

Análise de tensões cisalhantes oscilatórias para um modelo reológico dependente do hematócrito em fístulas rádio-cefálicas em hemodiálise

Janaína Andrade Silva ¹, José Karam-Filho ², Carlos Cristiano Hasenclever Borges ³

¹ Instituto Federal de Sudeste de Minas Gerais IFSudesteMG, Brasil. Email: nainasjdr@hotmail.com

² Dep. Modelagem Computacional, Laboratório Nacional de Computação Científica - LNCC, Brasil. Email: jkfi@lncc.br

³ PPGMC, Universidade Federal de Juiz de Fora -UFJF, Brasil, Email: cchborges@ice.ufjf.br

Resumen

Um dos acessos vasculares mais usados em hemodiálise é a fístula rádio-cefálica término-lateral. Uma das causas das perdas desses acessos é o atrito gerado pelas forças cisalhantes do sangue nas paredes dos vasos, além do nível de *hematócrito*, H , que é difícil de controlar nos pacientes, e raros são os estudos em fístulas que o consideram. Neste trabalho, a influência de H e configurações de fístulas são estudadas computacionalmente, analisando condições de escoamento que minimizem problemas relacionados com fístulas, considerando uma original relação constitutiva para o sangue, com dependência da taxa de deformação e também do hematócrito. Uma faixa de configuração de ângulo em torno de vinte e cinco graus resultou mais favorável para aplicações.

Palavras-chave: mecânica de fluidos; reologia computacional; métodos numéricos; volumes finitos.

Abstract

One of the most used vascular access in hemodialysis is the side-to-end radio-cephalic fistula. One of the causes of the loss of this access is the friction generated by the shear forces of blood on the vessel walls, besides the *hematocrit* level, H , which is difficult to control in the patients, and rare are the studies on fistulae considering it. In this work, influence of H and fistulae configurations are computationally studied, analyzing flow conditions that minimize problems related to fistulae, considering an original constitutive relation for blood, with dependence on the shear deformation rate and also on the hematocrit. A range around twenty-five degrees resulted as the most favorable for applications.

Keywords: fluid mechanics; computational rheology; numerical methods; finite volumes

1. Introdução

A hemodiálise é um tipo de tratamento para insuficiência renal crônica, que afeta uma parte importante da população mundial e pode ser desencadeada por outras doenças primárias, como diabetes e hipertensão [1], [2]. Por apresentar sintomas comuns a várias doenças, sua diagnose acontece geralmente quando o paciente se encontra bastante debilitado, [3]. No processo de hemodiálise são usados acessos venosos em que o sangue é transportado para filtragem na máquina de hemodiálise. Um dos acessos mais utilizados é a fístula arteriovenosa que resulta de uma cirurgia, em que é feita a união (anastomose) de uma veia diretamente com uma artéria. É naquela veia

que normalmente se realizam as duas punções com agulhas, para acessar o fluxo do sangue que irá percorrer o sistema de hemodiálise, [4], [5]. Este processo é comumente muito estressante para os pacientes, principalmente pela perda de acesso venoso, causada por tensões não regulares geradas pelo fluxo sanguíneo nos vasos das paredes. Esta força de cisalhamento nas paredes dos vasos pode causar hiperplasia intimal que obstrui os vasos com o aparecimento de estenose, [6], [7]. A fístula radio-cefálica é formada pela junção entre artéria radial e veia cefálica, sendo um dos acessos vasculares mais utilizados, principalmente para pacientes diabéticos com longo tempo de hemodiálise.

Há evidências de que os problemas relacionados a fistulas sejam causados pelo atrito gerado pelas tensões cisalhantes nas paredes dos vasos, causando doenças como hiperplasia intimal e trombose, [6], [7]. Essas junções desenvolvem estenoses, constantemente [8]. As células endoteliais são sensíveis a tensões cisalhantes, especialmente em escoamentos oscilatórios. Estudos sugerem que níveis normais, relativamente altos, dessas tensões estimulam o endotélio a liberar agentes anti-trombo [9], [10], e também que a combinação de tensões cisalhantes baixas ou oscilatórias com escoamentos não laminares se relacionam a deposição de LDL, [11]. Há também evidências que configurações geométricas das fistulas alteram as condições hemodinâmicas locais, influenciando o aparecimento de patologias [12], [13], [14]. Simulações computacionais relacionando a angulação da anastomose e tensão de cisalhamento irregulares na parede dos vasos foram efetuadas em [6], analisando ângulos acima de 30 graus. Além da importância de analisar doenças causadas pela tensão de cisalhamento, é interessante investigar modelos constitutivos que consigam capturar adequadamente o escoamento sanguíneo. É usual a utilização de modelos newtonianos em vasos da macro-circulação, porém, em constituições venosas não naturais, como acontece nas fistulas arteriovenosas, pode-se encontrar comportamento não newtoniano.

