



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: Análise hemodinâmica em zonas de recirculação e estagnação: comparação entre modelos reológicos do sangue total e modelos multifásicos plasma-células vermelhas.

Palavras-chave do projeto: hemorreologia, simulação computacional, arritmia cardíaca, fibrilação atrial, hemodinâmica.

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

Sumário

1 Resumo.....	2
2 Introdução e Justificativa	3
3 Objetivos	8
4 Metodologia	8
Modelo Monofásico para o Sangue Total	9
Modelo Newtoniano	10
Modelo Carreau-Yasuda (CARREAU, 1972) (YASUDA, 1979)	10
Modelo Quemada (QUEMADA, 1978)	10
Modelo de Casson (CASSON, 1959)	11
Modelo Multifásico Euleriano-Euleriano (Plasma-Células Vermelhas).....	11
5 Viabilidade (Opcional)	12
6 Cronograma de atividades	12
Referências.....	13

1 Resumo

Fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum a nível mundial sendo a principal causa de isquemias cerebrais, infarto do miocárdio e tromboembolia venosa. FA é caracterizada pela atividade elétrica rápida e anormal nos átrios, resultando em padrões alterados de contrações dos átrios e em casos persistentes causam o aumento da rigidez da parede do átrio esquerdo (AE), levando a formação de zonas de estagnação do sangue e potencial formação de trombos. A trombogênese ocorre especialmente no apêndice do átrio esquerdo (AAE), uma pequena bolsa anatômica residual do desenvolvimento embrionário do AE. Em pacientes saudáveis o AAE apresenta grande contratilidade, prevenindo a formação de trombos, em contraste aos pacientes com FA com contratilidade reduzida. Cerca de 70-99% dos trombos em pacientes com FA não valvar são formados no AAE. Avanços nas técnicas de imagens médicas como são promissoras na caracterização hemodinâmica em casos de FA, no entanto, ainda é incerto se estas possuem resolução suficiente para capturar os mecanismos de trombogênese em condições relacionadas à baixa velocidade do sangue. Neste cenário, a CFD aparece como uma interessante ferramenta complementar para estudos hemodinâmicos. Esta é uma técnica numérica robusta que fornece grande detalhamento espacial-temporal no domínio avaliado, sendo uma ferramenta versátil para avaliação hemodinâmica em diferentes cenários. O sangue é composto por solução de plasma e elementos formados (células vermelhas, brancas e plaquetas). Do ponto de vista reológico, o sangue total (suspensão homogênea de plasma com elementos formados) se comporta como fluido Não-Newtoniano pseudoplástico. A viscosidade aparente do sangue total aumenta consideravelmente quando sob condição de baixas taxas de cisalhamento. Isto é atribuído a formação de *rouleaux* (aglomerados de células sanguíneas vermelhas). Estudos hemodinâmicos consideram normalmente o sangue total. Poucos trabalhos focaram na modelagem multifásica do escoamento do sangue (plasma + células) devido ao maior custo computacional. Modelos CFD multifásicos podem ser usados para a resolução acurada na variação local da distribuição de células vermelhas dentro dos vasos e câmaras cardíacas, permitindo avaliar as consequências hemodinâmicas em regiões de acúmulos das

células vermelhas. Para uma predição acurada, é necessário estudar as interações complexas entre as células vermelhas e o plasma sanguíneo, sendo fundamental o entendimento das contribuições de diferentes forças interfásicas para uma modelagem mais acurada, principalmente nas regiões próximas a paredes ou de estagnação do sangue. Por fim, vale destacar que pelo conhecimento dos proponentes, não existem trabalhos publicados sobre a hemodinâmica do átrio esquerdo humano utilizando modelos multifásicos.

2 Introdução e Justificativa

Fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum a nível mundial (RAHMAN F, 2014) sendo a principal causa de isquemias cerebrais, infarto do miocárdio e tromboembolia venosa (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021). FA é uma condição crônica com taxa de prevalência geral de 2,9% associada ao aumento de morbidade e mortalidade (BENJAMIN EJ, 2019). Cerca de 1/3 das internações relacionadas às arritmias cardíacas são devido a FA, proporcionando um custo anual médio por paciente de \$ 5.450 (KIM MH, 2011) (WODCHIS WP, 2012). FA é caracterizada pela atividade elétrica rápida e anormal nos átrios, resultando em padrões alterados de contrações dos átrios e em casos persistentes causam o aumento da rigidez da parede do átrio esquerdo (AE), levando a formação de zonas de estagnação do sangue e potencial formação de trombos (GARCÍA-ISLA G, 2018). Eventos tromboembólicos são relacionados principalmente a três fatores: hipercoagulabilidade, lesões endoteliais e estase do sangue, conforme a tríade de Virchow (WATSON T, 2009). Desta forma, a trombogênese ocorre especialmente no apêndice do átrio esquerdo (AAE) (MILL J, 2021). O AAE é uma pequena bolsa anatômica residual do desenvolvimento embrionário do AE (AL-SAADY NM, 1999), localizado próximo as veias pulmonares esquerdas (VPE) (FANG R, 2021). Em pacientes saudáveis o AAE apresenta grande contratilidade, prevenindo a formação de trombos, em contraste aos pacientes com FA com contratilidade reduzida (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021). Cerca de 70-99% dos trombos em pacientes com FA não valvar são formados no AAE (CRESTI A, 2019) (LEE JM, 2015) (WANG Y, 2010). Estes trombos causam cerca de 90% dos acidentes vasculares em pacientes com FA não valvar e cerca de 60% dos pacientes com lesões na válvula mitral (VM) (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021) (AL-SAADY NM, 1999).

Pesquisas clínicas têm focado em dois aspectos principais: análise morfológica do AE/AAE e tratamento da FA (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021). Os tratamentos anatômicos abordam as relações entre a morfologia do AAE (formato, dimensões e localização) (FANG R, 2021) (WANG Y, 2010) (JEONG WK, 2016) (DI BIASE L, 2012) e os eventos de risco embólico. O uso de anticoagulantes é preferível, no entanto, existe um número não desprezível de pacientes com alto risco de hemorragias e outras contraindicações aos anticoagulantes devido a outras comorbidades (MILL J, 2021). A exclusão do AAE é uma alternativa viável em alguns casos (TZIKAS S, 2016) (SANTORO G, 2016). O fechamento mecânico do AAE é outra alternativa para tal fim (Figura 1-a,b). Este método denominado oclusão do apêndice do átrio esquerdo (OAAE) tem reduzido a mortalidade e episódios hemorrágicos e tromboembólicos dos pacientes (TZIKAS S, 2016) (SANTORO G, 2016). Vale ressaltar que implantação sub-ótima do dispositivo de oclusão também pode levar a trombogênese, sendo essencial identificar seus fatores promotores (MILL J, 2021).

