Marcelo Mecchi Morales

**Modelagem Matemática da Fluidodinâmica
Não-Newtoniana e Bifásica Simplificada da Hemólise
Induzida Mecanicamente em Sistemas de Bombeamento
Centrífugo de Sangue**

Tese apresentada ao Instituto
Dante Pazzanese de Cardiologia,
entidade associada à Universidade
de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia
e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Professor Dr. Eng.
Aron José Pazin de Andrade

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca do IDPC.

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Morales, Marcelo Mecchi

Modelagem matemática da fluidodinâmica não-newtoniana e bifásica simplificada da hemólise induzida mecanicamente em sistemas de bombeamento centrífugo de sangue / Marcelo Mecchi Morales. – São Paulo, 2017. 114 páginas.

Tese (Doutorado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Eng. Aron José Pazin de Andrade

Descritores: 1. Hemólise. 2. Coração Auxiliar. 3. Bombas Centrífugas. 4. Computação Matemática. 5. Análise Numérica Assistida por Computador. 6. Simulação por Computador. 7. Mecânica de Fluidos.

USP/IDPC/Biblioteca/077/17

À maravilhosa Andréa Zotovici.

Agradecimentos

Ao Dr. Aron José Pazin de Andrade pela orientação e confiança.

Aos Professores Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, Dr. Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, Dr. Denys Emilio Campion Nicolosi, Dr. Dikran Armaganijan, Dr. José de Ribamar Costa Júnior, Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, Dr. José Francisco Biscegli, Dr. Júlio César Rodrigues Pereira (*in memorian*), Dr. Nagib Haddad, Dr. Michel Batlouni, pelas preciosas aulas.

Aos Professores Dr. Daniel Formariz Legendre, Dr. Eduardo Guy Perpétuo Bock e Dr. Luiz Carlos Bento de Souza, que auxiliaram muito no enriquecimento da minha tese.

Aos colegas do Centro de Engenharia em Assistência Circulatória: Dr. Bruno Utiyama da Silva, Ms. Evandro Drigo da Silva, Dr. Jeison Willian Gomes da Fonseca, Dra. Juliana Leme, Pêrsio Anibal, Rosa Corrêa Leoncio de Sá, Dr. Tarcisio Fernandes Leão, pela amizade e pelo apoio.

Às Sras. Janeide Alves, Mabília Godinho Graça, Valquíria Dias, da Secretaria de Pós-Graduação, pela assistência e pela atenção.

À Sra. Anna Simene de Souza Leite, bibliotecário chefe do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo auxílio na catalogação da tese.

Eu quase que nada sei.
Mas desconfio de muita coisa.
O senhor concedendo, eu digo:
para pensar longe, sou cão mestre -
o senhor solte em minha frente uma idéia ligeira,
e eu rastreio essa por fundo de todos os matos, amém!

Guimarães Rosa, pela boca de seu personagem Riobaldo
in Grande Sertão: Veredas. 19a. edição. 9a. impressão.
Rio de Janeiro, Editora Nova Fronteira, 2001, p.31.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborada por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação (SBD/FMUSP); 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e símbolos	9
Lista de tabelas	13
Lista de figuras	15
Resumo	16
Summary	17
1 Introdução	18
1.1 Coração artificial	19
1.2 Suporte circulatório mecânico	20
1.3 O problema da hemólise	23
1.4 Os modelos matemáticos para a hemólise	26
1.5 Índice de hemólise	32
1.5.1 Índice tradicional de hemólise	32
1.5.2 Índice normalizado de hemólise	32
1.5.3 Índice modificado de hemólise	33
1.6 Modelagem matemática e simulação computacional	33
1.7 Racional	37
2 Objetivos	40
3 Modelagem matemática	41
3.1 Notação indicial	42

3.2	Dinâmica do escoamento	44
3.3	Dinâmica da fase globular	48
3.3.1	Distribuição estatística da fase globular	50
3.3.2	Dinâmica simplificada da fase globular	53
4	Materiais e métodos	57
4.1	Teste do modelo de hemólise	57
4.2	Geometria virtual adotada	58
4.3	Métodos numéricos	60
4.3.1	Discretização espacial	60
4.3.2	Integração espacial	64
4.3.3	Integração temporal	66
4.3.4	Modelo não-newtoniano para o sangue	67
4.3.5	Modelagem de turbulência	68
4.3.6	Cálculo acoplado da hemólise	68
4.3.7	Solução de estado estacionário	69
5	Resultados	70
5.1	Resultados do modelo de hemólise	70
5.2	Resultados da simulação computacional do modelo de bomba adotado	72
6	Discussão	76
6.1	Modelo de hemólise	76
6.2	Simulação computacional do modelo de bomba adotado	80
6.3	Considerações finais	84
7	Conclusões	87
	Referências	88

Lista de abreviaturas e símbolos

A	área da seção transversal
C	constante de ajuste
C_r	pesos ótimos, para $r = 1,2,3$
D	fator de distorção instantâneo da hemácia
G_j	número de partículas do tipo j por unidade de volume por unidade de diâmetro
Hb	quantidade total de hemoglobina no sangue
Ht	hematócrito
IH	índice de hemólise
IS_r	indicador de oscilação, para $r = 1,2,3$
K	energia cinética
K_T	energia cinética turbulenta
M	quantidade de tipos diferentes de partículas
MIH	índice modificado de hemólise
NIH	índice normalizado de hemólise
Pa	Pascal (N/m^2)
Q	vazão

V	volume
Y_T	termo de dissipação de K_T
Y_ω	termo de dissipação de ω
Z	distância adimensional
Δ	operador de variação
Γ	função gama
Λ	constante de ajuste
Π_{ik}	tensor de fluxo de quantidade de movimento
Υ	constante de ajuste
α	constante de ajuste
α_r	constante de ajuste dos pesos
β	constante de ajuste
χ_j	variável <i>chi</i>
δ_{ik}	tensor unitário
$\dot{\gamma}$	taxa de cisalhamento
$\dot{a}_j$	taxa de variação temporal do diâmetro a da partícula do tipo j
ϵ	número real de magnitude pequena
η	viscosidade dinâmica
$\hat{f}^\pm$	fluxo calculado nas interfaces entre volumes
∞	infinito
λ	tempo de relaxação
ν	viscosidade cinemática

ν_T	viscosidade turbulenta
ω_r	pesos não-lineares, para $r = 1,2,3$
∂	operador de derivada parcial
ψ	variável de transformação
ρ	massa específica
σ_{ik}	tensor de tensões
τ	magnitude da tensão de cisalhamento
τ_h	magnitude limiar da tensão de cisalhamento para hemólise
ξ	variável de transformação
ζ	variável de transformação
a	diâmetro hidráulico da partícula
ds_k	elemento da superfície na direção k
f_j	função de densidade probabilística da partícula do tipo j
f_{Hb}	quantidade de hemoglobina livre no sangue
i, j, k	índices
kg	quilograma
m	metro
n	número de partículas por unidade de volume
n_k	normal na direção k
p	pressão estática
s	segundo
t	coordenada temporal

t_h	tempo de exposição limiar para hemólise
u_i	velocidade na direção da coordenada i-ésima
v_i	velocidade na direção da coordenada i-ésima
x, y, z	coordenadas espaciais cartesianas
x_i	coordenada espacial na direção i-ésima

Lista de tabelas

1.1	Valores experimentais limiares de tensão de cisalhamento e ordem de magnitude dos tempos de exposição correspondentes para danos nas hemácias	25
1.2	Principais modelos baseados em lei de potências	28

Lista de figuras

1.1	Representação esquemática das tensões em um elemento de volume tridimensional.	29
4.1	Modelo geométrico da bomba	61
4.2	Desenhos da bomba, com as dimensões principais	62
4.3	Desenhos do rotor com dimensões	63
5.1	Fluxo numérico relativo de partículas em função da distância adimensional.	71
5.2	Índice de hemólise <i>versus</i> tempo de exposição (s) e tensão de cisalhamento (Pa), obtido com um parâmetro de escala igual a 6,0 e $(T + 1)/S = 0,83$	71
5.3	Visão da malha computacional gerada na região da bomba.	72
5.4	Campo de velocidades no quadrante com difusor da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM.	73
5.5	Perfil de velocidades na posição radial indicada pela seta branca no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM.	74
5.6	Perfil de velocidades na seção transversal do difusor na saída da bomba, na posição indicada pela seta branca no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba. As condições de vazão e rotação são iguais a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM, respectivamente.	74
5.7	Índice de hemólise no quadrante com difusor da bomba. As condições de vazão e rotação são iguais a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM, respectivamente.	75

6.1	Percentual de hemólise em função do tempo de exposição. Gráfico extraído de (Meziti et al., 2017).	77
6.2	Gráfico original (Giersiepen et al., 1990) com a superfície obtida a partir do modelo dado pela equação (1.2).	79
6.3	Campo de velocidades no quadrante com difusor da bomba. Dados experimentais obtidos com a técnica de velocimetria por imagem de partículas. Figura extraída de (Malinauskas et al., 2017).	81
6.4	Perfil de velocidades na posição radial indicada pela seta no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM. Dados experimentais obtidos com a técnica de velocimetria por imagem de partículas. Gráfico extraído de (Malinauskas et al., 2017).	82
6.5	Perfil de velocidades na seção transversal do difusor na saída da bomba, na posição indicada pela seta no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba. As condições de vazão e rotação são iguais a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM, respectivamente. Dados experimentais obtidos com a técnica de velocimetria por imagem de partículas. Gráfico extraído de (Malinauskas et al., 2017).	82
6.6	Comparação entre diferentes perfis de velocidades na posição radial indicada pela seta no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM. Gráfico extraído de (Malinauskas et al., 2017).	83
6.7	Comparação entre diferentes perfis de velocidades na seção transversal do difusor na saída da bomba, na posição indicada pela seta no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba. As condições de vazão e rotação são iguais a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM, respectivamente. Gráfico extraído de (Malinauskas et al., 2017).	84

Resumo

Morales, Marcelo Mecchi. *Modelagem Matemática da Fluidodinâmica Não-Newtoniana e Bifásica Simplificada da Hemólise Induzida Mecanicamente em Sistemas de Bombeamento Centrífugo de Sangue* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2017.

A hemólise induzida mecanicamente em sistemas de bombeamento centrífugo é um processo complexo para o qual ainda se almeja um modelo matemático que possa auxiliar eficazmente o desenvolvimento e otimização destes dispositivos médicos. Este trabalho propõe um equacionamento matemático do escoamento do fluido sanguíneo no interior de bombas centrífugas, levando-se em consideração as variações do campo de tensões através de uma abordagem reológica não-newtoniana. A destruição da fase globular é modelada matematicamente por uma distribuição estatística. Tal modelo bifásico simplificado é utilizado em simulações numéricas de experimentos virtuais propostos e padronizados pela comunidade científica internacional especializada. A validação do modelo é realizada através de comparação com resultados referenciais. Os resultados obtidos demonstram uma nova possibilidade de solução numérico-computacional para o problema da hemólise por trauma mecânico.

Descritores: Hemólise; Coração Auxiliar; Bombas Centrífugas; Computação Matemática; Análise Numérica Assistida por Computador, Simulação por Computador; Mecânica de Fluidos.

Summary

Morales, Marcelo Mecchi. *Simplified two-phase description for the non-Newtonian flow induced hemolysis in centrifugal blood systems* [Thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2017.

Mechanically induced hemolysis in centrifugal pumping systems is a complex process for which a mathematical model is still desired. It can effectively aid the development and optimization of these medical devices. This work proposes a mathematical modeling for the blood flow into centrifugal pumps, taking into account the variations of the stress field through a non-Newtonian rheological approach. The destruction of the globular phase is mathematically modeled by a statistical distribution. Such a simplified two-phase model is used in numerical simulations of virtual experiments proposed and standardized by the international scientific community. The validation of the model is performed through comparison with reference results. The results obtained show a new mathematical solution for the problem of hemolysis induced by mechanical trauma.

Keywords: Hemolysis; Heart-Assist Devices; Centrifugal Pumps; Mathematical Computing; Numerical Analysis, Computer-Assisted; Computer Simulation; Flow Mechanics.

Capítulo 1

Introdução

Em um de seus contos literários, originalmente intitulado *The Man That Was Used Up* (Poe, 2012), o escritor norte-americano Edgar Allan Poe (1809-1849) descreve um herói de guerra que, após demonstrar sua bravura em sangrentas e dilacerantes batalhas, seguiu sua existência como um *ensamblaje* de próteses. Essa publicação, datada de 1839 (Quinn, 1997), já apresentava artisticamente a idéia da mistura homem-máquina. A bem da verdade, há registros de elucubração dessa idéia desde o século XV (Dini et al., 2013), mas a necessidade real por dispositivos artificiais para substituição ou assistência de órgãos humanos pode ser constatada em trabalhos realizados no século XVII (Lim, 2006).

Dando um salto para as recentes décadas de nossa história, constata-se o advento da exploração espacial propulsionando as fronteiras da imaginação e do conhecimento humano e especialmente a medicina e a engenharia. Nesse ímpeto, o termo *cyborg* foi proposto para definir sistemas vitais complexos organizados com extensões exógenas funcionais integradas homeostática e inconscientemente (Clynes e Kline, 1960).

Na ficção, surge a versão astronáutica do herói biônico de Poe na figura do coronel Steve Austin (Caidin, 1972). No mundo real, à mesma época, Kantrowitz relata (Kantrowitz et al., 1972) sobre o tratamento de uma insuficiência cardíaca avançada em um homem com 63 anos de idade, que é tido como primeiro paciente a usar, em casa, um coração artificial parcial (dispositivo de assistência circulatória, para auxílio do coração doente) como terapia de destino (Bartlett e McKellar,

2004).

Atualmente, além das diversas possibilidades de utilização de tecnologia de impressão tridimensional (Gospo et al., 2014), (Radenkovic et al., 2015), (Yoo, 2015), também são realizados trabalhos de pesquisa e desenvolvimento de órgãos artificiais em circuitos micrométricos, também chamados *micro-chips* (Bhatia e Ingber, 2014), (Esch et al., 2015).

1.1 Coração artificial

Conforme a Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2017), as doenças cardíacas continuam a ser a principal causa de morte no mundo, respondendo por quase um terço dos óbitos no planeta. Nos Estados Unidos da América, em todos os anos desde o início do século XX até hoje, exceto 1918¹, as doenças cardíacas tem sido a principal causa de óbitos (Ford et al., 2007), (Jones et al., 2012), (Murphy et al., 2015). Segundo as estatísticas recentes, nesse mesmo país, em 2010, haviam ocorrido cerca de 279 mil óbitos dentre 5,1 milhões de pacientes com insuficiência cardíaca (Go et al., 2013); em 2011, os óbitos chegaram a cerca de 284 mil dentre 5,7 milhões de pacientes com insuficiência cardíaca (Mozaffarian et al., 2015).

A insuficiência cardíaca consiste na incapacidade do coração em manter o fluxo sanguíneo em nível suficiente para atender às demandas metabólicas (Mann et al., 2015); é uma das principais consequências das doenças cardíacas e sua ocorrência vêm aumentando em todo o mundo (Schocken et al., 2008), (McMurray et al., 2012a), (Ambrosy et al., 2014).

A necessidade de uma substituição mecânica prática para o coração humano doente tem motivado médicos e engenheiros há quase oitenta anos (Glyantsev et al., 2015). A aparente simplicidade do coração humano associada às necessidades clínicas não satisfeitas decorrentes da insuficiência cardíaca avançada atraíram um grupo diversificado de inovadores, incluindo Charles Lindbergh, Paul Winchell, Alexis Carrel, Domingo Liotta, Michael DeBakey, Denton Cooley, Willem Kolff, e Robert Jarvik.

¹Em 1918 ocorreu a conhecida "Gripe Espanhola", uma pandemia do vírus *Influenza A* (Taubenberger e Morens, 2006).

A maioria dos esforços se concentraram na criação de corações artificiais totais com saída pulsátil, composto por duas bombas de deslocamento positivo, cada uma com válvulas de entrada e de saída unidirecionais, que pudessem servir como solução provisória para o paciente até a consecução do transplante de um coração humano saudável. Diversos projetos de corações artificiais totais com mecanismos de atuação independentes foram concebidos, mas todos com aplicação limitada pelo tamanho grande e pela durabilidade relativamente baixa. Alguns projetos tiveram um bom desempenho nos estudos realizados através de experimentos *in vivo* utilizando animais e até mesmo em pequenos estudos clínicos em fase piloto (Cohn et al., 2015).

No Brasil, os primeiros estudos e desenvolvimentos de um coração artificial foram iniciados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (Andrade, 1987), (Andrade, 1998), (Andrade et al., 1999).

No mundo, o único coração artificial total com aprovação pelas agências reguladoras de saúde norte-americana e européia e que tem sido implantado com alguma frequência (Torregrossa et al., 2014), (Petukhov et al., 2015), (Thangam et al., 2015), emprega um mecanismo pneumático de acionamento externo, ligado ao dispositivo através de um par de mangueiras de ar transcutâneas; este dispositivo é utilizado quase que exclusivamente como uma ponte para o transplante, mas segundo o próprio fabricante (Slepian, 2011) apresenta um grande potencial para ser empregado em tratamentos de longo prazo (terapia de destino).

As pesquisas voltadas para o desenvolvimento e o aperfeiçoamento da tecnologia de corações artificiais totais continuam em busca de uma versão totalmente implantável e adequada para terapia de destino, e há também grande interesse no avanço da tecnologia de bombas de sangue rotativas de fluxo contínuo (Cohn et al., 2015).

1.2 Suporte circulatório mecânico

O transplante cardíaco é um tratamento eficaz, mas a disponibilidade limitada de órgãos de doadores acaba resultando em um efeito epidemiológico modesto. Nos EUA, foram realizados 2.035 transplantes de coração em 2012 (Colvin-Adams et al., 2014), e 2.143 em 2013 (Colvin-Adams et al., 2015), ou seja, uma fração

muito pequena dos pacientes foram beneficiados. Além disso, como o tempo para a aquisição de um órgão doado compatível pode não ser curto, o paciente que será beneficiado pode precisar de suporte hemodinâmico temporário.

É nesse contexto que emergiu o conceito de suporte circulatório mecânico para resolver a lacuna de tratamento para um paciente com circulação sanguínea deficiente. Devido à necessidade de suporte circulatório em pacientes com estágio final de insuficiência cardíaca, uma grande variedade de dispositivos para suporte circulatório mecânico tem sido desenvolvida ao longo das últimas décadas (Kozik e Plunkett, 2011), desde os desenvolvimentos do Dr. DeBakey e do Dr. Liotta, que realizaram o primeiro implante bem sucedido de um suporte circulatório mecânico paracorpóreo, realizado em 1963 (DeBakey, 2005).

Um suporte circulatório mecânico consiste basicamente em uma bomba que move o sangue por ação mecânica, e por isso também são conhecidas como bombas mecânicas para suporte circulatório, bombas mecânicas de sangue ou simplesmente "bombas de sangue". As bombas de sangue são projetadas para auxiliar um coração doente na sua função de manter o fluxo sanguíneo em níveis adequados, tendo em vista a recuperação, o transplante, ou até mesmo tratamento a longo prazo (McMurray et al., 2012b). Mais especificamente, as bombas de sangue são destinadas a auxiliar ou até mesmo substituir as funções ventriculares do coração doente.

Uma bomba de sangue pode ser localizada externamente ao corpo humano (extracorpórea), tipicamente para aplicações durante curto prazo (dias ou semanas) ou implantada totalmente (intracorpórea), tipicamente para aplicações durante longo prazo (meses ou anos), para atuar no suporte circulatório de ambos ventrículos do coração (dispositivo de assistência biventricular), do ventrículo direito (dispositivo de assistência ventricular direita) ou do ventrículo esquerdo (dispositivo de assistência ventricular esquerda). Com relação ao tipo de fluxo, uma bomba de sangue pode operar em modo pulsátil (fluxo intermitente) ou não pulsátil (fluxo contínuo) (Mann et al., 2015).

Bombas do tipo pulsátil apresentam a vantagem de manter a pulsatilidade fisiológica do fluxo sanguíneo, mas frequentemente apresentam problemas decorrentes de falhas mecânicas de componentes, tais como diafragmas e válvulas (Allen et al., 1997). As vantagens das bombas do tipo rotativo com fluxo contínuo apresen-

tam desenhos técnicos mais simples, envolvendo menos peças móveis, tamanhos relativamente reduzidos e menor consumo de energia (Song et al., 2003a).

Entre as características mecânicas e operacionais principais de uma bomba ideal estão longa durabilidade associada com a capacidade de proporcionar um fluxo sistêmico sanguíneo estável, com adaptatividade dinâmica às demandas metabólicas, para que possa atender a uma gama substancial de atividades físicas do paciente. Além disso, o dispositivo como um todo deve ser imunologicamente inerte, resistentes a infecções, com riscos mínimos de trombose, sangramento e hemólise, e sem a necessidade de mecanismos anticoagulatórios (Krishnamani et al., 2010), (Uriel et al., 2015).

O uso mundial desses dispositivos tem crescido rapidamente (Holman et al., 2013), (Kirklin et al., 2013), (Kirklin et al., 2014), (Kirklin et al., 2015), tornando-se uma importante opção terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca avançada, e com impacto significativo na sobrevida do paciente (Thunberg et al., 2010), (Saito et al., 2015). Sua evolução tem sido alimentada por uma crescente necessidade de auxiliar os doentes com insuficiência cardíaca em fase avançada. A quantidade de candidatos ao transplante cardíaco é superior à quantidade de doadores disponíveis; essa relação aumentou; também aumentou o tempo de espera, assim como a necessidade de suporte circulatório mecânico até o transplante (Allen et al., 2008), (Lloyd-Jones et al., 2009), (Mozaffarian et al., 2015).

Os resultados das pesquisas mostram uma melhoria contínua, mas complicações devido a eventos embólicos, infecciosos, hemorrágicos ou hemolíticos, associados aos tratamentos com bombas de sangue continuam sendo observados (Frazier et al., 2001), (Omoto et al., 2005), (Meyer et al., 2008), (Stewart e Givertz, 2012), (Molina e Boyce, 2013), (Anand et al., 2015). Todos estes eventos indesejáveis devem ser considerados nas etapas de pesquisa e desenvolvimento de bombas de sangue, justamente para que sejam senão zerados pelo menos minimizados.

Apesar destes dispositivos de assistência circulatória estarem beneficiando muitos pacientes, apresentam um potencial de beneficiar muitos mais se os danos ao sangue puderem ser eliminados (Thompson et al., 2003), (Genovese et al., 2009).

As bombas de sangue induzem uma hemodinâmica não fisiológica, isto é, as condições às quais o sangue é submetido nesses dispositivos é distinta daquelas encontradas normalmente no sistema circulatório natural (Bartoli et al., 2010).

