

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS / FACULDADE DE ENGENHARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM  
COMPUTACIONAL

Wesley de Jesus Lourenço

Uma abordagem poroelástica para a modelagem de edema miocárdico em  
uma miocardite infecciosa aguda

Juiz de Fora

2024

**Wesley de Jesus Lourenço**

**Uma abordagem poroelástica para a modelagem de edema miocárdico em  
uma miocardite infecciosa aguda**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Lobosco

Coorientadores: Prof. Dr. Rodrigo Weber dos Santos,  
Prof. Dr. Bernardo Martins Rocha,  
Prof. Dr. Ruy Freitas Reis

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do Modelo Latex do CDC da UFJF  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Lourenço, Wesley de Jesus.

Uma abordagem poroelástica para a modelagem de edema miocárdico em uma miocardite infecciosa aguda / Wesley de Jesus Lourenço. – 2024. 98 f. : il.

Orientador: Marcelo Lobosco

Coorientadores: Rodrigo Weber dos Santos,  
Prof. Dr. Bernardo Martins Rocha,  
Prof. Dr. Ruy Freitas Reis

Tese de (Doutorado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas / Faculdade de Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2024.

1. Modelagem Computacional. 2. Imunologia Computacional. 3. Poroelasticidade. 4. Formação de Edemas. I. Lourenço, Marcelo Lobosco, orient. II. Título.

Wesley de Jesus Lourenço

Uma abordagem poroelástica para a modelagem de edema miocárdico em uma miocardite infecciosa aguda

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada em 18 de setembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Marcelo Lobosco** - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof.ª Dr.ª Flávia de Souza Bastos**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof.ª Dr.ª Bárbara de Melo Quintela**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Thiago de Oliveira Quinelato**  
Universidade Federal do Paraná

**Prof. Dr. Alexandre Bittencourt Pigozzo**  
Universidade Federal de São João del-Rei

Juiz de Fora, 02/09/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Lobosco, Professor(a)**, em 18/09/2024, às 15:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Bittencourt Pigozzo, Usuário Externo**, em 19/09/2024, às 12:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thiago de Oliveira Quinelato, Usuário Externo**, em 19/09/2024, às 12:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavia de Souza Bastos, Professor(a)**, em 20/09/2024, às 08:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Barbara de Melo Quintela, Professor(a)**, em 24/09/2024, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uffj ([www2.uffj.br/SEI](http://www2.uffj.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1960374** e o código CRC **2CAF48CF**.

## AGRADECIMENTOS

Ao final de um dos ciclos mais importantes e desafiadores da minha vida, gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos.

Primeiramente, agradeço a Deus. Foi apenas pela Sua graça e misericórdia que consegui chegar até aqui. Ao longo dessa jornada, testemunhei cada detalhe que contribuiu para que este dia chegasse.

Agradeço profundamente à Juliene, minha esposa. Nos momentos de dificuldade, fraqueza e desânimo, encontrei em você a força necessária para seguir em frente. Seu apoio, compreensão e torcida foram indispensáveis para a conclusão desta etapa. Sem dúvida, você foi o pilar que sustentou toda a minha caminhada acadêmica.

Agradeço aos meus pais, Raulino e Benedita. Mesmo sem a oportunidade de vivenciar a vida acadêmica que eu tive, vocês sempre se mostraram entusiasmados e felizes em proporcionar isso para mim. Seus conselhos, apoio e preocupação com meu bem-estar foram fundamentais e inestimáveis. Obrigado por possibilitar a realização deste sonho!

Não posso deixar de agradecer às minhas irmãs, Keiliany e Tatiane. Suas contribuições, que começaram na graduação, se estenderam até o final do doutorado. Foram anos de parceria, companheirismo, conselhos, incentivo, suporte e orações. Sou imensamente grato por tudo!

Deixo meus agradecimentos ao meu eterno mentor, Eufélix Monteiro Maurício. Toda essa jornada começou com suas cobranças, puxões de orelha, insistência e apoio constante. Apesar da distância, você sempre se manteve por perto. Agradeço pelos conselhos valiosos, pelo aprendizado e pela amizade!

Agradeço ao meu orientador, Marcelo Lobosco, e aos meus co-orientadores, Bernardo Martins Rocha, Rodrigo Weber dos Santos e Ruy Freitas Reis, que aceitaram a tarefa de me orientar. Cada um de vocês foi incrível ao longo desses anos, tornando o processo muito mais leve, com os momentos de descontração, e produtivo, com as contribuições sem igual. Ruy, você deu o pontapé inicial e foi fundamental para a conclusão desta tese. Sempre se mostrou solícito em ajudar a entender mais sobre a nova área na qual fui inserido, para que esta tese pudesse ser desenvolvida. Rodrigo, você sempre será lembrado por suas contribuições criativas e soluções surpreendentes para problemas complexos. Com você, também aprendi a olhar um mesmo problema de vários ângulos distintos. Bernardo, você me ensinou desde as melhores maneiras de se apresentar um gráfico até a teoria na qual a tese foi baseada, respondendo até às minhas mensagens de desespero nos finais de semana! Você nunca mediu esforços para me ajudar. Lobosco, sua confiança, pontualidade, organização e disposição em ajudar foram essenciais para o desenvolvimento e conclusão desta tese. Agradeço por aceitar ser meu orientador e por seu apoio imensurável ao longo de todo o processo.

Agradeço aos meus amigos que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta tese. Em especial, aos antigos ocupantes da “Sala 11 do PGMCM”: Carlos, Gisele, Marcus, Marvelúcia, Patrícia e Rafaelle. Os momentos que passamos juntos tornaram tudo mais leve e prazeroso. As melhores resenhas, os momentos simples e divertidos e o ambiente acolhedor foram preciosos. Obrigado por cada instante e desejo todo o sucesso do mundo a vocês.

Agradeço a todos os professores com os quais tive a honra de aprender. Cada um de vocês contribuiu significativamente para a conclusão desta etapa. Agradeço também à Universidade Federal de Juiz de Fora pela experiência incrível, pela estrutura e pelo apoio. E um agradecimento especial à CAPES pela ajuda financeira que possibilitou a realização deste sonho. Muito obrigado!

### Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, UFJF, CNPq (308745/2021-3), FAPEMIG (APQ-02513-22 e PCE-00450-2) e FINEP (SOS Equipamentos 2021 AV02 0062/22).

“Não importa o quão forte você bate, e sim o quão forte você consegue apanhar e continuar seguindo em frente. É assim que se ganha.” (Rocky Balboa, Rocky Balboa (2006)).

## RESUMO

Miocardite refere-se a uma série de processos inflamatórios que afetam o músculo cardíaco. Em 2017, mais de 3 milhões de pessoas foram afetadas por essa condição em todo o mundo, resultando em aproximadamente 47.000 mortes. Embora alguns aspectos da origem dessa doença sejam bem compreendidos, muitas questões cruciais permanecem sem resposta. Entre elas, destaca-se a razão pela qual alguns pacientes desenvolvem inflamação localizada, enquanto outros apresentam uma inflamação mais difusa, abrangendo grandes áreas do coração. Ademais, tanto o papel específico do agente patogênico causador da inflamação quanto sua interação com o sistema imunológico na progressão da doença continuam sendo objeto de debate. A resposta a essas questões pode ter um impacto significativo no tratamento dos pacientes. Nesse contexto, métodos computacionais podem auxiliar os especialistas a compreender melhor as interações entre patógenos e o sistema imunológico, contribuindo para esclarecer os cenários que favorecem o desenvolvimento de uma miocardite difusa. Este trabalho propõe o uso de uma abordagem poroelástica para modelar o edema miocárdico em casos de miocardite infecciosa aguda. Um modelo para o regime de deformação finita é desenvolvido utilizando equações diferenciais parciais, que representam o deslocamento do tecido, a pressão do fluido, a porosidade, e as concentrações de patógenos e leucócitos. A análise dos parâmetros mais influentes do modelo foi conduzida para identificar as condições que levam ao desenvolvimento de miocardite difusa. Além disso, foram realizados diversos experimentos para explorar não apenas os fatores que impactam a formação e evolução do edema, mas também para avaliar a robustez do modelo e suas limitações. Os resultados indicam que, do ponto de vista qualitativo, o modelo é capaz de reproduzir a doença, considerando a dinâmica entre o patógeno e o sistema imunológico, bem como a resposta mecânica do miocárdio durante a inflamação em uma malha poroelástica tridimensional que representa o ventrículo esquerdo humano.

Palavras-chave: Modelagem Computacional. Imunologia Computacional. Poroelasticidade. Miocardite. Formação de Edemas.

## ABSTRACT

Myocarditis refers to a series of inflammatory processes that affect the heart muscle. In 2017, more than 3 million people worldwide were affected by this condition, resulting in approximately 47,000 deaths. While some aspects of the disease's origin are well understood, many questions remain unanswered. Among them is why some patients develop localized inflammation, while others present it with more diffuse inflammation, affecting larger areas of the heart. Moreover, the specific role of the pathogen causing the inflammation and its interaction with the immune system in the disease's progression remain subjects of debate. Addressing these questions could significantly impact patient treatment. In this context, computational methods can assist specialists in better understanding the interactions between pathogens and the immune system, contributing to clarifying the scenarios that favor the development of diffuse myocarditis. This work proposes a poroelastic approach to model myocardial edema in cases of acute infectious myocarditis. A finite deformation model is developed using partial differential equations, representing tissue displacement, fluid pressure, porosity, and pathogen and leukocyte concentrations. The most influential model parameters were analyzed to identify conditions leading to the development of diffuse myocarditis. Additionally, several experiments were conducted to explore not only the factors impacting edema formation and evolution, but also to assess the model's robustness and limitations. The results indicate that, from a qualitative standpoint, the model can reproduce the disease, considering the dynamics between the pathogen and the immune system, as well as the mechanical response of the myocardium during inflammation in a three-dimensional poroelastic mesh representing the human left ventricle.

Keywords: Computational Modelling. Computational immunology. Poroelasticity. Myocarditis. Oedema formation.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Imagens de ressonância magnética que ilustram um edema no miocárdio. O edema é indicado pela região com as setas no painel (a) e pela cor azul no painel (b). Figura adaptada de Friedrich (2010). . . . . 19
- Figura 2 – Ilustração de uma célula-tronco com capacidade de autorrenovação e suas potenciais trajetórias de maturação: leucócitos (célula B, célula T *help*, célula T *killer*, célula Natural *killer*, célula dendrítica, macrófago, neutrófilo, eosinófilo e mastócito), glóbulos vermelhos (hemácias), megacariócito (células das quais as plaquetas se originam). Adaptado de Sompayrac (2022). . . . . 24
- Figura 3 – Esquema ilustrativo do sistema linfático, destacando os vasos linfáticos, linfonodos, veia subclávia, ducto linfático direito, ducto torácico, células teciduais, fluido intersticial, capilar linfático, e aglomerado de células dos sistemas imunológicos inato e adaptativo. Adaptado de Hall e Guyton (2011). . . . . 27
- Figura 4 – Esquema ilustrativo de um vaso capilar, evidenciando as forças internas e externas atuantes, com ênfase nas células do tecido, no espaço intersticial entre elas e no líquido que preenche esse espaço. Adaptado de Hall e Guyton (2011). . . . . 28
- Figura 5 – Interação das espécies e a dinâmica poroelástica para modelagem da formação de um edema inflamatório. O aumento na concentração de patógenos é responsável pelo aumento na concentração de leucócitos. Os leucócitos iniciam a produção de citocinas (não mostradas na figura), o que aumenta a permeabilidade do endotélio. O aumento na permeabilidade é manifestado pela redução no coeficiente de reflexão oncótica ( $\sigma$ ) e pelo aumento na condutividade hidráulica ( $C_f$ ). A redução no coeficiente de reflexão oncótica também reduz o gradiente oncótico. O aumento na permeabilidade também aumenta a troca de fluido intersticial resultante por meio do capilares sanguíneos (fluxo capilar), do volume intersticial, da pressão e do fluxo linfático. Por outro lado, o aumento na pressão e no fluxo linfático resulta em *feedback* negativo para o fluxo capilar resultante, tendendo a reduzi-lo. O aumento de leucócitos tende a reduzir a presença de patógenos. . . . . 34

- Figura 6 – Representação esquemática de um cenário de infecção local do tecido por patógenos, desencadeando uma resposta inflamatória. No processo de resposta inflamatória, ocorre um aumento local da permeabilidade vascular, permitindo que leucócitos saiam da corrente sanguínea para acessar o local da infecção, o que também leva ao acúmulo de fluido no espaço intersticial. Movidos pelos gradientes de pressão oncótica e hidrostática, os capilares sanguíneos transportam fluido para dentro e para fora do interstício, e os capilares linfáticos contribuem para a resolução do edema. Figura adaptada de Barnafi et al. (2022). . . . . 35
- Figura 7 – A interação entre a resposta imune e as partes mecânicas do modelo é avaliada para diferentes valores do módulo de Young ( $E$ , primeira linha), da taxa de fagocitose ( $\lambda_{lp}$ , segunda linha) e da taxa de reprodução do patógeno ( $\gamma_p$ , última linha). A avaliação é realizada no instante em que a concentração máxima de patógenos é atingida. Para cada parâmetro, três cenários são considerados e representados por curvas distintas em cada gráfico:  $E = 60$  (cenário 1, linha sólida),  $E = 120$  (cenário 2, linha tracejada) e  $E = 30$  (cenário 3, linha pontilhada);  $\lambda_{lp} = 1,5$  (cenário 1, linha sólida),  $\lambda_{lp} = 3,0$  (cenário 2, linha tracejada) e  $\lambda_{lp} = 0,75$  (cenário 3, linha pontilhada);  $\gamma_p = 0,12$  (cenário 1, linha sólida),  $\gamma_p = 0,24$  (cenário 2, linha tracejada),  $\gamma_p = 0,06$  (cenário 3, linha pontilhada). Os gráficos nas colunas esquerda e central são compostos por dois eixos ordenados  $y$ . Na primeira coluna, o eixo  $y$  esquerdo representa a concentração de patógenos e o eixo  $y$  direito representa a concentração de leucócitos. A segunda coluna apresenta o campo de pressão e a fração da fase fluida, respectivamente, nos eixos  $y$  esquerdo e direito. A terceira coluna representa o campo de deslocamento em um único eixo  $y$ . Todos os gráficos representam, no eixo  $x$ , o tamanho do tecido em centímetros. . . . . 44
- Figura 8 – Comportamento das concentrações de patógenos (primeira coluna) e leucócitos (segunda coluna), campo de pressão (terceira coluna), fração da fase fluida (quarta coluna) e campo de deslocamento (quinta coluna) no tempo  $t = 8$  (linha superior),  $t = 13$  (linha do meio) e  $t = 18$  (linha inferior), após a solução do modelo dado pelas Equações (3.8) e (3.12). Os parâmetros utilizados foram os apresentados na Tabela 1 e as condições iniciais foram:  $c_{p,0} = 0,001$ ,  $c_{l,0} = 0,003$ ,  $\phi_0 = 0,2$ ,  $\mathbf{u}_0 = \mathbf{0}$ , e  $p_0 = 0$ . As concentrações de leucócitos e patógenos estão multiplicadas por um fator de  $10^{10}$  células/cm<sup>3</sup>. . . . . 45
- Figura 9 – Evolução temporal dos cinco campos do modelo ao longo de 100 dias, tanto em cenários com a presença de vasos linfáticos quanto na sua ausência. 46

Figura 10 – Comparação da evolução dos campos do modelo no tecido cardíaco com e sem a presença de vasos linfáticos, em três momentos distintos: $t = 15$ dias, $t = 25$ dias e $t = 35$ dias. . . . .	47
Figura 11 – Miocardite focal: evolução das concentrações de patógenos e leucócitos, pressão, fase fluida e deslocamento ao longo de 150 dias de simulação para diferentes conjuntos de parâmetros. Efeitos das variações em (a) módulo de Young $E$ (calculado a partir dos parâmetros de Lamé para o modelo NH), (b) taxa de reprodução de patógenos $\gamma_p$ , (c) taxa de fagocitose $\lambda_{lp}$ ; e (d) coeficiente de difusão de patógenos $D_p$ . Para cada linha, três cenários para o parâmetro em estudo são considerados: um usando o valor de referência descrito na Tabela 2, outro utilizando seu valor dobrado e um terceiro usando seu valor reduzido pela metade. . . . .	55
Figura 12 – Miocardite difusa: evolução das concentrações de patógenos e leucócitos, pressão, fase fluida e deslocamento ao longo de 150 dias de simulação para diferentes conjuntos de parâmetros. A primeira linha mostra os efeitos do módulo de Young $E$ (calculado a partir dos parâmetros de Lamé para o modelo NH); a segunda linha mostra os efeitos da taxa de reprodução de patógenos $\gamma_p$ ; a terceira linha mostra os efeitos da taxa de fagocitose $\lambda_{lp}$ ; e a última linha mostra os efeitos do coeficiente de difusão de patógenos $D_p$ . Para cada linha, três cenários para o parâmetro em estudo são considerados: um usando o valor de referência descrito na Tabela 2, outro utilizando seu valor dobrado e um terceiro usando seu valor reduzido pela metade. . . . .	56
Figura 13 – Simulação da dinâmica da miocardite focal (à esquerda) e difusa (à direita) em um domínio unidimensional utilizando os valores dos parâmetros de referência, descritos na Tabela 2. A evolução da concentração de patógenos, concentração de leucócitos, pressão, deslocamento e fase fluida é ilustrada em diferentes instantes de tempo após o início da infecção. . . . .	58
Figura 14 – Simulação da miocardite focal em geometria tridimensional. A figura apresenta os resultados da simulação da miocardite focal em um modelo tridimensional do coração de um paciente específico, utilizando os valores dos parâmetros de referência descritos nas Tabelas 2 e 3 (coluna “Focal 3D”). As linhas representam instantâneos da solução em diferentes instantes de tempo (7, 10, 30 e 50 dias) para cada variável (apresentadas nas colunas como concentração de patógenos, concentração de leucócitos, pressão, fase fluída e deslocamento, respectivamente). . . . .	60

Figura 15 – Simulação da Miocardite Difusa em Geometria Tridimensional. A figura apresenta os resultados da simulação da miocardite difusa em um modelo tridimensional do coração de um paciente específico, utilizando os valores dos parâmetros de referência descritos nas Tabelas 2 e 3 (coluna “Difusa 3D”). As linhas representam valores da solução em diferentes instantes de tempo (25, 40, 60 e 120 dias) para cada variável (apresentadas nas colunas como concentração de patógenos, concentração de leucócitos, pressão, fase fluída e deslocamento, respectivamente). . . . .	61
Figura 16 – Dados experimentais da relação tensão-deformação do tecido cardíaco (pontos) e ajuste do modelo HO (linha). Figura adaptada de Holzapfel e Ogden (2009). . . . .	67
Figura 17 – Miocardite focal: efeito do coeficiente de Biot-Willis ( $\alpha$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluída, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\alpha = 1$ , $\alpha = 0,5$ e $\alpha = 0,25$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. . . . .	71
Figura 18 – Miocardite focal: efeito do coeficiente de difusão de patógeno ( $D_p$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluída, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $D_p = 4,4 \times 10^{-3}$ , $D_p = 2,2 \times 10^{-3}$ e $D_p = 1,1 \times 10^{-3}$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. . . . .	72
Figura 19 – Miocardite focal: efeito da taxa de fagocitose ( $\lambda_{lp}$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluída, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\lambda_{lp} = 3,0$ , $\lambda_{lp} = 1,5$ e $\lambda_{lp} = 0,75$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. . . . .	73
Figura 20 – Miocardite focal: efeito da taxa de reprodução de patógeno ( $\gamma_p$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluída, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\gamma_p = 0,24$ , $\gamma_p = 0,12$ e $\gamma_p = 0,06$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. . . . .	74

- Figura 21 – Miocardite focal: efeito da taxa de migração de leucócito da corrente sanguínea para o tecido ( $\lambda_{pl}$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\lambda_{pl} = 3,0$ ,  $\lambda_{pl} = 1,5$  e  $\lambda_{pl} = 0,75$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. 75
- Figura 22 – Miocardite difusa: efeito do coeficiente de Biot-Willis ( $\alpha$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\alpha = 1,0$ ,  $\alpha = 0,5$  e  $\alpha = 0,25$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. . . . . 76
- Figura 23 – Miocardite difusa: efeito do coeficiente de difusão de patógeno ( $D_p$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $D_p = 1,4 \times 10^{-2}$ ,  $D_p = 7,0 \times 10^{-3}$  e  $D_p = 3,5 \times 10^{-3}$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. 77
- Figura 24 – Miocardite difusa: efeito da taxa de fagocitose ( $\lambda_{lp}$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\lambda_{lp} = 3,0$ ,  $\lambda_{lp} = 1,5$  e  $\lambda_{lp} = 0,75$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. . . . . 78
- Figura 25 – Miocardite difusa: efeito da taxa de reprodução de patógeno ( $\gamma_p$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\gamma_p = 0,12$ ,  $\gamma_p = 0,06$  e  $\gamma_p = 0,03$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. . . . . 79
- Figura 26 – Miocardite difusa: efeito da taxa de migração de leucócito da corrente sanguínea para o tecido ( $\lambda_{pl}$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\lambda_{pl} = 3,0 \times 10^{-1}$ ,  $\lambda_{pl} = 1,5 \times 10^{-1}$  e  $\lambda_{pl} = 0,75 \times 10^{-2}$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse. . . . . 80

- Figura 27 – Comparação dos campos de patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento em simulações de miocardite com difusão isotrópica (linha superior) e anisotrópica (linha inferior). As imagens foram geradas com base no pico de concentração de patógenos, ocorrido 20 dias após o início da simulação. A direção das fibras musculares coincide com o eixo- $y$ , destacando a influência da anisotropia na propagação da infecção. As concentrações de patógenos e leucócitos estão multiplicadas por um fator de  $10^{10}$  células/cm<sup>3</sup>. . . . . 82
- Figura 28 – Orientação das fibras musculares, magnitude do descolamento, distribuição da pressão do fluido e fase fluida em uma geometria do VE em  $t = 14$  (topo, da esquerda para a direita). As linhas do meio e inferior apresentam a evolução da concentração de patógenos e leucócitos, respectivamente, em instantes de tempo distintos, visualizadas de um ângulo ligeiramente diferente. . . . . 84
- Figura 29 – Influência do batimento cardíaco na evolução da miocardite focal, considerando três instantes de tempo:  $t = 2$  dias,  $t = 10$  dias e  $t = 15$  dias, para as concentrações de patógeno ( $c_p$ ) e leucócitos ( $c_l$ ), pressão  $p$  e fase fluida  $\phi_f$ . 86
- Figura 30 – Compressão do miocárdio representado por uma malha com dimensões  $8 \times 8 \times 0,1$  cm<sup>3</sup>, para os campos de deslocamento, pressão e fase fluida no instante  $t = 15$  dias. O contorno preto indica a configuração indeformada do domínio, servindo como referência para a análise do efeito da tensão ativa na configuração deformada. . . . . 87

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EDO	Equações Diferenciais Ordinárias
EDP	Equações Diferenciais Parciais
MEF	Método dos Elementos Finitos
SI	Sistema Imune
NH	Neo-Hookeano
HO	Holzappel-Ogden
BE	Biópsia Endomiocárdica
LPS	Lipopolissacarídeo
PFI	Pressão do Fluido Intersticial
VE	Ventrículo Esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução . . . . .</b>	<b>18</b>
1.1	Contexto e Motivação . . . . .	18
1.2	Objetivos . . . . .	20
1.3	Trabalhos relacionados . . . . .	20
1.4	Organização do texto . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Fundamentação Teórica . . . . .</b>	<b>23</b>
2.1	Sistema Imunológico . . . . .	23
2.2	Sistema imune inato . . . . .	23
2.3	Sistema imune adaptativo . . . . .	24
2.4	Resposta inflamatória . . . . .	25
2.5	Fluxos capilar e linfático . . . . .	26
2.5.1	Sistema capilar . . . . .	26
2.5.2	Sistema linfático . . . . .	26
2.5.3	Equilíbrio de Starling . . . . .	27
2.6	Miocardite . . . . .	29
2.7	Conclusão . . . . .	29
<b>3</b>	<b>Modelagem matemática para a formação de edema do miocárdio</b>	<b>30</b>
3.1	Modelo poroelástico . . . . .	30
3.1.1	Subsistema poroelástico do modelo . . . . .	32
3.1.2	Subsistema imunológico do modelo . . . . .	33
3.1.3	Termo de acoplamento para troca capilar . . . . .	36
3.1.4	Condições iniciais e de contorno . . . . .	38
3.1.5	Formulação fraca . . . . .	39
3.2	Conclusão . . . . .	40
<b>4</b>	<b>Experimentos Computacionais da Formação de Edemas no Miocárdio . . . . .</b>	<b>41</b>
4.1	Experimentos computacionais . . . . .	41
4.2	Resultados . . . . .	42
4.2.1	Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo . . . . .	42
4.2.2	Evolução do edema em um domínio bidimensional . . . . .	43
4.2.3	Efeito dos vasos linfáticos na dinâmica do sistema imune . . . . .	45
4.3	Discussões . . . . .	48
4.3.1	Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo . . . . .	48
4.3.2	Evolução do edema em um domínio bidimensional . . . . .	49
4.3.3	Efeito dos vasos linfáticos na dinâmica do sistema imune . . . . .	49
4.3.4	Síntese dos resultados . . . . .	50
4.4	Conclusões Parciais . . . . .	51

<b>5</b>	<b>Experimentos Computacionais de Miocardite Focal e Difusa .</b>	<b>52</b>
5.1	Experimentos numéricos . . . . .	52
5.2	Resultados . . . . .	52
5.2.1	Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo . . . . .	54
5.2.2	Dinâmicas do sistema imunológico e poroelásticas ao longo do tempo . .	57
5.2.3	Edema miocárdico no ventrículo esquerdo humano . . . . .	59
5.3	Discussões . . . . .	61
5.3.1	Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo . . . . .	62
5.3.2	Dinâmicas do sistema imunológico e poroelásticas ao longo do tempo . .	63
5.3.3	Edema miocárdico no ventrículo esquerdo humano . . . . .	64
5.3.4	Síntese dos resultados . . . . .	64
5.4	Conclusões Parciais . . . . .	65
<b>6</b>	<b>Experimentos Computacionais com Tecido Cardíaco Anisotrópico</b>	<b>66</b>
6.1	Modelo de Holzapfel-Ogden . . . . .	66
6.2	Experimentos numéricos . . . . .	67
6.3	Resultados . . . . .	67
6.3.1	Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo . . . . .	69
6.3.2	Comparativo da difusão isotrópica e anisotrópica . . . . .	81
6.3.3	Evolução do edema no ventrículo esquerdo . . . . .	82
6.3.4	Influência do ciclo cardíaco na evolução da miocardite . . . . .	84
6.4	Discussões . . . . .	87
6.4.1	Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo . . . . .	87
6.4.2	Comparativo das difusões isotrópica e anisotrópica . . . . .	89
6.4.3	Evolução do edema no ventrículo esquerdo . . . . .	89
6.4.4	Influência da contração cardíaca na difusão de patógenos . . . . .	90
6.5	Conclusões Parciais . . . . .	90
<b>7</b>	<b>Conclusões . . . . .</b>	<b>92</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>94</b>

## 1 Introdução

### 1.1 Contexto e Motivação

A Organização Mundial da Saúde define miocardite como a inflamação do músculo cardíaco (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1996). Essa condição pode afetar pessoas de todas as idades, sendo mais comum entre os jovens, embora a maioria das mortes ocorra entre os idosos (CAFORIO et al., 2013; WANG et al., 2021). A etiologia da miocardite é diversa e inclui doenças autoimunes (miocardite autoimune), medicamentos (miocardite tóxica) e agentes patogênicos (miocardite infecciosa), sendo que a miocardite infecciosa viral é a mais prevalente, responsável pelo maior número de casos (BLAUWET; COOPER, 2010). Em 2017, mais de 3 milhões de pessoas em todo o mundo foram diagnosticadas com miocardite, um aumento de 60% em relação a 1990. Dessas, aproximadamente 47.000 morreram, em comparação com 27.000 em 1990 (WANG et al., 2021). Contudo, esses dados foram coletados antes da pandemia de COVID-19, e estudos recentes indicam uma associação entre miocardite e a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, sugerindo que os números atuais possam ser ainda maiores (SALA et al., 2020; LUETKENS et al., 2020; BLONDIAUX et al., 2020; HO et al., 2020).

A determinação da etiologia da miocardite sempre representou um desafio significativo, sendo a biópsia endomiocárdica (BE) o método mais comum para essa finalidade. A BE é um procedimento invasivo que envolve a análise microscópica de um fragmento do músculo cardíaco. No entanto, os avanços nos exames por imagem têm possibilitado o desenvolvimento de novos protocolos para a detecção e diagnóstico da miocardite, aumentando a precisão dos métodos não invasivos, como a ressonância magnética cardíaca (FRIEDRICH et al., 2009; GEORGIPOULOS et al., 2021; POLTE et al., 2022; ABDEL-ATY et al., 2005). Esse protocolo de imagem permite examinar o músculo cardíaco para identificar o acúmulo de fluido intersticial. Por exemplo, a Figura 1 apresenta um exame de ressonância magnética, onde é possível identificar a região do edema no miocárdio em um paciente com miocardite (FRIEDRICH, 2010).

O processo de acúmulo de fluido intersticial é um dos sinais característicos de ocorrência de uma inflamação. A inflamação, ou processo inflamatório, induzida por infecção é uma resposta do sistema imunológico (SI) a invasores patogênicos. Quando esses invasores rompem a primeira barreira de defesa do corpo, composta pela pele e mucosas, e penetram nos tecidos, começam a se proliferar rapidamente. No caso de vírus, isso ocorre por meio de replicação, enquanto, para bactérias, ocorre por reprodução. O SI inato é o primeiro a responder à invasão. Esse sistema é composto por células como macrófagos e leucócitos, que possuem receptores na superfície capazes de detectar substâncias estranhas ao corpo. Quando os patógenos são identificados, os leucócitos iniciam a produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias, que atuam como mensageiros

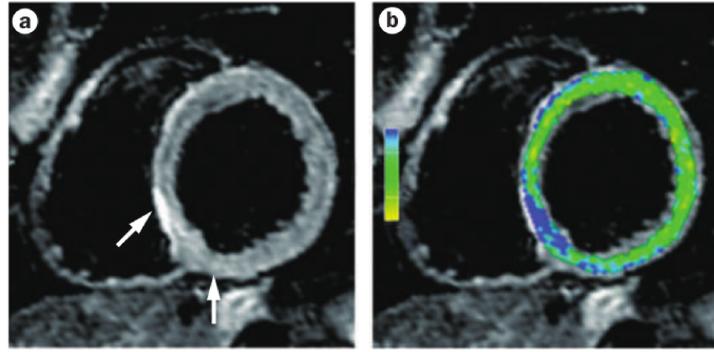


Figura 1 – Imagens de ressonância magnética que ilustram um edema no miocárdio. O edema é indicado pela região com as setas no painel (a) e pela cor azul no painel (b).  
Figura adaptada de Friedrich (2010).

químicos para recrutar mais células de defesa e combater a infecção.

As citocinas pró-inflamatórias desempenham papéis variados. Por exemplo, as quimiocinas, um tipo de citocina que atua como quimioatraente, recrutam células imunológicas adicionais para o local infectado por meio da quimiotaxia. Outras citocinas pró-inflamatórias aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos, facilitando a migração de leucócitos da corrente sanguínea para o tecido infectado. Esse aumento na permeabilidade vascular também permite que o plasma escape da corrente sanguínea, resultando no acúmulo de fluido intersticial na área afetada, caracterizando um edema local. Esse edema pode ser detectado por exames de imagem, conforme o apresentado na Figura 1, auxiliando no diagnóstico de infecções e inflamações (SOMPAYRAC, 2022; HALL; GUYTON, 2011).

A formação de edemas em qualquer órgão pode comprometer sua funcionalidade. No tecido cardíaco, por exemplo, o acúmulo de fluido intersticial pode reduzir a capacidade do coração de bombear sangue de maneira eficiente e até causar arritmias, ou seja, irregularidades nos batimentos cardíacos. Arritmias graves, como a fibrilação ventricular, podem levar à parada cardíaca súbita, uma das principais causas de morte súbita.

Embora as causas da miocardite sejam bem estabelecidas, várias questões sobre a doença ainda permanecem sem resposta. Uma dessas questões é por que alguns pacientes desenvolvem inflamação localizada, enquanto outros apresentam inflamação difusa. Em certos casos, o edema se restringe a uma pequena área do miocárdio, enquanto em outros ele se espalha por todo o coração. Os papéis do patógeno e do SI na progressão da doença ainda são objeto de debate, o que impacta diretamente a escolha da estratégia terapêutica mais eficaz (TSCHÖPE et al., 2020). A complexidade do SI, a dinâmica da doença ainda não completamente compreendida e as limitações dos estudos *in vivo* tornam a resolução dessas questões um desafio significativo.

Nesse contexto, a modelagem computacional se destaca como uma ferramenta valiosa, permitindo a simulação e análise de processos biológicos complexos que são

difíceis de observar diretamente. Ao criar modelos matemáticos ou computacionais, os pesquisadores podem explorar diferentes cenários, prever a progressão de doenças e testar hipóteses sobre mecanismos patogênicos e respostas imunológicas, contribuindo para esclarecer questões ainda em aberto. Essa abordagem facilita a identificação de potenciais alvos terapêuticos e a escolha da estratégia de tratamento mais adequada.

## 1.2 Objetivos

Este trabalho investiga a formação de edema durante a miocardite, utilizando um modelo que integra aspectos de poroelasticidade e difusão, acoplando as equações que descrevem a resposta imune com aquelas que caracterizam a formação mecânica do edema em um tecido poroelástico. Para isso, foram empregadas cinco equações que modelam o deslocamento do tecido, a pressão do fluido intersticial, a fração de fase fluida, e as concentrações de patógenos e leucócitos. O modelo também considera tanto o *feedback* mecânico nas concentrações de patógenos e leucócitos quanto a interação entre o fluxo intersticial e a dinâmica dessas populações.

Dessa forma, o principal objetivo deste trabalho é demonstrar que o modelo proposto pode reproduzir qualitativamente a dinâmica da formação de quadros de miocardite focal e difusa. O objetivo específico é identificar os possíveis fatores que levam a miocardite se difundir pelo coração. Demonstraremos ao longo do trabalho que o modelo matemático tridimensional desenvolvido é capaz de simular a formação de edema no miocárdio, considerando a dinâmica do SI e a resposta mecânica do tecido cardíaco.

O método adotado para verificar a hipótese de trabalho inicia-se com a implementação do modelo matemático proposto. Em seguida, foram realizadas análises de sensibilidade para identificar os parâmetros que mais impactam os resultados. Essa fase foi fundamental para compreender quais aspectos da interação entre patógenos e SI contribuem para a formação de um edema localizado em uma região do miocárdio e quais resultam na disseminação do edema por todo o músculo cardíaco. Adicionalmente, diversos cenários de miocardite foram analisados, considerando sistemas imunológicos com características variadas e tecidos poroelásticos com propriedades distintas. Com isso, foi possível verificar a robustez do modelo e sua eficiência na reprodução de cada cenário estudado. Por fim, utilizou-se uma malha tridimensional realista representando o ventrículo esquerdo (VE) de um paciente específico, a fim de testar o modelo em uma geometria complexa.

