



PROBLEMA DE ESTIMATIVA DE ESTADO NO TRATAMENTO DE CÂNCER
COM AQUECIMENTO POR ONDAS ELETROMAGNÉTICAS NA FAIXA DE
RADIOFREQUÊNCIA

Leonardo Antonio Bermeo Varón

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Mecânica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Mecânica.

Orientador: Helcio Rangel Barreto Orlande
Guillermo Enrique Eliçabe

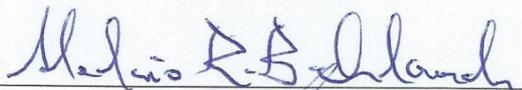
Rio de Janeiro
Abril de 2015

PROBLEMA DE ESTIMATIVA DE ESTADO NO TRATAMENTO DE CÂNCER
COM AQUECIMENTO POR ONDAS ELETROMAGNÉTICAS NA FAIXA DE
RADIOFREQUÊNCIA

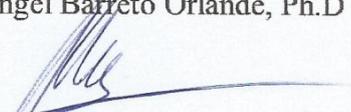
Leonardo Antonio Bermeo Varón

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA MECÂNICA.

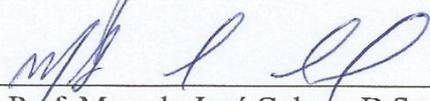
Examinada por:



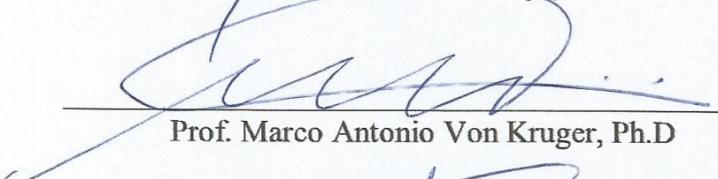
Prof. Helcio Rangel Barreto Orlande, Ph.D



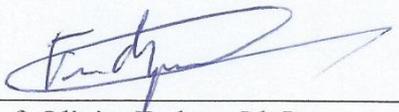
Prof. Guillermo Enrique Elicabe, Ph.D



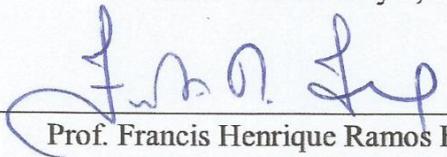
Prof. Marcelo José Colaço, D.Sc



Prof. Marco Antonio Von Kruger, Ph.D



Prof. Olivier Fudym, Ph.D



Prof. Francis Henrique Ramos França, Ph.D

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

ABRIL DE 2015

Varón, Leonardo Antonio Bermeo

Problema de Estimativa de Estado no Tratamento de Câncer com Aquecimento por Ondas Eletromagnéticas na Faixa de Radiofrequência / Leonardo Antonio Bermeo Varón. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2015.

XXV, 179 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Helcio Rangel Barreto Orlande

Guillermo Enrique Eliçabe

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Mecânica, 2015.

Referências Bibliográficas: p. 154-175.

1. Câncer. 2. Problema Inverso. 3. Hipertermia. 4. Nanopartículas. I. Orlande, Helcio Rangel Barreto *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Mecânica. III. Título.

*Para a melhor mãe e a melhor irmã
que alguém poderia ter nesse mundo*

AGRADECIMENTOS

O autor expressa seus agradecimentos a:

Ph.D. Helcio Rangel Barreto Orlande orientador deste projeto por sua valiosa ajuda e conhecimento, que contribuíram para o êxito deste trabalho, por seu apoio e confiança em mim, no desenvolvimento de projetos científicos e tecnológicos, e por sua grande amizade.

Ph.D. Guillermo Enrique Eliçabe orientador deste projeto por sua valiosa contribuição para o êxito desta pesquisa.

Programa de Engenharia Mecânica da COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Laboratório de Transmissão e Tecnologia do Calor (LTTC), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e Coordenação de Aperfeiçoamento a Pessoal de Nível Superior (CAPES), por seu apoio financeiro e técnico para o desenvolvimento deste projeto.

Ph.D. Renato Machado Cotta, D.Sc Carolina Naveira-Cotta, por sua colaboração e amizade ao longo da minha preparação até atingir o grau de Doutor em Ciências e tempo no Rio de Janeiro.

Prof. Francis Henrique Ramos França, Prof. Marco Antonio Von Kruger, Prof. Olivier Fudym e Prof. Marcelo José Colaço por aceitar o convite para participar da banca avaliadora desta tese, bem como pela presteza na leitura e avaliação deste trabalho que muito contribuiu para a melhoria da redação final deste texto.

Vera Noronha, Luciana Machado e Evanise Barbosa, secretarias do departamento de mecânica e do LTTC, por sua grande ajuda e amizade.

Meus colegas de universidade e amigos, que ajudarem sempre com aportes importantes no desenvolvimento deste projeto, por solucionar duvidas de maneira oportuna, e por sua grande amizade: Esperanza González, Ivana Cerqueira, Isabel Viveros, Jennifer Muñoz, Mabel Ramos, Maria Angélica Dávila, Marisol Valencia, Marcela Tarazona, Milena Vilar, Vivian Suarez, Abdón Lopez, Andrés Villamil, Bernard Lamien, Breno Agra, Camilo Oliveros, David Acosta, Diego Estumano, Jose Mir Justino da Costa, Juan Pablo Tapiro, Luiz Abreu, Martim Junior Costa, Maycon Cesar Magalhães, Nilton Pereira, Rodrigo Leite, Sergio Quintero, Tougri Inousa e Zio Solumaine.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

PROBLEMA DE ESTIMATIVA DE ESTADO NO TRATAMENTO DE CÂNCER
COM AQUECIMENTO POR ONDAS ELETROMAGNÉTICAS NA FAIXA DE
RADIOFREQUÊNCIA

Leonardo Antonio Bermeo Varón

Abril/2015

Orientadores: Helcio Rangel Barreto Orlande

Guillermo Enrique Eliçabe

Programa: Engenharia Mecânica

O presente trabalho tem como objetivo a análise do tratamento de câncer por hipertermia, induzida por ondas de radiofrequência e utilizando nanopartículas na região tumoral. A hipertermia, combinada com radiofrequência e com o uso de nanopartículas, pode ser aplicada ao tratamento de câncer. Esta técnica considera que, com nanopartículas introduzidas nas células tumorais e a aplicação de ondas eletromagnéticas, eleva-se a temperatura do tecido tumoral em maior taxa do que no tecido normal, ocasionando danos unicamente no tumor. O problema direto neste sistema é resolvido baseado nas equações de Maxwell de eletromagnetismo e a equação de Pennes de biotransferência de calor. No desenvolvimento desse modelo existem parâmetros e variáveis de estado que são difíceis de observar, quantificar ou medir, como por exemplo, o termo fonte e a temperatura no problema de biotransferência de calor, o campo elétrico no problema de eletromagnetismo e parâmetros elétricos e térmicos do modelo. Desta forma neste trabalho estudam-se técnicas para solução destes problemas usando os filtros de partículas por amostragem e reamostragem por importância, filtros de partículas por amostragem e reamostragem por importância auxiliar, e para estimativa combinada de variáveis de estado e parâmetros.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

STATE ESTIMATE PROBLEM FOR THE CANCER TREATMENT WITH
ELECTROMAGNETICS WAVES HEATING BY RADIOFREQUENCY

Leonardo Antonio Bermeo Varón

April/2015

Advisors: Helcio Rangel Barreto Orlande
Guillermo Enrique Eliçabe
Department: Mechanical Engineering