Nos estudos em fistulas nos processos de hemodiálise, há uma carência na literatura de modelos que façam considerações tanto de variação de parâmetros, ex. hematócrito, como de modelos não newtonianos diversos. Em geral os trabalhos focam na influência de variação de ângulo, como nos trabalhos de [6], [7], [15]-[18], [19], [20], sem considerar outras variáveis que impactam diretamente no escoamento sanguíneo. Tentando viabilizar a captura destes comportamentos, verificados principalmente na região de anastomose, alguns autores como [6], [7] e [18] utilizaram modelo de Carreau que possui platôs newtonianos. Esses platôs para o sangue poderão conter incertezas, pois a maioria dos experimentos são realizados em condições idealizadas e em faixas de grande instabilidade de cisalhamento. Outro fator de falha das fistulas, além do aumento anormal do fluxo nas veias, [21], são as alterações do hematócrito, H , (volume de partículas/volume total) que é um indicador de anemia. Valores de referência de H na faixa de 33-36 % para pacientes em hemodiálise são ainda incertos, mas é indicado manter abaixo da faixa normal (mulher: 35-45%; homem: 40-50%) para evitar várias complicações cardiovasculares. Regulação e controle desses níveis em pacientes de hemodiálise não é fácil, uma vez que eles têm dificuldade de produzir eritropoietina responsável pela eritropoiese (produção de hemácias); e hormônios artificiais utilizados para estabilizar H podem levar a severas reações como coagulação nos acessos venosos ou no filtro dialisador, [22].

Muito raros são os estudos computacionais considerando hematócrito nos modelos de fistulas usadas em hemodiálise. Sendo assim a utilização de modelos computacionais que permitam a variação do hematócrito pode apresentar resultados mais próximos da realidade.

Neste sentido, o presente trabalho aborda a variabilidade do hematócrito através de uma relação constitutiva, baseada em [23], que captura tanto o comportamento newtoniano quanto o não newtoniano do sangue, juntamente com configurações de ângulo de anastomose que poderiam gerar condições hemodinâmicas mais favoráveis para minimizar os problemas relacionados a falhas das fistulas. Nas simulações computacionais, foram considerados cinco ângulos de anastomose e quatro valores de hematócrito. Um método de volumes finitos foi usado para resolver o sistema de equações resultante para problemas de escoamento pulsátil. Após obter resultados de velocidades, pressões e tensões cisalhantes, foram determinadas linhas de corrente e campo de valores locais de índice de oscilação de cisalhamento para analisar a possibilidade de formação de estenose.

2. Modelo Computacional

Fístulas tridimensionais arteriovenosas radio-cefálicas término-laterais com fluxo sanguíneo antigrado são consideradas, como na ilustração esquemática da Figura 1, onde entradas e saídas são identificadas por i e o , respectivamente, e setas indicam o sentido do escoamento naquelas regiões. Artérias retas de comprimento 15,0cm e 3,1mm de diâmetro; veia de 10.0cm de comprimento e 4,01mm de diâmetro, com ângulos de anastomose de 20°, 25°, 30°, 35° e 40° são estudados para valores de hematócrito (H) de 20%, 30%, 40% e 45%.



Figura 1. Esquema geral de fistula artério-venosa.

Assim, seja um domínio tridimensional, Ω , com contorno $\partial\Omega = \partial\Omega_i \cup \partial\Omega_o \cup \partial\Omega_w$, onde w representa parede, e o tempo $t: 0 \leq t \leq T$, com T sendo o período do pulso. Escoamento incompressível transiente do sangue pode ser modelado através das seguintes equações de conservação de massa e de momento:

$$\operatorname{div} \mathbf{u} = 0, \text{ em } \Omega, \quad (1)$$

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \operatorname{div}(\mu(\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})) \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})) + \rho \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} + \nabla p = 0 \text{ em } \Omega \quad (2)$$

com \mathbf{u} sendo o vetor velocidade, p a pressão hidrostática, ρ a massa específica, $\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})$ é o tensor taxa de deformação e $\mu(\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}))$ é a viscosidade aparente do sangue. O sistema (1)-(2) está sujeito às seguintes condições:

$$\mathbf{u}|_{\partial\Omega_w} = 0, \quad (3)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial x} \cdot \mathbf{n}|_{\partial\Omega_o} = 0, \quad (4)$$

$$\mathbf{u}|_{\partial\Omega_i} = (u(t), 0, 0), \quad (5)$$

com $u(t)$ sendo uma função pulsátil interpolada dos dados de [25] para artéria radial, com sístole marcada em 0,25s e diástole em 0,99s do período de 1.0s.

2.1. Equação constitutiva para o sangue

Considerando a configuração das fistulas, que apresentam ângulos de reversão, e a fim de capturar taxas de cisalhamento altas e baixas e a possibilidade de formação de regiões de estagnação do escoamento aqui foi adotado um modelo constitutivo do tipo Sisko para o sangue, primeiramente proposto por [24], com os parâmetros dependentes do hematócrito propostos por [23]. É um modelo misto, aqui denominado WS/KB, no sentido que consegue capturar mais adequadamente comportamentos newtonianos e não newtonianos, dependendo da taxa de deformação, com a viscosidade aparente dada por:

$$\mu(\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})) = \eta_p(\alpha(H) + \beta(H)|\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})|^{-0.5}), \quad (6)$$

cujos parâmetros são dados por:

$$\begin{cases} \alpha(H) = 2.93 + 43.04H - 118.26H^2 + 110.16H^3, \\ \beta(H) = 13.51 - 147.93H + 489.39H^2 + 355.07H^3. \end{cases} \quad (7)$$