## 1.3 Trabalhos relacionados

Modelos matemáticos capazes de simular a dinâmica entre agentes patogênicos e o SI são amplamente discutidos na literatura, como exemplificado pelos estudos de Pigozzo et al. (2013), Bonin et al. (2016) e Pigozzo et al. (2018). O primeiro desses trabalhos apresenta um modelo matemático composto por oito equações diferenciais parciais (EDP),

que simula a resposta imunológica à presença da molécula LPS (Lipopolissacarídeo) em uma pequena porção de tecido, representada por um domínio unidimensional. O foco do estudo é a dinâmica entre o LPS e algumas células e proteínas do SI. Já o trabalho de Bonin et al. (2016) propôs um modelo para simular a resposta do SI ao vírus da febre amarela. Utilizando 19 equações diferenciais ordinárias (EDO), que representam diversas populações do sistema imune inato e adaptativo, o modelo reproduziu qualitativamente os efeitos do vírus da febre amarela, explorando a resposta imunológica em diferentes cenários. Ainda centrado na resposta do SI, o estudo de Pigozzo et al. (2018) desenvolveu um modelo matemático para a formação de abscessos gerados por patógenos, como o *Staphylococcus aureus*. Nesse estudo, a influência mecânica do tecido foi simplificada por meio de uma função que limita o crescimento e deslocamento das populações de patógenos e leucócitos em condições específicas relevantes para a formação de abscessos. Com essa abordagem, os autores obtiveram um efeito semelhante ao que seria alcançado se um meio poroso saturado fosse considerado.

Apesar das semelhanças gerais, existem diferenças significativas entre o modelo apresentado neste trabalho e os três modelos mencionados, sendo a principal delas o foco na modelagem da miocardite. Especificamente, o modelo desenvolvido aqui considera não apenas a resposta imunológica ao patógeno, mas também aspectos mecânicos cruciais que ocorrem durante a formação de um edema, como a deformação tecidual associada à dinâmica da Pressão do Fluido Intersticial (PFI). Modelos que incorporam a dinâmica da PFI são amplamente utilizados em estudos sobre tratamentos tumorais (CATTANEO; ZUNINO, 2014; JAIN; MARTIN; STYLIANOPOULOS, 2014; PHIPPS; KOHANDEL, 2011), porém muitas vezes sem incorporar elementos do funcionamento do SI.

O primeiro trabalho que combinou a dinâmica da PFI com a resposta imunológica apresentou um modelo simplificado, capaz de reproduzir um edema extracelular, representado pelo aumento da pressão do fluido intersticial como consequência da interação entre bactérias e neutrófilos (REIS et al., 2016). Posteriormente, os autores aplicaram a teoria clássica da mecânica da poroelasticidade em um meio poroso saturado para estender esse resultado, incluindo a deformação tecidual e o acúmulo de fluido em um modelo bidimensional. Com isso, foi possível reproduzir um quadro de miocardite em uma malha computacional biventricular, representando um corte no eixo longo cardíaco (REIS et al., 2019). Outro estudo desenvolveu um modelo capaz de reproduzir uma miocardite autoimune como efeito colateral de um tratamento tumoral (VEGT et al., 2022). Utilizando inibidores do *checkpoint* imunológico<sup>1</sup>, os autores demonstraram a relevância dos efeitos desses inibidores no desenvolvimento da miocardite autoimune.

Diferentemente dos trabalhos citados anteriormente, o presente estudo foca na

<sup>1</sup> *Checkpoint* imunológico é o termo utilizado para designar um grupo de proteínas presentes na superfície das células T. Essas proteínas se ligam a outras proteínas, como as presentes na superfície de células tumorais. Com isso, as células T são desativadas e as células tumorais continuam a se replicar.

reprodução de cenários de miocardite infecciosa focal e difusa em um tecido, utilizando uma abordagem poroelástica. O modelo considera tanto a dinâmica da interação entre o SI e o patógeno quanto a resposta do miocárdio à pressão gerada pelo acúmulo de fluido que caracteriza o edema. Em resumo, há uma escassez de trabalhos na literatura que estudam esse fenômeno incorporando a parte mecânica e poroelástica do tecido.

#### 1.4 Organização do texto

Este trabalho está estruturado em sete capítulos. Este primeiro capítulo apresentou o contexto e a motivação que fundamentaram esta pesquisa, além de uma revisão dos trabalhos relacionados e suas principais diferenças em relação ao presente estudo, bem como os objetivos da tese. No segundo capítulo, é fornecida uma fundamentação teórica concisa sobre o SI. O terceiro capítulo apresenta a teoria básica da mecânica do contínuo, necessária para a compreensão da deformação do miocárdio. Esse capítulo também introduz as equações do modelo matemático contínuo e sua formulação variacional. O quarto capítulo é dedicado à discussão dos resultados do modelo isotrópico aplicado a uma malha unidimensional, além da investigação da influência dos vasos linfáticos na formação e evolução da inflamação. No quinto capítulo, são analisados diferentes quadros de miocardite, com foco nos parâmetros que provocam miocardite focal e difusa. O sexto capítulo apresenta os resultados mais abrangentes do modelo, explorando desde a análise de sensibilidade dos parâmetros mais críticos, utilizando um modelo anisotrópico para o campo de deslocamento do miocárdio até o efeito dos batimentos cardíacos na formação e evolução da miocardite. Finalmente, o último capítulo expõe as conclusões do estudo e sugere direções para futuras pesquisas.

## 2 Fundamentação Teórica

Este capítulo apresenta os conceitos fundamentais do SI humano necessários para a compreensão do modelo proposto e a análise de seus resultados. O objetivo é fornecer o entendimento básico e essencial para a compreensão do modelo. O conteúdo deste capítulo foi baseado em referências clássicas de imunologia e fisiologia (HALL; GUYTON, 2011; SOMPAYRAC, 2022; STARLING, 1896), que oferecem um detalhamento mais profundo desses temas.

### 2.1 Sistema Imunológico

Doenças infecciosas geralmente surgem quando patógenos invadem o corpo e começam a se replicar, no caso de vírus, ou a se reproduzir, no caso de bactérias. Esses patógenos podem entrar no corpo por diversas vias, como fluidos durante o contato sexual, picadas ou ferimentos, contato com dispositivos médicos contaminados, e pelas membranas dos olhos e da boca. No entanto, o corpo possui diversos mecanismos de defesa para impedir que essas infecções ocorram. O primeiro desses mecanismos é a barreira física, composta pela pele e pelas mucosas (SOMPAYRAC, 2022). A pele, que cobre uma área de aproximadamente  $2 \text{ m}^2$ , atua como uma barreira robusta contra muitos patógenos. Já as membranas mucosas, que revestem o trato digestivo, reprodutivo e respiratório, cobrem uma área muito maior, cerca de  $400 \text{ m}^2$ , e possuem um nível de acidez nocivo para a maioria dos micro-organismos, tornando essas áreas ambientes hostis para invasores. Apesar de sua eficiência, a barreira física não é infalível. Alguns micro-organismos são capazes de superar essa defesa inicial. Quando isso ocorre, e os patógenos conseguem penetrar a barreira física, o segundo mecanismo de defesa é ativado: o SI inato.

### 2.2 Sistema imune inato

O SI inato constitui a primeira linha de defesa do organismo, respondendo rapidamente à invasão de agentes patogênicos. Esse sistema é composto por diversas células, como os leucócitos, que atuam na detecção e eliminação desses invasores. Os leucócitos, ou glóbulos brancos, são produzidos na medula óssea a partir de células-tronco hematopoiéticas, como ilustrado na Figura 2. Essa figura mostra as diferentes linhagens de células sanguíneas que se originam da célula-tronco hematopoiética. Os leucócitos se diferenciam em diversos tipos celulares, cada um com funções específicas na resposta imune inata.

Uma das principais funções dos leucócitos é a fagocitose, processo pelo qual as células englobam e digerem partículas estranhas, como bactérias e vírus. Os fagócitos, como neutrófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos e células dendríticas, possuem receptores em sua superfície que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Ao se ligarem aos PAMPs, esses receptores desencadeiam uma série de eventos que culminam

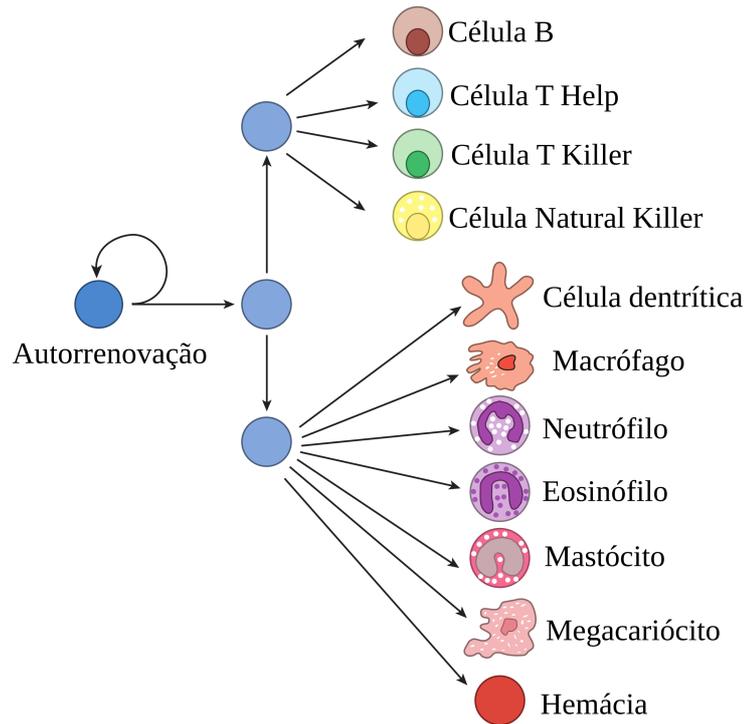


Figura 2 – Ilustração de uma célula-tronco com capacidade de autorrenovação e suas potenciais trajetórias de maturação: leucócitos (célula B, célula T *help*, célula T *killer*, célula Natural *killer*, célula dendrítica, macrófago, neutrófilo, eosinófilo e mastócito), glóbulos vermelhos (hemácias), megacariócito (células das quais as plaquetas se originam). Adaptado de Sompayrac (2022).

na internalização do patógeno em um fagossomo. O fagossomo se funde com o lisossomo, organela rica em enzimas digestivas, formando o vacúolo digestório, onde o patógeno é degradado. Além da fagocitose, os fagócitos também desempenham um papel fundamental na apresentação de antígenos para as células T, ativando assim o SI adaptativo.

Embora o SI inato seja altamente eficaz na defesa contra a maioria das infecções, ele pode ser insuficiente para combater patógenos mais complexos, como vírus. Nesse caso, o SI adaptativo é ativado, fornecendo uma resposta mais específica e duradoura.

### 2.3 Sistema imune adaptativo

O SI adaptativo complementa o SI inato, proporcionando uma resposta imune altamente específica e duradoura. Diferentemente do SI inato, que responde de forma genérica a uma ampla gama de patógenos, o SI adaptativo é capaz de reconhecer e eliminar antígenos específicos com alta precisão. Essa especificidade é conferida pelos linfócitos T e B, que expressam receptores de antígenos únicos.

Os linfócitos B produzem anticorpos, proteínas que se ligam especificamente aos antígenos, neutralizando-os e facilitando sua eliminação pelos fagócitos. Os linfócitos T, por sua vez, reconhecem fragmentos de antígenos apresentados por células apresentadoras

de antígenos (APCs) e podem induzir a morte de células infectadas ou ativar outras células do SI.

Uma característica marcante do SI adaptativo é a memória imunológica. Após uma infecção, uma pequena população de linfócitos T e B específicos para o antígeno é mantida em estado de repouso, formando um *pool* de células de memória. Essas células de memória respondem rapidamente a uma reexposição ao mesmo antígeno, garantindo uma proteção duradoura. A formação da memória imunológica é um processo complexo que envolve a expansão clonal de linfócitos específicos, a seleção de células de alta afinidade e a diferenciação em células de memória de longa vida. A compreensão dos mecanismos moleculares que regulam a formação e manutenção da memória imunológica é fundamental para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes e para o tratamento de doenças imunológicas.

Apesar da importância do SI adaptativo, este trabalho se concentrará nos mecanismos do SI inato. Essa decisão se justifica pelo fato de que o SI inato é a primeira linha de defesa do organismo e desempenha um papel crucial na resposta inicial à infecção.

## 2.4 Resposta inflamatória

A presença de patógenos no organismo após a ruptura da barreira física desencadeia uma complexa cadeia de eventos conhecida como resposta inflamatória. Esse processo começa quando os patógenos são detectados pelas células de defesa, sendo os macrófagos uma das principais células envolvidas. Os macrófagos possuem receptores em sua superfície capazes de identificar organismos estranhos ao corpo. Ao reconhecerem esses organismos, as células de defesa na região iniciam a produção de citocinas pro-inflamatórias, quimio-transmissores usados pelo SI para coordenar a defesa contra invasores. Essas citocinas sinalizam para as células vizinhas que o corpo está sob ataque, induzindo a replicação de células de defesa próximas à região infectada e promovendo a vasodilatação dos vasos sanguíneos. Além disso, essas citocinas aumentam a permeabilidade capilar, permitindo que mais células de defesa, como leucócitos, e plasma sanguíneo migrem da corrente sanguínea para o tecido afetado. Como consequência desse aumento de permeabilidade, ocorre um acúmulo de plasma no tecido, resultando em edema (inchaço) extracelular, ou seja, fora das células. Outro efeito desses sinais químicos é o aumento do fluxo sanguíneo, causando um acúmulo de sangue na área afetada, que fica avermelhada. Substâncias geradas pelos macrófagos também podem estimular os nervos nos tecidos, causando dor, que alerta o corpo sobre o problema. Além do edema, dor e vermelhidão, outro sinal associado à resposta inflamatória é o calor. Esses são os quatro principais sintomas de uma inflamação.

Após o controle da invasão, as células de defesa na região começam a produzir citocinas anti-inflamatórias. Essas moléculas sinalizam ao organismo que a ameaça foi neutralizada, promovendo a restauração do endotélio à sua condição normal e indicando

que não é mais necessário recrutar células de defesa para o tecido afetado. Com o tempo, o excesso de plasma sanguíneo acumulado no interstício é drenado pelos vasos linfáticos, levando à redução e eventual desaparecimento do edema. Gradualmente, as células retornam aos seus níveis normais, e a memória imunológica relativa ao invasor é armazenada. Dessa forma, o SI restabelece a sua homeostase.

## 2.5 Fluxos capilar e linfático

Os sistemas capilar e linfático são fundamentais na resposta inflamatória e no controle do fluido corporal, servindo como rotas através das quais células e nutrientes são transportados de um lugar para o outro para realizar funções das mais variadas.

### 2.5.1 Sistema capilar

O plasma sanguíneo, componente líquido do sangue, é constituído principalmente por água, além de proteínas, hormônios e nutrientes (HALL; GUYTON, 2011). O plasma circula por todo o corpo por vasos sanguíneos. Os vasos mais finos do sistema circulatório são conhecidos como capilares. Sua principal função, dentre outras, é a de possibilitar a troca de substâncias entre a corrente sanguínea e os tecidos, assim como no transporte de células de defesa por todo o corpo. Os capilares também desempenham um papel crucial na regulação da pressão arterial e na termorregulação.

Durante uma inflamação aguda, ocorre um aumento na permeabilidade dos capilares, permitindo o extravasamento de exsudato, células de defesa, proteínas e água, para o interstício (espaço entre as células). Esse aumento na permeabilidade contribui para o acúmulo de fluido intersticial, resultando em edema. Quando a infecção é controlada e o agente patogênico é eliminado, o corpo tende a homeostase. Consequentemente, o excesso de água presente na região infectada é drenado pelo sistema linfático.

### 2.5.2 Sistema linfático

O sistema linfático atua como uma via de drenagem, absorvendo o excesso de fluido intersticial, também conhecido como linfa, para transportá-lo por meio de vasos linfáticos maiores, que eventualmente desembocam no ducto torácico e no ducto linfático direito. Esses ductos liberam a linfa de volta à corrente sanguínea (HALL; GUYTON, 2011). Além da remoção de fluido e resíduos, o sistema linfático é fundamental para o transporte de lipídios absorvidos no intestino delgado e para a resposta imune. Durante uma infecção, as células apresentadoras de antígenos migram para os linfonodos, regiões com alta concentração de células B e T (veja a Figura 3), visando recrutar células específicas do SI adaptativo para combater o invasor. Linfócitos, que desempenham um papel indispensável na resposta imune adaptativa, circulam pelo sistema linfático e passam pelos linfonodos, onde podem ser ativados e direcionados para locais específicos do corpo

onde sua ação é necessária (SOMPAYRAC, 2022). Os linfonodos agem como estações de triagem, permitindo que as células imunes interajam com antígenos e iniciem uma resposta imunológica adaptativa. Outros órgãos linfoides secundários, como o baço, as tonsilas e as placas de Peyer, também desempenham um papel crucial na defesa do organismo.

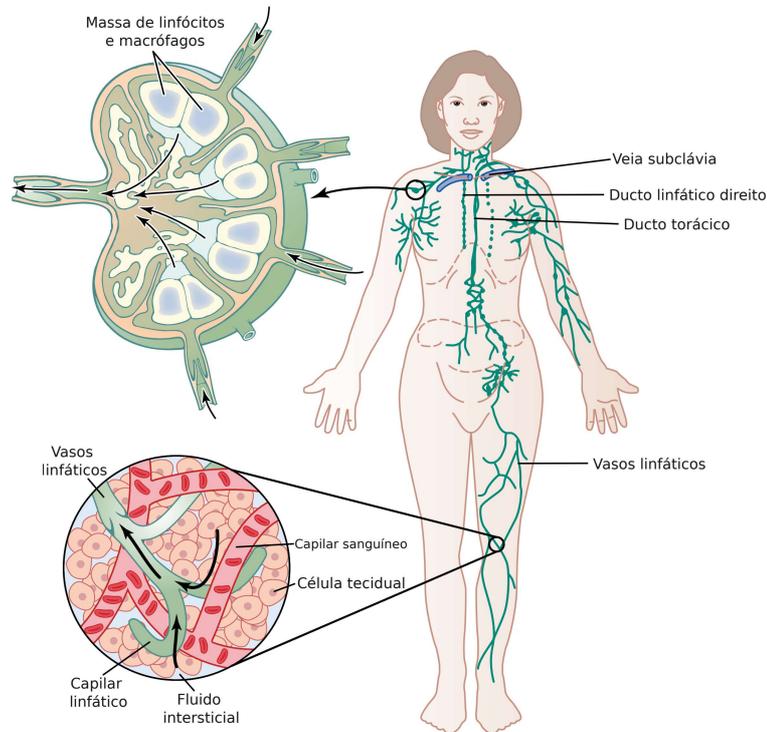


Figura 3 – Esquema ilustrativo do sistema linfático, destacando os vasos linfáticos, linfonodos, veia subclávia, ducto linfático direito, ducto torácico, células teciduais, fluido intersticial, capilar linfático, e aglomerado de células dos sistemas imunológicos inato e adaptativo. Adaptado de Hall e Guyton (2011).

### 2.5.3 Equilíbrio de Starling

O mecanismo através do qual o fluido deixa os vasos sanguíneos e vai para o tecido é conhecido como filtração. Esse termo se deve ao fato da água atravessar o endotélio de maneira análoga a um fluido permeando um meio poroso. A explicação desse fenômeno foi proposta por Ernest H. Starling em 1896 (STARLING, 1896). Segundo Starling, há uma troca constante de fluido e nutrientes através da membrana dos capilares; entretanto, essa troca não gera equilíbrio. Em outras palavras, nem todo líquido que sai da corrente sanguínea para o tecido é reabsorvido pelos capilares. Starling concluiu que esse excesso é drenado pelos vasos linfáticos e, em seguida, retorna para a corrente sanguínea depois de ser conduzida pelos ductos torácicos (SOMPAYRAC, 2022).

A filtração do fluido através da membrana capilar, ilustrada na Figura 4, acontece da seguinte maneira: dentro dos capilares há uma pressão que o fluido exerce sobre o endotélio, aqui chamada de pressão capilar ( $p_c$ ). Esta pressão ( $p_c$ ) varia ao longo do capilar,

sendo maior na extremidade arterial e menor na extremidade venosa. Em contrapartida, há uma pressão que o líquido intersticial exerce sobre a membrana capilar, chamada pressão intersticial ( $p$ ). A diferença entre essas duas pressões define um gradiente de pressão dado por  $\Delta p = p_c - p$ , que determina o fluxo do líquido. Quando  $\Delta p$  é positivo, há um fluxo do capilar para o interstício; e quando  $\Delta p$  é negativo, o fluxo é do interstício para o capilar.

Além da pressão capilar e da pressão intersticial, outras forças atuam no fluido, influenciando seu fluxo. Dentro do plasma sanguíneo, há diversas proteínas que, devido ao seu tamanho, são incapazes de deixar a corrente sanguínea. Essas proteínas exercem uma força de atração no fluido, chamada de pressão oncótica plasmática ( $\pi_i$ ), impedindo que esse fluido flua para o tecido. Por outro lado, também existe uma pressão oncótica nas proteínas dissolvidas no líquido intersticial, a pressão oncótica intersticial ( $\pi_c$ ). Essas duas forças geram um gradiente de pressão oncótica ( $\Delta\pi = \pi_c - \pi_i$ ). Quando  $\Delta\pi$  é positivo, há um fluxo do interstício para o capilar; e quando  $\Delta\pi$  é negativo, o fluxo é do capilar para o interstício (HALL; GUYTON, 2011).

O fluxo resultante desse conjunto de gradientes de pressão foi definido por Starling (1896) como

$$\text{Fluxo} = C_f [\Delta p - \sigma \Delta \pi], \quad (2.1)$$

onde  $C_f$  é o coeficiente de filtração capilar, e  $\sigma$  é o coeficiente de reflexão oncótica.  $C_f$  é definido como  $C_f = L_p \cdot (S/V)$ , onde  $L_p$  é a condutividade hidráulica, e  $S/V$  a razão de área superficial por unidade de volume. O coeficiente de reflexão oncótica determina o quão permeável a membrana do endotélio é às proteínas plasmáticas. Valores de  $\sigma$  próximos a 1 indicam que a membrana é pouco permeável às proteínas, enquanto valores próximos a 0 indicam alta permeabilidade.

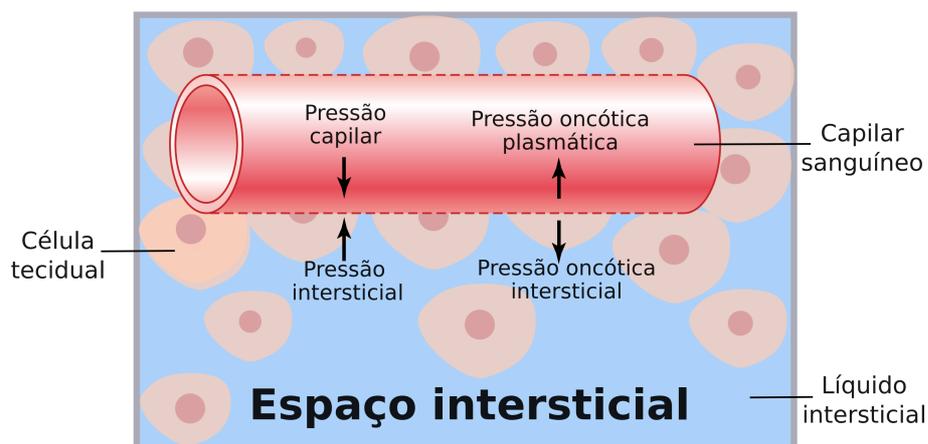


Figura 4 – Esquema ilustrativo de um vaso capilar, evidenciando as forças internas e externas atuantes, com ênfase nas células do tecido, no espaço intersticial entre elas e no líquido que preenche esse espaço. Adaptado de Hall e Guyton (2011).

## 2.6 Miocardite

A miocardite é uma inflamação do músculo cardíaco, também conhecido como miocárdio, que pode comprometer gravemente a função do coração. Suas causas são variadas, e podem incluir infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias (COOPER, 2009). Outras causas da miocardite incluem reações autoimunes, intoxicação por substâncias químicas ou drogas e, em alguns casos, ela pode até ocorrer sem uma causa aparente (CAFORIO et al., 2013). Para os fins de modelagem deste trabalho, apenas a miocardite infecciosa será considerada, sem que a especificidade do agente patogênico, como sendo vírus ou bactéria, seja definida. Essa hipótese se faz razoável, pois, independentemente do agente causador, a resposta do SI é um fator fundamental na progressão da doença. A primeira linha de defesa, o SI inato, ataca rapidamente o patógeno invasor (SOMPAYRAC, 2022). Ao longo da infecção, o SI adaptativo entra em ação com a ativação de linfócitos T e B, que oferecem uma resposta específica e duradoura contra o patógeno (SOMPAYRAC, 2022).

A inflamação do miocárdio pode levar ao acúmulo de líquido no tecido cardíaco, formando edema, o que compromete a capacidade do coração de bombear sangue eficientemente (ABDEL-ATY et al., 2009). Esse edema é resultado de um desequilíbrio entre as pressões hidrostática e oncótica nos vasos e no tecido, exacerbado pela inflamação (HALL; GUYTON, 2011). Os sintomas da miocardite podem variar amplamente, desde assintomáticos até casos graves com dor torácica, falta de ar, arritmias e, em situações extremas, insuficiência cardíaca (CAFORIO et al., 2013). Além disso, pode haver sintomas inespecíficos, como fadiga, febre e sinais de infecção viral (KINDERMANN et al., 2012). A gravidade da doença depende da extensão do dano ao miocárdio e da capacidade do SI em controlar a inflamação sem causar danos colaterais excessivos ao tecido cardíaco. Além disso, quando o músculo cardíaco fica inflamado, ele pode enfraquecer e dilatar, resultando em uma cardiomiopatia dilatada (CANNATA' et al., 2019). Nesta condição, o coração se torna dilatado e incapaz de bombear o sangue de forma eficaz, o que pode levar a insuficiência cardíaca e outras complicações graves.

## 2.7 Conclusão

Este capítulo apresentou uma fundamentação teórica indispensável para a compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes à miocardite, fornecendo um arcabouço conceitual para a modelagem matemática que será abordada nos capítulos subsequentes. A partir dos conhecimentos adquiridos sobre a resposta imune, a inflamação e a miocardite, o próximo capítulo se dedicará à construção de um modelo matemático capaz de simular e analisar a complexa interação entre patógenos, SI e tecido cardíaco. As equações que compõem o modelo serão detalhadamente apresentadas, juntamente com uma discussão sobre suas implicações para a compreensão da fisiopatologia da miocardite.

### 3 Modelagem matemática para a formação de edema do miocárdio

Este capítulo descreve os métodos utilizados no desenvolvimento desta tese. Primeiramente, são apresentados os modelos matemáticos, seguidos dos detalhes da implementação numérica e das soluções empregadas. O conteúdo discutido neste capítulo foi previamente publicado em periódicos internacionais (BARNAFI et al., 2021; LOURENÇO et al., 2022). O assunto é tratado com mais detalhes e aprofundamento na literatura (HOLZAPFEL, 2002; ROCHA, 2014).

#### 3.1 Modelo poroelástico

Dadas as diversas escalas e componentes estruturais do tecido cardíaco, é apropriado adotar um modelo contínuo para descrever seu comportamento. Como hipótese, considera-se o miocárdio como um meio poroelástico completamente saturado por fluido intersticial, preenchendo todo o espaço poroso disponível. Através desse meio, duas espécies, um patógeno não específico ( $c_p$ ) e leucócitos ( $c_l$ ), interagem e são transportadas. As convenções cinemáticas e notações usuais da mecânica do contínuo serão adotadas para descrever as equações do modelo.

Seja  $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ , com  $d = 1, 2, 3$ , representando o volume ocupado por uma estrutura porosa deformável em sua configuração de referência. Denota-se por  $\mathbf{n}$  o vetor normal unitário, que aponta para o exterior na fronteira  $\partial\Omega$ . Uma vez que diferentes condições de contorno serão aplicadas, a fronteira  $\partial\Omega$  foi particionada como a união de dois outros contornos também na configuração indeformada, como  $\partial\Omega = \Gamma \cup \Sigma$ .

Uma partícula material é identificada na configuração indeformada por sua posição  $\mathbf{x}$ , enquanto que  $\mathbf{u} : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^d$  denota o campo de deslocamento que define a nova posição,  $\mathbf{x} + \mathbf{u}$ , dessa partícula na configuração deformada. As transformações geométricas sofridas pelo miocárdio como consequência das interações entre o sistema imune e o agente patogênico serão descritas pelo tensor gradiente de deformação, definido como

$$\mathbf{F} = \mathbf{I} + \nabla \mathbf{u},$$

onde  $\mathbf{I}$  é o tensor identidade.

A mudança volumétrica em  $\Omega$ , que ocorre na transição da configuração indeformada, em um tempo  $t = 0$ , para a configuração deformada, em um tempo  $t$  qualquer, é medida pelo determinante do gradiente de deformação e dada por

$$J = \det \mathbf{F}.$$

Finalmente, associados ao gradiente de deformação, tem-se  $\mathbf{C} = \mathbf{F}^t \mathbf{F}$ , que é o tensor de Cauchy-Green à direita, e  $\mathbf{B} = \mathbf{F} \mathbf{F}^t$ , que é o tensor de Cauchy-Green à esquerda, nos quais o sobrescrito  $(\bullet)^t$  denota o operador de transposição matricial. O símbolo  $\nabla$  denota

operador gradiente de quantidades tomadas com respeito às coordenadas materiais. Da mesma forma,  $\text{Div}$  é o operador de divergência para campos tensoriais.

O fluxo através do tecido poroso pode ser descrito pela lei de Darcy. Para descrever o comportamento poroelástico do tecido, é considerada a formulação de Biot sob o regime de grandes deformações (para mais detalhes veja MacMinn, Dufresne e Wettlaufer (2016)). Seja a tensão total definida pelo tensor de tensões de Piola-Kirchhoff de primeira ordem  $\mathbf{P}$ , que é dado por

$$\mathbf{P} = \mathbf{P}_{\text{eff}} - \alpha p J \mathbf{F}^{-\text{t}}, \quad (3.1)$$

no qual  $\alpha$  é o coeficiente de Biot-Willis,  $p$  é a pressão do fluido no poro e  $\mathbf{P}_{\text{eff}}$  é a tensão efetiva, escrita como

$$\mathbf{P}_{\text{eff}} = \frac{\partial \Psi_s}{\partial \mathbf{F}}. \quad (3.2)$$

Para materiais sólidos incompressíveis descritos pelos modelos constitutivos neo-Hookeano (NH) e de Holzapfel-Ogden (HO), tem-se, respectivamente, as seguintes funções de densidade de energia de deformação:

$$\Psi_s^{\text{NH}} = \frac{\mu_s}{2}(I_1 - d), \quad (3.3)$$

$$\begin{aligned} \Psi_s^{\text{HO}} &= \frac{a}{2b} \left\{ \exp [b(I_1 - d)] \right\} + \sum_{i \in \{f,s\}} \frac{a_i}{2b_i} \left\{ \exp [b_i(I_{4,i} - 1)^2] - 1 \right\} \\ &+ \frac{a_{fs}}{2b_{fs}} \left[ \exp (b_{fs} I_{8fs}^2) - 1 \right], \end{aligned} \quad (3.4)$$

em que  $\mu_s, a, b, a_i, b_i$  com  $i \in \{f, s, fs\}$  são parâmetros do modelo. O primeiro invariante  $I_1$  e os pseudo-invariantes  $I_4$  e  $I_8$  de  $\mathbf{C}$  são dados por  $I_1(\mathbf{C}) = \text{tr} \mathbf{C}$  e  $I_{4,f}(\mathbf{C}) = \mathbf{f}_0 \cdot (\mathbf{C} \mathbf{f}_0)$ ,  $I_{4,s}(\mathbf{C}) = \mathbf{s}_0 \cdot (\mathbf{C} \mathbf{s}_0)$ , e  $I_{8,fs}(\mathbf{C}) = \mathbf{f}_0 \cdot (\mathbf{C} \mathbf{s}_0)$ . Neste contexto,  $\mathbf{f}_0$  e  $\mathbf{s}_0$  denotam a orientação local de fibras e folhas, que são inerentes à microestrutura local do tecido miocárdico (NASH; HUNTER, 2000).

Desse modo, para o modelo NH, o tensor de tensão efetiva é definido como

$$\mathbf{P}_{\text{eff}} = \mu_s (\mathbf{F} - \mathbf{F}^{-\text{t}}) + \lambda_s \ln(J) \mathbf{F}^{-\text{t}}, \quad (3.5)$$

onde

$$\mu_s = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad \text{e} \quad \lambda_s = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)}$$

são os parâmetros de Lamé definidos em termos do módulo de Young ( $E$ ) e da razão de Poisson ( $\nu$ ).

Já para o modelo HO, define-se  $\mathbf{P}_{\text{eff}}$  como

$$\mathbf{P}_{\text{eff}} = J \boldsymbol{\sigma} \mathbf{F}^{\text{t}} + z_s \ln(J) \mathbf{F}^{\text{t}}, \quad (3.6)$$

onde o tensor de tensão de Cauchy é dado por:

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\sigma} &= a \exp[b(I_1 - 3)] \mathbf{B} + 2a_f (I_{4f} - 1) \exp[b_f (I_{4f} - 1)^2] \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} \\ &+ 2a_s (I_{4s} - 1) \exp[b_s (I_{4s} - 1)^2] \mathbf{s} \otimes \mathbf{s} + a_{fs} I_{8fs} \exp(b_{fs} I_{8fs}^2) (\mathbf{f} \otimes \mathbf{s} + \mathbf{s} \otimes \mathbf{f}) \end{aligned} \quad (3.7)$$

e  $z_s$  é um parâmetro.

Neste trabalho, uma parte volumétrica da energia é adicionada para tratar os materiais como quase incompressíveis. Especificamente, utilizou-se o termo  $U(J) = \frac{1}{2}z_s(\ln J)^2$ , projetado para impor a convexidade ou a policurvatura da densidade de deformação (ZHENG; ZHANG, 2019).

Considerando que o miocárdio é um meio saturado com líquido intersticial, temos

$$V = V_f + V_s,$$

em que  $V$  é o volume total da mistura, composta pelo tecido cardíaco e o líquido intersticial;  $V_f$  é o volume do fluido; e  $V_s$  é o volume do sólido. Assim, qualquer incremento no volume total,  $V$ , satisfaz

$$\Delta V = V - V_0 = (V_f - V_f^0) + (V_s - V_s^0).$$

Assumindo que o sólido é incompressível e que não há troca de sólidos com o meio externo, temos:  $V_s - V_s^0 = 0$ . Em virtude disso,

$$V - V_0 = V_f - V_f^0.$$

Dividindo os dois lados da última igualdade pelo volume inicial,  $V_0$ , obtemos

$$\frac{V - V_0}{V_0} = \frac{V_f - V_f^0}{V_0},$$

ou ainda,

$$\frac{V}{V_0} - \frac{V_0}{V_0} = \frac{V_f}{V_0} - \frac{V_f^0}{V_0}.$$

Desse modo,

$$J - 1 = \phi_f - \phi_0.$$

Equivalentemente,

$$J = 1 + \phi_f - \phi_0,$$

em que  $\phi_f - \phi_0$  representa a mudança nominal da fase fluida na configuração de referência (MACMINN; DUFRESNE; WETTTLAUFER, 2016). A mistura é considerada saturada, ou seja,  $\phi_f + \phi_s = 1$ , sendo  $\phi_s$  a fração volumétrica do sólido.

