



Fundação Universidade Federal do ABC

Pró reitoria de pesquisa

Av. dos Estados, 5001, Santa Terezinha, Santo André/SP, CEP 09210-580

Bloco L, 3ºAndar, Fone (11) 3356-7617

iniciacao@ufabc.edu.br

Projeto de Iniciação Científica submetido
para avaliação no Edital: Nº 04/2022 -
(PIC/PIBIC/PIBITI/PIBIC-AF)

Título do projeto: Modelagem hemodinâmica no átrio esquerdo humano em condição de fibrilação atrial: integração de modelos bioquímicos de trombogênese e atividade eletrofisiológica.

Palavras-chave do projeto: Arritmia cardíaca, fluxo sanguíneo, cascata de coagulação, eletrofisiologia, simulação fluidodinâmica.

Área do conhecimento do projeto: Bioengenharia, Modelagem de Fenômenos Biológicos

Sumário

1 Resumo	2
2 Introdução e Justificativa	2
3 Objetivos	4
4 Metodologia	5
4.1 Modelagem Hemodinâmica	5
4.2 Modelagem Bioquímica da Trombogênese	6
4.3 Acoplamento da Atividade Eletromecânica da Fibrilação Atrial	7
5 Viabilidade	8
6 Cronograma de atividades	8
Referências	9

1 Resumo

A fibrilação atrial (FA) é um tipo de arritmia cardíaca que consiste na contração incompleta/ineficiente do músculo, resultando numa alteração do escoamento sanguíneo pelo coração, podendo levar à formação de trombos, principalmente na região do apêndice do átrio esquerdo (AAE). O presente trabalho busca estudar este processo de trombogênese por meio da implementação de um modelo numérico baseado em Dinâmica de Fluidos Computacional (CFD), integrando ao modelo aspectos hemodinâmicos, bioquímicos e atividade eletromecânica do átrio esquerdo (AE) em condições de FA. Para isso, a metodologia será dividida em três frentes: modelagem hemodinâmica, onde serão analisados os aspectos físicos do escoamento sanguíneo no AE; modelagem bioquímica, onde serão adicionadas equações de transporte para os componentes celulares/bioquímicos relevantes à trombogênese; acoplamento da atividade eletromecânica da FA ao escoamento do sangue no AE humano pela prescrição do campo de atividade elétrica na parede atrial. Com o modelo integrado (hemodinâmica, bioquímica e atividade eletromecânica) definido, serão feitas simulações em diferentes cenários de relevância clínica e o potencial de trombogênese será avaliada por indicadores hemodinâmicos e marcadores bioquímicos definidos no projeto.

2 Introdução e Justificativa

O sistema circulatório humano é composto por sangue, vasos sanguíneos (que conduzem o sangue através do corpo) e coração (responsável por bombear o sangue pelos vasos sanguíneos) (SILVERTHORN, 2017). O coração é um órgão muscular dividido em quatro cavidades, separadas em pares ao meio por uma parede denominada septo, em: átrio e ventrículo direito e átrio e ventrículo esquerdo (SILVERTHORN, 2017). Os átrios são responsáveis por receber sangue vindo dos vasos sanguíneos e enviá-lo para os ventrículos, enquanto que os ventrículos são responsáveis por receber sangue dos átrios e bombeá-lo para os vasos sanguíneos (SILVERTHORN, 2017). Sendo atribuída ao lado direito do coração a função de receber sangue vindo dos tecidos e mandá-lo para os pulmões, e ao lado esquerdo restando a função de receber o sangue recém oxigenado e mandá-lo para o resto do corpo, de forma ordenada e eficiente (SILVERTHORN, 2017). Quando há uma alteração no ritmo do movimento

