}{\partial \varsigma} = \frac{1}{\beta_1} \varphi_1 K \quad \text{sobre } \varsigma = R_1. \quad (70)$$

Substituindo as expressões (69) e (70) em (68), utilizando a relação de reciprocidade (65) e tomando o limite $\varepsilon \rightarrow 0$, obtemos a solução do problema não-homogêneo (55) a (57) juntamente com (34), a qual é dada por

$$c(\rho, t) = \int_{R_0}^{R_1} \hat{c}(\varsigma) K(\rho, \varsigma, t) \varsigma d\varsigma + D \int_0^t \left[\frac{R_1}{\beta_1} \varphi_1(\tau) K(\rho, R_1, t - \tau) - \right. \quad (71)$$

$$\left. \frac{R_0}{\beta_0} \varphi_0(\tau) K(\rho, R_0, t - \tau) \right] d\tau + \int_0^t \left[\int_{R_0}^{R_1} \phi(\zeta, \tau) K(\rho, \zeta, t - \tau) \zeta d\zeta \right] d\tau$$

em que lembramos da exposição acima que, por hipótese, $\beta_0 \neq 0$ e $\beta_1 \neq 0$. Se, por exemplo, $\beta_0 = 0$, substituímos $\frac{K}{\beta_0}$ em (70) por $\frac{1}{\alpha_0} \frac{\partial K}{\partial \zeta}$. Similarmente, se $\beta_1 = 0$, substituímos $\frac{K}{\beta_1}$ em (69) por $\frac{1}{\alpha_1} \frac{\partial K}{\partial \zeta}$. Em particular, obtemos a expressão (52) no caso de $\varphi_0 = \varphi_1 = \phi = 0$.

6.3. Problema Homogêneo em n Camadas

Buscamos a solução do problema de difusão dado por (25) juntamente com as condições inicial

$$c(\rho, 0) = \hat{c}(\rho), \quad \forall \rho \in (R_0, R_n), \quad (72)$$

de contorno

$$\alpha_0 c(R_0, t) + \beta_0 \frac{\partial c(R_0, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (73)$$

$$\alpha_n c(R_n, t) + \beta_n \frac{\partial c(R_n, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (74)$$

em que $\alpha_0, \alpha_n, \beta_0, \beta_n \in \mathbf{R}$, e de continuidade

$$c(R_i^-, t) = c(R_i^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (75)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_i^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_i^+, t), \quad (76)$$

em que $i = 1, 2, \dots, n-1$, e $\xi(R_i^\pm) = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \xi(R_i \pm \alpha)$ para $\alpha > 0$.

Para resolver este problema, utilizamos o procedimento descrito na Seção 6.1. Primeiro, empregamos o método da separação de variáveis para obter uma solução do problema da forma

$$c(\rho, t) = \xi(\rho)\eta(t), \quad (\text{sem soma em } i), \quad (77)$$

em que $\xi: (R_0, R_n) \rightarrow \mathbf{R}$ e $\eta: \mathbf{R}^+ \rightarrow \mathbf{R}$ são funções a determinar. Substituindo (77) em (25), obtemos

$$\frac{D}{\rho} \frac{d}{d\rho} \left(\rho \frac{d\xi}{d\rho} \right) + \kappa \xi = 0 \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad (78)$$

$$\frac{d\eta}{dt} + \kappa \eta = 0, \quad \forall t > 0, \quad (79)$$

em κ é uma constante a determinar. Substituindo agora (77) em (73) a (76), obtemos

$$\alpha_0 \xi(R_0) + \beta_0 \frac{d\xi(R_0)}{d\rho} = 0, \quad (80)$$

$$\alpha_n \xi(R_n) + \beta_n \frac{d\xi(R_n)}{d\rho} = 0, \quad (81)$$

$$\xi(R_i^+) - \xi(R_i^-) = 0, \quad (82)$$

$$\left(D \frac{\partial \xi}{\partial \rho} \right) (R_i^+) - \left(D \frac{\partial \xi}{\partial \rho} \right) (R_i^-) = 0, \quad (83)$$

respectivamente, onde $i = 1, 2, \dots, n-1$. O problema definido pela equação (78) juntamente com as condições homogêneas (80) a (83) é um problema de auto-valores para a determinação da função característica ξ e do valor característico κ correspondente. Substituindo ρ pela variável independente (43) em (78), obtemos a equação de Bessel (44), onde $\hat{\xi}(\hat{\rho}) = \xi(\rho(\hat{\rho}))$. A solução geral desta equação em cada intervalo (R_{i-1}, R_i) é dada por

$$\hat{\xi}(\hat{\rho}) = \gamma_{i1} J_0(\hat{\rho}) + \gamma_{i2} Y_0(\hat{\rho}), \quad (84)$$

em γ_{ij} , $j=1,2$, são coeficientes a determinar das condições (80) a (83) e lembramos que J_0 e Y_0 são funções de Bessel de 1ª e 2ª espécie, respectivamente, de ordem zero.

Substituindo (84) juntamente com (43) em (80) a (83), obtemos um sistema homogêneo de equações lineares para a determinação dos coeficientes γ_{ij} , $i=1,\dots,n$, $j=1,2$. Obviamente, o sistema tem solução não-trivial se o determinante da matriz dos coeficientes, denotado por $\Delta(\kappa)$, for nula. A equação algébrica $\Delta(\kappa)=0$ possui infinitas raízes simples $\kappa_l \in \mathbf{R}$, $l=1,2,\dots$, e cada raiz κ_l é um valor característico associado a uma função característica dada por

$$\xi_l(\rho) = \gamma_{il1} J_0(\hat{\kappa}_l \rho) + \gamma_{il2} Y_0(\hat{\kappa}_l \rho), \quad \rho \in (R_{i-1}, R_i), \quad (85)$$

em $\hat{\kappa}_l$ é obtido de κ_l por meio de (43) e γ_{ilk} , $k=1,2$, satisfazem um sistema homogêneo de equações para cada $l=1,2,\dots$.

Estas funções características são ortogonais com respeito a ρ no intervalo (R_0, R_n) e, portanto, satisfazem as relações

$$\int_{R_0}^{R_n} \xi_k(\rho) \xi_l(\rho) \rho d\rho = 0, \quad \forall k, l=1,2,\dots. \quad (86)$$

Substituindo κ por κ_l na equação (79) e resolvendo a equação resultante, obtemos

$$\eta_l(t) = \eta_l(0) \exp(-\kappa_l t) \quad \text{para } \kappa_l > 0, \quad (87)$$

em que $\eta_l(0)$ é obtido de forma análoga à descrita na Seção 6.1, sendo apresentada a seguir.