This work aims at the analyses of the hyperthermia treatment of cancer induced by radiofrequency electromagnetic waves and with nanoparticles in the tumor region. One of the most important problems in cancer treatment is to kill cancerous cells without affecting healthy cells. Radiofrequency hyperthermia therapy combined with nanoparticles can be used in cancer treatment. In this technique, nanoparticles are injected into the tumor and, through the application of electromagnetic waves to increase the temperature, cause damages only to this region of interest. This work presents a numerical simulation to study cancer treatment by hyperthermia, induced by radiofrequency waves, and using nanoparticles in the tumor region. The direct problem is solved through Maxwell's electromagnetism and Penne's bioheat equations. In the development of this model, state variables and parameters are difficult to observe, quantify or measure, for example, the heat source and the temperature field in the bioheat transfer problem, the electric field in the electromagnetic problem and thermal and electrical parameters in the model. We consider in this work the solution of a state estimation problem, through the particle filter algorithm of sampling importance resampling (SIR), Auxiliary sampling Importance Resampling (ASIR), and combined state estimation and parameters.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - Motivação e Objetivo do Trabalho	2
1.2 - Organização do Trabalho	4
CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 - Tratamento para o Câncer com Hipertermia	5
2.1.1 - Hipertermia	5
2.1.1.1 - Hipertermia Local	6
2.1.1.2 - Hipertermia Regional	7
2.1.1.3 - Hipertermia de Corpo Inteiro	7
2.1.2 - Hipertermia com Radiofrequência	7
2.1.3 - Nanopartículas aplicadas em Tratamento de Câncer	12
2.1.3.1 - Toxicidade das Nanopartículas	13
2.1.3.2 - Carregamento de Nanopartículas em Tecido Tumoral	13
2.1.4 - Hipertermia com RF com Carregamento Tumoral de Nanopartículas	14
2.2 - Problemas Inversos	17
2.2.1 - Inferência Bayesiana	19
2.3 - Contribuição da Tese	24
CAPÍTULO 3 - PROBLEMA FÍSICO E FORMULAÇÃO MATEMÁTICA	25
3.1 - Problema Físico	25
3.2 - Campo Eletromagnético	26
3.2.1 - Perda de Potência Ôhmica por Unidade de Volume	28
3.3 - Transferência de Calor em Tecido Humano	31
3.4 - Termo de Geração de Calor	32
3.5 - Propriedades Térmicas e Elétricas dos Tecidos	33
3.6 - Propriedades Físicas das Nanopartículas e Propriedades de Mistura	35
3.7 - Termo Geração de Calor para Nanopartículas Magnéticas	37

CAPÍTULO 4 - PROBLEMA DE ESTIMATIVA DE ESTADO.....	39
4.1 - Filtro de Partículas	41
CAPÍTULO 5 - VERIFICAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO	47
5.1 - Verificação do Modelo Direto em 2D.....	47
5.1.1 - Aquecimento de Tecido Normal com RF sem Nanopartículas	49
5.1.2 - Aquecimento de Tecido Normal e Tumoral com RF sem Nanopartículas ..	51
5.1.3 - Aquecimento de Tecido Normal e Tumoral com RF e Nanopartículas.....	60
5.2 - Verificação do Modelo Direto em 3D.....	64
5.2.1 - Aquecimento de Tecido Normal e Tumoral com RF e Nanopartículas.....	66
CAPÍTULO 6 - RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	76
6.1 - Estimativa de Variáveis de Estado modelo 2D.....	76
6.1.1 - Modelo Direto de Indução de RF em Tecidos Normal e Tumoral com e sem Nanopartículas de Fe_3O_4 (2D).....	79
6.1.2 - Estimativa de Variáveis de Estado com Filtro SIR e ASIR: Modelo 2D	81
6.1.3 - Estimativa Combinada de Variáveis de Estado e Parâmetros: Modelo 2D	108
6.2 - Estimativa de Variáveis de Estado Modelo 3D	129
6.2.1 - Modelo Direto de Indução de RF em Tecidos Normal e Tumoral com e sem Nanopartículas de Fe_3O_4 (3D).....	130
6.2.2 - Estimativa de Variáveis de Estado com Filtro SIR e ASIR: Modelo 3D ..	133
6.2.3 - Estimativa Combinada de Variáveis de Estado e Parâmetros: Modelo 3D	140
CAPÍTULO 7 - CONCLUSÕES.....	148
7.1 - Discussões	148
7.2 - Publicações	151
7.2.1 - Publicações em Revistas	151
7.2.2 - Publicações em Anais de Congressos	152
7.3 - Trabalhos Futuros	152
7.3.1 - Estimativas de Variáveis de Estado e Parâmetros em Domínio com Geometria Complexa	152
7.3.2 - Estimativas das Variáveis de Estado a partir de Medições Experimentais.	153

7.3.3 - Redução de Modelo e Uso de Modelo de Erro Aproximado.	153
REFERÊNCIAS	154
APÊNDICE A - ANÁLISES DE CONVERGÊNCIA DE MALHA	176

Lista de Figuras

Figura 2.1 - Espectro Eletromagnético	8
Figura 3.1 - Esquema de Tecido Biológico com um Tumor Embebido.	25
Figura 3.2 – Esquema de Configuração de um Sistema de Hipertermia	25
Figura 4.1 – processo de previsão e atualização de dados em estimativa de variáveis de estado (KAPIO; SOMERSALO, 2004)	41
Figura 4.2 – Filtro de Partículas	43
Figura 5.1 – Esquema de Tecido em 2D	48
Figura 5.2 – Temperatura (sem campo eletromagnético).	50
Figura 5.3 – Distribuição de Temperatura ($f = 1$ MHz, $U=10V$).....	50
Figura 5.4 – Distribuição de Potencial elétrico ($f = 1$ MHz, $U=10V$).	51
Figura 5.5 – Distribuição de Temperatura (sem campo eletromagnético), condição de contorno $T=32,5^{\circ}C$. (a) FEM (b) BEM.....	53
Figura 5.6 - Distribuição de Temperatura (sem campo eletromagnético), condição de contorno ($h_f=45[W/m^2K]$), $T_f=20^{\circ}C$. (a) FEM (b) BEM	53
Figura 5.7 - Distribuição de Temperatura ($f = 0,1$ MHz, $U=15V$). (a) FEM (b) BEM ..	55
Figura 5.8 - Distribuição de Temperatura ($f = 1$ MHz, $U=10V$). (a) FEM (b) BEM	55
Figura 5.9 - Distribuição de Temperatura ($f = 10$ MHz, $U=10V$). (a) FEM (b) BEM	56
Figura 5.10 - Distribuição de Potencial Elétrico ($f = 10$ MHz, $U=10V$). (a) FEM (b) BEM	57
Figura 5.11 – Campo Elétrico $\partial\varphi(x, y)/\partial x$ ($f = 10$ MHz, $U=10V$). (a) FEM (b) BEM..	57
Figura 5.12 - Campo Elétrico $\partial\varphi(x, y)/\partial y$ ($f = 10$ MHz, $U=10V$). (a) FEM (b) BEM ..	58
Figura 5.13 – Distribuição de Temperatura ($f = 0,1$ MHz, $U = 10V$).....	59
Figura 5.14 - Distribuição de Temperatura ($f = 10$ MHz, $U = 20V$).....	60
Figura 5.15 – Esquema de Tecido e Tumor e Nanopartículas em 2D	61
Figura 5.16 – Campo de Temperatura para $U = 10,9$ V. (a) FEM (b) BEM.....	62

Figura 5.17 – Campo de Temperatura com Nanopartículas para $U=5,24$ V. (a) FEM (b) BEM.....	63
Figura 5.18 – Campo de Temperatura com Nanopartículas para $U=8,017$ V. (a) FEM (b) BEM.....	63
Figura 5.19 – Esquema de Tecido com Tumor	64
Figura 5.20 – Distribuição de Temperatura durante Aquecimento com RF sem Nanopartículas ($U = 10V, f = 1$ MHz). a) FEM b) MC	67
Figura 5.21 – Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 1 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC	69
Figura 5.22 – Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 2 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC	70
Figura 5.23 – Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 3 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC	71
Figura 5.24 - Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 4 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC	72
Figura 5.25 - Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 5 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC	73
Figura 5.26 - Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 6 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC	74
Figura 6.1 – Domínio do Sistema em 2D.....	77
Figura 6.2 – Campo de Temperatura sem Nanopartículas (2D) (a) $f=1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.	79
Figura 6.3 – Campo de Temperatura com Nanopartículas (2D) $n=10^8, r=10^{-8}$ m, $\chi''=18$ (a) $f=1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.....	80
Figura 6.4 – Termo Fonte Elétrico com Nanopartículas (2D) (a) $f = 1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.	81
Figura 6.5 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10$ mm}, Caso 1	83