cardíaco, fenômeno chamado de arritmia cardíaca, esta condição pode resultar na formação de trombos, parada cardíaca e, em casos mais graves, na morte súbita. A arritmia cardíaca é dividida em taquicardia (quando o ritmo é acelerado) e a bradicardia (quando a cadência é lenta demais) (ALMEIDA, 2021). Dentre os tipos de taquicardia, destaca-se a fibrilação atrial (FA), que consiste numa ativação descoordenada do átrio com deterioração da função mecânica, culminando na contração incompleta do músculo gerando movimentos rápidos e irregulares (tremulação ou fibrilação). A ausência da contração total do átrio leva a uma menor velocidade de escoamento do sangue e, conseqüentemente, menor fluxo sanguíneo através da válvula mitral, configurando uma redução de cerca de 10% do volume total de sangue transferido ao ventrículo (KOIZUMI R, 2015). Além disso, o maior tempo de residência do sangue no órgão pode levar à formação de zonas de estagnação, favorecendo o surgimento de trombos, principalmente na região do apêndice do átrio esquerdo (AAE), que é uma câmara localizada na parede do átrio, resquício da fase de desenvolvimento embrionário do coração, onde se origina o átrio esquerdo (AE) de parede lisa da veia pulmonar primordial e seus ramos, podendo apresentar-se em diferentes formatos (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021) (MASCI A, 2019). Segundo Masci et al. (2019) cerca de 90% dos pacientes que sofreram algum evento cardioembólico, decorrente de trombogênese, tiveram seus trombos gerados no AAE.

A FA é diagnosticada, principalmente, através de eletrocardiogramas (KOIZUMI R, 2015). Para entender as causas e complicações da FA, é necessário compreender a morfologia do coração, em especial do AE e de seu apêndice (KOIZUMI R, 2015). Para isso, avanços nas tecnologias de imagem médica, como o ecocardiograma transesofágico, angiografia, tomografia 3D computadorizada e imagens de ultrassom, possibilitaram aos cardiologistas obterem melhores informações a respeito do fenômeno para realizarem melhores tratamentos (KOIZUMI R, 2015) (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021). Além disso, essas tecnologias também pavimentaram o caminho para a aplicação de técnicas de Dinâmica de Fluidos Computacional (CFD), softwares capazes de realizar simulações numéricas de fenômenos físicos/químicos do escoamento de um fluido, para analisar a hemodinâmica no AE e seu apêndice (MASCI A, 2019). O CFD constitui uma importante ferramenta não invasiva, capaz de determinar e acessar dados biofísicos relevantes a respeito do escoamento sanguíneo no AE e seu apêndice, que seria de difícil obtenção em situações normais, tais como campos de pressão, velocidade e tensão de cisalhamento (MASCI A, 2019).

A modelagem do fluxo sanguíneo por CFD exige algumas simplificações e hipóteses que devem ser empregadas. O sangue é um fluido não newtoniano, formado por uma suspensão de plasma mais elementos formados, tornando-o uma suspensão homogênea com viscosidade aparente, que aumenta com a redução de sua velocidade, pois o sangue total (plasma + células) apresenta comportamento pseudoplástico, ou seja, sua viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento. Para estudar o escoamento de sangue e a probabilidade de trombogênese no AAE é necessário calcular indicadores hemodinâmicos baseados na tensão de cisalhamento na parede (WSS), que é proporcional a viscosidade aparente e à taxa de cisalhamento local, subdivididos em: média temporal de tensão de cisalhamento na parede (TAWSS), índice oscilatório de cisalhamento (OSI), tempo de residência relativo (RRT) e potencial de ativação do endotélio celular (ECAP) (FYTANIDIS D, 2014) (PAPADOPOULOS KP, 2016) (DI ACHILLE P, 2014). O problema enfrentado pela utilização de técnicas de CFD para análise do escoamento sanguíneo no AE e seu apêndice é que muitos estudos consideram as paredes do coração como sendo superfícies rígidas (o que não condiz com a realidade), e também não consideram os efeitos mecânicos na parede do átrio inerentes à FA podendo levar à pequenas propagações de erros nos cálculos e reduzindo a capacidade de obter soluções clínicas diretamente aplicáveis

ao paciente (MASCI A, 2019). Outro fator importante de ressaltar é que muitos estudos abordam a parte qualitativa do fenômeno, sendo importante que se publique mais artigos abordando a parte quantitativa.

