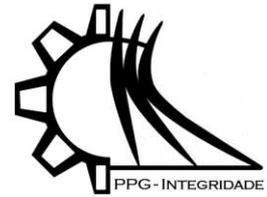




ISSN 2447-6102



Artigo

Um modelo biomecânico para a resposta do sistema imune à inflamação do ventrículo esquerdo incluindo efeitos de remodelagem e crescimento

Oliveira, I.A.C.¹, Lobosco, R.¹, Santos, R.W.¹, e Rocha, B.M.²

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Engenharia Mecânica; isabela.campice@engenharia.ufjf.br; marcelo.lobosco@ice.ufjf.br; rodrigo.weber@ice.ufjf.br

² Universidade Federal de Juiz de Fora, Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional; bernardomartinsrocha@ice.ufjf.br

Received: 18/01/2024; Accepted: 25/01/2024; Published: 31/01/2024

Resumo: Este artigo aborda a resposta biomecânica cardíaca com crescimento durante inflamações do músculo cardíaco. O tecido biológico reage a estímulos através de crescimento e remodelagem, com especial relevância no coração devido às doenças cardíacas. Este estudo apresenta um modelo matemático que descreve a resposta biomecânica cardíaca durante inflamação, considerando a difusão de citocinas e a hipertrofia induzida por elas. O modelo usa mecânica do contínuo e crescimento volumétrico, acoplado a um modelo de difusão de citocinas. Experimentos computacionais são realizados para demonstrar a abordagem proposta. Este trabalho apresenta um novo modelo que pode ser útil para compreender os mecanismos complexos associados às respostas biomecânicas do coração em condições inflamatórias, contribuindo para a área da biomecânica.

Palavras-chave: Mecânica Computacional, Crescimento, Remodelagem, Método dos Elementos Finitos, Biomecânica.

A biomechanical model for the immune system response to left ventricle inflammation including remodeling and growth effects

Oliveira, I.A.C.¹, Lobosco, R.¹, Santos, R.W.¹, e Rocha, B.M.²

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Engenharia Mecânica; isabela.campice@engenharia.ufjf.br; marcelo.lobosco@ice.ufjf.br; rodrigo.weber@ice.ufjf.br

² Universidade Federal de Juiz de Fora, Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional; bernardomartinsrocha@ice.ufjf.br

Abstract: This article addresses the cardiac biomechanical response with growth during cardiac muscle inflammation. Biological tissue reacts to stimuli through growth and remodeling, with special relevance in the heart due to heart disease. This study presents a mathematical model that describes the cardiac biomechanical response during inflammation, considering the diffusion of cytokines and the hypertrophy caused by them. The model uses continuous and volumetric growth mechanics, coupled with a cytokine diffusion model. Computational experiments are performed to demonstrate the proposed approach. This work presents a new model that may be useful to understand the complex mechanisms associated with the biomechanical responses of the heart in inflammatory conditions, contributing to the field of biomechanics.

Keywords: Computational mechanics, growth, remodeling, finite element method, biomechanics.

1. Introdução

A resposta mecânica de materiais biológicos é governada por comportamentos elásticos e viscoelásticos quando submetidos a cargas, semelhante aos corpos deformáveis que são tradicionalmente estudados na área da engenharia. No entanto, os tecidos biológicos apresentam distinções em relação aos materiais utilizados na engenharia devido à sua capacidade única de reagir a diversos estímulos por meio de crescimento e remodelagem (Taber, 1995). Os seres vivos possuem a habilidade de ajustar e modificar o crescimento de suas estruturas, estabelecendo uma relação íntima entre forma e função. Isso implica que sistemas em processo de crescimento podem influenciar seu ambiente circundante, e vice-versa. Para lidar com mudanças patológicas ou fisiológicas no ambiente, os organismos realizam alterações em sua massa e volume, adaptando-se de acordo. Contudo, entender e prever os mecanismos subjacentes a essas mudanças permanece um desafio substancial na área da biomecânica. Assim, ao longo das últimas décadas, a modelagem matemática e computacional tem desempenhado um papel crucial, oferecendo ferramentas essenciais para direcionar, interpretar e visualizar esses fenômenos complexos.