Figura 6.6 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 1	84
Figura 6.7 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 1.....	84
Figura 6.8 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 1	84
Figura 6.9 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 1.....	85
Figura 6.10 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 2	85
Figura 6.11 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 2	86
Figura 6.12 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 2.....	86
Figura 6.13 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 2	86
Figura 6.14 – Estimativa do termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 2.....	87
Figura 6.15 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 3	87
Figura 6.16 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 3	88
Figura 6.17 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 3.....	88
Figura 6.18 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 3	88
Figura 6.19 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 3.....	89
Figura 6.20 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 5	89
Figura 6.21 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 5	90
Figura 6.22 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$ Caso 5.....	90
Figura 6.23 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 5	90

Figura 6.24 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 5.....	91
Figura 6.25 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$ Caso 6	91
Figura 6.26 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$ Caso 6	92
Figura 6.27 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 6.....	92
Figura 6.28 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 6	92
Figura 6.29 – Estimativa do termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 6.....	93
Figura 6.30 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 7	93
Figura 6.31 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 7	94
Figura 6.32 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 7.....	94
Figura 6.33 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 7	94
Figura 6.34 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 7.....	95
Figura 6.35 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 8	96
Figura 6.36 – Estimativa do Transiente (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 8.....	96
Figura 6.37 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$ Caso 8.....	96
Figura 6.38 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 8	97
Figura 6.39 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 8.....	97
Figura 6.40 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 9	98
Figura 6.41 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 9	98

Figura 6.42 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 9.....	98
Figura 6.43 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 9	99
Figura 6.44 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 9.....	99
Figura 6.45 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 10	100
Figura 6.46 – Estimativa do Transiente (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 10.....	100
Figura 6.47 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$ Caso 10.....	101
Figura 6.48 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 10.....	101
Figura 6.49 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 10.....	101
Figura 6.50 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 11	102
Figura 6.51 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 11	102
Figura 6.52 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 11.....	103
Figura 6.53 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 11.....	103
Figura 6.54 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 11.....	103
Figura 6.55 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 12	104
Figura 6.56 – Estimativa do Transiente (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 12.....	104
Figura 6.57 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$ Caso 12.....	105
Figura 6.58 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 12.....	105
Figura 6.59 – Estimativa do Termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 12.....	105
Figura 6.60 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 13	106

Figura 6.61 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 13	106
Figura 6.62 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 13.....	107
Figura 6.63 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 13.....	107
Figura 6.64 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 13.....	107
Figura 6.65 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D, $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 14	110
Figura 6.66 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 14	111
Figura 6.67 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 14.....	111
Figura 6.68 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 14.....	111
Figura 6.69 – Estimativa de Parâmetros (2D), Caso 14.....	113
Figura 6.70 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 15	114
Figura 6.71 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 15	114
Figura 6.72 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 15.....	114
Figura 6.73 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D). Caso 15.....	115
Figura 6.74 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 15.....	116
Figura 6.75 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 16	117
Figura 6.76 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 16	117
Figura 6.77 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 16.....	117
Figura 6.78 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 16.....	118

Figura 6.79 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 16.....	119
Figura 6.80 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 17	120
Figura 6.81 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 17	120
Figura 6.82 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 17	121
Figura 6.83 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 17.....	121
Figura 6.84 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 17.....	122
Figura 6.85 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 18	123
Figura 6.86 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 18	123
Figura 6.87 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 18	124
Figura 6.88 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 18.....	124
Figura 6.89 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 18.....	125
Figura 6.90 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 19	126
Figura 6.91 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 19	126
Figura 6.92 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 19	127
Figura 6.93 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 19.....	127
Figura 6.94 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 19.....	128
Figura 6.95 – Domínio do Sistema em 3D.....	129
Figura 6.96 – Campo de Temperatura sem Nanopartículas (secção $z = 0$) (a) $f = 1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.	131
Figura 6.97 – Campo de Temperatura com Nanopartículas (secção $z = 0$) (a) $f = 1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.	132
Figura 6.98 – Campo de Temperatura com Nanopartículas (secção $y = 20$ mm) (a) $f = 1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.	133
Figura 6.99 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 0, y=0, z=0\}$, Caso 1	134
Figura 6.100 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 10$ mm, $y = 0$, $z =$ $0\}$, Caso 1.....	134

Figura 6.101 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $z = 0$ }, Caso 1.....	135
Figura 6.102 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 1	135
Figura 6.103 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 0, y=0, z=0$ }, Caso 2	136
Figura 6.104 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 10$ mm, $y = 0, z =$ 0 }, Caso 2.....	136
Figura 6.105 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $z = 0$ }, Caso 2.....	136
Figura 6.106 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 2	137
Figura 6.107 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 0, y=0, z=0$ }, Caso 3	137
Figura 6.108 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 10$ mm, $y = 0, z =$ 0 }, Caso 3.....	138
Figura 6.109 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $z = 0$ }, Caso 3.....	138
Figura 6.110 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 3	138
Figura 6.111 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 0, y=0, z=0$ }, Caso 4	139
Figura 6.112 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 10$ mm, $y = 0, z =$ 0 }, Caso 4.....	139
Figura 6.113 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $z = 0$ }, Caso 4.....	139
Figura 6.114 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 4	140
Figura 6.115 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 0, y=0, z=0$ }, Caso 5	142
Figura 6.116 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 10$ mm, $y = 0, z =$ 0 }, Caso 5.....	142
Figura 6.117 – Estimativa do Campo Temperatura para (3D). {secção $z = 0$ }, Caso 5	142

Figura 6.118 – Estimativa do Campo Temperatura para (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 5	143
Figura 6.119 – Estimativa de Parâmetros. Caso 5	144
Figura 6.120 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 0, y=0, z=0$ }, Caso 6	145
Figura 6.121 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). { $x = 10$ mm, $y = 0, z = 0$ }, Caso 6	145
Figura 6.122 – Estimativa do Campo Temperatura para (3D). {secção $z = 0$ }, Caso 6	145
Figura 6.123 – Estimativa do Campo Temperatura para (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 6	146
Figura 6.124 – Estimativa de Parâmetros. Caso 6	147
Figura A.1 – 202 elementos de malha (2D)	176
Figura A.2 – 754 elementos de malha (2D)	176
Figura A.3 – 3732 Elementos de Malha (2D)	177
Figura A.4 – 1136 elementos de malha (3D)	178
Figura A.5 – 18861 elementos de malha (2D)	178
Figura A.6 – 115580 elementos de malha (3D).....	179

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 – Terapia com RF Invasiva	9
Tabela 2.2 - Hipertermia com RF não Invasiva.....	10
Tabela 2.3 - Hipertermia com RF como Terapia Coadjuvante (CURTO, 2010)	11
Tabela 2.4 - Hipertermia com RF e uso de Nanopartículas	16
Tabela 2.5 – Problemas Inversos em Biotransferência de Calor	19
Tabela 2.6 - Aplicações de solução de Problemas Inversos, Monte Carlo via Cadeia de Markov (MCMC).....	22
Tabela 2.7 - Aplicações de solução de Problemas Inversos, Filtro de Kalman e Filtros de Partículas	23
Tabela 3.1 - Propriedades elétricas dos tecidos corporais na frequência de 1MHz (GABRIEL, 1996)	34
Tabela 3.2 - Propriedades Térmicas dos Tecidos	34
Tabela 3.3 - Termo Fonte Metabólico e Perfusão Sanguínea de Tecido Normal e Tumoral.....	35
Tabela 3.4 - Propriedades Elétricas das Nanopartículas (GACH et al., 2010).....	35
Tabela 3.5 – Propriedades Térmicas dos Materiais	36
Tabela 4.1 - Algoritmo do Filtro de Partículas SIR (RISTIC et al., 2004)	43
Tabela 4.2 - Algoritmo de Filtro de Partículas ASIR	44
Tabela 4.3 - Algoritmo de Filtro de Partículas (LIU; WEST, 2001)	46
Tabela 5.1 - Propriedades Térmicas dos Tecidos Normal e Tumoral.....	52
Tabela 5.2 – Propriedades Elétricas em Tecidos (BARNES, 1977; LV et al., 2005)	53
Tabela 5.3 - Teste de aquecimento com Radiofrequência de Tecido Normal e Tumor .	54
Tabela 5.4 - Propriedades Térmicas dos Tecidos Normal e Tumoral.....	67
Tabela 5.5 – Propriedades Físicas das Nanopartículas de Óxido de Ferro	68
Tabela 5.6 – Testes de Aquecimento com RF e Nanopartículas	68
Tabela 6.1 - Propriedades Elétricas do Músculo (GABRIEL, 1996)	78