Ainda por cima, há a possibilidade de modelar a trombogênese pela inclusão de modelos bioquímicos no CFD, permitindo que se obtenha informação direta sobre a formação de trombos. Contudo, isso exige a criação de um modelo complexo e de alto custo computacional, portanto sua utilização fica restrita à estudos de aneurismas e coarctação da aorta. Recentemente, modelos simplificados têm sido propostos, levando em consideração efeitos bioquímicos e mecânicos de trombogênese. A abordagem para predição direta da trombogênese é fundamentada em modelos bioquímicos, isto é, pela adição e solução de equações de transporte (modelos de advecção-difusão-reação) das espécies bioquímicas e celulares envolvidas na cascata de coagulação. A rede completa das reações envolvidas na cascata de coagulação resulta em um custo computacional muito alto para simular casos com geometrias e campos de escoamento complexos (TAYLOR JO, 2016), além do tempo característico de crescimento do coágulo podendo chegar a vários minutos (MENICHINI C, 2016) (TAYLOR JO, 2016) (TAYLOR JO, 2014). Recentemente, modelos simplificados têm sido avaliados pela redução do número de espécies envolvidas na cascata: 4 espécies (MENICHINI e XU, 2016) (MENICHINI C, 2016) (GRANDE-GUTIÉRREZ N, 2021) ou 3 espécies (TAYLOR JO, 2016), de forma a capturar de forma fidedigna as principais características da trombogênese. Outro aspecto, é o uso de cinéticas artificialmente aceleradas (MENICHINI e XU, 2016) de forma a reduzir o tempo mínimo necessário à predição dos trombos para poucos ciclos, usualmente 10-20 ciclos cardíacos (MENICHINI C, 2016) (GRANDE-GUTIÉRREZ N, 2021). Esta estratégia é possível desde que as regiões pró-trombóticas são associadas a zonas de velocidade relativamente baixas, e o crescimento dos trombos resulta apenas em alterações graduais na hemodinâmica, conforme reportado em (NGOEPE e VENTIKOS, 2016) (MALASPINAS O, 2016) (PEACH TW, 2014).

Por fim, o presente projeto tem como objetivo propor um modelo CFD integrado visando estudar a hemodinâmica no AAE em condições de arritmia, já que ele é o maior responsável pela formação de trombos, que poderá ser utilizado em estudos específicos de pacientes.

3 Objetivos

Desenvolver e validar um modelo numérico baseado em CFD para estudos hemodinâmicos do AE humano em condições realísticas de FA e seus efeitos no desenvolvimento de trombos, isto é, pela integração entre aspectos hemodinâmicos, bioquímicos e atividade eletromecânica em condições de FA. Para isto, define-se como objetivos específicos:

- Desenvolver, verificar e validar um modelo numérico da hemodinâmica em AE humano a partir de dados da literatura.
- Desenvolver metodologias para obtenção de malhas numéricas para uso em CFD a partir de dados de MRI específicos de pacientes, utilizando *datasets* livres disponíveis
- Implementar, verificar e validar modelos matemáticos integrando os principais efeitos bioquímicos e hemodinâmicos no processo de trombogênese.

- Propiciar uma excelente formação ao aluno de iniciação científica pela exploração de conceitos e métodos fundamentais na área de arritmia cardíaca, fisiologia do coração, modelagem e simulação aplicada à hemodinâmica.

4 Metodologia

O desenvolvimento do modelo numérico será fundamentado na ferramenta CFD, utilizando o pacote Ansys CFD. De modo sucinto, o setup numérico será desenvolvido a partir de um solver padrão, que fornece a solução do campo de escoamento (campo hemodinâmico), e serão integrados os modelos bioquímicos (equações de transporte adicionais para os componentes celulares e bioquímicos de relevância à trombogênese) e os padrões de atividade eletrofisiológica em condição de FA e seus efeitos mecânicos. Desta forma, a metodologia foi dividida em três partes:

4.1 Modelagem Hemodinâmica

A modelagem matemática parte das considerações: escoamento laminar (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021) (MASCI A, 2019) (BOSI GM, 2018) (AGUADO AM, 2019) (KOIZUMI R, 2015), isotérmico e incompressível de um fluido Newtoniano ($\rho = 1055 \text{ kg/m}^3$, $\mu = 0,0035 \text{ kg/m.s}$) (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021) (GARCÍA-ISLA G, 2018) (BOSI GM, 2018) em regime transiente. A consideração dos efeitos não-Newtonianos do sangue será realizada nas etapas finais do projeto. Serão simulados um caso saudável (sem FA) e casos com FA. A movimentação da parede atrial será desconsiderada, e para a inclusão dos efeitos da FA, uma contribuição oscilatória na parede atrial será definida por um método de momento, onde um termo fonte é adicionado nas equações de conservação de quantidade de movimento. Resultados do campo de velocidade e pressão e propriedades derivadas serão avaliados.