Observe do exposto acima que a expressão

$$c(\rho, t) = \sum_{l=1}^{\infty} \xi_l(\rho) \eta_l(t), \quad (88)$$

em que $\xi_l(\rho)$ é dado por (85) e $\eta_l(t)$ é dado por (87), é solução formal da equação (25) juntamente com as condições de contorno (73), (74) e de continuidade (75),(76).

Multiplicando ambos os lados de (88) por ξ_k , $k=1,2,\dots$, integrando no intervalo (R_0, R_n) e utilizando a propriedade (86), obtemos

$$\eta_l(t) = \int_{R_0}^{R_n} c(\rho, t) \xi_l(\rho) d\rho \bigg/ \int_{R_0}^{R_n} [\xi_l(\rho)]^2 d\rho, \quad \forall l=1,2,\dots \quad (89)$$

Portanto, segue de (89) juntamente com (72) que $\eta_j(0)$ em (87) é dado por

$$\eta_l(0) = \int_{R_0}^{R_n} \hat{c}(\rho) \xi_l(\rho) d\rho \bigg/ \int_{R_0}^{R_n} [\xi_l(\rho)]^2 d\rho, \quad \forall l=1,2,\dots \quad (90)$$

Substituindo (90) em (89) e introduzindo a expressão resultante em (88), obtemos a expressão final da solução do problema de difusão definido por (25) juntamente com (72) a (76):

$$c(\rho, t) = \int_{R_0}^{R_n} \hat{c}(\varsigma) K(\rho, \varsigma, t) d\varsigma, \quad \forall \rho \in (R_0, R_n), \quad \forall t \in \mathbf{R}, \quad (91)$$

em que

$$K(\rho, \varsigma, t - \tau) = \sum_{l=1}^{\infty} \exp(-\kappa_l(t - \tau)) \xi_l(\rho) \xi_l(\varsigma) H(t - \tau) \bigg/ \int_{R_0}^{R_n} [\xi_l(\hat{\rho})]^2 d\hat{\rho} \quad (92)$$

é a função de Green para a equação parabólica (25) e $H(t)$ é a função de Heaviside dada por (54). Observe de (91) e (54) que $c(\rho, t) = 0$ para $t < \tau$.

6.4. Problema Não-Homogêneo em n Camadas

Buscamos a solução do problema de difusão dado pela equação diferencial (25) juntamente com a condição inicial (27), as condições de contorno

$$\alpha_0 c(R_0, t) + \beta_0 \frac{\partial c(R_0, t)}{\partial \rho} = \varphi_0, \quad \forall t \geq 0, \quad (93)$$

$$\alpha_n c(R_n, t) + \beta_n \frac{\partial c(R_n, t)}{\partial \rho} = \varphi_n, \quad \forall t \geq 0, \quad (94)$$

em que $\alpha_0, \alpha_n, \beta_0, \beta_n, \varphi_0, \varphi_n \in \mathbf{R}$, e as condições de continuidade

$$c(R_i^-, t) = c(R_i^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (95)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_i^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_i^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (96)$$

Observe que as condições de contorno (93) e (94) são casos mais gerais das condições de contorno originais dadas por, respectivamente, (28) e (29). A condição (28) é obtida de (93) considerando $\alpha_0 = 0$, $\beta_0 = 1$, $\varphi_0 = 0$, e a condição (29) é obtida de (94) considerando $\alpha_n = 1$, $\beta_n = 0$, $\varphi_n = c_n$.

A solução do problema dado por (25), (27), (93), (94), (95) e (96) é dada por

$$c(\rho, t) = d(\rho, t) + \psi_0(\rho) \varphi_0 + \psi_n(\rho) \varphi_n, \quad \forall t \geq 0, \quad (97)$$

em que $d(\rho, t)$ é solução do problema homogêneo apresentado na Seção 6.3, a qual é dada por (91) e (92), sendo que no caso homogêneo, $\hat{c}(\zeta)$ em $d(\rho, t)$ é substituído por

$$\hat{c}(\zeta) = c(\rho, 0) - (\psi_0(\rho) \varphi_0 + \psi_n(\rho) \varphi_n) \quad (98)$$

$$\psi_0(\rho) = \frac{1}{\Delta} \left[\frac{\beta_n}{R_n} + \alpha_n \log \left(\frac{R_n}{\rho} \right) \right], \quad (99)$$

$$\psi_n(\rho) = -\frac{1}{\Delta} \left[\frac{\beta_0}{R_0} + \alpha_0 \log \left(\frac{R_0}{\rho} \right) \right], \quad (100)$$

com

$$\Delta = \frac{\alpha_0 \beta_n}{R_n} - \frac{\alpha_n \beta_0}{R_0} + \alpha_0 \alpha_n \log \frac{R_n}{R_0} \quad (101)$$

Observe de (25), (93) e (94) que ψ_0 é solução de um problema estacionário de transferência de massa com condição homogênea na superfície externa e com a condição de Robin (93) na superfície interna do cilindro composto. Similarmente, ψ_n é solução de um problema estacionário de transferência de massa com condição homogênea na superfície interna e com a condição de Robin (94) na superfície externa do cilindro composto.

7. Resultados

Seguindo os passos das Seções 6.1, 6.2, 6.3 e 6.4, resolvemos o problema homogêneo da difusão para duas camadas, primeiro para o caso semelhante ao de Muliana e Rjagopal, 2009 e então, realizando para dados de artéria reais. Os passos dos cálculos, assim como os resultados obtidos nesse caso, encontram-se a seguir.

7.1. Resultados para o Problema Não-Homogêneo em duas Camadas

A resolução do problema da difusão em duas camadas, para o caso homogêneo, consiste em resolver a equação (25)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad i = 1, 2, \quad \forall t > 0, \quad (102)$$

juntamente com as condições inicial

$$c(\rho, 0) = \hat{c}(\rho), \quad \forall \rho \in (R_0, R_2), \quad (103)$$

de contorno

$$\alpha_0 c(R_0, t) + \beta_0 \frac{\partial c(R_0, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (104)$$

$$\alpha_2 c(R_2, t) + \beta_2 \frac{\partial c(R_2, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (105)$$

em $\alpha_0, \alpha_2, \beta_0, \beta_2 \in \mathbf{R}$, e de continuidade

$$c(R_1^-, t) = c(R_1^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (106)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho}\right)(R_1^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho}\right)(R_1^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (107)$$

em que $\xi(R_i^\pm) = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \xi(R_i \pm \alpha)$ para $\alpha > 0$.