A morfologia do AAE apresenta grande variabilidade entre os pacientes (GARCÍA-ISLA G, 2018) (MASCI A, 2019) (BEUTLER DS, 2014) e foi classificada em quatro tipos, mostrados na Figura 1,c-f: “asa de galinha”, “cacto”, “couve-flor” e “biruta” (DI BIASE L, 2012) (BOSI GM, 2018) (SAW

J, 2016). Estudos por Dinâmica dos Fluidos Computacional (CFD, *Computational Fluid Dynamics*) em geometrias específicas de pacientes demonstraram que a morfologia do tipo asa de galinha, a mais comum (DI BIASE L, 2012) (BOSI GM, 2018), apresenta os menores riscos de trombogênese (OLIVARES AL, 2017) devido a menor presença de vórtices/zonas de recirculação inerentes a presença de menos lóbulos no AAE (DI BIASE L, 2012). Apesar do uso da classificação morfológica proposta ter sido utilizada junto a indicadores hemodinâmicos na predição de trombos (BEUTLER DS, 2014) (FUKUSHIMA K, 2016), alguns autores reportaram que esta pode ser muito subjetiva (MULDER MJ, 2020) (WU L, 2019) e parâmetros morfológicos mais objetivos e mensuráveis (ex. área do orifício, profundidade e volume do AAE) são preferíveis em tais análises (FANG R, 2021) (MASCI A, 2019) (NICOL, 2020).

Avanços nas técnicas de imagens médicas como angiografia, tomografia computadorizada (CT) e ecocardiografia transesofágica (TEE) tem permitido a melhor compreensão da morfologia e dinâmica atrial (LÓPEZ-MÍNGUEZ JR, 2014) (VEDULA V, 2015). Novas técnicas como a ressonância magnética 4D (4D-MRI) (MORALES X, 2021) (MARKL M, 2015) e a BST (*Blood Speckle Tracking*) (NYRNES SA, 2020) são promissoras na caracterização hemodinâmica, no entanto, ainda é incerto se estas possuem resolução suficiente para capturar os mecanismos de trombogênese em condições relacionadas à baixa velocidade do sangue (MILL J, 2021). Neste cenário, a CFD aparece como uma interessante ferramenta complementar para estudos hemodinâmicos, podendo colaborar desde o projeto e otimização de dispositivos para OAAE até a obtenção de informações adicionais relacionadas aos riscos trombogênicos à níveis específicos dos pacientes.

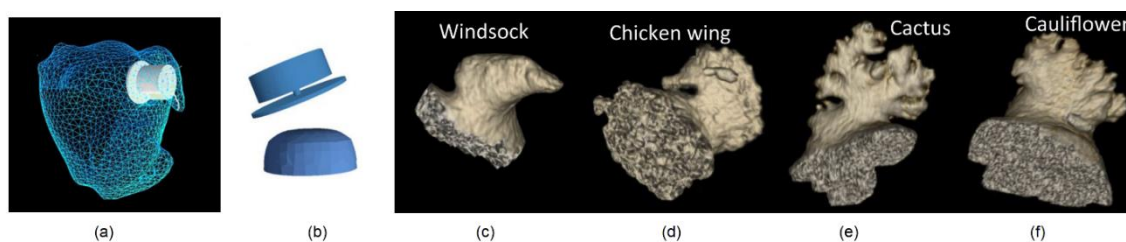


Figura 1. (a) Malha do átrio esquerdo com dispositivo de OAAE; (b) dispositivos de oclusão do AAE (em cima – Amplatzer (ABBOTT), em baixo – Watchman (BOSTON SCIENTIFIC) (adaptado de (AGUADO AM, 2019)), (c-f) Imagens de CT das diferentes morfologias do AAE: (c) biruta (*windsock*); (d) asa de galinha (*chicken wing*); (e) cacto (*cactus*); (f) couve-flor (*cauliflower*) (Adaptado de (SAW J, 2016)).

A CFD, referida também como fluidodinâmica *in silico*, é uma técnica numérica robusta que fornece grande detalhamento espacial-temporal no domínio avaliado, sendo uma ferramenta versátil para avaliação hemodinâmica em diferentes cenários, incluindo alterações morfológicas específicas, inclusão de dispositivos para OAAE (MILL J, 2021) (TZIKAS S, 2016) (SANTORO G, 2016) (AGUADO AM, 2019), consideração de movimentação das paredes (MILL J, 2021) (FANG R, 2021) (MASCI A, 2019) (KOIZUMI R, 2015), predição de formação de trombos (QURESHI A) (WANG Y, 2020), entre outros. A acurácia e confiabilidade do modelo CFD está diretamente relacionada às condições de contorno (CC) impostas à solução numérica, assim como as demais considerações de modelagem, com destaque para os regimes de escoamento (laminar, transição e turbulento), o comportamento reológico do sangue (Newtoniano e Não-

Newtoniano) e uso de modelos monofásicos (sangue total – suspensão homogênea das células no plasma) ou multifásicos (plasma-elementos formados).

O sangue é composto por solução de plasma e elementos formados (células vermelhas, brancas e plaquetas). Usualmente, têm-se de 40-45% em volume de elementos formados (células sanguíneas vermelhas ou eritrócitos, células sanguíneas brancas ou leucócitos, plaquetas ou trombócitos) (WAITE e FINE, 2007), portanto, cerca de 55-60% em volume consiste em plasma, em condições normais. Plasma é uma solução eletrolítica diluída contendo aproximadamente 8% em massa de proteínas (fibrinogênio, globulina e albumina) em água. O plasma humano apresenta densidade aproximada de 1035 kg/m^3 e se comporta como fluido Newtoniano com viscosidade constante igual a $1,2 \text{ cP}$ a 37°C (CHANDRAN KB, 2007). Os elementos formados do sangue consistem aproximadamente em 95% de células vermelhas (eritrócitos), 0,13% de células brancas (leucócitos) e cerca de 4,9% de plaquetas (CHANDRAN KB, 2007). As células brancas e as plaquetas são muito mais rígidas que as vermelhas, que podem se deformar dependendo das condições locais do escoamento, o que influencia diretamente o comportamento reológico do sangue (HOSKINS PR, 2017).