### 3.1.1 Subsistema poroelástico do modelo

O modelo proposto é composto por cinco equações. Três delas definem o subsistema poroelástico em termos do deslocamento do sólido  $\mathbf{u}$ , pressão do fluido  $p$  e fração da fase fluida  $\phi_f$  da seguinte forma:

$$-\text{Div}[\mathbf{P}_{\text{eff}} - \alpha p J \mathbf{F}^{-\text{t}}] = \mathbf{0} \quad \text{em } \Omega \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.8a)$$

$$\rho_f \frac{D}{Dt} \phi_f - \frac{1}{J} \text{Div} \left( \phi_f \rho_f J \mathbf{F}^{-1} \frac{\boldsymbol{\kappa}}{\mu_f} \mathbf{F}^{-\text{t}} \nabla p \right) = \rho_f \ell(p, c_p) \quad \text{em } \Omega \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.8b)$$

$$J - \phi_f = 1 - \phi_0 \quad \text{em } \Omega \times (0, t_{\text{final}}]. \quad (3.8c)$$

A Equação (3.8a) representa a conservação de momento, considerando as tensões efetivas, a pressão intersticial e a deformação do material. O termo  $\mathbf{P}_{\text{eff}}$  é o tensor de tensão efetivo. O termo  $\alpha p J \mathbf{F}^{-\text{t}}$  representa a contribuição de pressão e a deformação volumétrica associada, sendo  $\alpha$  o coeficiente de Biot-Willis, que relaciona a pressão  $p$  com a deformação volumétrica. Ou seja, um valor maior de  $\alpha$  implica uma maior deformação do miocárdio em resposta ao aumento da pressão. A Equação (3.8b) descreve o balanço de massa do fluido intersticial, considerando a variação temporal da fase fluida, a difusão do fluido induzida pelo gradiente de pressão e o fluxo resultante da troca entre os vasos linfáticos e capilares. O termo  $\frac{D}{Dt} \phi_f$  representa a variação temporal da fase fluida no meio poroso. Já o termo  $\frac{1}{J} \text{Div} \left( \phi_f \rho_f J \mathbf{F}^{-1} \frac{\kappa}{\mu_f} \mathbf{F}^{-\text{t}} \nabla p \right)$  descreve a difusão do fluido induzida pelo gradiente de pressão num meio poroso com permeabilidade  $\kappa$ , definido como

$$\kappa = \kappa_0 \mathbf{I}, \quad (3.9)$$

sendo  $\kappa_0$  a permeabilidade absoluta. O termo  $\rho_f \ell$  é um termo de força distribuída que representa o volume de fluido adicionado ou removido do interstício pelos capilares sanguíneos e linfáticos, sendo sua forma específica detalhada posteriormente. Por fim, a Equação (3.8c) descreve a mudança volumétrica, relacionando a variação volumétrica do material com a variação da fase fluida. Ela garante que toda e qualquer mudança volumétrica,  $J$ , é consequência da variação do volume de fluido,  $\phi_f$ .

### 3.1.2 Subsistema imunológico do modelo

Para descrever a componente do SI do modelo, foram consideradas duas espécies transportadas no fluido intersticial no domínio poroelástico. Denotam-se as suas concentrações por  $c_p$  e  $c_l$ , representando os patógenos e leucócitos, respectivamente.

Uma reação inflamatória é desencadeada pelo sistema imunológico quando um patógeno entra no corpo. As células imunes inatas (leucócitos) usam seus receptores para detectar a presença de moléculas não próprias características de patógenos. Após a presença de patógenos ser identificada, os leucócitos começam a produzir citocinas pró-inflamatórias, que aumentam a permeabilidade vascular e recrutam mais leucócitos para o local da infecção. O modelo proposto não inclui as citocinas porque a concentração de patógenos e leucócitos pode representar indiretamente seu efeito na permeabilidade vascular e no recrutamento de leucócitos. Além disso, considerou-se um termo de reação simplificado para os leucócitos, já que entre essas células algumas têm uma vida útil muito longa em comparação com a escala de tempo das simulações consideradas neste trabalho. Por exemplo, macrófagos podem viver de meses a anos (FURTH; COHN, 1968). Os leucócitos aderem às células endoteliais que revestem os vasos, um fenômeno chamado marginação (Figura 6).

O processo inflamatório é caracterizado por um aumento na permeabilidade capilar seguido por um aumento na filtração capilar. De acordo com Scallan, Huxley e Korthuis (2010), esses aumentos são manifestos tanto pela redução do coeficiente de reflexão oncótica ( $\sigma$ ) quanto pelo aumento na condutividade hidráulica ( $C_f$ ). Essa cadeia de eventos é ilustrada no diagrama de fluxo na Figura 5. Portanto, o aumento na permeabilidade também leva a um aumento no fluxo resultante, volume intersticial, PFI ( $p$ ) e fluxo linfático. Por outro lado, o aumento da pressão e do fluxo linfático resulta em um *feedback* negativo para o fluxo de reabsorção capilar, tendendo a reduzi-lo até que o equilíbrio seja alcançado.

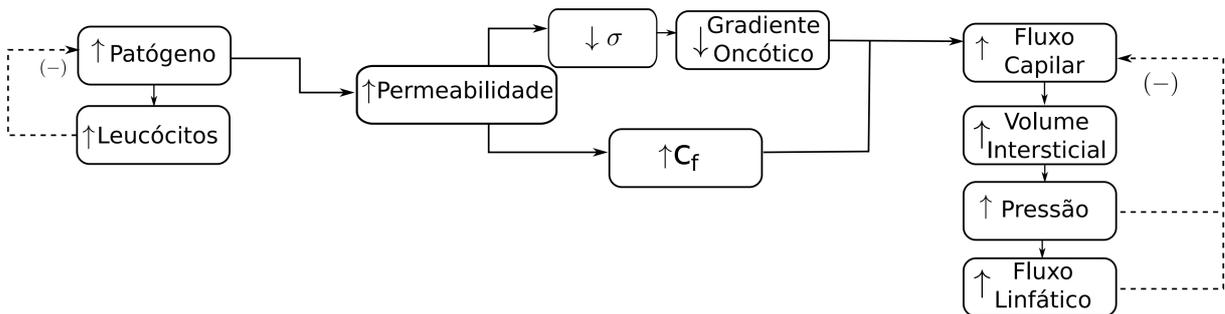


Figura 5 – Interação das espécies e a dinâmica poroelástica para modelagem da formação de um edema inflamatório. O aumento na concentração de patógenos é responsável pelo aumento na concentração de leucócitos. Os leucócitos iniciam a produção de citocinas (não mostradas na figura), o que aumenta a permeabilidade do endotélio. O aumento na permeabilidade é manifestado pela redução no coeficiente de reflexão oncótica ( $\sigma$ ) e pelo aumento na condutividade hidráulica ( $C_f$ ). A redução no coeficiente de reflexão oncótica também reduz o gradiente oncótico. O aumento na permeabilidade também aumenta a troca de fluido intersticial resultante por meio dos capilares sanguíneos (fluxo capilar), do volume intersticial, da pressão e do fluxo linfático. Por outro lado, o aumento na pressão e no fluxo linfático resulta em *feedback* negativo para o fluxo capilar resultante, tendendo a reduzi-lo. O aumento de leucócitos tende a reduzir a presença de patógenos.

O aumento da permeabilidade vascular facilita a extravasão dos leucócitos para o tecido. O modelo considera que os leucócitos deixam a corrente sanguínea para o tecido com uma taxa de extravasação igual a  $\lambda_{pl}$ . Os leucócitos movem-se em direção ao local da infecção devido à presença de quimioatraentes. A taxa quimiotática é dada por  $\chi$ . Finalmente, os leucócitos podem iniciar a fagocitose de patógenos, eliminando-os a uma taxa igual a  $\lambda_{lp}$  (Figura 6). Essa cadeia de eventos é simplificada no modelo proposto com os termos de reação,  $r_l$ , para os leucócitos, e  $r_p$ , para os patógenos.

O termo de reação dos leucócitos é definido como

$$r_l = r_l(\phi_f, c_p, c_l) = \lambda_{pl}c_p c_l. \quad (3.10)$$

A reprodução/replicação do patógeno é assumida como exponencial, com uma taxa  $r_p$ . Por outro lado, sua diminuição é devida ao decaimento natural,  $d_p$ , e à sua fagocitose por

leucócitos ( $\lambda_{lp}c_l c_p$ ), resultando no seguinte termo de reação:

$$r_p = r_p(\phi_f, c_p, c_l) = \phi_f(r_p - d_p - \lambda_{lp}c_l)c_p, = \phi_f(\gamma_p - \lambda_{lp}c_l)c_p, \quad (3.11)$$

onde  $\gamma_p = r_p - d_p$  é a taxa resultante de reprodução do patógeno.

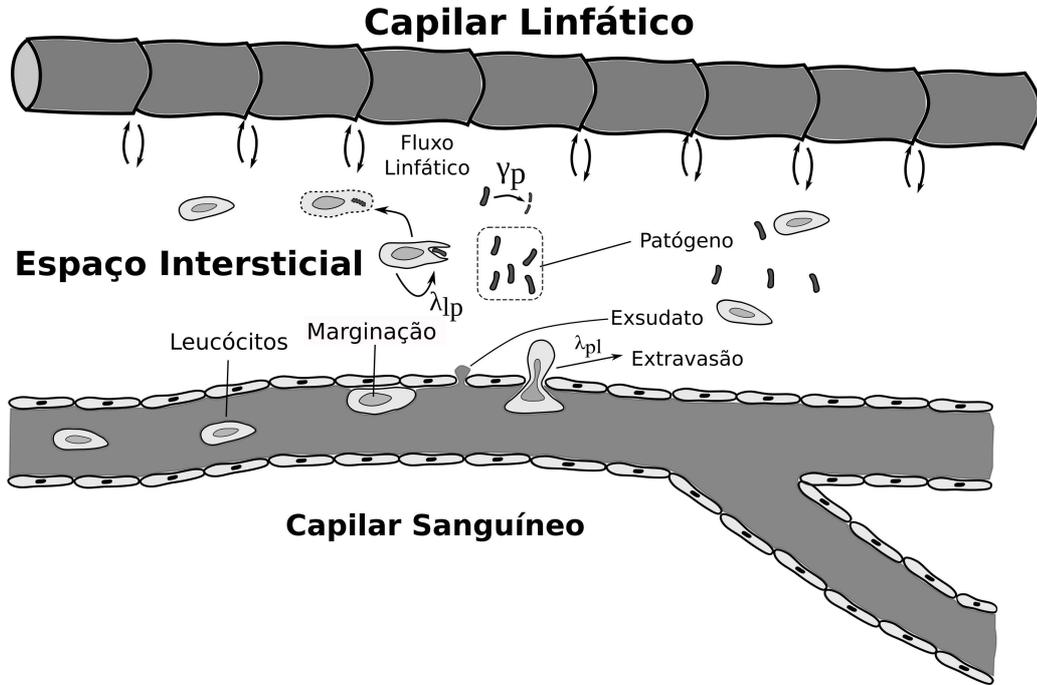


Figura 6 – Representação esquemática de um cenário de infecção local do tecido por patógenos, desencadeando uma resposta inflamatória. No processo de resposta inflamatória, ocorre um aumento local da permeabilidade vascular, permitindo que leucócitos saiam da corrente sanguínea para acessar o local da infecção, o que também leva ao acúmulo de fluido no espaço intersticial. Movidos pelos gradientes de pressão oncótica e hidrostática, os capilares sanguíneos transportam fluido para dentro e para fora do interstício, e os capilares linfáticos contribuem para a resolução do edema. Figura adaptada de Barnafi et al. (2022).

Considera-se a dinâmica dos patógenos ( $c_p$ ) e dos leucócitos ( $c_l$ ) escrita na configuração material para o acoplamento com a parte poroelástica e para considerar o *feedback* mecânico (FRANZONE; PAVARINO; SCACCHI, 2016; CHOO, 2018). Esse acoplamento é feito por meio das seguintes equações:

$$\frac{D}{Dt}(\phi_f c_p) - \frac{1}{J} \text{Div}(\phi_f J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{D}_p \mathbf{F}^{-t} \nabla c_p) = r_p, \text{ em } \Omega \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.12a)$$

$$\frac{D}{Dt}(\phi_f c_l) - \frac{1}{J} \text{Div}(\phi_f J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{D}_l \mathbf{F}^{-t} \nabla c_l - \chi \phi_f c_l J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-t} \nabla c_p) = r_l, \text{ em } \Omega \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.12b)$$

A Equação (3.12a) descreve a evolução temporal da concentração de patógenos, considerando a difusão e as reações químicas envolvidas. O termo  $\phi_f c_p$  representa a concentração de patógenos ponderada pela fase fluida, garantindo que a quantidade de patógenos,  $c_p$ , seja restrita à parte fluida da mistura. O termo  $\frac{D}{Dt}(\phi_f c_p)$  expressa a variação temporal da concentração de patógenos, enquanto  $\frac{1}{j} \text{Div}(\phi_f J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{D}_p \mathbf{F}^{-t} \nabla c_p)$  descreve a difusão do patógeno, com coeficiente de difusão  $\mathbf{D}_p$ . Já a Equação (3.12b) descreve a evolução temporal da concentração de leucócitos, considerando a difusão, a quimiotaxia induzida pelo gradiente de concentração de patógenos e as reações químicas envolvidas. O termo  $\phi_f c_l$  é a concentração de leucócitos ponderada pela fase fluida, assegurando que essa concentração,  $c_l$ , seja restrita à parte fluida da mistura. O termo  $\frac{D}{Dt}(\phi_f c_l)$  denota a variação temporal da concentração de leucócitos. O termo  $r_l$  representa a reação da concentração de leucócitos, considerando a interação com a concentração de patógenos e suas características, como a taxa de reprodução. Finalmente, o termo  $\frac{1}{j} \text{Div}(\phi_f J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{D}_l \mathbf{F}^{-t} \nabla c_l - \chi \phi_f c_l J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-t} \nabla c_p)$  engloba o transporte dos leucócitos, incorporando a difusão, com coeficiente de difusão  $\mathbf{D}_l$ , e a quimiotaxia resultante do gradiente de concentração de patógenos, com  $\chi$  sendo a taxa de resposta a esse gradiente.

Nos casos em que os tensores de difusão de patógenos e leucócitos forem assumidos isotrópicos, serão representados por  $\mathbf{D}_p = D_p \mathbf{I}$  e  $\mathbf{D}_l = D_l \mathbf{I}$ , respectivamente, nos quais  $D_p$  e  $D_l$  são os coeficientes de difusão correspondentes. Já o cenário em que patógenos têm difusão anisotrópica, isto é, se difundem preferencialmente na direção das fibras musculares do miocárdio, essa difusão será definida como

$$\mathbf{D}_p = D_p \mathbf{I} + (D_p - D_t) \mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{f}_0, \quad (3.13)$$

na qual o termo  $D_t$  define a intensidade dessa difusão na direção transversa e  $D_p$  na direção da fibra, e  $\mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{f}_0$  o produto externo de  $\mathbf{f}_0$  e  $\mathbf{f}_0$ .

### 3.1.3 Termo de acoplamento para troca capilar

O primeiro termo de  $\ell$  descreve a influência dos capilares sanguíneos (denotado pelo fluxo capilar na Figura 5) e é baseado na equação de Starling (STARLING, 1896), enquanto o segundo representa o fluxo linfático, baseado na equação de Hill (KEENER; SNEYD, 1998). Portanto, o termo de troca de fluido intersticial  $\ell$  é dado por:

$$\ell(p, c_p) = C_f(c_p) [p_c - p - \sigma(c_p)(\pi_c - \pi_i)] - q_0 \left[ 1 + \frac{v_{max}(p - p_0)^n}{k_m^n + (p - p_0)^n} \right], \quad (3.14)$$

em que

$$C_f(c_p) = (S/V)L_{p0}(1 + c_{bp}c_p), \quad \text{e} \quad \sigma(c_p) = \sigma_0(1 + c_{bp}c_p)^{-1}. \quad (3.15)$$

Os coeficientes restantes são: fluxo linfático normal ( $q_0$ ), pressão capilar ( $p_c$ ), pressão oncótica ( $\pi_c$ ), pressão oncótica intersticial devido à proteína plasmática ( $\pi_i$ ), fluxo linfático máximo ( $v_{max}$ ), meia-vida da pressão para o fluxo linfático ( $k_m$ ), coeficiente de

Hill ( $n$ ), pressão intersticial normal do fluido ( $p_0$ ), permeabilidade hidráulica capilar da parede do tecido ( $L_{p0}$ ), influência do patógeno na permeabilidade ( $c_{bp}$ ) e área por unidade de volume ( $S/V$ ). Vale ressaltar que o gradiente oncótico na Equação (3.14) é representado pelo termo  $\sigma(\pi_c - \pi_i)$ .

O fluxo linfático normal ( $q_0$ ) refere-se à taxa basal de drenagem de fluido pelos vasos linfáticos sob condições fisiológicas normais. Este parâmetro é essencial para o equilíbrio hídrico nos tecidos, garantindo a remoção do excesso de fluido intersticial. Quando o  $q_0$  é insuficiente, a drenagem de fluido é prejudicada, levando ao acúmulo de líquido e, conseqüentemente, à formação de edema.

A pressão capilar ( $p_c$ ) representa a pressão hidrostática exercida dentro dos capilares sanguíneos. Ela representa a força que impulsiona o fluido dos capilares para o espaço intersticial. Um aumento no  $p_c$  resulta em maior extravasamento de fluido, favorecendo o edema, enquanto uma redução em  $p_c$  limita essa saída de líquido, impactando o equilíbrio hídrico entre os capilares e o interstício.

A pressão oncótica ( $\pi_c$ ), gerada principalmente pelas proteínas plasmáticas, atua atraindo o fluido de volta ao interior dos capilares. Este mecanismo contrabalança a pressão hidrostática  $p_c$ . Um valor maior de  $\pi_c$  mantém mais líquido nos vasos sanguíneos, reduzindo o risco de edema, enquanto uma redução na pressão oncótica ( $\pi_c$ ) facilita a saída de fluido para o interstício, favorecendo a formação de edema.

A pressão oncótica intersticial ( $\pi_i$ ) é causada pelas proteínas presentes no fluido intersticial e exerce um efeito oposto ao da pressão oncótica capilar. Ela descreve a característica das proteínas no interstício de reter líquido no espaço intersticial. Um aumento de  $\pi_i$  pode dificultar o retorno de fluido para os capilares, agravando o edema.

O fluxo linfático máximo ( $v_{max}$ ) representa a taxa máxima de remoção de fluido pelo sistema linfático.

A meia-vida da pressão para o fluxo linfático ( $k_m$ ) mede a sensibilidade do fluxo linfático à pressão intersticial. Quanto menor o valor de  $k_m$ , mais rapidamente o sistema linfático responde ao aumento de pressão no interstício, acelerando a remoção de fluido. Já valores mais elevados de  $k_m$  indicam que o sistema reage de forma mais lenta, atrasando a resposta ao acúmulo de fluido.

O coeficiente de Hill ( $n$ ) caracteriza a não-linearidade da resposta do fluxo linfático à pressão intersticial.

A pressão intersticial normal do fluido ( $p_0$ ) é a pressão no interstício sob condições fisiológicas normais. Ela define o ponto de equilíbrio do fluido entre os capilares e o interstício em um tecido saudável. Valores maiores de  $p_0$  indicam uma maior tendência de acúmulo de fluido, enquanto valores menores dificultam a formação de edema.

A permeabilidade hidráulica capilar da parede do tecido ( $L_{p0}$ ) mede a facilidade

com que o fluido pode atravessar a parede capilar para o interstício. Quanto maior o valor de  $L_{p0}$ , maior será a taxa de extravasamento de fluido. Em estados inflamatórios, a permeabilidade tende a aumentar, facilitando o edema. Valores menores de  $L_{p0}$  indicam maior resistência da barreira capilar à saída de fluido.

A influência do patógeno na permeabilidade ( $c_{bp}$ ) quantifica como a presença de patógenos afeta a permeabilidade da parede capilar. Um valor elevado de  $c_{bp}$  indica que o patógeno aumenta a permeabilidade, permitindo maior extravasamento de fluido e contribuindo para o edema.

Por fim, a área por unidade de volume ( $S/V$ ) relaciona a área da superfície capilar disponível para troca de fluidos com o volume do tecido. Este coeficiente define a capacidade de filtração entre o sangue e o interstício. Um aumento em  $S/V$  sugere maior área disponível para troca de fluidos, podendo aumentar o acúmulo de fluido no interstício.

O gradiente oncótico na Equação (3.14) é representado pelo termo  $\sigma(\pi_c - \pi_i)$ , onde  $\sigma$  é o coeficiente de reflexão, ajustando a eficiência do gradiente de pressão oncótica entre o plasma e o interstício. Este termo determina a quantidade de fluido que será retido ou filtrado entre esses compartimentos.

### 3.1.4 Condições iniciais e de contorno

Para completar a definição do modelo dado pelas Equações (3.8) e (3.12), é necessário estabelecer as condições iniciais e de contorno sob as quais o problema é definido. Inicialmente, o sistema terá a seguinte configuração:

$$\begin{aligned}\phi_f(\mathbf{x},0) &= \phi_0, & \text{em } \Omega, \\ c_l(\mathbf{x},0) &= 0,003, & \text{em } \Omega, \\ c_p(\mathbf{x},0) &= 0,001, & \text{em } \Omega_{c_p}, \\ c_p(\mathbf{x},0) &= 0,0, & \text{em } \Omega \setminus \Omega_{c_p},\end{aligned}$$

em que  $\Omega_{c_p}$  é a região onde a infecção começa. Além disso, nos contornos  $\Gamma$  (superfície basal) e  $\Sigma$  (superfícies epicárdica e endocárdica) prescrevemos tração e deslocamento nulos, respectivamente; e fluxo nulo em toda fronteira para as concentrações de patógeno e pressão. Matematicamente,

$$\mathbf{u} = \mathbf{0} \quad \text{em } \Gamma \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.16a)$$

$$\phi_f \mathbf{J} \mathbf{F}^{-1} \frac{\boldsymbol{\kappa}(\phi_f)}{\mu_f} \mathbf{F}^{-t} \nabla p \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{em } \partial\Omega \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.16b)$$

$$\mathbf{P} \mathbf{n} = \mathbf{0} \quad \text{em } \Sigma \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.16c)$$

$$\phi_f \mathbf{J} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{D}_p \mathbf{F}^{-t} \nabla c_p \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{em } \partial\Omega \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.16d)$$

$$[\phi_f \mathbf{J} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{D}_l \mathbf{F}^{-t} \nabla c_l - \chi \phi_f c_l \mathbf{J} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-t} \nabla c_p] \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{em } \partial\Omega \times (0, t_{\text{final}}], \quad (3.16e)$$

### 3.1.5 Formulação fraca

A solução aproximada do modelo apresentado neste capítulo foi obtida por meio do método dos elementos finitos (MEF) (BRENNER; SCOTT, 2002). Esse método discretiza o domínio do miocárdio em uma malha de elementos finitos, possibilitando a aproximação das soluções para os cinco campos do modelo nos nós da malha. Uma das vantagens do MEF é o tratamento de domínios complexos e geometrias variadas, como é o caso do VE que será considerado neste trabalho.

O MEF parte da formulação variacional do problema definido pelas Equações (3.8) e (3.12), e transforma o problema contínuo em um problema discreto (ZIENKIEWICZ; TAYLOR, 2005). Para os fins deste trabalho optou-se por realizar a solução numérica do problema utilizando uma implementação baseada na biblioteca FEniCS, a qual requer que apenas a formulação variacional seja codificada.

Em vista das condições de contorno essenciais para deslocamento e pressão do fluido (3.16a)-(3.16c), os seguintes espaços de Hilbert são introduzidos:

$$\mathbf{H}_\Gamma^1(\Omega) = \{\mathbf{v} \in \mathbf{H}^1(\Omega) : \mathbf{v}|_\Gamma = \mathbf{0}\}, \quad H_\Sigma^1(\Omega) = \{q \in H^1(\Omega) : q|_\Sigma = 0\},$$

associados às normas usuais em  $\mathbf{H}^1(\Omega)$  e  $H^1(\Omega)$ , respectivamente.

A forma fraca não linear das equações de movimento e do transporte para o sistema imune pode ser estabelecida seguindo uma abordagem padrão, ou seja, multiplicando cada equação de campo por uma função de teste adequada, integrando sobre  $\Omega$ , e utilizando o teorema da divergência sempre que apropriado. Para simplificar a apresentação, as medidas  $d\mathbf{x}$  e  $ds$  são omitidas das integrais. Isso leva à seguinte formulação fraca de cinco campos: para quase todo  $t > 0$ , encontrar  $(c_p, c_l) \in H^1(\Omega)^2$ ,  $\mathbf{u} \in \mathbf{H}_\Gamma^1(\Omega)$ ,  $p \in H_\Sigma^1(\Omega)$  e  $\phi_f \in L^2(\Omega)$ , tal que

$$\begin{aligned} & \int_\Omega J \frac{D}{Dt} (\phi_f c_p) w_p + \int_\Omega \phi_f J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{D}_p \mathbf{F}^{-t} \nabla c_p \cdot \nabla w_p = \int_\Omega J r_p (\phi_f, c_p, c_l) w_p, \quad \forall w_p \in H^1(\Omega), \\ & \int_\Omega J \frac{D}{Dt} (\phi_f c_l) w_l + \int_\Omega \phi_f J \mathbf{F}^{-1} (\mathbf{D}_l \mathbf{F}^{-t} \nabla c_l - \chi c_l \mathbf{F}^{-t} \nabla c_p) \cdot \nabla w_l = \\ & = \int_\Omega J r_l (\phi_f, c_p, c_l) w_l, \quad \forall w_l \in H^1(\Omega), \\ & \int_\Omega (\mathbf{P}_{\text{eff}} - \alpha p J \mathbf{F}^{-t}) : \nabla \mathbf{v} - \int_\Sigma J \mathbf{F}^{-t} \mathbf{t}_\Sigma \cdot \mathbf{v} = 0, \quad \forall \mathbf{v} \in \mathbf{H}_\Gamma^1(\Omega), \\ & \int_\Omega \rho_f J \frac{D}{Dt} \phi_f q + \int_\Omega \rho_f \phi_f J \mathbf{F}^{-1} \frac{\boldsymbol{\kappa}}{\mu_f} \mathbf{F}^{-t} \nabla p \cdot \nabla q = \int_\Omega \rho_f J \ell(p, c_p) q, \quad \forall q \in H_\Sigma^1(\Omega), \\ & \int_\Omega (J - \phi_f) \psi = \int_\Omega (1 - \phi_0) \psi, \quad \forall \psi \in L^2(\Omega). \end{aligned}$$

### 3.2 Conclusão

Neste capítulo, foi apresentado o modelo matemático poroelástico capaz de simular a complexa interação entre o tecido cardíaco e o sistema imune durante a miocardite. O modelo completo, descrito por um sistema de equações diferenciais parciais, considera a evolução temporal de cinco variáveis: concentrações de patógenos ( $c_p$ ) e leucócitos ( $c_l$ ), pressão ( $p$ ), fase fluida ( $\phi_f$ ) e deslocamento ( $\mathbf{u}$ ), sendo definido pelas Equações (3.8) e (3.12).

A formulação matemática abrange tanto os aspectos mecânicos do tecido cardíaco quanto os processos biológicos relacionados à resposta imune. As condições de contorno e iniciais, juntamente com a formulação fraca, foram apresentadas para obter a solução aproximada do problema. Com a base teórica estabelecida, os próximos capítulos se dedicam à apresentação e discussão dos resultados numéricos obtidos a partir da implementação do modelo. Iniciaremos com os experimentos computacionais que investigam a formação de edemas no miocárdio.

## 4 Experimentos Computacionais da Formação de Edemas no Miocárdio

Este capítulo apresenta os principais resultados obtidos por meio de um modelo matemático que simula a formação de edemas em regimes de grandes deformações (BARNAFI et al., 2022). O modelo se baseia em um sistema de equações diferenciais parciais que descreve o deslocamento do tecido, a fase fluida, a pressão do fluido e as concentrações de patógenos e leucócitos. A influência dos principais parâmetros do modelo na formação do edema é avaliada por meio de uma análise de sensibilidade. Por fim, o capítulo apresenta resultados da dinâmica do modelo em um domínio bidimensional e avalia os efeitos dos vasos linfáticos na formação e na evolução do edema.

### 4.1 Experimentos computacionais

Todos os procedimentos e experimentos computacionais foram implementados utilizando a biblioteca de MEF de código aberto **FEniCS** (ALNÆS et al., 2015). Uma tolerância fixa de  $10^{-6}$  foi utilizada nos resíduos (absolutos ou relativos) como critério de convergência para o algoritmo iterativo do método de Newton. O método MUMPS foi utilizado na solução dos sistemas de equações lineares (AMESTOY et al., 2000). Em particular, os modelos foram discretizados utilizando elementos triangulares, nas simulações 2D, e tetraédricos, nas simulações 3D. Além disso, as derivadas temporais foram aproximadas pelo método de Euler implícito usando uma abordagem monolítica. Uma formulação de elementos finitos mistos foi utilizada para a aproximação numérica dos campos  $(\mathbf{u}, p, c_p, c_l, \phi_f)$ . Em particular, o par  $(\mathbf{u}, \phi_f)$  foi aproximado utilizando o elemento MINI (ARNOLD; BREZZI; FORTIN, 1984); elementos lineares de Lagrange foram usados para a aproximação de  $c_p$ ,  $c_l$  e  $p$ .

As simulações computacionais foram realizadas inicialmente em um *laptop* pessoal equipado com um processador Intel® Core™ i7-9750H e 16GB de RAM, executando o sistema operacional Ubuntu Linux 20.04 LTS. Posteriormente, foi utilizado o *cluster* do Laboratório Integrado de Modelagem Computacional (LIMC). O processador AMD EPYC 7713, com 528GB de RAM foi utilizado nos experimentos. A máquina executa Linux Rocky 9.3. Todo o código foi escrito em Python e executado nas versões Python 3.8.10 e FEniCS 2019.2. Os resultados foram pós-processados com o software Paraview para visualização.

É importante destacar que o controle de erro em problemas multifísicos apresenta desafios consideráveis. Em diversos trabalhos (BORREGALES et al., 2018; WHITE et al., 2019), utilizam-se diferentes medidas de erro e critérios de parada. A norma do incremento foi empregada em alguns estudos (BORREGALES et al., 2018), enquanto a norma do resíduo foi utilizada em outros (WHITE et al., 2019). Para os fins deste trabalho, adotou-se a norma do resíduo, pois um incremento que tende a zero pode indicar estagnação e não

convergência. No entanto, essa abordagem pode ser aprimorada verificando o erro em cada problema físico separadamente.

## 4.2 Resultados

### 4.2.1 Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo

Esta subseção apresenta a investigação da influência de alguns parâmetros na dinâmica do modelo proposto, para destacar os mecanismos de acoplamento entre a componente poroelástica, dada pelas Equações (3.8a)-(3.8c), e a componente advecção-reação-difusão, dada pelas Equações (3.12a)-(3.12b), que descrevem a dinâmica de patógenos e do sistema imune, respectivamente. As análises foram realizadas em uma versão unidimensional do modelo totalmente acoplado, definido pelo conjunto dessas cinco equações, considerando um domínio  $\Omega \in [0,8]$  cm e um modelo NH.

Para iniciar a simulação da infecção, uma concentração inicial de patógenos, de  $c_{p,0} = 0,001$ , foi considerada no meio do domínio  $x \in [3,95; 4,05]$ . No restante do domínio, foi utilizado  $c_{p,0} = 0$ . Em todo o domínio, as seguintes condições iniciais também foram consideradas:  $c_{i,0} = 0,003$ ,  $\phi_0 = 0,2$ , e  $p_0 = 0$  mmHg. As condições de contorno usadas foram as seguintes:  $\mathbf{u} = \mathbf{0}$  cm na extremidade esquerda em  $x = 0$  e  $p = 0$  mmHg prescrito na extremidade direita em  $x = 8$  cm do domínio.

Uma análise de sensibilidade simplificada foi realizada para o modelo NH, variando um parâmetro de cada vez em relação aos valores de referência apresentados na Tabela 1. A apresentação dos resultados foi limitada a alguns parâmetros e variáveis, divididos em três casos que destacam os acoplamentos no modelo. O módulo de Young  $E$ , associado à parte mecânica, foi investigado para o primeiro caso. Nos segundo e terceiro casos, associados à resposta imune do modelo, tanto a taxa de fagocitose,  $\lambda_{lp}$ , quanto a taxa de reprodução do patógeno,  $\gamma_p$ , foram investigadas. Esses parâmetros foram escolhidos por apresentarem um destaque significativo nos acoplamentos do modelo, além de estarem relacionados a respostas biológicas críticas dependendo de seus valores. Mudanças no valor de  $\gamma_p$ , por exemplo, podem estar associadas a patógenos com diferentes habilidades de proliferação; mudanças no valor de  $\lambda_{lp}$  podem representar a capacidade dos leucócitos de lidar com o patógeno invasor; enquanto mudanças em  $E$  representam tecidos com diferentes rigidezes.

Em cada caso, o parâmetro investigado ( $E$ ,  $\lambda_{lp}$  ou  $\gamma_p$ ) teve inicialmente seu valor dobrado e posteriormente reduzido pela metade em relação ao valor de referência apresentado na Tabela 1. A fim de estudar esses cenários, partiu-se da hipótese de que a resposta inflamatória é desencadeada pelos patógenos. Por esse motivo, o instante em que a concentração de patógenos atinge seu pico foi utilizado como referência para coletar dados das demais variáveis de interesse.

Tabela 1 – Parâmetros de referência do modelo a serem usados na Seção 4.2.1.

Parâmetro	Unidades	Descrição	Referências
$E = 60$	$kg/cm d^2$	Módulo de Young	estimado
$\nu = 0,35$	–	Coefficiente de Poisson	estimado
$\lambda_s$	$kg/cm d^2$	Primeiro parâmetro de Lamé	
$\mu_s$	$kg/cm d^2$	Módulo de cisalhamento	
$\rho_f = 1 \times 10^{-3}$	$kg/cm^3$	Densidade da fase fluida	estimado
$\rho_s = 2e^{-3}$	$kg/cm^3$	Densidade da fase sólida	Barnafi et al. (2021)
$\alpha = 0,25$	–	Módulo de Biot	estimado
$\phi_0 = 0,2$	–	Fase inicial do fluido	Basser (1992)
$D_p = 1e^{-3}$	$cm^2/d$	Difusão de patógenos	estimado
$\bar{D}_p = D_p/\phi_0$	$cm^2/d$	Difusão relativa de patógenos	
$D_l = 5e^{-2}$	$cm^2/d$	Difusão de leucócitos	estimado
$\bar{D}_l = D_l/\phi_0$	$cm^2/d$	Difusão relativa de leucócitos	
$\mathcal{X} = 1e^{-2}$	$cm^2/d c$	Quimiotaxia	estimado
$\bar{\mathcal{X}} = \mathcal{X}/\phi_0$	$cm^2/d c$	Quimiotaxia relativa	
$\gamma_p = 1,2e^{-1}$	$1/d$	Taxa de reprodução de patógenos	estimado
$\bar{\gamma}_p = \gamma_p/\phi_0$	$1/d$	Taxa relativa de reprodução de patógenos	
$\lambda_{lp} = 1,5$	$1/d c$	Taxa de fagocitose	estimado
$\bar{\lambda}_{lp} = \lambda_{lp}/\phi_0$	$1/d c$	Taxa relativa de fagocitose	
$\lambda_{pl} = 7,1$	$1/d c$	Taxa de migração de leucócitos	estimado
$\bar{\lambda}_{pl} = \lambda_{pl}/\phi_0$	$1/d c$	Migração de leucócitos relativa	
$\pi_i = 10$	$mmHg$	Pressão oncótica intersticial	Phipps e Kohandel (2011)
$\pi_c = 20$	$mmHg$	Pressão oncótica capilar	Phipps e Kohandel (2011)
$\sigma_0 = 0,91$	–	Coefficiente de reflexão osmótica	Phipps e Kohandel (2011)
$L_{bp} = 1e4$	$1/c$	Influência do patógeno na permeabilidade	estimado
$P_c = 20$	$mmHg$	Pressão capilar	Phipps e Kohandel (2011)
$L_{p0} = 3,6e^{-8}$	$cm/d mmHg$	Permeabilidade hidráulica	Phipps e Kohandel (2011)
$\ell_0 = 6,82e^{-5}$	$1/d$	Fluxo linfático normal	estimado
$k_m = 6,5$	$mmHg$	Meia-vida do fluxo linfático	estimado
$n_{Hill} = 1$	–	Coefficiente de Hill	estimado
$V_{max} = 200$	–	Fluxo linfático máximo	estimado
$K = 2,5 \times 10^{-7}$	$cm^2/d mmHg$	Permeabilidade	Phipps e Kohandel (2011)
$(S/V) = 174$	$1/cm$	Área do vaso por unidade de volume	Phipps e Kohandel (2011)

Os resultados da análise de sensibilidade estão ilustrados na Figura 7. Como regra geral, a discussão desses resultados será feita sempre na seção subsequente à sua apresentação.