Tais condições extraordinárias podem causar danos ao sangue tais como hemólise, ativação de plaquetas, alteração da cascata da coagulação, trombose e embolia, redução da funcionalidade dos glóbulos brancos do sangue (leucócitos) e destruição do fator de von Willebrand (Dassanayaka et al., 2013), (Egger et al., 2013), (Islam et al., 2013), (Birschmann et al., 2014), (Bartoli et al., 2014a), (Bartoli et al., 2014b), (Bartoli et al., 2014c), (Restle et al., 2015).

1.3 O problema da hemólise

O uso de dispositivos médicos que entram em contato com o sangue para tratar ou substituir órgãos doentes dos sistemas cardiovascular, respiratório e renal, tais como hemodialisadores, válvulas cardíacas, oxigenadores por membrana extracorpórea, bombas de sangue, entre outros, têm salvado ou estendido a vida de milhões de pacientes que não teriam esperança com outras soluções médicas.

Entretanto, esses dispositivos acabam por introduzir aspectos não fisiológicos ao sistema circulatório. Nesses dispositivos, o sangue é forçado a escoar por dutos e câmaras artificiais nos quais as tensões mecânicas a que é submetido podem ser até duas ordens de grandeza superiores às encontradas em condições fisiológicas normais (Tillmann et al., 1984), (Ku, 1997), (Zamir, 2016). Em bombas rotativas de sangue, as tensões de cisalhamento elevadas que geralmente ocorrem em torno das bordas dos impulsores podem chegar a valores três ordens de grandeza superiores em relação aos máximos típicos na circulação sanguínea humana (Sallam e Hwang, 1984), (Grigioni et al., 1999), (Lu et al., 2001), (Chua et al., 2007), (Fraser et al., 2012), (Taskin et al., 2012). Enquanto o limite superior de tensão de cisalhamento que ocorre no sistema circulatório humano chega próximo ao valor de 15 Pa (Koutsiaris et al., 2013), os valores aos quais as hemácias podem ser submetidas quando atravessam dispositivos de assistências circulatória, tais como bombas centrífugas, podem atingir até 1000 Pa (Deutsch et al., 2006).

Esses patamares de tensões mecânicas podem causar danos ao sangue tais como, por exemplo, alterações morfológicas, encurtamento da vida útil, alterações bioquímicas, lesões na membrana celular, e até a ruptura completa das células vermelhas (Fung et al., 1972), (Blackshear, 1972b), (Brown et al., 1975), (Leytin et al., 2004), (Cheng et al., 2009), (Tsai, 2012), (Ding et al., 2015).

A hemólise é o dano nas células vermelhas (hemácias) do sangue, resultando na liberação de hemoglobina no plasma sanguíneo. Tensões mecânicas elevadas podem causar hemólise ou exercendo força suficiente para provocar o rompimento da membrana das células vermelhas do sangue ou através da formação de poros na membrana quando um nível crítico de tensão ou deformação é excedido. Além da magnitude da tensão de cisalhamento, a hemólise é também causada através da exposição prolongada a uma tensão de cisalhamento elevada (Leverett et al., 1972). A tensão de cisalhamento abaixo de uma magnitude e tempo de exposição críticos resulta na deformação elástica das células, e acima desse limiar pode acarretar na liberação de hemoglobina no plasma (Kuypers, 1998). Nos casos mais leves, a liberação de hemoglobina no plasma sanguíneo pode causar diversas patologias como, por exemplo, a diminuição da vida útil das células vermelhas e disfunções renais (Blackshear e Blackshear, 1987), (Kameneva et al., 1995), (Sakota et al., 2008). Em casos mais severos, a diminuição das células vermelhas pode causar anemia hemolítica (Jacquemin e Peerlinck, 2015), (Hargrave et al., 2015).

Assim, nos projetos de dispositivos de assistência circulatória deve ser levado em conta os aspectos relativos à sua hemocompatibilidade e às características locais do escoamento sanguíneo nos dutos, compartimentos e passagens desses dispositivos (Girdhar e Bluestein, 2008).

Os primeiros estudos sobre hemólise identificaram a tensão de cisalhamento e o tempo de exposição à tensão de cisalhamento como sendo os principais fatores mecânicos indutores de hemólise. Valores elevados das tensões de cisalhamento são considerados como sendo causadores da ruptura da membrana das hemácias (Leverett et al., 1972). Diversos trabalhos mostraram que certos limites de tensão de cisalhamento necessitam ser ultrapassados para que ocorra um dano imediato (ruptura da membrana) às hemácias (Leverett et al., 1972), (Sallam e Hwang, 1984), (Grigioni et al., 1999), (Lu et al., 2001), ou seja, abaixo de determinados níveis de tensão mecânica, não ocorre a ruptura da membrana da hemácia, mesmo que a exposição da célula a estes níveis de tensão ocorra por longos períodos (centenas de minutos).

Valores tipicamente encontrados em dispositivos artificiais estão resumidos na Tabela 1.1, onde τ_h é a magnitude limiar da tensão de cisalhamento causadora da ruptura da membrana da hemácia e consequente hemólise, t_h é o tempo de

exposição limiar das hemácias aos efeitos da tensão de cisalhamento limiar e os respectivos tipos de escoamento observados nos experimentos. Esses valores foram coletados em trabalhos (indicados na referência bibliográfica) e são originários de experimentos não padronizados e mutuamente distintos. Contudo, são importantes referências experimentais, haja vista que as geometrias das bombas de sangue e os escoamentos de fluido sanguíneo dentro destas bombas são bastante complexos.

Tabela 1.1 – Valores experimentais limiares de tensão de cisalhamento e ordem de magnitude dos tempos de exposição correspondentes para danos nas hemácias

Tipo de escoamento	t_h (s)	τ_h (Pa)	Referência bibliográfica *
Laminar	$\geq 10^2$	150	(Nevaril et al., 1969)
Turbulento	10^{-5}	4000	(Forstrom, 1969)
Fio oscilante	10^{-4}	560	(Williams et al., 1970)
Turbulento	10^{-3}	450	(Rooney, 1970)
Capilar	10^{-2}	500	(Bacher e Williams, 1970)
Laminar	$10^2 - 10^3$	**	(Shapiro e Williams, 1970)
Turbulento	10^{-5}	4000	(Blackshear, 1972a)
Capilar	10^{-2}	450-700	(Blackshear, 1972a)
Laminar	10^2	150	(Leverett et al., 1972)
Turbulento	10^2	150-250	(Sutera e Mehrjardi, 1975)
Turbulento	10^{-6}	1000	(Hellums e Hardwick, 1981)
Turbulento	$\leq 10^{-2}$	400	(Sallam e Hwang, 1984)
Laminar	10^{-1}	150-400	(Baldwin et al., 1994)
Turbulento	$\leq 10^{-2}$	≥ 600	(Grigioni et al., 1999)
Turbulento	10^{-3}	800	(Lu et al., 2001)
Laminar	10^0	400	(Paul et al., 2003)
Turbulento	10^{-4}	1000	(Deutsch et al., 2006)
Laminar	$10^{-1} - 10^0$	600	(Boehning et al., 2014)

τ_h : magnitude limiar da tensão de cisalhamento para hemólise (em unidades de Pascal).

t_h : tempo de exposição limiar para hemólise (em unidades de segundo).

* Experimentos não padronizados e mutuamente distintos.

** Sem hemólise induzida para as condições estudadas (até 60 Pa).

Além do conhecimento desses valores limiares, existe uma outra questão importante relacionada à hemólise e que ainda permanece sem resposta: até que nível de trauma mecânico (sub-hemolítico) as hemácias podem suportar sem sofrer prejuízo em seu ciclo de vida normal, isto é, sem que sua vida seja encurtada em decorrência de danos induzidos mecanicamente (Schima e Wieselthaler, 1995), (De Wachter e Verdonck, 2002), (Grigioni et al., 2004), (Heck et al., 2017), (Ozturk et al., 2017).

1.4 Os modelos matemáticos para a hemólise

O modelo matemático mais amplamente utilizado para correlacionar os efeitos das tensões sobre as hemácias foi construído a partir de medições experimentais da quantidade de hemoglobina liberada no plasma sanguíneo, em condições de escoamento com tensão de cisalhamento uniforme (Blackshear et al., 1965), e consiste em uma função de potências do campo de tensões em torno das células vermelhas do sangue e do tempo de exposição destas células a estas tensões, podendo ser apresentado da seguinte forma:

$$IH \equiv \frac{\Delta Hb}{Hb} = Ct^\alpha \tau^\beta \quad (1.1)$$

onde IH é o índice de hemólise (abreviado do inglês *hemolysis index*), $\Delta Hb/Hb$ é a razão entre a quantidade de hemoglobina liberada no plasma sanguíneo e a quantidade total de hemoglobina (isto é, a quantidade de hemoglobina livre no sangue somada à quantidade de hemoglobina contida no interior das hemácias); τ e t são a magnitude da tensão de cisalhamento e o tempo de exposição da hemácia a esta tensão, respectivamente; C , α e β são constantes de ajuste aos dados experimentais.

Uma das formas ajustadas da equação (1.1) provém (Giersiepen et al., 1990) de uma correlação para dados obtidos em experimentos de escoamentos laminares cisalhantes em estado estacionário², portanto considerando um campo de tensões

²Escoamento em estado estacionário é aquele em que o campo de velocidades é constante, ou seja, a velocidade não varia com o tempo em qualquer ponto ocupado pelo fluido; em outras palavras, a velocidade do fluido é função apenas das coordenadas espaciais (Landau e Lifshitz, 1966).

constante ao longo do tempo, dada por:

$$IH \equiv \frac{\Delta Hb}{Hb} = 3,62 \times 10^{-7} t^{0,785} \tau^{2,416} \quad (1.2)$$

Os experimentos analisados no trabalho supracitado envolveram uma comparação *in vitro* de 25 próteses valvares cardíacas com sangue humano e o ajuste numérico da equação (1.2) foi realizado com base nos dados experimentais obtidos nos intervalos de tensões de cisalhamento entre 57-255 Pa durante tempos de exposição no intervalo 7-700 ms (Wurzinger et al., 1985).

Nessa mesma faixa de tensão de cisalhamento, porém utilizando sangue suíno em escoamento laminar em viscosímetro de Couette, um trabalho anterior (Heuser e Opitz, 1979) construiu o seguinte modelo:

$$IH \equiv \frac{\Delta Hb}{Hb} = 1,8 \times 10^{-8} t^{0,765} \tau^{1,991} \quad (1.3)$$

Também utilizando viscosímetro de Couette em escoamento laminar, mas com sangue ovino e em uma faixa de tensões de cisalhamento entre 50-320 Pa durante tempos de exposição até 1480 ms (Zhang et al., 2011), obteve-se a seguinte equação:

$$IH \equiv \frac{\Delta Hb}{Hb} = 1,228 \times 10^{-7} t^{0,6606} \tau^{1,9918} \quad (1.4)$$

Em trabalho (Fraser et al., 2012) que envolveu cinco diferentes dispositivos de assistência ventricular com fluxo contínuo, sendo três deles com bomba axial e dois com bomba centrífuga, utilizando sangue ovino, chegou-se ao seguinte modelo:

$$IH \equiv \frac{\Delta Hb}{Hb} = 1,745 \times 10^{-8} t^{0,7762} \tau^{1,963} \quad (1.5)$$

Um resumo destes quatros modelos é apresentado na Tabela (1.2).

É importante notar que esta classe de modelos, conhecida por lei de potências (no inglês, *power-law equation models*), consiste basicamente em um ajuste empírico sob condições de escoamento laminar com campo de tensões constante. Esses modelos têm sido amplamente utilizados, principalmente a equação (1.2), nas simulações computacionais, embora sejam bastante observados resultados superestimados em, no mínimo, uma ordem de grandeza (De Wachter e Verdonck,

Tabela 1.2 – Principais modelos baseados em lei de potências

Faixa de ajuste	C	α	β	Referência bibliográfica
Sangue humano $\tau \leq 255$ Pa $t \leq 700$ ms	$3,62 \times 10^{-7}$	0,785	2,416	(Giersiepen et al., 1990)
Sangue suíno $\tau \leq 255$ Pa $t \leq 700$ ms	$1,8 \times 10^{-8}$	0,765	1,991	(Heuser e Opitz, 1979)
Sangue ovino $\tau \leq 320$ Pa $t \leq 1480$ ms	$1,228 \times 10^{-7}$	0,6606	1,9918	(Zhang et al., 2011)
Sangue ovino $\tau \leq 200$ Pa $t \leq 1810$ ms	$1,745 \times 10^{-8}$	0,7762	1,963	(Fraser et al., 2012)

2002), (Arora et al., 2004), (Arora et al., 2006), (Behbahani et al., 2009), (Yu et al., 2017). Apesar disto, o seu uso ainda tem sido considerado pelos engenheiros para tarefas de comparação e otimização de projetos (Thamsen et al., 2015).

A equação (1.1) utiliza uma medida-resumo escalar (τ) das componentes tangenciais do tensor de tensões. Este tensor é apresentado na seção 3.2, por meio da equação (3.15), mas pode-se aqui mesmo, chamar a atenção ao sentido físico desta representação matemática.

O tensor de tensões é representado matematicamente pela matriz

$$\sigma_{ik} = \begin{pmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \sigma_{13} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} & \sigma_{23} \\ \sigma_{31} & \sigma_{32} & \sigma_{33} \end{pmatrix}, \quad (1.6)$$

onde cada uma dessas nove componentes pode ser visualizada na representação esquemática de um elemento volumétrico tridimensional³ dada na Figura 1.1.

³Elemento de volume é uma expressão frequentemente utilizada no âmbito da Engenharia e das Ciências Físicas e Matemáticas para denotar um região volumétrica do espaço que é extremamente pequena (várias ordens de grandeza menor) em relação ao volume do corpo ou sistema sob estudo.

Figura 1.1 – Representação esquemática das tensões em um elemento de volume tridimensional.

Em uma condição física em que os efeitos de compressibilidade podem ser desprezados, pode-se tratar o escoamento como incompressível; esta hipótese é razoável no caso particular do fluxo sanguíneo (Chuong e Fung, 1984), (Mazumdar, 1992), (Khurshid e Hoffmann, 2015). Nessa condição, as três componentes da diagonal principal da matriz dada na equação (1.6) dão origem à força normal sobre um elemento de superfície ou, em *lato sensu*, pressão. As demais seis componentes são tangenciais aos seus respectivos elementos de superfície e dão origem às forças cisalhantes. Considerando-se que as diversas partículas do fluido⁴ se movem com velocidades distintas entre si, não apenas em módulo mas também em sentido e direção, têm-se então uma variação das tensões em relação ao ponto de localização, à orientação espacial, e ao tempo. Portanto, quando se adota um único valor escalar para representar as nove componentes do tensor de tensões, despreza-se

⁴O estudo do movimento de fluidos (líquidos e gases) é geralmente realizado sob a hipótese do meio contínuo (*continuum*), isto é, qualquer volume de fluido considerado é tão grande relativamente ao caminho livre médio molecular que terá um número enorme de moléculas em seu interior. Neste sentido, partícula do fluido se refere a um elemento de volume contendo muitas moléculas (Landau e Lifshitz, 1966).

toda essa amplitude de variação.

Alguns aprimoramentos baseados nos modelos de lei de potências foram propostos. Uma das vertentes destes aprimoramentos consiste em acompanhar hemácias ao longo de suas trajetórias no interior de dispositivos artificiais, calculando-se a hemólise induzida mecanicamente acumulada ao longo desse caminho, através de uma integração numérica linear (Yelleswarapu et al., 1995), (Bludszuweit, 1995a), (Bludszuweit, 1995b), (Chan et al., 2002), (De Wachter e Verdonck, 2002), (Okamoto et al., 2003), (Mitoh et al., 2003), (Yano et al., 2003), (Song et al., 2003b), (Goubergrits e Affeld, 2004), (Arvand et al., 2005), (Gu e Smith, 2005), (Grigioni et al., 2005), (Goubergrits, 2006), (Throckmorton e Untaroiu, 2008), (Arwatz e Smits, 2013).

Nesses métodos, chamados de "lagrangeanos", a hemólise é calculada tomando-se partículas específicas e acompanhando-as ao longo de suas posições no espaço em cada instante de tempo, registrando-se suas propriedades em cada ponto. Em geometrias complexas, tais como as encontradas nas bombas de sangue, são encontrados sub-domínios com diferentes características e estruturas como, por exemplo, regiões de recirculação e grandes vórtices, as quais podem ser atravessadas por algumas trajetórias e por outras não. Assim, pode-se obter diferentes resultados de hemólise para uma determinada configuração de dispositivo estudada em simulações distintas com um mesmo modelo. A implementação de amostragem aleatória de trajetórias dentro de um domínio pode reduzir este problema, mas não o resolve por completo (Yu et al., 2017).

Outra vertente destes aprimoramentos consiste na simulação numérica da hemólise em todo o domínio computacional representativo do dispositivo médico, por meio da discretização de equações diferenciais parciais que são acopladas de alguma forma às equações da dinâmica do escoamento (Garon e Farinas, 2004), (Lacasse et al., 2007). Estes são os chamados métodos "eulerianos".

Por exemplo, em um trabalho mais recente (Thamsen et al., 2015), a equação (1.2) foi diferenciada em relação ao tempo resultando em uma equação para a taxa de produção de hemólise na seguinte forma:

$$\frac{d}{dt}(IH) = \tilde{A}\tau^{\tilde{\beta}}(IH)^{\tilde{\gamma}} \quad (1.7)$$

onde as constantes são reajustadas para $\tilde{A} = \alpha \sqrt[3]{A}$, $\tilde{\beta} = \beta/\alpha$ e $\tilde{\gamma} = 1 - 1/\alpha$. Este termo de produção de hemólise leva em consideração a não-linearidade da dependência da hemólise em relação ao tempo de exposição. Foi então aplicado em simulações numérico-computacionais e gerou resultados qualitativamente corretos, que mostram ocorrência acentuada de hemólise nas regiões com gradiente elevado de velocidades. Uma avaliação quantitativa mais rigorosa está no aguardo de resultados de experimentos *in vitro* (Thamsen et al., 2015), (Schüle et al., 2016).

Nos estudos de simulação numérico-computacional de bombas de sangue que utilizaram métodos eulerianos e foram publicados até o presente momento, as equações diferenciais que descrevem o processo hemolítico foram pós-processadas em relação às equações da dinâmica do escoamento, ou seja, as equações da hemólise não entraram no sistema dinâmico propriamente. Com esta forma de computação, a informação é transmitida de modo unidirecional: a hemólise é calculada com base nas variações dos campos de velocidades e tensões do escoamento, mas este não sofre nenhum tipo de alteração devido às variações causadas diretamente pela ocorrência da hemólise.

Uma terceira vertente destes aprimoramentos leva em conta a variação morfológica das hemácias sob tensões cisalhantes (Arora et al., 2004), (Arora et al., 2006), (Chen e Sharp, 2011). Tal modelo se baseia no conhecimento de que a hemólise é relacionada à deformação das hemácias (Arora, 2006). Basicamente, a hemólise é calculada pela equação

$$IH \equiv \frac{\Delta Hb}{Hb} = 3,62 \times 10^{-7} t^{0,785} \left(\mu \sqrt{\frac{D^2}{1 - D^2}} \right)^{2,416}, \quad (1.8)$$

onde D é o fator de distorção instantâneo da hemácia, cuja forma básica é tomada como elipsoidal. Nesta vertente, a abordagem para o termo de produção da hemólise também é lagrangeana, e também apresenta os problemas já citados alguns parágrafos antes.

Finalmente, há uma outra frente de proposição de modelagem matemática para quantificação da hemólise que, sem se basear no modelo de lei de potências, abordam diretamente as alterações físicos-químicas das hemácias durante os processos de formação e/ou aumento de poros, deformação e ruptura de membranas, liberação de hemoglobina, e distorções morfológicas (Vitale et al., 2014), (Ezzeldin et al.,

2015), (Sohrabi e Liu, 2016). Justamente por incorporarem descrições matemáticas de fenômenos em escala micrométrica, tais modelos acabam por apresentar custos computacionais (tempo de processamento e quantidade de memória alocada) ainda inviáveis mesmo para os dias de hoje e, por isso são empregados em estudos com escalas menores que as de interesse na área de dispositivos médicos.

De maneira geral, a hemólise induzida por trauma mecânico é um processo complexo para o qual ainda se almeja um modelo matemático que possa auxiliar eficazmente durante as etapas de desenvolvimento e otimização de dispositivos médicos (Sohrabi e Liu, 2016), (Heck et al., 2017), (Yu et al., 2017).

1.5 Índice de hemólise

Os índices de hemólise calculados pelos modelos matemáticos são geralmente apresentados na forma unitária (escala de 0 a 1) ou na forma percentual (escala de 0% a 100%).

Os índices de hemólise obtidos através de procedimentos experimentais são geralmente apresentados sob três formas diferentes, apresentadas a seguir.

1.5.1 Índice tradicional de hemólise

O índice tradicional de hemólise (Naito et al., 1994) é calculado pela fórmula

$$IH (g/100L) = \frac{\Delta f_{Hb} \times V \times 100}{Q \times t} \quad (1.9)$$

onde Δf_{Hb} é o aumento na quantidade de hemoglobina livre no sangue (mg/dL), V é o volume da bomba (L), Q é a vazão (L/min), e t é o tempo (min).

1.5.2 Índice normalizado de hemólise

O índice normalizado de hemólise (Naito et al., 1994) é calculado pela fórmula (1.9) e multiplicado por um fator de normalização baseado no valor do hematócrito

Ht , dado em escala percentual

$$NIH (g/100L) = \frac{\Delta f_{Hb} \times V \times (100 - Ht)}{Q \times t \times 100} \quad (1.10)$$

1.5.3 Índice modificado de hemólise

O índice modificado de hemólise (Naito et al., 1994) consiste em um valor adimensional obtido pela fórmula

$$MIH = NIH \times \frac{1000}{Hb} \quad (1.11)$$

onde Hb é a concentração total de hemoglobina no sangue (g/dL).

1.6 Modelagem matemática e simulação computacional

À medida em que os cientistas desenvolvem seus estudos e adquirem mais conhecimentos acerca do funcionamento do coração, torna-se possível o desenvolvimento de técnicas, terapias, medicamentos e dispositivos cada vez mais eficazes contra as cardiopatias e assim reduzir a mortalidade e o impacto econômico negativo das doenças cardíacas. Entretanto, compreender a complexidade do coração é uma tarefa árdua, principalmente pelas dificuldades encontradas na condução de pesquisas *in vivo*. Além disso, cada paciente cardíaco possui suas características próprias e distintas.

Diversos estudos experimentais têm sido dedicados à avaliação de danos às células vermelhas sanguíneas (Sharp e Mohammad, 1998), (De Wachter et al., 1997), (Xu et al., 2015); eles são realizados tipicamente fazendo fluir o sangue em um simulador analógico⁵ através do dispositivo artificial e medindo-se a quantidade de hemoglobina livre de plasma no final de cada ciclo da experiência. No entanto, tais investigações experimentais demandam tempo e recursos financeiros, tendo em vista que cada modificação de projeto requer adaptações, ajustes e por vezes, a

⁵Simulador analógico: uma maquete de engenharia construída para simulação física da hemodinâmica no interior do dispositivo, observando-se a semelhança dinâmica.

construção de novos dispositivos, peças ou componentes. Além disso, a aplicação de resultados de experimentos *in vitro* em situações *in vivo* não é trivial (Chan et al., 2015), (Sakota et al., 2015), no sentido de que estas últimas oferecem uma complexidade maior.