Desde que a maior correlação de trombogênese em condições de FA está atrelada ao AE (CRESTI A, 2019) (LEE JM, 2015) (WANG Y, 2010), será implementado, verificado e validado um modelo hemodinâmico para este átrio. O desenvolvimento das geometrias específicas de pacientes será feito a partir de bases de dados de acesso livre (RONEY CH, 2022). Nesta etapa, será desenvolvida uma metodologia para obtenção de malhas numéricas a partir de imagens médicas (MRI) para uso em simulações CFD, envolvendo suavização/otimização dos volumes obtidos, conversão em formatos compatíveis com pacotes CAD e geração de malhas numéricas (exemplo ilustrativo na Figura 1-a,b). Após a definição das geometrias do AE/AEE, incluindo as VPs (i.e., o domínio computacional), esta será discretizada no espaço no procedimento de geração da malha numérica (Fig. 1.c). Para minimizar os efeitos da discretização espacial nos resultados, diversos refinamentos do grid numérico (ao menos 4) serão realizados para o procedimento do teste de independência numérica. Um caso base será simulado com os diferentes refinamentos de malha, verificando-se a convergência entre resultados do campo de velocidade e pressão. O comportamento cíclico também será avaliado, monitorando os campos de velocidade e WSS ao longo de diversos ciclos cardíacos. Usualmente simulações do AE atingem um estado pseudo-estacionário após 4-5 ciclos cardíacos (MASCI A, 2019) (KOIZUMI R, 2015). Esta etapa caracteriza a verificação do modelo numérico.

Com o modelo verificado, as condições de contorno (CC) serão avaliadas e validadas com dados da literatura. Dados experimentais do fluxo sanguíneo nas VPs e na VM obtidos por MRI

(FERNÁNDEZ-PÉREZ GC, 2012) em diferentes pacientes (saudáveis e com diversas cardiopatias) serão utilizados para verificar o conjunto de CC que forneça resultados mais coerentes para uso nas demais simulações. Para a validação do modelo hemodinâmico humano, combinações entre as diferentes estratégias de CC serão testadas. A combinação de CC que resultar no desempenho mais realístico da hemodinâmica do AE será definida como modelo hemodinâmico do AE Humano, sendo utilizado na continuidade do projeto de pesquisa para avaliar os efeitos da FA.

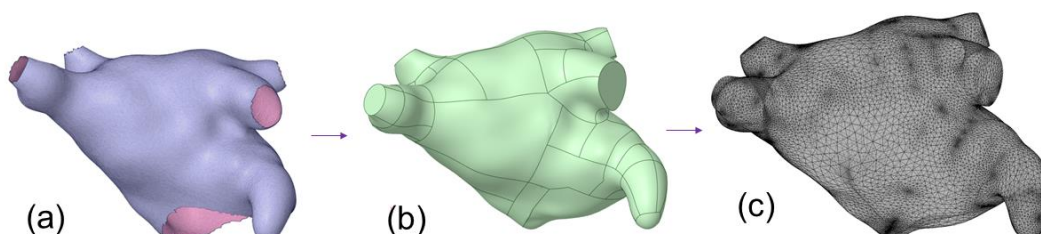


Figura 1. Exemplo de geometria do AE/AAE humano específica de paciente obtida de *dataset* aberto (RONEY CH, 2022): (a) Geometria facetada; (b) Geometria sólida trabalhada em ferramenta CAD; (c) Malha numérica gerada.

4.2 Modelagem Bioquímica da Trombogênese

Nesta etapa serão implementados, verificados e validados os modelos bioquímicos simplificados da cascata de coagulação, além da implementação de modelo reológico de Carreau-Yasuda para levar em conta os efeitos não-Newtonianos do sangue. Dois modelos bioquímicos da trombogênese serão investigados: Taylor *et al.*, (TAYLOR JO, 2016) e Grande-Gutiérrez *et al.* (GRANDE-GUTIÉRREZ N, 2021). De modo geral, ambos modelos consideram três espécies-chave da trombogênese sendo transportadas pelo sangue: plaquetas ativadas e desativadas e adenosinadifosfato (ADP - agonista bioquímico). A geração de trombos é baseada em dois fatores de ativação: bioquímica (depende das concentrações de plaquetas ativadas e ADP) e mecânico (depende das características do escoamento, ex. baixas velocidades e taxas de cisalhamento). A formação dos trombos será verificada pela análise da distribuição de plaquetas ativadas e do indicador intensidade de agregação proposto por (TAYLOR JO, 2016). A intensidade de agregação é dada pelo balanço entre geração e destruição dos trombos em função da variação espacial e temporal das plaquetas ativadas e de limites de tensão de cisalhamento do sangue relacionados à deposição e a destruição dos coágulos. Desta forma, três equações do tipo transiente-advectiva-difusiva-reativa serão acrescentadas ao sistema, em adição à equação diferencial da intensidade de agregação.