Tabela 6.2 – Resultados RMS (Estimativa de Estado em 2D)	82
Tabela 6.3 – Resultados RMS Filtro Liu; West (2001) (Estimativa de Estado e Parâmetros em 2D)	109
Tabela 6.4 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 14	112
Tabela 6.5 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 14	112
Tabela 6.6 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 14	112
Tabela 6.7 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 15	115
Tabela 6.8 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 15	115
Tabela 6.9 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 15	115
Tabela 6.10 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso16	118
Tabela 6.11 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso16	118
Tabela 6.12 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso16.....	118
Tabela 6.13 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 17	121
Tabela 6.14 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 17	121
Tabela 6.15 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 17.....	122
Tabela 6.16 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 18	124
Tabela 6.17 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 18	124
Tabela 6.18 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 18.....	125
Tabela 6.19 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 19	127
Tabela 6.20 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 19	127
Tabela 6.21 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 19.....	128
Tabela 6.22 – Resultados RMS (Estimativa de Estado em 3D)	133

Tabela 6.23 – Resultados RMS filtro Liu; West, (2001) (Estimativa de Estado e Parâmetros em 3D)	141
Tabela 6.24 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue. Caso 5	143
Tabela 6.25 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor. Caso 5	143
Tabela 6.26 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção. Caso 5.....	143
Tabela 6.27 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue. Caso 6	146
Tabela 6.28 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor. Caso 6	146
Tabela 6.29 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção. Caso 6.....	146
Tabela A.1 – Resultados de Convergência de Malha, Caso em 2D	177
Tabela A.2 – Resultados de Convergência de Malha, Caso em 3D	179

NOMENCLATURA

A	fator de redução
A_t	área do tumor
\mathbf{B}	densidade do fluxo magnético
C	calor específico
\mathbf{D}	densidade de fluxo elétrico
D	número de medidas
\mathbf{E}	campo elétrico
\mathbf{F}	força de Lorentz
f	frequência
\mathbf{f}	força por unidade de volume
\mathbf{H}	intensidade do campo magnético
h	fator de suavização
h_f	coeficiente de convecção na superfície da pele e o resfriamento
h_{f0}	coeficiente de convecção na superfície da pele e o ar
I_c	intervalo de confiança
\mathbf{J}	densidade de corrente elétrica
\mathbf{J}_{tot}	densidade de corrente elétrica total
k	condutividade térmica
L_x, L_y, L_z	comprimento do domínio na direção x , y e z , respectivamente
\mathbf{m}	parâmetros modificados
n	número de nanopartículas
N	número de partículas para o filtro de partículas
P_{loss}	potência
Q	termo fonte
R_2	raio do tumor
r	raio das nanopartículas
s	interface entre o tumor e a superfície do tecido normal
T	temperatura
T_b	temperatura do sangue
T_c	temperatura corporal
T_f	temperatura de resfriamento
T_{f0}	temperatura inicial do ar

t	tempo
U	tensão elétrica
V	volume
\mathbf{v}	velocidade instantânea da carga
w	pesos
\mathbf{x}	vetor de estado
x, y, z	coordenadas Cartesianas
x_c	variável estimada
\mathbf{z}	vetor de medidas

Variáveis Gregas

ε	permissividade
ε_0	permissividade do vácuo
δ	fator de redução
$\pi(a/b)$	probabilidade condicionada de a quando ocorre b
ρ	massa específica
Ω'	domínio
Ω'_1, Ω'_2	fronteira dos eletrodos, com tensão elétrica U e terra, respectivamente
ω	frequência angular
ω_b	coeficiente de perfusão sanguínea
φ	potencial elétrico
σ	condutividade elétrica
σ_c	desvio padrão das medidas
η	número de nanopartículas por unidade de volume
θ	parâmetros
Θ	concentração volumétrica das nanopartículas
χ	susceptibilidade das nanopartículas magnéticas
μ_0	constante de permeabilidade
ξ	variável aleatória Gaussiana, com média zero e desvio padrão definido para o termo fonte
ϑ	variável aleatória Gaussiana, com média zero e desvio padrão definido para o campo elétrico

γ variável aleatória Gaussiana, com média zero e desvio padrão definido para os parâmetros

Sobrescritos

i índice da partícula

med medidas

est estimativa

exa exato

Subscritos

1 tecido normal

2 tumor

3 nanopartículas

b sangue

k passo do tempo

m metabolismo

e elétrico

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Atualmente, pesquisas têm levado à conclusão de que a hipertermia com radiofrequência (RF) e com o uso de nanopartículas pode ser aplicada ao tratamento de câncer de forma mais eficaz e com menor desconforto para o paciente, tornando este tipo de tratamento promissor para combater e erradicar o tumor. Este tratamento considera que, com nanopartículas carregadas no tecido tumoral e a indução de ondas eletromagnéticas, consegue-se aumentar a temperatura do tecido tumoral numa taxa maior do que no tecido normal, ocasionando desta maneira danos unicamente no tumor.

A formulação de um problema de hipertermia com RF envolve o desenvolvimento das equações de Maxwell dependentes da frequência, descrita por Maxwell (1865) em seu estudo sobre campos eletromagnéticos, bem como o desenvolvimento da equação de biotransferência de calor em tecidos, descrita por Pennes (1948). Esses modelos acoplados permitem a simulação do sistema a fim de estabelecer protocolos para um desempenho ótimo do tratamento. No desenvolvimento dos modelos, existem parâmetros, variáveis de estado e propriedades termo-físicas as quais são difíceis de observar ou medir diretamente, como por exemplo, o termo fonte e a temperatura no modelo de biotransferência de calor e o campo elétrico no modelo eletromagnético, além dos parâmetros físicos do sistema. Isto faz com que as variáveis de estado e parâmetros sejam estimadas indiretamente via medição de outras variáveis do modelo. Esse problema converte o sistema de hipertermia com RF, em um problema de estimativa por modelagem inversa, com a finalidade de obter quantitativamente as variáveis de estado e os parâmetros do sistema.

Têm sido desenvolvidos vários estudos sobre a solução de problemas de estimativa de parâmetros e variáveis de estado usando abordagem estatística, os quais têm produzido bons resultados. Alguns métodos amplamente conhecidos e usados são os algoritmos de Monte Carlo via Cadeia de Markov (ANDRIEU et al., 2003) e filtros de Kalman (KALMAN, 1960). Outros algoritmos menos restritivos para a solução de problemas de estimativa de estado tais como, filtro de Kalman estendido (JULIER; UHLMANN, 1997), filtro de partículas baseado em amostragem por importância sequencial (SIS, do inglês *Sequential Importance Sampling*) (HAMMERSLEY, J. M. E HANSCOMB, 1964), filtro de partículas baseado em amostragem e reamostragem por importância (SIR, do inglês *Sampling Importance Resampling*) (GORDON et al., 1993),

e filtros de partículas baseados em amostragem auxiliar e reamostragem por importância (ASIR, do inglês *Auxiliary Sampling Importance Resampling*) (PITT; SHEPHARD, 1999), são usados para problemas lineares e não lineares de estimativa de estado (ARULAMPALAM et al., 2001). Atualmente estão sendo usados algoritmos que permitem fazer a estimativa combinada de variáveis de estado e parâmetros de modelos, através de modificações nos filtros de partículas citados anteriormente (LIU; WEST, 2001).