Dentro deste contexto, as técnicas de modelagem matemática e simulações computacionais aliadas às facilidades para virtualização e ampliação em tempo real dos dispositivos e procedimentos médicos desdobram um ambiente completo para condução de experimentos *in silico*, sem limitações (Baillargeon et al., 2015). É claro que, vale salientar, as simulações numérico-computacionais com modelos virtuais e os experimentos *in vivo* com modelos físicos têm abordagens distintas e complementares, devendo ser empregadas em momentos específicos no desenvolvimento de um dispositivo. De modo geral, o desenvolvimento e a aplicação de simuladores do sistema cardiovascular têm crescido principalmente devido à necessidade de redução do número de testes *in vivo*. Muitas variáveis podem ser medidas em modelos físicos e em modelos híbridos (físico-computacionais). Por sua vez, modelos computacionais podem ajudar na análise de relações entre alterações de projeto e as mudanças de desempenho. Contudo, não se trata de substituição deste tipo de testes, pois muitas condições fisiológicas reais não são possíveis de serem avaliadas em ambientes de simulação, além de que um modelo numérico-computacional deve ser validado a partir de um modelo físico ou condições reais (Legendre et al., 2003), (Bock et al., 2008), (Legendre et al., 2008a), (Legendre et al., 2008b), (Legendre, 2009), (Fonseca et al., 2011).

Tais experimentos virtuais estão ajudando nas investigações científicas e até mesmo nos procedimentos clínicos e cirúrgicos, fornecendo em tempo real informações mais precisas e acuradas para os médicos cardiologistas durante as tomadas de decisões e na definição de estratégias otimizadas (Potse, 2012), (Baillargeon et al., 2015), (Kayvanpour et al., 2015) (Morris et al., 2016).

Por muitos anos, estudos de modelagem matemática e simulação computacional têm sido utilizados como uma ferramenta para auxiliar o desenvolvimento e prototipagem de bombas de sangue (Fonseca et al., 2011), (Lopes Jr et al., 2016), (Uebelhart et al., 2013), (Lopes et al., 2017).

Estudos deste tipo são utilizados, por exemplo, pela Agência de Administração de Comidas e Remédios (*Food and Drugs Administration*) dos Estados Unidos da

América para auxiliar e acelerar o processo de validação de novos dispositivos médicos (World Health Organization, 2003), (Food and Drug Administration, 2011), e também para orientar a indústria nos projetos e processos de fabricação de novos produtos (Joskow e Noll, 1981).

Falando mais especificamente na aplicação de técnicas de dinâmica dos fluidos computacional ao universo das bombas de sangue, nota-se sua ampla utilização a partir do início dos anos 90, com estudos iniciais focados na avaliação de desempenho fluidodinâmico⁶ (Antaki et al., 1995), (Sukuma et al., 1996), (Frank et al., 2002), (Behbahani et al., 2009), (Fraser et al., 2010), (Bock et al., 2011), (Fraser et al., 2011), (Wu et al., 2012). Há também alguns estudos sobre a distribuição da tensão de cisalhamento em diferentes regiões das bombas, particularmente para a análise de projetos ou implementação de melhorias (Untaroiu et al., 2005), (Kido et al., 2006), (Legendre et al., 2008a), (Taskin et al., 2010), (Wu et al., 2010).

Tradicionalmente, dispositivos de assistência circulatória têm sido concebidos a partir de fundamentos da mecânica dos fluidos sob a abordagem do modelo newtoniano para fluidos. Depois segue-se para uma fase de engenharia experimental onde os dispositivos são adaptados para o sangue (reologicamente mais complexo do que um fluido newtoniano) utilizando-se os resultados obtidos em ensaios *in vivo* em animais. Este ciclo de desenvolvimento demanda tempo e infraestrutura específica para ensaio. Com os avanços em recursos computacionais e esquemas matemáticos numéricos robustos, as técnicas de dinâmica dos fluidos computacional se tornaram acessíveis e confiáveis para auxiliar no projeto de bombas de sangue e vêm sendo utilizadas na avaliação de desempenho e características gerais do escoamento. As diferenças de comportamento reológico entre o sangue e um fluido newtoniano, dependendo da região do escoamento em que se faz a análise, pode ter maior ou menor impacto. Em muitas situações de pesquisa são utilizados fluidos com características similares ao sangue (Legendre et al., 2008b), (Bock, 2012), (Fonseca, 2013).

Atualmente, há uma grande necessidade de avaliação precisa da hemodinâmica dentro das bombas; para tanto, são importantes modelos matemáticos e técnicas

⁶Ao invés de desempenho hidráulico, comumente utilizado dentro do jargão da Engenharia Mecânica, faz-se uso aqui da forma mais ampla do vernáculo, dado que o fluido em questão é o sangue.

de simulação computacional com acurácia e precisão suficiente para quantificar a ocorrência de fenômenos danosos ao sangue, como trombose e hemólise.

Projetos de dispositivos de assistência circulatória em geral são um desafio do ponto de vista da engenharia de bombas hidráulicas, devido à variabilidade e à complexidade dinâmica das condições de funcionamento decorrentes das demandas do corpo e, em particular, da pulsatilidade do coração nativo (Leme, 2015), (Shu et al., 2015), (Silva, 2016).

O uso das técnicas de simulação através da dinâmica dos fluidos computacional aplicada a dispositivos de assistência circulatória propiciam um encurtamento no tempo de projeto (fase de engenharia de projeto da bomba), e mais redução é esperada através do desenvolvimento de técnicas computacionais de previsão confiável e precisa do nível de hemólise (Antaki et al., 1995). Portanto, existe uma necessidade para um modelo quantitativo determinístico confiável para descrever as propriedades e o comportamento do sangue em dispositivos de assistência circulatória (Vitale et al., 2014). Contudo, os modelos desenvolvidos e pesquisados ainda não demonstraram um nível de confiabilidade suficiente (Guskov e Bogdanova, 2014), (Marsden et al., 2014), (Ding et al., 2015).

As simulações numérico-computacionais podem ser uma valiosa ferramenta de auxílio à caracterização de escoamentos através da quantificação dos campos de velocidades e tensões. Ao longo das últimas cinco décadas, as aplicações dessas técnicas tem sido expandidas desde as clássicas visualizações de escoamentos em torno de aerofólios e automóveis até o desenvolvimento e avaliação de dispositivos médicos diversos, incluindo até os que entram em contato direto com sangue (Burgreen et al., 2001), (Marsden et al., 2014).

As vantagens de se usar simulações de dinâmica dos fluidos computacional no desenvolvimentos de dispositivos são (Fraser et al., 2012), (Raben et al., 2016):

1. Proporcionar uma avaliação de desempenho destes sem os custos de produção de protótipos;
 2. Fornecer dados sobre regiões críticas que não são facilmente acessíveis para medição ou visualização experimentais; e
 3. Quantificar parâmetros físicos que são difíceis de serem medidas experimentalmente.
-

1.7 Racional

A razão que motiva o presente estudo reside no horizonte de possibilidades existentes para melhoria dos modelos preditivos do comportamento do sangue em bombas centrífugas, principalmente em relação à quantificação de efeitos danosos ao sangue, tais como a hemólise e a trombogênese induzidas mecanicamente.

Dentro deste universo dos dispositivos médicos que entram em contato com o sangue, o desenvolvimento e o uso de modelos matemáticos e computacionais que possam prever a ocorrência de fenômenos hemolíticos, trombolíticos e outros, com maior precisão e acurácia, facilitarão os processos de melhoria e inovação dos projetos físicos de materiais e componentes.

Novas idéias têm sido constantemente concebidas e propostas por médicos e engenheiros. Algumas dessas idéias foram adotadas com sucesso para o desenvolvimento e entraram no mercado comercial.

De um modo geral, as questões relativas aos danos ao sangue induzidos mecanicamente têm sido uma das questões principais durante as etapas de projeto e desenvolvimento desses dispositivos médicos.

Duas etapas interligadas são frequentemente realizadas:

1. Estudo de redução dos danos ao sangue induzidos por tensões de cisalhamento mecânico pela análise do escoamento do sangue através do dispositivo em um modelo matemático-computacional do dispositivo; e
2. Estudo de avaliação dos danos induzidos por tensão de cisalhamento mecânico por meio de testes em um modelo físico do dispositivo.

A ocorrência de hemólise em bombas se constitui em um problema importante a ser resolvido no âmbito de danos ao sangue em dispositivos médicos. Os fatores determinantes na ocorrência da hemólise são dependentes fundamentalmente do tipo de escoamento, do campo de tensões e do tempo de exposição do sangue a estas tensões (Leverett et al., 1972), (Ding et al., 2015).

Reduzir hemólise tem sido um dos principais objetivos no desenvolvimento de dispositivos cardiovasculares, e particularmente em bombas rotativas de sangue (Andrade et al., 1996), (Takami et al., 1997), (Ohashi et al., 1999), (Bock et al., 2008), (Leme et al., 2011), (da Silva et al., 2013), (Leme et al., 2013).

Apesar de haver complicações em dispositivos cardiovasculares com maior incidência e até mesmo maior índice de óbitos decorrentes como, por exemplo, a trombogênese (Massicotte et al., 2017), a hemólise induzida por trauma mecânico é uma das principais e mais frequentes complicações em dispositivos de assistência circulatória (Mozafari et al., 2017), (O'Brien et al., 2017), (Yu et al., 2017).

Neste estudo é focada a questão da hemólise induzida mecanicamente em sistemas de bombeamento centrífugo.

Citando o Professor Júlio César Pereira (Pereira, 2010):

Da natureza nada conhecemos. Dada a sua dinâmica, ela definitivamente não é apreensível aos sentidos. Nem de nós mesmos sabemos: a imagem de nós mesmos que vemos num espelho não é o que somos, mas o que fomos - há um tempo decorrido entre o estabelecimento de nossa imagem no espelho e nossa percepção sensorial: no mínimo, sem contar o tempo gasto nos processos biológicos de reconhecimento da imagem na retina e sua cognição no cérebro, um tempo diretamente proporcional ao que a luz leva para viajar da imagem até nossos olhos. Neste exemplo um tempo muito pequeno, mas na natureza em geral uma incerteza definitiva.

Assim, dada a imensidão de possibilidades de questões e respostas pelo universo afora, e levando-se em conta a premência de cada um de nós em colaborar em algum pedaço desse universo, uma escolha deve ser feita.

Até o presente, há um hiato em relação a um modelo determinístico para explicar e quantificar o processo de hemólise em bombas de sangue (Ozturk et al., 2015), (Yu et al., 2015), (Graefe et al., 2016).

O problema da hemólise induzida mecanicamente assumiu grande importância clínica devido ao uso crescente de órgãos artificiais e dispositivos médicos utilizados para suporte vital, durante ou após a cirurgia cardíaca, tais como válvulas cardíacas, cânulas, bombas de sangue e dispositivos de assistência ventricular (Grigioni et al., 2004).

Um método para quantificar a hemólise induzida mecanicamente em órgãos artificiais e dispositivos médicos poderia auxiliar na avaliação das condições operacionais destes e assim, contribuir para a redução de esforços e custos de projeto

e desenvolvimento. Portanto, uma abordagem preditiva, quantitativa e robusta⁷ ao problema do trauma mecânico por meio de métodos numéricos e ou técnicas experimentais de fluidodinâmica é esperada.

Até a presente data, uma relação matemática baseada em lei de potências usando o tempo de exposição e o nível de tensão de cisalhamento (derivada sob a hipótese de tensão uniforme de cisalhamento) tem sido empregada como modelo básico para as estimativas de danos ao sangue escoamento no interior de órgãos artificiais e dispositivos médicos (Grigioni et al., 2004).

Considerando a complexidade anatômica e fisiopatológico dos pacientes cardíacos e os riscos inerentes aos procedimentos clínicos e experimentais, além da complexidade reológica do sangue e da geometria e dinâmica de escoamento intrincadas de uma bomba mecânica, seria bem-vindo um modelo matemático capaz de simular o processo hemolítico no interior das bombas de sangue, a ponto de fornecer informações e detalhes que possibilitassem aos bioengenheiros aprimorar os desenhos de rotores, palhetas, dentre outros componentes das bombas, visando reduzir os efeitos danosos ao sangue.

⁷Aqui se emprega o conceito de robustez no sentido de obtenção de resultados confiáveis a partir da aplicação de técnicas, numéricas ou experimentais, ao maior conjunto possível de dados de entrada e/ou condições de contorno.

Capítulo 2

Objetivos

Este trabalho tem como objetivo primário desenvolver um modelo matemático que descreva o fenômeno da hemólise induzida mecanicamente em sistemas de bombeamento centrífugo de sangue. Este modelo deve gerar resultados quantitativos em uma amplitude de condições operacionais, tanto em termos do regime de escoamento (laminar e turbulento), quanto aos níveis de tensão mecânica experimentados, bem como aos tempos de exposição dentro destas condições, maior do que os modelos baseados em leis de potência utilizados até o presente.

Como um objetivo secundário deste trabalho, aparece o estabelecimento de uma relação analítico-matemática entre a energia mecânica dissipada no escoamento em sistemas de bombeamento centrífugo de sangue e a ocorrência acentuada de hemólise no interior destes sistemas.

Um outro objetivo secundário, mas não menos importante, é participar da rede colaborativa⁸ que vem sendo internacionalmente criada na área de pesquisa e desenvolvimento de dispositivos médicos e órgãos artificiais, através do intercâmbio de dados em estudos comparativos de modelos matemáticos e simulações computacionais.

⁸Esta rede colaborativa e o projeto em torno do qual ela foi criada é descrita na Seção 4.2 do Capítulo 4.

Capítulo 3

Modelagem matemática

Neste capítulo são descritos os modelos matemáticos adotados para o escoamento de sangue e para a quantificação da hemólise induzida no interior de um sistema de bombeamento centrífugo.

O trabalho da modelagem matemática consiste em descrever simbolicamente certas características de um fenômeno que sejam relevantes para sua simulação numérica e/ou computacional⁹, ou seja, o objetivo a ser alcançado através de um modelo matemático não é a reprodução exata do fenômeno, mas sim de aspectos significativos que auxiliem na sua análise e compreensão. Hipóteses adotadas na elaboração de um modelo matemático o tornam impreciso ou até mesmo inválido em condições outras que não aquelas sob as quais ele é proposto. Portanto, a simulação numérica e/ou computacional de um fenômeno através de um modelo matemático é executada através de uma escolha particular de parâmetros físicos, condições iniciais e de contorno, que esteja dentro do seu domínio válido de definição.

⁹Os termos numérico e computacional são frequentemente usados como sinônimos, embora tenham significados um pouco diferentes. Análise numérica ou cálculo numérico, uma disciplina matemática de cunho teórico cuja aplicação prática principal é a de resolver problemas em computadores, não é totalmente computacional. O trabalho computacional em simulações não é totalmente numérico. Por exemplo, uma simulação típica de dinâmica dos fluidos computacional envolve programação de sistemas interativos e linguagens específicas, manipulação de texto, organização de dados, construção de gráficos, além da gestão de recursos físicos de memória e de processamento. Aqui, o termo computacional é usado para descrever a forma como o problema é dividido, representado, manipulado e armazenado no computador. O termo numérico é usado para descrever as técnicas, métodos e algoritmos quando digam respeito ao cálculo de números ou a avaliação quantitativa de fórmulas e equações.

A dinâmica do escoamento é descrita pelas equações apresentadas na Seção 3.2 e leva em consideração a dissipação da energia e as variações do campo de tensões.

O modelamento da hemólise induzida é realizado através de um tratamento estatístico da distribuição de glóbulos vermelhos (hemácias) tal como uma segunda fase presente no escoamento, de modo que a hemólise é tratada como sendo a destruição de fase globular; esse modelamento é apresentado na Seção 3.3.

Desta forma, a modelagem matemática aqui proposta envolve duas fases: a fase plasmática e a fase globular. Na fase globular considera-se apenas a presença das hemácias. Esta simplificação é devida ao foco dado no processo de destruição destas células.

Este modelo bifásico simplificado é então utilizado em uma simulação numérico-computacional do experimento virtual proposto e padronizado pela comunidade científica internacional especializada, em uma configuração operacional típica de sistemas de bombeamento centrífugo de sangue. O método empregado para essa simulação e as condições desse experimento estão apresentados no Capítulo 4.

3.1 Notação indicial

Para o desenvolvimento da modelagem matemática nas Seções 3.2 e 3.3, e também para apresentação dos métodos numéricos na Seção 4.3 do Capítulo 4, será utilizada a notação indicial, cujas definições básicas e exemplificações de interesse mais imediato são fornecidas logo a seguir. Em textos que misturam muitas estruturas vetoriais e tensoriais com operadores de derivadas parciais e integrais, esta forma de se escrever as expressões matemáticas simplificam sobremaneira a manipulação das equações, além de proporcionar uma apresentação menos carregada de símbolos.

Utilizando-se multi-índices¹⁰, tem-se a seguinte anotação abreviada para derivadas parciais em relação às coordenadas espaciais x_i :

$$\partial_i \equiv \frac{\partial}{\partial x_i} \quad (3.1)$$

¹⁰Um multi-índice é uma n -upla $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_n)$ de inteiros não-negativos $\alpha_1, \dots, \alpha_n$. A ordem (ou o grau) $|\alpha|$ de α é dado pela soma de suas componentes, ou seja, $|\alpha| = \sum_{l=1}^n \alpha_l$ (Forger, 1994)

$$\partial_\alpha \equiv \frac{\partial^{|\alpha|}}{\partial x^\alpha} = \frac{\partial^{|\alpha|}}{\partial x_1^{\alpha_1} \dots \partial x_n^{\alpha_n}} \quad (3.2)$$

Da mesma forma, para derivadas parciais em relação à coordenada temporal t :

$$\partial_t \equiv \frac{\partial}{\partial t} \quad (3.3)$$

E também para derivadas parciais em relação às velocidades v_i :

$$\partial_{v_i} \equiv \frac{\partial}{\partial v_i} \quad (3.4)$$

Neste trabalho, os índices i, k , assumem os valores 1, 2, 3, correspondentes às componentes dos vetores e tensores ao longo dos eixos x, y, z , respectivamente, no caso de trabalhar em um sistema de coordenadas cartesianas retangulares, ou ainda os eixos r, θ, z , respectivamente, no caso de coordenadas cartesianas cilíndricas.

Quando os sub-índices ocorrem repetidos na mesma equação, é efetuada a soma nas n -dimensões. Caso contrário, mantém-se cada componente na direção do seu respectivo versor - está é a chamada convenção de Einstein para a notação indicial (Einstein, 1916).

Tomando-se o escalar a , os vetores u_i e v_i , o operador vetorial de derivadas parciais ∂_i , e o versor e_i , onde $i = 1, 2, 3$, temos os seguintes exemplos de expansão indicial:

- Vetores u_i e v_i

$$u_i = u_1 e_1 + u_2 e_2 + u_3 e_3 \quad (3.5)$$

$$v_i = v_1 e_1 + v_2 e_2 + v_3 e_3 \quad (3.6)$$

- Produto escalar entre os vetores u_i e v_i

$$u_i v_i = u_1 v_1 + u_2 v_2 + u_3 v_3 \quad (3.7)$$

- Módulo do vetor u_i

$$|u_i| = \sqrt{u_i u_i} = \sqrt{u_1 u_1 + u_2 u_2 + u_3 u_3} \quad (3.8)$$

- Divergente de u_i

$$\partial_i u_i = \frac{\partial u_i}{\partial x_i} = \frac{\partial u_1}{\partial x_1} + \frac{\partial u_2}{\partial x_2} + \frac{\partial u_3}{\partial x_3} \quad (3.9)$$

- Gradiente de a

$$\partial_i a = \frac{\partial a}{\partial x_i} = \frac{\partial a}{\partial x_1} e_1 + \frac{\partial a}{\partial x_2} e_2 + \frac{\partial a}{\partial x_3} e_3 \quad (3.10)$$

- Divergente do gradiente de a

$$\partial_i \partial_i a = \frac{\partial}{\partial x_i} \frac{\partial a}{\partial x_i} = \frac{\partial^2 a}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 a}{\partial x_2^2} + \frac{\partial^2 a}{\partial x_3^2} \quad (3.11)$$

3.2 Dinâmica do escoamento

Para o estabelecimento das equações que descrevem a dinâmica do escoamento, serão consideradas as seguintes hipóteses:

1. O sangue será tratado com um fluido quimicamente inerte, ou seja, não há reação química.
2. A velocidade de escoamento do sangue nas bombas de sangue é relativamente baixa para que efeitos de compressibilidade sejam significativos. A magnitude das velocidades nesses dispositivos não chegam a barreira dos 10^2 m/s. Para que os efeitos de compressibilidade começassem a ser sentidos, seria necessário superar essa barreira em pelo menos 400 %.

Assim, a dinâmica de movimento nas partes internas de uma bomba centrífuga pode ser descrita pelas equações de balanço de massa, quantidade de movimento (*momentum*), e energia (Batchelor, 2000).

A equação de balanço mássico para um fluido com massa específica ρ escoando com velocidade u_i (equação da continuidade):

$$\partial_t \rho + \partial_i (\rho u_i) = 0 \quad (3.12)$$

Para a condição de escoamento incompressível, esta equação é simplificada para:

$$\partial_i u_i = 0 \quad (3.13)$$

A equação de balanço da quantidade de movimento para um fluido com viscosidade dinâmica η em escoamento incompressível (equação de Navier-Stokes):

$$\partial_t u_i + (u_i \partial_i) u_i = -\frac{1}{\rho} \partial_i p + \frac{\eta}{\rho} \partial_i \partial_i u_i \quad (3.14)$$

onde a viscosidade dinâmica η é dada pelo produto da massa específica e da viscosidade cinemática ($\eta = \rho \nu$) e a pressão estática p guarda relação com o tensor de tensões do escoamento na forma

$$\sigma_{ik} = -p \delta_{ik} + \eta (\partial_k u_i + \partial_i u_k) \quad (3.15)$$

onde δ_{ik} é o tensor unitário (também conhecido como delta de Kronecker) e assume os seguintes valores: $\delta_{ik} = 1$ se $i = k$, senão $\delta_{ik} = 0$.