A implementação, verificação e validação será inicialmente feita em um *benchmark* (Escoamento BFS – *Backward Facing Step*) (TAYLOR JO, 2014). Esta geometria é interessante pois possui dados experimentais para o campo de velocidade, sendo amplamente empregada na validação de modelos (ARMALY BF, 1983). Os dois modelos bioquímicos serão comparados em termos das concentrações locais das espécies envolvidas, predição do comprimento característico dos trombos e tempo de coagulação, assim como, a relação entre o processo de trombogênese e os indicadores hemodinâmicos baseados no WSS. Após a verificação e validação, o modelo bioquímico de melhor desempenho na predição dos trombos será integrado ao modelo hemodinâmico do AE humano.

4.3 Acoplamento da Atividade Eletromecânica da Fibrilação Atrial

Os efeitos fibrilatórios serão acoplados ao campo de escoamento do sangue no AE humano pela prescrição do campo de atividade elétrica na parede atrial. Esta será obtida por dados da literatura ou estimados a partir de simulações eletrofisiológicas realizadas em outro projeto (FAPESP já em andamento). Desta forma, detalhes espaciais e temporais da variação de atividade elétrica serão usados como condição de contorno da parede da simulação hemodinâmica, como ilustrado na Figura 2. Os efeitos mecânicos relacionados à oscilação do deslocamento da parede serão integrados ao campo de escoamento pela definição de termos fontes adicionais na conservação de quantidade de movimento do sangue, onde serão considerados a amplitude e a frequência da fibrilação, além do deslocamento da parede, determinado por uma função senoidal. Os efeitos da oscilação da parede serão transportados pelo sangue em escoamento por uma equação de transporte adicional (transiente-advectiva), reproduzindo assim um efeito de propagação mecânica nos volumes fluidos adjacentes às áreas ativadas pela FA.

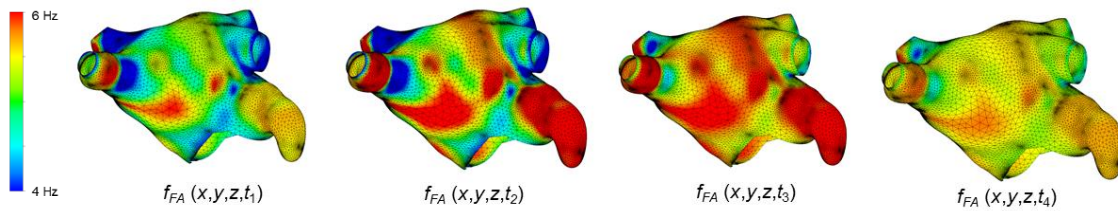


Figura 2. Diagrama esquemático do mapeamento 3D da atividade elétrica como condição de contorno nas paredes do domínio computacional CFD. Prescrição dos valores da frequência de fibrilação em função do espaço em quatro instantes de tempo.

4.4 Análise Hemodinâmica da Trombogênese no Átrio Esquerdo em Condições de Fibrilação Atrial

Com o modelo integrado (hemodinâmica, bioquímica e atividade eletromecânica) definido, simulações em diferentes cenários de relevância clínica serão realizadas e o potencial de trombogênese será avaliada por indicadores hemodinâmicos e marcadores bioquímicos. Os indicadores hemodinâmicos utilizados serão: a média temporal da tensão de cisalhamento na parede (*TAWSS – Time Average Wall Shear Stress*, Eq 1.a), o índice oscilatório de cisalhamento (*OSI – Oscillatory Shear Index*, Eq 1.b), o tempo de residência relativo (*RRT – Relative Residence Time*, Eq 2.a) e o potencial de ativação do endotélio celular (*ECAP – Endothelial Cell Activation Potential*, Eq 2.b):

$$TAWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |WSS| dt$$

$$OSI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\left| \int_0^T WSS dt \right|}{\int_0^T |WSS| dt} \right) \quad (1-a,b)$$

$$RRT = \left[(1 - 2 \cdot OSI) TAWSS \right]^{-1} \quad ECAP = \frac{OSI}{TAWSS} \quad (2-a,b)$$