Para resolver este problema, primeiramente, empregamos o método da separação de variáveis para obter uma solução do problema da forma

$$c(\rho, t) = \xi(\rho) \eta(t), \quad (108)$$

em que $\xi: (R_0, R_2) \rightarrow \mathbf{R}$ e $\eta: \mathbf{R}^+ \rightarrow \mathbf{R}$ são funções a determinar. Substituindo em (102), obtemos

$$\frac{D}{\rho} \frac{d}{d\rho} \left(\rho \frac{d\xi}{d\rho} \right) + \kappa \xi = 0 \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad (109)$$

$$\frac{d\eta}{dt} + \kappa \eta = 0, \quad \forall t > 0, \quad (110)$$

onde κ é uma constante a determinar. Substituindo agora (108) em (104) a (107), obtemos

$$\alpha_0 \xi(R_0) + \beta_0 \frac{d\xi(R_0)}{d\rho} = 0, \quad (111)$$

$$\alpha_2 \xi(R_2) + \beta_2 \frac{d\xi(R_2)}{d\rho} = 0, \quad (112)$$

$$\xi(R_1^+) - \xi(R_1^-) = 0, \quad (113)$$

$$\left(D \frac{\partial \xi}{\partial \rho}\right)(R_1^+) - \left(D \frac{\partial \xi}{\partial \rho}\right)(R_1^-) = 0. \quad (114)$$

O problema definido pela equação (109) juntamente com as condições homogêneas (111) a (114) é um problema de auto-valores para a determinação da função característica ξ e do valor característico κ correspondente. Substituindo ρ pela variável independente

$$\hat{\rho} = \hat{\kappa} \rho, \quad \hat{\kappa} = \left(\frac{\kappa}{D} \right)^{1/2}, \quad \rho \in (R_0, R_1), \quad (115)$$

em (109), obtemos a equação de Bessel,

$$\hat{\rho}^2 \frac{d^2 \hat{\xi}}{d\hat{\rho}^2} + \hat{\rho} \frac{d\hat{\xi}}{d\hat{\rho}} + \hat{\rho}^2 \hat{\xi} = 0 \quad (116)$$

em que $\hat{\xi}(\hat{\rho}) = \xi(\rho(\hat{\rho}))$. A solução geral desta equação em cada intervalo (R_{i-1}, R_i) é dada por

$$\hat{\xi}(\hat{\rho}) = \gamma_{i1} J_0(\hat{\rho}) + \gamma_{i2} Y_0(\hat{\rho}), \quad (117)$$

em que γ_{ij} , $j=1,2$, são coeficientes a determinar das condições (111) a (114) e lembramos que J_0 e Y_0 são funções de Bessel de 1ª e 2ª espécie, respectivamente, de ordem zero.

Substituindo (117) juntamente com (115) em (111) a (114), obtemos um sistema homogêneo de equações lineares para a determinação dos coeficientes γ_{ij} , $i=1, \dots, n$, $j=1,2$. Em nosso caso, os coeficientes obtidos são

$$\gamma_{11} = 1, \quad (118)$$

$$\gamma_{12} = \frac{-J_1(\hat{R}_0)}{Y_1(\hat{R}_0)}, \quad (119)$$

$$\gamma_{21} = \frac{-\gamma_{22} Y_0(\hat{R}_2)}{J_0(\hat{R}_2)}, \quad (120)$$

$$\gamma_{22} = \frac{J_0(\hat{R}_1^-) Y_1(\hat{R}_0) J_0(\hat{R}_2) - J_1(\hat{R}_0) Y_0(\hat{R}_1^-) J_0(\hat{R}_2)}{-Y_0(\hat{R}_2) J_0(\hat{R}_1^+) Y_1(\hat{R}_0) + Y_0(\hat{R}_1^+) J_0(\hat{R}_2) Y_1(\hat{R}_0)}. \quad (121)$$

Sendo que, os valores dos parâmetros utilizados, todos eles adimensionalizados, são dados na tabela 1.

Tabela 1: Valores utilizados para os parâmetros.

Parâmetros	valores
R_0	1
R_1	2
R_2	3
D_1	1.0
D_2	1.5
c_0	-1

O sistema tem solução não-trivial se o determinante da matriz dos coeficientes, denotado por $\Delta(\kappa)$, for nula, ou seja,

$$\Delta(k) = \begin{vmatrix} \hat{k}(-J_1(\hat{R}_0)) & \hat{k}(-Y_1(\hat{R}_0)) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & J_0(\hat{R}_2) & Y_0(\hat{R}_2) \\ -J_0(\hat{R}_1) & -Y_0(\hat{R}_1) & J_0(\hat{R}_1) & Y_0(\hat{R}_1) \\ D1 \hat{k} J_1(\hat{R}_1) & \hat{k} D1 Y_1(\hat{R}_1) & -D2 \hat{k} J_1(\hat{R}_1) & -D2 \hat{k} Y_1(\hat{R}_1) \end{vmatrix} = 0 \quad (122)$$

A equação algébrica $\Delta(\kappa)=0$ possui infinitas raízes simples $\kappa_l \in \mathbf{R}$, $l=1,2,\dots$, e cada raiz κ_l é um valor característico associado a uma função característica dada por

$$\xi_l(\rho) = \gamma_{il1} J_0(\hat{\kappa}_l \rho) + \gamma_{il2} Y_0(\hat{\kappa}_l \rho), \quad \rho \in (R_{i-1}, R_i), \quad (123)$$

em que $\hat{\kappa}_l$ é obtido de κ_l por meio de (115) e γ_{ilk} , $k=1,2$, satisfazem um sistema homogêneo de equações para cada $l=1,2,\dots$. As raízes e as funções características obtidas em nosso caso são apresentadas abaixo.