Nesse contexto de problemas biológico nos quais a modelagem matemática tem sido aplicada, uma em particular que merece destaque é a modelagem da mecânica cardíaca (Campos et al., 2020), uma vez que as doenças cardíacas ainda são responsáveis pela maior taxa de mortalidade no mundo. Existem diversas situações patológicas que podem resultar em um aumento anormal do tamanho e espessura do músculo cardíaco, frequentemente associadas como uma resposta a sobrecarga de pressão ou volume sanguíneo (Yoshida and Holmes, 2021).

A insuficiência cardíaca é uma condição em que o coração não consegue bombear sangue suficiente para atender às necessidades do corpo (Zhang et al., 2017). Embora diversos fatores contribuam para o seu aparecimento, todos eles acabam estando associados ao comprometimento da função cardíaca, marcada por alterações na remodelagem e na rigidez do tecido. A fibrose é uma característica prevalente em vários tipos de insuficiência cardíaca, influenciando significativamente a progressão da doença. Além disso, a inflamação influencia de forma significativa a dinâmica cardíaca, com uma notável interação entre respostas inflamatórias e fibróticas (Thomas and Grisanti, 2020).

Inflamações do músculo cardíaco podem ocorrer devido a uma série de fatores, tais como infecções virais ou bacterianas, respostas autoimunes ou outras formas de dano cardíaco. Quando o tecido cardíaco está lesionado, células do sistema imune, como macrófagos e neutrófilos, são recrutadas para combater no local da infecção ou lesão (Paul, 2008). Essas células imunes liberam as citocinas, que são pequenas proteínas que desempenham um papel crucial na comunicação celular e na regulação da resposta imune, por exemplo servindo para atrair mais células do sistema imune para o local da infecção ou para finalizar a resposta imune (Paul, 2008). Entretanto, em determinadas circunstâncias, a resposta inflamatória pode tornar-se desregulada e crônica em virtude de um excesso de citocinas, levando assim a uma resposta imune desproporcional que pode acabar acarretando danos no tecido (Fajgenbaum and June, 2020).

Certo tipo de citocinas pode promover a hipertrofia a nível celular, que é o aumento de cardiomiócitos individuais. A hipertrofia é um mecanismo compensatório que o coração utiliza para gerar mais força para superar o aumento da carga de trabalho causado pela lesão ou estresse. À medida que os cardiomiócitos hipertrofiam, a arquitetura do tecido cardíaco começa a mudar. Por atuarem diretamente nos cardiomiócitos e fibroblastos, as citocinas estimulam a hipertrofia e a fibrose (Amin et al., 2020). O ventrículo esquerdo, responsável por bombear sangue rico em oxigênio para o corpo, sofre essa remodelagem, que envolve mudanças no tamanho, forma e estrutura do ventrículo em resposta ao aumento da carga de trabalho.

A inflamação prolongada e a sinalização hipertrófica podem levar à fibrose, que é a deposição excessiva de proteínas da matriz extracelular, principalmente colágeno, no tecido cardíaco. Os fibroblastos cardíacos são o tipo celular predominante envolvidos na fibrose cardíaca e possuem interconectividade com as células imunológicas, de forma que um regula a função do outro. Assim, uma das consequências da fibrose é o enrijecimento do tecido cardíaco que pode alterar sua função e atividade elétrica normal, levando potencialmente a arritmias e comprometimento da função contrátil.

O objetivo deste trabalho é apresentar um modelo matemático que descreve a resposta biomecânica cardíaca com crescimento durante uma situação de inflamação do músculo cardíaco. O modelo considera, de forma simplificada, a dinâmica do sistema imune através da difusão de citocinas e o processo de hipertrofia resultante que levam à

remodelagem e crescimento do ventrículo esquerdo. Para isto, é utilizada a teoria da mecânica do contínuo com grandes deformações e com crescimento volumétrico, conforme descrito por Kuhl (2014) e Rodriguez et al. (1994), acoplada a um modelo de difusão das citocinas no tecido cardíaco.

Este trabalho está organizado da seguinte forma: na Seção 2 são apresentados, de forma sucinta, os conceitos e a modelagem matemática do problema do crescimento volumétrico em regime de deformações finitas usando a mecânica do contínuo e o problema de difusão de citocinas; na Seção 3 são apresentados os experimentos computacionais realizados neste trabalho; e, por fim, na Seção 4 as conclusões deste estudo e algumas limitações são discutidas.

2. Modelo matemático

Nesta seção serão descritas as equações governantes, o modelo constitutivo e a modelagem matemática da mecânica do contínuo associada ao crescimento volumétrico.