Do ponto de vista reológico, o sangue total se comporta como fluido Não-Newtoniano pseudoplástico. A viscosidade aparente do sangue total aumenta consideravelmente quando sob condição de baixas taxas de cisalhamento. Isto é atribuído a formação de *rouleaux*, do francês significando “rolos”, que são agregados de células vermelhas, desta forma, aumentando a viscosidade aparente do sangue. Com o aumento da taxa de deformação até cerca de 50 s^{-1} , os agregados são gradualmente quebrados, e a viscosidade atinge um valor assintótico igual a $3,5 \text{ cP}$ ($3,5 \text{ mPa.s}$), normalmente acima de 1000 s^{-1} (CHANDRAN KB, 2007). Nestas condições as células vermelhas são alongadas, o que também contribui para a menor viscosidade aparente (HOSKINS PR, 2017).

A maior parte das investigações hemodinâmicas no AAE considera o sangue como fluido Newtoniano (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021) (GARCÍA-ISLA G, 2018) (MILL J, 2021) (FANG R, 2021) (BOSI GM, 2018), devido as taxas de deformação por cisalhamento usualmente maiores que 100 s^{-1} (CHANDRAN KB, 2007). No entanto, vale ressaltar que na região do AAE, devido as baixas velocidades e padrões de recirculação, as taxas de deformação por cisalhamento podem atingir valores mais baixos (ex. $< 10 \text{ s}^{-1}$ (BOSI GM, 2018) (VELLA D, 2021)) caracterizando um comportamento Não-Newtoniano do sangue. Em adição, tempos de residência relativamente altos podem ocorrer no AAE (acima de 5 s) (BOSI GM, 2018) (VELLA D, 2021) (GARCÍA-VILLALBA M, 2021) (SANATKHANI S, 2021) e diferenças relativamente pequenas na predição do campo de velocidade pela aproximação Newtoniana podem resultar em desvios consideráveis na predição do tempo de residência do sangue e outras propriedades cumulativas (ex. tempo de exposição à certos valores de taxa de cisalhamento) relacionadas ao desenvolvimento de patologias do sangue (YILMAZ e GUNDOGDU, 2008).

As condições hemodinâmicas observadas no AAE favorecem a ocorrência de *rouleaux*. Este fenômeno não ocorre de maneira infinitamente rápida (GALDI GP, 2008), caracterizando um comportamento tixotrópico, ou seja, dependente do tempo. Isto foi clinicamente comprovado pela ocorrência de contraste espontâneo na ecocardiografia no AAE (BLACK, 2000) (BLACK IW, 1993) (FATKIN D, 1994). Estudos *in vitro* demonstraram que a formação de *rouleaux* ocorre entre 3-6 s em sangue normal e entre 0,5-1,5 s em condições de hipercoagulabilidade (ANTONOV N, 2008) (HUANG e FABISIAK, 1976) (SCHMID-SCHÖNBEIN H, 1973) (SCHMID-SCHÖNBEIN H, 1972). Arzani (ARZANI, 2018) sugeriu que os modelos Não-Newtonianos estacionários, isto é, que desprezam os efeitos tixotrópicos, superestimam os efeitos

pseudoplásticos e propôs uma transição entre os modelos reológicos com base no tempo de residência do sangue, que apresentou boa concordância na predição de regiões de estagnação do sangue em aneurismas cerebrais e na aorta abdominal. Desta forma, é fundamental uma análise reológica mais detalhada na modelagem hemodinâmica do AE (BOSI GM, 2018) conforme será abordado no presente projeto.

Dentro da bioengenharia, os estudos hemodinâmicos são normalmente realizados considerando o sangue total, isto é, uma mistura homogênea com comportamento reológico definido como Newtoniano (DUEÑAS-PAMPLONA J, 2021) (GARCÍA-ISLA G, 2018) (MILL J, 2021) (FANG R, 2021) (BOSI GM, 2018) ou Não-Newtoniano (VELLA D, 2021). Poucos trabalhos focaram na modelagem multifásica do escoamento do sangue (plasma + células), devido ao maior custo computacional (LYRAS e LEE, 2022) (MELKA B, 2018) (JUNG J, 2006) e mesmo considerando estudos com sangue total Não-Newtoniano, ainda não existe um consenso em qual modelo seria o mais correto, principalmente em condições de zonas de estagnação e escoamento pulsátil. Além da magnitude das tensões de cisalhamento, o tempo de residência local do sangue também influencia nos processos patológicos, como por exemplo, na formação de trombos inerentes da agregação das plaquetas ativadas, ou mesmo na formação de *rouleaux* (aglomerados de células vermelhas) que aumentam a viscosidade local do sangue, e consequentemente desaceleram o fluxo sanguíneo (HOSKINS PR, 2017).

Modelos CFD multifásicos podem ser usados para a resolução acurada na variação local da distribuição de células vermelhas dentro dos vasos e câmaras cardíacas, permitindo avaliar as consequências hemodinâmicas em regiões de acúmulos das células vermelhas. A captura acurada do comportamento reológico do sangue sob baixas taxas de cisalhamento requer a consideração da interação entre componentes celulares e proteínas do plasma, que resultam na formação de *rouleaux*. Este fenômeno é dependente da concentração local das células vermelhas, sendo dependente de uma estimativa acurada, especialmente em condições secundárias/oscilatórias do escoamento. Embora a formação de *rouleaux* tenha sido explorada em modelos de sangue total (ARZANI, 2018), pouca atenção foi dada a distribuição de células vermelhas (LYRAS e LEE, 2022) (MELKA B, 2018) (JUNG J, 2006) principalmente no escoamento do átrio esquerdo em condições de arritmia.