Tabela 2: Raízes obtidas no cálculo do determinante m .

k_1	1.2560	k_9	215.1440
k_2	6.9590	k_{10}	272.2860
k_3	19.5280	k_{11}	328.2980
k_4	36.8610	k_{12}	398.0090
k_5	61.1890	k_{13}	466.2420
k_6	91.1960	k_{14}	546.6980
k_7	126.2880	k_{15}	629.0980
k_8	169.8300	k_{16}	718.5050

$$\xi_l = \gamma_{1l1} J_0 \left(\frac{\sqrt{k}}{D_1} \rho \right) + \gamma_{1l2} Y_0 \left(\frac{\sqrt{k}}{D_1} \rho \right), \text{ para a 1ª camada e} \quad (124)$$

$$\xi_l = \gamma_{2l1} J_0 \left(\frac{\sqrt{k}}{D_2} \rho \right) + \gamma_{2l2} Y_0 \left(\frac{\sqrt{k}}{D_2} \rho \right), \text{ para a 2ª camada.} \quad (125)$$

As funções características são ortogonais com respeito a ρ no intervalo (R_0, R_2) e, portanto, satisfazem as relações

$$\int_{R_0}^{R_2} \xi_k(\rho) \xi_l(\rho) \rho d\rho = 0, \quad \forall k, l = 1, 2, \dots \quad (126)$$

Substituindo κ por κ_l na equação (110) e resolvendo a equação resultante, obtemos

$$\eta_l(t) = \eta_l(0) \exp(-\kappa_l t) \quad \text{para } \kappa_l > 0, \quad (127)$$

em que $\eta_l(0)$ é obtido da forma apresentada a seguir.

Observe do exposto acima que a expressão

$$c(\rho, t) = \sum_{l=1}^{\infty} \xi_l(\rho) \eta_l(t), \quad (128)$$

em que $\xi_l(\rho)$ é dado por (123) e $\eta_l(t)$ é dado por (127), é solução formal da equação (102) juntamente com as condições de contorno (111), (112) e de continuidade (113), (114). Multiplicando ambos os lados de (128) por ξ_k , $k=1, 2, \dots$, integrando no intervalo (R_0, R_n) e utilizando a propriedade (126), obtemos

$$\eta_l(t) = \int_{R_0}^{R_2} c(\rho, t) \xi_l(\rho) d\rho \bigg/ \int_{R_0}^{R_2} [\xi_l(\rho)]^2 d\rho, \quad \forall l=1, 2, \dots \quad (129)$$

Portanto, segue de (129) juntamente com (103) que $\eta_l(0)$ em (127) é dado por

$$\eta_l(0) = \int_{R_0}^{R_2} \hat{c}(\rho) \xi_l(\rho) d\rho \bigg/ \int_{R_0}^{R_2} [\xi_l(\rho)]^2 d\rho, \quad \forall l=1, 2, \dots \quad (130)$$

Substituindo (130) em (129), e introduzindo a expressão resultante em (128), obtemos a expressão final da solução do problema de difusão definido por (102) juntamente com (103) a (107):

$$c(\rho, t) = \int_{R_0}^{R_2} \hat{c}(\varsigma) K(\rho, \varsigma, t) d\varsigma, \quad \forall \rho \in (R_0, R_2), \quad \forall t \in \mathbf{R}, \quad (131)$$

em que

$$K(\rho, \varsigma, t - \tau) = \sum_{l=1}^{\infty} \exp(-\kappa_l(t - \tau)) \xi_l(\rho) \xi_l(\varsigma) H(t - \tau) \bigg/ \int_{R_0}^{R_2} [\xi_l(\hat{\rho})]^2 d\hat{\rho} \quad (132)$$

é a função de Green para a equação parabólica (102) e $H(t)$ é a função de Heaviside dada por

$$H(t) = \begin{cases} 1, & \forall t \geq 0, \\ 0, & \forall t < 0, \end{cases} \quad (133)$$

Observe de (131) e (133) que $c(\rho, t) = 0$ para $t < \tau$. Neste estudo, ao realizar os procedimentos para a resolução do problema em questão, encontramos a solução abaixo.

$$C(\rho, t) = c_0 \sum_{l=1}^{\infty} e^{K t_l} \xi_l \left(\int_{r_0}^{r_1} \xi_{1/l} d\rho + \int_{r_1}^{r_2} \xi_{2/l} d\rho \right) / N, \quad (134)$$

em que $N = \int_{r_0}^{r_1} \xi_{1/l}^2 d\rho + \int_{r_1}^{r_2} \xi_{2/l}^2 d\rho$.

O resultado parcial obtido é mostrado na Fig. 8, um gráfico de concentração x raio com tempos crescente.

Figura 12: Gráfico concentração x raio para tempos crescentes

7.2. Resolução do Problema de Difusão para uma artéria com Duas Camadas

Para a solução da difusão de um fluido em uma artéria coronária utilizamos os dados da literatura de Pontrelli (2010) mostrados na tabela 2. Em um primeiro momento consideramos a artéria como sendo composta de duas camadas somente, a camada média e a adventícia.

Tabela 2: Parâmetros utilizados no cálculo de difusão de artérias coronárias.

	Média	Adventícia
$l_i = R_i - R_{i-1} \text{ (cm)}$	2×10^{-2}	6×10^{-2}
$D_i \text{ (cm}^2 \text{ / s)}$	6×10^{-8}	12×10^{-8}

Os dados de espessura e suas difusividades foram adimensionalizados como mostrados abaixo.

$$\bar{l}_i = \frac{l_i}{2 \times 10^{-2}} \qquad \bar{D}_i = \frac{D_i}{6 \times 10^{-8}} \qquad (135)$$

Com as mesmas condições iniciais, de contorno e de continuidade utilizadas na seção 7.1 e com os parâmetros mostrados abaixo, fez-se o estudo da artéria coronária.

$$\begin{aligned} r_0 &= 1; \quad r_1 = 2; \quad r_2 = 5; \\ C_0 &= 0; \\ t &= 1s \\ D_1 &= 1; \\ D_2 &= 2; \end{aligned} \qquad (136)$$

Utilizando então esses dados obteve-se o resultado da concentração em função dos raios.

Figura 13: Resultado da difusão em uma artéria com duas camadas.

Seguindo os passos das Secções 6.3 e 6.4, resolvemos o problema homogêneo da difusão para três camadas, primeiro para o caso semelhante ao de Muliana e Rjagopal, 2009 e então, realizando para dados de artéria reais. Os passos dos cálculos, assim como os resultados obtidos nesse caso, encontram-se abaixo.

7.3. Resultados para o Problema Não-Homogêneo em uma artéria com três Camadas

A resolução do problema da difusão em três camadas, para o caso homogêneo, consiste em resolver a equação

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad i=1,2, \quad \forall t > 0, \quad (137)$$

juntamente com as condições inicial

$$c(\rho, 0) = \hat{c}(\rho), \quad \forall \rho \in (R_0, R_3), \quad (138)$$

de contorno

$$\alpha_0 c(R_0, t) + \beta_0 \frac{\partial c(R_0, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (139)$$

$$\alpha_3 c(R_3, t) + \beta_3 \frac{\partial c(R_3, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (140)$$

em que $\alpha_0, \alpha_3, \beta_0, \beta_3 \in \mathbf{R}$, e de continuidade

$$c(R_1^-, t) = c(R_1^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (141)$$

$$c(R_2^-, t) = c(R_2^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (142)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_1^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_1^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (143)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_2^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_2^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (144)$$

em que $\xi(R_i^\pm) = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \xi(R_i \pm \alpha)$ para $\alpha > 0$.