2.1. Conceitos fundamentais e equações governantes

As equações governantes do problema aqui abordado são baseadas na teoria da mecânica do contínuo para grandes deformações (Holzapfel, 2002). O movimento de corpos sob o efeito de carregamentos ou do crescimento é descrito através do mapeamento $\boldsymbol{\varphi}$ que associa pontos materiais \mathbf{X} em pontos espaciais $\mathbf{x} = \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{X}, \mathbf{t})$. A quantidade cinemática fundamental nesse contexto é o tensor gradiente de deformação \mathbf{F} o qual é dado por

$$\mathbf{F} = \nabla_{\mathbf{X}} \boldsymbol{\varphi} = \mathbf{I} + \nabla_{\mathbf{X}} \mathbf{u}, \quad (1)$$

onde o operador $\nabla_{\mathbf{X}}$ indica diferenciação com relação às coordenadas materiais \mathbf{X} , \mathbf{u} é o campo de deslocamentos e \mathbf{I} é o tensor identidade.

A partir do princípio de balanço do momento linear (Holzapfel, 2002), pode-se obter as seguintes equações que governam o problema mecânico:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}) + \mathbf{f} &= \mathbf{0}, & \text{em } \Omega, \\ \mathbf{u} &= \mathbf{u}_0, & \text{em } \partial\Gamma_D, \\ \boldsymbol{\sigma} \mathbf{n} &= \mathbf{t}, & \text{em } \partial\Gamma_N, \end{aligned} \quad (2)$$

onde $\boldsymbol{\sigma}$ é o tensor de tensão de Cauchy, \mathbf{f} representa forças de corpo, \mathbf{n} é o vetor normal unitário à superfície do contorno Γ_N onde uma tração dada por \mathbf{t} é aplicada, e \mathbf{u}_0 é um deslocamento prescrito no contorno definido por Γ_D .

2.2. Crescimento volumétrico

A teoria do crescimento finito (do inglês, *finite growth theory*) é baseada em uma decomposição multiplicativa do tensor gradiente de deformação (Taber, 1995). A seguir, os conceitos fundamentais dessa decomposição são apresentados. Considere um corpo elástico \mathcal{B} , descarregado e livre de tensão no tempo \mathbf{t}_0 . Considerando que este corpo é dividido em elementos infinitesimais, cada elemento sofrerá um crescimento volumétrico anisotrópico, de forma a permanecer livre de tensão. Porém, os elementos podem deixar de ser geometricamente compatíveis, compondo uma coleção de elementos localmente deformados, dando origem ao corpo $\mathcal{B}(\mathbf{t}_1)$. A transformação de $\mathcal{B}(\mathbf{t}_0)$ para $\mathcal{B}(\mathbf{t}_1)$ é descrita matematicamente pelo tensor gradiente de deformação de crescimento \mathbf{F}^g . Os elementos de $\mathcal{B}(\mathbf{t}_1)$ são reagrupados no corpo $\mathcal{B}'(\mathbf{t}_1)$ de forma que, se os elementos não forem geometricamente compatíveis, eles devem se deformar para que possam se encaixar. Essa deformação adicional dá origem à tensão elástica residual denotada por $\boldsymbol{\sigma}_0$, a qual é função do tensor gradiente de deformação elástico \mathbf{F}^e .

Assim, na teoria do crescimento dentro da mecânica do contínuo, o tensor gradiente de deformação definido na Eq.(1) é decomposto de forma multiplicativa em uma parte elástica \mathbf{F}^e e uma parte associada ao crescimento \mathbf{F}^g . Logo, o tensor gradiente de deformação é escrito como

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}^e \mathbf{F}^g. \quad (3)$$

A parte elástica \mathbf{F}^e é modelada de forma usual através da definição de função energia de deformação, enquanto o tensor gradiente de deformação associado ao crescimento \mathbf{F}^g depende da dinâmica e da direção do crescimento.

O crescimento de organismos vivos está associado a um aumento da sua massa. A maioria desses sistemas consistem em materiais multifásicos compostos por uma fase sólida e outras fases fluidas. No contexto da mecânica do contínuo, o crescimento desses materiais se dá pela troca de massa entre as fases fluida e sólida. Como as fases fluidas tipicamente influenciam pouco no comportamento mecânico, em alguns casos, modelos simplificados caracterizam o crescimento exclusivamente através do aumento da massa sólida (Kuhl, 2014).