2.2. Índice de Oscilação de Cisalhamento

Uma vez determinados os campos de velocidade e pressão, são calculadas as tensões cisalhantes ao longo das paredes, τ_{sw} , e a partir delas determina-se o índice de oscilação de cisalhamento, OSI , através da fórmula proposta por [8], para cada ponto das paredes dos vasos, quantificando o grau de desvio da tensão de cisalhamento nas paredes da sua direção média durante o período cardíaco completo, T :

$$OSI = 0.5 \left(1 - \frac{\left| \int_0^T \tau_{sw} dt \right|}{\int_0^T |\tau_{sw}| dt} \right) \quad (8)$$

3. Método computacional utilizado

Para solucionar o sistema de equações resultante para o escoamento nos modelos arteriovenosos, para cinco geometrias de ângulos e vários H, foi adotado um método de volumes finitos através da plataforma aberta OpenFoam, [26], usando o algoritmo PISO (Pressure Implicit with Splitting of Operators) que é uma modificação do clássico esquema SIMPLE pela adição de um passo de correção da pressão, [27], acelerando a convergência e acomodando mais naturalmente células irregulares, em relação ao esquema clássico. O processamento se inicia pela resolução das equações discretas para as pressões usando o resolvidor GAMG (Geometric Agglomerated Algebraic Multigrid solver), [28], obtendo solução rápida para gerar uma solução inicial para a malha final mais refinada. Para a solução das equações discretas para a velocidade, foi usado um resolvidor com pré-condicionador gradiente bi-conjugado, adequado para matrizes assimétricas e, adicionalmente um pré-condicionador LU incompleto para métodos multigrid lineares, [26]. Nos experimentos computacionais, as malhas variaram de 44.000 a 45.000 células hexaédricas, com intervalo de tempo de 10^{-5} s em todos os casos.

4. Resultados Computacionais

As simulações foram realizadas para fistulas arteriovenosas radio-cefálicas término-laterais com escoamento antigrado pulsátil, investigando cinco ângulos de anastomose: 20°, 25°, 30°, 35° e 40°, para hematócritos (H) de 20%, 30%, 40% e 45%. A partir da obtenção dos resultados de velocidades, pressões e tensões cisalhantes, foram determinadas linhas de corrente e campo de valores locais de índice de oscilação de cisalhamento (OSI), durante o período $T=1.0$ s, que são aqui apresentados a seguir para analisar a possibilidade de formação de estenose. Estes resultados são apresentados para as regiões de fistula, sendo que para os OSI são apresentadas três vistas para cada ângulo em cada caso, a fim de melhor mostrar as regiões de maior intensidade do índice. A cor azul escura indica baixa ou nulas oscilações, $OSI < 0.01$, enquanto $OSI > 0.01$ indica altas oscilações (vermelho sendo mais altos).

Os resultados das simulações do modelo com 45% de hematócrito são apresentadas em linhas de corrente nas Figuras 2 e 3 e oscilação da tensão de cisalhamento na parede (OSI) nas Figuras 4 e 5. Estes resultados são muito próximos aos de [13] para o modelo newtoniano ($\mu = 3,45$ mPas), ocorrendo, entretanto, uma maior extensão de secundários, visto através das linhas de corrente, no ângulo de 20° (Figuras 2.a e 2.b) e maiores áreas com OSI mais intensos nos ângulos maiores. Estas diferenças podem ser explicadas pelas

viscosidades encontradas através do modelo WS/KB, ficando entre 3,171 e 6,019 mPas. Uma das vantagens do modelo misto são a identificação de áreas de comportamentos diversos e a variabilidade da viscosidade durante o escoamento.

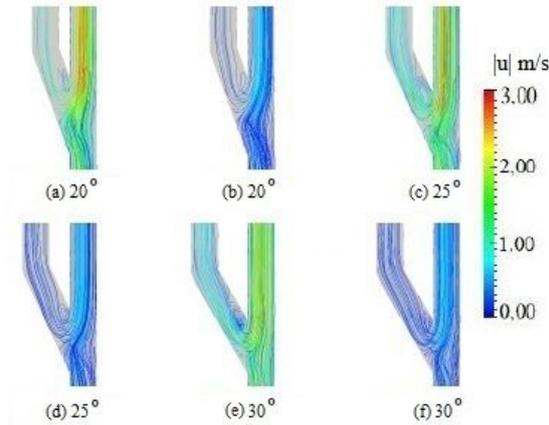


Figura 2. WS/KB, H=45%; linhas de corrente: ângulos: 20°, 25° e 30°; (a, c, e) sístole; (b, d, f) diástole.

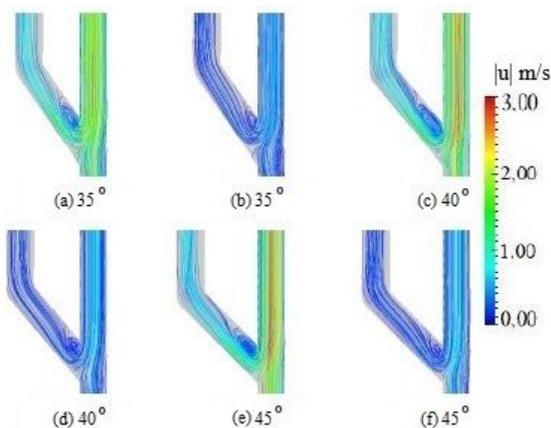


Figura 3. WS/KB, H=45%; linhas de corrente: ângulos: 35°, 40° e 45°; (a, c, e) sístole; (b, d, f) diástole.