#### 4.2.2 Evolução do edema em um domínio bidimensional

Nesta seção ficam estabelecidos os cenários da evolução do edema em um domínio bidimensional considerando um material NH. Os resultados consideram o modelo dado

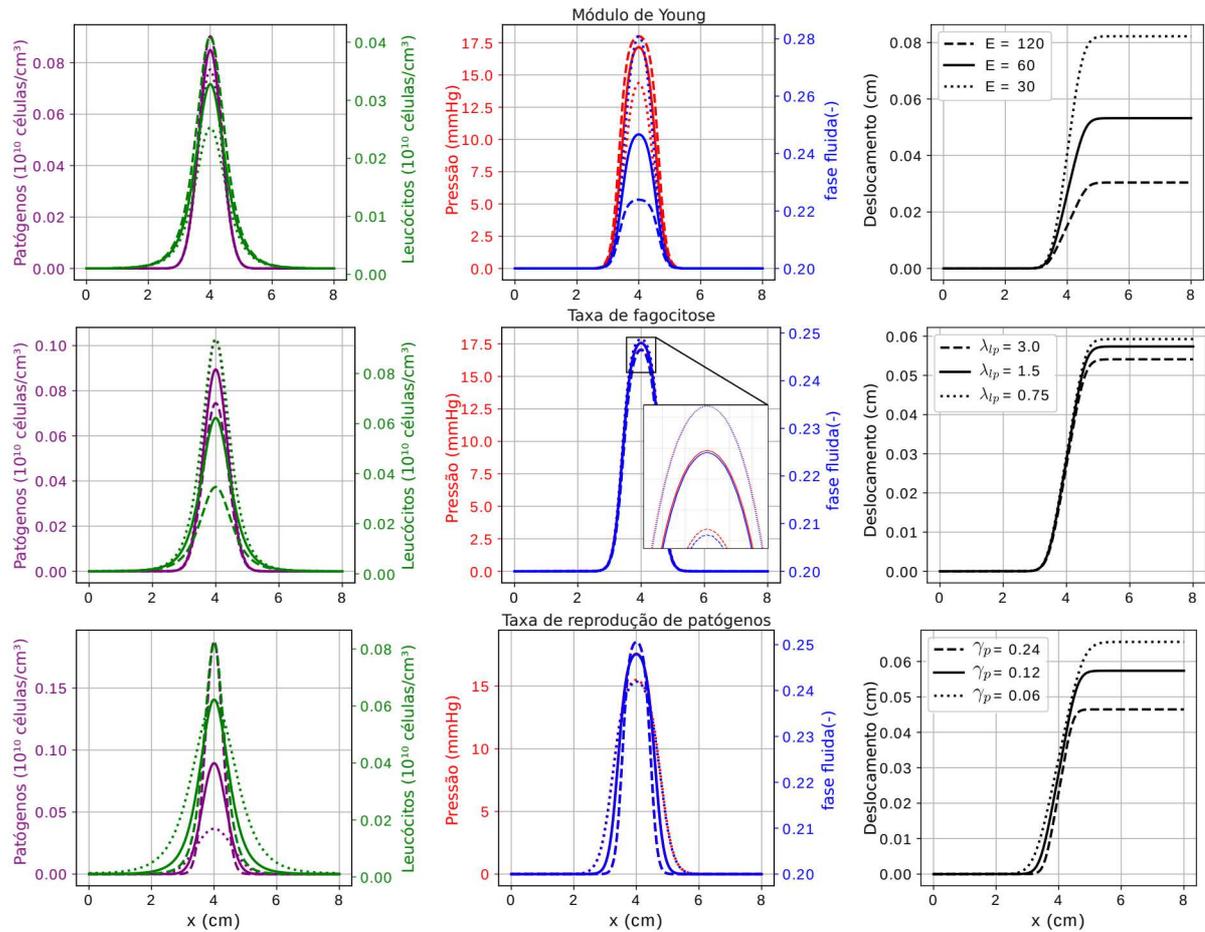


Figura 7 – A interação entre a resposta imune e as partes mecânicas do modelo é avaliada para diferentes valores do módulo de Young ( $E$ , primeira linha), da taxa de fagocitose ( $\lambda_{ip}$ , segunda linha) e da taxa de reprodução do patógeno ( $\gamma_p$ , última linha). A avaliação é realizada no instante em que a concentração máxima de patógenos é atingida. Para cada parâmetro, três cenários são considerados e representados por curvas distintas em cada gráfico:  $E = 60$  (cenário 1, linha sólida),  $E = 120$  (cenário 2, linha tracejada) e  $E = 30$  (cenário 3, linha pontilhada);  $\lambda_{ip} = 1,5$  (cenário 1, linha sólida),  $\lambda_{ip} = 3,0$  (cenário 2, linha tracejada) e  $\lambda_{ip} = 0,75$  (cenário 3, linha pontilhada);  $\gamma_p = 0,12$  (cenário 1, linha sólida),  $\gamma_p = 0,24$  (cenário 2, linha tracejada),  $\gamma_p = 0,06$  (cenário 3, linha pontilhada). Os gráficos nas colunas esquerda e central são compostos por dois eixos ordenados  $y$ . Na primeira coluna, o eixo  $y$  esquerdo representa a concentração de patógenos e o eixo  $y$  direito representa a concentração de leucócitos. A segunda coluna apresenta o campo de pressão e a fração da fase fluida, respectivamente, nos eixos  $y$  esquerdo e direito. A terceira coluna representa o campo de deslocamento em um único eixo  $y$ . Todos os gráficos representam, no eixo  $x$ , o tamanho do tecido em centímetros.

pelas Equações (3.8) e (3.12), um domínio bidimensional  $\Omega = (0,4) \times (0,4) \text{ cm}^2$ , e um passo de tempo de  $\Delta t = 0,1$  dia. Os parâmetros utilizados são descritos na Tabela 1. As condições de contorno foram aplicadas da seguinte forma:  $\mathbf{u} = \mathbf{0}$  na borda esquerda,  $p = 0$  nas bordas direita, superior e inferior do domínio, e as seguintes condições iniciais foram utilizadas:  $c_{p,0} = 0,001$  na região  $(x_1 - 2)^2 + (x_2 - 2)^2 \leq 0,03$  e  $c_{p,0} = 0,0$  caso

contrário. Também consideramos  $c_{l,0} = 0,003$ ,  $\phi_0 = 0,2$  e  $p_0 = 0$  em todo o domínio. A Figura 8 apresenta os resultados da formação do edema, com cada linha apresentando valores instantâneos das variáveis  $c_p$ ,  $c_l$ ,  $p$ ,  $\mathbf{u}$  e  $\phi_f$ , respectivamente, em três instantes de tempo selecionados:  $t = 8$  dias,  $t = 13$  dias e  $t = 18$  dias.

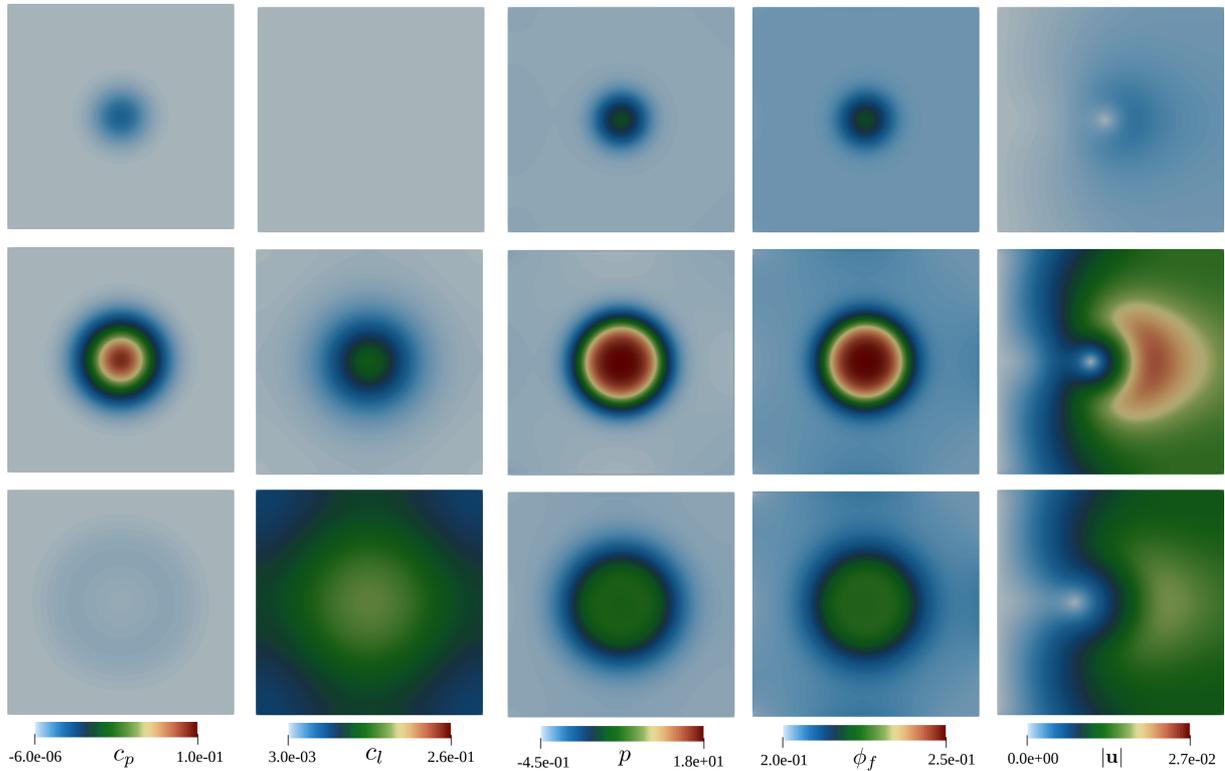


Figura 8 – Comportamento das concentrações de patógenos (primeira coluna) e leucócitos (segunda coluna), campo de pressão (terceira coluna), fração da fase fluida (quarta coluna) e campo de deslocamento (quinta coluna) no tempo  $t = 8$  (linha superior),  $t = 13$  (linha do meio) e  $t = 18$  (linha inferior), após a solução do modelo dado pelas Equações (3.8) e (3.12). Os parâmetros utilizados foram os apresentados na Tabela 1 e as condições iniciais foram:  $c_{p,0} = 0,001$ ,  $c_{l,0} = 0,003$ ,  $\phi_0 = 0,2$ ,  $\mathbf{u}_0 = \mathbf{0}$ , e  $p_0 = 0$ . As concentrações de leucócitos e patógenos estão multiplicadas por um fator de  $10^{10}$  células/cm<sup>3</sup>.

#### 4.2.3 Efeito dos vasos linfáticos na dinâmica do sistema imune

Nesta seção, a influência dos vasos linfáticos na dinâmica da miocardite e na formação de edema é explorada. Simulações numéricas foram realizadas utilizando o modelo poroelástico acoplado à resposta imune, considerando dois cenários distintos: um com a presença de vasos linfáticos e outro sem. A escolha de incluir um cenário sem vasos linfáticos foi motivada pela relevância de condições clínicas como o linfedema (KAYIRAN et al., 2017), uma doença crônica que compromete a funcionalidade dos vasos linfáticos, resultando em acúmulo de fluido e inchaço prolongado.

A comparação entre os cenários com e sem vasos linfáticos pode ser vista na Figura 9, que explora a dinâmica da doença com foco na evolução da concentração de

patógenos e leucócitos, volume de fluido, pressão e deslocamento ao longo de um período de 100 dias após o início da infecção. Para esse experimento, representamos, no eixo vertical da primeira linha, respectivamente, o valor da integral da concentração de patógenos ponderada pela fase fluida, a integral da concentração de leucócitos ponderada pela fase fluida e a integral da fase fluida. Já na segunda linha, representamos o valor máximo da pressão e do deslocamento na direção  $y$ , respectivamente, na região onde a infecção se iniciou.

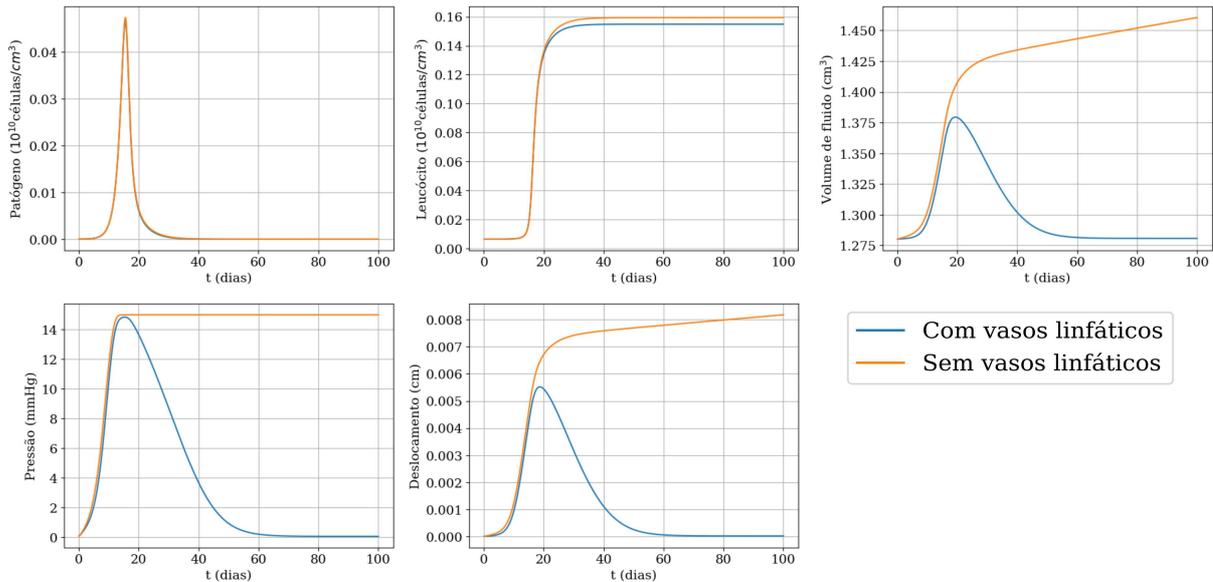


Figura 9 – Evolução temporal dos cinco campos do modelo ao longo de 100 dias, tanto em cenários com a presença de vasos linfáticos quanto na sua ausência.

A evolução espacial das variáveis de interesse nos cenários com e sem vasos linfáticos é explorada na Figura 10. Para esse experimento, três instantes de tempo foram selecionados para ilustrar essa dinâmica: o momento em que o patógeno atinge seu ápice,  $t = 15$  dias, além de  $t = 25$  dias e  $t = 35$  dias, representados nas colunas à esquerda, central e à direita, respectivamente. Essa figura é composta por cinco linhas, uma para cada variável do modelo. Na primeira e na segunda linhas, o eixo vertical representa as concentrações de patógenos e leucócitos, nessa ordem, em todo domínio  $\Omega = [0,8]$ . A fase fluida é descrita no eixo vertical da terceira linha e a pressão, no eixo vertical da quarta linha. Por fim, a magnitude do campo de deslocamento é representada pelo eixo vertical da quinta linha. A comparação revela as diferenças na dinâmica da doença e nas características do tecido associadas à presença ou ausência dos vasos linfáticos.

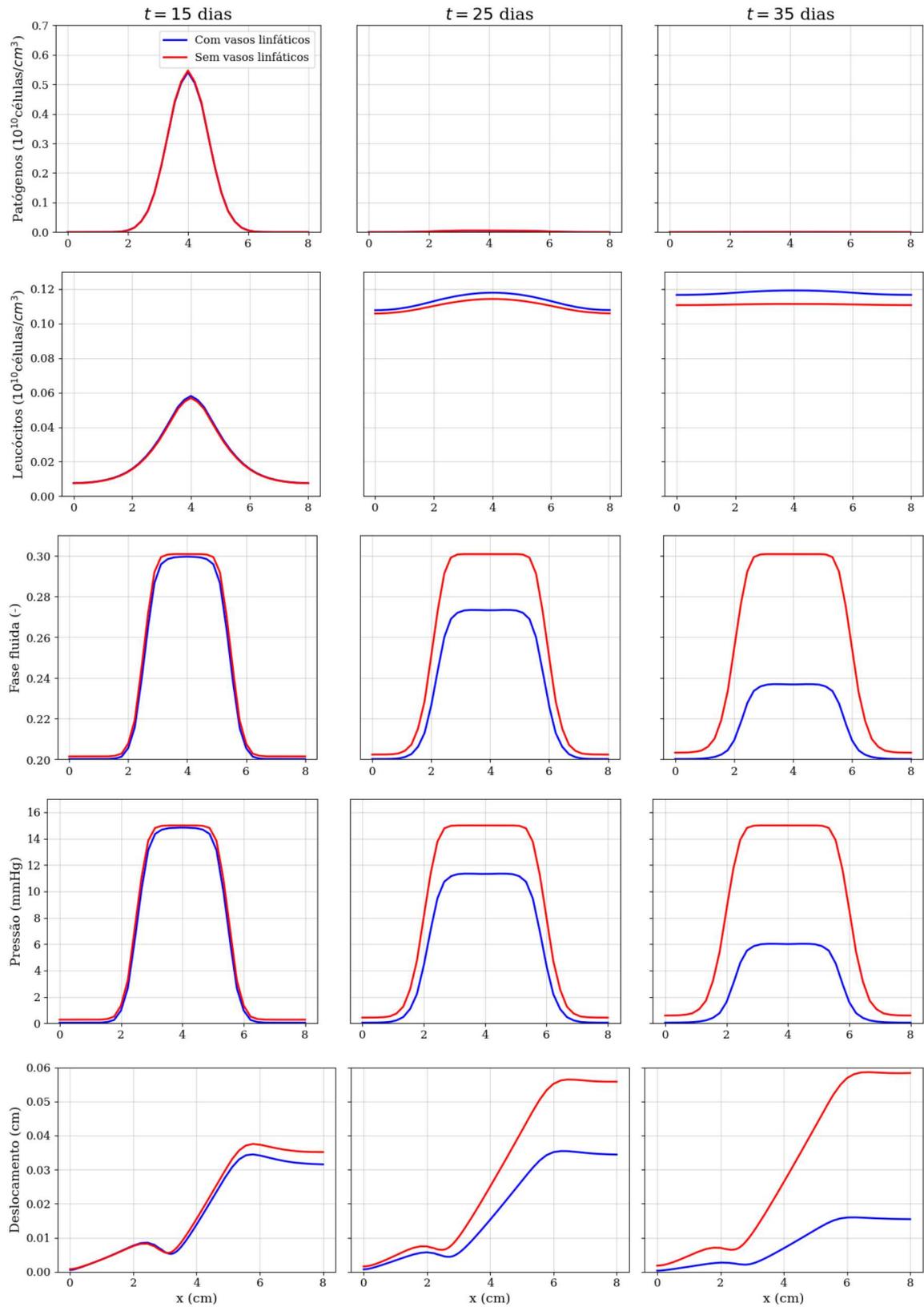


Figura 10 – Comparação da evolução dos campos do modelo no tecido cardíaco com e sem a presença de vasos linfáticos, em três momentos distintos:  $t = 15$  dias,  $t = 25$  dias e  $t = 35$  dias.

### 4.3 Discussões

#### 4.3.1 Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo

A Figura 7 apresenta os resultados da análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo no domínio 1D. O tempo em que a concentração de patógenos atinge seu máximo foi distinto para cada cenário apenas na análise da influência da taxa de reprodução de patógeno (Figura 7, terceira linha), ocorrendo após 12 dias, 6 dias e 24 dias, respectivamente, desde o início da infecção. Para a análise de  $\lambda_{lp}$  e  $E$ , o instante de tempo em que os patógenos atingem o máximo foi de 12 dias desde o início da infecção.

Os gráficos na primeira linha da Figura 7 ilustram o impacto da rigidez do tecido ( $E$ ) na dinâmica do modelo. Tecidos mais rígidos apresentam menor capacidade de deformação, resultando em um acúmulo de fluido. Essa menor quantidade de fluido na região infectada leva a um aumento na concentração de patógenos e leucócitos no tecido (Figura 7, parte superior esquerda). Em outras palavras, a mesma quantidade de patógenos na região é dividida por um volume de fluido menor.

A segunda linha de painéis na Figura 7 apresenta os resultados para a variação da taxa de fagocitose ( $\lambda_{lp}$ ). Uma redução no valor de  $\lambda_{lp}$  pode representar um cenário no qual o sistema imune é ineficaz em lidar com o patógeno invasor, possivelmente devido a uma imunodeficiência. Nesse contexto, a concentração de patógenos atingirá um pico de infecção mais alto e mais rápido para valores menores de  $\lambda_{lp}$ . A menor capacidade de fagocitose pelos leucócitos leva a um aumento considerável na concentração de patógenos (Figura 7, na parte central esquerda). O aumento na concentração de patógenos induz um aumento na permeabilidade capilar, permitindo um acúmulo mais significativo de fluido na região infectada (Figura 7, na parte central e no meio). O acúmulo de fluido na região causa o aumento da pressão. Como consequência desses eventos, a deformação sofrida pelo tecido é maior do que a observada para valores mais altos de  $\lambda_{lp}$  (Figura 7, na parte central à direita).

Um aumento em  $\gamma_p$  pode ser interpretado como um patógeno que se reproduz mais rapidamente devido a características biológicas intrínsecas ou à presença de condições favoráveis (abundância de nutrientes ou temperatura adequada para sua reprodução, por exemplo). De fato, como mostra a última linha da Figura 7, o pico de infecção foi mais alto e rápido para valores maiores de  $\gamma_p$ , como esperado. No entanto, de forma contra-intuitiva, valores altos de  $\gamma_p$  estão associados a pequenas deformações e pequenas regiões de edema. Como resultado de mais patógenos, a permeabilidade capilar aumenta para permitir que mais leucócitos entrem no tecido (Figura 7, esquerda inferior). O aumento rápido na concentração de leucócitos contém rapidamente a infecção, impedindo que os patógenos permaneçam no tecido por tempo suficiente para se espalharem. Como o tempo que os patógenos permanecem no tecido é curto, assim como a região em que eles se espalham, a

deformação sofrida pelo tecido também diminui (Figura 7, direita inferior).

No terceiro cenário, com o pequeno valor de  $\gamma_p = 0,06$ , o pico de infecção só ocorre 24 dias após o início da invasão, levando a uma resposta inflamatória fraca. Assim, a concentração de leucócitos é reduzida. A baixa concentração de leucócitos resulta em um longo tempo para remover patógenos que podem se espalhar por uma região maior. A resposta imune fraca resulta em mais deformação quando comparada aos casos com dinâmica mais rápida de patógenos, destacando os acoplamentos e fortes não-linearidades no modelo.

#### 4.3.2 Evolução do edema em um domínio bidimensional

A evolução do edema em um domínio bidimensional pode ser observada na Figura 8 em termos das concentrações de patógenos ( $c_p$ ) e leucócitos ( $c_l$ ). Após o surgimento dos patógenos no tecido, eles começam a se proliferar (Figura 8,  $t = 8$  dias) e atingem sua concentração máxima (Figura 8,  $t = 13$  dias). Em resposta a essa invasão, os leucócitos migram para o local infectado e sua concentração também aumenta (coluna  $c_l$  da Figura 8). Como consequência da presença de leucócitos, a concentração de patógenos começa a diminuir, como mostra a Figura 8 para  $c_l$  no tempo  $t = 18$  dias.

A presença de patógenos desencadeia uma resposta mecânica devido a uma sequência de acoplamentos no modelo. O endotélio aumenta sua permeabilidade para permitir que os leucócitos saiam da corrente sanguínea e entrem no tecido. Esse aumento na permeabilidade do endotélio, por sua vez, aumenta o fluido intersticial e a pressão (Figura 8 para  $\phi_f$  e  $p$  no tempo  $t = 8$  dias). Quando a concentração de patógenos atinge seu pico (Figura 8 para  $c_p$  no tempo  $t = 13$  dias), é possível observar que a fase fluida  $\phi_f$  no tecido também atinge seu valor máximo. Um aumento do líquido na região leva a um aumento nos campos de pressão e deslocamento (Figura 8 para  $\mathbf{u}$  e  $p$  no tempo  $t = 13$  dias). Finalmente, quando os patógenos  $c_p$  são quase eliminados pelos leucócitos no tempo  $t = 18$  dias, a dinâmica da pressão, fração de fase fluida e deslocamentos tende a retornar aos seus valores iniciais.

#### 4.3.3 Efeito dos vasos linfáticos na dinâmica do sistema imune

Inicialmente, nota-se que a ausência dos vasos linfáticos não afeta de maneira significativa a dinâmica inicial da doença (veja a Figura 9). Os patógenos alcançam seu ápice por volta do vigésimo dia, sendo eliminados por volta do quadragésimo dia, independentemente da presença de vasos linfáticos. Isso indica que a eficácia do sistema imunológico em combater os invasores não é prejudicada pela ausência de vasos linfáticos. Em contrapartida, essa ausência impede a drenagem da linfa, resultando em um aumento contínuo do volume de fluido ao longo do tempo. Esse aumento, por sua vez, causa elevações da PFI e no deslocamento/deformação do tecido. Em condições normais, ou seja,

em um tecido com vasos linfáticos saudáveis, a homeostase imunológica é restabelecida por volta do sexagésimo dia. Sem os vasos linfáticos, essa homeostase não é alcançada apropriadamente.

De acordo com a primeira linha da Figura 10, os patógenos ocupam uma porção central do tecido nos primeiros quinze dias de infecção. No entanto, dez dias depois, eles já estão praticamente eliminados. Trinta e cinco dias após a infecção, não há mais a presença de patógenos no tecido. A segunda linha mostra que a concentração de leucócitos se espalha por todo o tecido e não é reduzida. Isso ocorre porque o modelo utilizado não inclui um termo de decaimento natural para essa população. Os campos de fase fluida, pressão e deslocamento, ilustrados nas linhas três, quatro e cinco, respectivamente, exibem comportamentos semelhantes. Até o décimo quinto dia, não há mudanças consideráveis nos cenários com e sem vasos linfáticos. Após esse período, nos cenários com vasos linfáticos, as variáveis regridem para a homeostase. Contudo, nos cenários sem vasos linfáticos, esses valores permanecem elevados na região infectada.

Como se pode observar, na presença de vasos linfáticos, a linfa é drenada do tecido, e o edema é controlado ao longo do tempo. Por outro lado, a ausência de vasos linfáticos leva a uma retenção significativa de líquido no tecido, como evidenciado pela curva de fase fluida. Esse acúmulo de fluido intensifica a inflamação e cria um ambiente propício ao desenvolvimento de fibrose, agravando a doença (BRAKENHIELM; GONZÁLEZ; DíEZ, 2020). Observa-se também um maior aumento no campo de pressão, o que pode comprometer a função celular e aumentar o risco de danos teciduais (UNTERBERG et al., 2004).

O campo de deslocamentos apresenta um comportamento similar ao da fase fluida e da pressão, aumentando continuamente sem sinais de regressão. Esse aumento persistente nos campos de deslocamento, fase fluida e pressão indica que todas as características do edema permanecem presentes ao longo do tempo na ausência de vasos linfáticos.

#### 4.3.4 Síntese dos resultados

Os resultados obtidos permitiram as seguintes conclusões: a análise de sensibilidade revelou que a taxa de reprodução de patógenos ( $\gamma_p$ ) exerce a maior influência na formação do edema. Valores elevados de  $\gamma_p$  desencadeiam uma resposta imune mais agressiva. O módulo de Young ( $E$ ), por sua vez, demonstrou influenciar significativamente o acúmulo de fluido. Um miocárdio mais rígido (valores mais altos de  $E$ ) apresenta maior resistência à deformação, dificultando a acomodação do fluido e, conseqüentemente, reduzindo o volume de edema. A evolução das variáveis de interesse no domínio bidimensional apresentou o comportamento esperado. O efeito dos vasos linfáticos na formação e na evolução da doença corresponde às previsões, isto é, na ausência de vasos linfáticos, apesar dos patógenos serem eliminados, a homeostase imunológica nunca é alcançada.

#### 4.4 Conclusões Parciais

O modelo poroelástico apresentado no Capítulo 3, que acopla a dinâmica do sistema imunológico à resposta mecânica do tecido cardíaco, emprega cinco variáveis: concentrações de patógenos e leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento. Três estudos foram conduzidos para explorar as características do modelo e sua capacidade de reproduzir o edema miocárdico. Inicialmente, realizou-se uma análise de sensibilidade para identificar os parâmetros mais influentes na formação do edema. Em seguida, a evolução do edema foi avaliada em um domínio bidimensional. Por fim, foram avaliados os efeitos dos vasos linfáticos na formação e evolução do edema. Os resultados indicam que a taxa de reprodução de patógenos ( $\gamma_p$ ) e o módulo de Young ( $E$ ) influenciam significativamente o acúmulo de fluido, e a ausência de vasos linfáticos impede a recuperação da homeostase imunológica, mesmo após a eliminação dos patógenos.

Os resultados apresentados ao longo deste capítulo foram parcialmente publicados em Barnafi et al. (2022).

## 5 Experimentos Computacionais de Miocardite Focal e Difusa

Baseados no modelo descrito no Capítulo 3 (BARNAFI et al., 2022), investigamos neste capítulo os cenários que desencadeiam uma miocardite focal, ou seja, restrita a uma porção do miocárdio, e uma miocardite difusa, que se espalha por todo o tecido. Para tal, realizamos uma análise de sensibilidade dos parâmetros mais influentes na reprodução dessa doença. Os resultados, que também foram publicados na literatura (LOURENÇO et al., 2022), demonstram que o modelo poroelástico pode reproduzir dinâmicas de miocardite focal e difusa em domínios geométricos simplificados e complexos, como na geometria do VE gerada a partir de imagens de um paciente específico.

A malha tridimensional que representa o VE, juntamente com vídeos ilustrando a evolução das variáveis do modelo ao longo do tempo durante as miocardites focal e difusa, estão disponíveis em um repositório GitHub, o qual pode ser acessado através do link: <https://github.com/ruizbaier/PoroelasticModelForAcuteMyocarditis>.

### 5.1 Experimentos numéricos

As condições para a obtenção dos resultados numéricos deste capítulo seguem ao que foi mostrado no Capítulo 4: a biblioteca de elementos finitos de código aberto FEniCS (ALNÆS et al., 2015) foi utilizada, juntamente com uma tolerância fixa de  $10^{-6}$  nos resíduos (absolutos e relativos) como critério de convergência para o método de Newton. O método MUMPS foi utilizado na solução dos sistemas de equações lineares, e um passo de tempo de tamanho  $\Delta t = 1 \times 10^{-1}$  dia foi usado.

### 5.2 Resultados

Nesta seção, apresentamos os resultados obtidos pela solução numérica do modelo poroelástico acoplado à dinâmica do sistema imune, conforme descrito pelas Equações (3.8) e (3.12). Os resultados incluem a dinâmica do sistema imune ao longo do tempo, simulações tridimensionais da formação de edema e uma análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo. Seguindo o mesmo padrão adotado ao longo do capítulo anterior, a próxima seção apresentará a discussão detalhada dos resultados apresentados ao longo desta seção.

O primeiro conjunto de experimentos numéricos identifica os impactos dos parâmetros relevantes do modelo na formação do edema. Para simplificar a abordagem, esta análise foi realizada em uma versão unidimensional do modelo.

O segundo conjunto de experimentos simula a dinâmica de patógenos, leucócitos, pressão, fase fluida e deslocamento ao longo do tempo em um domínio unidimensional. O objetivo foi compreender as relações entre essas variáveis durante a formação do edema.

O último conjunto de experimentos apresenta os resultados das simulações em uma

representação tridimensional do VE, utilizando uma geometria ventricular segmentada a partir de imagens de um paciente específico (WARRINER et al., 2018).

Para todos os conjuntos de experimentos numéricos mencionados, apresentamos resultados separados para miocardites focal e difusa. A miocardite focal se caracteriza pela formação de edema em uma região específica do miocárdio, enquanto a miocardite difusa se espalha por todo o tecido. Todos os resultados foram gerados com parâmetros descritos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Valores de parâmetros de referência utilizados nos experimentos da Seção 5.2.

Parâmetro	Descrição	Valor (Unidade)
$E$	Módulo de Young	60 ( <i>mmHg</i> )
$\nu$	Coefficiente de Poisson	$3,5 \times 10^{-1}$ (—)
$\rho_f$	Densidade da fase fluida	$1 \times 10^{-3}$ ( <i>kg/cm<sup>3</sup></i> )
$\rho_s$	Densidade da fase sólida	$2 \times 10^{-3}$ ( <i>kg/cm<sup>3</sup></i> )
$\alpha$	Módulo de Biot	$2,5 \times 10^{-1}$
$D_p$	Coefficiente de difusão de patógenos	Ver Tabela 3
$D_l$	Coefficiente de difusão dos leucócitos	Ver Tabela 3
$\chi$	Quimiotaxia	$1 \times 10^{-2}$ ( <i>cm<sup>2</sup>/dia (célula/cm<sup>3</sup>)</i> )
$\gamma_p$	Taxa de reprodução de patógenos	Ver Tabela 3
$\lambda_{lp}$	Taxa de fagocitose	1,5 ( <i>1/dia (célula/cm<sup>3</sup>)</i> )
$\lambda_{pl}$	Taxa de migração dos leucócitos	Ver Tabela 3
$\pi_i$	Pressão oncótica intersticial	10 ( <i>mmHg</i> )
$\pi_c$	Pressão oncótica capilar	20 ( <i>mmHg</i> )
$\sigma_0$	Coefficiente de reflexão osmótica	$9,1 \times 10^{-1}$
$L_{bp}$	Influência do patógeno na permeabilidade	$1 \times 10^4$ ( <i>1/(célula/cm<sup>3</sup>)</i> )
$P_c$	Pressão capilar	20 ( <i>mmHg</i> )
$L_{p0}$	Permeabilidade hidráulica	$3,6 \times 10^{-8}$ ( <i>cm/dia mmHg</i> )
$q_0$	Fluxo linfático normal	$6,82 \times 10^{-5}$ ( <i>1/dia</i> )
$k_m$	Meia-vida do fluxo linfático	6,5 ( <i>mmHg</i> )
$n$	Coefficiente de Hill	1
$V_{max}$	Fluxo linfático máximo	200
$\kappa_0$	Permeabilidade	$2,5 \times 10^{-7}$ ( <i>cm<sup>2</sup>/dia mmHg</i> )
$\mu_f$	Viscosidade dinâmica	1 ( <i>cm<sup>2</sup>/dia</i> )
$(S/V)$	Área do vaso por unidade de volume	174 ( <i>1/cm</i> )
$\phi_0$	fase fluida inicial	$2 \times 10^{-1}$

Tabela 3 – Valores dos parâmetros usados para representar a miocardite focal e difusa nas simulações 1D e 3D.