Em que WSS é a tensão de cisalhamento instantânea local na parede, T é o tempo total do ciclo cardíaco, dt é o passo de tempo da simulação, \overline{TAWSS} é a tensão de cisalhamento média no tempo normalizada pela média global. O OSI é um parâmetro adimensional que expressa a variação temporal da direção do vetor da WSS em relação à direção predominante do escoamento. O OSI varia entre 0 e 0,5, sendo que o valor máximo indica uma variação de 180° na direção de WSS . Este parâmetro apresenta algumas falhas, como por exemplo, escoamentos com altas oscilações podem apresentar os mesmos valores de OSI que escoamentos sob condições de WSS muito baixas (FYTANIDIS D, 2014). O conceito de RRT foi introduzido para corrigir tal falha. O RRT está correlacionado ao parâmetro OSI e a média temporal de WSS , estimando o tempo de residência de uma partícula fluida em determinada área (PAPADOPOULOS KP, 2016). Já o $ECAP$ foi proposto para caracterizar a suscetibilidade trombogênica. A análise conjunta entre OSI , RRT , $ECAP$ e valores locais de WSS têm sido sugeridas como forma de predição de doenças cardiovasculares (FYTANIDIS D, 2014) (PAPADOPOULOS KP, 2016) (DI ACHILLE P, 2014). A formação dos trombos será verificada pela análise da distribuição de plaquetas ativadas e do indicador intensidade de agregação proposto por (TAYLOR JO, 2016) em um experimento in vitro utilizando MRI para quantificar a formação de trombos em sangue bovino. A intensidade de agregação é dada pelo balanço entre geração e destruição dos trombos em função da variação espacial e temporal das plaquetas ativadas e de limites de tensão de cisalhamento do sangue relacionados à deposição e à destruição dos trombos.

5 Viabilidade

A presente proposta envolve o desenvolvimento de simulações computacionais, infraestrutura já existente na UFABC. Esta faz parte de uma proposta de projeto submetida à FAPESP atualmente em fase de avaliação. Em adição, também existirá uma integração de algumas atividades com outro projeto da FAPESP já em execução, a qual fornecerá informações eletrofisiológicas da fibrilação atrial para uso nas simulações hemodinâmicas. O projeto proposto não necessita de aprovação da CEP ou CEUA, uma vez que utilizará dados obtidos da literatura e/ou de outros projetos, que já solicitaram ou possuem aprovação da CEP/CEUA.

6 Cronograma de atividades

1. Etapa 1 – Modelagem hemodinâmica no átrio esquerdo humano
 - a. Etapa 1.a. Otimização das geometrias para geração de malhas numéricas para CFD
 - b. Etapa 1.b. Teste de independência numérica e verificação do modelo
 - c. Etapa 1.c. Análise das condições de contorno e validação do modelo
2. Etapa 2 – Modelagem bioquímica da trombogênese

- a. Etapa 2.a. Implementação, verificação e validação do escoamento no benchmark BFS
 - b. Etapa 2.b. Implementação dos modelos bioquímicos da trombogênese
 - c. Etapa 2.c. Validação dos modelos bioquímicos com dados da literatura para crescimento dos trombos
 - d. Etapa 2.d. Integração dos modelos bioquímicos no modelo do átrio esquerdo humano
3. Etapa 3 – Integração dos efeitos eletromecânicos da fibrilação atrial
 - a. Etapa 3.a. Acoplamento de padrões de atividade eletrofisiológica obtidas em pacientes com fibrilação atrial como condição de contorno no modelo CFD
 - b. Etapa 3.b. Desenvolvimento e implementação de modelo eletromecânico por método de momento nas equações de movimento do sangue
 - c. Etapa 3.c. Simulações, verificação, validação e avaliação de casos de fibrilação atrial utilizando o modelo integrado (hemodinâmica + bioquímica da trombogênese + efeitos eletromecânicos da FA) na predição de formação de coágulos

Tabela 1 – Cronograma de atividades previstas no projeto.

Etapa	Mês											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
1.a	X	X	X									
1.b		X	X	X								
1.c		X	X	X								
2.a			X	X	X							
2.b				X	X	X						
2.c					X	X						
2.d						X	X	X				
3.a							X	X	X			
3.b								X	X	X	X	
3.c								X	X	X	X	X

Referências

AGUADO AM, E. A. In sílico optimization of left atrial appendage Occluder implantation using interactive and modeling tools. **Front. Physiol.** , 10, 1-13, 2019.