Diferentes algoritmos de estimativas de variáveis de estado e de parâmetros em problemas de biotransferência de calor têm sido utilizados, como estimativa do coeficiente de perfusão sanguínea (HAZANEE; LESNIC, 2014, LESNIC; IVANCHOV, 2015, LESNIC, 2009, LOPES et al., 2008, 2009, SOUZA et al., 2014, TRUCU et al., 2009, 2010), estimativa de campo de temperatura (AGHAYAN et al., 2013a, BAI-KUN et al., 2003, MAJCHRZAK et al., 2006, PEI; JING, 1979) e estimativa da condutividade térmica e capacidade térmica volumétrica (HUANG; CHU-YA HUANG, 2007), os quais usam métodos clássicos para resolver o problema de estimativa. Nesse sentido, a implementação e adaptação dos algoritmos de filtro de partículas para estimativa de estado e parâmetros em problemas de hipertermia com RF e uso de nanopartículas se constitui na abordagem principal da proposta deste trabalho, que poderá estabelecer melhor controle no tratamento de câncer.

1.1 - Motivação e Objetivo do Trabalho

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan (2012), da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. A quantidade de pessoas acometidas pelo câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não foram amplamente aplicadas, estima-se que no ano 2030, as vítimas fatais do câncer serão da ordem de 13,2 milhões (INCA, 2014).

Atualmente, a combinação de tratamentos já está sendo adotada, como a radioterapia e a quimioterapia combinada com indução de RF (CURTO, 2010). Esses tratamentos não só destroem o tecido tumoral, como também destroem o tecido normal. Em função disso, a comunidade científica procura desenvolver terapias que beneficiem o paciente. Uma técnica promissora para o tratamento de câncer é a hipertermia com RF

visando que só o tecido tumoral seja destruído (LV et al., 2005, MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a, MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013). O procedimento consiste na indução de ondas de RF nos tecidos normal e tumoral; para não ocasionar danos no tecido normal o tumor estará carregado de nanopartículas magnéticas, que, de acordo com as propriedades das mesmas, absorvem e liberam calor localmente, garantindo assim que danos no tecido normal sejam reduzidos; este tratamento precisa de protocolos de aplicação e controle, que permitam garantir bons resultados.

Por outro lado, têm sido desenvolvidas técnicas para estimativa de estados e de parâmetros que estão ajudando a comunidade científica a entender mais o comportamento de variáveis que são difíceis de observar e medir e, assim, estabelecer protocolos para tratamentos de câncer. As técnicas consistem em usar a informação que está disponibilizada e com essa informação estimar variáveis de estado e parâmetros do sistema, identificando assim um comportamento mais adequado e preciso dos modelos e a física que define o sistema. Os filtros Bayesianos são técnicas que tentam utilizar todas as informações disponíveis, com o intuito de reduzir a incerteza presente em um problema de inferência ou decisão, onde a informação obtida é combinada com a informação anterior para formar a base dos procedimentos estatísticos. O mecanismo formal utilizado para combinar a nova informação com a informação anteriormente disponível é conhecido como teorema de Bayes (BAYES, 1763), um dos focos principais neste trabalho.

Desta forma, considerando que um tratamento promissor para o câncer, como a hipertermia com RF e uso de nanopartículas possa ser feito, e aproveitando a vantagem potencial da abordagem estatística, o presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma ferramenta para estimativa de variáveis de estado em hipertermia com RF em tecidos biológicos e em tecidos tumorais carregados com nanopartículas. A pesquisa é conduzida, primeiramente, por um estudo teórico detalhado da hipertermia induzida por RF em tecidos biológicos e tecidos tumorais carregados com nanopartículas. Em seguida, é realizado um estudo dos algoritmos estocásticos com a finalidade de fazer estimativa de variáveis de estado do modelo, como o campo de temperatura, o termo fonte e/ou o campo elétrico; e estimativa de parâmetros como as propriedades térmicas e elétricas dos tecidos biológicos e tumorais, além, das propriedades físicas das nanopartículas. Assim, se constituirá uma ferramenta para a simulação, análise, verificação e controle das variáveis de estado e parâmetros

físicos no modelo, a fim de estabelecer protocolos adequados no tratamento parcial ou total de tecidos tumorais, reduzindo danos em tecidos normais do paciente.

1.2 - Organização do Trabalho

No Capítulo 2 apresenta-se a revisão bibliográfica envolvendo os seguintes temas: Hipertermia para tratamento de câncer (conceitos gerais); Hipertermia com RF para tratamento de câncer; Hipertermia com RF e uso de nanopartículas para tratamento de câncer; Problemas inversos e inferência Bayesiana para estimativa de variáveis de estado e parâmetros.

No Capítulo 3 apresenta-se o problema físico e a formulação matemática para hipertermia com RF do modelo que será usado para o problema direto.

No Capítulo 4 apresenta-se a teoria geral dos filtros de partículas SIR, ASIR e filtros para estimativa combinada de parâmetros e variáveis de estado.

No Capítulo 5 apresentam-se a verificação do modelo e os testes e resultados das estimativas de variáveis de estado e parâmetros em 2D e 3D.

Finalmente, no Capítulo 6 apresentam-se as conclusões do trabalho e as sugestões para trabalhos futuros.

CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 - Tratamento para o Câncer com Hipertermia

Um das principais motivações neste trabalho é contribuir com o desenvolvimento de ferramentas que tornem o tratamento do câncer mais efetivo e com melhor qualidade de vida para o paciente. Como já mencionado, de acordo com a OMS houve 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012, e continuará aumentando se medidas preventivas não foram amplamente aplicadas. Estima-se que no ano 2030, haverá 13,2 milhões de mortes por câncer (INCA, 2014).

Uma das técnicas para combater o câncer atualmente é a hipertermia, um tipo de terapia que consiste em levar os tecidos tumorais a elevadas temperaturas consideradas letais para as células. Nesta seção realizaremos uma descrição teórica sob hipertermia, destacando trabalhos e principais contribuições, variações como terapia coadjuvante, trabalhos que descrevem a hipertermia por RF e com uso de nanopartículas.

2.1.1 - Hipertermia

A hipertermia é um tipo de tratamento médico em que o tecido tumoral é exposto a altas temperaturas em níveis suficientes para danificar e matar células cancerígenas ou para torná-las mais sensíveis aos efeitos do tratamento de radiação e/ou medicamentos de combate à doença. Estudos têm determinado que a hipertermia é citotóxica a temperaturas de 40-48°C, especialmente quando os tumores malignos têm baixos níveis de oxigênio, nutrientes e baixas condições de pH (CHO; KRISNAN, 2013, CURTO, 2010, MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013, NIWA et al., 2008, WUST et al., 2002, YANG et al., 2005, VAN DER ZEE et al., 2000).

Atualmente, o tratamento com hipertermia se categoriza em três diferentes tipos: hipertermia local, regional e de corpo inteiro (ANTUNES et al., 2012), com diferentes protocolos de execução e aplicação para aumentar a temperatura. Estas terapias podem ser invasivas ou não invasivas, e são realizadas através do uso de ondas eletromagnéticas como mecanismo de aquecimento, majoritariamente na faixa de RF (BERMEO et al., 2014a, KURGAN; GAS, 2010, 2011, LV et al., 2005, MAJCHRZAK; PARUCH, 2009a, 2010, 2011a, 2011b, MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013) e do infravermelho próximo (BAYAZITOGU, 2009, DOMBROVSKY et al., 2011, 2012,

EIBNER et al., 2012, LAMIEN et al., 2014, TJAHJONO; BAYAZITOGU, 2008, XU et al., 2011, 2012).

2.1.1.1 - Hipertermia Local

A hipertermia local, em geral, engloba tumores entre 5 cm e 6 cm de diâmetro, e dependendo do tipo de tumor pode se tratar com hipertermia superficial, intersticial ou intracavitário (CHICHEŁ et al., 2007, CURTO, 2010).