Os resultados para o modelo de WS/KB com 40% de hematócrito são apresentados nas Figuras 6 a 9. Como era esperado, os resultados são bem próximos aos obtidos com 45%. A faixa de viscosidades obtida pelo método foi de 3,009 a 5,3071 mPas. Com a utilização do modelo de WS/KB, os valores de hematócritos testados de 40% e 45% confirmam a indicação de ângulos próximos a 30° para implantação de fístulas.

Os resultados obtidos com 30% de hematócrito são apresentados nas Figuras 10 a 13. As viscosidades para este nível de hematócrito ficaram entre 2,842 a 3,696 mPas. Ocorre aumento de fluxo secundário especialmente na sístole (Figuras 10(a, c, e) e 11(a, c, e)) e aumento da área de oscilação da tensão de cisalhamento para todos os casos de ângulos testados. As viscosidades variaram entre 2,230 e 2,405 mPas.

Aqui também ocorre aumento de secundários especialmente na sístole (Figuras 14(a, c, e) e 15(a, c, e)) e aumento de intensidade do OSI e extensão das áreas de oscilação da tensão de cisalhamento para todos os casos de ângulos testados.

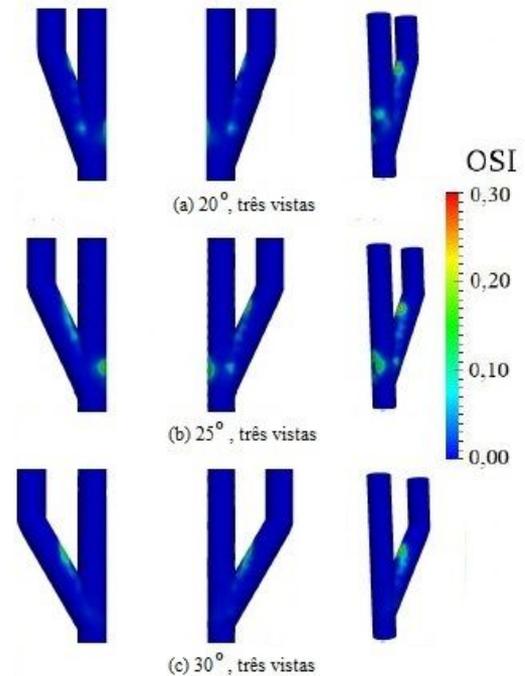


Figura 4. WS/KB, H=45%; OSI: (a) 20°, (b) 25° e (c) 30°.

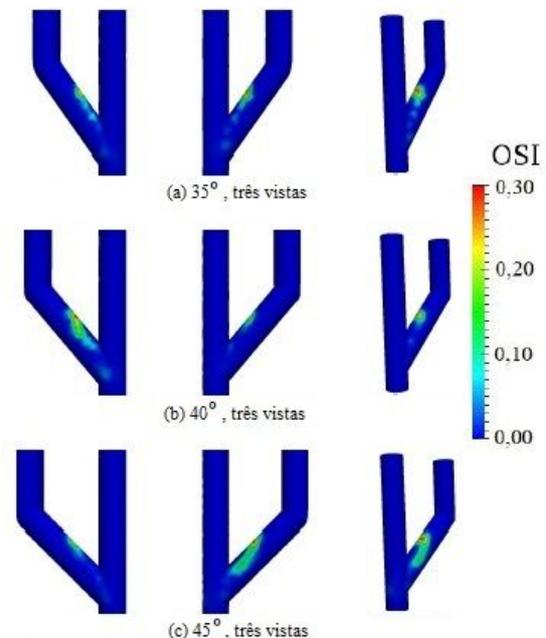


Figura 5. WS/KB, H=45%; OSI: (a) 35°, (b) 40° e (c) 45°.

Os resultados obtidos pelo modelo de WS/KB com 20% de hematócrito estão apresentados nas Figuras 14 e 15 para linhas de corrente e Figuras 16 e 17 para OSI, nos diversos ângulos. As viscosidades variaram entre 2,230 e 2,405 mPas. Aqui também ocorre aumento de secundários especialmente na sístole (Figuras 14(a, c,

e) e 15(a, c, e) e aumento de intensidade do OSI e extensão das áreas de oscilação da tensão de cisalhamento para todos os casos de ângulos testados.

ângulos de anastomose com modelo constitutivo com viscosidade dependente da taxa de deformação e do hematócrito Os resultados foram apresentados em

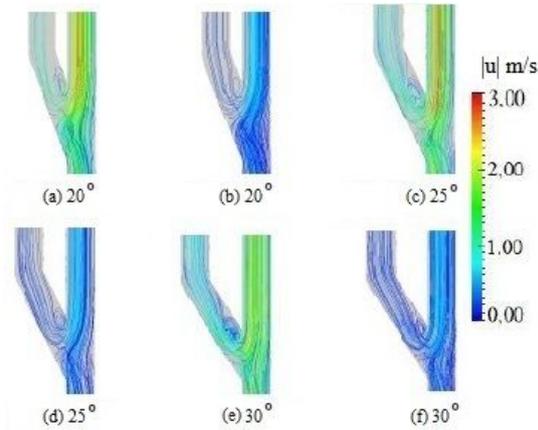


Figura 6. WS/KB, H=40%; linhas de corrente: ângulos: 20°, 25° e 30°; (a, c, e) sístole; (b, d, f) diástole.