2.3. Modelo constitutivo do tecido

Neste trabalho o modelo isotrópico Neo-Hookeano (NH) foi considerado para representar a parte elástica do tecido cardíaco. Esta é uma simplificação adotada não só neste, como também em outros trabalhos, uma vez que o tecido cardíaco é usualmente tratado como um material ortotrópico (Holzapfel, 2002).

Considerando a decomposição multiplicativa do tensor gradiente de deformação, a função energia de deformação ψ para um material Neo-Hookeano é expressa em termos da componente elástica do tensor gradiente de deformação \mathbf{F}^e , e é dada por

$$\psi = \frac{\mu}{2}(I_C - 3) - \mu \ln J + \frac{\lambda}{2}(\ln J)^2, \quad (4)$$

onde I_C é o primeiro invariante do tensor $\mathbf{C} = \mathbf{F}^{eT} \mathbf{F}^e$, $J = \det \mathbf{F}^e$, μ e λ são parâmetros do material. Desta forma, o tensor de tensão de Cauchy para o modelo NH é dado por

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{\mu}{J^e}(\mathbf{b} - \mathbf{I}) + \frac{\lambda}{J^e}(\ln J^e)\mathbf{I}, \quad (5)$$

onde $\mathbf{b} = \mathbf{F}^e \mathbf{F}^{eT}$ é o tensor de deformação de Cauchy-Green esquerdo.

2.4. Modelo de crescimento

O modelo de crescimento para o ventrículo esquerdo adotado neste trabalho precisa resultar na hipertrofia do ventrículo. Além disso, para simplificar o fenômeno, considerou-se que o crescimento é induzido com base na concentração de citocinas no tecido (Gharee-Kermani and Pham, 2001).

A componente de crescimento do tensor gradiente de deformação \mathbf{F}^g é dada por:

$$\mathbf{F}^g = \mathbf{I} + (\vartheta^g - 1)\mathbf{n}^\perp \otimes \mathbf{n}^\perp, \quad (6)$$

onde \mathbf{n}^\perp representam as direções ortogonais à direção da fibra do tecido cardíaco e ϑ^g representa uma variável que controla a dinâmica do crescimento (fator de crescimento).

A dinâmica da concentração de citocina no tecido cardíaco é modelada de forma simplificada por uma equação diferencial parcial de difusão. Seja C a concentração de citocinas, então a equação deste modelo é dada por:

$$\dot{C} = \nabla \cdot (D \nabla C) + Q(C), \quad (7)$$

onde $Q = qC$ é um termo fonte linear e D é o tensor com coeficientes de difusão, que foi considerado isotrópico e homogêneo, isto é, $D = d\mathbf{I}$, onde d é o coeficiente de difusão no tecido.

A dinâmica da variável do fator de crescimento ϑ^g é dada pela seguinte equação:

$$\dot{\vartheta}^g = \frac{1}{\tau^g} \left[\frac{\vartheta_{max}^g - \vartheta^g}{\vartheta_{max}^g - 1} \right]^\gamma H(C - C_{crit}), \quad (8)$$

onde τ^g é o tempo característico do crescimento, γ controla a evolução do processo de crescimento, $H(x)$ representa a função degrau, que retorna zero para $x < 0$ e 1 para $x \geq 0$, e C_{crit} é um parâmetro que controla a partir de qual valor da concentração de citocina ocorre o crescimento volumétrico.

Em resumo, o modelo acoplado da mecânica com crescimento e da dinâmica das citocinas é dado pelas equações (2), (7) e (8). Vale ressaltar que o modelo é similar ao apresentado por Sáez and Kuhl (2016) em termos matemáticos (equação governante da mecânica acoplada com uma equação diferencial parcial de difusão), porém o modelo deles representa outra condição patológica cardíaca diferente daquela que é o foco deste trabalho.

3. Métodos

Nesta seção são descritos os métodos utilizados para simulação do problema: geometria, malha de elementos finitos, condições iniciais e de contorno e parâmetros dos modelos.