Para resolver este problema, primeiramente, empregamos o método da separação de variáveis para obter uma solução do problema da forma

$$c(\rho, t) = \xi(\rho) \eta(t), \quad (145)$$

em que $\xi: (R_0, R_3) \rightarrow \mathbf{R}$ e $\eta: \mathbf{R}^+ \rightarrow \mathbf{R}$ são funções a determinar. Substituindo em (25), obtemos

$$\frac{D}{\rho} \frac{d}{d\rho} \left(\rho \frac{d\xi}{d\rho} \right) + \kappa \xi = 0 \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad (146)$$

$$\frac{d\eta}{dt} + \kappa \eta = 0, \quad \forall t > 0, \quad (147)$$

em que κ é uma constante a determinar. Substituindo agora (145) em (141) a (144), obtemos

$$\alpha_0 \xi(R_0) + \beta_0 \frac{d\xi(R_0)}{d\rho} = 0, \quad (148)$$

$$\alpha_3 \xi(R_3) + \beta_3 \frac{d\xi(R_3)}{d\rho} = 0, \quad (149)$$

$$\xi(R_1^+) - \xi(R_1^-) = 0, \quad (150)$$

$$\xi(R_2^+) - \xi(R_2^-) = 0, \quad (151)$$

$$\left(D \frac{\partial \xi}{\partial \rho} \right) (R_1^+) - \left(D \frac{\partial \xi}{\partial \rho} \right) (R_1^-) = 0. \quad (152)$$

$$\left(D \frac{\partial \xi}{\partial \rho} \right) (R_2^+) - \left(D \frac{\partial \xi}{\partial \rho} \right) (R_2^-) = 0. \quad (153)$$

O problema definido pela equação (146) juntamente com as condições homogêneas (148) a (153) é um problema de auto-valores para a determinação da função característica ξ e do valor característico κ correspondente. Substituindo ρ pela variável independente

$$\hat{\rho} = \hat{\kappa} \rho, \quad \hat{\kappa} = \left(\frac{\kappa}{D} \right)^{1/2}, \quad \rho \in (R_0, R_1), \quad (154)$$

em (146), obtemos a equação de Bessel,

$$\hat{\rho}^2 \frac{d^2 \hat{\xi}}{d\hat{\rho}^2} + \hat{\rho} \frac{d\hat{\xi}}{d\hat{\rho}} + \hat{\rho}^2 \hat{\xi} = 0 \quad (155)$$

em que $\hat{\xi}(\hat{\rho}) = \xi(\rho(\hat{\rho}))$. A solução geral desta equação em cada intervalo (R_{i-1}, R_i) é dada por

$$\hat{\xi}(\hat{\rho}) = \gamma_{i1} J_0(\hat{\rho}) + \gamma_{i2} Y_0(\hat{\rho}), \quad (156)$$

em que γ_{ij} , $j=1,2,3$ são coeficientes a determinar das condições (148) a (153) e lembramos que J_0 e Y_0 são funções de Bessel de 1ª e 2ª espécie, respectivamente, de ordem zero.

Substituindo (156) juntamente com (138) em (148) a (153), obtemos um sistema homogêneo de equações lineares para a determinação dos coeficientes γ_{ij} , $i=1, \dots, n$, $j=1,2,3$.

O sistema tem solução não-trivial se o determinante da matriz dos coeficientes, denotado por $\Delta(\kappa)$, for nula. Ou seja,

$$\Delta(k) = \begin{vmatrix} \hat{k}(-J_1(\hat{R}_0)) & \hat{k}(-Y_1(\hat{R}_0)) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_0(R_3) & Y_0(R_3) \\ J_0(\hat{R}_1^-) & Y_0(\hat{R}_1^-) & J_0(\hat{R}_1^+) & -Y_0(\hat{R}_1^+) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & J_0(\hat{R}_2^-) & Y_0(\hat{R}_2^-) & -J_0(\hat{R}_2^+) & -Y_0(\hat{R}_2^+) \\ -D_1 \hat{k}(J_1(\hat{R}_1^-)) & -D_1 \hat{k}(Y_1(\hat{R}_1^-)) & -D_2 \hat{k}(J_1(\hat{R}_2^+)) & -D_2 \hat{k}(Y_1(\hat{R}_2^+)) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -D_2 \hat{k}(J_1(\hat{R}_2^-)) & -D_2 \hat{k}(Y_1(\hat{R}_2^-)) & D_3 \hat{k}(J_1(\hat{R}_2^+)) & D_3 \hat{k}(Y_1(\hat{R}_2^+)) \end{vmatrix} = 0 \quad (157)$$

A equação algébrica $\Delta(\kappa)=0$ possui infinitas raízes simples $\kappa_l \in \mathbf{R}$, $l=1,2,\dots$, e cada raiz κ_l é um valor característico associado a uma função característica dada por

$$\xi_l(\rho) = \gamma_{il1} J_0(\hat{\kappa}_l \rho) + \gamma_{il2} Y_0(\hat{\kappa}_l \rho), \quad \rho \in (R_{i-1}, R_i), \quad (158)$$

em que $\hat{\kappa}_l$ é obtido de κ_l por meio de (154) e γ_{ilk} , $k=1,2$, satisfazem um sistema homogêneo de equações para cada $l=1,2,\dots$.

As funções características são ortogonais com respeito a ρ no intervalo (R_0, R_3) e, portanto, satisfazem as relações

$$\int_{R_0}^{R_3} \xi_k(\rho) \xi_l(\rho) \rho d\rho = 0, \quad \forall k, l=1,2,\dots \quad (159)$$

Substituindo κ por κ_l na equação (154) e resolvendo a equação resultante, obtemos

$$\eta_l(t) = \eta_l(0) \exp(-\kappa_l t) \quad \text{para } \kappa_l > 0, \quad (160)$$

em que $\eta_l(0)$ é obtido da forma apresentada a seguir.