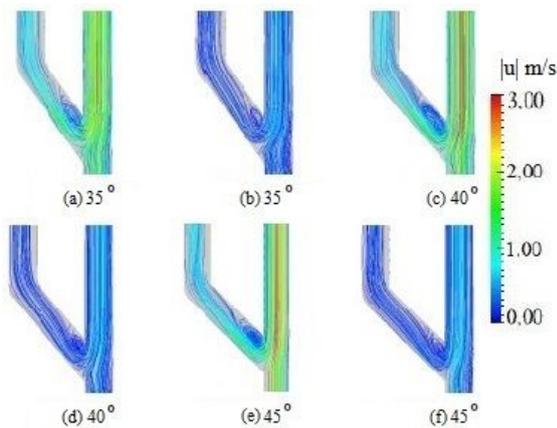


Figura 7. WS/KB, H=40%; linhas de corrente: ângulos: 35°, 40° e 45°; (a, c, e) sístole; (b, d, f) diástole.

É possível observar que as áreas com maiores oscilações localizam-se próximas às junções estendendo-se ao longo da veia, com os ângulos acima de 35° apresentando maiores OSI. Os resultados com modelo de WS/KB indicaram que os melhores ângulos de anastomose ficam entre 20° e 30°, e que valores de hematócrito abaixo de 30% aumentam a probabilidade do aparecimento de patologias. Mostraram também que a utilização deste modelo é essencial, principalmente quando o valor do hematócrito estiver acima de 40%;

5. Conclusões

Neste trabalho desenvolveu-se uma análise, através de modelagem computacional, de escoamento sanguíneo em fistulas arteriovenosas rádio-cefálicas para o processo de hemodiálise, considerando diversos

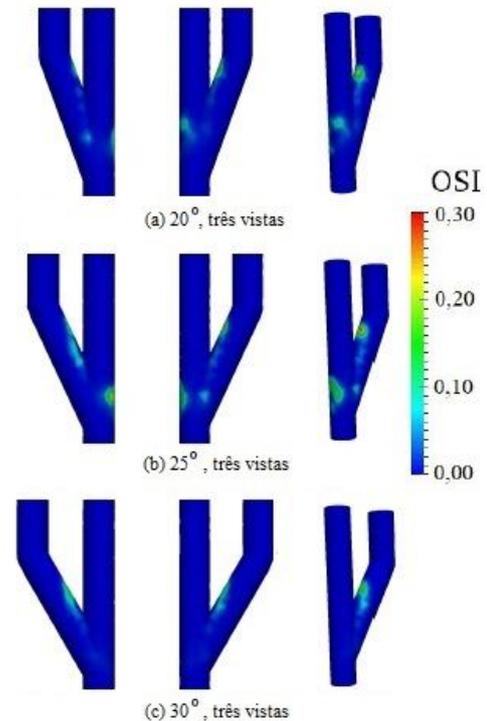


Figura 8. WS/KB, H=40%; OSI: (a) 20°, (b) 25° e (c) 30°.

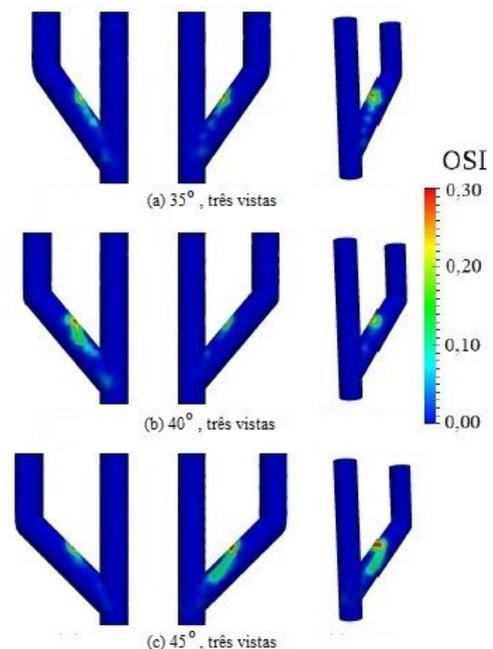


Figura 9. WS/KB, H=40%; OSI: (a) 35°, (b) 40° e (c) 45°.

linhas de corrente e OSI (índice de oscilação de cisalhamento), durante o período cardíaco de 1.0s. A

análise de melhores condições de aplicação teve como principais parâmetros os padrões de escoamento e os níveis de oscilação das tensões cisalhantes na parede dos vasos.

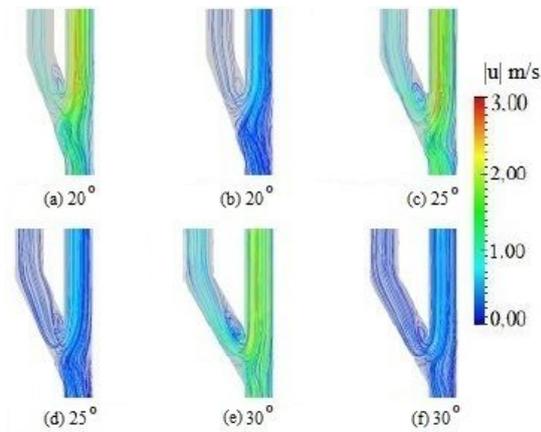


Figura 10. WS/KB, H=30%; linhas de corrente: ângulos: 20°, 25° e 30°; (a, c, e) sístole; (b, d, f) diástole.