3.1. Geometria e malha

O ventrículo esquerdo (VE) pode ser representado geometricamente através de uma representação simplificada baseada em elipsoides truncados, como mostrada a Figura 1. O tecido cardíaco exibe uma organização em fibras que apresenta uma característica ortotrópica, onde as fibras musculares se alinham de maneira ordenada e otimizada, permitindo uma contração coordenada e eficiente do coração. Logo, pode-se considerar um sistema de coordenadas local com os vetores de base dados por f_0 , s_0 e n_0 para descrever a estrutura de fibras em camadas dentro da parede do ventrículo. A direção f_0 representa a direção da fibra, s_0 a direção transmural da folha e n_0 como normal à folha ($n_0 = f_0 \times s_0$). Embora o material constitutivo utilizado para o tecido cardíaco não faça uso deste sistema de coordenadas por ser isotrópico, o crescimento volumétrico considerado é anisotrópico.

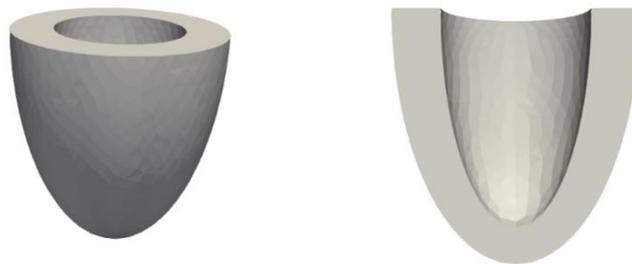


Figura 1. Geometria simplificada para representar o ventrículo esquerdo (esquerda) e um corte longitudinal (direita).

3.2. Solução numérica

O problema definido pela Eq.(2) foi resolvido pelo método dos elementos finitos utilizando uma implementação computacional baseada na biblioteca FEniCS (Logg et al., 2012) usando a linguagem de programação Python. Os resultados foram processados com o software Paraview para visualização.

Uma formulação variacional baseada no campo de deslocamentos e de concentração de citocina foi utilizada para a aproximação numérica do problema. Experimentos preliminares com elementos tetraédricos e aproximação polinomial de primeira ordem resultaram em uma solução suave e precisa. A solução numérica do problema não-linear foi realizada pelo método de Newton utilizando um procedimento incremental para o tratamento do problema não-linear com uma tolerância relativa de 10^{-6} de critério de parada.

3.3. Condições iniciais e de contorno

As seguintes condições iniciais e de contorno foram utilizadas. Para o problema mecânica, considerou-se a base do VE com deslocamento prescrito igual a zero em todas as direções e o restante do sólido foi considerado livre de tensão, isto é:

$$\mathbf{u}_0 = 0, \quad \text{em } \Gamma_{base} \times (0, t_{final}], \tag{9}$$

$$\boldsymbol{\sigma}\mathbf{n} = 0, \quad \text{em } \partial\Omega/\Gamma_{base} \times (0, t_{final}], \tag{10}$$

onde Γ_{base} é o domínio da região basal do ventrículo esquerdo.

Para o problema de difusão das citocinas no tecido cardíaco, considerou-se condições de fluxo nulo em todo o domínio. Para iniciar a dinâmica, as seguintes condições iniciais simulando uma infecção em determinada região foram aplicadas:

$$C(\mathbf{x}, 0) = 0.3, \quad \text{em } \Omega_C, \tag{11}$$

$$\vartheta^g(\mathbf{x}, 0) = 0.0, \quad \text{em } \Omega,$$

onde Ω_C é a região da inflamação que contém uma concentração inicial de citocinas, na qual a dinâmica se inicia, definida por $y < -0.03$ e $z > 0.01$ e é ilustrada na Figura 2. O domínio Ω representa o volume ocupado pela estrutura deformável na sua configuração de referência.

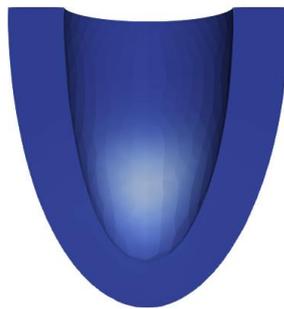


Figura 2. Região da condição inicial Ω_C .

3.4. Parâmetros do modelo

A Tabela 1 apresenta os valores dos parâmetros dos modelos utilizados para os experimentos numéricos realizados neste trabalho.