Observe do exposto acima que a expressão

$$c(\rho, t) = \sum_{l=1}^{\infty} \xi_l(\rho) \eta_l(t), \quad (161)$$

em que $\xi_l(\rho)$ é dado por (158) e $\eta_l(t)$ é dado por (160), é solução formal da equação (25) juntamente com as condições de contorno (148), (149) e de continuidade (150), (151), (152) e (153). Multiplicando ambos os lados de (161) por ξ_k , $k=1,2,\dots$, integrando no intervalo (R_0, R_n) e utilizando a propriedade (159), obtemos

$$\eta_l(t) = \int_{R_0}^{R_3} c(\rho, t) \xi_l(\rho) d\rho \bigg/ \int_{R_0}^{R_3} [\xi_l(\rho)]^2 d\rho, \quad \forall l=1,2,\dots \quad (162)$$

Portanto, segue de (162) juntamente com (138) que $\eta_l(0)$ em (160) é dado por

$$\eta_l(0) = \int_{R_0}^{R_3} \hat{c}(\rho) \xi_l(\rho) d\rho \bigg/ \int_{R_0}^{R_3} [\xi_l(\rho)]^2 d\rho, \quad \forall l=1,2,\dots \quad (163)$$

Substituindo (163) em (162) e introduzindo a expressão resultante em (161), obtemos a expressão final da solução do problema de difusão definido por (25) juntamente com (148) a (153):

$$c(\rho, t) = \int_{R_0}^{R_3} \hat{c}(\varsigma) K(\rho, \varsigma, t) d\varsigma, \quad \forall \rho \in (R_0, R_3), \quad \forall t \in \mathbf{R}, \quad (164)$$

em que

$$K(\rho, \varsigma, t - \tau) = \sum_{l=1}^{\infty} \exp(-\kappa_l(t - \tau)) \xi_l(\rho) \xi_l(\varsigma) H(t - \tau) \bigg/ \int_{R_0}^{R_3} [\xi_l(\hat{\rho})]^2 d\hat{\rho}$$

é a função de Green para a equação parabólica (25) e $H(t)$ é a função de Heaviside dada por

$$H(t) = \begin{cases} 1, & \forall t \geq 0, \\ 0, & \forall t < 0, \end{cases} \quad (165)$$

Observe de (164) e (165) que $c(\rho, t) = 0$ para $t < \tau$. Neste estudo, ao realizar os procedimentos para a resolução do problema em questão, encontramos a solução abaixo.

$$C(\rho, t) = c_0 \sum_{l=1}^{\infty} e^{\kappa t_l} \xi_l \left(\int_{r_0}^{r_1} \xi_{l1} d\rho + \int_{r_1}^{r_2} \xi_{2l1} d\rho + \int_{r_2}^{r_3} \xi_{3l1} d\rho \right) / N, \quad (166)$$

$$\text{em que } N = \int_{r_0}^{r_1} \xi_{11}^2 d\rho + \int_{r_1}^{r_2} \xi_{21}^2 d\rho + \int_{r_2}^{r_3} \xi_{31}^2 d\rho.$$

Para a solução da difusão de um fluido em uma artéria coronária utilizamos os dados da literatura de Pontrelli e Di Monte (2010) mostrados na tabela 5. Aqui consideramos a artéria como sendo composta por três camadas, íntima, média e a adventícia.

Tabela 3: Dados utilizados para a obtenção da difusão em uma artéria de três camadas.

	Íntima	Média	Adventícia
$l_i = R_i - R_{i-1} \text{ (cm)}$	1.4×10^{-3}	20×10^{-3}	60×10^{-3}
$D_i \text{ (cm}^2 \text{ / s)}$	4.23×10^{-8}	7.7×10^{-8}	12×10^{-8}

Os dados de espessura e suas difusividades foram adimensionalizados como mostradas abaixo.

$$\bar{l}_i = \frac{l_i}{1.4 \times 10^{-3}} \quad \bar{D}_i = \frac{D_i}{4.23 \times 10^{-8}} \quad (167)$$

Com as mesmas condições iniciais, de contorno e de continuidade utilizadas na seção 7.2 e com os parâmetros mostrados abaixo, fez-se o estudo da artéria coronária.

$$\begin{aligned}
 r_0 &= 1; \quad r_1 = 1.023; \quad r_2 = 1.353 \quad r_3 = 2.353; \\
 C_0 &= 0; \\
 t &= 0,1s \\
 D_1 &= 1; \\
 D_2 &= 1.82; \\
 D_3 &= 2.84;
 \end{aligned}
 \tag{168}$$

Utilizando então esses dados obteve-se o resultado da concentração em função dos raios.

Figura 14: Concentração versus raio para artéria com três camadas.

Observamos o comportamento da difusão nas três camadas da artéria. Percebemos claramente a diferença na difusividade entre elas, sendo que ocorre uma mudança na concentração de modo muito maior na camada adventícia que possui um coeficiente maior.

7.4. Resolução do Problema de Difusão para uma artéria com Stent Coronário

Modelos matemáticos de stents são importantes para entender os fatores que influenciam o transporte do fármaco pelo stent e pelas camadas da artéria. Nos últimos anos surgiram vários modelos que envolvem essa situação. Aqui, nesse trabalho começaremos nosso estudo considerando um stent farmacológico acoplado em uma artéria composta por uma única camada homogênea, sendo essa uma mistura de todas as camadas que constituem a artéria. Esse método é um tanto quanto simplificado, contudo ele nos permite ter uma boa ideia do comportamento do remédio no interior do vaso. Os dados aqui utilizados ao mostrados na tabela 6 e foram retirados do artigo de Pontrelli e De Monte (2007). Contudo, esse estudo considera não somente uma camada homogênea, mas como também duas camadas, sendo, portanto um modelo mais realístico. Nesse estudo, também tratamos o problema com geometria cilíndrica, diferente do texto base que apresenta um estudo unidimensional. Os modelos matemáticos que trazem o estudo da dinâmica da concentração e do fluxo são de interesse na área clínica e biomédica e vem sendo utilizada para otimizar a tecnologia e o sistema de entrega dos fármacos no stent farmacológico.