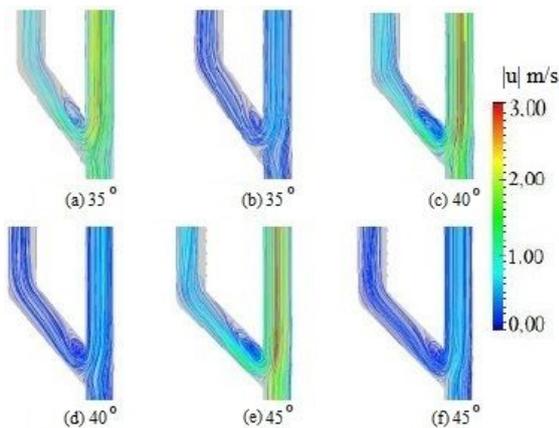


Figura 11. WS/KB, H=30%; linhas de corrente: ângulos: 35°, 40° e 45°; (a, c, e) sístole; (b, d, f) diástole.

Pode-se destacar:

- Ampliou-se a faixa de ângulos para 20° a 30°, em relação à literatura existente que previa o limite 30°.
- resultou mais evidentemente que quanto menor H, maiores áreas de secundários e OSI altos;
- na faixa de H acima de 40%, foram obtidas maiores variações da viscosidade;
- na faixa de H menores do que 30%, as viscosidades não apresentaram grandes variações, podendo-se concluir que um modelo newtoniano nesta faixa seria suficiente.

Em linhas gerais, pode-se concluir, pelos resultados aqui obtidos, que os ângulos mais indicados seriam os de 20° a 30°, e o modelo misto utilizado (WS/KB) capturou regiões de fluxos secundários, com possíveis regiões de estagnação, maiores do que o modelo newtoniano, sendo, assim, indicado para modelar essas situações. Em geral hematócritos em torno de 40% geram menores indicativos de patologias. Além disso,

não é possível confirmar que quanto menor o ângulo, melhores seriam as condições para aplicações dessas fístulas.

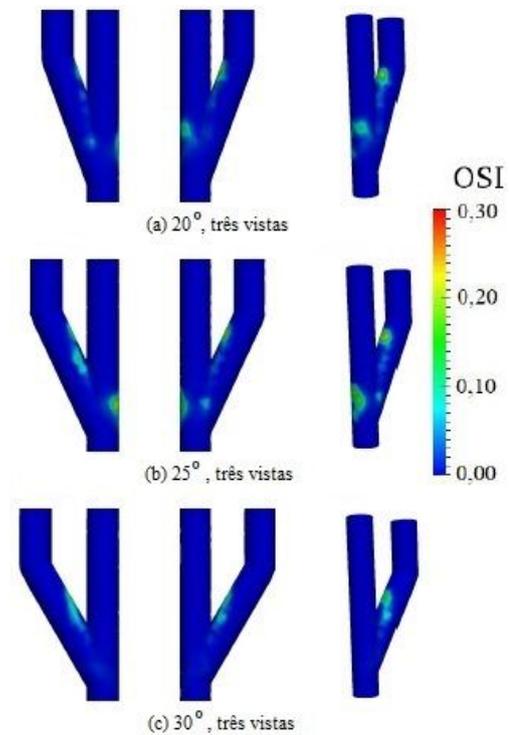


Figura 12. WS/KB, H=30%; OSI: (a) 20°, (b) 25° e (c) 30°.

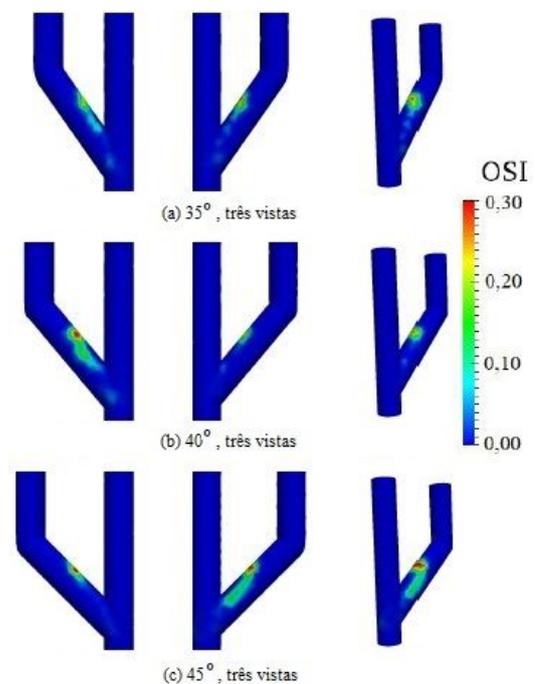


Figura 13. WS/KB, H=30%; OSI: (a) 35°, (b) 40° e (c) 45°.

O ângulo 25° apresentou menores áreas com maiores OSI, seguindo-se 20° e 30°. Sugere-se, portanto, a faixa de 25°±5° como a mais favorável para aplicações.