ALMEIDA, C. Arritmia cardíaca: o que é, causas, sintomas e tratamentos. **uol.com.br/vivabem**, 26 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.uol.com.br/vivabem/doencas-de-a-z/arritmia-deixar-batimentos-cardiacos-desordenados-e-podem-ser-fisiologicas.htm?next=0004H89U47N>>. Acesso em: 02 jun. 2022.

ARMALY BF, E. A. Experimental and theoretical investigation of backward-facing step flow. **J Fluid Mech**, 127, 473-496, 1983.

BOSI GM, E. A. Computational Fluid Dynamic Analysis of the Left Atrial Appendage to Predict Thrombosis Risk. **Front. Cardiovasc. Med**, 5:34, 2018.

CRESTI A, E. A. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. **EuroIntervention**, 15(3), e225-e230, 2019.

DI ACHILLE P, E. A. A haemodynamic predictor of intraluminal thrombus formation in abdominal aortic aneurysms. **Proc. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci.**, 470, 20140163, 2014.

DUEÑAS-PAMPLONA J, E. A. A comprehensive comparison of various patient-specific CFD models of the left atrium for atrial fibrillation patients. **Comput Biol Med**, 133:104423, 2021.

FERNÁNDEZ-PÉREZ GC, E. A. Analysis of left ventricular diastolic function using magnetic. **Radiología**, 4(4), 295-305, 2012.

FYTANIDIS D, E. A. Patient-specific arterial system flow oscillation. **Hippokratia**, 18, 162-165, 2014.

GARCÍA-ISLA G, E. A. Sensitivity analysis of geometrical parameters to study haemodynamics and thrombus formation in the left atrial appendage. **Int. J. Num. Methods Biomed. Eng.**, 34, 1-14, 2018.

GRANDE-GUTIÉRREZ N, E. A. Computational modeling of blood component transport related to coronary artery thrombosis in Kawasaki disease. **PLoS Comput Biol**, 17(9):e1009331, 2021.

KOIZUMI R, E. A. Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation. **J Biomech**, 48, 472-478, 2015.

LEE JM, E. A. Why is left atrial appendage morphology related to strokes? An analysis of the flow velocity and orifice size of the left atrial appendage. **J Cardiovasc Electrophysiology**, 26(9), 922-927, 2015.

MALASPINAS O, E. A. A spatio-temporal model for spontaneous thrombus formation in cerebral aneurysms. **J. Theor. Biol**, 394, 68-76, 2016.

MASCI A, E. A. The impact of left atrium appendage morphology on stroke risk assessment in atrial fibrillation: A computational fluid dynamics study. **Front. Physiol.**, 9, 1-11, 2019.

MENICHINI C, E. A. false lumen thrombosis in patient-specific models of aortic dissection. **J. R. Soc. Interface**, 13:20160759, 2016.

MENICHINI, C.; XU, X. Mathematical modeling of thrombus formation in idealized models of aortic dissection: initial findings and potential applications. **J Math Biol.**, 73(5), 1205-1226, 2016.

NGOEPE, M.; VENTIKOS, Y. Computational modelling of clot development in patient-specific cerebral aneurysm cases. **J. Thromb. Haemost**, 14, 262-272, 2016.

PAPADOPOULOS KP, E. A. Derivation of flow related risk indices for stenosed left anterior descending coronary arteries with the use of computer simulations. **Med Eng Phys**, 38, 929-939, 2016.

PEACH TW, E. A. Personalizing flow-diverter intervention for cerebral aneurysms: from computational hemodynamics to biochemical modeling. **Int J Numer Method Biomed Eng**, 30, 1387-1407, 2014.

RONEY CH, E. A. Predicting Atrial Fibrillation Recurrence by Combining Population Data and Virtual Cohorts of Patient-Specific Left Atrial Models. **Circ Arrhythm Electrophysiol.**, 15(2):e010253, 2022.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 7a. ed., Porto Alegre, Artmed, 2017.

TAYLOR JO, E. A. In vitro quantification of time dependent thrombus size using magnetic resonance imaging and computational simulations of thrombus surface shear stresses. **J Biomech Eng**, 136:071012, 2014.

TAYLOR JO, E. A. Development of a computational model for macroscopic predictions of device-induced thrombosis. **Biomech Model Mechanobiol**, 15, 1713-1731, 2016.

WANG Y, E. A. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. **J Cardiovasc Electrophysiology**, 21(9), 937-982, 2010.