Inicialmente , tratamos do problema da difusão em duas camadas . Esse caso consiste em resolver a equação

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad i = 1, 2, \quad \forall t > 0, \quad (169)$$

juntamente com as condições iniciais

$$c(\rho, 0) = 1 \quad \text{em} \quad \forall \rho \in (R_0, R_1) \quad , \quad (170)$$

$$c(\rho, 0) = 0 \quad \text{em} \quad \forall \rho \in (R_1, R_2) \quad . \quad (171)$$

de contorno

$$\alpha_0 c(R_0, t) + \beta_0 \frac{\partial c(R_0, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (172)$$

$$\alpha_2 c(R_2, t) + \beta_2 \frac{\partial c(R_2, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (173)$$

onde $\alpha_0, \alpha_2, \beta_0, \beta_2 \in \mathbf{R}$, e de continuidade

$$c(R_1^-, t) = c(R_1^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (174)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_1^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_1^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (175)$$

em que $\xi(R_i^\pm) = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \xi(R_i \pm \alpha)$ para $\alpha > 0$.

Utilizando o mesmo método de resolução usado no caso da seção 7.3, juntamente com os parâmetros abaixo, resolvemos o caso apresentado aqui.

Tabela 4: Dados utilizados para o estudo da difusão de um fármaco, na artéria coronária.

	Stent	Artéria
$l_i = R_i - R_{i-1} \text{ (cm)}$	5×10^{-4}	10^{-2}
$D_i \text{ (cm}^2 \text{ / s)}$	10^{-10}	7×10^{-8}

Os dados de espessura e suas difusividades foram adimensionalizados como mostradas abaixo.

$$\bar{l}_i = \frac{l_i}{5 \times 10^{-4}} \quad \bar{D}_i = \frac{D_i}{10^{-10}} \quad (176)$$

Com as mesmas condições iniciais, de contorno e de continuidade utilizadas na seção 7.2 e com os parâmetros mostrados abaixo, fez-se o estudo da artéria coronária.

$$\begin{aligned}
 r_0 &= 1; \quad r_1 = 1.05; \quad r_2 = 2.05 \\
 C_0 &= 1; \quad \forall \rho \in (R_0, R_1) \\
 C_0 &= 0; \quad \forall \rho \in (R_1, R_2) \\
 t &= 0.01s \\
 D_1 &= 1.4 \times 10^{-3} \\
 D_2 &= 1
 \end{aligned}
 \tag{177}$$

Utilizando então esses dados obteve-se o resultado da concentração em função dos raios.

Figura 15: Resultado para difusão do fármaco no stent.

Figura 16: Resultado para a difusão do fármaco na artéria.

7.5. Resolução do Problema de Difusão para uma artéria com Stent Coronário II

Realizou-se também o estudo de um stent farmacológico acoplado em uma artéria composta por duas camadas homogêneas, sendo essas camadas uma mistura das camadas íntima/média e adventícia. Os dados aqui utilizados ao mostrados na tabela 7 e foram retirados do artigo de Pontrelli e De Monte (2010).

A resolução do problema da difusão nesse caso consiste em resolver a equação

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) \quad \text{em } (R_{i-1}, R_i), \quad i = 1, 2, \quad \forall t > 0, \quad (178)$$

juntamente com as condições iniciais

$$c(\rho, 0) = 1 \quad \text{em} \quad \forall \rho \in (R_0, R_1) \quad \text{e} \quad (179)$$

$$c(\rho, 0) = 0 \quad \text{em} \quad \forall \rho \in (R_1, R_3) . \quad (180)$$

de contorno

$$\alpha_0 c(R_0, t) + \beta_0 \frac{\partial c(R_0, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (181)$$

$$\alpha_3 c(R_3, t) + \beta_3 \frac{\partial c(R_3, t)}{\partial \rho} = 0, \quad \forall t \geq 0, \quad (182)$$

em que $\alpha_0, \alpha_3, \beta_0, \beta_3 \in \mathbf{R}$, e de continuidade

$$c(R_1^-, t) = c(R_1^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (183)$$

$$c(R_2^-, t) = c(R_2^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (184)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_1^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_1^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (185)$$

$$\left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_2^-, t) = \left(D \frac{\partial c}{\partial \rho} \right) (R_2^+, t), \quad \forall t \geq 0, \quad (186)$$

em que $\xi(R_i^\pm) = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \xi(R_i \pm \alpha)$ para $\alpha > 0$.

Utilizando o mesmo método de resolução usado no caso da seção 7.2, juntamente com os parâmetros abaixo, resolvemos o caso apresentado aqui.

Tabela 5: Dados utilizados para estudo da difusão do fármaco.

	Stent	Íntima/Média	Adventícia
$l_i = R_i - R_{i-1} \text{ (cm)}$	5×10^{-4}	2×10^{-2}	6×10^{-2}
$D_i \text{ (cm}^2 / \text{s)}$	10^{-10}	7.7×10^{-8}	12×10^{-8}

Os dados de espessura e suas difusividades foram adimensionalizados como mostradas abaixo.

$$\bar{l}_i = \frac{l_i}{5 \times 10^{-4}} \qquad \bar{D}_i = \frac{D_i}{10^{-10}} \qquad (187)$$

Com as mesmas condições iniciais, de contorno e de continuidade utilizadas na seção 7.2 e com os parâmetros mostrados abaixo, fez-se o estudo da artéria coronária.

$$\begin{aligned} r_0 &= 1; \quad r_1 = 1.0083; \quad r_2 = 1.3383; \quad r_3 = 2.3383 \\ C_0 &= 1; \quad \forall \rho \in (R_0, R_1) \\ C_0 &= 0; \quad \forall \rho \in (R_1, R_3) \\ t &= 0.01s \\ D_1 &= 8.3 \times 10^{-4} \\ D_2 &= 0.64 \\ D_3 &= 1 \end{aligned} \qquad (188)$$

Utilizando então esses dados obteve-se o resultado da concentração em função dos raios.

Figura 17: Concentração do fármaco versus raio para stent coronário.

Figura 18: Concentração versus raio na primeira camada de uma artéria coronária.

Figura 19: Concentração versus raio da camada adventícia.

8. Conclusão

A artéria coronária é de extrema importância para o bom funcionamento do coração e, conseqüentemente, de toda a fisiologia do organismo de um indivíduo. O sistema circulatório depende da eficácia dessa artéria. O estudo dessa artéria é, portanto, necessário para a melhor compreensão das conseqüências das patologias que as acomete.

Neste trabalho, primeiramente, revisamos o estudo de Muliana e Rajagopal (2009) para cilindros ocos e concêntricos. Esse texto serviu de base para os demais cálculos realizados. A Figura 12 mostra resultados obtidos para uma simulação do caso de Muliana e Rajagopal (2009). O resultado obtido na simulação desse problema, se mostrou próximo aos resultados obtidos pelos autores. Esse estudo nos possibilitou ampliar nosso trabalho, utilizando essa teoria para os casos de difusão em artérias com e sem stents.