Parâmetro	Unidade	Valor			
		Focal 1D	Difusa 1D	Focal 3D	Difusa 3D
$D_p$	$cm^2/d$	$1 \times 10^{-3}$	$5 \times 10^{-3}$	$5 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-3}$
$D_l$	$cm^2/d$	$5 \times 10^{-2}$	$5 \times 10^{-2}$	$5 \times 10^{-1}$	$3 \times 10^{-2}$
$\lambda_{pl}$	$1/d$ (célula/cm <sup>3</sup> )	$2,1 \times 10^0$	$1 \times 10^{-1}$	$1,2 \times 10^{-1}$	$5 \times 10^{-2}$
$\gamma_p$	$1/d$	$9 \times 10^{-2}$	$3 \times 10^{-2}$	$9 \times 10^0$	$6 \times 10^{-2}$

As regiões contendo uma concentração inicial de patógenos, responsáveis por desencadear a resposta inflamatória e as dinâmicas do modelo poroelástico acoplado, foram definidas da seguinte forma: para as simulações unidimensionais,  $\Omega_{c_p} = 3,8 \leq x \leq 4,2$ , e para as simulações do VE,  $\Omega_{c_p} = (x - 0,13047)^2 + (y - 3,05269)^2 + (z - 5,5)^2 \leq 0,24$ . Para as simulações unidimensionais, o domínio  $\Omega = [0,8]$  cm foi considerado. As seguintes condições de contorno foram aplicadas:  $u = 0$  em  $x = 0$ , tração nula em  $x = 8$ , e condições de fluxo nulo para  $c_p$ ,  $c_l$  e  $p$  em  $x = 8$ . Nas simulações tridimensionais, empregamos uma malha segmentada que representa o VE, juntamente com as condições de contorno estabelecidas na Equação (3.16).

### 5.2.1 Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo

Para avaliar a influência dos parâmetros do modelo na dinâmica da miocardite, foi realizada uma análise de sensibilidade de um parâmetro por vez, considerando todos os parâmetros do modelo para o caso unidimensional (1D). Os resultados desta análise identificaram alguns parâmetros como mais relevantes para a dinâmica da miocardite focal e difusa. As Figuras 11 e 12 apresentam, em cada linha, a influência de alguns desses parâmetros na dinâmica da miocardite focal e difusa, respectivamente. O objetivo desta análise é destacar os acoplamentos do modelo e a influência de diferentes parâmetros no comportamento do sistema. As figuras ilustram a evolução das variáveis do modelo ao longo do domínio espacial unidimensional em cada passo de tempo para diferentes conjuntos de parâmetros. Para cada parâmetro em estudo, três cenários foram considerados: a) cenário de referência, que utiliza os valores de referência descritos na Tabela 2; b) cenário com parâmetro dobrado, que utiliza o valor de referência dobrado; e c) cenário com parâmetro reduzido pela metade, que utiliza o valor de referência reduzido pela metade.

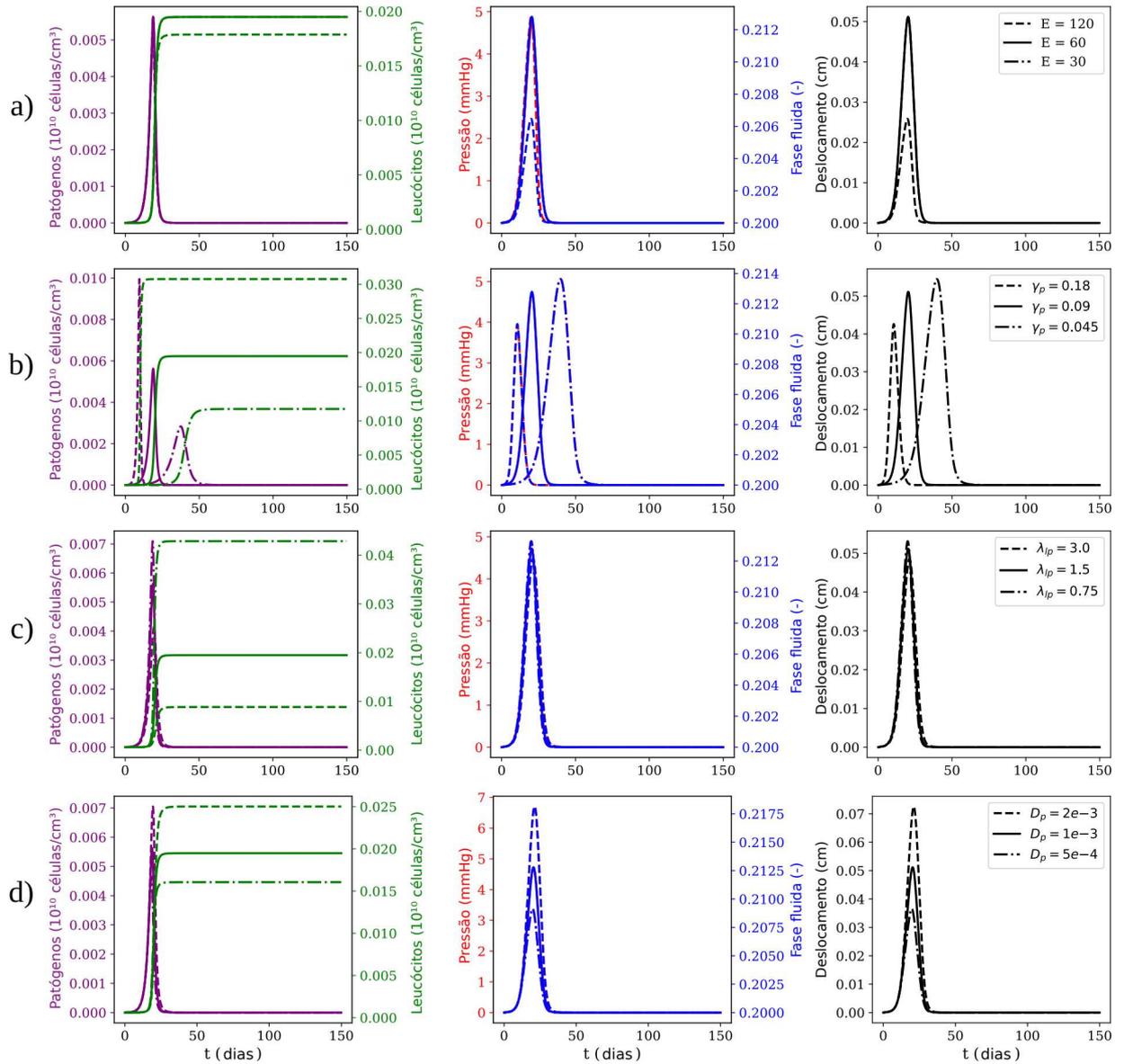


Figura 11 – Miocardite focal: evolução das concentrações de patógenos e leucócitos, pressão, fase fluida e deslocamento ao longo de 150 dias de simulação para diferentes conjuntos de parâmetros. Efeitos das variações em (a) módulo de Young  $E$  (calculado a partir dos parâmetros de Lamé para o modelo NH), (b) taxa de reprodução de patógenos  $\gamma_p$ , (c) taxa de fagocitose  $\lambda_{ip}$ ; e (d) coeficiente de difusão de patógenos  $D_p$ . Para cada linha, três cenários para o parâmetro em estudo são considerados: um usando o valor de referência descrito na Tabela 2, outro utilizando seu valor dobrado e um terceiro usando seu valor reduzido pela metade.

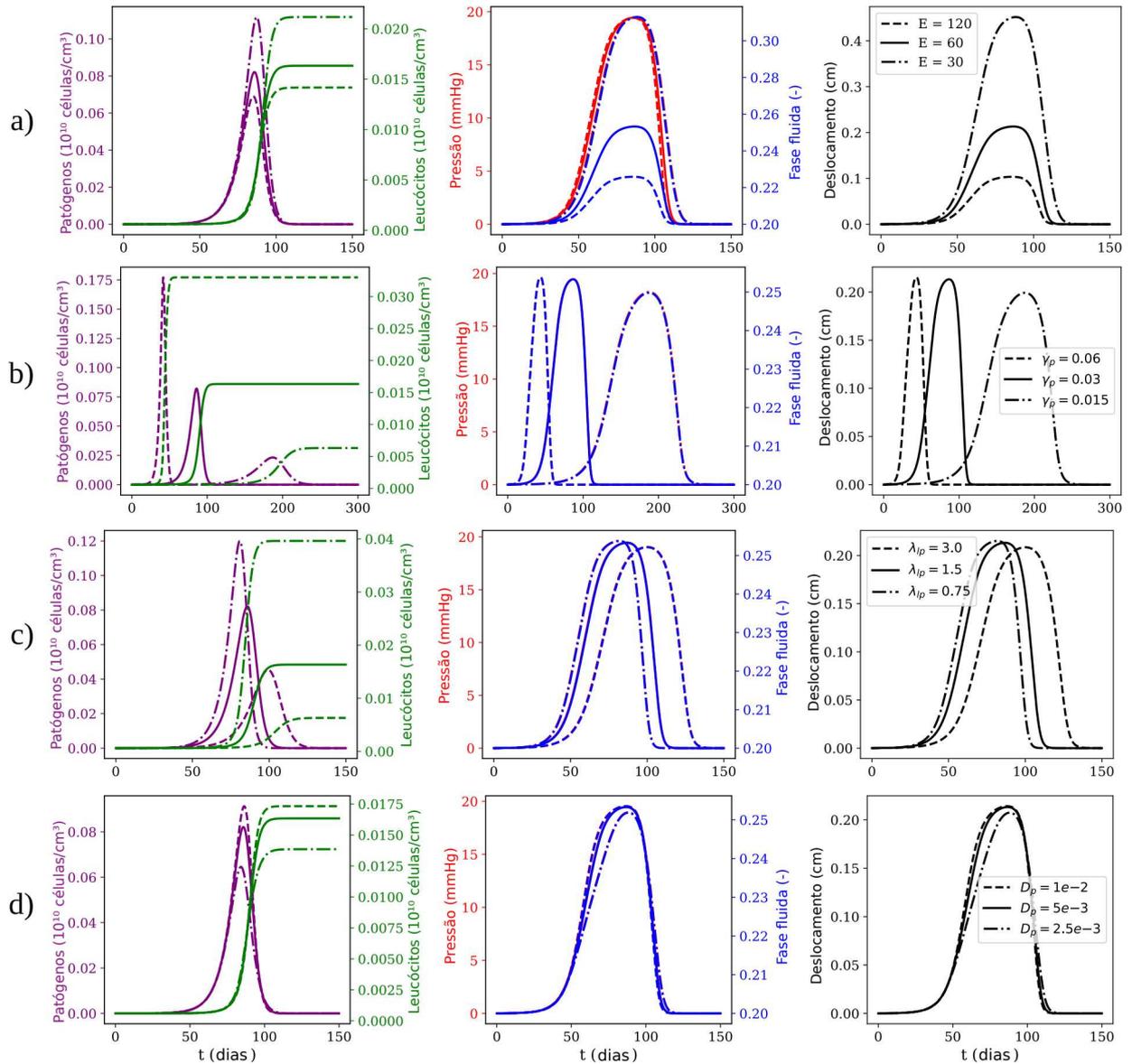


Figura 12 – Miocardite difusa: evolução das concentrações de patógenos e leucócitos, pressão, fase fluida e deslocamento ao longo de 150 dias de simulação para diferentes conjuntos de parâmetros. A primeira linha mostra os efeitos do módulo de Young  $E$  (calculado a partir dos parâmetros de Lamé para o modelo NH); a segunda linha mostra os efeitos da taxa de reprodução de patógenos  $\gamma_p$ ; a terceira linha mostra os efeitos da taxa de fagocitose  $\lambda_{lp}$ ; e a última linha mostra os efeitos do coeficiente de difusão de patógenos  $D_p$ . Para cada linha, três cenários para o parâmetro em estudo são considerados: um usando o valor de referência descrito na Tabela 2, outro utilizando seu valor dobrado e um terceiro usando seu valor reduzido pela metade.

A análise de sensibilidade apresentada nas Figuras 11 e 12 considerou os seguintes parâmetros: módulo de Young ( $E$ ), taxa de reprodução de patógenos ( $\gamma_p$ ), taxa de fagocitose ( $\lambda_{lp}$ ) e coeficiente de difusão de patógenos ( $D_p$ ). Estes parâmetros são cruciais para a compreensão das respostas biológicas do sistema. Por exemplo, mudanças em  $\gamma_p$  podem refletir diferenças na capacidade de proliferação de patógenos; variações em  $\lambda_{lp}$

podem indicar o quão eficientemente leucócitos combatem patógenos invasores; enquanto ajustes em  $E$  representam variações na rigidez do tecido.

Para analisar esses cenários, os patógenos foram assumidos como causadores do desencadeamento da resposta inflamatória, pois são responsáveis por todas as dinâmicas observadas no sistema. Portanto, o instante em que a concentração de patógenos atinge o pico foi escolhido como referência para coletar dados sobre as cinco variáveis de interesse: concentração de patógenos, concentração de leucócitos, campo de pressão, fase fluida e campo de deslocamento do tecido.

As colunas têm dois eixos verticais, representando duas variáveis de interesse distintas. Na primeira coluna, o eixo vertical esquerdo representa a concentração de patógenos e o eixo vertical direito representa a concentração de leucócitos. Na segunda coluna, o eixo vertical esquerdo representa a pressão no tecido e o eixo vertical direito representa a fase fluida. A última coluna representa apenas o deslocamento, e em todas as figuras, o eixo horizontal representa o tempo, em dias.

### 5.2.2 Dinâmicas do sistema imunológico e poroelásticas ao longo do tempo

A Figura 13 apresenta a dinâmica de patógenos, leucócitos, pressão, fase fluida e deslocamento durante a formação do edema em miocardites focal (esquerda) e difusa (direita). Cada coluna da figura mostra os valores dos cinco campos do modelo ao longo do domínio espacial em quatro instantes de tempo distintos. A escolha dos instantes de tempo considera as diferenças no ritmo de desenvolvimento da miocardite focal e difusa.

Para reproduzir o padrão de miocardite difusa, os valores de alguns parâmetros do modelo foram modificados em relação aos valores de referência apresentados na Tabela 2. As alterações afetam a taxa de difusão de patógenos ( $D_p$ ), a taxa de migração dos leucócitos dos vasos sanguíneos ( $\lambda_{pl}$ ) e a taxa de reprodução de patógenos ( $\gamma_p$ ). Os valores modificados usados nas simulações estão detalhados na Tabela 3.

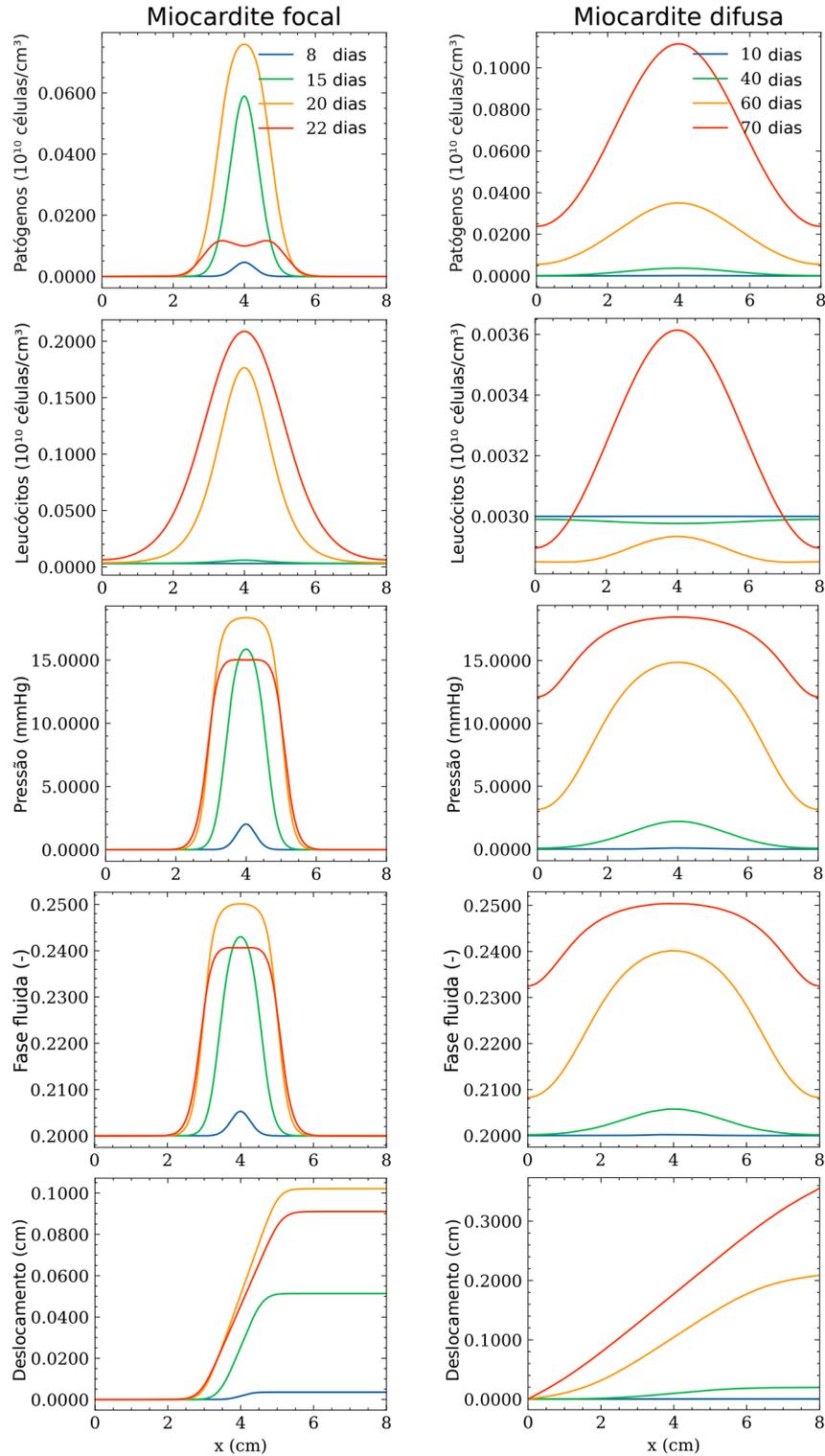


Figura 13 – Simulação da dinâmica da miocardite focal (à esquerda) e difusa (à direita) em um domínio unidimensional utilizando os valores dos parâmetros de referência, descritos na Tabela 2. A evolução da concentração de patógenos, concentração de leucócitos, pressão, deslocamento e fase fluida é ilustrada em diferentes instantes de tempo após o início da infecção.

### 5.2.3 Edema miocárdico no ventrículo esquerdo humano

Nesta seção, apresentamos os resultados simulados do edema miocárdico no VE humano, considerando dois cenários: miocardite focal e miocardite difusa. As simulações foram realizadas utilizando o modelo poroelástico acoplado à resposta imune, detalhado nas Equações (3.8) e (3.12), e uma geometria ventricular segmentada a partir de imagem de um paciente específico (WARRINER et al., 2018).

A Figura 14 ilustra os resultados de uma simulação de miocardite focal. Cada coluna representa uma variável de interesse: concentração de patógenos, concentração de leucócitos, deslocamento, pressão e fase fluida. Cada linha apresenta os valores dessas variáveis em diferentes instantes de tempo, demonstrando a evolução da resposta inflamatória e das alterações biomecânicas induzidas pela miocardite.

A Figura 15 reproduz um cenário de miocardite difusa, ou seja, em que o edema se espalha por todo o VE. A organização das colunas e linhas é semelhante à Figura 14, permitindo a comparação direta das dinâmicas nas duas situações. Observa-se que a miocardite difusa apresenta um aumento mais generalizado do edema, afetando o funcionamento global do coração.

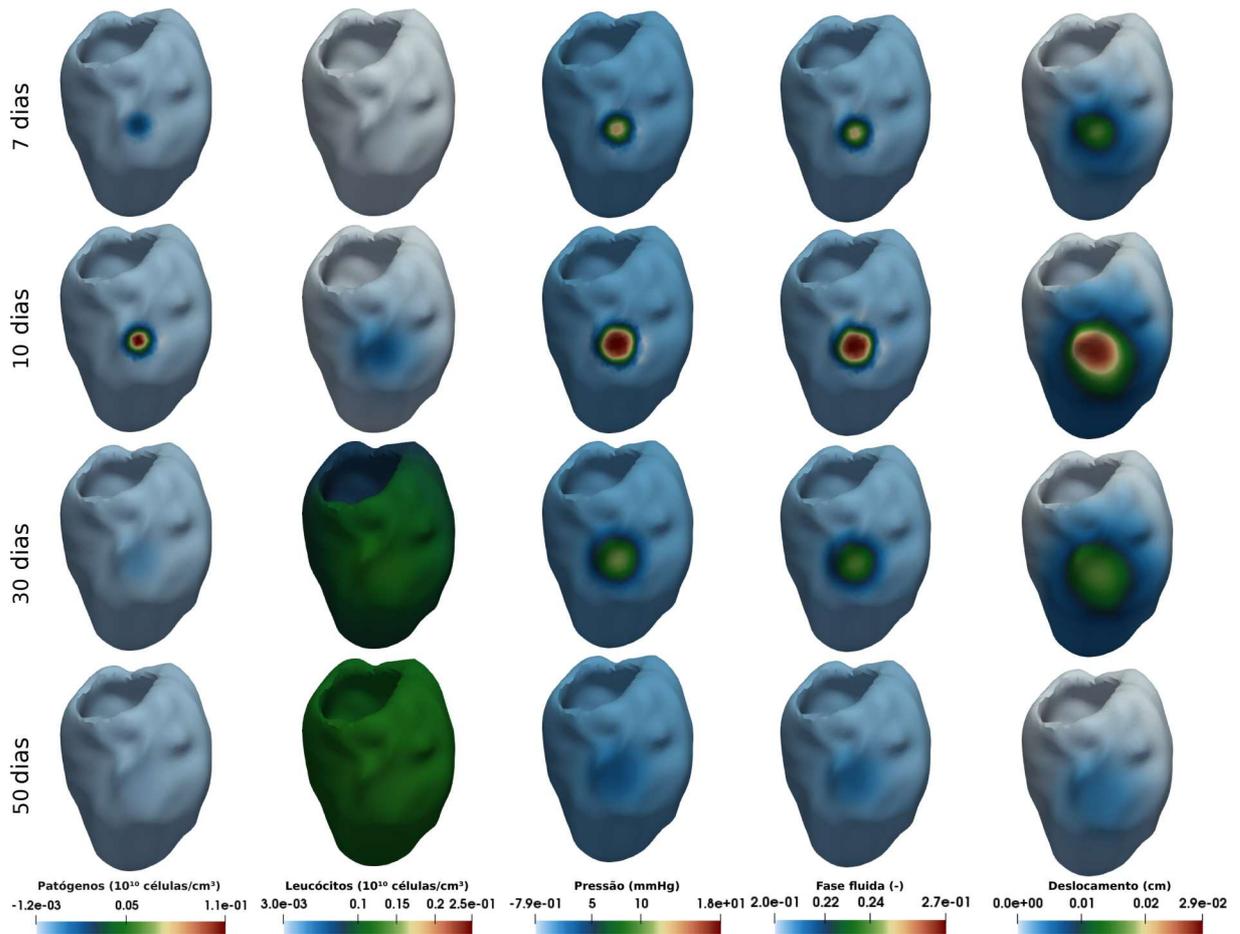


Figura 14 – Simulação da miocardite focal em geometria tridimensional. A figura apresenta os resultados da simulação da miocardite focal em um modelo tridimensional do coração de um paciente específico, utilizando os valores dos parâmetros de referência descritos nas Tabelas 2 e 3 (coluna “Focal 3D”). As linhas representam instantâneos da solução em diferentes instantes de tempo (7, 10, 30 e 50 dias) para cada variável (apresentadas nas colunas como concentração de patógenos, concentração de leucócitos, pressão, fase fluída e deslocamento, respectivamente).

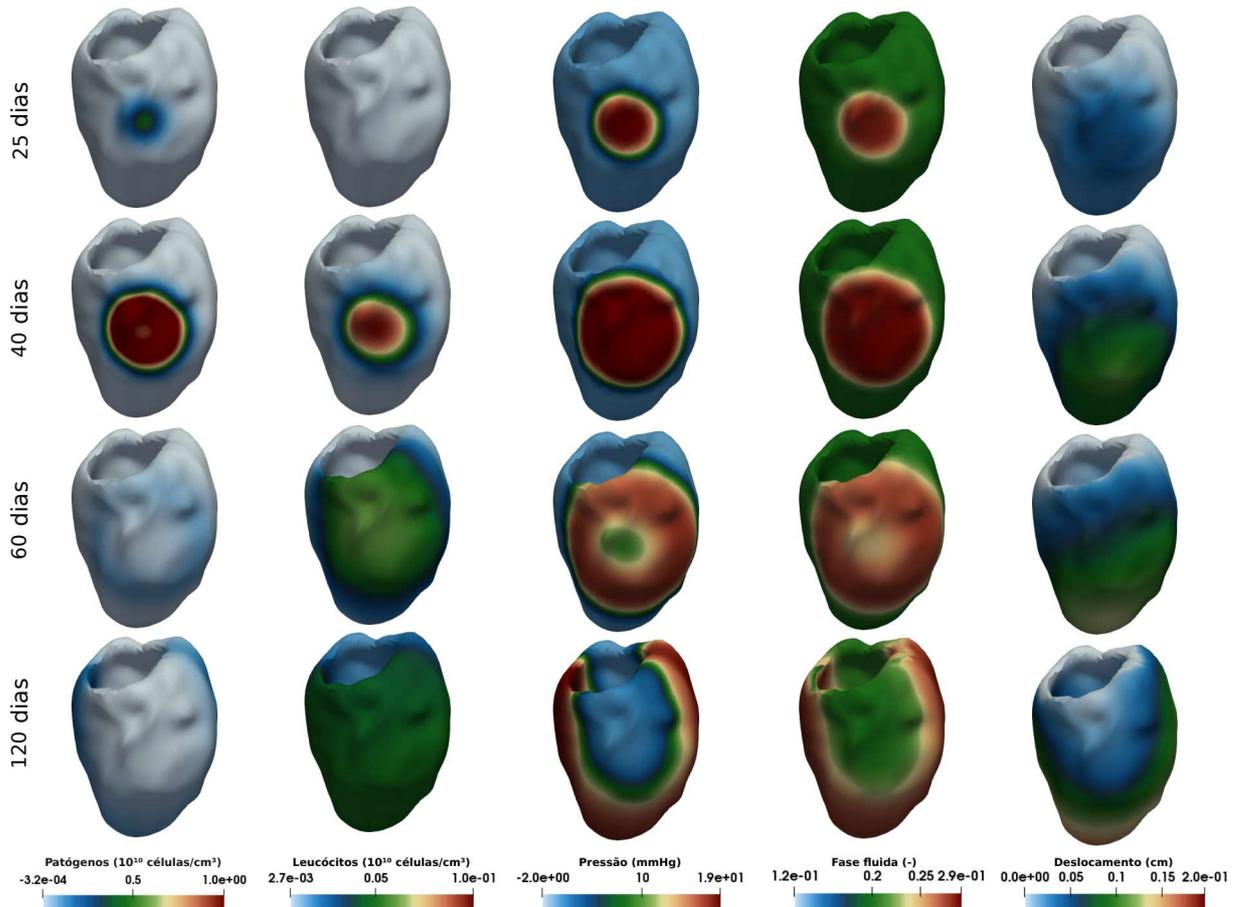


Figura 15 – Simulação da Miocardite Difusa em Geometria Tridimensional. A figura apresenta os resultados da simulação da miocardite difusa em um modelo tridimensional do coração de um paciente específico, utilizando os valores dos parâmetros de referência descritos nas Tabelas 2 e 3 (coluna “Difusa 3D”). As linhas representam valores da solução em diferentes instantes de tempo (25, 40, 60 e 120 dias) para cada variável (apresentadas nas colunas como concentração de patógenos, concentração de leucócitos, pressão, fase fluída e deslocamento, respectivamente).

### 5.3 Discussões

A Tabela 3 apresenta os parâmetros ajustados para obtenção de miocardite focal ou difusa durante as simulações 1D e 3D. O objetivo desta seção é discutir os resultados obtidos e as implicações dos diferentes cenários simulados. Consideramos uma miocardite focal quando uma pequena porção do tecido apresenta edema, e uma difusa quando o edema não está limitado a uma única parte do tecido, espalhando-se por todo o domínio. No caso 1D, o coeficiente de difusão de patógenos ( $D_p$ ), a taxa de migração dos leucócitos ( $\lambda_{pl}$ ) e taxa de reprodução de patógenos ( $\gamma_p$ ) foram alterados em relação ao edema focal para obter um edema difuso. No caso 3D, as alterações foram no coeficiente de difusão de leucócitos ( $D_l$ ), no coeficiente de difusão de patógenos ( $D_p$ ), na taxa de migração dos leucócitos dos vasos sanguíneos ( $\lambda_{pl}$ ) e na taxa de reprodução de patógenos ( $\gamma_p$ ). Todos os

parâmetros selecionados para serem alterados nos casos 1D e 3D foram escolhidos com base em observações empíricas obtidas durante a análise de sensibilidade. Uma busca exaustiva não foi realizada, mas poderia encontrar sistematicamente todas as combinações de parâmetros que poderiam resultar em uma miocardite difusa.

Vale ressaltar que no caso de miocardite focal 1D, a taxa de migração de leucócitos ( $\lambda_{pl}$ ) é maior do que no caso de miocardite difusa. Essa diferença pode estar relacionada ao endotélio, que atua como uma barreira física entre a corrente sanguínea e o tecido. A migração de leucócitos da corrente sanguínea para o tecido é o primeiro passo para combater a presença de um patógeno. Falhas no mecanismo de migração podem impactar negativamente a resposta inflamatória e, por esse motivo, já foram reconhecidas como alvo para muitas doenças (LEY; REUTERSHAN, 2006). Além disso, para reproduzir a miocardite focal 1D, foi necessário alterar também o valor da taxa de reprodução de patógenos ( $\gamma_p$ ), ajustando-a para ser mais rápida do que no caso de miocardite difusa. Essa configuração sugere um patógeno com capacidade de reprodução mais acelerada devido às suas características biológicas ou a condições favoráveis (facilidade para invadir células, abundância de nutrientes, temperatura ideal, por exemplo). Um comportamento semelhante foi observado nas simulações do caso 3D.

### 5.3.1 Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo

A primeira linha das Figuras 11 e 12 apresenta os resultados numéricos para variações do módulo de Young ( $E$ ), ou seja, a rigidez do tecido. Um valor mais alto indica um tecido mais rígido, isto é, um tecido com menor capacidade de deformação e acumulação de fluido. Como se pode observar, um valor mais alto para  $E$  resulta em pequenas alterações na fase fluida e no deslocamento. Esse fenômeno é observado nos resultados de ambas as figuras, embora seja mais evidente na miocardite difusa, onde os resultados obtidos com  $E = 30$  e  $E = 60$  levam a comportamentos distintos na fase fluida e no deslocamento. No caso da miocardite focal, o uso de  $E = 30$  ou  $E = 60$  produz resultados semelhantes tanto para a fase fluida como para o deslocamento. A pressão atinge aproximadamente o mesmo valor máximo para todos os valores de  $E$  em ambas as figuras. Porém, na miocardite difusa (Figura 12), valores baixos de  $E$  parecem impactar a fase fluida e o deslocamento no tecido por mais dias do que valores altos.

Na miocardite focal, o valor de pico do patógeno não foi afetado pelas mudanças em  $E$ , mas o pico de concentração de leucócitos foi afetado. Isso ocorre porque um aumento na pressão dificulta a entrada de leucócitos no tecido. No caso da miocardite difusa, tanto o valor de pico do patógeno quanto o pico de concentração de leucócitos foram afetados.

A segunda linha das Figuras 11 e 12 apresenta os impactos da variação da taxa de reprodução do patógeno ( $\gamma_p$ ) na dinâmica da simulação. Um aumento em  $\gamma_p$  pode ser interpretado como um patógeno capaz de se reproduzir mais rapidamente. De fato, como

mostra a primeira coluna de ambas as figuras, o pico da infecção foi maior e mais rápido para valores maiores de  $\gamma_p$ . Novamente, uma maior concentração de patógenos se traduz em maior concentração de leucócitos, pois mais patógenos no tecido levam a mais leucócitos migrando para ele. Este aumento mais rápido na concentração de leucócitos contém a infecção rapidamente, impedindo que os patógenos permaneçam no tecido tempo suficiente para se espalhar. A concentração de patógenos também impacta diretamente a pressão, a fase fluida e o deslocamento, especialmente no cenário de miocardite focal: quanto maior sua concentração, maior o impacto nesses três campos. No caso da miocardite difusa,  $\gamma_p$  afeta significativamente a duração dos efeitos sobre pressão, fase fluida e deslocamento.

Na terceira linha das Figuras 11 e 12, pode-se observar como a dinâmica é afetada por mudanças na taxa de fagocitose ( $\lambda_{lp}$ ). Um valor baixo de  $\lambda_{lp}$  pode estar relacionado a um sistema imunológico ineficaz, por exemplo, devido à imunodeficiência. O cenário de miocardite difusa é o único afetado: claramente, a concentração de patógenos atinge um pico maior de infecção para valores menores de  $\lambda_{lp}$ . A menor capacidade de fagocitose pelos leucócitos leva a um aumento na concentração de patógenos, que por sua vez induz um aumento na permeabilidade capilar e permite a entrada de mais fluido no tecido. Este aumento na fase fluida é responsável pelo leve aumento na pressão. Ambos os eventos são responsáveis pela deformação sofrida pelo tecido, sendo ligeiramente maior para valores mais baixos de  $\lambda_{lp}$ . No caso da miocardite focal, a única população afetada são os próprios leucócitos.

Finalmente, a última linha das Figuras 11 e 12 mostra o impacto da taxa de difusão do patógeno ( $D_p$ ) nos resultados numéricos. O panorama em ambas as figuras é quase o mesmo: se o patógeno pode difundir mais rapidamente, ele alcança uma concentração mais alta do que se difundir lentamente. Como consequência, a concentração de leucócitos é maior quando a concentração de patógenos é maior. A fase fluida, a pressão e o deslocamento no tecido são afetados como de costume.