Desde que as células vermelhas ocupam a maior porção da suspensão do sangue (40-45% em volume, equivalente a 95% do total dos elementos formados) (WAITE e FINE, 2007) (CHANDRAN KB, 2007), modelos multifásicos CFD são baseados na consideração de duas fases: plasma (fase contínua) e células vermelhas (fase dispersa). A interação entre as duas fases se dá por forças de campo e forças superficiais. Dentre as forças de campo, destaca-se o efeito líquido relativo ao campo gravitacional, inerente ao balanço entre a força peso e a de flutuação (empuxo), uma vez que a densidade média das células vermelhas é de 1125 kg/m^3 , um pouco maior que a densidade 1035 kg/m^3 do plasma (HOSKINS PR, 2017) (CHANDRAN KB, 2007). Uma atenção especial deve ser dada ao formato das células vermelhas, que apresenta formato bicôncavo (Figura 1) contendo hemoglobina cercada por uma membrana circular flexível. O diâmetro da célula vermelha é de $8,5 \text{ }\mu\text{m}$ na porção transversal e $2,5 \text{ }\mu\text{m}$ na porção mais espessa e $1 \text{ }\mu\text{m}$ na parte mais fina. O volume intracelular é cerca de $87 \text{ }\mu\text{m}^3$ com área superficial de $163 \text{ }\mu\text{m}^2$ (CHANDRAN KB, 2007). Desta forma, para uma modelagem mais acurada, deve-se considerar a morfologia das células vermelhas nas forças de interação fluido-partícula. Vale ressaltar também que, para uma modelagem CFD multifásica mais realista, seria necessário considerar em sua reologia as concentrações de macromoléculas e outros componentes, como proteínas, colesterol, entre outros. Contudo, por se tratar de menos de 5% do volume de

elementos no sangue, estes devem resultar em efeitos desprezíveis na hemodinâmica de indivíduos saudáveis (CHO e CHO, 2011) (DESTIANA e TIMAN, 2018).

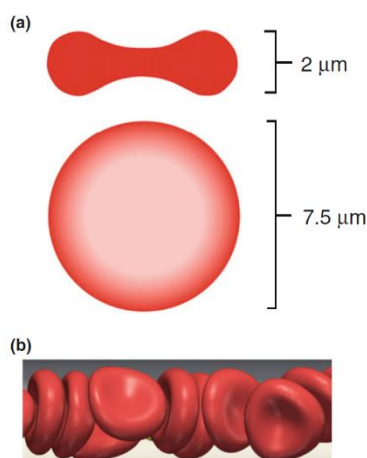


Figura 1. (a) Esquema de formato bicôncavo a células sanguíneas vermelhas com dimensões típicas, (b) esquema 3D da morfologia das células sanguínea vermelhas (Adaptado de (HOSKINS PR, 2017)).

As forças superficiais estão associadas ao campo de escoamento, isto é, a distribuição de pressão e tensão de cisalhamento ao redor do corpo submerso. Dentro do escopo da hemodinâmica, as principais forças superficiais atuantes nas células vermelhas são a força de arraste e *lift* e dependem da condição local do escoamento, sendo caracterizada pelo número adimensional de Reynolds. Este fornece uma razão entre o transporte de *momentum* por convecção e por difusão molecular (viscosidade). A força de arraste ocorre devido ao movimento relativo entre fluido e partícula, sendo devido a duas contribuições: atrito viscoso entre o fluido e a superfície da partícula, e a distribuição de pressão ao redor da partícula, conhecido por arraste de forma, sendo mais importante em números de Reynolds mais altos (HOSKINS PR, 2017) (YILMAZ e GUNDOGDU, 2009). A força *lift* ocorre devido a distribuição não-homogênea de tensões ao redor da partícula. Na área cardiovascular, duas contribuições são relevantes: 1 - *lift* inercial induzido pelo cisalhamento: quando uma partícula está em um campo de escoamento com cisalhamento, a diferença de cisalhamento em cada lado da partícula leva a rotação desta. Desta forma, uma força perpendicular ao escoamento do fluido induz a migração das partículas para as regiões de cisalhamento mais alto (menor velocidade); 2 - *lift* induzido pela presença da parede: diferentes contribuições inerciais atuam em partículas na região da parede ou na interação desta com a parede. Estas forças atuam de modo a afastar a partícula da parede. A posição das partículas após o desenvolvimento do escoamento é dada pelo balanço entre todas estas forças (HOSKINS PR, 2017) (YILMAZ e GUNDOGDU, 2009). Além destas, forças de ligação química, como as relacionadas à formação de *rouleaux*, podem ser importantes dependendo da condição local do escoamento.

Desta forma, é fundamental o entendimento destas contribuições para uma modelagem mais acurada do escoamento do sangue, principalmente nas regiões próximas a paredes ou estagnação do sangue. Espera-se que a comparação entre as diferentes abordagens de modelagem hemodinâmica forneça melhor compreensão dos fenômenos fluido-mecânicos na

região das paredes, zonas estas onde ocorre a maior parte do desenvolvimento de patologias cardiovasculares relacionadas ao fluxo sanguíneo. Além disso, destaca-se que pelo conhecimento dos proponentes, não existem trabalhos na literatura estudando a hemodinâmica do átrio esquerdo humano empregando modelos multifásicos.

3 Objetivos

O objetivo geral desta proposta de projeto é avaliar, de um ponto de vista fenomenológico, o comportamento reológico do sangue sob diferentes condições, utilizando diferentes abordagens de modelagem numéricas (escoamento monofásico e multifásico), com ênfase em escoamentos com zonas de recirculação e estagnação, relacionados à formação de trombos e/ou deposição de placas ateroscleróticas. Para atingir tal objetivo, define-se como objetivos específicos:

- Aprofundar o conhecimento sobre hemorreologia, incluindo a implementação de modelos de sangue total (modelos de viscosidade aparente pela abordagem Newtoniana generalizada) e modelos multifásicos, pela consideração de duas fases: plasma como fase contínua e células vermelhas como fase dispersa, avaliando as diferentes forças de interação relevantes ao problema.
- Utilizar benchmark com dados experimentais confiáveis do campo de escoamento para comparar as diferentes abordagens de modelagem hemodinâmica.
- Utilizar a modelagem multifásica na simulação do escoamento cardíaco pulsátil em um átrio esquerdo humano obtido de exames de imagens de pacientes de uma base de dados aberta (RONEY CH, 2022)
- Propiciar excelente formação ao aluno de iniciação científica pela exploração de conceitos e métodos fundamentais na área de reologia do sangue, modelagem e simulação aplicada à hemodinâmica, arritmia cardíaca, fisiologia cardíaca e programação e algoritmos.