Definindo-se o tensor de fluxo de quantidade de movimento para um fluido viscoso por:

$$\Pi_{ik} = p \delta_{ik} + \rho u_i u_k - \eta (\partial_k u_i + \partial_i u_k) \quad (3.16)$$

pode-se reescrever a equação de Navier-Stokes na forma:

$$\partial_t (\rho u_i) = -\partial_k \Pi_{ik} \quad (3.17)$$

Existem forças moleculares de atração entre o fluido viscoso e a superfície do corpo sólido, genericamente chamada de parede, e a ação destas forças resulta em uma camada de fluido imediatamente adjacente à parede, aderindo à sua superfície e portanto, sendo mantida em condição de repouso relativo. Desta forma, nas equações da dinâmica de movimento de um fluido viscoso toma-se como condição

de contorno o requisito de que a velocidade deve se anular na parede fixa:

$$u_i = 0 \quad (3.18)$$

Ou seja, tanto a componente normal quanto as componentes tangenciais da velocidade devem se anular na parede. No caso geral de uma superfície em movimento, a velocidade u_i deve ser igual à velocidade da superfície (repouso relativo).

Em um elemento da superfície ds_k em contato com o fluido, a força atuando sobre ele é calculada pelo fluxo da quantidade de movimento neste elemento:

$$\Pi_{ik} ds_k = (\rho u_i u_k - \sigma_{ik}) ds_k \quad (3.19)$$

A pressão atuando em uma unidade de superfície é dada por:

$$P_i = -\sigma_{ik} n_k \quad (3.20)$$

onde n_k é o vetor unitário apontando no sentido da superfície sólida.

Para o balanço de energia em um escoamento incompressível de fluido viscoso é necessário levar em consideração os efeitos dissipativos da viscosidade, transformando energia mecânica em energia térmica.

A energia cinética total para um escoamento incompressível em um volume V é calculada por:

$$K = \frac{1}{2} \rho \int u_i u_i dV \quad (3.21)$$

Tomando-se a derivada temporal da equação acima, tem-se:

$$\dot{K} = \frac{1}{2} \rho \int \partial_t (u_i u_i) dV = \int \rho u_i \partial_t u_i dV \quad (3.22)$$

Combinando-se as equações 3.17 e 3.22, obtém-se:

$$\dot{K} = - \int u_i \partial_k \Pi_{ik} dV \quad (3.23)$$

Pela definição dada na equação 3.16 a integral acima pode ser expandida para:

$$\int u_i \partial_k [p \delta_{ik} + \rho u_i u_k - \eta (\partial_k u_i + \partial_i u_k)] dV \quad (3.24)$$

Definindo-se:

$$\sigma'_{ik} = \eta (\partial_k u_i + \partial_i u_k), \quad (3.25)$$

podemos reescrever equação 3.22:

$$\int u_i \partial_k \Pi_{ik} dV = \int \left\{ u_i \partial_k p + \rho u_i \partial_k (u_i u_k) - u_i \partial_k \sigma'_{ik} \right\} dV \quad (3.26)$$

Utilizando a equação 3.13 para simplificar o segundo termo na integral e além disso, adicionando e subtraindo o termo $\sigma'_{ik} \partial_k u_i$, e tirando proveito da regra do produto de derivadas, pode-se escrever:

$$\int u_i \partial_k \Pi_{ik} dV = \int \left\{ u_i \partial_k p + \rho u_i u_k \partial_k u_i - \partial_k (u_i \sigma'_{ik}) + \sigma'_{ik} \partial_k u_i \right\} dV \quad (3.27)$$

Agora, tira-se proveito da regra da cadeia para modificar o segundo termo da integral do lado direito da equação acima, a qual depois de rearranjada fica:

$$\int u_i \partial_k \Pi_{ik} dV = \int \left\{ \rho u_i \partial_k \left(\frac{p}{\rho} + \frac{u_i u_i}{2} \right) - \partial_k (u_i \sigma'_{ik}) + \sigma'_{ik} \partial_k u_i \right\} dV \quad (3.28)$$

Tirando-se proveito novamente da equação 3.13 pode-se reescrever a primeira parcela na integral do lado direito em termos de um divergente:

$$\int u_i \partial_k \Pi_{ik} dV = \int \left\{ \partial_k \left[\rho u_k \left(\frac{p}{\rho} + \frac{u_i u_i}{2} - u_i \sigma'_{ik} \right) \right] + \sigma'_{ik} \partial_k u_i \right\} dV \quad (3.29)$$

A expressão entre colchetes representa a densidade de fluxo de energia do fluido:

- o termo entre parênteses é o fluxo de energia devido ao processo de transferência de massa do fluido;
- o termo $u_i \sigma'_{ik}$ é o fluxo de energia devido ao processo interno de atrito.

Ou seja, a viscosidade acarreta um fluxo de quantidade de movimento σ'_{ik} ; a transferência de quantidade de movimento envolve uma transferência de energia, sendo o fluxo de energia dado pelo produto escalar entre o fluxo de quantidade de movimento e a velocidade.

Aplicando-se o teorema da divergência¹¹ na primeira parte da integral do lado direito da equação acima, obtém-se:

$$\int u_i \partial_k \Pi_{ik} dV = \oint \left[\rho u_k \left(\frac{p}{\rho} + \frac{u_i u_i}{2} - u_i \sigma'_{ik} \right) \right] ds_k + \int \sigma'_{ik} \partial_k u_i dV \quad (3.31)$$

O primeiro termo do lado direito da equação acima fornece a taxa de variação da energia cinética do fluido no volume V devido ao fluxo de energia através da superfície limitante desse volume. A integral no segundo termo é a taxa de variação da energia cinética devido à dissipação. Se a integração for efetuada em todo o volume de fluido, a integral de superfície se anula e pode-se calcular a taxa de variação de energia dissipada no volume total de fluido por:

$$\dot{K} = - \int u_i \partial_k \Pi_{ik} dV = - \int \sigma'_{ik} \partial_k u_i dV \quad (3.32)$$

Pela definição de σ'_{ik} em 3.25, a integral acima sempre resulta positiva, portanto $\dot{K} < 0$ confirmando que se trata de um termo dissipativo de energia mecânica.

3.3 Dinâmica da fase globular

Do ponto de vista fluidodinâmico, o sangue é uma suspensão complexa de plasma e pequenas partículas, constituindo-se em um exemplo de material natu-

¹¹O teorema da divergência, também conhecido como teorema de Gauss, estabelece que se D é uma região tridimensional conectada do espaço R^3 , com uma superfície fronteira fechada S , e conectada por partes, conforme ilustrado na figura abaixo, e F_i é um campo vetorial com derivadas primeiras contínuas em um domínio que contém D , então

$$\int_D \partial_i F_i dV = \oint_S F_i n_i dA \quad (3.30)$$

onde S é orientada de forma que a sua normal aponta para fora (Marsden e Tromba, 1996).

ralmente heterogêneo, isto é, composto de domínios de diferentes materiais constituintes ou fases (Torquato, 2013).

Um tipo de partícula, de especial interesse neste trabalho, é o das células vermelhas, também conhecidas como hemácias, ou glóbulos vermelhos, ou eritrócitos, que apresentam comportamento neutro no que tange ao empuxo fluidodinâmico e constituem a maior parte volumétrica da fase particulada do sangue (Richardson et al., 2010).

As hemácias (já desenvolvidas) são células anucleadas em formato discóide bicôncavo com diâmetro entre $7 - 8 \mu\text{m}$, espessura aproximada de $2 \mu\text{m}$ e com um volume médio igual a $80 - 100 \mu\text{m}^3$ (Canham e Burton, 1968), (Bessis, 1973), (Picot et al., 2015).

O comportamento reológico específico do sangue é devido principalmente às hemácias. O hematócrito, que mede a fração volumétrica das hemácias no sangue, gira entre 40–50 % no caso humano, excedendo bastante a fração volumétrica da fase particulada em relação a outros escoamentos envolvendo suspensões (Han et al., 2001).

Hemólise é um dano às hemácias que tem como consequência a liberação da hemoglobina no plasma sanguíneo e a desintegração (*lysis*) da própria hemácia.

Como este processo ocorre em escoamentos complexos, tais como aqueles no interior de sistemas de bombeamento centrífugo de sangue, não foi ainda completamente compreendido e/ou descrito cientificamente (Ozturk et al., 2016), (Heck et al., 2017).

Nesses sistemas, hipoteticamente, a hemólise ocorre devido ao aumento da permeabilidade da membrana quando submetida a processos de deformação física ou ainda devido à ruptura da membrana quando ela sofre processos extremos de cisalhamento fluido (Behbahani et al., 2009). Patamares típicos de tensões de cisalhamento em condições fisiológicas e em condições limítrofes de hemólise estão apresentados na Seção 1.3 do Capítulo 1.

O entendimento do mecanismo da hemólise requer conhecimento acerca (i) do processo de ruptura das hemácias, (ii) dos métodos estatísticos para descrever o comportamento dos grupos celulares, e (iii) da maneira pela qual estes grupos modificam o comportamento do sangue escoando nos dispositivos de interesse. O primeiro ponto é o mais difícil e ambicioso e não é objeto do presente estudo.

Para o segundo ponto, que se constitui no cerne deste trabalho, uma abordagem que utiliza o conceito de função de densidade probabilística é apresentada logo a seguir. Para a consecução do terceiro ponto, as equações aqui obtidas para a fase globular são acopladas com as equações do escoamento (apresentadas na Seção 3.2), conforme descrito no Capítulo 4.

Aqui, propõe-se uma abordagem simplificada de um escoamento bifásico no qual a fase globular (hemácias) está dispersa em uma fase líquida (plasma sanguíneo). Uma descrição estatística para a fase globular é obtida pela definição de uma função de densidade probabilística.

Com o intuito de se manter uma simbologia internacional uniforme e assim evitar possíveis confusões em comunicações científicas, neste trabalho é adotado o símbolo a para designar o diâmetro hidráulico¹² da partícula em estudo (hemácia), conforme o padrão apresentado em trabalhos anteriores de outros pesquisadores (Massoudi e Antaki, 2008), (Wu et al., 2014), (Wu et al., 2017).

3.3.1 Distribuição estatística da fase globular

Aqui é definido um formalismo matemático usado para a descrição de escoamentos em que há um infinidade de partículas (sólidas ou líquidas) de tal modo que somente uma descrição estatística do seu comportamento se torna viável.

Para tanto, assume-se que apenas um parâmetro, o diâmetro hidráulico de uma partícula, representado pelo símbolo a (conforme explicado anteriormente), é suficiente para especificar o tamanho de uma partícula. Esta hipótese é válida para sistemas de partículas que são geometricamente similares ou suas formas não tem influência direta nos parâmetros do escoamento. No caso específico de partículas líquidas, esta hipótese é atendida se tais partículas são esféricas ou ainda se as oscilações de forma induzidas pelas colisões entre elas são amortecidas (devido aos efeitos viscosos do escoamento) a uma amplitude que pode ser desprezada e sem consequências diretas nos parâmetros do escoamento; além disso, suas velocidades relativas ao escoamento principal são suficiente baixas ou até mesmo nulas.

Inicialmente, visando-se atingir um alto grau de generalidade, considere-se uma

¹²Um parâmetro alternativo ao diâmetro é a massa ou mesmo o volume da partícula; a escolha de uma dentre estas opções é uma questão de conveniência.

região do espaço contendo partículas de M tipos distintos. Uma descrição estatística destas partículas pode ser dada pela função de densidade probabilística

$$f_j(a, x_i, v_i, t) \text{ da } dx_i \text{ } dv_i, \quad (3.33)$$

que é o número provável de partículas do tipo j ($j = 1, \dots, M$) com um diâmetro contido no intervalo da em torno de a , localizadas no intervalo espacial dx_i em torno de x_i , com velocidades contidas no intervalo dv_i em torno de v_i , no instante de tempo t . Aqui, dx_i e dv_i são abreviações para os elementos de coordenadas tridimensionais de espaço e velocidade físicos, respectivamente. As variáveis a , x_i e v_i devem aparecer na função de densidade probabilística, visto que em um escoamento as condições não são completamente conhecidas a ponto de permitir a especificação exata de tamanho, posição, ou velocidade de cada partícula.

O fato de que uma descrição estatística fenomenologicamente mais completa do que a contida em f é usualmente desnecessária, é facilmente confirmada nas aplicações práticas; de modo geral, quando aplicada a escoamentos fluidicos (escala macroscópica), não é aparente a natureza probabilística dos resultados obtidos a partir deste tipo de modelagem matemática devido ao fato de que as quantidades físicas que descrevem o escoamento são quantificadas através de seus valores médios (Landau e Lifshitz, 1966), (Landau e Lifshitz, 1970).

Uma equação para descrever a taxa de variação temporal da função f_j pode ser derivada por meio de um raciocínio análogo ao normalmente empregado na teoria cinética de fluidos (Hirschfelder et al., 1954), o que é feito a seguir.

A força por unidade de massa agindo sobre uma partícula do tipo j no ponto (a, x_i, v_i, t) é denotada por

$$F_{i,j} = d_t v_{i,j}, \quad (3.34)$$

e a taxa de variação temporal do diâmetro a da partícula do tipo j no ponto (a, x_i, v_i, t) é definida como

$$\dot{a}_j = d_t a_j, \quad (3.35)$$

Analisando-se a taxa de variação total de f_j , resultante do aumento ou diminuição das partículas do tipo j , do movimento dessas partículas para dentro ou para fora do elemento espacial dx_i em virtude de sua velocidade v_i , e da varia-

ção do número dessas partículas no elemento de velocidade dv_i em virtude de sua aceleração $F_{i,j}$, chega-se a

$$\partial_t f_j = -\partial_a (\dot{a}_j f_j) - \partial_i (v_i f_j) - \partial_{v_i} (F_{i,j} f_j). \quad (3.36)$$

Aqui os subscritos nos operadores de gradiente distinguem derivadas com relação às coordenadas de espaço e de velocidade, e M é o número total de diferentes tipos de partículas (classificadas de acordo com a composição química).

A seguir, será dado foco no processo de destruição (*lysis*) de partículas em decorrência da variação no campo de velocidades e acelerações, representados pelos segundo e terceiro termos do lado direito da equação (3.36).

Considerando-se estado estacionário ($\partial f_j / \partial t = 0$), a equação (3.36) se reduz a

$$\partial_a (\dot{a}_j f_j) + \partial_i (v_i f_j) + \partial_{v_i} (F_{i,j} f_j) = 0. \quad (3.37)$$

Agora, tomando-se a equação (3.37), fazendo-se a integração sobre todo o espaço de velocidades, e considerando-se que $f_j \rightarrow 0$ muito rapidamente (no mínimo, exponencialmente) à medida que $v_i \rightarrow \infty$ para todo escoamento fisicamente possível, obtém-se

$$\partial_a (\bar{\dot{a}}_j G_j) + \partial_i (\bar{v}_{i,j} G_j) = 0, \quad (3.38)$$

onde G_j é o número de partículas do tipo j por unidade de volume por unidade de diâmetro, sendo calculado por

$$G_j \equiv \int f_j dv_i, \quad (3.39)$$

e a barra sobreposta denota um média calculada sobre todo o intervalo de velocidades, isto é,

$$\bar{\dot{a}}_j = \int \dot{a}_j f_j dv_i / G_j, \quad (3.40)$$

e

$$\bar{v}_{i,j} = \int v_i f_j dv_i / G_j, \quad (3.41)$$

3.3.2 Dinâmica simplificada da fase globular

A seguir, será feito uso da equação (3.37) para o problema da determinação da hemólise ocorrendo em um escoamento de seção transversal variável, com uma fase globular de um único tipo de partícula (hemácia). Assim, têm-se $M = 1$ e então, para se propiciar uma maior clareza visual das equações, o subscrito $j = 1$ será omitido daqui em diante.

Denotando-se a área da seção transversal do escoamento na posição x por $A(x)$ e considerando-se um escoamento na direção x , a integração da equação (3.38) sobre todo o campo espacial ortogonal ao eixo x resulta em¹³

$$\partial_a (\bar{a}G) + \frac{1}{A} \partial_x (A\bar{v}G) = 0, \quad (3.42)$$

onde $\bar{v}$ é a componente x de $\bar{v}_i$, e as quantidades $\bar{a}$, $\bar{v}$ e G são assumidas como sendo essencialmente independentes das coordenadas espaciais ortogonais a x , ou seja, estas quantidades podem ser interpretadas como médias calculadas em cada seção transversal local.

No caso das hemácias danificadas, caracterizando um processo hemolítico e liberando hemoglobina no plasma sanguíneo, é assumida aqui uma dependência de $\dot{a}$ em relação ao tamanho da célula, expressa pela relação

$$\dot{a} = -\frac{\chi}{a}, \quad (3.43)$$

onde χ (≥ 0) é assumido de forma independente de a .

Substituindo-se a equação (3.43) na equação (3.42), obtém-se

$$-\chi \partial_a \psi + \bar{v} a \partial_x \psi = 0, \quad (3.44)$$

¹³Conforme explicado na Seção 3.1 faz-se uso aqui da notação indicial. Particularmente nesta abordagem simplificada unidimensional está se fazendo uso da coordenada espacial x como sendo uma das coordenadas do vetor espacial x_i , onde i pode assumir os valores 1, 2, ou 3, no caso do espaço tridimensional; então, deveria ser indicado o valor do índice, isto é, ou x_1 ou x_2 ou x_3 , porém por uma questão de simplificação, aqui se omite o índice. Rigorosamente, as expressões desenvolvidas são igualmente válidas em qualquer uma das direções que seja escolhida, desde que se tenha, é claro, um escoamento estabelecido nessa direção.

onde

$$\psi \equiv \frac{A\bar{v}G}{a}. \quad (3.45)$$

Utilizando-se a seguinte transformação de variáveis

$$\xi \equiv \left[a^2 - 2 \int_0^x \frac{\chi}{\bar{v}} dx \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (3.46)$$

e

$$\zeta \equiv \left[a^2 + 2 \int_0^x \frac{\chi}{\bar{v}} dx \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (3.47)$$

a equação (3.44) é reescrita como

$$\partial_\xi \psi = 0. \quad (3.48)$$

A solução da equação (3.48) é $\psi(\xi, \zeta) = \psi(\zeta)$. Utilizando-se o subscrito 0 para identificar as condições na seção de entrada do escoamento ($x = 0$), pode-se reescrever esta solução como

$$\psi = \psi_0(\zeta), \quad (3.49)$$

desde que $\zeta = a$ em $x = 0$ em acordo com a equação (3.47).

A partir da equação (3.45) pode-se notar que a expressão

$$G = \left(\frac{A_0 \bar{v}_0}{A \bar{v}_j} \right) \left(\frac{a}{\zeta} \right) G_0(\zeta), \quad (3.50)$$

determina da distribuição de tamanho das células $G(a, x)$ em cada ponto x em termos da distribuição inicial $G_0(a)$ em $x = 0$.

Uma forma funcional para $G_0(a)$, que se ajusta bem com a distribuição observada experimentalmente para os tamanhos de hemácias (Chen e Fung, 1973) e simplifica bastante a manipulação analítica e computacional, é dada por

$$G_0 = \Upsilon a^T \exp(-\Lambda a^S), \quad (3.51)$$

onde Λ , Υ , S , e T são independentes de a . A forma apresentada na equação (3.51), foi proposta pela primeira vez por Weibull (Weibull et al., 1951) e pode ser vista

como uma generalização da distribuição de Weibull (Rinne, 2008).

Dois dos parâmetros que aparecem na equação (3.51) são determinados pelo número total de células por unidade de volume e pelo diâmetro média das células; os outros dois parâmetros determinam o formato da distribuição em torno da média. O número total de células por unidade de volume (independente de seu tamanho) é dado por

$$n = \int_0^\infty G da. \quad (3.52)$$

Os colchetes angulados são utilizados aqui para identificar médias calculadas com relação à distribuição de tamanhos $G_j(a)$ — por exemplo,

$$\langle a \rangle = \int_0^\infty a G da / n. \quad (3.53)$$

Se S e T são utilizados para se determinar o formato da distribuição, então é razoável substituir Λ e Υ pelas quantidades $\langle a \rangle_0$, dada pela equação (3.53) em $x = 0$, e n_0 , dada pela equação (3.52) em $x = 0$.

A substituição da equação (3.51) nas equações (3.52) e (3.53) produz outras duas equações que podem ser resolvidas para Λ e Υ . Substituindo-se estes resultados na equação (3.51), encontra-se que

$$G_0 = \frac{n_0 S \left[\Gamma \left(\frac{T+2}{S} \right) \right]^{T+1}}{\langle a \rangle_0 \left[\Gamma \left(\frac{T+1}{S} \right) \right]^{T+2}} \left(\frac{a}{\langle a \rangle_0} \right)^T \exp \left\{ - \left[\frac{a}{\langle a \rangle_0} \frac{\Gamma \left(\frac{T+2}{S} \right)}{\Gamma \left(\frac{T+1}{S} \right)} \right]^S \right\}, \quad (3.54)$$

onde Γ denota a função gama (Abramowitz e Stegun, 1964).

Equações para as propriedades representativas n e $\langle a \rangle$ podem ser deduzidas para sistemas cuja distribuição G_0 é dada pela equação (3.54).

Agora, tomando-se a equação (3.52) e mudando-se a variação de integração de a para

$$y \equiv \left[\frac{a}{\langle a \rangle_0} \frac{\Gamma \left(\frac{T+2}{S} \right)}{\Gamma \left(\frac{T+1}{S} \right)} \right]^S, \quad (3.55)$$

e fazendo-se uso das equações (3.47), (3.50) e (3.54), obtém-se

$$n = \frac{A_0 \bar{v}_0 n_0}{A \bar{v}} \frac{e^{-Z}}{\Gamma \left(\frac{T+1}{S} \right)} \int_0^\infty (y + Z)^{\frac{T+1}{S}-1} e^{-y} dy, \quad (3.56)$$

que pode ser reescrita em termos da função gama como

$$n = \frac{A_0 \bar{v}_0 n_0}{A \bar{v}} \left[1 - \frac{\Gamma\left(\frac{T+1}{S}, Z\right)}{\Gamma\left(\frac{T+1}{S}\right)} \right]. \quad (3.57)$$

Na equação (3.57), o termo que aparece entre colchetes é reconhecido como a distribuição acumulada da função gama com um fator de forma S e um fator de escala igual a 1. Também a partir da equação (3.57), pode-se definir uma razão de fluxos numéricos de partículas, ou fluxo numérico relativo (às condições de entrada) de partículas, como

$$\frac{n A \bar{v}}{n_0 A_0 \bar{v}_0} = 1 - \frac{\Gamma\left(\frac{T+1}{S}, Z\right)}{\Gamma\left(\frac{T+1}{S}\right)} \quad (3.58)$$

que mostra o comportamento do número de células como função da distância adimensional Z . O valor de Z que aparece nas equações (3.56), (3.57) e (3.58) pode ser calculado a partir da equação

$$Z \equiv \left[\frac{\Gamma\left(\frac{T+2}{S}\right)}{\Gamma\left(\frac{T+1}{S}\right)} \right]^S \left[\frac{2}{\langle a \rangle_0^2} \int_0^x \frac{\chi}{\bar{v}} dx \right]^{\frac{S}{2}}. \quad (3.59)$$

Capítulo 4

Materiais e métodos

Para obtenção de resultados numéricos com a utilização da modelagem matemática desenvolvida no Capítulo 3, fez-se uso aqui de métodos numéricos e modelos de referência que são apresentados a seguir.