### 5.3.2 Dinâmicas do sistema imunológico e poroelásticas ao longo do tempo

A coluna da esquerda da Figura 13 mostra a dinâmica da miocardite focal, na qual se pode observar seu comportamento através da evolução da concentração de patógenos, pressão e distribuição espacial da fase fluida. Após os patógenos entrarem no tecido e se replicarem, os leucócitos começam a se acumular, levando a um aumento na fase fluida e na pressão (definimos  $p = 0$  para representar a pressão normal do tecido), impactando o deslocamento do tecido. Essa dinâmica continua, e após 20 dias, a concentração de patógenos atinge seu pico. Os patógenos não se espalham por todo o domínio devido à sua interação com a crescente concentração de leucócitos. Em virtude disso, permanecem confinados a uma pequena região no centro do domínio. É importante notar que picos de outras variáveis podem ocorrer após 20 dias, uma vez que focamos em apresentar

a dinâmica no pico de concentração dos patógenos. No dia 22, pode-se observar que a disseminação dos patógenos é controlada pelos leucócitos, que começam a reduzir a concentração de patógenos, refletindo através dos acoplamentos do modelo nos campos de pressão e fase fluida.

Por outro lado, a coluna da direita da Figura 13 mostra a formação de miocardite difusa. Novamente, a presença de patógenos no tecido inicia a mesma cascata de eventos. No entanto, devido a diferentes valores de parâmetros, os patógenos se espalham por todo o domínio, alcançando ambas as bordas. Esse processo ocorre mais lentamente, levando mais de 60 dias para ser concluído. No dia 70, a concentração de patógenos atinge seu pico. Como os patógenos estão distribuídos por todo o domínio, o aumento na fase fluida e na pressão supera o observado no caso de miocardite focal.

### 5.3.3 Edema miocárdico no ventrículo esquerdo humano

A literatura relata que a miocardite viral em camundongos é geralmente eliminada dentro de duas semanas após a infecção (CAFORIO et al., 2013). Resultados numéricos, do ponto de vista qualitativo, puderam reproduzir esse comportamento, como mostram as Figuras 14 e 15.

A primeira coluna da Figura 14, que representa a miocardite focal, mostra que o patógeno foi quase eliminado em menos de 30 dias, embora seu efeito no coração persista por mais dias. No caso da concentração de leucócitos, a população permanece constante porque não incluímos, por questões de simplificação, um termo de decaimento natural para esta população ( $c_l$ ). Em se tratando da miocardite difusa, é possível observar que uma onda de patógenos, após 120 dias, continua atravessando o VE, recrutando leucócitos para o tecido e impactando a fase fluida, a pressão e o deslocamento.

### 5.3.4 Síntese dos resultados

Em resumo, nossas simulações destacam que as propriedades mecânicas do tecido, a eficácia da resposta imune e as características do patógeno ditam a dinâmica da miocardite e a formação de edema. Em particular, observamos que valores pequenos da rigidez do tecido,  $E$ , e das razões  $\lambda_{lp}/\gamma_p$  (fagocitose/reprodução do patógeno) e  $D_l/D_p$  (mobilidade dos leucócitos/mobilidade do patógeno) facilitam a propagação tanto do patógeno quanto do edema no coração.

Embora os mecanismos por trás da formação do edema difuso sejam os mesmos em geometrias 1D e em malhas segmentadas, a formação de padrões foi bastante distinta. Em 1D, o patógeno poderia aumentar continuamente com o tempo em todo o domínio. Em contraste, a formação de edema difuso no VE seguiu a propagação de uma onda 3D de patógenos que se inicia em uma pequena região infectada (a condição inicial) e viaja por todo o tecido cardíaco até colidir consigo mesma e desaparecer. A presença

de patógenos induz a entrada local de leucócitos e fluido no espaço intersticial do tecido. Conforme a onda de patógenos varre todo o coração, observamos a formação de edema difuso. Esse padrão sugere a existência de uma onda não linear de patógenos, como tipicamente observado em mecanismos complexos de reação-difusão.

A propagação da frente de patógenos provavelmente depende da difusão e replicação dos mesmos. Por outro lado, a cauda da onda provavelmente depende da difusão e da eficiência dos leucócitos. No entanto, a análise de sensibilidade revelou que outras características do tecido também podem impactar a formação de edema difuso, como a sua rigidez. Embora tenhamos conseguido identificar a existência dessa onda não linear na formação de edema difuso usando o novo modelo proposto, sua caracterização adequada merece análise mais aprofundada em estudos futuros.

#### 5.4 Conclusões Parciais

Este capítulo apresentou uma abordagem poroelástica para modelar o edema miocárdico como consequência de uma miocardite aguda. O modelo capturou as características fenomenológicas que ocorrem durante a interação entre patógenos e o sistema imunológico, considerando um meio poroelástico saturado que admite grandes deformações. O modelo consiste em um conjunto de equações acopladas descritas em termos de deslocamento, pressão do fluido, fase fluida e concentrações de leucócitos e patógenos. O MEF foi utilizado para sua solução numérica. O modelo foi utilizado com sucesso para estudar o sistema imunológico, a dinâmica poroelástica ao longo do tempo e a formação de edema miocárdico em uma geometria que representa o VE humano obtido a partir de imagens específicas de paciente.

Miocardites focal e difusa foram geradas em domínios geométricos simplificados e complexos, como um modelo de um paciente específico. A análise de sensibilidade sugere que tanto as propriedades mecânicas do tecido, a eficácia da resposta imune e as características do patógeno ditam a dinâmica da miocardite e formação de edema. Em particular, observamos que valores baixos da rigidez do tecido e das razões (fagocitose/reprodução de patógenos) e (mobilidade dos leucócitos/mobilidade dos patógenos) facilitam a propagação do patógeno e do edema no coração. Nos resultados obtidos com uma malha que representa o VE, identificamos que a propagação de uma onda não linear de patógenos estava por trás da formação do edema difuso.

Em conjunto, os resultados sugerem que o novo modelo proposto que acopla a poroelasticidade do tecido com a resposta imune é uma ferramenta poderosa para estudar a miocardite e a formação de edema. De particular interesse é o suporte para investigações mecânicas das diversas dinâmicas observadas nas miocardites focal e difusa.

Todos os resultados apresentados ao longo deste capítulo foram publicados na literatura (LOURENÇO et al., 2022).

## 6 Experimentos Computacionais com Tecido Cardíaco Anisotrópico

Nos capítulos anteriores, todos os estudos consideraram o tecido cardíaco modelado pelo comportamento NH. Essa simplificação foi necessária para o desenvolvimento inicial do modelo, mas apresenta certas limitações. O modelo NH assume isotropia, o que implica que a resposta mecânica do material é uniforme em todas as direções. No entanto, o tecido cardíaco é caracterizado por um comportamento anisotrópico, principalmente devido à presença de fibras musculares, o que resulta em propriedades mecânicas que variam significativamente conforme a direção. Essa anisotropia influencia diretamente a distribuição de tensões e deformações durante a contração muscular e em resposta a eventos patológicos, como a miocardite. Portanto, ao desconsiderar a anisotropia, o modelo NH não é adequado para representar com precisão o comportamento do tecido cardíaco. Para contornar essa limitação, o modelo constitutivo de HO (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009) foi adotado nos estudos apresentados neste capítulo.

O objetivo deste capítulo é avaliar o impacto da anisotropia na resposta do tecido cardíaco à inflamação causada pela miocardite. Para isso, o modelo HO será empregado para simular a dinâmica da miocardite sob diferentes configurações, variando os parâmetros que definem a anisotropia do tecido. Os resultados dessas simulações serão comparados com aqueles obtidos anteriormente, utilizando o modelo NH, visando avaliar a relevância da anisotropia na simulação da miocardite.

### 6.1 Modelo de Holzapfel-Ogden

O modelo de HO é um modelo constitutivo hiperelástico que descreve o comportamento anisotrópico do tecido cardíaco. Ele baseia-se em uma função densidade de energia de deformação que depende dos invariantes usuais do tensor de Green-Lagrange (HOLZAPFEL; OGDEN, 2009), bem como de invariantes adicionais nas direções das fibras do tecido cardíaco. Esse modelo permite a definição de parâmetros específicos para caracterizar as propriedades mecânicas do tecido em diferentes direções, proporcionando uma simulação mais realista da miocardite e da formação de edema.

A Figura 16 apresenta dados experimentais da relação tensão-deformação em tecidos cardíacos, representados por pontos, destacando o comportamento altamente não-linear dessa relação e a resposta anisotrópica em diferentes direções ( $E_{ff}$  e  $E_{ss}$  indicam as deformações nas direções da fibra e da folha, respectivamente). A Figura também exibe o ajuste do modelo HO aos dados experimentais (linha sólida).

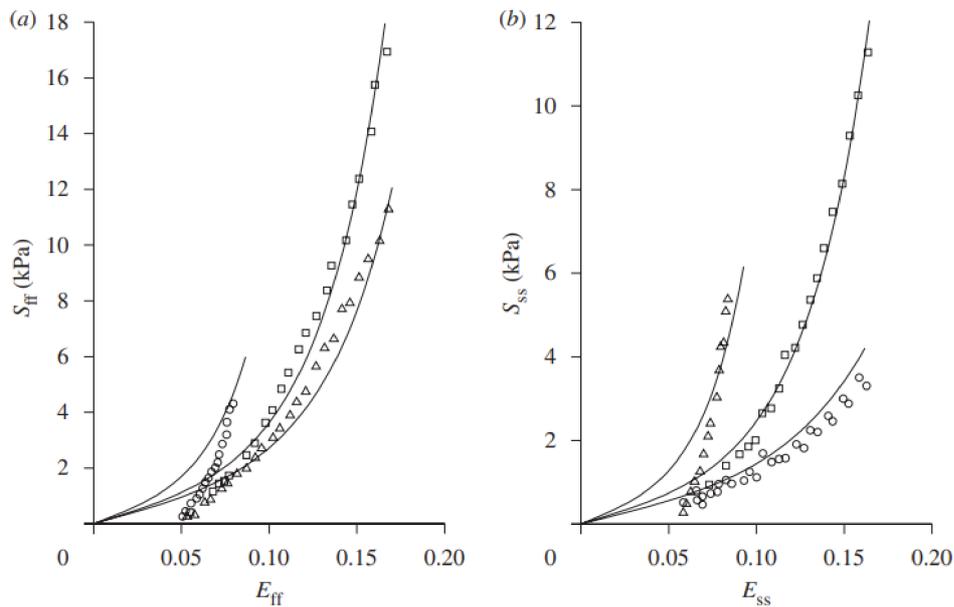


Figura 16 – Dados experimentais da relação tensão-deformação do tecido cardíaco (pontos) e ajuste do modelo HO (linha). Figura adaptada de Holzapfel e Ogden (2009).

## 6.2 Experimentos numéricos

Os resultados computacionais apresentados neste capítulo foram obtidos utilizando os mesmos procedimentos descritos nos Capítulos 4 e 5. Resumidamente, os experimentos numéricos foram realizados por meio de uma implementação baseada na biblioteca de MEF de código aberto `FEniCS` (ALNÆS et al., 2015). As soluções numéricas foram calculadas com um passo de tempo de  $\Delta t = 1 \times 10^{-1}$  dia, empregando uma tolerância fixa de  $10^{-6}$  para os resíduos (absolutos e relativos) como critério de convergência no método de Newton, enquanto o solver MUMPS foi utilizado para a resolução dos sistemas de equações lineares.

## 6.3 Resultados

Para avaliar o impacto da anisotropia do tecido cardíaco na resposta imune, foram realizados quatro experimentos:

1. Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo, para identificar aqueles que mais influenciam a formação da miocardite;
2. Comparação do comportamento da miocardite e da formação do edema, buscando observar qualitativamente as curvas das variáveis de interesse do modelo ao longo da progressão da doença;
3. Simulação de miocardite em uma malha tridimensional segmentada representando o VE com fibras musculares, para avaliar a robustez do modelo em uma geometria complexa; e

4. Análise do efeito do batimento cardíaco na difusão de patógenos, modelado por um carregamento senoidal na direção das fibras, utilizando uma malha tridimensional.

Os valores dos parâmetros de referência do modelo acoplado utilizados para obtenção dos resultados discutidos neste capítulo estão apresentados nas Tabelas 4 e 5 apresentadas a seguir.

Tabela 4 – Valores dos parâmetros de referência utilizados nos experimentos deste capítulo.

Parâmetro	Descrição	Valor (Unidade)
$z_s$	Coeficiente volumétrico	100 (–)
$\rho_f$	Densidade da fase fluida	$1 \times 10^{-3}$ ( $kg/cm^3$ )
$\alpha$	Módulo de Biot	0,5
$D_p$	Coeficiente de difusão dos patógenos	Ver Tabela 5
$D_l$	Coeficiente de difusão dos leucócitos	Ver Tabela 5
$\chi$	Quimiotaxia	$1 \times 10^{-2}$ ( $cm^2/dia$ ( $célula/cm^3$ ))
$\gamma_p$	Taxa de reprodução dos patógenos	Ver Tabela 5
$\lambda_{lp}$	Taxa de fagocitose	1,5 ( $1/dia$ ( $célula/cm^3$ ))
$\lambda_{pl}$	Taxa de migração dos leucócitos	Ver Tabela 5
$\pi_i$	Pressão oncótica intersticial	10 ( $mmHg$ )
$\pi_c$	Pressão oncótica capilar	20 ( $mmHg$ )
$\sigma_0$	Coeficiente de reflexão osmótica	$9,1 \times 10^{-1}$
$L_{bp}$	Influência do patógeno na permeabilidade	$1 \times 10^4$ ( $1/(célula/cm^3)$ )
$P_c$	Pressão capilar	20 ( $mmHg$ )
$L_{p0}$	Permeabilidade hidráulica	$3,6 \times 10^{-8}$ ( $cm/dia$ $mmHg$ )
$q_0$	Fluxo linfático normal	$6,82 \times 10^{-8}$ ( $1/dia$ )
$k_m$	Meia-vida do fluxo linfático	6,5 ( $mmHg$ )
$n$	Coeficiente de Hill	1
$V_{max}$	Fluxo linfático máximo	200
$\kappa_0$	Permeabilidade	$2,5 \times 10^{-7}$ ( $cm^2/dia$ $mmHg$ )
$\mu_f$	Viscosidade dinâmica	1 ( $cm^2/dia$ )
$(S/V)$	Área do vaso por unidade de volume	174 ( $1/cm$ )
$\phi_0$	fase fluida inicial	$2 \times 10^{-1}$

Tabela 5 – Valores dos parâmetros usados para representar a miocardite focal e difusa nas simulações 1D e 3D.

Parâmetro	Unidade	Valor			
		Focal 1D	Difusa 1D	Focal 3D	Difusa 3D
$D_p$	$cm^2/dia$	$1 \times 10^{-3}$	$5 \times 10^{-3}$	$5 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-3}$
$D_l$	$cm^2/dia$	$5 \times 10^{-2}$	$5 \times 10^{-2}$	$5 \times 10^{-1}$	$3 \times 10^{-2}$
$\lambda_{pl}$	$1/dia$ ( $célula/cm^3$ )	$2,1 \times 10^0$	$1 \times 10^{-1}$	$1,2 \times 10^{-1}$	$5 \times 10^{-2}$
$\gamma_p$	$1/dia$	$9 \times 10^{-2}$	$3 \times 10^{-2}$	$9 \times 10^0$	$6 \times 10^{-2}$

A descrição dos experimentos numéricos e a apresentação de seus resultados são realizadas nas quatro subseções seguintes. Nessas subseções, são fornecidos o contexto no qual os experimentos foram conduzidos e os resultados obtidos, sem incluir, neste momento, uma discussão sobre eles. Na próxima seção, é apresentada uma discussão detalhada para cada experimento, com uma análise comparativa em relação aos experimentos análogos discutidos nos capítulos anteriores.

### 6.3.1 Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo

Para examinar o impacto dos parâmetros do sistema de Equações (3.8) e (3.12) na dinâmica da miocardite utilizando o modelo HO, foi realizada uma análise de sensibilidade seguindo o mesmo método aplicado nos Capítulos 4 e 5. Esta análise considerou a variação de um parâmetro por vez, explorando três cenários distintos: um com o valor de referência do parâmetro, como definido na Tabela 4; outro cenário com o dobro desse valor de referência; e um terceiro cenário com metade do valor de referência. A análise foi conduzida tanto para a miocardite focal quanto para a miocardite difusa. A miocardite difusa foi modelada a partir de modificações em certos parâmetros da miocardite focal, com os valores alterados apresentados na Tabela 5. As figuras numeradas de 17 a 26 ilustram os resultados da dinâmica dos cinco campos do modelo em resposta às variações de cada parâmetro de interesse.

Essa análise de sensibilidade considerou todos os parâmetros do sistema imune discutidos no Capítulo 5: a taxa de reprodução de patógenos  $\lambda_p$  (Figuras 20 e 25), a taxa de fagocitose  $\lambda_{lp}$  (Figuras 19 e 24) e o coeficiente de difusão de patógenos  $D_p$  (Figuras 18 e 23). Além desses, foram incluídos na análise a taxa de migração de leucócitos dos vasos sanguíneos para o tecido ( $\lambda_{pl}$ ) (Figuras 21 e 26) e o coeficiente de Biot-Willis ( $\alpha$ ) (Figuras 17 e 22). Todos esses parâmetros são fundamentais para compreender a patogênese da miocardite. Por exemplo, cenários que representam um sistema imunológico eficiente no combate à doença podem ser simulados aumentando o valor de  $\lambda_{pl}$ . Da mesma forma, tecidos biológicos que exibem uma maior resposta à pressão do fluido podem

ser modelados com um aumento no valor de  $\alpha$ , que é associado à compressibilidade de materiais poroelásticos.

Cada análise apresenta os resultados para as variáveis do modelo. Os gráficos de pressão mostram a evolução temporal do valor máximo da pressão registrado ao longo do domínio a cada instante de tempo, o que foi escolhido como representativo do campo de pressão para facilitar a visualização das variações de pressão ao longo do tempo. Os gráficos de deslocamento, por sua vez, apresentam os valores de deslocamento na direção  $y$  medidos no ponto central do domínio, onde a concentração inicial de patógenos foi definida, sendo essa direção escolhida devido às maiores variações observadas. Os gráficos de fase fluida foram gerados pela integração da fase fluida em todo o domínio ao longo do tempo. Finalmente, os gráficos das concentrações de patógenos e leucócitos foram obtidos através da integração das respectivas concentrações por todo o domínio e multiplicados pela fase fluida, considerando que os patógenos estão presentes exclusivamente na fase líquida.

## Módulo de Biot-Willis

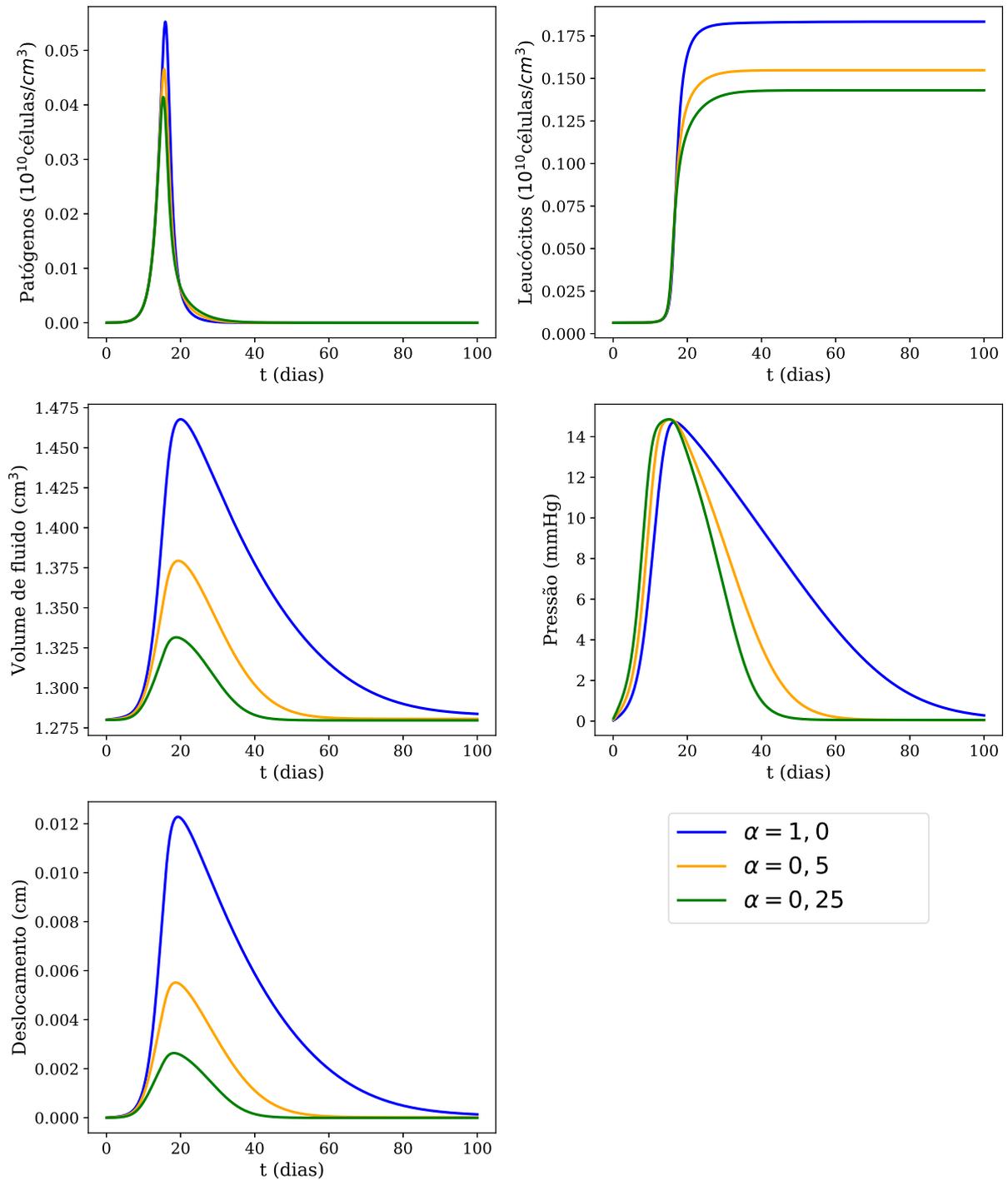


Figura 17 – Miocardite focal: efeito do coeficiente de Biot-Willis ( $\alpha$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\alpha = 1$ ,  $\alpha = 0,5$  e  $\alpha = 0,25$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

### Coeficiente de Difusão de Patógenos

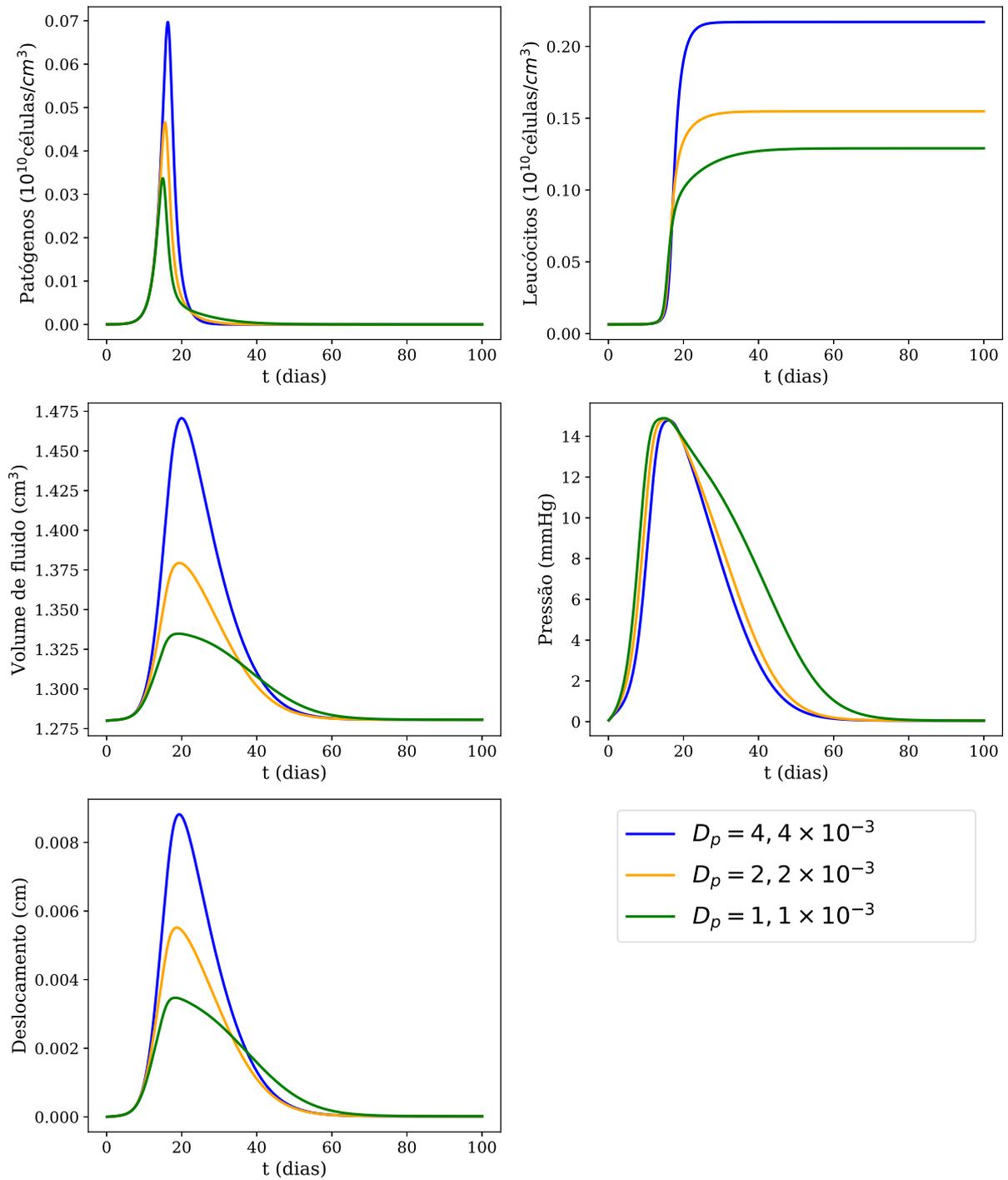


Figura 18 – Miocardite focal: efeito do coeficiente de difusão de patógeno ( $D_p$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $D_p = 4,4 \times 10^{-3}$ ,  $D_p = 2,2 \times 10^{-3}$  e  $D_p = 1,1 \times 10^{-3}$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

## Taxa de Fagocitose

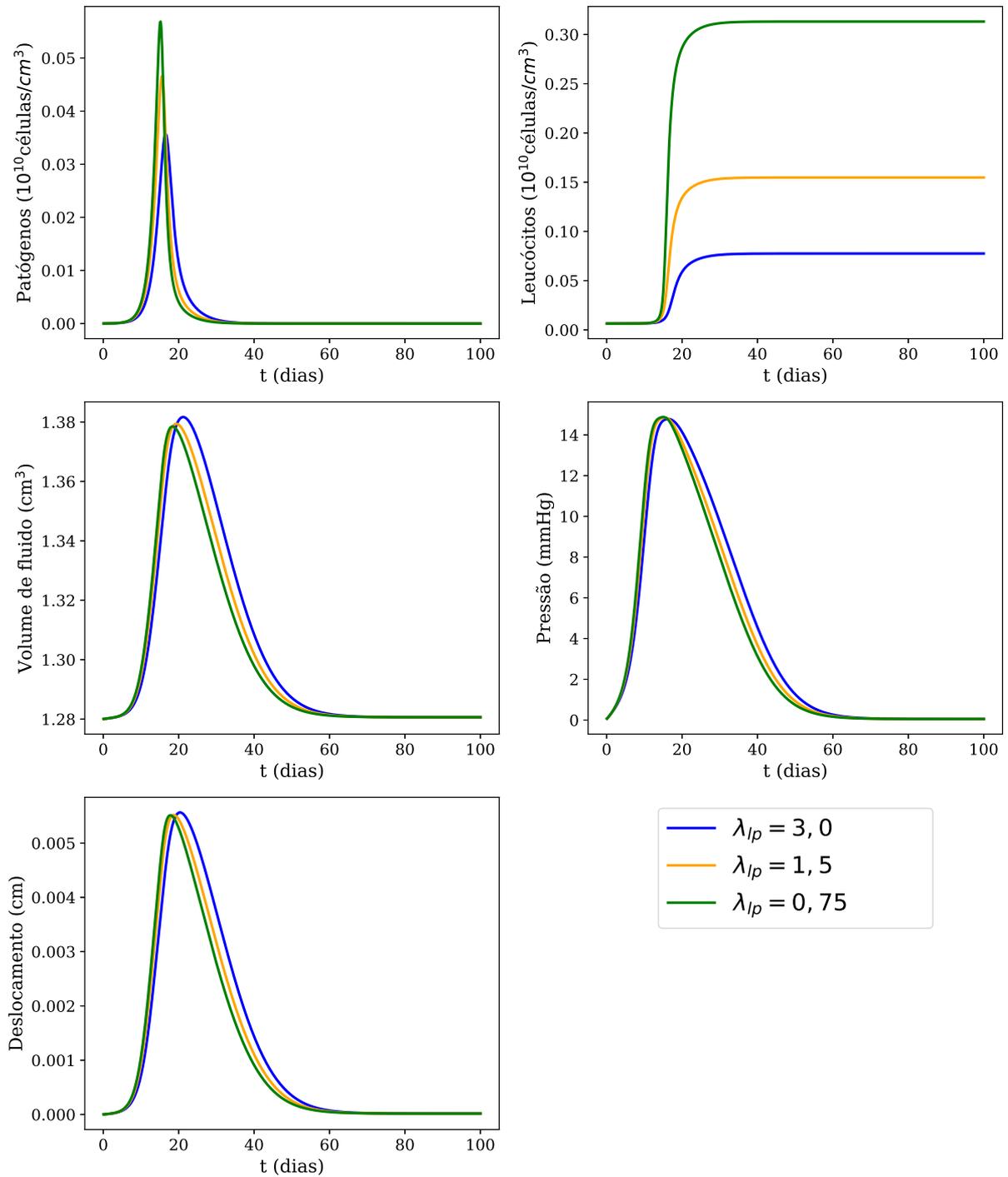


Figura 19 – Miocardite focal: efeito da taxa de fagocitose ( $\lambda_{lp}$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\lambda_{lp} = 3,0$ ,  $\lambda_{lp} = 1,5$  e  $\lambda_{lp} = 0,75$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

## Taxa de Reprodução de Patógenos

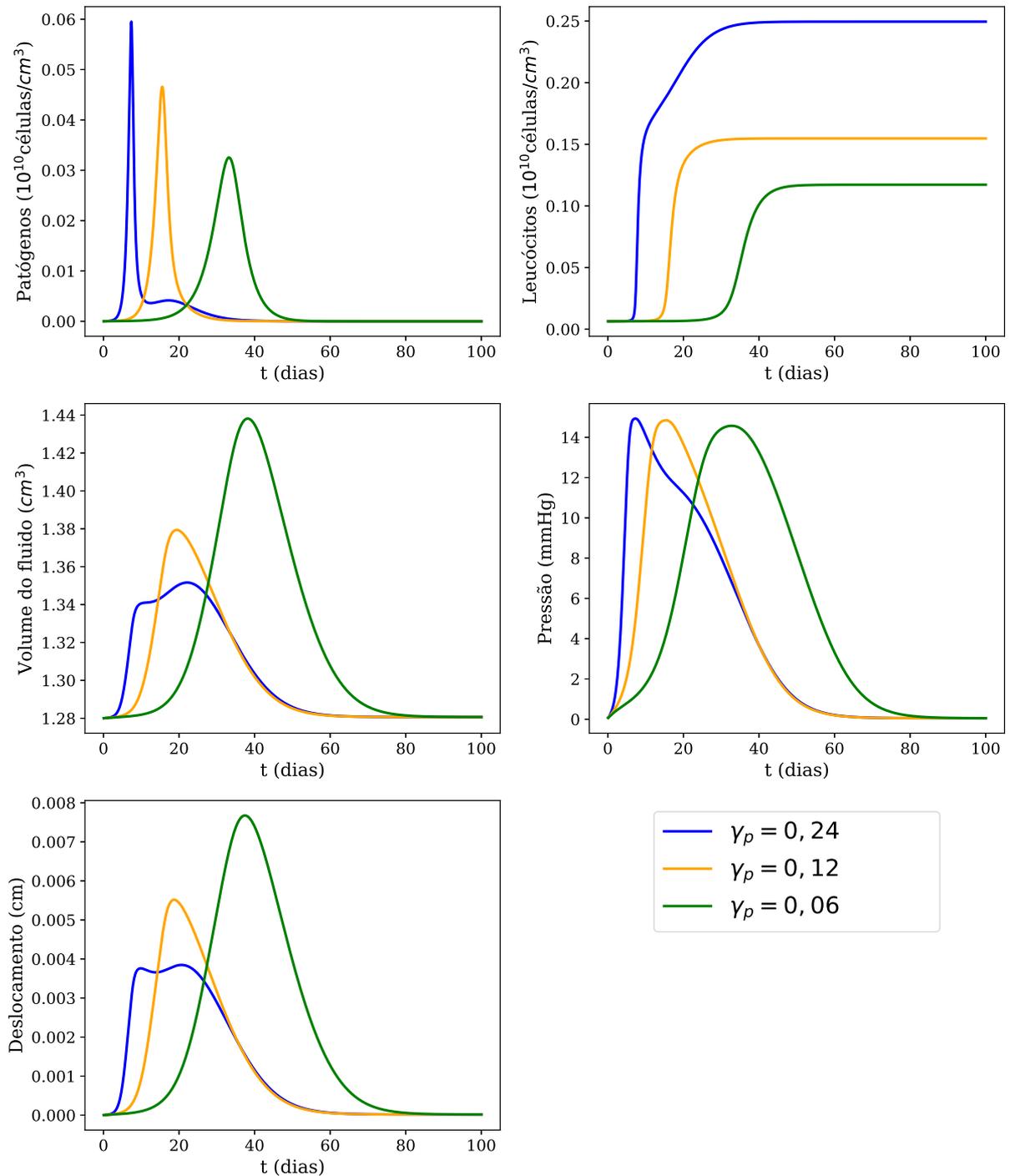


Figura 20 – Miocardite focal: efeito da taxa de reprodução de patógeno ( $\gamma_p$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\gamma_p = 0,24$ ,  $\gamma_p = 0,12$  e  $\gamma_p = 0,06$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