4 Metodologia

Este projeto é fundamentado em simulações computacionais por CFD. O pacote Ansys CFD será utilizado. Para uma melhor compreensão da hemodinâmica em diferentes condições, e também para validação dos modelos, dois casos de estudo serão simulados utilizando ambas abordagens (modelos mono e bifásico):

- Caso 1: Escoamento estacionário de análogo de sangue sob regime laminar e transição no benchmark FDA (*Food and Drug Administration*, USA) Nozzle (Figura 2-a) (TAYLOR JO, 2016) (TRIAS M, 2014) – caso base proposto pelo FDA para realização de testes na área médica/biomédica, a geometria proposta apresenta diferentes regiões de escoamento, incluindo um bocal convergente, que acelera o fluxo sanguíneo, e uma região de expansão súbita, levando a formação de zonas de recirculação/baixas taxas de cisalhamento.
- Caso 2: Escoamento pulsátil no átrio esquerdo em condição saudável e com fibrilação atrial idealizada usando geometria específica de paciente obtido de *dataset* aberto (RONEY CH, 2022) (Figura 2-b) – caso de estudo aplicado dentro da bioengenharia, com

ênfase no estudo de arritmias cardíacas supraventriculares, sendo pelo conhecimento dos proponentes, o primeiro trabalho a utilizar uma abordagem numérica multifásica para tal fim.

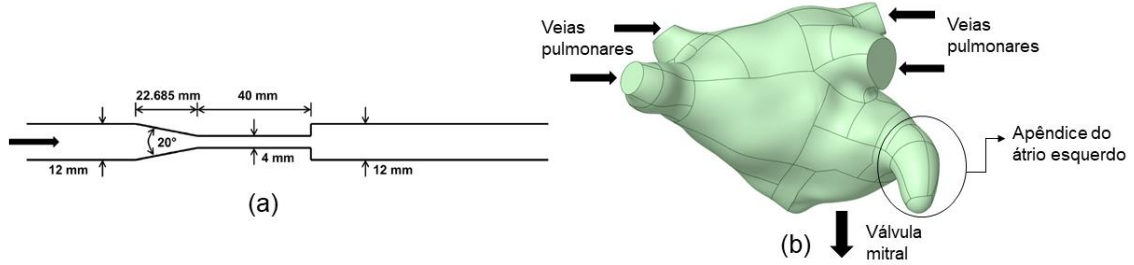


Figura 2. Geometrias utilizadas nos casos de estudo: (a) FDA Nozzle com detalhes das dimensões (adaptado de (TAYLOR JO, 2016)); (b) geometria do átrio esquerdo humano, específica de paciente, obtida de *dataset* aberto (RONEY CH, 2022).

Modelo Monofásico para o Sangue Total

A abordagem do sangue total parte da consideração de uma suspensão homogênea entre plasma e os componentes celulares (células vermelhas, brancas e plaquetas). Desta forma, viscosidade e densidade aparentes representam o comportamento hemodinâmico. O escoamento é então tratado como incompressível e monofásico e as equações de conservação de massa (Eq. 1) e de quantidade de movimento (Eq. 2) são resolvidas numericamente no *solver* CFD:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{U}) = 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial (\rho \mathbf{U})}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{U} \mathbf{U}) = -\nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} + \rho \mathbf{g} + \mathbf{F} \quad (2)$$

Em que ρ é a densidade aparente do sangue total (1055 kg/m^3), \mathbf{U} é o vetor velocidade, p é a pressão, \mathbf{g} é a aceleração da gravidade, \mathbf{F} representa o termo fonte relativo a outras forças externas, $\boldsymbol{\tau}$ é o tensor viscoso de cisalhamento, definido pela Eq. 3, em conjunto com o modelo reológico adotado. A abordagem Newtoniana generalizada será considerada, sendo avaliados quatro modelos usuais em estudos hemodinâmicos, tanto experimentais quanto numéricos: Newtoniano (viscosidade aparente constante, $0,0035 \text{ Pa.s}$); Carreau-Yasuda (CARREAU, 1972) (YASUDA, 1979), Quemada (QUEMADA, 1978) e Casson (CASSON, 1959), descritos a seguir.

$$\boldsymbol{\tau} = 2\eta(\dot{\gamma})\mathbf{S} \quad \mathbf{S} = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{U} + (\nabla \mathbf{U})^T) \quad \dot{\gamma} = \sqrt{2S_{ij}S_{ij}} \quad (3)$$

Em que η é a viscosidade aparente do sangue, função da taxa de cisalhamento $\dot{\gamma}$ e do tensor taxa de deformação \mathbf{S} .

Modelo Newtoniano

$$\eta(\dot{\gamma}) = \mu \quad (4)$$

Sendo μ a viscosidade dinâmica (aparente) do sangue total (0,0035 Pa.s).

Modelo Carreau-Yasuda (CARREAU, 1972) (YASUDA, 1979)

$$\eta(\dot{\gamma}) = \eta_{\infty} + \varphi_{TR} (\eta_0 - \eta_{\infty}) \left(1 + (\lambda \dot{\gamma})^a \right)^{(n-1)/a} \quad (5)$$

Com os parâmetros: η_{∞} e η_0 sendo as viscosidades dinâmicas aparentes na condição de cisalhamento infinito (comportamento Newtoniano) e cisalhamento nulo, respectivamente, λ é o tempo de relaxação, n é o índice de potência ($n < 1$ para pseudoplásticos), a é o fator de forma ou expoente de Yasuda (MEHRI R, 2018). Os parâmetros reológicos utilizados serão: $\eta_{\infty} = 0,00355$ Pa.s ($\eta_{\infty} = \mu$), $\eta_0 = 0,16$ Pa.s, $\lambda = 8,2$ s, $n = 0,2128$, $a = 0,64$ (BOYD J, 2007) (ABRAHAM F, 2005). φ_{TR} é o fator transiente proposto para considerar os efeitos tixotrópicos (ARZANI, 2018), dado pela Equação 6-a.

$$\varphi_{TR} = 1 - \frac{\left[\operatorname{erfc} \left(T_R - \frac{T_{\min}}{2} \right) \right]}{2} \quad \frac{\partial T_R}{\partial t} + \mathbf{U} \cdot \nabla T_R = 1 \quad (6-a,b)$$

Em que T_R é o tempo de residência, determinado pela Eq. 6-b, T_{\min} é o tempo mínimo (3 s) baseado nos resultados experimentais de formação de *rouleaux* (ANTONOV N, 2008) (HUANG e FABISIAK, 1976) (SCHMID-SCHÖNBEIN H, 1973) (SCHMID-SCHÖNBEIN H, 1972). O fator transiente foi definido pela função erro para suavizar a transição dos efeitos pseudoplásticos no termo Não-Newtoniano do modelo Carreau-Yasuda até o tempo de residência de 3 s. Duas análises serão feitas, considerando φ_{TR} igual a 1 (modelo reológico estacionário) e conforme a Eq. 6 (modelo efeitos transientes do comportamento reológico).