4.1 Teste do modelo de hemólise

Uma verificação preliminar do modelo matemático de hemólise induzida desenvolvido na Seção 3.3 foi realizada da seguinte forma:

- Tomou-se a equação (3.58) para alguns valores de $(T+1)/S$, arbitrariamente escolhidos, apenas com o intuito de se observar o padrão de uma família de curvas.
- Adotou-se o parâmetro de escala unitário, a fim de se ter uma família de curvas padronizadas.
- Efetuou-se o cálculo do fluxo numérico relativo (ou razão de fluxos numéricos) de partículas $(nA\bar{v})/(n_0A_0\bar{v}_0)$ em função da distância adimensional Z .
- Os resultados obtidos estão apresentados na Seção 5.1 e especificamente em forma gráfica na Figura 5.1.

Após isto, como um primeiro teste do modelo matemático de hemólise induzida, foi realizada uma comparação com o modelo fornecido pela equação (1.2), através

dos seguintes passos:

- Novamente, tomou-se a equação (3.58).
- Adotando-se o critério de minimização da norma euclidiana fez-se um ajuste de curva entre os dois modelos analisados. O parâmetro de escala adotado foi igual a 6,0 e $(T + 1)/S$ resultou igual a 0,83. O erro relativo deste ajuste resultou $< 0,001\%$.
- Efetuou-se o cálculo de $\Delta Hb/Hb$ versus a tensão de cisalhamento aplicada e o tempo de exposição.
- Os resultados obtidos estão apresentados na Seção 5.1 e especificamente em forma gráfica na Figura 5.2.

4.2 Geometria virtual adotada

Nesta seção são apresentados os detalhes da geometria utilizada na simulação computacional que utiliza as equações da dinâmica do escoamento apresentadas na Seção 3.2.

A escolha da geometria virtual de bomba de sangue empregada na simulação computacional deste estudo é baseada nos seguintes pontos:

1. O desempenho dessa bomba deve ser similar ao desempenho das bombas centrífugas radiais tipicamente utilizadas em sistemas físicos reais. As condições típicas de operação desses sistemas ficam na faixa de 4 – 6 L/min para o fluxo sanguíneo, e pressão estática na faixa de 5 – 14 kPa (Behbahani et al., 2009).
2. O desenho técnico do modelo da bomba deve ser geometricamente simples, visando facilitar:
 - A modelagem matemática e a simulação computacional.
 - O processo de fabricação, principalmente usinagem e injeção, de modelo físico.

- Acesso de instrumentação de medidas óticas e/ou eletrônicas (prevendo trabalhos futuros para validação experimental do modelo teórico proposto aqui).
3. Há um interesse primordial do autor deste trabalho em relação à disseminação do seu conteúdo entre seus pares, visando a discussão de idéias, métodos e resultados. Assim, é desejável que o modelo geométrico adotado consista de componentes e mecanismos de ampla acessibilidade tanto em relação às informações técnicas quanto em relação à possibilidade de prototipação física.
 4. Também está sendo levado em consideração um ambicioso programa lançado pela Agência de Administração de Comidas e Remédios norte-americana (*Food and Drugs Administration*) para modernizar os processos de desenvolvimento e de testes de novos dispositivos médicos.
 - Denominado de *Critical Path Initiative*, este programa tem como uma das suas diretrizes o auxílio ao aperfeiçoamento dos recursos facilitadores de fabricação de dispositivos médicos e identifica claramente dentre as oportunidades de aprimoramento uma necessidade urgente de programas computacionais com capacidade preditiva para modelar e simular os efeitos em humanos decorrentes das mudanças de projeto para dispositivos médicos em desenvolvimento. A própria agência preconiza que tal ferramenta virtual pode ser elaborada com um esforço concentrado da comunidade científica intercambiando dados e informações provenientes de estudos e pesquisas, principalmente para identificar as lacunas existentes (Food and Drug Administration, 2004).
 - Especificamente no que tange à padronização de técnicas de dinâmica dos fluidos computacional utilizadas para avaliação de desempenho e segurança relacionada aos danos causados no sangue em dispositivos médicos, o programa visa identificar o estado da arte na análise de escoamentos, principalmente no que concerne a hemólise (foco do presente trabalho) e trombose (Food and Drug Administration, 2014).
-

Assim o modelo geométrico adotado para o presente estudo é o que está proposto no referido programa e pode ser visto nas figuras 4.1, 4.2 e 4.3.

O diâmetro externo do rotor é de 52 mm, com uma espessura de 7 mm. O diâmetro interno da câmara é igual a 60 mm, enquanto que a largura interna é de 9 mm. A folga entre o rotor e a câmara é de 1 mm. A cânula de entrada possui um diâmetro de 12 mm e é conectado por um tubo curvo de 90 mm a um tubo reto de 204 mm. A cânula de saída tem 20 mm de comprimento e 4,39 mm de diâmetro. O difusor tem comprimento de 21,54 mm, continuado por um tubo de diâmetro igual a 12 mm.

4.3 Métodos numéricos

Nesta seção são apresentados os esquemas numéricos empregados na simulação computacional do modelo adotado de bomba.

4.3.1 Discretização espacial

As equações de balanço de massa, quantidade de movimento e energia do escoamento, desenvolvidas na Seção 3.2, juntamente com as equações do modelo adotado para descrever o comportamento não-newtoniano do sangue, apresentadas na Seção 4.3.4, e as equações do modelo adotado para descrever a turbulência, apresentadas na Seção 4.3.5, foram discretizadas com o método de volumes finitos sobre uma malha espacial não estruturada.

O modelo que descreve a hemólise induzida pelo escoamento, cujas equações foram desenvolvidas na Seção 3.3, recebeu uma discretização espacial específica apresentada na Seção 4.3.6.

O método de volumes finitos consiste basicamente em dividir o tempo em intervalos definidos (*timesteps*), que podem ser uniformes ou variáveis, e o espaço (domínio espacial do fenômeno em estudo) em pequenas regiões delimitadas (células computacionais) que juntas definem a malha espacial (*mesh*).

A implementação em linguagem de programação Fortran é baseada em código computacional desenvolvido em trabalhos anteriores deste autor (Morales et al., 1997), (Morales et al., 1998).

Figura 4.1 – Modelo geométrico da bomba. (a) Vista geral externa da bomba com cânulas de entrada e de saída. (b) Vista geral externa aproximada da carcaça. (c) Rotor. (d) Vista da carcaça e rotor. Fonte: *FDA Critical Path Initiative* (Atreya e Epstein, 2007).

Figura 4.2 – Desenhos da bomba, com as dimensões principais. (a) Vista geral com sistema de referência. (b) Vistas parciais. (c) Vista frontal. (d) Vista lateral. Fonte: *FDA Critical Path Initiative* (Atreya e Epstein, 2007).

Figura 4.3 – (a) Desenhos do rotor com dimensões. (b) Detalhe das folgas com a carcaça. (c) Detalhe da saída. Fonte: *FDA Critical Path Initiative* (Atreya e Epstein, 2007).

A malha não estruturada foi gerada seguindo o critério de qualidade baseado na ortogonalidade. Como as regiões com altas taxas de cisalhamento são de interesse especial neste estudo, procedimentos de refinamento são realizados nas proximidades de paredes, para uma resolução mais acurada das equações discretizadas. Alguns parâmetros tais como o fator de expansão da malha e a proporção foram ajustados de modo a evitar problemas de convergência e qualidade da solução numérica (Korzenowski, 1998).

Regiões suficientemente grandes a montante e a jusante da bomba estão incluídas no modelo geométrico visando garantir que oscilações e/ou efeitos transientes no perfis de velocidades na entrada e na saída não afetem o escoamento na região rotativa da bomba.

Uma análise de independência da malha para convergência dos campos de pressão e velocidade indicou que uma malha com um total de 3.656.511 volumes e 888.376 nós foi suficiente para capturar as características do escoamento.

A distância adimensional a partir da parede (Schlichting et al., 2000) é inferior a 2 para todas as células adjacentes a uma parede.

A malha computacional gerada está apresentada na Seção 5.2.

As condições de contorno foram implementadas através da técnica de volumes do tipo "fantasma" (*ghost*), que são volumes de controle fictícios usados para fixar as condições de contorno do domínio computacional. Nas fronteiras de parede sólida considerou-se o fluxo como sendo tangente à mesma. Isto foi obtido através da imposição de que a componente normal (à parede) da velocidade no volume de controle *ghost* tenha a mesma magnitude, porém sinal oposto, da componente normal (à parede) no volume de controle interior adjacente; para as componentes tangenciais a imposição é que tenham a mesma magnitude e mesmo sentido. Os gradientes de pressão e temperatura foram tomados como nulos na parede.

4.3.2 Integração espacial

Como o escoamento no interior da bomba apresenta regiões com variações acentuadas nas variáveis de velocidade e tensão, torna-se crucial o uso de esquemas numéricos de alta ordem para a solução das equações, pois assim é possível capturar as zonas de transição nos campos das variáveis simuladas sem afetar a estabilidade

da solução.

Foi então utilizada a técnica de separação dos vetores de fluxo para o cálculo dos fluxos nas interfaces entre os volumes, aplicando o esquema essencialmente não-oscilatório ponderado (da expressão original em inglês *weighted essentially non-oscillatory*) de quinta ordem (Shu e Osher, 1988), (Shu et al., 1992), (Liu et al., 1994).

O procedimento para o cálculo dos fluxos numéricos nas interfaces seguem os seguintes passos:

1. Projeção no espaço característico.
2. Separação dos vetores de fluxo.
3. Interpolação.
4. Projeção reversa.

Os fluxos nas interfaces entre os volumes são calculados por

$$\hat{f}_{i+1/2}^{\pm} = \sum_{r=0}^{k-1} \omega_r^{\pm} \hat{f}_{i+1/2,r}^{\pm} \quad (4.1)$$

onde $\omega_r^{\pm}$ é dado por

$$\omega_r = \frac{\alpha_r}{\sum_{l=0}^{k-1} \alpha_l}, \quad (4.2)$$

e

$$\alpha_r = \frac{C_r}{(\epsilon + IS_r)^2}, \quad (4.3)$$

onde C_r são os pesos, o parâmetro ϵ é um número real de magnitude pequena (na faixa de 10^{-10} até 10^{-6}) introduzido para evitar divisões por zero, e IS_r é o indicador de oscilação (utilizado como uma medida de suavidade).

Para o esquema de quinta ordem de precisão, faz-se $r = 3$ e usa-se uma molécula de cálculo com cinco células: $[x_{i-2}, x_{i+2}]$ ou $[x_{i-1}, x_{i+3}]$, correspondentes a $\hat{f}_{i+1/2}^{+}$ ou $\hat{f}_{i+1/2}^{-}$, respectivamente.

Além disso, são dados

$$\hat{f}_{i+1/2,0}^{+} = \frac{2}{6} \hat{f}_{i-2}^{+} - \frac{7}{6} \hat{f}_{i-1}^{+} + \frac{11}{6} \hat{f}_i^{+}, \quad (4.4)$$

$$\hat{f}_{i+1/2,1}^+ = -\frac{1}{6}\hat{f}_{i-1}^+ + \frac{5}{6}\hat{f}_i^+ + \frac{2}{6}\hat{f}_{i+1}^+, \quad (4.5)$$

$$\hat{f}_{i+1/2,2}^+ = \frac{2}{6}\hat{f}_i^+ + \frac{5}{6}\hat{f}_{i+1}^+ - \frac{1}{6}\hat{f}_{i+2}^+, \quad (4.6)$$

com os indicadores de oscilação correspondentes

$$IS_0^+ = \frac{13}{12}\left(\hat{f}_{i-2}^+ - 2\hat{f}_{i-1}^+ + \hat{f}_i^+\right)^2 + \frac{1}{4}\left(\hat{f}_{i-2}^+ - 4\hat{f}_{i-1}^+ + 3\hat{f}_i^+\right)^2, \quad (4.7)$$

$$IS_1^+ = \frac{13}{12}\left(\hat{f}_{i-1}^+ - 2\hat{f}_i^+ + \hat{f}_{i+1}^+\right)^2 + \frac{1}{4}\left(\hat{f}_{i-1}^+ - \hat{f}_{i+1}^+\right)^2, \quad (4.8)$$

$$IS_2^+ = \frac{13}{12}\left(\hat{f}_i^+ - 2\hat{f}_{i+1}^+ + \hat{f}_{i+2}^+\right)^2 + \frac{1}{4}\left(3\hat{f}_i^+ - 4\hat{f}_{i+1}^+ + \hat{f}_{i+2}^+\right)^2, \quad (4.9)$$

com os pesos $C_0 = 1/10$, $C_1 = 6/10$ e $C_2 = 3/10$.

4.3.3 Integração temporal

Após a reconstrução espacial, um conjunto de equações diferenciais ordinárias é obtido:

$$\frac{du_i}{dt} = L(u_i) \quad (4.10)$$

onde L é o operador de discretização espacial.

A integração temporal da equação (4.10) é efetuada utilizando-se um método Runge-Kutta multi-estágio de terceira ordem (Shu e Osher, 1988), constituído por

$$u_i^{(0)} = u_i^n, \quad (4.11)$$

$$u_i^{(1)} = u_i^{(0)} + \Delta t L(u_i^{(0)}), \quad (4.12)$$

$$u_i^2 = \frac{3}{4}u_i^{(n)} + \frac{1}{4}u_i^{(1)} + \frac{1}{4}\Delta t L(u_i^{(1)}), \quad (4.13)$$

$$u_i^{n+1} = \frac{1}{3}u_i^{(n)} + \frac{2}{3}u_i^{(2)} + \frac{2}{3}\Delta t L(u_i^{(2)}), \quad (4.14)$$

onde u_i^n são os valores do campo de velocidades no instante de tempo t_n ; $u_i^{(0)}$, $u_i^{(1)}$, u_i^2 , são os valores intermediários dos estágios do método; e, finalmente, u_i^{n+1} são os valores do campo de velocidades no instante de tempo t_{n+1} .

4.3.4 Modelo não-newtoniano para o sangue

O fluido sanguíneo é composto basicamente por plasma e células em suspensão, incluindo hemácias (também chamadas de eritrócitos ou glóbulos vermelhos), leucócitos (também chamados de glóbulos brancos), e plaquetas.

O sangue apresenta um valor de massa específica aproximadamente igual ao da água, mas é cerca de três vezes mais viscoso devido ao grande número de hemácias em suspensão. No presente estudo, adota-se para o sangue os seguintes valores: massa específica $\rho = 1.060 \text{ kg/m}^3$ e viscosidade cinemática $\nu = 0,0035 \text{ kg/m.s}$ (Vosse, 1987).

Muitos estudos recentes têm mostrado um comportamento complexo do fluido sanguíneo escoando em diferentes regiões do sistema circulatório intracorpóreo e extracorpóreo, bem como em experimentos laboratoriais *in vitro*. O escoamento sanguíneo exibe comportamento newtoniano nas grandes artérias e não-newtoniano nas pequenas artérias. Sob certas condições, o fluido sanguíneo exibe comportamento não-newtoniano devido ao material em suspensão. O fluxo sanguíneo é pulsátil nas grandes artérias, enquanto que nas pequenas artérias e veias é não-pulsátil. O escoamento sanguíneo pode se tornar de laminar a turbulento. Basicamente, até o momento, foi registrado que em regiões com altas taxas de cisalhamento o sangue apresenta comportamento de fluido newtoniano e, em regiões com baixas taxas de cisalhamento, apresenta comportamento de fluido não-newtoniano (Vosse, 1987), (Macosko e Larson, 1994), (Gijssen, 1998), (Choi e Barakat, 2004), (Khurshid e Hoffmann, 2015).

Para modelamento do comportamento não-newtoniano do sangue é adotado o modelo de Carreau-Yasuda (Bird et al., 1987). Este modelo tem apresentado melhores resultados na comparação com dados experimentais de simulações de escoamento com regiões de baixas taxas de cisalhamento, justamente onde o sangue apresenta um comportamento pseudoplástico (Gijssen, 1998), (Choi e Barakat, 2004), (Khurshid e Hoffmann, 2015).

No modelo de Carreau-Yasuda, a viscosidade dinâmica é calculada em função da taxa de cisalhamento:

$$\eta = \eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty}) \left[1 + (\lambda \dot{\gamma})^2 \right]^{-\frac{3}{8}} \quad (4.15)$$

onde a viscosidade dinâmica para a condição de escoamento plenamente estabelecido $\eta_{\infty} = 0,0035 \text{ kg/m.s}$, a viscosidade dinâmica para a condição de escoamento não cisalhante $\eta_0 = 0,25 \text{ kg/m.s}$ e o tempo de relaxação $\lambda = 25 \text{ s}$, são constantes (Vosse, 1987). Para quantificar a taxa de cisalhamento $\dot{\gamma}$, é adotada uma medida escalar calculada a partir do traço do tensor de taxa de deformação (Macosko e Larson, 1994), sendo dada por:

$$\dot{\gamma} = \sqrt{\frac{1}{2} (\partial_k u_i + \partial_i u_k)^2} \quad (4.16)$$

4.3.5 Modelagem de turbulência

Para simular os efeitos da turbulência foi utilizado o modelo k- ω (Menter, 1994), cujas equações básicas de transporte são escritas como

$$\partial_t (\rho K_T) + \partial_i (\rho u_i K_T) = \partial_i [(\nu + \nu_T) \partial_i K_T] - \rho \overline{u_i u_k} \partial_i u_i - Y_T, \quad (4.17)$$

e

$$\partial_t (\rho \omega) + \partial_i (\rho u_i \omega) = \partial_i [(\nu + \nu_T) \partial_i \omega] - \rho \overline{u_i u_k} \frac{\omega}{K_T} \partial_i u_i - Y_{\omega} + D_{\omega}, \quad (4.18)$$

onde K_T é a energia cinética turbulenta, ν_T é a viscosidade turbulenta, Y_T e Y_{ω} são os termos de dissipação de K_T e ω , respectivamente, devido à turbulência.

4.3.6 Cálculo acoplado da hemólise

Para o cálculo de hemólise, foi utilizado o modelo desenvolvido na Seção 3.3.2. Para se acoplar as equações da dinâmica da fase globular às equações da dinâmica do escoamento, foi estabelecida uma relação entre a variável χ , introduzida na equação (3.43), e a taxa de dissipação de energia cinética, definida na equação (3.32) e a área A empregada na equação (3.42), na forma

$$\chi = -A \frac{\dot{K}}{K} \quad (4.19)$$

Assim, a distância adimensional, definida na equação (3.59), foi reescrita como

$$Z = \left[\frac{\Gamma\left(\frac{T+2}{S}\right)}{\Gamma\left(\frac{T+1}{S}\right)} \right]^S \left[-\frac{2}{\langle a \rangle_0^2} \int_0^x \frac{A}{\bar{v}} \frac{\dot{K}}{K} dx \right]^{\frac{S}{2}}, \quad (4.20)$$

Para o procedimento de discretização espacial aplicado, o lado direito da equação (4.20) foi aproximado para o cálculo em cada um dos elementos de volume da malha computacional,

$$Z = \left[\frac{\Gamma\left(\frac{T+2}{S}\right)}{\Gamma\left(\frac{T+1}{S}\right)} \right]^S \left[-\frac{2}{\langle a \rangle_0^2} \frac{V}{|u|} \frac{\dot{K}}{K} \right]^{\frac{S}{2}}, \quad (4.21)$$

e utilizado para o cálculo do fluxo numérico relativo dado pela equação (3.58), com o parâmetro de escala igual a 6,0 e $(T+1)/S$ igual a 0,83 (conforme com o ajuste realizado na Seção 4.1).

4.3.7 Solução de estado estacionário

No caso estudado, a simulação computacional foi conduzida até se obter a solução na qual a variação temporal do vetor de velocidades fosse inferior a 10^{-12} , considerada aqui como solução de estado estacionário.

Os resultados obtidos na simulação computacional estão apresentados na Seção 5.2.

Capítulo 5

Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados numéricos obtidos por meio da modelagem matemática desenvolvida no Capítulo 3. Na Seção 5.1 são apresentados os resultados do modelo proposto na Seção 3.3 para a quantificação da hemólise. Na Seção 5.2 são apresentados os resultados da simulação computacional do modelo desenvolvido na Seção 3.2 para o escoamento na geometria proposta na Seção 4.2, utilizando-se os métodos numéricos apresentados na Seção 4.3.

5.1 Resultados do modelo de hemólise

A equação (3.58) foi utilizada na computação do fluxo numérico relativo de partículas em função da distância adimensional para alguns valores de $(T + 1)/S$ e com o parâmetro de escala igualado a unidade. Os resultados obtidos estão apresentados em forma gráfica na Figura 5.1. Estas curvas mostram o comportamento geral do fenômeno hemolítico.

O índice de hemólise foi calculado através do fluxo numérico relativo dado pela equação (3.58) e é mostrado na figura 5.2, o qual mostra os resultados de $\Delta Hb/Hb$ *versus* a tensão de cisalhamento aplicada e o tempo de exposição, obtido com um parâmetro de escala igual a 6,0 e $(T + 1)/S = 0,83$.

Figura 5.1 – Fluxo numérico relativo de partículas em função da distância adimensional.

Figura 5.2 – Índice de hemólise *versus* tempo de exposição (s) e tensão de cisalhamento (Pa), obtido com um parâmetro de escala igual a 6,0 e $(T+1)/S = 0,83$.

5.2 Resultados da simulação computacional do modelo de bomba adotado

Na figura 5.3 é mostrada a porção da malha computacional na região da bomba com a conexão com a cânula de entrada (no centro da bomba) e com a conexão com a cânula de saída através do difusor (no lado direito do desenho). A malha computacional inteira totalizou 3.656.511 volumes e 888.376 nós.

Figura 5.3 – Visão da malha computacional gerada na região da bomba.

Os resultados apresentados nas figuras a seguir foram coletados em um corte transversal ao eixo do rotor, aproximadamente 1,5 mm acima da sua base, na face superior onde estão as aletas.

Na figura 5.4 é mostrado o gráfico com os contornos do campo de velocidades.

Figura 5.4 – Campo de velocidades no quadrante com difusor da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM.

Na figura 5.5 é mostrado o perfil de velocidades na posição radial indicada pela seta branca no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba.

Na figura 5.6 é mostrado o perfil de velocidades na seção transversal do difusor na saída da bomba, na posição indicada pela seta branca no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba.

Na figura 5.7 é mostrado o índice de hemólise no quadrante com difusor da bomba.

O índice normalizado de hemólise (NIH) resultou $3,05 \times 10^{-2} g/100L$.

Figura 5.5 – Perfil de velocidades na posição radial indicada pela seta branca no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM.

Figura 5.6 – Perfil de velocidades na seção transversal do difusor na saída da bomba, na posição indicada pela seta branca no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba. As condições de vazão e rotação são iguais a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM, respectivamente.