Tabela 1. Parâmetros utilizados no modelo de crescimento e na difusão de citocinas.

| Parâmetro | Valor | Descrição |
|---------------------|-------|--------------------------------------|
| C_{crit} | 0,7 | Concentração crítica de citocina |
| ϑ^g_{max} | 0,5 | Valor máximo do fator de crescimento |
| τ^g | 1,0 | Taxa da função de crescimento |
| γ | 1,0 | Expoente da função de crescimento |
| d | 1e-5 | Coefficiente de difusão |
| q | 0,1 | Termo fonte da equação de difusão |
| μ | 21,43 | Parâmetro do modelo constitutivo NH |
| λ | 85,71 | Parâmetro do modelo constitutivo NH |

4. Resultados

Com as configurações descritas anteriormente, realizou-se uma simulação com tempo final $t_f = 30$ e com 60 passos com um $\Delta t = 0,5$. A evolução da concentração de citocina C e do fator de crescimento ϑ^g são apresentados nas Figuras 3 e 4, respectivamente.

A Figura 3 apresenta a evolução da concentração de citocina, distribuída inicialmente em Ω_C , e ilustra a progressão da dilatação do ventrículo esquerdo até atingir um valor um máximo valor de 50%, conforme controlado pelo parâmetro ϑ^g_{max} do modelo. Nota-se que somente após o instante de tempo $t = 30$, quando a concentração ultrapassa o valor de 0,7 (concentração crítica), é que ocorre o crescimento ventricular resultando em hipertrofia. Além disso, é possível observar o fenômeno da difusão, no qual a concentração se propaga ao longo do tempo no domínio Ω .

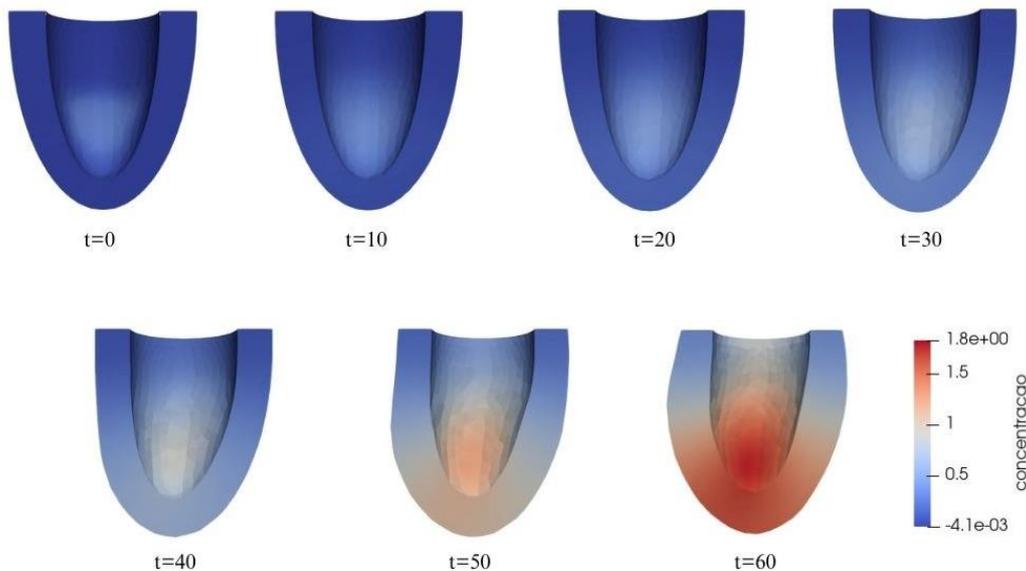


Figura 3. Evolução da concentração de citocina C no ventrículo esquerdo ao longo do tempo (em dia).

A Figura 4 apresenta a evolução do fator de crescimento ϑ^g juntamente com o crescimento do ventrículo esquerdo resultando em hipertrofia da sua parede. É interessante observar os resultados e compará-los com os da Figura 3 e perceber a condição imposta pela função degrau que estabelece a concentração mínima de citocina que irá induzir o crescimento volumétrico.