Modelo Quemada (QUEMADA, 1978)

$$\eta(\dot{\gamma}) = \frac{\mu_{plasma}}{\left(1 - \frac{H \cdot k_{eq}}{2} \right)^2} \quad k_{eq} = \frac{k_0 + k_{\infty} \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_c}}{1 + \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_c}} \quad (7)$$

Com os parâmetros: μ_{plasma} é a viscosidade dinâmica do plasma, H é hematócrito (fração volumétrica de células vermelhas no sangue total), k_{eq} é a viscosidade intrínseca dos eritrócitos dada em função da taxa de deformação, e dos parâmetros k_0 e k_{∞} , frações volumétricas máximas nas condições de cisalhamento zero e infinito, respectivamente, $\dot{\gamma}_c$ é a taxa de deformação característica de formação e degradação de *rouleaux* (MARCINKOWSKA-GAPINSKA A, 2007). Os parâmetros reológicos utilizados serão: $\mu_{plasma} = 1,28 \times 10^{-3}$ Pa.s, $H = 0,45$, $k_0 = 4,01$, $k_{\infty} = 1,77$, $\dot{\gamma}_c = 4,2 \text{ s}^{-1}$ (RIVA A, 2021) (MARCINKOWSKA-GAPINSKA A, 2007). Como os efeitos de *rouleaux* já estão implícitos no termo $\dot{\gamma}_c$, o fator φ_{TR} não será considerado neste modelo.

Modelo de Casson (CASSON, 1959)

$$\eta(\dot{\gamma}) = \frac{1}{\dot{\gamma}} \left(\tau_0 + \eta_\infty \sqrt{\dot{\gamma}} \right)^2 \quad (8)$$

Com os parâmetros: τ_0 e η_∞ são os parâmetros reológicos relacionados aos hematócritos do sangue e a viscosidade do plasma. Estes podem ser entendidos como parâmetros da tensão mínima de escoamento e da viscosidade aparente na condição de cisalhamento infinito (ou viscosidade de Casson) (BOYD J, 2007) (MARCINKOWSKA-GAPINSKA A, 2007). Os parâmetros reológicos utilizados serão: $\tau_0 = 0,1937 \text{ Pa}^{1/2}$, $\eta_\infty = 0,055 \text{ (Pa.s)}^{1/2}$ (BOYD J, 2007) (PERKTOLD K, 1991). Desde que o modelo de Casson já determina uma viscosidade aparente alta em condições de baixo cisalhamento, desta forma reproduzindo de certa forma a ocorrência de *rouleaux*, o fator transiente não será aplicado neste modelo.

Modelo Multifásico Euleriano-Euleriano (Plasma-Células Vermelhas)

Já na abordagem multifásica serão definidas duas fases, uma contínua referente ao plasma e outra dispersa, referente às células vermelhas, desde que estas representam o maior volume entre os elementos formados. Os efeitos da presença das células brancas e das plaquetas serão levados em conta no plasma. A abordagem Euleriana-Euleriana (EE) será adotada, devido ao menor custo computacional se comparada a Lagrangeana, onde é necessário a solução de balanços de força para cada partícula ou grupos de partículas. Na abordagem EE, as fases são matematicamente tratadas como contínuas e interpenetrantes, ocupando uma fração volumétrica (ε) dentro do volume de controle. A solução numérica fornece dois campos de escoamento, uma para cada fase, sendo a interação entre estas levadas em conta por forças interfaciais de troca de quantidade de movimento. Estas incluem as forças relevantes ao problema físico, neste caso, especificamente: força gravitacional, empuxo, arraste e *lift*. Forças relativas a formação de *rouleaux* serão investigadas ao longo do projeto, buscando o estado da arte da literatura e caso seja possível serão acopladas ao modelo.

$$\frac{\partial(\rho_i \varepsilon_i)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_i \varepsilon_i \mathbf{U}_i) = 0 \quad (9)$$

$$\frac{\partial(\rho_i \varepsilon_i \mathbf{U}_i)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_i \varepsilon_i \mathbf{U}_i \mathbf{U}_i) = -\varepsilon_i \nabla p + \varepsilon_i \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} + \varepsilon_i (\rho_i - \rho_{ref}) \mathbf{g} + \mathbf{F}_i \quad (10)$$

Em que o subscrito i indica a i -ésima fase ($i = c$, fase contínua, plasma; $i = d$, fase dispersa, células vermelhas do sangue), ε é a fração volumétrica que a fase ocupa no volume de controle, sendo constrita pela Equação 11. O terceiro termo do lado direito da Eq. 10 representa a força resultante do balanço entre as forças gravitacional e de empuxo, dada em função da densidade de referência (ρ_{ref}) tomada como a da fase contínua (plasma). O termo \mathbf{F}_i indica as demais forças atuando na fase, onde são consideradas as interações devido às forças de arraste e *lift*.

$$\sum_{i=1}^n \varepsilon_i = 1 \Rightarrow \varepsilon_c + \varepsilon_d = 1 \quad (11)$$

O termo \mathbf{F}_i será considerado pelas diferentes parcelas de forças atuantes:

$$\mathbf{F}_{D,c} = \frac{3}{4} \rho_c \varepsilon_c \varepsilon_d C_D \frac{|\mathbf{U}_D - \mathbf{U}_C|}{d_d} (\mathbf{U}_D - \mathbf{U}_C) \quad (12)$$

$$\mathbf{F}_{L,c} = -\mathbf{F}_{L,d} = -0,5 \rho_c \varepsilon_d (\mathbf{U}_C - \mathbf{U}_D) \times (\nabla \times \mathbf{U}_C) \quad (13)$$

Sendo os subscrito \mathbf{F}_D e \mathbf{F}_L às forças de arraste (*drag*) e *lift*, respectivamente, C_D é o coeficiente adimensional de arraste, que leva em consideração o formato da partícula e o regime de escoamento local. Diferentes correlações serão avaliadas para determinação do C_D , verificando aspectos como a consideração do formato das células em função da condição local do escoamento baseado na literatura (YILMAZ e GUNDOGDU, 2009). Esta abordagem multifásica permite quantificar localmente o acúmulo de células vermelhas, além da estimativa da viscosidade com base na concentração local das fases e das tensões de cisalhamento atuando em cada uma das fases (LYRAS e LEE, 2022).