Figura 5.7 – Índice de hemólise no quadrante com difusor da bomba. As condições de vazão e rotação são iguais a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM, respectivamente.

Capítulo 6

Discussão

Neste capítulo são discutidos os resultados numéricos obtidos apresentados no Capítulo 5. Na Seção 6.1 são discutidos os resultados apresentados na Seção 5.1 para a quantificação da hemólise. Na Seção 6.2 são discutidos os resultados da simulação computacional apresentados na Seção 5.2.

6.1 Modelo de hemólise

Sendo o objetivo primário deste trabalho, é interessante que o modelo matemático desenvolvido para descrever a hemólise induzida em sistemas de bombeamento centrífugo de sangue tenha a maior amplitude possível de aplicabilidade. Para tanto, deve ser capaz de reproduzir em termos numéricos as características importantes da hemólise induzida em domínios de definição além dos limites tipicamente estudados até agora, tanto no que diz respeito ao níveis de tensão, como também com relação ao tempo de exposição, seja devido a condições prolongadas de operações desses sistemas, seja devido a algum processo com maior tempo de residência (por exemplo, regiões de recirculação ou estagnação do escoamento no interior da bomba).

A equação (3.58) foi utilizada na computação do fluxo numérico relativo de partículas em função da distância adimensional para alguns valores de $(T + 1)/S$ e com o parâmetro de escala igualado a unidade. Os resultados obtidos, apresentados em forma gráfica na Figura 5.1, mostram o comportamento geral do fenômeno

hemolítico. Este comportamento simulado está em acordo com padrão sigmoidal da hemólise de experimentos realizados com tempos longos (da ordem de minutos) de exposição. A Figura 6.1 ilustra esse padrão.

Figura 6.1 – Percentual de hemólise em função do tempo de exposição. Gráfico extraído de (Meziti et al., 2017).

Conforme já comentado no início do Capítulo 3, um modelo matemático deve descrever aspectos significativos do fenômeno modelado, sendo que as hipóteses adotadas na sua elaboração podem torná-lo inválido em condições distintas daquelas sob as quais foi originalmente construído. Os modelos baseados em lei de potências, cujos desenvolvimentos e resultados vêm sendo publicados há pouco mais de cinco décadas, conforme citado na Seção (1.4), têm sua validade nas regiões de experimentação dentro das quais foram construídos — vide, como exemplo, os modelos resumidos na Tabela (1.2).

Contudo, conforme explanado em artigo de revisão bastante recente¹⁴ (Yu et al., 2017), para que um modelo matemático de hemólise consiga fazer previsões quantitativamente corretas, deve levar em conta alguns aspectos importantes sob o ponto de vista biológico. Os aspectos mencionados pelos autores supracitados são os seguintes:

¹⁴A bem da verdade, o artigo citado foi publicado em versão digital *on line* (a chamada *early view*) há poucos dias do fechamento do trabalho de redação desta tese.

- Em uma dada hemácia, a liberação anterior de hemoglobina no plasma sanguíneo reduz a quantidade de hemoglobina restante dentro da mesma, reduzindo o seu volume e também o nível de tensão na sua membrana celular.
- Alterações irreversíveis¹⁵ na membrana das hemácias quando sob efeito de tensão reduzem o potencial de formação de microporos e portanto diminuem a liberação da hemoglobina contida em seu interior.

Quando as hemácias são submetidas a tensões com valores iguais ou superiores aos níveis limítrofes de hemólise (Tabela 1.1), o seu potencial de liberação de hemoglobina decresce com o passar do tempo.

Os modelos baseados em lei de potências não refletem esse comportamento; além disso, partem do ponto inicial de que a totalidade das hemácias estão com 100 % do seu conteúdo de hemoglobina intacto (Yu et al., 2017).

O modelo estatístico de hemólise proposto aqui, justamente devido ao seu princípio básico de definição, já parte da captura das condições iniciais a partir de dados físicos reais. Isto pode ser verificado a partir da descrição estatística através da função de densidade probabilística $f_j(a, x_i, v_i, t)$, apresentada na Seção 3.3.1. Em última instância, isto também pode ser verificando mais explicitamente na definição do fluxo numérico relativo dado pela equação (3.58), onde o termo $n_0 A_0 \bar{v}_0$ representa o fluxo numérico de partículas na seção de entrada do escoamento.

Com relação à capacidade do modelo matemático em refletir a variação do potencial hemolítico ao longo do tempo, o modelo estatístico de hemólise aqui apresentado é o primeiro entre todos os já desenvolvidos a ter essa capacidade implementada e demonstrada, como pode ser verificado pela comparação (qualitativa) das curvas mostradas nas Figuras 5.1 e 6.1, e também pela comparação (quantitativa) das Figuras 5.2 e 6.2.

Na figura 5.2 pode-se ver a superfície que relaciona $\Delta Hb/Hb$ versus a tensão de cisalhamento aplicada e o tempo de exposição, obtida pelo cálculo do índice de hemólise através da equação (3.58), ajustada com um parâmetro de escala igual a 6.0 e $(T + 1)/S = 0.83$. Na figura 6.2 pode-se ver a superfície que relaciona

¹⁵Trata-se aqui do processo de endurecimento de membrana celular da hemácia (Ye et al., 2014), (Lee et al., 2007).

Figura 6.2 – Gráfico original (Giersiepen et al., 1990) com a superfície obtida a partir do modelo dado pela equação (1.2).

estas mesmas variáveis, obtida pelo modelo de lei de potências desenvolvido por Giersiepen et al. (Giersiepen et al., 1990), apresentado na equação (1.2).

A comparação entre os dois modelos demonstra a capacidade do modelo estatístico proposto aqui em reproduzir os resultados numéricos do modelo de Giersiepen et al., dentro de toda a região onde este último foi ajustado: o erro relativo deste ajuste resultou $< 0,001\%$.

Pela forma estabelecida para χ na equação (4.19) pode-se notar sua relação direta com o tensor de fluxo de quantidade de movimento (o qual inclui as componentes de tensão de cisalhamento), conforme mostra a equação (3.32). Então, pode ser verificado a partir das equações (3.58) e (3.59) que a distância adimensional Z leva em conta a os efeitos das tensões de cisalhamento (e o tempo de exposição a estes efeitos) no cálculo do fluxo numérico relativo de partículas.

6.2 Simulação computacional do modelo de bomba adotado

Os resultados numéricos obtidos por meio da modelagem matemática desenvolvida no Capítulo 3 e implementadas utilizando-se os métodos numéricos da Seção 4.3, foram apresentados na Seção 5.2. A geometria utilizada nessa simulação está mostrada na Seção 4.2. Tanto a geometria da bomba quanto as condições simuladas estão de acordo com o teste que foi padronizado e proposto no âmbito do programa *Critical Path Initiative* (Food and Drug Administration, 2014). Resultados experimentais (Malinauskas et al., 2017) foram utilizados como referência para validação da simulação.

Na Figura 5.4 é mostrado o campo de velocidades para a condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM. Na Figura 6.3 é mostrado o campo de velocidades para essas mesmas condições de vazão e rotação, em simulação experimental; esse gráfico mostra os contornos construídos a partir de dados obtidos com a técnica de velocimetria por imagem de partículas (Malinauskas et al., 2017).

Comparando este gráfico de referência experimental com o gráfico mostrado na Figura 5.4, pode-se notar que a presente simulação computacional gerou um resultado de acordo com os dados experimentais. As regiões de maior gradiente de velocidade foram capturadas corretamente, bem como as regiões de estagnação (ou melhor dizendo, *quasi*-estagnação) e de recirculação.

Na Figura 5.5 é mostrado o perfil de velocidades na posição radial indicada, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM. Para efeito de comparação, a Figura 6.4 apresenta o perfil medido experimentalmente (Malinauskas et al., 2017).

Na Figura 5.6 é mostrado o perfil de velocidades na seção transversal do difusor na saída da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM. Para efeito de comparação, a Figura 6.5 apresenta o perfil medido experimentalmente (Malinauskas et al., 2017).

De modo geral, a simulação computacional realizada no presente estudo mostra um bom acordo com os resultados experimentais. Para se visualizar a variabilidade entre as diversas simulações computacionais comparadas nesse trabalho de referência, as Figuras 6.6 e 6.7 mostram os diversos perfis numéricos simulados nas

Figura 6.3 – Campo de velocidades no quadrante com difusor da bomba. Dados experimentais obtidos com a técnica de velocimetria por imagem de partículas. Figura extraída de (Malinauskas et al., 2017).

Figura 6.4 – Perfil de velocidades na posição radial indicada pela seta no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM. Dados experimentais obtidos com a técnica de velocimetria por imagem de partículas. Gráfico extraído de (Malinauskas et al., 2017).

Figura 6.5 – Perfil de velocidades na seção transversal do difusor na saída da bomba, na posição indicada pela seta no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba. As condições de vazão e rotação são iguais a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM, respectivamente. Dados experimentais obtidos com a técnica de velocimetria por imagem de partículas. Gráfico extraído de (Malinauskas et al., 2017).

posições radial e da saída do difusor, respectivamente.

Figura 6.6 – Comparação entre diferentes perfis de velocidades na posição radial indicada pela seta no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba, na condição de vazão igual a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM. Gráfico extraído de (Malinauskas et al., 2017).

Apesar da forte aderência dos resultados, alguns problemas foram detectados na simulação apresentada aqui, especificamente na região de entrada da bomba e também na região da parede do difusor colocado na saída da bomba. A região da entrada tem uma mudança brusca na direção do escoamento e é possível observar na Figura 6.6 que todas as simulações analisados em (Malinauskas et al., 2017) também apresentaram um discrepância em relação ao resultado experimental. Já na região da parede do difusor, há um processo físico de complexidade relativamente maior justamente na parede, relacionado ao descolamento da camada limite e estabelecimento de uma zona de recirculação — o ponto onde ocorre tal descolamento é um desafio constante dentro dos estudos de dinâmica dos fluidos computacional. Esse problema provavelmente está associado à implementação do modelo de turbulência e também foi observado em outros estudos de outros autores (Malinauskas et al., 2017).

Para essa condição estudada, o cálculo do índice normalizado de hemólise (NIH) resultou $3,05 \times 10^{-2} g/100L$. Comparando com (Malinauskas et al., 2017) constata-se uma superestimativa em relação ao valor medido experimentalmente

Figura 6.7 – Comparação entre diferentes perfis de velocidades na seção transversal do difusor na saída da bomba, na posição indicada pela seta no desenho simplificado do quadrante com difusor da bomba. As condições de vazão e rotação são iguais a 6,0 L/min e rotação de 3.500 RPM, respectivamente. Gráfico extraído de (Malinauskas et al., 2017).

(aproximadamente por um fator 2); em relação aos valores originados de outras simulações computacionais e que foram analisados e comparados no trabalho citado, a variabilidade dos resultados é muito grande, além da pouca informação disponibilizada sobre os procedimentos utilizados, tornando inconclusiva qualquer comparação.

6.3 Considerações finais

De um modo geral, em relação aos modelos para quantificação de hemólise, principalmente aos modelos baseados em lei de potências, haja visto que a grande maioria das publicações até o presente mostram simulações computacionais que ou os utilizam diretamente ou então utilizam modelos aperfeiçoados mas derivados deles, pode-se observar um ponto de deficiência que reside no fato de eles incorporarem relações empíricas construídas a partir de experimentos realizados em condições em que a tensão de cisalhamento é constante ao longo de uma linha de corrente (Hariharan et al., 2015). Os dados experimentais sobre os quais essas re-

lações empíricas foram calculadas foram obtidas em viscosímetros com escoamento laminar e campo de tensões uniforme, portanto não capturando as características típicas de um escoamento em dispositivos médicos reais, com campo de tensões variável e exposições temporais mais curtas, e múltiplas, a tensões de cisalhamento relativamente altas em diversos pontos de um mesmo dispositivo.

Como alternativa aos modelos baseados em lei de potências, os pesquisadores propuseram o uso de modelos baseados em deformação molecular, em que se estima a taxa de deformação das hemácias em função do campo de tensões do escoamento e seu impacto no processo hemolítico. A vantagem do modelo baseado em deformação é que ele pode modelar o processo de relaxamento da membrana viscoelástica da hemácia, o que não é possível usando um modelo baseado em tensão mecânica (Arora et al., 2004), (Chen e Sharp, 2011), (Arwatz e Smits, 2013), (Ezzeldin et al., 2015), (Hariharan et al., 2015).

Os modelos matemáticos de hemólise têm sido amplamente utilizados para desenvolver e testar novos projetos de bombas de sangue (Arvand et al., 2005), (Taskin et al., 2010). Porém, para que esses modelos possam auxiliar na avaliação efetiva de dispositivos médicos ainda é necessário que sejam validados pela comunidade científica.

Desde 2014, a Agência de Administração de Comidas e Remédios (*Food and Drugs Administration*) dos Estados Unidos da América vem conduzindo um projeto colaborativo para avaliar o estado da arte das técnicas de dinâmica dos fluidos computacional aplicadas às simulações de bombas de sangue (Food and Drug Administration, 2014). Porém, há ainda muito para ser feito nesta área (Malinauskas et al., 2017).

Por exemplo, publicações (Hariharan et al., 2011), (Stewart et al., 2012), (Stewart et al., 2013), (Herbertson et al., 2015), com análise comparativa de resultados obtidos por vinte e oito diferentes grupos de pesquisa ao redor do mundo, mostraram uma grande variabilidade de métodos e resultados; esses grupos realizaram simulações de dinâmica dos fluidos computacional para quantificar o campo de velocidades, o campo de tensões e o índice de hemólise, em um modelo virtual padronizado de bocal com seções de escoamento paralelo, convergente e divergente. Os resultados numéricos obtidos para os campos de velocidade e para os campos de tensões variaram consideravelmente entre eles e em relação aos resultados ex-

perimentais (Stewart et al., 2012), (Stewart et al., 2013), obtidos para o modelo físico (construído a partir do mesmo projeto utilizado para o modelo virtual).

Outra área que ainda oferece um grande espaço para desenvolvimentos é a dos modelos reológicos sanguíneos. A maior parte dos estudos envolvendo simulações numérico-computacionais do fluxo de sangue em dispositivos médicos empregam o modelo de fluido newtoniano. Alguns trabalhos mais recentes utilizaram modelos não-newtonianos simplificados para o sangue. Estas abordagens mais simplificadas são empregadas tendo como justificativa principal a diminuição da complexidade descritiva do problema e, por conseguinte, a redução dos custos computacionais associados (basicamente, tempo de processamento e quantidade de memória alocada). Entretanto, a viscosidade e o comportamento não-newtoniano do sangue experimentados em escala macroscópica é consequência direta das deformações e distribuição microscópicas das hemácias. Portanto, uma abordagem do sangue como uma suspensão multifásica se faz necessária com vistas a se capturar tais efeitos ocorrendo em escala micrométrica. Cabe ressaltar, que no presente trabalho, foi proposto um modelo matemático do sangue tal como uma suspensão bifásica, ou seja, um primeiro passo para o tratamento multifásico.

Capítulo 7

Conclusões

Neste trabalho foi desenvolvido um modelo matemático baseado no conceito de função de densidade probabilística para uma descrição estatística da quantidade relativa de hemácias destruídas em um processo de hemólise induzida mecanicamente em sistemas de bombeamento centrífugo. O modelo geral mostrou estar em acordo com o comportamento sigmoidal do fenômeno hemolítico. No caso particular da aproximação por lei de potências, uma comparação com o modelo devidamente ajustado apresentou um baixo erro relativo. Esse modelo de descrição estatística da hemólise foi incorporado na descrição do escoamento principal, caracterizando-se assim uma modelagem bifásica do problema.

Dentro da modelagem matemática da dinâmica do escoamento, estabeleceu-se uma relação matemática entre a energia mecânica dissipada no escoamento e a hemólise induzida. Os resultados confirmaram a dissipação interna de energia como base para a hemólise induzida no escoamento.

Em relação à participação da rede colaborativa entre diversos grupos internacionais na área de pesquisa e desenvolvimento de dispositivos médicos e órgãos artificiais, notou-se um grande atraso no cronograma inicialmente previsto, bem como uma grande dificuldade de acesso ao dados experimentais. Em realidade, o que se observa é que a divulgação de resultados e análises continua sendo veiculada nas revistas científicas tradicionais e com as mesmas restrições devido a questões comerciais e/ou industriais.

Referências

- Abramowitz, M. e Stegun, I. A. (1964). *Handbook of mathematical functions: with formulas, graphs, and mathematical tables*, volume Applied Mathematics Series 55. National Bureau of Standards.
- Allen, G. S., Murray, K. D., e Olsen, D. B. (1997). The importance of pulsatile and nonpulsatile flow in the design of blood pumps. *Artificial Organs*, 21(8):922–928.
- Allen, L. A., Rogers, J. G., Warnica, J. W., DiSalvo, T. G., Tasissa, G., Binanay, C., O’connor, C. M., Califf, R. M., Leier, C. V., Shah, M. R., et al. (2008). High mortality without escape: the registry of heart failure patients receiving pulmonary artery catheters without randomization. *Journal of Cardiac Failure*, 14(8):661–669.
- Ambrosy, A. P., Fonarow, G. C., Butler, J., Chioncel, O., Greene, S. J., Vaduganathan, M., Nodari, S., Lam, C. S., Sato, N., Shah, A. N., e Gheorghiade, M. (2014). The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(12):1123–1133.
- Anand, J., Singh, S., Antoun, D., Cohn, W., Frazier, O., e Mallidi, H. (2015). Durable mechanical circulatory support versus organ transplantation: Past, present, and future. *BioMed Research International*, 2015.
- Andrade, A., Biscegli, J., Dinkhuysen, J., Sousa, J. E., Ohashi, Y., Hemmings, S., Glueck, J., Kawahito, K., e Nosé, Y. (1996). Characteristics of a blood pump combining the centrifugal and axial pumping principles: the Spiral Pump. *Artificial Organs*, 20(5):605–612.
-

-
- Andrade, A., Nicolosi, D., Lucchi, J., Biscegli, J., Arruda, A. C. F., Ohashi, Y., Mueller, J., Tayama, E., Glueck, J., e Nosé, Y. (1999). Auxiliary total artificial heart: A compact electromechanical artificial heart working simultaneously with the natural heart. *Artificial Organs*, 23(9):876–880.
- Andrade, A. J. P. d. (1987). Simulador cardíaco para teste de próteses valvares. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas.
- Andrade, A. J. P. d. (1998). *Projeto, protótipo e testes “in vitro” e “in vivo” de um novo modelo de coração artificial total (TAH) por princípio eletro-mecânico de funcionamento*. Tese de Doutorado, Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas.
- Antaki, J. F., Ghattas, O., Burgreen, G. W., e He, B. (1995). Computational flow optimization of rotary blood pump components. *Artificial Organs*, 19(7):608–615.
- Arora, D. (2006). *Computational hemodynamics: Hemolysis and viscoelasticity*. Tese de Doutorado, Rice University.
- Arora, D., Behr, M., e Pasquali, M. (2004). A tensor-based measure for estimating blood damage. *Artificial Organs*, 28(11):1002–1015.
- Arora, D., Behr, M., e Pasquali, M. (2006). Hemolysis estimation in a centrifugal blood pump using a tensor-based measure. *Artificial Organs*, 30(7):539–547.
- Arvand, A., Hormes, M., e Reul, H. (2005). A validated computational fluid dynamics model to estimate hemolysis in a rotary blood pump. *Artificial Organs*, 29(7):531–540.
- Arwatz, G. e Smits, A. (2013). A viscoelastic model of shear-induced hemolysis in laminar flow. *Biorheology*, 50(1-2):45–55.
- Atreya, C. D. e Epstein, J. S. (2007). Blood safety: Opportunities and challenges addressed through critical path research at fda. *Drug Discovery Today: Technologies*, 4(2):51–54.
-

- Bacher, R. P. e Williams, M. C. (1970). Hemolysis in capillary flow. *Translational Research*, 76(3):485–496.
- Baillargeon, B., Costa, I., Leach, J. R., Lee, L. C., Genet, M., Toutain, A., Wenk, J. F., Rausch, M. K., Rebelo, N., Acevedo-Bolton, G., et al. (2015). Human cardiac function simulator for the optimal design of a novel annuloplasty ring with a sub-valvular element for correction of ischemic mitral regurgitation. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 6(2):105–116.
- Baldwin, J., Deutsch, S., Geselowitz, D., e Tarbell, J. (1994). LDA measurements of mean velocity and Reynolds stress fields within an artificial heart ventricle. *Journal of Biomechanical Engineering*, 116(5):190–200.
- Bartlett, R. H. e McKellar, S. (2004). *ASAIO GOLD 50 years of artificial organs from discovery to clinical use*. American Society for Artificial Internal Organs.
- Bartoli, C., Restle, D., Woo, J., Acker, M., e Atluri, P. (2014a). von Willebrand factor degradation with an LVAD occurs via two distinct mechanisms: mechanical demolition and enzymatic cleavage. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(4):S23.
- Bartoli, C. R., Ailawadi, G., e Kern, J. A. (2014b). Diagnosis, nonsurgical management, and prevention of LVAD thrombosis. *Journal of Cardiac Surgery*, 29(1):83–94.
- Bartoli, C. R., Dassanayaka, S., Brittian, K. R., Luckett, A., Sithu, S., Siess, T., et al. (2014c). Insights into the mechanism(s) of von Willebrand factor degradation during mechanical circulatory support. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 147(5):1634–1643.
- Bartoli, C. R., Giridharan, G. A., Litwak, K. N., Sobieski, M., Prabhu, S. D., Slaughter, M. S., e Koenig, S. C. (2010). Hemodynamic responses to continuous versus pulsatile mechanical unloading of the failing left ventricle. *ASAIO Journal*, 56(5):410–416.
- Batchelor, G. K. (2000). *An introduction to fluid dynamics*. Cambridge University Press.
-

-
- Behbahani, M., Behr, M., Hormes, M., Steinseifer, U., Arora, D., Coronado, O., e Pasquali, M. (2009). A review of computational fluid dynamics analysis of blood pumps. *European Journal of Applied Mathematics*, 20:363–397.
- Bessis, M. (1973). Red cell shapes. an illustrated classification and its rationale. In *Red Cell Shape*, pgs. 1–25. Springer.
- Bhatia, S. N. e Ingber, D. E. (2014). Microfluidic organs-on-chips. *Nature Biotechnology*.
- Bird, R. B., Armstrong, R., e Hassager, O. (1987). Dynamics of polymeric liquids. vol. 1: Fluid mechanics.
- Birschmann, I., Dittrich, M., Eller, T., Wiegmann, B., Reininger, A. J., Budde, U., e Strüber, M. (2014). Ambient hemolysis and activation of coagulation is different between heartmate ii and heartware left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(1):80–87.
- Blackshear, J., Perry, L., Dorman, F. D., e Steinbach, J. H. (1965). Some mechanical effects that influence hemolysis. *Transactions American Society for Artificial Internal Organs*, XI:112 – 117.
- Blackshear, P. (1972a). Hemolysis at prosthetic surfaces. In *Chemistry of biosurfaces*, volume 2, pgs. 523–561. Marcel Dekker New York.
- Blackshear, P. (1972b). *Mechanical hemolysis in flowing blood*. Prentice-Hall, Inc.: Englewood Cliffs, NJ, USA.
- Blackshear, P. e Blackshear, G. (1987). Mechanical hemolysis. *Handbook of Bioengineering*. New York: McGraw-Hill, 15:1–9.
- Bludszuweit, C. (1995a). Model for a general mechanical blood damage prediction. *Artificial Organs*, 19(7):583–589.
- Bludszuweit, C. (1995b). Three-dimensional numerical prediction of stress loading of blood particles in a centrifugal pump. *Artificial Organs*, 19(7):590–596.
-