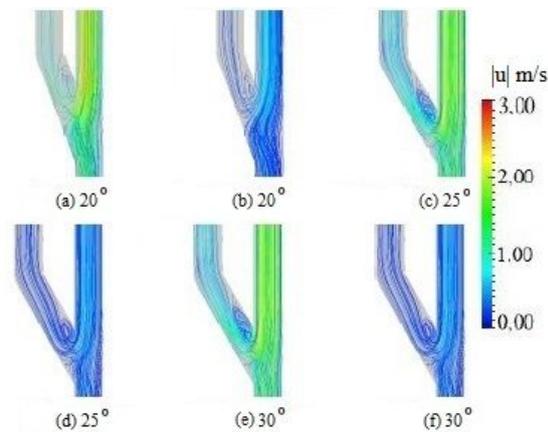


Figura 14. WS/KB, H=20%; linhas de corrente: ângulos: 20°, 25° e 30°; sistole (a, c, e), diástole (b, d, f)

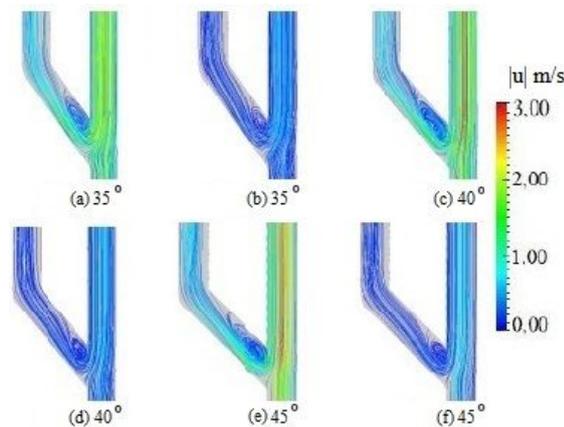


Figura 15. WS/KB, H=20%; linhas de corrente: ângulos: 35°, 40° e 45°; sistole (a, c, e), diástole (b, d, f)

6. Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, CNPq e FAPEMIG.

7. Referências

[1] Brasil, Ministério da Saúde, Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. Insuficiência renal (doença renal crônica). Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/228_insup_renal2.html

[2] M. Parmar, "Chronic renal disease", *BMJ-Clinical Research: British Medical Journal*, 325, pp. 85-90, 2002.

C.R. Maldaner, M. Beuter, C.M. Brondani, M.L.D. Budó, M.R. Pauletto, "Fatores que influenciam a adesão ao tratamento na doença crônica: o doente em terapia hemodialítica", *Rev. Gaúcha de Enfermagem*, 29(4), pp. 647-653, 2008.

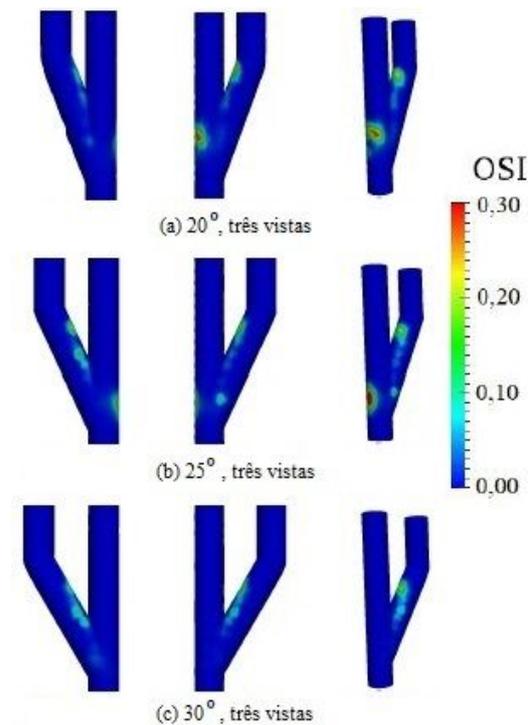


Figura 16. WS/KB, H=20%; OSI: (a) 20°, (b) 25° e (c) 30°.

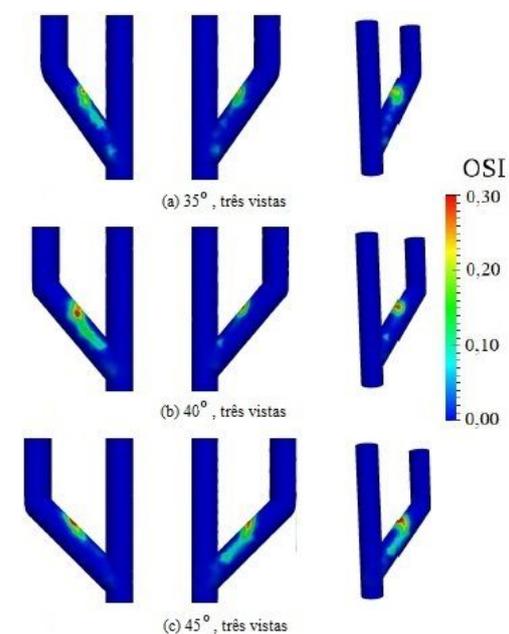


Figura 17. WS/KB, H=20%; OSI: (a) 35°, (b) 40° e (c) 45°.