## Taxa de Migração de Leucócitos

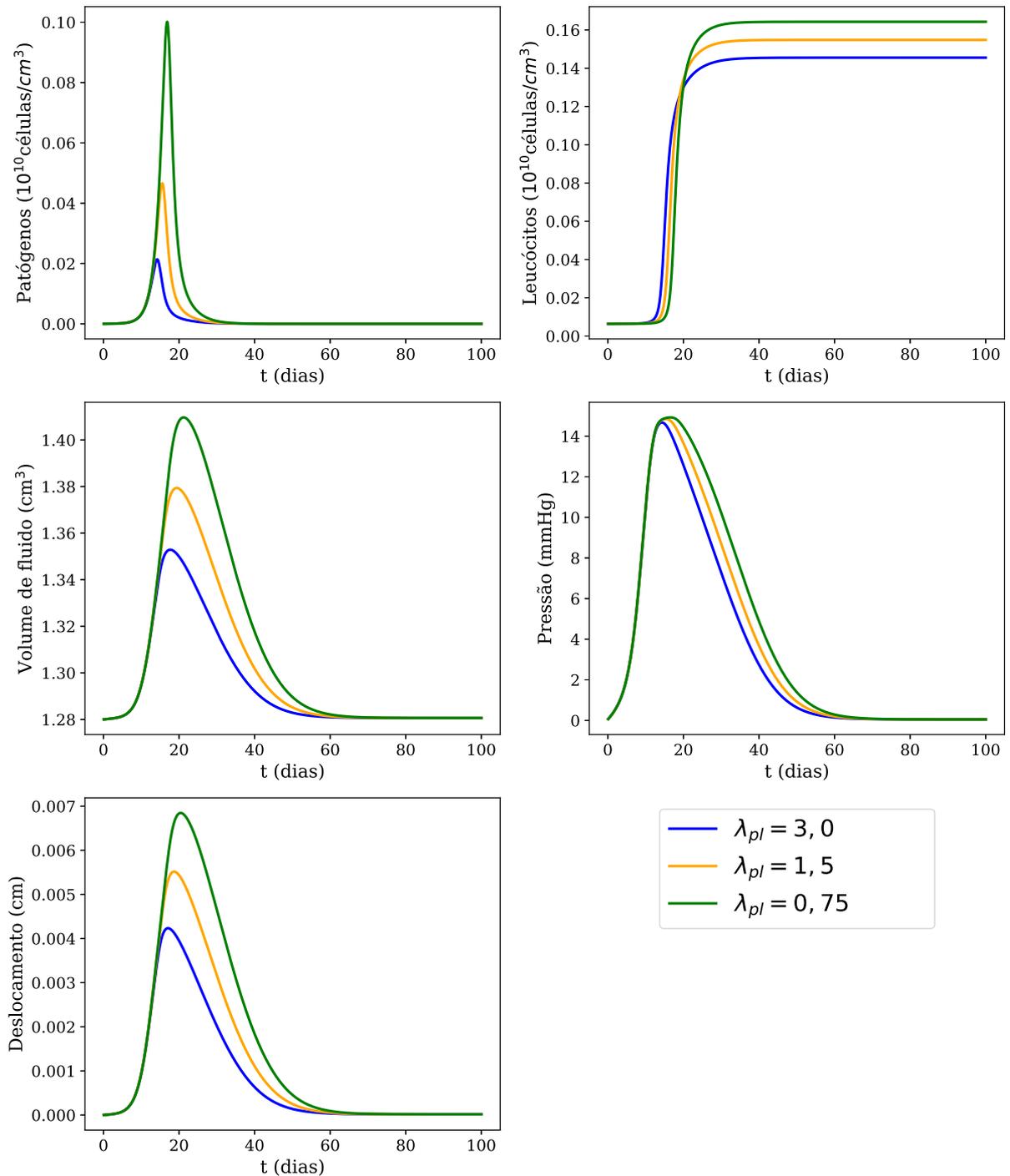


Figura 21 – Miocardite focal: efeito da taxa de migração de leucócito da corrente sanguínea para o tecido ( $\lambda_{pl}$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\lambda_{pl} = 3,0$ ,  $\lambda_{pl} = 1,5$  e  $\lambda_{pl} = 0,75$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

## Módulo de Biot-Willis

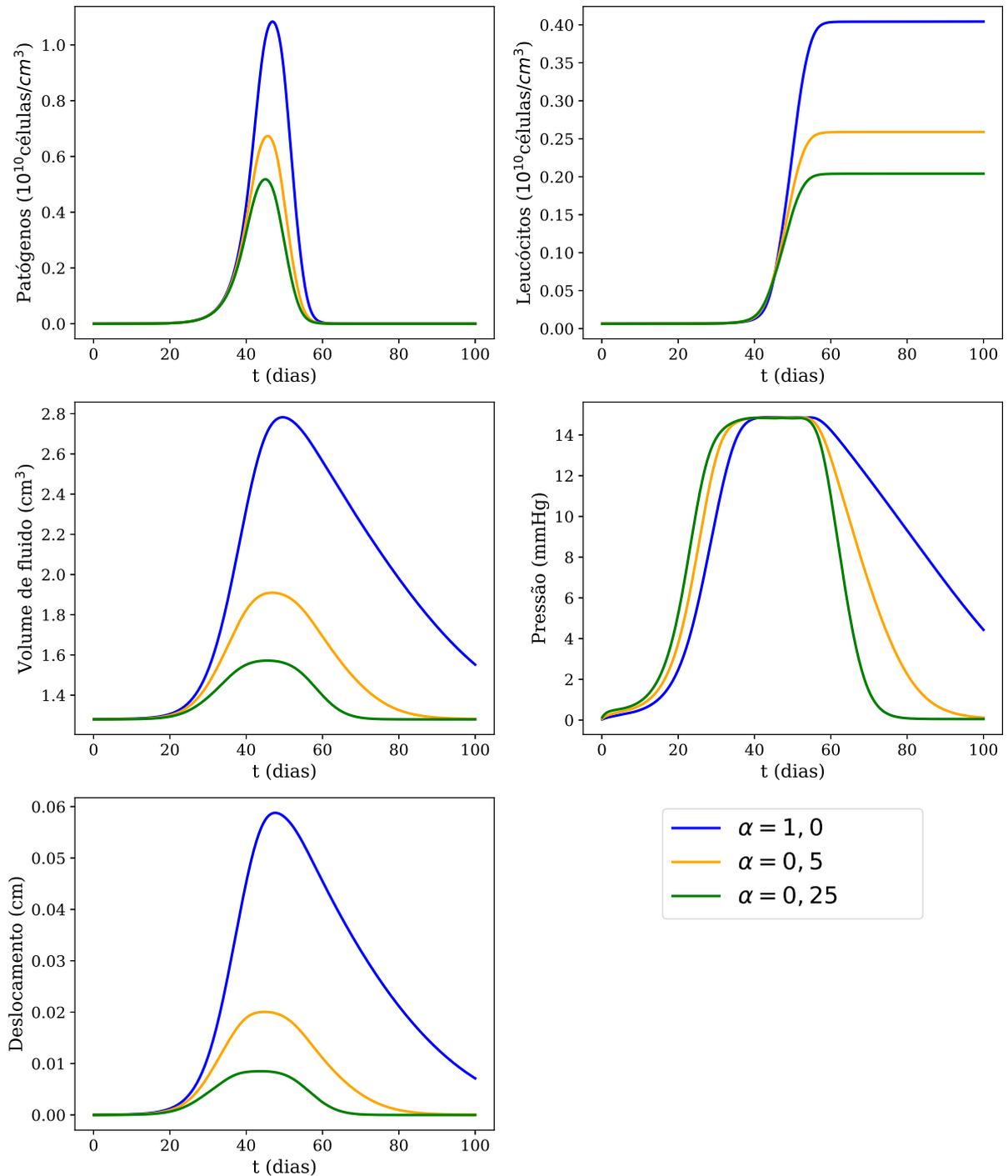


Figura 22 – Miocardite difusa: efeito do coeficiente de Biot-Willis ( $\alpha$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\alpha = 1,0$ ,  $\alpha = 0,5$  e  $\alpha = 0,25$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

### Coeficiente de Difusão de Patógenos

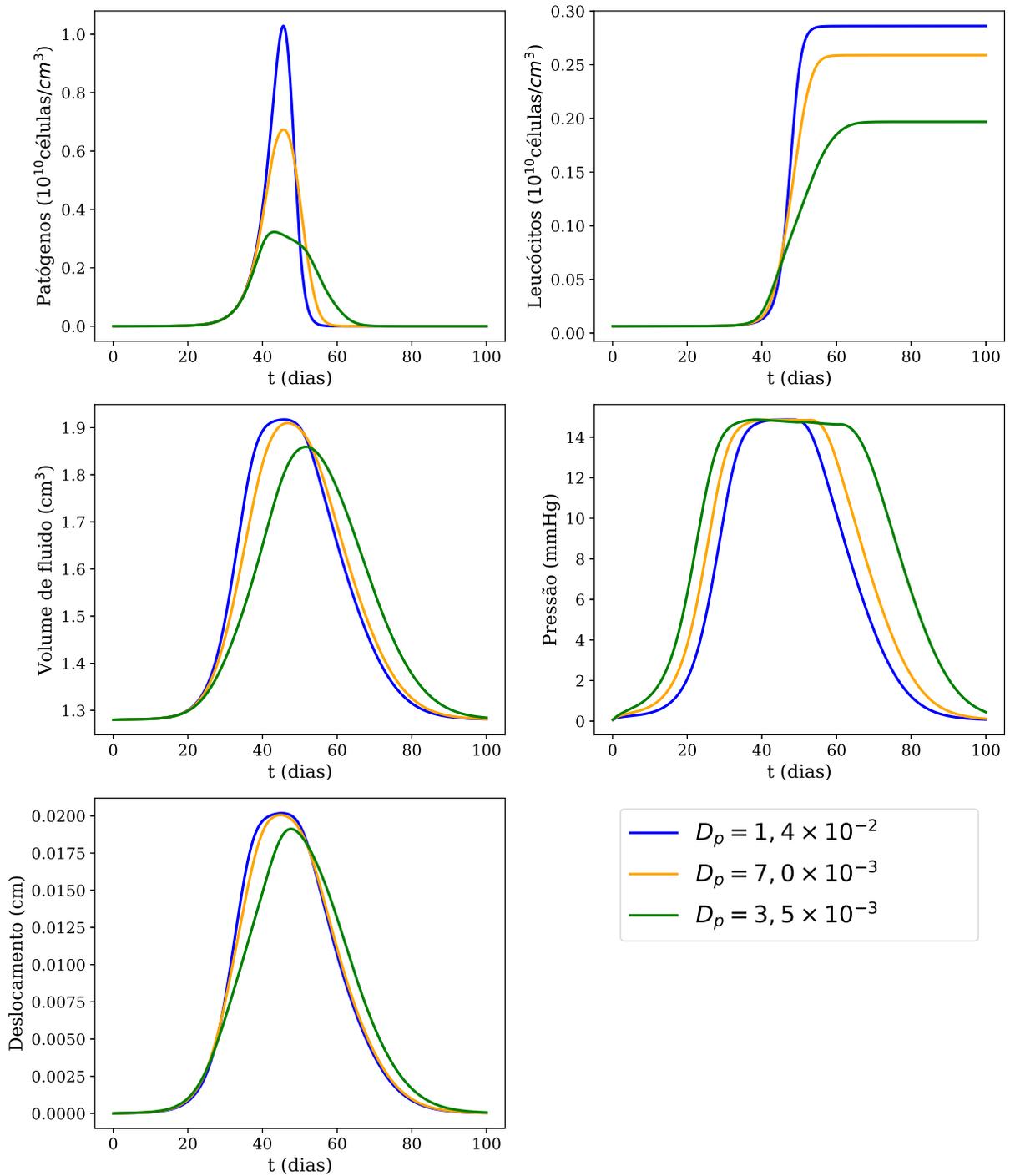


Figura 23 – Miocardite difusa: efeito do coeficiente de difusão de patógeno ( $D_p$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $D_p = 1,4 \times 10^{-2}$ ,  $D_p = 7,0 \times 10^{-3}$  e  $D_p = 3,5 \times 10^{-3}$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

## Taxa de Fagocitose

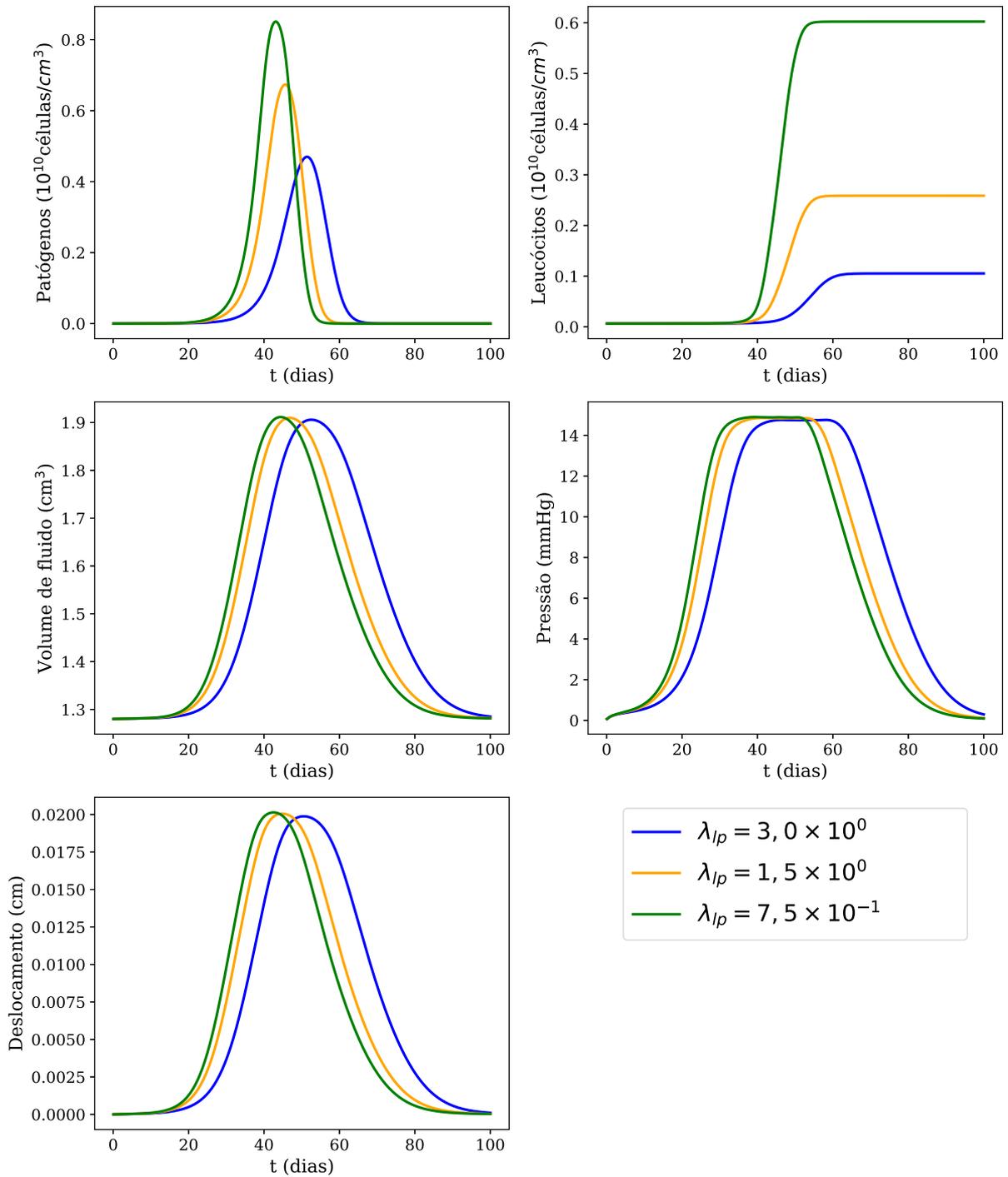


Figura 24 – Miocardite difusa: efeito da taxa de fagocitose ( $\lambda_{ip}$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\lambda_{ip} = 3,0$ ,  $\lambda_{ip} = 1,5$  e  $\lambda_{ip} = 0,75$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

## Taxa de Reprodução de Patógenos

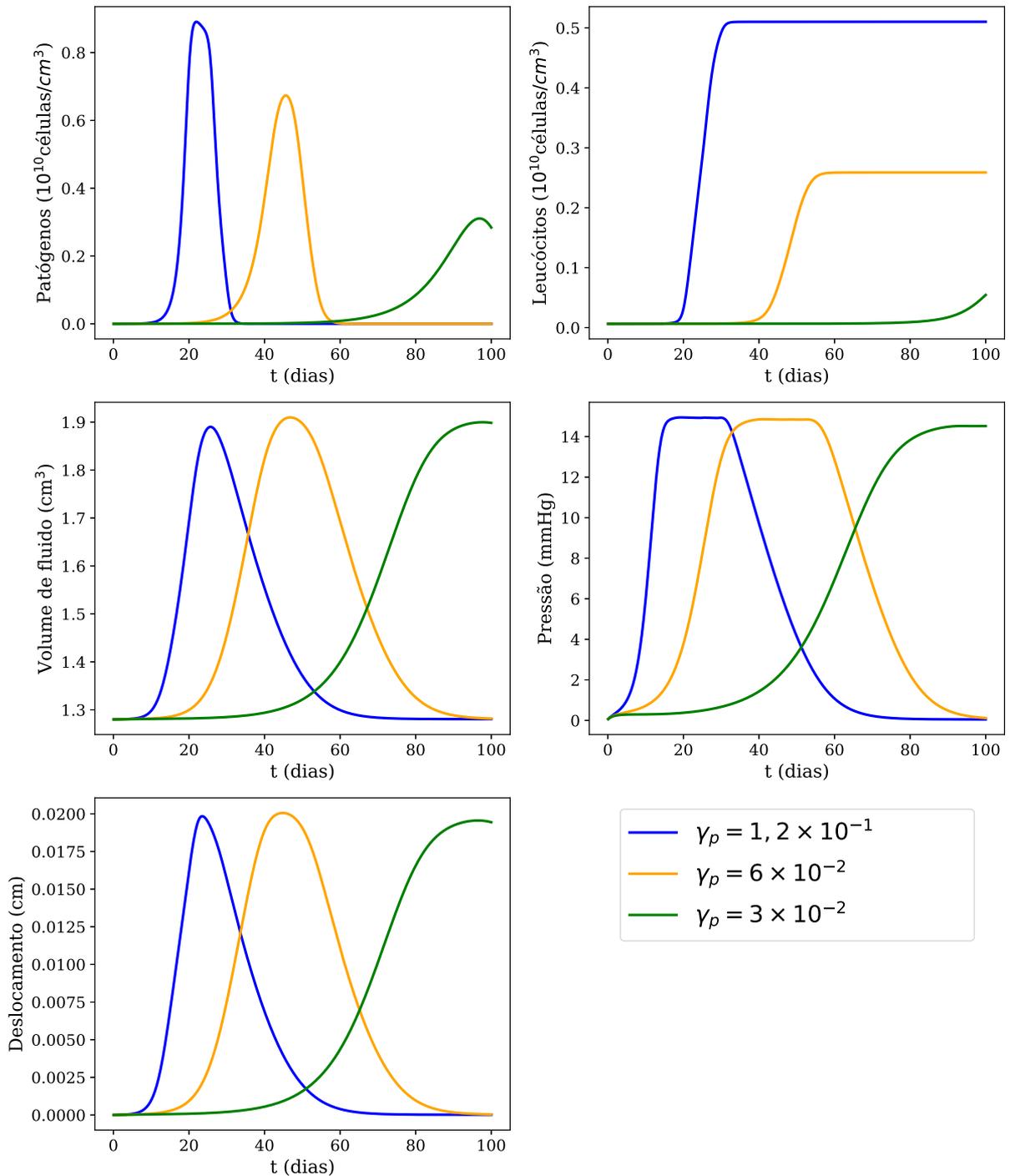


Figura 25 – Miocardite difusa: efeito da taxa de reprodução de patógeno ( $\gamma_p$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\gamma_p = 0,12$ ,  $\gamma_p = 0,06$  e  $\gamma_p = 0,03$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

## Taxa de Migração de Leucócitos

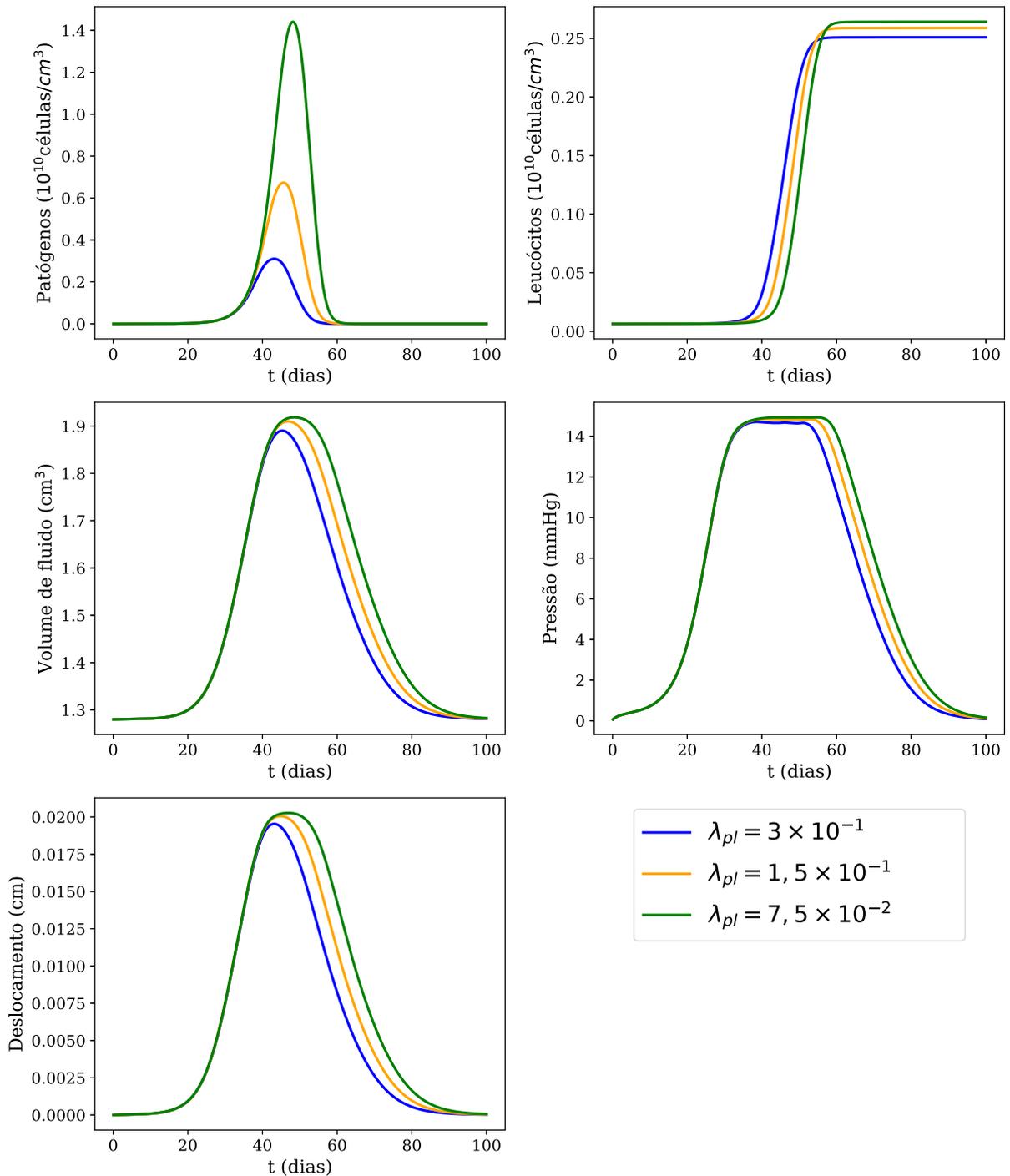


Figura 26 – Miocardite difusa: efeito da taxa de migração de leucócito da corrente sanguínea para o tecido ( $\lambda_{pl}$ ) na evolução temporal dos cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento), ao longo de 100 dias de simulação, em três cenários distintos ( $\lambda_{pl} = 3,0 \times 10^{-1}$ ,  $\lambda_{pl} = 1,5 \times 10^{-1}$  e  $\lambda_{pl} = 0,75 \times 10^{-2}$ ). Em cada painel, o eixo horizontal representa o tempo de simulação, em dias, e o eixo vertical representa as quantidades associadas aos campos de interesse.

### 6.3.2 Comparativo da difusão isotrópica e anisotrópica

A difusão do patógeno é um processo essencial na miocardite, pois determina como a infecção se propaga no tecido cardíaco. A difusão pode ocorrer de forma isotrópica, quando o agente patogênico se espalha uniformemente em todas as direções, ou anisotrópica, quando a propagação do patógeno é influenciada pela estrutura do tecido. No miocárdio, a difusão do patógeno pode ser afetada pela orientação das fibras musculares, uma característica que resulta da estrutura complexa do tecido, onde as fibras musculares estão organizadas em padrões específicos que facilitam a propagação do patógeno ao longo de direções preferenciais, particularmente ao longo das fibras musculares (WANG et al., 2011). Esta seção avalia a influência da difusão anisotrópica na dinâmica da miocardite e na formação de edema.

Simulações numéricas foram realizadas para comparar o comportamento da miocardite e a formação de edema em condições de difusão isotrópica e anisotrópica. Essas simulações utilizaram o mesmo modelo computacional descrito nos capítulos anteriores, com a única modificação sendo a implementação da difusão do patógeno: um tensor de difusão assimétrico foi aplicado para refletir a preferência direcional da difusão. Esse tensor é definido de acordo com a orientação das fibras musculares no tecido, conforme especificado na Equação (3.13).

A Figura 27 mostra uma comparação entre os cinco campos do modelo (patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento) em cenários de difusão isotrópica (linha superior) e anisotrópica (linha inferior). Os resultados foram registrados 20 dias após o início da infecção, momento em que a concentração de patógenos atinge seu pico. Para esta análise, considerou-se que as fibras estavam orientadas ao longo do eixo  $y$ .

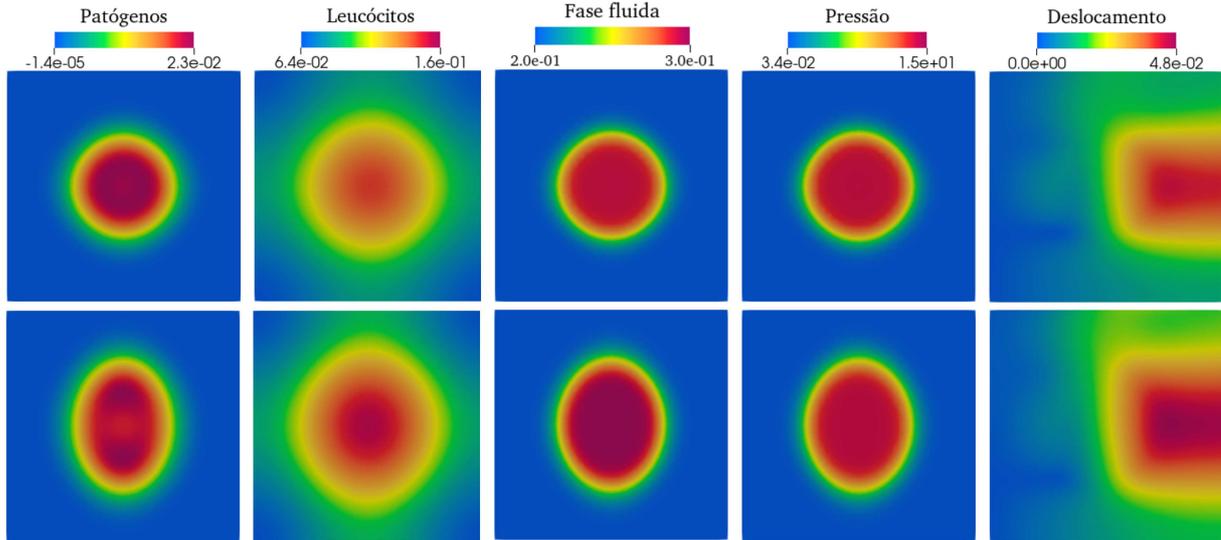


Figura 27 – Comparação dos campos de patógenos, leucócitos, fase fluida, pressão e deslocamento em simulações de miocardite com difusão isotrópica (linha superior) e anisotrópica (linha inferior). As imagens foram geradas com base no pico de concentração de patógenos, ocorrido 20 dias após o início da simulação. A direção das fibras musculares coincide com o eixo- $y$ , destacando a influência da anisotropia na propagação da infecção. As concentrações de patógenos e leucócitos estão multiplicadas por um fator de  $10^{10}$  células/cm<sup>3</sup>.

### 6.3.3 Evolução do edema no ventrículo esquerdo

Nesta seção, uma série de simulações utilizando uma geometria segmentada do VE, derivada de imagens de um paciente específico (WARRINER et al., 2018), é apresentada visando avaliar o modelo em uma malha mais realista do VE. As direções das fibras musculares e folhas são construídas por meio do método baseado em regras de Laplace-Dirichlet (ROSSI et al., 2014). Na superfície basal, impõem-se deslocamento normal nulo e fluxo de pressão fluida nulo. O epicárdio é considerado livre de tensão, com uma pressão fluida prescrita. No endocárdio, é aplicado um carregamento dependente do tempo,  $\mathbf{t}_\Sigma = m_0 \sin^2(\pi t)\mathbf{n}$ , com  $m_0 = 0,1\text{N/cm}^2$ , e uma pressão fluida endocárdica de  $p_{\text{endo}} = p_0 \sin^2(\pi t)$ , ambos com o mesmo período. Condições de fluxo nulo são aplicadas para as concentrações de patógenos e leucócitos em todo o contorno. A Figura 28 ilustra os resultados obtidos neste experimento.

Para este exemplo, utilizou-se o modelo constitutivo de HO, conforme definido na Equação (3.4). A permeabilidade do miocárdio está descrita na Equação (3.9). Os parâmetros utilizados no modelo estão listados na Tabela 4. No entanto, alguns desses parâmetros foram ajustados para reproduzir a miocardite na malha do VE. Esses parâmetros modificados, juntamente com os oito parâmetros do modelo HO, estão detalhados na Tabela 6.

Tabela 6 – Valores dos parâmetros modificados para a simulação na malha ventricular esquerda.

<b>Parâmetro</b>	<b>Descrição</b>	<b>Valor (Unidade)</b>
$z_s$	Coeficiente volumétrico	100 (–)
$D_p$	Coeficiente de difusão dos patógenos	$3 \times 10^{-3} (cm^2/dia)$
$\pi_i$	Pressão oncótica intersticial	10 (mmHg)
$n$	Coeficiente de Hill	1 (–)
$\alpha$	Módulo de Biot	0,5 (–)
$D_l$	Coeficiente de difusão dos leucócitos	$5 \times 10^{-2} (cm^2/dia)$
$V_{max}$	Fluxo linfático máximo	20 (–)
$p_0$	Pressão inicial	0,0 (mmHg)
$k_m$	Meia-vida do fluxo linfático	6,5 (mmHg)
$\chi$	Quimiotaxia	$10^{-4} (cm^3/dia)$
$\gamma_p$	Taxa de reprodução dos patógenos	0,13 ( $cm^3/dia$ )
$\lambda_{pl}$	Taxa de migração dos leucócitos	7,1 ( $cm^2/dia$ )
$\lambda_{lp}$	Taxa de fagocitose	1,8 (1/dia)
$q_0$	Fluxo linfático normal	$5,2 \times 10^{-2} (cm/dia)$
$L_{bp}$	Influência do patógeno na permeabilidade	$5 \times 10^3 (cm^3/célula)$
$a$	Parâmetro do modelo HO	0,496 $N/cm^2$
$b$	Parâmetro do modelo HO	0,041
$a_f$	Parâmetro do modelo HO	0,193 $N/cm^2$
$b_f$	Parâmetro do modelo HO	0,176
$a_s$	Parâmetro do modelo HO	0,123 $N/cm^2$
$b_s$	Parâmetro do modelo HO	0,209
$a_{fs}$	Parâmetro do modelo HO	0,162 $N/cm^2$
$b_{fs}$	Parâmetro do modelo HO	0,166

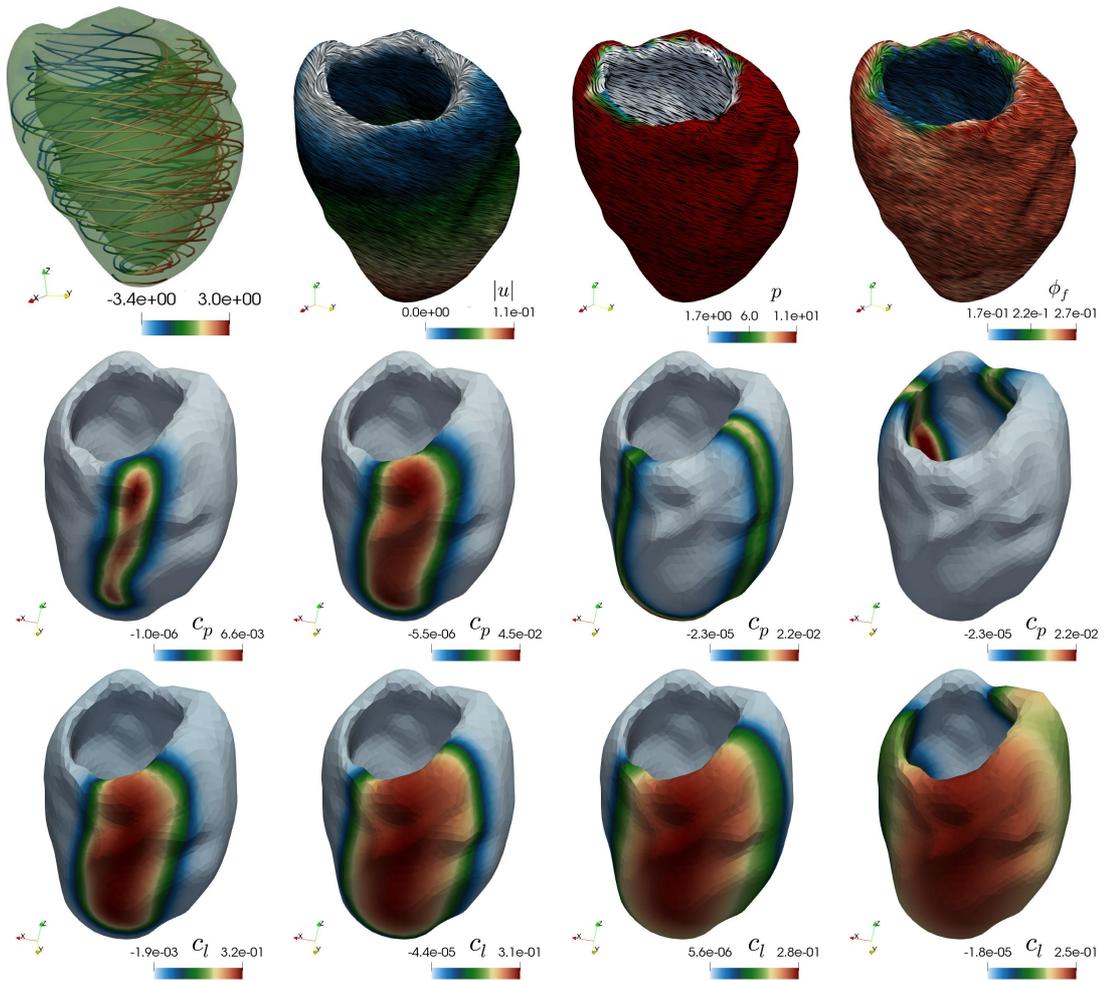


Figura 28 – Orientação das fibras musculares, magnitude do descolamento, distribuição da pressão do fluido e fase fluida em uma geometria do VE em  $t = 14$  (topo, da esquerda para a direita). As linhas do meio e inferior apresentam a evolução da concentração de patógenos e leucócitos, respectivamente, em instantes de tempo distintos, visualizadas de um ângulo ligeiramente diferente.

Nos experimentos realizados com a geometria do VE, considerou-se uma concentração inicial de patógenos distribuída em uma faixa transmural, e simulou-se o comportamento dinâmico do sistema acoplado ao longo do tempo. A Figura 28 mostra a evolução da distribuição de patógenos e leucócitos na geometria ventricular deformada. A figura também exhibe a distribuição das fibras musculares e os campos de deslocamento e pressão em um instante de tempo intermediário.