- Bock, E. (2012). *Bomba de Sangue Centrífuga Implantável*. Clube de Autores. Disponível em www.clubedeautores.com.br.
- Bock, E., Antunes, P., Leao, T., Uebelhart, B., Fonseca, J., Leme, J., Utiyama, B., da Silva, C., Cavalheiro, A., Dinkhuysen, J., et al. (2011). Implantable centrifugal blood pump with dual impeller and double pivot bearing system: electromechanical actuator, prototyping, and anatomical studies. *Artificial Organs*, 35(5):437–442.
- Bock, E., Ribeiro, A., Silva, M., Antunes, P., Fonseca, J., Legendre, D., Leme, J., Arruda, C., Biscegli, J., Nicolosi, D., e Andrade, A. (2008). New centrifugal blood pump with dual impeller and double pivot bearing system: Wear evaluation in bearing system, performance tests, and preliminary hemolysis tests. *Artificial Organs*, 32(4):329–333.
- Boehning, F., Mejia, T., Schmitz-Rode, T., e Steinseifer, U. (2014). Hemolysis in a laminar flow-through couette shearing device: An experimental study. *Artificial Organs*, 38(9):761–765.
- Brown, C. H., Leverett, L. B., Lewis, C. W., Alfrey, C. P., e Hellums, J. D. (1975). Morphological, biochemical, and functional changes in human platelets subjected to shear stress. *J Lab Clin Med*, 86(3):462–471.
- Burgreen, G. W., Antaki, J. F., Wu, Z., e Holmes, A. J. (2001). Computational fluid dynamics as a development tool for rotary blood pumps. *Artificial Organs*, 25(5):336–340.
- Caidin, M. (1972). *Cyborg*. Arbor House.
- Canham, P. B. e Burton, A. C. (1968). Distribution of size and shape in populations of normal human red cells. *Circulation Research*, 22(3):405–422.
- Chan, C. H., Pieper, I. L., Hambly, R., Radley, G., Jones, A., Friedmann, Y., Hawkins, K. M., Westaby, S., Foster, G., e Thornton, C. A. (2015). The CentriMag centrifugal blood pump as a benchmark for in vitro testing of hemocompatibility in implantable ventricular assist devices. *Artificial Organs*, 39(2):93–101.
-

-
- Chan, W., Wong, Y., Ding, Y., Chua, L., e Yu, S. (2002). Numerical investigation of the effect of blade geometry on blood trauma in a centrifugal blood pump. *Artificial Organs*, 26(9):785–793.
- Chen, P. C. e Fung, Y. (1973). Extreme-value statistics of human red blood cells. *Microvascular Research*, 6(1):32 – 43.
- Chen, Y. e Sharp, M. K. (2011). A strain-based flow-induced hemolysis prediction model calibrated by in vitro erythrocyte deformation measurements. *Artificial Organs*, 35(2):145–156.
- Cheng, H., Yan, R., Li, S., Yuan, Y., Liu, J., Ruan, C., e Dai, K. (2009). Shear-induced interaction of platelets with von willebrand factor results in glycoprotein Ibalph shedding. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 297(6):H2128–H2135.
- Choi, H. W. e Barakat, A. I. (2004). Numerical study of the impact of non-newtonian blood behavior on flow over a two-dimensional backward facing step. *Biorheology*, 42(6):493–509.
- Chua, L. P., Su, B., Lim, T. M., e Zhou, T. (2007). Numerical simulation of an axial blood pump. *Artificial Organs*, 31(7):560–570.
- Chuong, C. e Fung, Y. (1984). Compressibility and constitutive equation of arterial wall in radial compression experiments. *Journal of Biomechanics*, 17(1):35–40.
- Clynes, M. E. e Kline, N. S. (1960). Cyborgs and space. *Astronautics*, September:26–27,74–76.
- Cohn, W. E., Timms, D. L., e Frazier, O. H. (2015). Total artificial hearts: past, present, and future. *Nature Reviews Cardiology*, 12:609–617.
- Colvin-Adams, M., Smith, J. M., Heubner, B. M., Skeans, M. A., Edwards, L. B., Waller, C. D., Callahan, E. R., Snyder, J. J., Israni, A. K., e Kasiske, B. L. (2015). Optn/srtr 2013 annual data report: Heart. *American Journal of Transplantation*, 15(S2):1–28.
-

- Colvin-Adams, M., Smithy, J. M., Heubner, B. M., Skeans, M. A., Edwards, L. B., Waller, C., Schnitzler, M. A., Snyder, J. J., Israni, A. K., e Kasiske, B. L. (2014). Optn/srtr 2012 annual data report: Heart. *American Journal of Transplantation*, 14(S1):113–138.
- da Silva, C., da Silva, B. U., Leme, J., Uebelhart, B., Dinkhuysen, J., Biscegli, J. F., Andrade, A., e Zavaglia, C. (2013). In vivo evaluation of centrifugal blood pump for cardiopulmonary bypass—spiral pump. *Artificial Organs*, 37(11):954–957.
- Dassanayaka, S., Slaughter, M. S., e Bartoli, C. R. (2013). Mechanistic pathway(s) of acquired von Willebrand syndrome with a continuous-flow ventricular assist device: in vitro findings. *ASAIO Journal*, 59(2):123–129.
- De Wachter, D. e Verdonck, P. (2002). Numerical calculation of hemolysis levels in peripheral hemodialysis cannulas. *Artificial Organs*, 26(7):576–582.
- De Wachter, D., Verdonck, P., De Vos, J., e Hombrouckx, R. (1997). Blood trauma in plastic haemodialysis cannulae. *The International Journal of Artificial Organs*, 20(7):366–370.
- DeBakey, M. E. (2005). Development of mechanical heart devices. *The Annals of Thoracic Surgery*, 79(6):S2228–S2231.
- Deutsch, S., Tarbell, J. M., Manning, K. B., Rosenberg, G., e Fontaine, A. A. (2006). Experimental fluid mechanics of pulsatile artificial blood pumps. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 38:65–86.
- Ding, J., Niu, S., Chen, Z., Zhang, T., Griffith, B. P., e Wu, Z. J. (2015). Shear-induced hemolysis: Species differences. *Artificial Organs*, 39(9):795–802.
- Dini, F. L., Guarini, G., Ballo, P., Carluccio, E., Maiello, M., Capozza, P., Innelli, P., Rosa, G. M., Palmiero, P., Galderisi, M., et al. (2013). The left ventricle as a mechanical engine: from Leonardo da Vinci to the echocardiographic assessment of peak power output-to-left ventricular mass. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 14(3):214–220.
-

- Egger, C., Maas, J., Hufen, T., Schmitz-Rode, T., e Steinseifer, U. (2013). Establishing a method for in vitro investigation of mechanical parameters causing acquired von Willebrand syndrome in ventricular assist devices. *Artificial Organs*, 37(9):833–839.
- Einstein, A. (1916). Die Grundlage der allgemeinen Relativitätstheorie. *Annalen der Physik*, 354(7):769–822.
- Esch, E. W., Bahinski, A., e Huh, D. (2015). Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(4):248–260.
- Ezzeldin, H. M., de Tullio, M. D., Vanella, M., Solares, S. D., e Balaras, E. (2015). A strain-based model for mechanical hemolysis based on a coarse-grained red blood cell model. *Annals of Biomedical Engineering*, 43(6):1398.
- Fonseca, J., Andrade, A., Nicolosi, D. E., Biscegli, J. F., Leme, J., Legendre, D., Bock, E., e Lucchi, J. C. (2011). Cardiovascular simulator improvement: Pressure versus volume loop assessment. *Artificial Organs*, 35(5):454–458.
- Fonseca, J. W. G. d. (2013). *Projeto, construção e validação de um simulador híbrido do sistema cardiovascular*. Tese de Doutorado, Instituto Tecnológico de Aeronáutica.
- Food and Drug Administration (2004). Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. Disponível no endereço eletrônico www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html.
- Food and Drug Administration (2011). Medical devices: Overview of device regulation. Disponível no endereço eletrônico www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview.
- Food and Drug Administration (2014). Reporting of computational modeling studies in medical device submissions. *Draft version for guidance*, Disponível no endereço eletrônico www.fda.gov/downloads/MedicalDevices.
- Ford, E. S., Ajani, U. A., Croft, J. B., Critchley, J. A., Labarthe, D. R., Kottke, T. E., Giles, W. H., e Capewell, S. (2007). Explaining the decrease in US
-

- deaths from coronary disease, 1980–2000. *New England Journal of Medicine*, 356(23):2388–2398.
- Forger, F. M. (1994). Equações Diferenciais Parciais - Notas de aula da disciplina Equações Diferenciais Parciais - Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME/USP).
- Forstrom, R. J. (1969). *A new measure of erythrocyte membrane strength: the jet fragility test*. Tese de Doutorado, University of Minnesota.
- Frank, A. O., Walsh, P. W., e Moore, J. E. (2002). Computational fluid dynamics and stent design. *Artificial Organs*, 26(7):614–621.
- Fraser, K. H., Taskin, M. E., Griffith, B. P., e Wu, Z. J. (2011). The use of computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices. *Medical Engineering and Physics*, 33(3):263 – 280.
- Fraser, K. H., Zhang, T., Taskin, M. E., Griffith, B. P., e Wu, Z. J. (2010). Computational fluid dynamics analysis of thrombosis potential in left ventricular assist device drainage cannulae. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, 56(3):157.
- Fraser, K. H., Zhang, T., Taskin, M. E., Griffith, B. P., e Wu, Z. J. (2012). A quantitative comparison of mechanical blood damage parameters in rotary ventricular assist devices: shear stress, exposure time and hemolysis index. *Journal of Biomechanical Engineering*, 134(8):081002.
- Frazier, O., Rose, E. A., Oz, M. C., Dembitsky, W., McCarthy, P., Radovancevic, B., Poirier, V. L., e Dasse, K. A. (2001). Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 122(6):1186–1195.
- Fung, Y. C., Perrone, N., e Anliker, M. (1972). Biomechanics, its foundations and objectives. Symposium on Biomechanics. July 29-31, 1970. Sponsored by the University of California, San Diego and the United States Navy, Office of Naval Research.
-

-
- Garon, A. e Farinas, M.-I. (2004). Fast three-dimensional numerical hemolysis approximation. *Artificial Organs*, 28(11):1016–1025.
- Genovese, E. A., Dew, M. A., Teuteberg, J. J., Simon, M. A., Kay, J., Siegenthaler, M. P., et al. (2009). Incidence and patterns of adverse event onset during the first 60 days after ventricular assist device implantation. *The Annals of thoracic surgery*, 88(4):1162–1170.
- Giersiepen, M., Wurzing, L., Opitz, R., e Reul, H. (1990). Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses—in vitro comparison of 25 aortic valves. *The International journal of artificial organs*, 13(5):300–306.
- Gijssen, F. J. H. (1998). *Modeling of wall shear stress in large arteries*. Tese de Doutorado, Technische Universiteit Eindhoven.
- Girdhar, G. e Bluestein, D. (2008). Biological effects of dynamic shear stress in cardiovascular pathologies and devices. *Expert review of medical devices*, 5(2):167–181.
- Glyantsev, S. P., Tchantchaleishvili, V., e Bockeria, L. A. (2015). Demikhov's "mechanical heart": The circumstances surrounding creation of the world's first implantable total artificial heart in 1937. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., et al. (2013). Heart disease and stroke statistics—2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*.
- Gospo, M., Santos, T. S. G., Silva, B. U., Hernandez, C. C. R., Andrade, A. J. P., Furlanetto, G., Santana, M., e Maschiarelli, I. F. P. (2014). Impressão 3d de modelos cardiovasculares baseada em imagens de tomografia computadorizada. In *44a. Jornada Paulista de Radiologia*.
- Goubergrits, L. (2006). Numerical modeling of blood damage: current status, challenges and future prospects. *Expert review of medical devices*, 3(5):527–531.
- Goubergrits, L. e Affeld, K. (2004). Numerical estimation of blood damage in artificial organs. *Artificial Organs*, 28(5):499–507.
-

-
- Graefe, R., Henseler, A., e Steinseifer, U. (2016). Multivariate assessment of the effect of pump design and pump gap design parameters on blood trauma. *Artificial Organs*.
- Grigioni, M., Daniele, C., D'Avenio, G., e Barbaro, V. (1999). A discussion on the threshold limit for hemolysis related to Reynolds shear stress. *Journal of Biomechanics*, 32(10):1107–1112.
- Grigioni, M., Daniele, C., Morbiducci, U., D'Avenio, G., Di Benedetto, G., e Barbaro, V. (2004). The power-law mathematical model for blood damage prediction: Analytical developments and physical inconsistencies. *Artificial Organs*, 28(5):467–475.
- Grigioni, M., Morbiducci, U., D'Avenio, G., Benedetto, G. D., e Gaudio, C. D. (2005). A novel formulation for blood trauma prediction by a modified power-law mathematical model. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 4(4):249–260.
- Gu, L. e Smith, W. A. (2005). Evaluation of computational models for hemolysis estimation. *ASAIO Journal*, 51(3):202–207.
- Guskov, A. M. e Bogdanova, Y. V. (2014). Left ventricular assist device (LVAD) design features: literature review. *Science and Education: Electronic Scientific and Technical Journal*, (3).
- Han, S.-I., Marseille, O., Gehlen, C., e Blümich, B. (2001). Rheology of blood by nmr. *Journal of Magnetic Resonance*, 152(1):87 – 94.
- Hargrave, J., Capdeville, M., Duncan, A., Smith, M. M., Mauermann, W. J., e Gallagher, P. G. (2015). Complex congenital cardiac surgery in an adult patient with hereditary spherocytosis: Successful avoidance of massive hemolysis associated with extracorporeal circulation in the presence of red blood cell fragility. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*.
- Hariharan, P., D'Souza, G., Horner, M., Malinauskas, R. A., e Myers, M. R. (2015). Verification benchmarks to assess the implementation of computational
-

- fluid dynamics based hemolysis prediction models. *Journal of Biomechanical Engineering*, 137(9):094501.
- Hariharan, P., Giarra, M., Reddy, V., Day, S. W., Manning, K. B., Deutsch, S., Stewart, S. F., Myers, M. R., Berman, M. R., Burgreen, G. W., et al. (2011). Multilaboratory particle image velocimetry analysis of the FDA benchmark nozzle model to support validation of computational fluid dynamics simulations. *Journal of Biomechanical Engineering*, 133(4):041002.
- Heck, M. L., Yen, A., Snyder, T. A., O'Rear, E. A., e Papavassiliou, D. V. (2017). Flow-field simulations and hemolysis estimates for the Food and Drug Administration Critical Path Initiative centrifugal blood pump. *Artificial Organs*, pgs. n/a–n/a.
- Hellums, J. e Hardwick, R. (1981). Response of platelets to shear stress-a review. *The Rheology of Blood, Blood Vessels and Associated Tissue*, ed. G. Hwang, Sijthoff & Noordhoff, Rockville, MD, page 160.
- Herbertson, L. H., Olia, S. E., Daly, A., Noatch, C. P., Smith, W. A., Kameneva, M. V., e Malinauskas, R. A. (2015). Multilaboratory study of flow-induced hemolysis using the FDA benchmark nozzle model. *Artificial Organs*, 39(3):237–248.
- Heuser, G. e Opitz, R. (1979). A Couette viscometer for short time shearing of blood. *Biorheology*, 17(1-2):17–24.
- Hirschfelder, J., Curtiss, C., Bird, R., e of Wisconsin. Theoretical Chemistry Laboratory, U. (1954). *Molecular theory of gases and liquids*. Structure of Matter Series. Wiley.
- Holman, W. L., Naftel, D. C., Eckert, C. E., Kormos, R. L., Goldstein, D. J., e Kirklin, J. K. (2013). Durability of left ventricular assist devices: Interagency registry for mechanically assisted circulatory support (INTERMACS) 2006 to 2011. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 146(2):437 – 441.e1.
-

- Islam, S., Cevik, C., Madonna, R., Frandah, W., Islam, E., Islam, S., e Nugent, K. (2013). Left ventricular assist devices and gastrointestinal bleeding: a narrative review of case reports and case series. *Clinical cardiology*, 36(4):190–200.
- Jacquemin, M. e Peerlinck, K. (2015). Free hemoglobin: a boost to platelet thrombi. *Blood*, 126(20):2262–2263.
- Jones, D. S., Podolsky, S. H., e Greene, J. A. (2012). The burden of disease and the changing task of medicine. *New England Journal of Medicine*, 366(25):2333–2338. PMID: 22716973.
- Joskow, P. L. e Noll, R. G. (1981). Regulation in theory and practice: An overview. In *Studies in Public Regulation*, pgs. 1–78. The MIT Press.
- Kameneva, M. V., Antaki, J. F., Borovetz, H. S., Griffith, B. P., Butler, K. C., Yeleswarapu, K. K., Watach, M. J., e Kormos, R. L. (1995). Mechanisms of red blood cell trauma in assisted circulation: Rheologic similarities of red blood cell transformations due to natural aging and mechanical stress. *ASAIO Journal*, 41(3):M457–M460.
- Kantrowitz, A., Krakauer, J., Rubenfire, M., Jaron, D., Freed, P., Welkowitz, W., Cascade, P., Wajszczuk, W., Lipsius, M., Ciborski, M., et al. (1972). Initial clinical experience with a new permanent mechanical auxiliary ventricle: the dynamic aortic patch. *ASAIO Journal*, 18(1):159–167.
- Kayvanpour, E., Mansi, T., Sedaghat-Hamedani, F., Amr, A., Neumann, D., Georgescu, B., Seegerer, P., Kamen, A., Haas, J., Frese, K. S., et al. (2015). Towards personalized cardiology: Multi-scale modeling of the failing heart. *PloS one*, 10(7):e0134869.
- Khurshid, H. e Hoffmann, K. A. (2015). Development of a high-order solver for blood flow. *Engineering with Computers*, 31(1):51–71.
- Kido, K., Hoshi, H., Watanabe, N., Kataoka, H., Ohuchi, K., Asama, J., Shinshi, T., Yoshikawa, M., e Takatani, S. (2006). Computational fluid dynamics analysis of the pediatric tiny centrifugal blood pump (TinyPump). *Artificial Organs*, 30(5):392–399.
-

- Kirklin, J. K., Naftel, D. C., Kormos, R. L., Stevenson, L. W., Pagani, F. D., Miller, M. A., Baldwin, J., e Young, J. B. (2013). Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 32(2):141 – 156.
- Kirklin, J. K., Naftel, D. C., Pagani, F. D., Kormos, R. L., Stevenson, L. W., Blume, E. D., Miller, M. A., Baldwin, J. T., e Young, J. B. (2014). Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(6):555–564.
- Kirklin, J. K., Naftel, D. C., Pagani, F. D., Kormos, R. L., Stevenson, L. W., Blume, E. D., Myers, S. L., Miller, M. A., Baldwin, J. T., e Young, J. B. (2015). Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.
- Korzenowski, H. (1998). Técnica em malhas não-estruturadas para simulação de escoamentos a altos números de Mach. *Tese de doutorado, Instituto Tecnológico de Aeronáutica*.
- Koutsiaris, A. G., Tachmitzi, S. V., e Batis, N. (2013). Wall shear stress quantification in the human conjunctival pre-capillary arterioles in vivo. *Microvascular research*, 85:34–39.
- Kozik, D. J. e Plunkett, M. D. (2011). Mechanical circulatory support. *Organogenesis*, 7(1):50–63.
- Krishnamani, R., DeNofrio, D., e Konstam, M. A. (2010). Emerging ventricular assist devices for long-term cardiac support. *Nature Reviews Cardiology*, 7(2):71–76.
- Ku, D. N. (1997). Blood flow in arteries. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 29(1):399–434.
- Kuypers, F. (1998). Red cell membrane damage. *The Journal of heart valve disease*, 7(4):387–395.
-

- Lacasse, D., Garon, A., e Pelletier, D. (2007). Mechanical hemolysis in blood flow: user-independent predictions with the solution of a partial differential equation. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 10(1):1–12.
- Landau, L. D. e Lifshitz, E. M. (1966). *Fluid Mechanics*, volume 6 - Course of Theoretical Physics, 3rd revised english edition. Pergamon Press.
- Landau, L. D. e Lifshitz, E. M. (1970). *Statistical Physics*, volume 5 - Course of Theoretical Physics, 2nd revised and enlarged edition. Pergamon Press.
- Lee, S. S., Antaki, J. F., Kameneva, M. V., Dobbe, J. G., Hardeman, M. R., Ahn, K. H., e Lee, S. J. (2007). Strain hardening of red blood cells by accumulated cyclic supraphysiological stress. *Artificial Organs*, 31(1):80–86.
- Legendre, D., Antunes, P., Bock, E., Andrade, A., Biscegli, J. F., e Ortiz, J. P. (2008a). Computational fluid dynamics investigation of a centrifugal blood pump. *Artificial Organs*, 32(4):342–348.
- Legendre, D., Da Silva, O. L., Andrade, A., Fonseca, J., Nicolosi, D., e Biscegli, J. (2003). Endurance test on a textured diaphragm for the auxiliary total artificial heart (ATAH). *Artificial Organs*, 27(5):457–460.
- Legendre, D., Fonseca, J., Andrade, A., Biscegli, J. F., Manrique, R., Guerrino, D., Prakasan, A. K., Ortiz, J. P., e Lucchi, J. C. (2008b). Mock circulatory system for the evaluation of left ventricular assist devices, endoluminal prostheses, and vascular diseases. *Artificial Organs*, 32(6):461–467.
- Legendre, D. F. (2009). *Estudo de comportamento de fluxo através de modelo físico e computacional de aneurisma de aorta infra-renal obtido por tomografia*. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo.
- Leme, J. (2015). *Desenvolvimento e estudo in vitro de um dispositivo de suporte circulatório temporário*. Tese de Doutorado, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo.
- Leme, J., da Silva, C., Fonseca, J., da Silva, B. U., Uebelhart, B., Biscegli, J. F., e Andrade, A. (2013). Centrifugal blood pump for temporary ventricular assist
-