A hipertermia superficial se realiza quando os tumores estão localizados na pele, ou a uma profundidade de alguns centímetros da pele. A terapia é feita com aplicadores externos que geram aquecimento com emissão de micro-ondas de ondas de RF, tais como, eletrodos de corrente elétrica e indutores; esta terapia é considerada como não invasiva. Com a hipertermia superficial pode-se tratar câncer na cabeça, pescoço, metástases de pele, metástases de linfonodos e mama (WUST et al., 2002).

A hipertermia intersticial consiste na inserção de aplicadores dentro do tumor, ou seja agulhas pelas quais se faz passar uma corrente elétrica para aquecer o tecido circundante produzindo necroses no tumor. Outros aplicadores geralmente emitem ondas de radiofrequência que têm sido particularmente eficazes para o controle local do câncer em doentes inadequados para ressecção cirúrgica, ou que estão aguardando transplante. Esta técnica exige transferência de energia elevada de radiofrequência a partir de um eletrodo colocado no interior do tumor por via percutânea, onde a destruição do tumor sucede quando a energia é dissipada através do aplicador de radiofrequência provocando necroses (CURLEY et al., 2000). A hipertermia intersticial geralmente só é utilizada para tumores superficiais e pequenos, comportando-se de maneira semelhante na remoção de tumores por cirurgia, sendo eficaz para certos tipos de câncer, por exemplo, o câncer de tireoides, (SHAFER et al., 1980, TRIEB et al., 1994), mas também para tumores localizados na cabeça, pescoço, próstata e mama. (CURTO, 2010, WUST et al., 2002).

A hipertermia intracavitária se utiliza quando o tipo de câncer se encontra em cavidades corporais como esôfago, reto, uretra, crânio, vagina e cerviz (CURTO, 2010, WUST et al., 2002).

A hipertermia intersticial e intracavitária são consideradas terapias invasivas. Este tipo de intervenção é eficaz também quando é utilizada junto com outras terapias convencionais, como radioterapia e quimioterapia, o que é denominado como terapia

adjuvante para o tratamento (CHEUNG; NEYZARI, 1984, CHOU; REN, 2000, OVERGAARD et al., 1995, PEREZ et al., 1987, VAN DER ZEE, 2002).

2.1.1.2 - Hipertermia Regional

A hipertermia regional engloba a maioria do corpo como cavidades abdominais, membros ou órgãos, e em geral trata-se de tumores localizados profundamente onde se utilizam arranjos de aplicadores de ondas eletromagnéticas para o aquecimento. Entre as técnicas utilizadas em hipertermia regional se encontram a emissão de ondas de RF, radiação, laser e ultrassom (CHOU, 1988, WEN, 2013). A hipertermia regional é considerada uma terapia não invasiva. Câncer cervical, de próstata, colo-retal, de ovários, de bexiga, de estômago, de fígado, de pâncreas e alguns melanomas podem ser tratados com este tipo de terapia (WUST et al., 2002).

2.1.1.3 - Hipertermia de Corpo Inteiro

A hipertermia de corpo inteiro geralmente é utilizada para tratamento de câncer com ampla metástase. Várias técnicas são utilizadas, como cobertores térmicos, banhos de água quente, aplicadores de ondas eletromagnéticas (GIBBS, 1984, MILLIGAN, 1984, PEREZ et al., 1987), câmaras térmicas e radiadores infravermelhos. Com este tipo de terapia pode-se tratar câncer como melanomas, sarcoma e leucemia (CHICHEŁ et al., 2007, CURTO, 2010, WUST et al., 2002).

2.1.2 - Hipertermia com Radiofrequência

A hipertermia com RF é um tratamento para a eliminação parcial ou total do câncer, por intermédio do aquecimento gerado no corpo tumoral exposto a ondas eletromagnéticas em diferentes faixas de frequência. Este tipo de terapia geralmente é ineficaz. Porém, em alguns casos é utilizado como tratamento coadjuvante, para aumentar a eficácia do tratamento de câncer por intermédio de radioterapia e quimioterapia, (DOLLINGER, 2008; HORSMAN; OVERGAARD, 2007, JAIN et al., 2012, SULLIVAN, 1990, WUST et al., 2002, VAN DER ZEE, 2002).

A hipertermia com RF geralmente é classificada levando em conta duas faixas de frequência: as micro-ondas e a RF. As micro-ondas ocupam uma faixa de frequência eletromagnética entre 300 MHz e 300 GHz e a RF está entre 3 kHz e 300 GHz. A hipertermia com RF refere-se normalmente às frequências abaixo da faixa de micro-

ondas, (ver Figura 2.1). As frequências de micro-ondas mais comumente utilizados em hipertermia são 433 MHz, 915 MHz e 2450 MHz, que são também as frequências designadas nos Estados Unidos da América e na Europa para uso industrial, científico e médico. Em RF as mais comuns são 13,56 MHz, 27,12 MHz e faixa entre 0,1 MHz até 10 MHz que também têm sido amplamente utilizados em fisioterapia para aquecimento de corpo para relaxação e alívio da dor. Para ondas acima de 2450 MHz, sua utilização não tem valor prático, devido à baixa penetração que apresentam, diferentemente das baixas frequências que apresentam boa penetração, alcançando desta maneira, tumores profundos (CHOU; REN, 2000). Na Figura 2.1 mostra-se o espectro eletromagnético com a frequência e comprimento de onda respectiva.

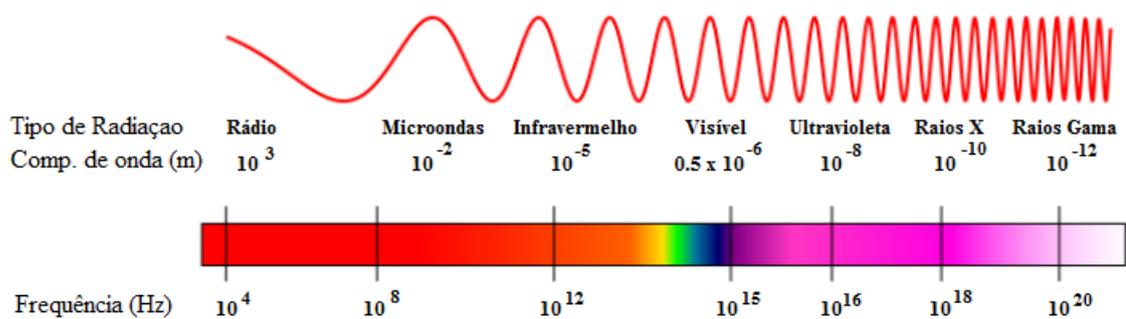


Figura 2.1 - Espectro Eletromagnético

Tratamento de hipertermia com RF pode ser feita de modo invasivo e não invasivo, os quais têm obtido bons resultados para tratamento do câncer.

O tratamento de modo invasivo é uma técnica que consiste na introdução de eletrodos ou agulhas dentro do tecido via percutânea o qual é aquecido por meio de ondas eletromagnéticas ocasionando a destruição parcial ou total do tumor. Na Tabela 2.1 mostra-se a utilização desta técnica em tratamentos de diferentes tipos de câncer profundos onde se apresenta a frequência de trabalho de cada um dos tratamentos. Em geral este tipo de terapia de maneira invasiva é considerado como ablação onde muitos autores utilizam indução de RF em tumores, levando-os a temperaturas superiores a 46°C (BERJANO, 2006, CHANG; NGUYEN, 2004, CRHA et al., 2011, GNANASEKAR; THIAGARAJAN, 2012, HADJICOSTAS et al., 2006, JAIN; WOFL, 2000, JIANG; ZHANG, 2007, LOBO et al., 2004, NG; CHUA, 2000, NG; JAMIL, 2014, PEZZILLI et al., 2008, POP et al., 2010, SIRIWARDENA, 2006, SPILIOTIS et al., 2005, VARSHNEY et al., 2006). Por outro lado o estudo realizado por Matsui et al. (2000) mostra a termo- coagulação à frequência de 13,45 MHz de tumor cancerígeno em pâncreas, sem metástase, realizada em vinte pacientes com esta doença, dos quais

somente dois apresentaram complicações críticas. Os demais não tiveram complicações significativas o que justifica a utilização da técnica. Armitage et al. (1983) realizaram estudos de hipertermia em Phantom de ágar dando ênfase à absorção específica no tecido, na presença de RF de 13,45 MHz e 27,12 MHz. Tsuda; Kuroda (1996) realizaram estudos de otimização na configuração de eletrodos (tamanho, posição e voltagem) na emissão de RF para hipertermia por modelagem inversa; e Bai-Kun et al. (2003) focaram na estimação do campo de temperatura de tecido normal e tecido tumoral encontrando maiores temperaturas na área tumoral em frequências de 10 MHz. É importante dizer que a terapia com RF invasiva é um tratamento desagradável para o paciente, o que têm levado cientistas a desenvolverem técnicas não invasivas.