#### 6.3.4 Influência do ciclo cardíaco na evolução da miocardite

Para avaliar o impacto do ciclo cardíaco, composto pela sístole (contração do miocárdio) e diástole (relaxamento do miocárdio), na progressão da miocardite, foram realizados experimentos numéricos em dois cenários: um em que o ventrículo cardíaco é

modelado como um material passivo, sujeito apenas à deformação causada pela pressão intersticial, e outro que inclui a contração ativa do músculo cardíaco além da deformação causada pela pressão do fluido. Para o segundo cenário, utilizou-se uma abordagem baseada na decomposição aditiva do tensor de tensão, onde o tensor de tensão  $\boldsymbol{\sigma}$ , definido na Equação (3.7), é decomposto em duas partes: a tensão passiva  $\boldsymbol{\sigma}_p = \boldsymbol{\sigma}$ , que representa a resposta mecânica intrínseca do material, e a tensão ativa  $\boldsymbol{\sigma}_a$ , resultante da contração muscular no tecido cardíaco. Esta relação é expressa por:

$$\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}_p + \boldsymbol{\sigma}_a. \quad (6.1)$$

Especificamente para o tecido cardíaco, considera-se que a tensão ativa introduzida é anisotrópica e atua somente na direção das fibras musculares, conforme critério adotado em outros estudos na literatura (ROCHA, 2014). Assim, a tensão ativa é descrita por:

$$\boldsymbol{\sigma}_a = s_0 \sin^2(2\pi t)(\mathbf{f} \otimes \mathbf{f}), \quad (6.2)$$

onde  $s_0$  representa a magnitude da contração,  $\sin^2(2\pi t)$  descreve o comportamento oscilatório da contração e  $t$  é o tempo.

Os parâmetros utilizados nesta seção estão listados na Tabela 5. Foram considerados nove parâmetros adicionais: oito parâmetros do modelo HO, extraídos de Gao et al. (2015) com base em dados *in vivo*, e o nono parâmetro, a amplitude da contração cardíaca ( $s_0$ ). Todos esses parâmetros adicionais são detalhados na Tabela 7.

Tabela 7 – Parâmetros do modelo HO extraídos de Gao et al. (2015) para avaliar o efeito do batimento cardíaco na evolução da miocardite.

Parâmetro	Valor (Unidade)
$s_0$	0,15 (–)
$a$	0,236 ( $N/cm^2$ )
$b$	1,081 (–)
$a_f$	2,003 ( $N/cm^2$ )
$b_f$	14,15 (–)
$a_s$	0,372 ( $N/cm^2$ )
$b_s$	5,16 (–)
$a_{fs}$	0,041 ( $N/cm^2$ )
$b_{fs}$	11,3 (–)

A análise do impacto da contração cardíaca na evolução da doença considerou três instantes de tempo:  $t = 2$  dias,  $t = 10$  dias e  $t = 15$  dias. A Figura 29 apresenta os

resultados desse experimento. A primeira linha da figura mostra o comportamento da concentração de patógenos com e sem o efeito da contração cardíaca. Os comportamentos das concentrações de leucócitos, da pressão, e da fase fluida são apresentados, respectivamente, na segunda, terceira e quarta linhas da figura.

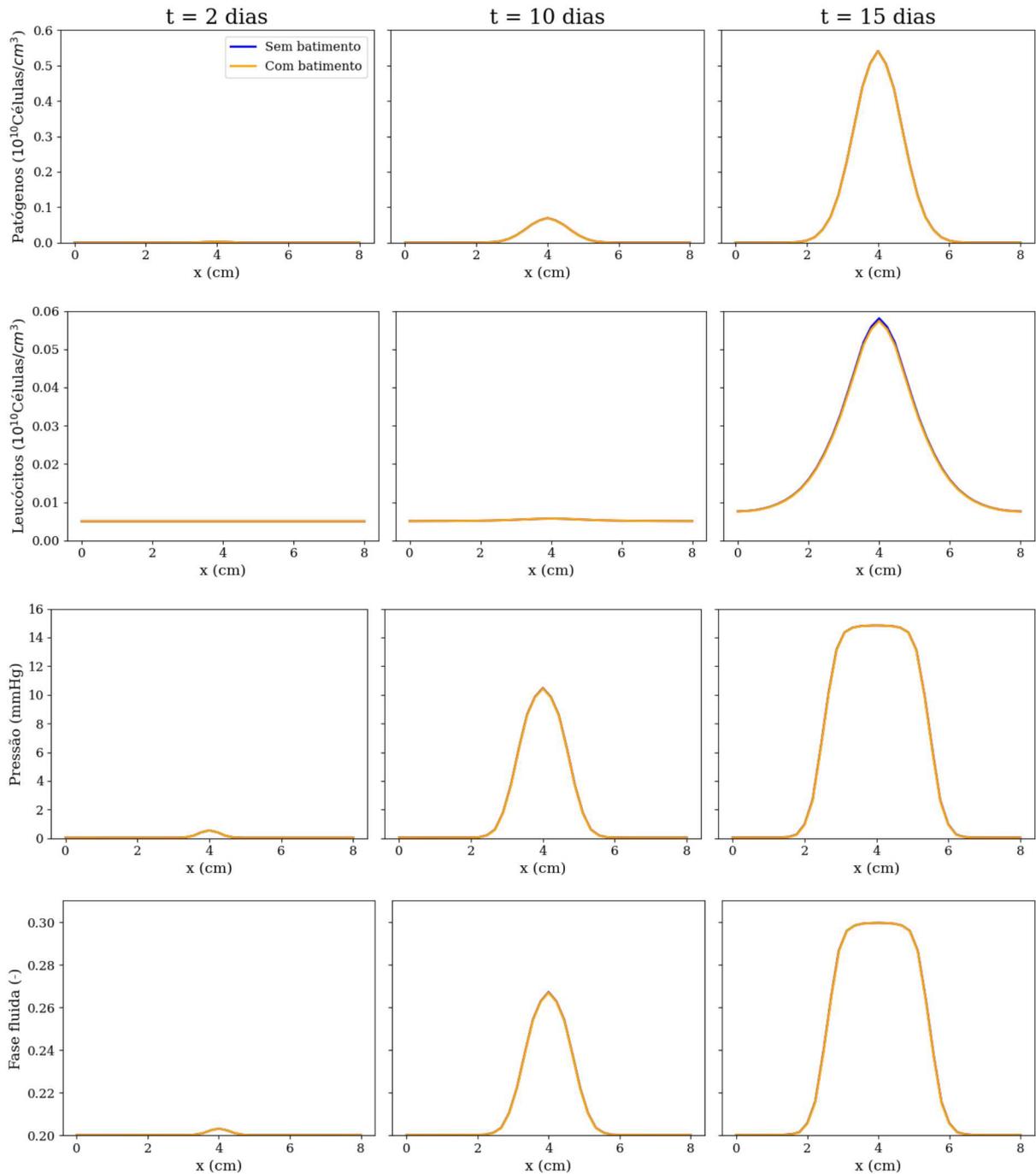


Figura 29 – Influência do batimento cardíaco na evolução da miocardite focal, considerando três instantes de tempo:  $t = 2$  dias,  $t = 10$  dias e  $t = 15$  dias, para as concentrações de patógeno ( $c_p$ ) e leucócitos ( $c_l$ ), pressão  $p$  e fase fluida  $\phi_f$ .

Para simular a deformação do miocárdio, foi considerado um domínio cúbico com

dimensões de  $8 \times 8 \times 0,1 \text{ cm}^3$ . As condições de contorno foram definidas de forma a simular uma compressão uniforme na direção vertical: a borda inferior da fronteira constitui  $\Gamma$  (onde o deslocamento é zero), enquanto  $\Sigma$  define as bordas contidas pelos planos  $x = 0$  e  $z = 0$ , nas quais também impusemos deslocamento nulo. Em todas as fronteiras definimos fluxo nulo para todas as variáveis que interagem com o sistema imunológico. A mesma tensão ativa definida na seção anterior é utilizada aqui na direção das fibras, que neste experimento está na direção vertical ( $y$ ). Os demais parâmetros são os mesmos utilizados na seção 6.3.4.

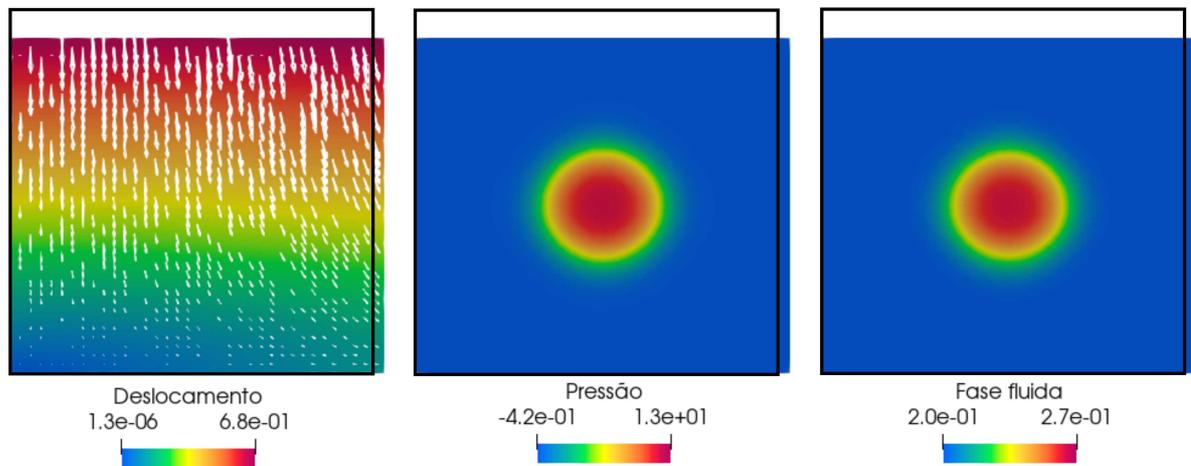


Figura 30 – Compressão do miocárdio representado por uma malha com dimensões  $8 \times 8 \times 0,1 \text{ cm}^3$ , para os campos de deslocamento, pressão e fase fluida no instante  $t = 15$  dias. O contorno preto indica a configuração indeformada do domínio, servindo como referência para a análise do efeito da tensão ativa na configuração deformada.

A Figura 30 apresenta os resultados da simulação para o instante  $t = 15$  dias, mostrando os campos de deslocamento, pressão e fase fluida.

## 6.4 Discussões

### 6.4.1 Análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo

As conclusões obtidas a partir dos experimentos para os parâmetros  $\lambda_p$  (Figura 19),  $\gamma_p$  (Figura 20) e  $D_p$  (Figura 18) são semelhantes às discutidas no capítulo anterior. Observa-se que os patógenos invadem o tecido cardíaco, se espalham e atingem seu ápice por volta do vigésimo dia após a invasão. Este ápice pode aumentar ou diminuir dependendo do valor de  $\gamma_p$ . Conforme evidenciado na Figura 20, valores maiores de  $\gamma_p$  fazem com que os patógenos se repliquem mais rapidamente, provocando uma resposta imune imediata. Em contraste, valores menores de  $\gamma_p$  resultam em uma replicação mais lenta dos patógenos, o que retarda a resposta imune. Esse comportamento é ainda mais pronunciado na Figura 25,

onde os picos de concentração de patógenos ocorrem em tempos que diferem em mais de 20 dias, dependendo do valor de  $\gamma_p$ . Semelhante ao observado na análise da Seção 5.2.1, a taxa de fagocitose não impactou significativamente a evolução da miocardite focal, exceto pela concentração de leucócitos (Figura 19), mas teve uma influência mais relevante na miocardite difusa (Figura 24). Valores mais altos de  $\lambda_{lp}$  inibem a rápida reprodução dos patógenos e retardam sua curva de evolução, resultando em picos de infecção mais tardios. O coeficiente de difusão de patógenos impactou todos os campos do modelo, como mostrado nas Figuras 18 e 23, onde uma maior capacidade de difusão leva a picos mais elevados de concentração de patógenos e uma resposta imunológica mais rápida.

Os únicos parâmetros presentes nesta análise que não foram considerados na Seção 5.2.1 são a taxa de migração de leucócitos da corrente sanguínea para o tecido ( $\lambda_{lp}$ ) e o coeficiente de Biot-Willis ( $\alpha$ ). A investigação desses parâmetros é essencial devido à sua importância na dinâmica da doença. Problemas no endotélio podem dificultar a migração de leucócitos para o tecido, pois o endotélio reveste a superfície dos vasos sanguíneos atuando, portanto, como uma barreira entre o sangue e o tecido cardíaco. Variações em  $\alpha$  podem representar tecidos com diferentes comportamentos em relação à pressão.

As consequências das variações nos valores de  $\lambda_{pl}$  são apresentadas na Figura 21 para miocardite focal e na Figura 26 para miocardite difusa. Observa-se que os cinco campos do modelo exibem perfis de evolução similares até cerca de 20 dias para miocardite focal e 40 dias para miocardite difusa, exceto pela concentração de leucócitos, que apresenta evoluções diferentes desde o início da infecção dependendo do valor de  $\lambda_{pl}$ . A partir desses pontos, a redução de  $\lambda_{pl}$  retarda a chegada de leucócitos ao tecido, atrasando a resposta imune. Consequentemente, os patógenos conseguem se reproduzir de forma mais livre e prolongada. No entanto, à medida que a concentração de patógenos aumenta, mais leucócitos são atraídos para o tecido, até que a infecção seja controlada.

Diferentemente da taxa de migração de leucócitos, que está associada à resposta imune, o coeficiente de Biot-Willis ( $\alpha$ ) está relacionado à resposta do miocárdio à pressão do fluido. Valores maiores de  $\alpha$  estão associados a um tecido mais susceptível a deformações para acomodar a pressão do fluido, enquanto valores menores indicam um tecido mais resistente à pressão. A Figura 17 ilustra que, embora a concentração de patógenos seja pouco afetada por variações em  $\alpha$ , a pressão, a fase fluida e o deslocamento são significativamente impactados. Isso sugere que a susceptibilidade do tecido à pressão do fluido pode não favorecer diretamente a evolução do patógeno, mas influencia fortemente os sintomas do edema (acúmulo de fluido, aumento de pressão e deslocamento do tecido). Na miocardite difusa, o coeficiente de Biot-Willis afeta todos os campos do modelo, com maior impacto na pressão e na fase fluida, sendo o responsável por reproduzir os cenários de maior acúmulo de fluido (Figura 22).

Em resumo, o módulo de Biot-Willis influencia todas as variáveis, impactando a

amplitude, a dinâmica temporal e o estado estacionário dos cinco campos considerados: patógenos, leucócitos, pressão, deslocamento e fase fluida. O coeficiente de difusão dos patógenos ( $D_p$ ) tem um efeito semelhante ao do módulo de Biot-Willis em todas as variáveis, exceto na pressão, onde o comportamento é inverso: um aumento em  $D_p$  acelera a estabilização da curva de pressão, enquanto um maior valor de  $\alpha$  prolonga essa curva. A taxa de fagocitose de leucócitos ( $\lambda_{lp}$ ) tem pouco efeito sobre a fase fluida, a pressão e o deslocamento, mas impacta significativamente o pico de concentração dos patógenos e o estado estacionário dos leucócitos. Tanto a taxa de fagocitose ( $\gamma_p$ ) quanto a taxa de migração de patógenos para leucócitos ( $\lambda_{pl}$ ) afetam todos os cinco campos do modelo, demonstrando uma influência abrangente em todo o sistema.

#### 6.4.2 Comparativo das difusões isotrópica e anisotrópica

Como ilustrado na Figura 27, a difusão anisotrópica resulta em uma propagação mais rápida do patógeno ao longo da direção das fibras musculares. Isso leva a uma maior concentração de patógenos nas regiões alinhadas com as fibras, afetando significativamente a resposta imune e a formação de edema.

A Figura 27 também mostra que a difusão anisotrópica altera a distribuição espacial dos leucócitos, da fase fluida, da pressão e do deslocamento. A concentração de leucócitos é maior nas áreas com maior concentração de patógenos, refletindo a resposta imune. A fase fluida, a pressão e o deslocamento são mais elevados nas regiões com maior acúmulo de patógenos e leucócitos, destacando o impacto da difusão anisotrópica na dinâmica da miocardite.

Os resultados indicam que a difusão anisotrópica influencia significativamente a dinâmica da miocardite e a formação de edema. A propagação preferencial do patógeno ao longo das fibras musculares altera a resposta imune, a distribuição espacial dos campos do modelo e a gravidade da doença. Estes resultados reforçam a importância de incorporar a difusão anisotrópica no modelo poroelástico acoplado à resposta imune, permitindo simulações mais detalhadas da dinâmica da miocardite e conseqüentemente o desenvolvimento de ferramentas computacionais que melhorem a compreensão da doença e a avaliação de novas terapias.

#### 6.4.3 Evolução do edema no ventrículo esquerdo

Nos experimentos com VE, considerou-se uma concentração inicial de patógenos em uma faixa transmural e simulou-se o comportamento dinâmico do sistema ao longo de vários minutos. A evolução da distribuição de patógenos e leucócitos na geometria ventricular deformada é ilustrada na Figura 28. A figura também mostra a distribuição das fibras e dos campos mecânicos em um instante de tempo intermediário. Observa-se que a presença de patógenos provoca a entrada focal de leucócitos, permitindo a remoção

parcial dos patógenos. No entanto, a difusão dos patógenos restantes leva à formação de edema difuso em outras regiões do VE, resultando em uma onda de patógenos que contorna o ventrículo. Simulações numéricas indicam que a propagação da frente de patógenos depende da difusão e replicação dos patógenos, enquanto a cauda da onda é influenciada pela difusão e eficiência dos leucócitos (LOURENÇO et al., 2022). Os resultados demonstram que, embora a fase fluida e a pressão aumentem devido à presença de patógenos, essas alterações provocam apenas pequenas modificações no deslocamento. Novas ferramentas diagnósticas que exploram a detecção do aumento do conteúdo de água em regiões específicas, em vez do aumento no deslocamento tecidual, são investigadas para melhorar o diagnóstico não invasivo da miocardite e outras patologias miocárdicas (KIM et al., 2017; SPIEKER et al., 2017b; SPIEKER et al., 2017a).

#### 6.4.4 Influência da contração cardíaca na difusão de patógenos

Durante o experimento para avaliar a influência do ciclo cardíaco, modelado por meio de uma tensão ativa, na evolução da miocardite, foram analisadas quatro das cinco variáveis do modelo: concentrações de patógeno e leucócito, pressão e fase fluida, em três diferentes momentos no tempo. Utilizando parâmetros do modelo HO ajustados para representar o tecido cardíaco humano, os resultados apresentados na Figura 29 indicaram que a contração do miocárdio não teve um impacto significativo na evolução da miocardite. Esses achados sugerem que, no contexto deste estudo, a consideração da dinâmica do ciclo cardíaco pode não ser essencial para compreender a formação e evolução da miocardite, dado seu efeito relativamente pequeno sobre o desenvolvimento da doença.

A Figura 30 ilustra a deformação do miocárdio. Observa-se que a tensão ativa definida na direção das fibras induz um alongamento perpendicular a essa direção, resultando em uma deformação oval da região comprimida. Essa redistribuição da fase fluida e aumento da pressão na direção perpendicular à direção das fibras são consequências diretas da tentativa do tecido de resistir à deformação imposta. Observa-se que o deslocamento na direção horizontal é menor do que a observada na direção vertical devido à condição imposta em  $z$ , que está livre para se deformar e que não pode ser observada nesta figura.

### 6.5 Conclusões Parciais

Neste capítulo, foram investigados vários aspectos do modelo proposto para avaliar sua robustez na reprodução da miocardite aguda, considerando o comportamento anisotrópico do tecido. Três estudos foram conduzidos: (i) a avaliação do efeito da anisotropia na difusão do patógeno; (ii) a exploração do modelo em um domínio complexo, obtido a partir da segmentação de imagens de um VE real; e (iii) uma análise de sensibilidade para destacar os parâmetros mais influentes na dinâmica da doença. Os resultados indicam

que o modelo foi capaz de reproduzir as principais características da miocardite aguda, considerando diversos cenários da doença com diferentes combinações de parâmetros.

A adoção do modelo anisotrópico de HO em vez do modelo não anisotrópico (NH) mostrou-se apropriada, uma vez que as fibras musculares influenciam a difusão dos patógenos e, conseqüentemente, a dinâmica da doença. Finalmente, a análise de sensibilidade destacou os parâmetros mais influentes na formação do edema miocárdico, tanto na miocardite focal quanto na difusa. A seção de discussão evidenciou que o coeficiente de Biot-Willis é o parâmetro mais influente na resposta mecânica do sistema imune, sendo responsável por reproduzir o cenário com maior acúmulo de fluido no tecido, afetando consideravelmente os campos de fase fluida, pressão e deslocamento.

## 7 Conclusões

Este trabalho apresentou um novo modelo poroelástico para o tecido cardíaco, capaz de reproduzir a formação e o desenvolvimento de edema miocárdico como consequência de uma miocardite aguda, tanto no caso focal quanto no difuso. O modelo, constituído por um conjunto de cinco equações que descrevem o deslocamento, a pressão do fluido, a fase fluida e as concentrações de leucócitos e patógenos, acopla a dinâmica do sistema imunológico à resposta mecânica do tecido cardíaco, considerando também a anisotropia resultante da direção das fibras do miocárdio. Sua aplicação se mostrou eficaz ao reproduzir as principais características fenomenológicas da interação entre o sistema imunológico e o agente patogênico.

Inicialmente, foi utilizado o modelo NH para descrever a resposta mecânica do tecido, possibilitando estudos sobre a robustez e limitações do modelo, bem como sobre a dinâmica da formação de edema. Foram realizados estudos em diferentes geometrias, desde domínios unidimensionais e bidimensionais até domínios representativos do VE, obtidos por imagens segmentadas. Apesar de fornecer informações valiosas, o modelo NH, por ser isotrópico, não considerou a influência das fibras musculares na difusão dos patógenos. Para superar essa limitação, o modelo NH foi substituído pelo modelo HO, que incorpora a resposta mecânica anisotrópica devido à orientação das fibras cardíacas.

A análise de sensibilidade revelou que a propriedade mecânica do tecido, a eficiência do sistema imune e as características dos patógenos são determinantes na dinâmica da miocardite e na formação do edema. Pequenas alterações na suscetibilidade do tecido à deformação devido à pressão do fluido impactam significativamente a formação do edema, influenciando o acúmulo de fluido e a deformação tecidual. Mudanças nas razões de fagocitose/reprodução de patógenos e mobilidade leucócitos/patógenos também afetam a disseminação dos patógenos e o edema. O coeficiente de Biot-Willis, apesar de não afetar significativamente as concentrações de patógenos e leucócitos, foi responsável por reproduzir o cenário com maior acúmulo de fluido no tecido.

Além da análise de sensibilidade, outros experimentos permitiram a obtenção de *insights* adicionais sobre o modelo. Na miocardite difusa, gerada a partir da geometria do VE, a difusão dos patógenos não eliminados pelos leucócitos formou uma onda não linear associada ao edema. A difusão anisotrópica revelou-se crucial, mostrando que os patógenos se difundem preferencialmente na direção das fibras musculares. A importância dos vasos linfáticos também foi destacada: sem eles, o fluido permanece no tecido, aumentando a pressão e a deformação tecidual.

Os resultados sugerem que o novo modelo proposto que acopla a poroelasticidade do tecido com a resposta imune é uma ferramenta útil para estudar a miocardite e a formação de edema. Ele pode apoiar investigações mecânicas das dinâmicas encontradas

nas miocardites focal e difusa. Algumas simplificações foram adotadas, como a ausência de um termo de decaimento para a concentração de leucócitos e a discretização grosseira da malha tridimensional, bem como a modelagem da dinâmica do sistema imune com apenas duas equações.

Algumas propostas para trabalhos futuros são: *i*) a inclusão de um termo de decaimento para a concentração de leucócitos, de modo a aproximar as simulações de cenários mais realistas, nos quais as células de defesa possuem um tempo de vida limitado após sua maturação; *ii*) a incorporação de outras populações do sistema imunológico, como os linfócitos B de memória, permitindo investigações sobre vacinas e possibilitando *insights* sobre a necessidade de doses de reforço e a eficácia na prevenção da reincidência de miocardite difusa; *iii*) a exploração dos efeitos da doença sobre as características mecânicas do tecido, considerando cenários nos quais as células do tecido são destruídas por vírus ou toxinas bacterianas, resultando na sua conversão do estado sólido para líquido; *iv*) a implementação de uma rigidez variável no tecido, onde sua capacidade de deformação diminui à medida que se deforma, evitando deformações indefinidas e *v*) a realização de uma análise de sensibilidade de Sobol, considerando todas as alterações propostas, para investigar a influência conjunta dos parâmetros, em contraste com a abordagem individual utilizada no presente trabalho.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-ATY, H. et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, Elsevier BV, v. 45, n. 11, p. 1815–1822, jun. 2005. ISSN 0735-1097. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.069>>.
- ABDEL-ATY, H. et al. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of the American College of Cardiology*, American College of Cardiology Foundation Washington, DC, v. 53, n. 14, p. 1194–1201, 2009.
- ALNÆS, M. S. et al. The FEniCS project version 1.5. *Arch. Numer. Software*, v. 3, n. 100, p. 9–23, 2015.
- AMESTOY, P. R. et al. Mumps: a general purpose distributed memory sparse solver. In: SPRINGER. *International Workshop on Applied Parallel Computing*. [S.l.], 2000. p. 121–130.
- ARNOLD, D. N.; BREZZI, F.; FORTIN, M. A stable finite element for the stokes equations. *Calcolo*, Springer, v. 21, n. 4, p. 337–344, 1984.
- BARNAFI, N. et al. A multiscale poromechanics model integrating myocardial perfusion and systemic circulation. *MOX Reports*, n. 39, 2021.
- BARNAFI, N. A. et al. Finite element methods for large-strain poroelasticity/chemotaxis models simulating the formation of myocardial oedema. *Journal of Scientific Computing*, Springer Science and Business Media LLC, v. 92, n. 3, jul. 2022. ISSN 1573-7691. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10915-022-01944-2>>.
- BASSER, P. J. Interstitial pressure, volume, and flow during infusion into brain tissue. *Microvascular research*, Elsevier, v. 44, n. 2, p. 143–165, 1992.
- BLAUWET, L. A.; COOPER, L. T. Myocarditis. *Progress in cardiovascular diseases*, Elsevier, v. 52, n. 4, p. 274–288, 2010.
- BLONDIAUX, E. et al. Cardiac mri in children with multisystem inflammatory syndrome associated with covid-19. *Radiology*, Radiological Society of North America, v. 297, n. 3, p. E283–E288, 2020.
- BONIN, C. R. B. et al. Computational modeling of the immune response to yellow fever. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, Elsevier, v. 295, p. 127–138, 2016.
- BORREGALES, M. et al. Robust iterative schemes for non-linear poromechanics. *Computational Geosciences*, Springer, v. 22, n. 4, p. 1021–1038, 2018.
- BRAKENHIELM, E.; GONZÁLEZ, A.; DíEZ, J. Role of cardiac lymphatics in myocardial edema and fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 6, p. 735–744, 2020. Disponível em: <<https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2020.05.076>>.
- BRENNER, S. C.; SCOTT, L. R. *The mathematical theory of finite element methods*. [S.l.]: Springer-Verlag, New York, 2002. (Texts in Applied Mathematics).

CAFORIO, A. L. P. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, v. 34, n. 33, p. 2636–2648, 07 2013. ISSN 0195-668X.

CANNATA', A. et al. Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together. *European Heart Journal Supplements*, Oxford University Press, v. 21, n. Supplement\_B, p. B90–B95, 2019.

CATTANEO, L.; ZUNINO, P. A computational model of drug delivery through micro-circulation to compare different tumor treatments. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, v. 30, n. 11, p. 1347–1371, 2014. ISSN 2040-7947. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/cnm.2661>>.

CHOO, J. Large deformation poromechanics with local mass conservation: An enriched galerkin finite element framework. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, Wiley Online Library, v. 116, n. 1, p. 66–90, 2018.

COOPER, L. Myocarditis. *New England Journal of Medicine*, Massachusetts Medical Society, v. 360, n. 15, p. 1526–1538, abr. 2009. ISSN 0028-4793.

FRANZONE, P. C.; PAVARINO, L. F.; SCACCHI, S. Bioelectrical effects of mechanical feedbacks in a strongly coupled cardiac electro-mechanical model. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, World Scientific, v. 26, n. 01, p. 27–57, 2016.

FRIEDRICH, M. G. Myocardial edema—a new clinical entity? *Nature Reviews Cardiology*, Nature Publishing Group UK London, v. 7, n. 5, p. 292–296, 2010.

FRIEDRICH, M. G. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a jacc white paper. *Journal of the American College of Cardiology*, American College of Cardiology Foundation Washington, DC, v. 53, n. 17, p. 1475–1487, 2009.

FURTH, R. van; COHN, Z. A. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *Journal of Experimental Medicine*, Rockefeller University Press, v. 128, n. 3, p. 415–435, set. 1968. Disponível em: <<https://doi.org/10.1084/jem.128.3.415>>.

GAO, H. et al. Parameter estimation in a holzapfel–ogden law for healthy myocardium. *Journal of engineering mathematics*, Springer, v. 95, p. 231–248, 2015.

GEORGIPOULOS, G. et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, Am Heart Assoc, v. 14, n. 1, p. e011492, 2021.

HALL, J.; GUYTON, A. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Saunders/Elsevier, 2011. (ClinicalKey 2012). ISBN 9781416045748. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=di5PtQAACAAJ>>.

HO, J. S. et al. Coronavirus-induced myocarditis: a meta-summary of cases. *Heart & Lung*, Elsevier, v. 49, n. 6, p. 681–685, 2020.

HOLZAPFEL, G. A. *Nonlinear solid mechanics: a continuum approach for engineering science*. [S.l.]: Kluwer Academic Publishers Dordrecht, 2002.

- HOLZAPFEL, G. A.; OGDEN, R. W. Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. *Phil. Trans. Royal Soc. Lond. A*, v. 367, p. 3445–3475, 2009.
- JAIN, R. K.; MARTIN, J. D.; STYLIANOPOULOS, T. The role of mechanical forces in tumor growth and therapy. *Annual review of biomedical engineering*, Europe PMC Funders, v. 16, p. 321, 2014.
- KAYIRAN, O. et al. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turkish journal of surgery*, Turkish Surgical Association, v. 33, n. 2, p. 51, 2017.
- KEENER, J. P.; SNEYD, J. *Mathematical physiology*. [S.l.]: Springer, 1998. v. 8.
- KIM, P. K. et al. Myocardial t1 and t2 mapping: techniques and clinical applications. *Korean journal of radiology*, v. 18, n. 1, p. 113–131, 2017.
- KINDERMANN, I. et al. Update on myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, Elsevier, v. 59, n. 9, p. 779–792, 2012.
- LEY, K.; REUTERSHAN, J. Leucocyte-endothelial interactions in health and disease. In: *The Vascular Endothelium II. Handbook of Experimental Pharmacology*. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2006. v. 176, p. 97–133.
- LOURENÇO, W. d. J. et al. A poroelastic approach for modelling myocardial oedema in acute myocarditis. *Frontiers in Physiology*, Frontiers Media SA, v. 13, jul. 2022. ISSN 1664-042X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.888515>>.
- LUETKENS, J. A. et al. Diffuse myocardial inflammation in covid-19 associated myocarditis detected by multiparametric cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, Am Heart Assoc, v. 13, n. 5, p. e010897, 2020.
- MACMINN, C. W.; DUFRESNE, E. R.; WETTLAUFER, J. S. Large deformations of a soft porous material. *Phys. Rev. Appl.*, v. 5, n. 4, p. 044020(30), 2016.
- NASH, M. P.; HUNTER, P. J. Computational mechanics of the heart. From tissue structure to ventricular function. *J. Elasticity*, v. 61, n. 1-3, p. 113–141, 2000.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Report of the 1995 world health organization/international society and federation of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), v. 93, n. 5, p. 841–842, mar. 1996. ISSN 1524-4539. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.841>>.
- PHIPPS, C.; KOHANDEL, M. Mathematical model of the effect of interstitial fluid pressure on angiogenic behavior in solid tumors. *Computational and mathematical methods in medicine*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2011, 2011.
- PIGOZZO, A. B. et al. On the computational modeling of the innate immune system. In: SPRINGER. *BMC bioinformatics*. [S.l.], 2013. v. 14, p. 1–20.
- PIGOZZO, A. B. et al. Development of a computational model of abscess formation. *Frontiers in Microbiology*, Frontiers Media SA, v. 9, p. 1355, 2018.

POLTE, C. L. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. *Diagnostics*, MDPI, v. 12, n. 2, p. 399, 2022.

REIS, R. F. et al. A personalized computational model of edema formation in myocarditis based on long-axis biventricular MRI images. *BMC Bioinformatics*, v. 20, n. 6, p. 532(11), 2019.

REIS, R. F. et al. Interstitial pressure dynamics due to bacterial infection. *Mecánica Computacional. Bioengineering And Biomechanics (B)*, Asociación Argentina de Mecánica Computacional, v. 34, n. 1, p. 1181–1194, 2016.

ROCHA, B. M. *Modelagem da atividade eletromecânica do coração e os efeitos da deformação na repolarização*. Tese (Doutorado) — Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis - RJ, 2014. Tese de doutorado, Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional.

ROSSI, S. et al. Thermodynamically consistent orthotropic activation model capturing ventricular systolic wall thickening in cardiac electromechanics. *European Journal of Mechanics: A/Solids*, v. 48, p. 129–142, 2014.

SALA, S. et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart Journal*, v. 41, n. 19, p. 1861–1862, 04 2020.

SCALLAN, J.; HUXLEY, V. H.; KORTHUIS, R. J. Capillary fluid exchange: Regulation, functions, and pathology. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*, Morgan & Claypool Publishers LLC, v. 2, n. 1, p. 1–94, jan. 2010.

SOMPAYRAC, L. M. *How the Immune System Works*. 7th edition. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2022.

SPIEKER, M. et al. Abnormal t2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, BioMed Central, v. 19, n. 1, p. 38, 2017.

SPIEKER, M. et al. T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, Oxford University Press, v. 19, n. 5, p. 574–582, 2017.

STARLING, E. H. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 19, n. 4, p. 312–326, 1896.

TSCHÖPE, C. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature Reviews Cardiology*, Springer Science and Business Media LLC, v. 18, n. 3, p. 169–193, out. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>>.

UNTERBERG, A. et al. Edema and brain trauma. *Neuroscience*, v. 129, n. 4, p. 1019–1027, 2004. ISSN 0306-4522. Brain Water Homeostasis. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452204005433>>.

- VEGT, S. A. van der et al. Mathematical modelling of autoimmune myocarditis and the effects of immune checkpoint inhibitors. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier BV, v. 537, p. 111002, mar. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2021.111002>>.
- WANG, L. et al. Simulation of diffusion anisotropy in DTI for virtual cardiac fiber structure. In: SPRINGER. *Functional Imaging and Modeling of the Heart: 6th International Conference, FIMH 2011, New York City, NY, USA, May 25-27, 2011. Proceedings 6*. [S.l.], 2011. p. 95–104.
- WANG, X. et al. Global, regional, and national burden of myocarditis from 1990 to 2017: A systematic analysis based on the global burden of disease study 2017. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 8, 2021. ISSN 2297-055X.
- WARRINER, D. R. et al. An asymmetric wall-thickening pattern predicts response to cardiac resynchronization therapy. *JACC: Cardiovasc. Imag.*, v. 11, n. 10, p. 1545–1546, 2018.
- WHITE, J. A. et al. A two-stage preconditioner for multiphase poromechanics in reservoir simulation. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, Elsevier, v. 357, p. 112575, 2019.
- ZHENG, P.; ZHANG, K. On the effective stress law and its application to finite deformation problems in a poroelastic solid. *Int. J. Mech. Sci.*, v. 161-162, p. e105074, 2019.
- ZIENKIEWICZ, O. C.; TAYLOR, R. L. *The finite element method set*. [S.l.]: Elsevier, 2005.