[3] E. Barros, R.C. Manfro, F.S. Thomé, L.F.S. Gonçalves, *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*, 1ª. ed., Artmed Editora, 2006.

[4] G.B.O. Koepe, S.T.C. Araújo, "A percepção do cliente em hemodiálise frente à fístula artério-venosa em seu corpo", *Acta Paul. de Enferm.*, 21(número especial), pp. 147-151, 2008.

- [5] B. Ene-Iordache, A. Remuzzi, A., “Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis”, *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27(1), pp. 358-368, 2012.
- [6] H. Nordgaard, A. Swillens, A. D. Nordhaug, I. Kirkeby-Garstad, D.V. Loo, N. Vitale, P. Segers, R. Haaverstad, L. Lovstakken, “Impact of competitive flow on wall shear stress in coronary surgery: computational fluid dynamics of a LIMA-LAD model”, *Cardiovascular Research*, 88(3), pp. 512-519, 2010.
- [7] S. Sivanesan, T.V. How, R.A. Black, A. Bakran, “Flow patterns in the radiocephalic arteriovenous fistula: an in vitro study”, *Journal of Biomechanics*, 32(9), pp. 915-925, 1999.
- [8] J.A. Frangos, S.G. Eskin, L.V. McIntire, C.L. Ives, “Flow effects of prostacyclin production by cultured human endothelial cells”, *Science*, 227(4693), pp. 1477-1479, 1985.
- [9] C. Cheng, D. Tempel, R. van Haperen, A. van der Baan, F. Grosveld, M.J. Daemen, R. Crom, 2006. “Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress”, *Circulation*, 113(23), pp. 2744-2753, 2006.
- [10] Y.S. Li, J.H. Haga, S. Chien, “Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells”, *Journal of Biomechanics*, 38(10), pp.1949-1971, 2005.
- [11] P. Roy-Chaudhury, L.M. Spergel, A. Besarab, A. Asif, P. Ravani, “Biology of arteriovenous fistula failure”. *Journal of Nephrology*, 20, pp. 150-163, 2007.
- [12] J.A. Silva, J. Karam-Filho, C.C.H. Borges, “Computational analysis of anastomotic angles by blood flow conditions in side-to-end radio-cephalic fistulae used in hemodialysis”. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 8(3), pp. 131-141, 2015.
- [13] C.V. Cunnane, E.M. Cunnane, M.T. Walsh, A Review of the hemodynamic factors believed to contribute to vascular access dysfunction, *Cardiovascular Engineering and Technology*, 8(3), pp. 280–294, 2017.
- [14] H. Haruguchi, S. Teraoka, “Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review”, *Journal of Artificial Organs*, 6,227-235 (2003).
- [15] J. Mikhal, C.H. Slump, B.J. Geurts, “Simulation of pulsatile flow in cerebral aneurysms: from medical images to flow and forces”, in *IntechOpen*, Y. Murai (ed.), *Aneurysm*, Ch. 10, 2012.
- [16] A. Remuzzi, B. Ene-Iordache, “Novel paradigms for dialysis vascular access: upstream hemodynamics and vascular remodeling in dialysis access stenosis”, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8, pp. 2186-2193, 2013.
- [17] B. Ene-Iordache, L. Mosconi, G. Remuzzi, A. Remuzzi, “Computational fluid dynamics of a vascular access case for hemodialysis”, *Journal of biomechanical engineering*, 123, pp. 284-292, 2001.
- [18] D.N. Ku, D.P. Giddens, C.K. Zarins, S. Glagov, “Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress”, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 5, pp. 293-302, 1985.
- [19] X. He, D.N. Ku, “Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions”, *Journal of Biomechanical Eng.*, 118, pp.74-82, 1996.
- [20] M. Hammes, “Hemodialysis access: the fistula”, Ch 10, *Technical Problems in Patients on Hemodialysis*, IntechOpen, pp.17-34, 2011.
- [21] P. G. Schmitz, Rins, AMGH Editora, 2009.
- [22] J. Karam-Filho, M.A.A. Bortoloti, “Blood rheology and some non-viscometric computational experiments”, *Proc. of the 2005 International Symposium on Mathematical and Computational Biology: Selected contributed papers*, ed. E-papers, 1ed., pp. 157-177, 2006.
- [23] X. Wang, J. Stoltz, “Characterization of pathological bloods with a new rheological relationship”, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 14 (2), pp. 237-244, 1994.
- [24] B. Ene-Iordache, L. Cattaneo, G. Dubini, A. Remuzzi, “Effect of anastomosis angle on the localization of disturbed flow in ‘side-to-end’ fistulae for haemodialysis access”, *Nephrology Dialysis Transplantation*, pp. 997-1005, 2012.
- [25] T. Behrens, “OpenFOAM’s Basic Solvers for Linear Systems of Equations: Solvers, Preconditioners, Smoothers”. Technical Report, Technical University of Denmark, Lyngby, 2009.
- [26] H.K. Versteeg, W. Malalasekera, “An Introduction To Computational Fluid Dynamics: The Finite Volume Method”, Pearson Education, 2007.
- [27] H. Jasak, A. Jemcov, Z. Tukovic, and others, *OpenFOAM: A C++ library for complex physics simulations*, International workshop on coupled methods in numerical dynamics, 1000, 1-20, 2007.