Tabela 2.1 – Terapia com RF Invasiva

Aplicação	Referência	Frequência
Câncer de pâncreas	(MATSUI et al., 2000)	13,56 MHz
Câncer renal	(POP et al., 2010) ¹	460 kHz
Ablação de glioma	(JIANG; ZHANG, 2007) ¹	0,5-1,0 MHz
Ablação de tecidos biológicos	(BERJANO, 2006, CHANG; NGUYEN, 2004, GNANASEKAR; THIAGARAJAN, 2012, JAIN; WOFL, 2000, LOBO et al., 2004) ¹	500 kHz
Hipertermia de tecidos biológicos	(ARMITAGE et al., 1983)	13,56 MHz, 27,12 MHz
Hipertermia capacitiva	(TSUDA; KURODA, 1996)	10 MHz
Células cancerígenas não especificadas	(BAI-KUN et al., 2003)	10 MHz
Câncer de Pâncreas	(CRHA et al., 2011, HADJICOSTAS et al., 2006, PEZZILLI et al., 2008, SIRIWARDENA, 2006, SPILIOTIS et al., 2005, VARSHNEY et al., 2006) ¹	NAD ²

²NAD: não apresenta dado

A hipertermia com RF como técnica não invasiva considera que as ondas eletromagnéticas de RF são emitidas externamente ao corpo do paciente, por meio de um gerador de ondas eletromagnéticas. As ondas são emitidas na direção adjacente do tecido de modo regional, local ou de corpo inteiro, aquecendo o tecido e o tumor expostos. A vantagem que esta técnica nos oferece, é a possibilidade de realizar tratamentos em tumores mais profundos por conta da capacidade de penetração das ondas no espectro de RF. A Tabela 2.2 mostra estudos realizados do comportamento do tecido normal e tumoral com indução de RF, onde os resultados obtidos em todos os trabalhos confirmam que a distribuição de temperatura é maior na região tumoral em

detrimento do tecido normal. Particularmente, o estudo realizado por Kuroda et al. (1999) determina que, por efeitos de profundidade das ondas de RF, obtêm-se melhores resultados de aquecimento em tumores localizados na região da cabeça e pescoço. Em Wu et al. (2006) observam-se bons resultados no aquecimento de tecido normal e tumoral, derivado não só da indução de ondas RF, como também da distribuição espacial de um conjunto de eletrodos ao redor da mama, dispostos estrategicamente para o aproveitamento das ondas de radiofrequência emitidas. Outros pesquisadores encontraram resultados iguais, onde se apresenta maior geração de calor na região tumoral (ver Tabela 2.2).

Tabela 2.2 - Hipertermia com RF não Invasiva

Aplicação	Referência	Frequência
Células cancerígenas não especificadas	(GAS, 2010, KURGAN; GAS, 2010)	100 MHz
Coxa	(KURGAN; GAS, 2011)	100 MHz
Cabeça, Pescoço, Pele, Períneo e Axila.	(KURODA et al., 1999)	100 MHz
Mama	(WU et al., 2006)	140 MHz
Células cancerígenas não especificadas	(JAMIL; NG, 2013a, 2013b, 2013c, MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008)	0,1-10 MHz
Células cancerígenas não especificadas	(KATO; ISHIDA, 1993, KATO et al., 1985, MAJCHRZAK, 2012, OVERGAARD et al., 1995, VERNON et al., 1996)	NAD ¹
Mama	(ANDRA et al., 1999)	400 kHz

¹NAD: Não apresenta dado

A hipertermia com RF não invasiva, conforme mencionado, é também considerada como terapia coadjuvante em radioterapia e quimioterapia, obtendo bons resultados na sua aplicação (CURTO, 2010). Na Tabela 2.3 mostra-se o resumo de nove trabalhos de tratamento de câncer com hipertermia com RF combinado com radioterapia e quimioterapia, onde se avaliaram resultados feitos com e sem hipertermia com RF. Em média, o resultado indica que 35% dos tratamentos mostram bons resultados sem hipertermia e 60% em tratamentos com hipertermia. No acompanhamento, a taxa média de sobrevivência foi de 21% em tratamentos sem hipertermia e 38% em tratamentos com hipertermia. Para o controle local do tumor a taxa média aumentou de 23% em tratamentos sem hipertermia para 42% em tratamentos com hipertermia (CURTO, 2010). Outros estudos mostram, que na última década o tratamento de hipertermia com RF junto com radiação tem sido utilizados em pacientes

com câncer em fases iniciais de mama, cabeça, pescoço e próstata. As observações registradas mostram resposta positiva de 82% em câncer de mama, 88% em câncer de cabeça e pescoço e 93% em câncer de próstata (HALPERIN et al., 2013).

Tabela 2.3 - Hipertermia com RF como Terapia Coadjuvante (CURTO, 2010)

Tumor	Referência	N	Tratamento	Freq. [MHz]	Resposta Final		Acompanhamento	
					sem HT	com HT	sem HT	com HT
Bexiga	(VAN DER ZEE et al., 2000)	101	HT+RT	433	51%	73%	23%	28%
Mama	(SHERAR et al., 1997)	120	HT+RT	NAD	41%	61%	NAD	NAD
Colo do Útero	(FRANCKENA et al., 2008)	114	HT+RT	70-120	57%	83%	20%	37%
Cabeça	(DATTA et al., 1990)	65	HT+RT	27,12	31%	55%	19%	33%
Melanoma	(OVERGAARD et al., 1996)	70	HT+RT	144-915	35%	62%	28%	46%
Reto	(BERDOV; MENTESHASH VILI, 1990)	56	HT+RT	915	1,7%	16,1%	6,6%	35,6%
Superficial	(JONES et al., 2005)	109	HT+RT	433	42%	66%	18,7%	37%
Bexiga	(COLOMBO et al., 2003)	52	HT+QT	915	22%	66%	NAD	NAD
Peritoneal	(VERWAAL et al., 2003)	105	HT+QT	NAD	NAD	NAD	39%	56%
Resumo					35%	60%	21%	38%
							23% CL	42%CL

N: número de pacientes; Freq.: frequência; HT: hipertermia com RF; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; NAD: não apresenta dado; sob: sobrevivência; CL: controle local.

A hipertermia com RF não invasiva atualmente está sendo estudada em conjunto com o uso de nanopartículas no tecido tumoral, a qual permite melhorar o aquecimento no tumor e controlar a distribuição de temperatura. Nas seções posteriores apresentamos uma revisão bibliográfica dos trabalhos que descrevem o uso desta técnica.

2.1.3 - Nanopartículas aplicadas em Tratamento de Câncer

As nanopartículas, materiais manométricos de 5 nm – 1000 nm de dimensão característica, atualmente têm sido amplamente usados em medicina, particularmente, com introdução delas em tumores, para ocasionar hipertermia leve. As nanopartículas mais comuns neste tipo de tratamento são as de ouro, de óxido de ferro e nano tubos de carbono (CNTs).

As nanopartículas, uma vez localizadas dentro do tumor, podem ser energizadas extrinsecamente para gerarem calor. Tumores com carregamento de nanopartículas, de maneira direta ou intersticial, são expostos a uma energia incidente, durante um período apropriado, onde as nanopartículas convertem essa energia em calor no interior do tumor (CHO; KRISNAN, 2013).