5 Viabilidade (Opcional)

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. O projeto proposto não necessita de aprovação da CEP ou CEUA, uma vez que utilizará dados obtidos da literatura e/ou de outros projetos.

6 Cronograma de atividades

O cronograma de atividade é mostrado na tabela 1, com as seguintes atividades a serem desenvolvidas:

1. Etapa 1 - Capacitação do uso das ferramentas computacionais e aprofundamento sobre modelagem hemodinâmica
 - a. Etapa 1.a. Desenvolvimento de casos iniciais usando CFD com implementação de diferentes modelos (monofásicos e multifásicos)
 - b. Etapa 1.b. Aprofundamento no escoamento multifásico células vermelhas/plasma em diferentes condições de relevância fisiológica
2. Etapa 2 - Implementação, verificação e validação dos modelos nos benchmarks e no átrio esquerdo humano
 - a. Etapa 2.a. Análise do caso 1 (escoamento no FDA Nozzle)
 - b. Etapa 2.b. Análise do caso 2: AE em condição saudável
 - c. Etapa 2.c. Análise do caso 2: AE com fibrilação atrial idealizada
 - d. Etapa 2.d. Comparação entre as abordagens do modelo hemodinâmico (sangue total por modelos reológicos newtonianos generalizados vs. modelos multifásicos plasma-células vermelhas)

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	X								
2.a.		X	X	X	X	X	X					
2.b.						X	X	X	X	X		
2.c.						X	X	X	X	X		
2.d.									X	X	X	X

Referências

- ABBOTT. AMPLATZER Left Atrial Appendage Occluder. <https://www.sjmglobal.com>. Acesso em: 01 dez. 2021.
- ABRAHAM F, E. A. Shape optimisation in steady blood flow: A numerical study of non-Newtonian effects. **Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.** 8, 127-137, 2005.
- AGUADO AM, E. A. In sílico optimization of left atrial appendage Occluder implantation using interactive and modeling tools. **Front. Physiol.** , 10, 1-13, 2019.
- AL-SAADY NM, E. A. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. **Heart**, 82, 547-554, 1999.
- ANTONOV N, E. A. Time dependent variation of human blood conductivity as a method for an estimation of RBC aggregation. **Clin. Hemorheol. Microcirc.**, 39(1-4), 69-78, 2008.
- ARZANI, A. Accounting for residence-time in blood rheology models: do we really need non-Newtonian blood flow modelling in large arteries?. **J. R. Soc. Interface**, 15:20180486, 2018.
- BENJAMIN EJ, E. A. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report From the American Heart Association. **Circulation**, 139, e56-e528, 2019.
- BEUTLER DS, E. A. The morphology of left atrial appendage lobes: a novel characteristic naming scheme derived through three-dimensional cardiac computed tomography. **World J Cardiovasc Surg.** , 4(3), 17-24, 2014.
- BLACK IW, E. A. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 21(2), 451-457, 1993.
- BLACK, I. W. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. **Echocardiography**, 17(4), 373-382, 2000.
- BOSI GM, E. A. Computational Fluid Dynamic Analysis of the Left Atrial Appendage to Predict Thrombosis Risk. **Front. Cardiovasc. Med.**, 5:34, 2018.
- BOSTON SCIENTIFIC. WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device. <https://www.watchman.com>. Acesso em: 01 dez. 2021.
- BOYD J, E. A. Analysis of the Casson and Carreau-Yasuda non-Newtonian blood models in steady and oscillatory flows using the lattice Boltzmann method. **Phys. Fluids** , 19, 093103, 2007.
- CARREAU, P. Rheological equations from molecular network theories. **Trans Soc of Rheol**, 16, 99-127, 1972.
- CASSON, N. A flow equation for pigment-oil suspensions of the printing ink type. In: MILL, C. C. (.). **Rheology of Disperse Systems**. Oxford: Pergamon Press, 1959.

CHANDRAN KB, E. A. **Biofluid mechanics: the human circulation**. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2007.

CHO, Y. L.; CHO, D. J. Hemorheology and Microvascular Disorders. **Korean Circ J.**, 2011. 1(6):287-295.

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.

DESTIANA, D.; TIMAN, S. I. The relationship between hypercholesterolemia as a risk factor for stroke and blood viscosity measured using Digital Microcapillary®. **J. Phys.: Conf. Ser.**, 2018. 1073:042045.

DI BIASE L, E. A. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 60, 531-538, 2012.

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.

FANG R, E. A. Impact of left atrial appendage location on risk of thrombus formation. **Biomech Model Mechanobiol**, 20(4), 1431-1443, 2021.

FATKIN D, E. A. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 23(4), 961-969, 1994.

FUKUSHIMA K, E. A. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. **Euro Heart J-Cardiovasc Imag**, 17, 59-66, 2016.

GALDI GP, E. A. **Hemodynamical flows: Modeling, Analysis and Simulation**. : Delhi Book Store, 2008.

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.

GARCÍA-VILLALBA M, E. A. Demonstration of patient-specific simulations to assess left atrial appendage thrombogenesis risk. **Front Physiol**, 12:596596, 2021.

HOSKINS PR, E. A. **Cardiovascular Biomechanics**. Switzerland: Springer International Publishing, 2017.

HUANG, C.; FABISIAK, W. Thixotropic parameters of whole human blood. **Thromb. Res.**, 8, 1-8, 1976.

JEONG WK, E. A. Volume and morphology of left atrial appendage as determinants of stroke subtype in patients with atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, 13, 820-827, 2016.

JUNG J, E. A. Hemodynamic Computation Using Multiphase Flow Dynamics in a Right Coronary Artery. **Annals Biomed Eng**, 2006. 34(3), 393-407.

KIM MH, E. A. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, 4(3); 313-320, 2011.