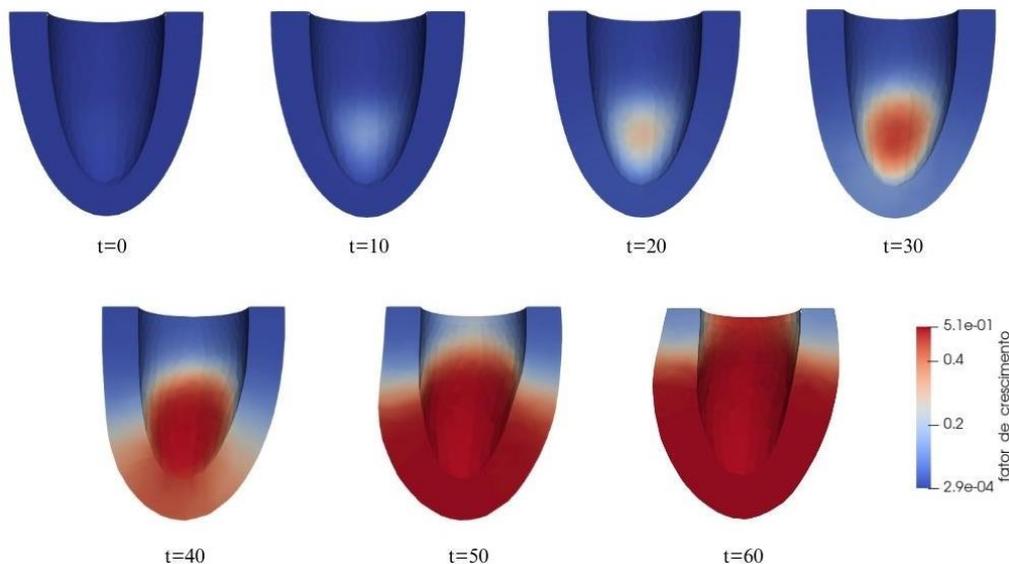


Figura 4. Evolução da concentração do fator de crescimento ϑ^g no ventrículo esquerdo ao longo do tempo (em dia).

Na Figura 5 são apresentados os valores do volume do VE, assim como da concentração de citocina C e do fator de crescimento ϑ^g tomados sobre um ponto do domínio espacial em cada intervalo de tempo. O ponto escolhido para analisar a evolução volumétrica foi aquele cujas coordenadas na configuração indeformada correspondem a $(-0.025114, -0.040902, 0.0093012)$.

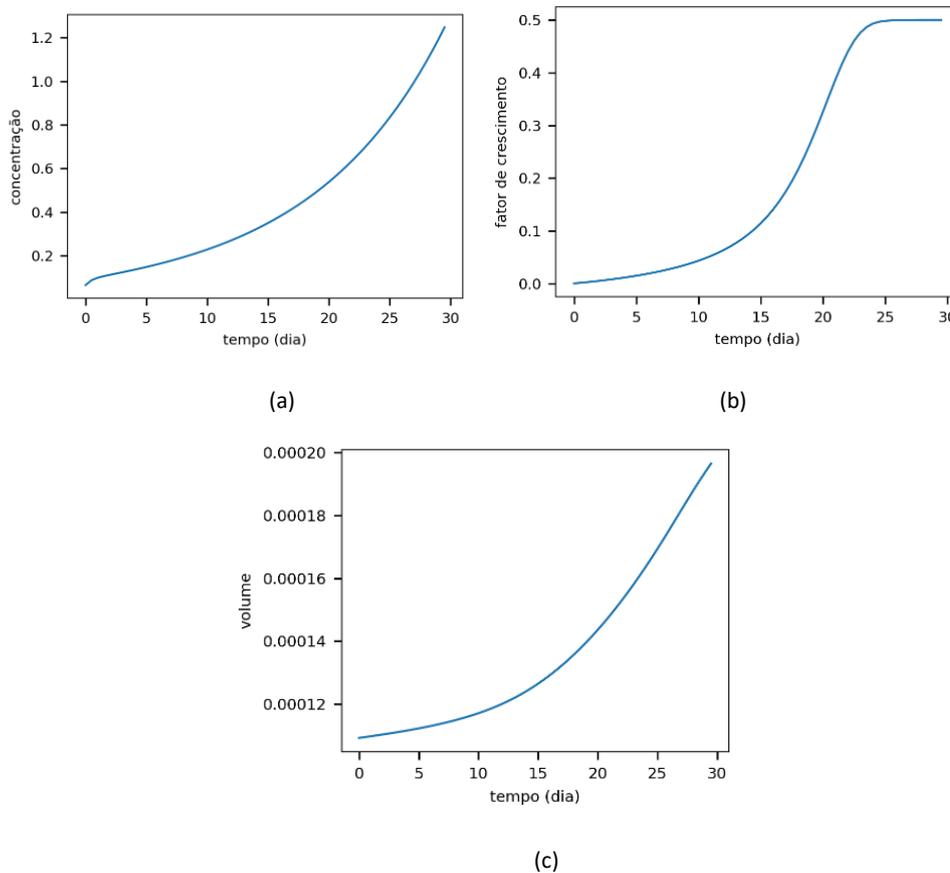


Figura 5. (a): Evolução da concentração de citocina ao decorrer do tempo (em dia). (b): Evolução do fator de crescimento ao decorrer dos dias. (c): Evolução do volume em função do tempo (em dia).