Para o estudo da difusão de um fluido em uma artéria coronária, retirou-se os dados de espessura e difusividade do texto de Pontrelli e De Monte (2010). Podemos ver na Figura 13 o comportamento de um fluido em uma artéria com duas camadas, sendo a primeira uma combinação das camadas íntima / média e a segunda, a adventícia. O resultado está dentro do esperado, sendo que a difusão é bem mais discreta na camada mais interna do vaso devido ao valor mais baixo de difusividade.

Na Figura 14 temos o resultado da difusão de uma artéria com três camadas. Notamos que o comportamento é semelhante ao de duas camadas, sendo que nesse caso, a camada íntima apresenta uma difusão muito discreta, devido à sua menor difusividade. Notamos também que todas as condições de contorno, iniciais e de continuidade, foram satisfeitas.

As figuras 15 e 16 mostram o resultado para o estudo de uma artéria de uma única camada com a presença de um stent farmacológico. Figura 15 mostra o comportamento do remédio difundindo-se no stent. Nota-se que o fármaco apresenta uma difusão acentuada próximo da fronteira com a artéria. Nota-se também que a difusão no vaso é muito mais acelerada, sendo levada a zero logo nos primeiros centímetros da camada. Esse resultado está muito próximo do conseguido por Pontrelli e De Monte (2007). Apesar dos autores usarem a difusão e a convecção para estudar o fármaco, as diferenças nos resultados são pouco

perceptíveis. Esse comportamento é esperado pelos próprios autores que consideram nesse caso a influência da convecção muito discreta.

Figuras 17, 18 e 19 tratam de um estudo de difusão de um fármaco em uma artéria com duas camadas. Figura 17 mostra o comportamento do fármaco no stent. Já as figuras 18 e 19 mostram a difusão na artéria em questão. Notamos que as condições de contorno são obedecidas. Este resultado serve como base para futuros estudos do comportamento de cada camada das artérias quando sob a ação de um medicamento controlador de reestenose. Trata-se então de um estudo com grande potencial médico e matemático.

9. Referências¹

AGUIAR, A.R.; FOSDICK, R.L.; SÁNCHEZ, A.G. A study of penalty formulations used in the numerical approximation of a radially symmetric elasticity problem. **Journal of Mechanics of Materials and Structures**, v. 3, n. 8, p. 1403-1427, 2008.

ALEXANDER, R.W. et al. **Hurst's the Heart, Arteries and Veins**. 8nd ed. Mscgraw-hill Nook, 1998.

BARBISAN, L.F. **Sistema Circulatório**. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/departamentos/Morfologia/material_didatico/Prof_Luis_Fernando/P2HISTO/Aula_Sistema_Circulatorio.ppt>, Acesso em 10 ago 2010.

BOSTON SCIENTIFIC. **How Stents Are Used to Treat Coronary Artery Disease**. Disponível em: < [http:// www. bostonscientific.com](http://www.bostonscientific.com) > Acesso em: 01 fev 2012.

BUGLIARELLO, G.; SEVILLA, J. Velocity Distribution and other Characteristics of Steady and Pulsatile Blood Flow in Fine Glass Tubes. **Biorheology**, p. 85-107.

CARSLAW, H.S.; JAEGGER, J.C. **Conduction of Heat in Solids**. 2nd ed., Oxford: Oxford University Press, 1959.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. **Patologia Estrutural e Funcional**. 4nd ed. Guanabara Koogan, 1994.

CRANK, J. **The Mathematics of Diffusion**. 2nd ed., Oxford University press, 1975.

GOMES, O.M. **Fisiologia Cardiovascular Aplicada**. EDICOR, 2005.

GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 6nd ed., Interamericana, 1984.

HISTOLOGIA. **Tecido Conjuntivo**. Disponível em: < <http://1e1histologia.wordpress.com>>. Acesso em: 15 ago. 2010.

HURST, J.W.; JR.H.J.W. **Self Assessment and Review of the Heart**. 1978

INCE, E.L. **Ordinary Differential Equations**. Dover Publications, Inc., 1956.

JOSHI, P.; PATHAK, A; JOSHI, B.K. Two-Layered Model of Blood Flow through Composite Stenosed Artery. **Applications and Applied Mathematics: An International Journal**, v.4, n.2, p.343-354, 2009.

JUNQUEIRA, L. C. ; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p 2004-2020, 2008.

MANUAL MERK. **Distúrbios do Coração e dos Vasos Sanguíneos**. Disponível em: < <http://www.msd-brazil.com>>. Acesso em: 15 ago. 2010.

1 De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas.NBR 6023.

MISODOR. **Anatomia e fisiologia do coração.** Disponível em : <http://www.misodor.com/CORACAO.php>>. Acesso em: 10 de ago. 2010.

MULIANA, A.; RAJAGOPAL, K. R. Degradation of an Elastic Composite Cylinder due to the Diffusion of a Fluid. **Journal of Composite Materials**, v. 43, p.1225-1249, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE. **The Impact of Chronic Disease in Brazil.** Disponível em: < [http:// www.who.int/](http://www.who.int/)>, Acesso em: 15 ago. 2010

ÖZISIK, M.N. **Heat Conduction.** USA: John Wiley & Sons, Inc., 1980.

PONTRELLI, G.; DE MONTE. Mass diffusion through two-layer porous media: an application to the drug-eluting stent. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, p. 3658 – 3669, 2007

PONTRELLI, G.; DE MONTE, F. A multi-layer porous wall model for coronary drug-eluting stents, **International Journal of Heat and Mass Transfer**, 2010.

ROACH, G.F. **Green's Functions.** 2 nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1982.

SOARES, J.F.S. **Constitutive Modeling for Biodegradable Polymers For Application in Endovascular Stents.** Texas: Texas A&M University, 2008.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. **Tratado de Enfermagem Médico Cirúrgica.** 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 680-902 , 2005.

UNIVERSITY OF MARYLAND MEDICAL CENTER. **Cirurgia de lãs válvulas cardíacas.** Disponível em: < <http://www.umm.edu>> Acesso em: 01 jun 2012.

WEINBERGER, H.F. **A First Course in Partial Differential Equations with Complex Variables and Transform Methods (Dover Books on Mathematics).** Dover Publications, 1995.

WEITSMAN, Y. Stress Assisted Diffusion in Elastic and Viscoelastic Materials. **J. Mech. Phys. Solids**, v. 35, p. 73-93, 1987.

ZWEIFACH. **Factors Regulating Blood Pressure.** New York. Foundation, 1950.