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.

LÓPEZ-MÍNGUEZ JR, E. A. Comparison of imaging techniques to assess appendage anatomy and measurements for left atrial appendage closure device selection. **J Invasive Cardiol**, 26(9), 462-497, 2014.

LYRAS, K. G.; LEE, J. Haemodynamic analysis using multiphase flow dynamics in tubular lesions. **Comput. Meth. Programs Biomed.**, 2022. 220; 106780.

MARCINKOWSKA-GAPINSKA A, E. A. Comparison of three rheological models of shear flow behavior studied on blood samples from post-infarction patients. **Med Bio Eng Comput**, 45, 837-844, 2007.

MARKL M, E. A. Assessment of left atrial and left atrial appendage flow and stasis in atrial fibrillation. **J. Cardiovasc. Magn. Reson.**, 17, M3, 2015.

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.

MEHRI R, E. A. Red blood cell aggregates and their effect on non-Newtonian blood viscosity at low hematocrit in a two-fluid low shear rate microfluidic system. **PLoS ONE**, 13(7):e0199911, 2018.

MELKA B, E. A. Multiphase simulation of blood flow within main thoracic arteries of 8-year-old child with coarctation of the aorta. **Heat Mass Transfer**, 2018. 54:2405–2413.

MILL J, E. A. Sensitivity Analysis of In-Silico Fluid Simulations to Predict Thrombus Formation after Left Atrial Appendage Occlusion. **Mathematics** , 9, 2304, 2021.

MORALES X, E. A. 4D Flow Magnetic Resonance Imaging for Left Atrial Haemodynamic Characterization and Model Calibration. **Lect. Notes Comput. Sci.** , 12592, 156-165, 2021.

MULDER MJ, E. A. Left atrial appendage morphology in atrial fibrillation: do we prefer chicken wing or cauliflower?. **J Cardiovasc Comput Tomogr** , 14(2), 201-202, 2020.

NICOL, E. Using CT left atrial appendage imaging to identify patients at higher risk of stroke. **J Cardiovasc Comput Tomogr**, 14(1), 34-35, 2020.

NYRNES SA, E. A. Blood Speckle-Tracking Based on High-Frame Rate Ultrasound Imaging in Pediatric Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**, 33(4), 493-503, 2020.

OLIVARES AL, E. A. Combined analysis of virtual haemodynamics patterns and LAA morphologies in relation with the risk of thrombus formation. **Eur Heart J.** , 38, 86, 2017.

PERKTOLD K, E. A. Pulsatile non-Newtonian flow characteristics in a three-dimensional human carotid bifurcation model. **J. Biomech. Eng**, 113(4), 464-475, 1991.

QUEMADA, D. Rheology of concentrated disperse systems III. General features of the proposed non-newtonian model. Comparison with experimental data. **Rheologic. Rheol. Acta**, 17(6), 643-653, 1978.

QURESHI A, E. A. Modelling Left Atrial Flow and Blood Coagulation for Risk of Thrombus Formation in Atrial Fibrillation. **Proceedings of the Computing in Cardiology, Rimini, Italy, 13–16 September 2020**.

RAHMAN F, E. A. Global epidemiology of atrial fibrillation. **Nat. Rev. Cardiol.**, 11, 639-654, 2014.

RIVA A, E. A. 4D flow evaluation of blood non-Newtonian behavior in left ventricle flow analysis. **J Biomech**, 119:110308, 2021.

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.

SANATKHANI S, E. A. Subject-specific calculation of left atrial appendage blood-borne particle residence time distribution in atrial fibrillation. **Front Physiol.**, 12:633135, 2021.

SANTORO G, E. A. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. **EuroIntervention** , 11, 1188-1194, 2016.

SAW J, E. A. Cardiac Computed Tomography Angiography for Left Atrial Appendage Closure. **Can J Cardiol**, v. 32(8); P1033.E1-1033.E9, 2016.

SCHMID-SCHÖNBEIN H, E. A. Microrheology and light transmission of blood. **Pflügers Archiv**, 333(2), 140-155, 1972.

SCHMID-SCHÖNBEIN H, E. A. A counter-rotating “rheoscope chamber” for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry. **Microvasc. Res.**, 6(3), 366–376, 1973.

TAYLOR JO, E. A. Analysis of Transitional and Turbulent Flow Through the FDA Benchmark Nozzle Model Using Laser Doppler Velocimetry. **Cardiovasc. Eng. Tech.**, 2016. 7(3),191-209.

TRIAS M, E. A. FDA's Nozzle Numerical Simulation Challenge: Non-Newtonian Fluid Effects and Blood Damage. **PLOS One**, 2014. 9,e92638.

TZIKAS S, E. A. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. **EuroIntervention** , 11, 1170-1179, 2016.

VEDULA V, E. A. Hemodynamics in the left atrium and its effect on ventricular flow patterns. **J. Biomech. Eng.** , 137, 1-8, 2015.

VELLA D, E. A. Effect of the alterations in contractility and morphology produced by atrial fibrillation on the thrombosis potential of the left atrial appendage. **Front. Bioeng. Biotechnol.**, 9:147, 2021.

WAITE, L.; FINE, J. **Applied Biofluid Mechanics**. USA: McGraw Hill, 2007.

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.

WANG Y, E. A. Numerical prediction of thrombosis risk in left atrium under atrial fibrillation. **Math Biosci Eng.** 17(3), 2348-2360, 2020.

WATSON T, E. A. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. **Lancet**, 373, 155-166, 2009.

WODCHIS WP, E. A. A review of the cost of atrial fibrillation. **Value Health**, 15(2), 240-248, 2012.

WU L, E. A. Relation of left atrial appendage morphology determined by computed tomography to prior stroke or to increased risk of stroke in patients with atrial fibrillation. **Am J Cardiol**, 123, 1283–1286, 2019.

YASUDA, K. **Investigation of the analogies between viscometric and linear viscoelastic properties of polystyrene fluids**. Massachusetts Institute of Technology: Ph.D. Thesis, 1979.

YILMAZ, F.; GUNDOGDU, M. A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions. **Korea-Aust Rheol J**, 20, 197-211, 2008.

YILMAZ, F.; GUNDOGDU, M. Y. Analysis of conventional drag and lift models for multiphase CFD modeling of blood flow. **Korea-Australia Rheology Journal**, 2009. 21(3); 161-173.