Pode-se notar, pelo gráfico (c) na Figura 5, o ganho volumétrico do VE em função do tempo, o qual é ativado a partir da concentração de citocina crítica. Nota-se ainda que a abordagem considerada para o tensor gradiente de deformação de crescimento é responsável por causar hipertrofia no ventrículo esquerdo, como pode-se notar pelo espessamento da sua parede. Os gráficos à esquerda (a) e à direita (b) evidenciam o acoplamento entre a concentração de citocina crítica e o fator de crescimento que controla a evolução do crescimento volumétrico.

5. Conclusão

Este trabalho apresentou um novo modelo matemático capaz de representar de forma fenomenológica a inflamação do tecido do ventrículo esquerdo e a resposta do sistema imune com os efeitos a longo prazo, em termos de crescimento e remodelagem, resultando em hipertrofia. O modelo foi elaborado com base na teoria da mecânica do contínuo e do crescimento finito e utilizou para a parte elástica um modelo constitutivo isotrópico, enquanto o crescimento foi considerado anisotrópico. Para induzir o crescimento, considerou-se o efeito da resposta do sistema imune a uma inflamação do tecido cardíaco através das citocinas, que, em elevados níveis de concentração, podem induzir à hipertrofia cardíaca.

Apesar de diversos aspectos do modelo desenvolvido ainda serem simplificados como, por exemplo, o modelo constitutivo da parte elástica e a dinâmica do sistema imune, o modelo proposto foi capaz de representar de forma satisfatória o desenvolvimento da hipertrofia do ventrículo esquerdo. Para trabalhos futuros, pretende-se contornar essas limitações com modelos mais realistas e quantitativos, assim como realizar a calibração dos parâmetros dos modelos usados dados e medições disponíveis na literatura.

6. Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelas agências brasileiras CAPES, CNPq, FAPEMIG, FINEP e pela UFJF. Este trabalho de pesquisa foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sob os números dos processos 310722/2021-7, 308745/2021-3 e 423278/2021-5, pelos projetos FAPEMIG TEC APQ 01340-18 e APQ 02513-22, e também pelo projeto FINEP 0062/22 SOS Equipamentos.

Referências

1. Amin, M. N., Siddiqui, S. A., Ibrahim, M., Hakim, M. L., Ahammed, M. S., Kabir, A., and Sultana, F. (2020). Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer. *SAGE Open Medicine*, 8:2050312120965752.
2. Campos, J., Sundnes, J., Dos Santos, R., and Rocha, B. (2020). Uncertainty quantification and sensitivity analysis of left ventricular function during the full cardiac cycle. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 378(2173):20190381.
3. Fajgenbaum, D. C. and June, C. H. (2020). Cytokine storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23):2255–2273.
4. Gharee-Kermani, M. and Pham, S. (2001). Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 7(11):1083–1103.
5. Holzapfel, G. A. (2002). *Nonlinear solid mechanics: a continuum approach for engineering science*.
6. Kuhl, E. (2014). Growing matter: a review of growth in living systems. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 29:529–543.
7. Logg, A., Mardal, K.-A., and Wells, G. (2012). *Automated solution of differential equations by the finite element method: The FEniCS book, volume 84*. Springer Science & Business Media.
8. Paul, W. (2008). *Fundamental Immunology*. Fundamental Immunology. Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
9. Rodriguez, E. K., Hoger, A., and McCulloch, A. D. (1994). Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues. *Journal of biomechanics*, 27(4):455–467.
10. Sáez, P. and Kuhl, E. (2016). Computational modeling of acute myocardial infarction. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 19(10):1107–1115.
11. Taber, L. A. (1995). *Biomechanics of growth, remodeling, and morphogenesis*.
12. Thomas, T. P. and Grisanti, L. A. (2020). The dynamic interplay between cardiac inflammation and fibrosis. *Frontiers in physiology*, 11:529075.
13. Yoshida, K. and Holmes, J.W. (2021). Computational models of cardiac hypertrophy. *Progress in biophysics and molecular biology*, 159:75–85.
14. Zhang, Y., Bauersachs, J., and Langer, H. F. (2017). Immune mechanisms in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 19(11):1379–1389.