- devices with low priming and ceramic bearings. *Artificial Organs*, 37(11):942–945.
- Leme, J., Fonseca, J., Bock, E., da Silva, C., da Silva, B. U., dos Santos, A. E., Dinkhuysen, J., Andrade, A., e Biscegli, J. F. (2011). A new model of centrifugal blood pump for cardiopulmonary bypass: Design improvement, performance, and hemolysis tests. *Artificial Organs*, 35(5):443–447.
- Leverett, L., Hellums, J., Alfrey, C., e Lynch, E. (1972). Red blood cell damage by shear stress. *Biophysical Journal*, 12(3):257–273.
- Leytin, V., Allen, D. J., Mykhaylov, S., Mis, L., Lyubimov, E. V., Garvey, B., e Freedman, J. (2004). Pathologic high shear stress induces apoptosis events in human platelets. *Biochemical and biophysical research communications*, 320(2):303–310.
- Lim, M. W. (2006). The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia*, 61(10):984–995.
- Liu, X.-D., Osher, S., e Chan, T. (1994). Weighted essentially non-oscillatory schemes. *Journal of Computational Physics*, 115(1):200–212.
- Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T. B., Flegal, K., Ford, E., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., et al. (2009). Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*, 119(3):e21–e181.
- Lopes, G., Bock, E., e Gómez, L. (2017). Numerical analyses for low Reynolds flow in a ventricular assist device. *Artificial Organs*, 41(6):E30–E40.
- Lopes Jr, G., Gómez, L., e Bock, E. (2016). Mesh independency analyses and grid density estimation for ventricular assist devices in multiple reference frames simulations. *Technische Mechanik*, 36(3):190–198.
- Lu, P., Lai, H., e Liu, J. (2001). A reevaluation and discussion on the threshold limit for hemolysis in a turbulent shear flow. *Journal of Biomechanics*, 34(10):1361–1364.
-

-
- Macosko, C. W. e Larson, R. G. (1994). Rheology: principles, measurements, and applications.
- Malinauskas, R. A., Hariharan, P., Day, S. W., Herbertson, L. H., Buesen, M., Steinseifer, U., Aycock, K. I., Good, B. C., Deutsch, S., Manning, K. B., et al. (2017). FDA benchmark medical device flow models for CFD validation. *ASAIO Journal*, 63(2):150–160.
- Mann, D. L., Zipes, D. P., Libby, P., e Bonow, R. O. (2015). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Elsevier Health Sciences.
- Marsden, A. L., Bazilevs, Y., Long, C. C., e Behr, M. (2014). Recent advances in computational methodology for simulation of mechanical circulatory assist devices. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 6(2):169–188.
- Marsden, J. E. e Tromba, A. (1996). *Vector Calculus*. Freeman.
- Massicotte, P., Snyder, T., Stulak, J., e Kreuziger, L. B. (2017). Ventricular assist device thrombosis: Mind your P's and Q's — Pumps, patients, and pills. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 153(6):1503 – 1506.
- Massoudi, M. e Antaki, J. F. (2008). An anisotropic constitutive equation for the stress tensor of blood based on mixture theory. *Mathematical Problems in Engineering*, 2008:1–30.
- Mazumdar, J. (1992). *Biofluid Mechanics*. World Scientific.
- McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., et al. (2012a). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Journal of Heart Failure*, 14(8):803–869.
- McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., et al. (2012b). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, 33(14):1787–1847.
-

- Menter, F. R. (1994). Two-equation eddy-viscosity turbulence models for engineering applications. *AIAA Journal*, 32:1598–1605.
- Meyer, A. L., Kuehn, C., Weidemann, J., Malehsa, D., Bara, C., Fischer, S., Haverich, A., e Strüber, M. (2008). Thrombus formation in a heartmate ii left ventricular assist device. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135(1):203–204.
- Meziti, A., Bouriche, H., Hichem, M., Kada, S., Senator, A., e Demirtas, I. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Rubus fruticosus* and *Zizyphus vulgaris* methanol extracts. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(2):69–76.
- Mitoh, A., Yano, T., Sekine, K., Mitamura, Y., Okamoto, E., Kim, D.-W., Yozu, R., e Kawada, S. (2003). Computational fluid dynamics analysis of an intra-cardiac axial flow pump. *Artificial Organs*, 27(1):34–40.
- Molina, E. J. e Boyce, S. W. (2013). Current status of left ventricular assist device technology. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 25(1):56–63.
- Morales, M., Migueis, C., Bastos-Netto, D., e Azevedo, J. (1998). Multigrid computation for turbulent flow in a ram accelerator. In *Proceedings of 35th AIAA/ASME/SAE/ASEE Joint Propulsion Conference and Exhibit*, pgs. 35–48.
- Morales, M., Migueis, C., Bastos-Netto, D., Azevedo, J., e Minucci, M. (1997). Adaptive unstructured grid computation for planar flow in a ram accelerator. In *Proceedings of 34th AIAA/ASME/SAE/ASEE Joint Propulsion Conference and Exhibit*, pgs. 34–51.
- Morris, P. D., Narracott, A., von Tengg-Kobligk, H., Soto, D. A. S., Hsiao, S., Lungu, A., Evans, P., Bressloff, N. W., Lawford, P. V., Hose, D. R., et al. (2016). Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine. *Heart*, 102(1):18–28.
-

- Mozafari, S., Rezaenia, M. A., Paul, G. M., Rothman, M. T., Wen, P., e Korakianitis, T. (2017). The effect of geometry on the efficiency and hemolysis of centrifugal implantable blood pumps. *ASAIO Journal*, 63(1):53–59.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., et al. (2015). Heart disease and stroke statistics—2015: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4):e29–e322.
- Murphy, S. L., Kochanek, K. D., Xu, J., e Arias, E. (2015). Mortality in the United States, 2014. *NCHS Data Brief*, 229:1–8.
- Naito, K., Mizuguchi, K., e Nose, Y. (1994). The need for standardizing the index of hemolysis. *Artificial Organs*, 18(1):7–10.
- Nevaril, C., Hellums, J., Alfrey, C., e Lynch, E. (1969). Physical effects in red blood cell trauma. *AIChE Journal*, 15(5):707–711.
- O’Brien, C., Monteagudo, J., Schad, C., Cheung, E., e Middlesworth, W. (2017). Centrifugal pumps and hemolysis in pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients: An analysis of extracorporeal life support organization (ELSO) registry data. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(6):975 – 978.
- Ohashi, Y., Andrade, A., Müller, J., e Nosé, Y. (1999). Augmented destruction test with an electromechanical pulsatile total artificial heart. *Artificial Organs*, 23(9):884–887.
- Okamoto, E., Hashimoto, T., Inoue, T., e Mitamura, Y. (2003). Blood compatible design of a pulsatile blood pump using computational fluid dynamics and computer-aided design and manufacturing technology. *Artificial Organs*, 27(1):61–67.
- Omoto, R., Kyo, S., Nishimura, M., Matsuda, H., Matsumiya, G., Kitamura, S., Nakatani, T., Takamoto, S., Ono, M., Tabayashi, K., et al. (2005). Japanese multicenter clinical evaluation of the heartmate vented electric left ventricular assist system. *Journal of Artificial Organs*, 8(1):34–40.
-

- Ozturk, M., O'Rear, E. A., e Papavassiliou, D. V. (2015). Hemolysis related to turbulent eddy size distributions using comparisons of experiments to computations. *Artificial Organs*, 39(12):E227–E239.
- Ozturk, M., O'Rear, E. A., e Papavassiliou, D. V. (2016). Reynolds stresses and hemolysis in turbulent flow examined by threshold analysis. *Fluids*, 1(4):42.
- Ozturk, M., Papavassiliou, D. V., e Edgar, A. (2017). An approach for assessing turbulent flow damage to blood in medical devices. *Journal of Biomechanical Engineering*, 139(1):011008.
- Paul, R., Apel, J., Klaus, S., Schügner, F., Schwindke, P., e Reul, H. (2003). Shear stress related blood damage in laminar Couette flow. *Artificial Organs*, 27(6):517–529.
- Pereira, J. C. R. (2010). *Bioestatística em Outras Palavras*. Edusp: Fapesp.
- Petukhov, D., Selishchev, S., e Telyshev, D. (2015). Total artificial heart: State-of-the-art. *Biomedical Engineering*, 49(4):193–196.
- Picot, J., Ndour, P. A., Lefevre, S. D., El Nemer, W., Tawfik, H., Galimand, J., Da Costa, L., Ribeil, J.-A., de Montalembert, M., Brousse, V., Le Pioufle, B., Buffet, P., Le Van Kim, C., e Français, O. (2015). A biomimetic microfluidic chip to study the circulation and mechanical retention of red blood cells in the spleen. *American Journal of Hematology*, 90(4):339–345.
- Poe, E. A. (2012). *Complete Stories and Poems of Edgar Allen Poe*. Doubleday.
- Potse, M. (2012). Mathematical modeling and simulation of ventricular activation sequences: implications for cardiac resynchronization therapy. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 5(2):146–158.
- Quinn, A. H. (1997). *Edgar Allan Poe: a critical biography*. JHU Press.
- Raben, J. S., Hariharan, P., Robinson, R., Malinauskas, R., e Vlachos, P. P. (2016). Time-resolved particle image velocimetry measurements with wall shear stress and uncertainty quantification for the FDA nozzle model. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 7(1):7–22.
-

- Radenkovic, D., Solouk, A., e Seifalian, A. (2015). Personalized development of human organs using 3d printing technology. *Medical Hypotheses*.
- Restle, D. J., Zhang, D. M., Hung, G., Howard, J. L., Kallel, F., Acker, M. A., Atluri, P., e Bartoli, C. R. (2015). Preclinical models for translational investigations of left ventricular assist device-associated von willebrand factor degradation. *Artificial Organs*.
- Richardson, G., Kaouri, K., e Byrne, H. (2010). Particle trapping by an external body force in the limit of large peclet number: applications to magnetic targeting in the blood flow. *European Journal of Applied Mathematics*, 21(01):77–107.
- Rinne, H. (2008). *The Weibull distribution: a handbook*. CRC Press.
- Rooney, J. A. (1970). Hemolysis near an ultrasonically pulsating gas bubble. *Science*, 169(3948):869–871.
- Saito, S., Toda, K., Nakamura, T., Miyagawa, S., Yoshikawa, Y., Fukushima, S., Yoshioka, D., Kubota, K., e Sawa, Y. (2015). Should destination therapy with implantable left ventricular assist device replace heart transplantation? *Journal of Cardiac Failure*, 21(10):S151.
- Sakota, D., Sakamoto, R., Sobajima, H., Yokoyama, N., Waguri, S., Ohuchi, K., e Takatani, S. (2008). Mechanical damage of red blood cells by rotary blood pumps: selective destruction of aged red blood cells and subhemolytic trauma. *Artificial Organs*, 32(10):785–791.
- Sakota, R., Lodi, C. A., Sconziano, S. A., Beck, W., e Bosch, J. P. (2015). In vitro comparative assessment of mechanical blood damage induced by different hemodialysis treatments. *Artificial Organs*, 39(12):1015–1023.
- Sallam, A. M. e Hwang, N. (1984). Human red blood cell hemolysis in a turbulent shear flow: contribution of Reynolds shear stresses. *Biorheology*, 21(6):783–797.
- Schima, H. e Wieselthaler, G. (1995). Mechanically induced blood trauma: are the relevant questions already solved, or is it still an important field to be investigated? *Artificial Organs*, 19(7):563–564.
-

- Schlichting, H., Gersten, K., e Gersten, K. (2000). *Boundary-layer theory*. Springer Science & Business Media.
- Schocken, D. D., Benjamin, E. J., Fonarow, G. C., Krumholz, H. M., Levy, D., Mensah, G. A., Narula, J., Shor, E. S., Young, J. B., e Hong, Y. (2008). Prevention of heart failure a scientific statement from the American Heart Association councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing, and high blood pressure research; quality of care and outcomes research interdisciplinary working group; and functional genomics and translational biology interdisciplinary working group. *Circulation*, 117(19):2544–2565.
- Schüle, C. Y., Thamsen, B., Blümel, B., Lommel, M., Karakaya, T., Paschereit, C. O., Affeld, K., e Kertzscher, U. (2016). Experimental and numerical investigation of an axial rotary blood pump. *Artificial Organs*, 40(11).
- Shapiro, S. I. e Williams, M. C. (1970). Hemolysis in simple shear flows. *American Institute of Chemical Engineers Journal*, 16(4):575–580.
- Sharp, M. K. e Mohammad, S. F. (1998). Scaling of hemolysis in needles and catheters. *Annals of Biomedical Engineering*, 26(5):788–797.
- Shu, C.-W. e Osher, S. (1988). Efficient implementation of essentially non-oscillatory shock-capturing schemes. *Journal of Computational Physics*, 77(2):439–471.
- Shu, C.-W., Zang, T. A., Erlebacher, G., Whitaker, D., e Osher, S. (1992). High-order ENO schemes applied to two-and three-dimensional compressible flow. *Applied Numerical Mathematics*, 9(1):45–71.
- Shu, F., Vandenberghe, S., Brackett, J., e Antaki, J. (2015). Classification of unsteady flow patterns in a rotodynamic blood pump: Introduction of non-dimensional regime map. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 6(3):230–241.
- Silva, B. U. d. (2016). *Projeto, desenvolvimento e avaliação pré-clínica de uma bomba de sangue ápico aórtica para assistência ventricular esquerda*. Tese de
-

- Doutorado, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo.
- Slepian, M. J. (2011). The SynCardia temporary total artificial heartâ evolving clinical role and future status. *US Cardiology, Syncardia Systems, Inc.*
- Sohrabi, S. e Liu, Y. (2016). A cellular model of shear-induced hemolysis. *Artificial Organs*, pgs. n/a–n/a.
- Song, X., Throckmorton, A. L., Untaroiu, A., Patel, S., Allaire, P. E., Wood, H. G., e Olsen, D. B. (2003a). Axial flow blood pumps. *ASAIO Journal*, 49:355–364.
- Song, X., Throckmorton, A. L., Wood, H. G., Antaki, J. F., e Olsen, D. B. (2003b). Computational fluid dynamics prediction of blood damage in a centrifugal pump. *Artificial Organs*, 27(10):938–941.
- Stewart, G. e Givertz, M. (2012). Mechanical circulatory support for advanced heart failure: Patients and technology in evolution. *Circulation*, 125(10):1304–1315.
- Stewart, S. F., Paterson, E. G., Burgreen, G. W., Hariharan, P., Giarra, M., Reddy, V., Day, S. W., Manning, K. B., Deutsch, S., Berman, M. R., et al. (2012). Assessment of CFD performance in simulations of an idealized medical device: results of FDA’s first computational interlaboratory study. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 3(2):139–160.
- Stewart, S. F. C., Hariharan, P., Paterson, E. G., Burgreen, G. W., Reddy, V., Day, S. W., Giarra, M., Manning, K. B., Deutsch, S., Berman, M. R., Myers, M. R., e Malinauskas, R. A. (2013). Results of FDA’s first interlaboratory computational study of a nozzle with a sudden contraction and conical diffuser. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 4(4):374–391.
- Sukuma, R., Athavale, M. M., Makhijani, V. B., e Przekwas, A. J. (1996). Application of computational fluid dynamics techniques to blood pumps. *Artificial Organs*, 20(5):529–533.
- Sutera, S. e Mehrjardi, M. (1975). Deformation and fragmentation of human red blood cells in turbulent shear flow. *Biophysical Journal*, 15(1):1–10.
-

- Takami, Y., Andrade, A., Nakazawa, T., Makinouchi, K., Glueck, J., Benkowski, R., e Nosé, Y. (1997). Eccentric inlet port of the pivot bearing supported gyro centrifugal pump. *Artificial Organs*, 21(4):312–317.
- Taskin, M. E., Fraser, K. H., Zhang, T., Gellman, B., Fleischli, A., Dasse, K. A., Griffith, B. P., e Wu, Z. J. (2010). Computational characterization of flow and hemolytic performance of the UltraMag blood pump for circulatory support. *Artificial Organs*, 34(12):1099–1113.
- Taskin, M. E., Fraser, K. H., Zhang, T., Wu, C., Griffith, B. P., e Wu, Z. J. (2012). Evaluation of eulerian and lagrangian models for hemolysis estimation. *ASAIO Journal*, 58(4):363–372.
- Taubenberger, J. K. e Morens, D. M. (2006). 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Rev Biomed*, 17:69–79.
- Thamsen, B., Blümel, B., Schaller, J., Paschereit, C. O., Affeld, K., Goubergrits, L., e Kertzscher, U. (2015). Numerical analysis of blood damage potential of the HeartMate II and HeartWare HVAD rotary blood pumps. *Artificial Organs*, 39(8):651–659.
- Thangam, M., Akkanti, B., Nathan, S., Ocazonez-Trujillo, D., Rajapreyar, I., Patel, M. K., Patel, J., Loyolka, P., Kar, B., e Gregoric, I. (2015). Early manifestations of atrial tamponade in a patient implanted with SynCardia total artificial heart. *The VAD Journal*, 1(1):19.
- Thompson, L. O., Loebe, M., e Noon, G. P. (2003). What price support? Ventricular assist device induced systemic response. *ASAIO Journal*, 49(5):518–526.
- Throckmorton, A. L. e Untaroiu, A. (2008). CFD analysis of a Mag-Lev ventricular assist device for infants and children: Fourth generation design. *ASAIO Journal*, 54(4):423–431.
- Thunberg, C. A., Gaitan, B. D., Arabia, F. A., Cole, D. J., e Grigore, A. M. (2010). Ventricular assist devices today and tomorrow. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 24(4):656 – 680.
-

- Tillmann, W., Reul, H., Herold, M., Bruss, K.-H., e Van Gilse, J. (1984). In-vitro wall shear measurements at aortic valve prostheses. *Journal of Biomechanics*, 17(4):263–279.
- Torquato, S. (2013). *Random heterogeneous materials: microstructure and macroscopic properties*, volume 16. Springer Science & Business Media.
- Torregrossa, G., Anyanwu, A., Zucchetta, F., e Gerosa, G. (2014). SynCardia: the total artificial heart. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 3(6):612.
- Tsai, H.-M. (2012). von Willebrand factor, shear stress, and ADAMTS13 in hemostasis and thrombosis. *ASAIO Journal*, 58(2):163–169.
- Uebelhart, B., da Silva, B. U., Fonseca, J., Bock, E., Leme, J., da Silva, C., Leão, T., e Andrade, A. (2013). Study of a centrifugal blood pump in a mock loop system. *Artificial Organs*, 37(11):946–949.
- Untaroiu, A., Throckmorton, A. L., Patel, S. M., Wood, H. G., Allaire, P. E., e Olsen, D. B. (2005). Numerical and experimental analysis of an axial flow left ventricular assist device: the influence of the diffuser on overall pump performance. *Artificial Organs*, 29(7):581–591.
- Uriel, N., Levin, A. P., Sayer, G. T., Mody, K. P., Thomas, S. S., Adatya, S., Yuzefpolskaya, M., Garan, A. R., Breskin, A., Takayama, H., et al. (2015). Left ventricular decompression during speed optimization ramps in patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices: Device-specific performance characteristics and impact on diagnostic algorithms. *Journal of Cardiac Failure*, 21(10):785–791.
- Vitale, F., Nam, J., Turchetti, L., Behr, M., Raphael, R., Annesini, M. C., e Pasquali, M. (2014). A multiscale, biophysical model of flow-induced red blood cell damage. *American Institute of Chemical Engineers Journal*, 60(4):1509–1516.
- Vosse, v. d. F. N. (1987). *Numerical analysis of carotid artery flow*. Tese de Doutorado, Technische Universiteit Eindhoven, Eindhoven.
-

- Weibull, W. et al. (1951). A statistical distribution function of wide applicability. *Journal of Applied Mechanics*, 18(3):293–297.
- Williams, A., Hughes, D., e Nyborg, W. (1970). Hemolysis near a transversely oscillating wire. *Science*, 169(3948):871–873.
- World Health Organization (2003). Medical device regulations: Global overview and guiding principles. Disponível no endereço eletrônico www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html.
- World Health Organization (2017). Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet number 317 [online], <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, acessado em 30/05/2017.
- Wu, J., Paden, B. E., Borovetz, H. S., e Antaki, J. F. (2010). Computational fluid dynamics analysis of blade tip clearances on hemodynamic performance and blood damage in a centrifugal ventricular assist device. *Artificial Organs*, 34(5):402–411.
- Wu, W.-T., Aubry, N., Antaki, J. F., e Massoudi, M. (2017). Transport of platelets induced by red blood cells based on mixture theory. *arXiv preprint arXiv:1703.00611*.
- Wu, W.-T., Aubry, N., Massoudi, M., Kim, J., e Antaki, J. F. (2014). A numerical study of blood flow using mixture theory. *International Journal of Engineering Science*, 76:56–72.
- Wu, Z. J., Taskin, M. E., Zhang, T., Fraser, K. H., e Griffith, B. P. (2012). Computational model-based design of a wearable artificial pump-lung for cardiopulmonary/respiratory support. *Artificial Organs*, 36(4):387–399.
- Wurzinger, L., Opitz, R., Blasberg, P., e Schmid-Schönbein, H. (1985). Platelet and coagulation parameters following millisecond exposure to laminar shear stress. *Thrombosis and Haemostasis*, 54(2):381–386.
- Xu, Z., Yang, M., Wang, X., e Wang, Z. (2015). The influence of different operating conditions on the blood damage of a pulsatile ventricular assist device. *ASAIO Journal*, 61(6):656–663.
-

- Yano, T., Sekine, K., Mitoh, A., Mitamura, Y., Okamoto, E., Kim, D.-W., Nishimura, I., Murabayashi, S., e Yozu, R. (2003). An estimation method of hemolysis within an axial flow blood pump by computational fluid dynamics analysis. *Artificial Organs*, 27(10):920–925.
- Ye, S. S., Ng, Y. C., Tan, J., Leo, H. L., e Kim, S. (2014). Two-dimensional strain-hardening membrane model for large deformation behavior of multiple red blood cells in high shear conditions. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11(1):19.
- Yeleswarapu, K. K., Antaki, J. F., Kameneva, M. V., e Rajagopal, K. R. (1995). A mathematical model for shear-induced hemolysis. *Artificial Organs*, 19(7):576–582.
- Yoo, S.-S. (2015). 3D-printed biological organs: medical potential and patenting opportunity. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 25(5):507–511.
- Yu, H., Engel, S., Janiga, G., e Thévenin, D. (2017). A review of hemolysis prediction models for computational fluid dynamics. *Artificial Organs*, pgs. n/a–n/a.
- Yu, H., Janiga, G., e Thévenin, D. (2015). Computational fluid dynamics-based design optimization method for archimedes screw blood pumps. *Artificial Organs*.
- Zamir, M. (2016). Dynamics of pulsatile blood flow I. In *Hemo-Dynamics*, pgs. 247–282. Springer-Verlag.
- Zhang, T., Taskin, M. E., Fang, H.-B., Pampori, A., Jarvik, R., Griffith, B. P., e Wu, Z. J. (2011). Study of flow-induced hemolysis using novel Couette-type blood-shearing devices. *Artificial Organs*, 35(12):1180–1186.
-