A hipertermia com o uso de nanopartículas tem algumas vantagens e propriedades únicas, sobre outras formas de hipertermia (CHO; KRISNAN, 2013). São elas:

- (i) Favorecem a hipertermia na região onde se encontram as nanopartículas, preferencialmente em tumores e células cancerígenas (EL-SAYED et al., 2006, PATRA et al., 2010).
- (ii) Permitem a geração de calor de dentro do tumor para fora dele, devido às nanopartículas encontrarem-se localizadas em regiões tumorais. As nanopartículas são, em geral, metálicas e têm excelente condutividade térmica. A diferença com relação a outras formas de hipertermia onde a geração de calor é de fora para dentro é que se for realizado um aquecimento inadequado, os efeitos terapêuticos também teriam resultados inadequados (CHO; KRISNAN, 2013).
- (iii) A combinação com outras terapias convencionais, tais como a quimioterapia e radioterapia, em que nanopartículas podem servir como mecanismo de integração, por exemplo, as nanopartículas podem ser carregadas com medicamentos projetados para liberação controlada no tecido tumoral, com hipertermia controlada e sincronizada. Também, é possível a combinação seletiva de radioterapia com hipertermia, com a união de nanopartículas com traçadores radioativos (CHO; KRISNAN, 2013, GLAZER; CURLEY, 2010).
- (iv) As nanopartículas têm o potencial de permitirem simultaneamente diagnóstico e terapia, isto é detecção, imagem e terapia por hipertermia de tumores (CHO; KRISNAN, 2013).

- (v) A exposição de tumores com carregamento de nanopartículas a campos eletromagnéticos permite melhorar os efeitos da hipertermia de maneira localizada, sem afetar tecidos normais.

2.1.3.1 - Toxicidade das Nanopartículas

A toxicidade das nanopartículas tem sido avaliada tanto em estudos *in vitro* (PETERS et al., 2007), como em estudos *in vivo* (KIM et al., 2006). As nanopartículas geralmente se acumulam intracelularmente e pode-se encontrar em organelos subcelulares, tais como as mitocôndrias e o núcleo, de modo que podem interferir em processos importantes como a produção de energia mitocondrial e a expressão de genes (GOJOVA et al., 2007).

Das nanopartículas utilizadas em medicina, as mais biocompatíveis são as nanopartículas de óxido de ferro, efeitos tóxicos têm sido observados só em altas concentrações (>100µm/ml) (JENG; SWANSON, 2006). Dos efeitos tóxicos o mais comumente associado na presença de nanopartículas é o estresse oxidativo que causa danos celulares, portanto, a utilização de baixas concentrações de nanopartículas é um objetivo importante para evitar esse dano celular (NAQVI et al., 2010).

Assim, a composição das nanopartículas; a dose utilizada; o tamanho; a química da superfície e a forma de carregamento são importantes no resultado final da toxicidade ou biocompatibilidade. Ainda têm muito caminho por resolver, há uma grande preocupação com respeito à toxicidade das nanopartículas e estão sendo realizadas pesquisas para resolver esse problema, associado a muitos obstáculos, como a falta de dados, o grande número de nanomateriais e a falta de quadros de avaliação dos riscos sem desenvolver (RAMOS; CASTILLO, 2011).

2.1.3.2 - Carregamento de Nanopartículas em Tecido Tumoral

O carregamento de nanopartículas em tecidos tumorais, principalmente é realizado por o efeito EPR (*enhanced permeability and retention*), propriedade que têm as nanopartículas pelo qual tendem a se acumular muito mais nos tecidos tumorais que em tecidos normais (MATSUMURA; MAEDA, 1986, PERRAULT et al., 2009). Este fenômeno ocorre devido a que o rápido crescimento dos tecidos tumorais, os tumores começam a se tornar dependentes do suprimento do sangue para sua nutrição e suprimento de oxigênio, assim, se gera uma proteína sinalizadora aumentando a produção de vasos sanguíneos, além disso, as células tumorais recém-formados são geralmente anormais em forma e arquitetura, possuem células endoteliais defeituosas

com extensa fenestração, e carecem de drenagem linfática eficaz, esses fatores facilitam a dinâmica do transporte das nanopartículas até o tumor (BAMRUNGSAP et al., 2012, BERTRAND et al., 2014, GREISH, 2010), o efeito EPR pode ser feito de forma pasiva e activa (FAROKHZAD; LANGER, 2009, SINHA et al., 2006).

2.1.4 - Hipertermia com RF com Carregamento Tumoral de Nanopartículas

Atualmente a nanotecnologia é um campo de interesse geral para tratamentos médicos. Para o tratamento de câncer, particularmente, se constitui em uma promissora aplicação quando as nanopartículas são excitadas com fontes externas, neste caso as ondas de RF. As nanopartículas geralmente são carregadas nas células tumorais, modificando propriedades térmicas e elétricas do tumor; com a interação das nanopartículas com as ondas eletromagnéticas de radiofrequência, produzem um efeito térmico terapêutico ou liberação de drogas, ocasionando necroses das células cancerígenas.

Os estudos atuais em tratamento de câncer com carregamento de nanopartículas e com excitação por meio de campos eletromagnéticos também têm muita relevância em comprimentos de ondas do infravermelho próximo (BAYAZITOGU, 2009, DOMBROVSKY et al., 2011, 2012, EIBNER et al., 2012, LAMIEN et al., 2014, TIAHJONO; BAYAZITOGU, 2008, XU et al., 2011, 2012), tendo em vista que as nanopartículas neste comprimento de onda absorvem e liberam calor facilmente (EL-SAYED et al., 2006, KAM et al., 2005). Como a penetração das ondas eletromagnéticas do infravermelho próximo através do tecido, é mínima, a terapia com tais ondas é implementada só em doenças e tumores superficiais (HUANG et al., 2006).

Por outro lado, as ondas de RF, têm níveis de penetração melhores a frequências baixas, isto é, de 0,1 MHz – 100 MHz. Esta característica, junto com a capacidade das nanopartículas de incrementarem a geração de calor dentro do tecido induzido, principalmente em tumores profundos, oferece uma grande oportunidade no tratamento do câncer, sem ocasionar dano em tecidos normais onde não se encontram células cancerígenas, (GLAZER; CURLEY, 2010, TELL; HARLEN, 1979).

Diferentes nanopartículas metálicas e óxidos têm sido propostos para tratamento de tumores, como ouro, prata, carbono, cobalto, níquel e óxido de ferro. Muitos pesquisadores projetam materiais, determinando com ajuda de emissão de ondas eletromagnéticas de radiofrequência, de modo a causar danos unicamente nas células

cancerígenas. A Tabela 2.4 mostra o resumo das principais contribuições e propostas de hipertermia com RF com uso de nanopartículas.

A terapia com RF e com uso de nanopartículas é dividida em duas técnicas. Uma técnica é o aquecimento do tecido normal e tumoral carregado com nanopartículas, as quais contêm medicamentos para tratamento de câncer. Esses medicamentos são liberados no tumor e desta maneira promovem o tratamento do câncer. RAOOF et al. (2013) utilizam nano cápsulas de carbono carregadas com cisplatina, medicamento antineoplásico e citotóxico para diferentes tipos de câncer, que é liberado com aquecimento por ondas de RF de 13,56 MHz no tumor. Em CURLEY et al. (2008), GLAZER; CURLEY (2010), GLAZER 2012, GLAZER; MASSEY; et al. (2010), GLAZER; ZHU; et al. (2010), nanopartículas de ouro são carregadas com cetuximab, medicamento que bloqueia a propagação e crescimento do tumor, e é liberado com aquecimento por ondas de RF de 13,56 MHz. A outra técnica com RF, leva em conta o aumento de temperatura no tecido tumoral para causar danos irreparáveis por hipertermia. Este aumento de temperatura é devido à perda de potência ôhmica que se apresenta em meios condutores, neste caso, o tumor, o tecido e as nanopartículas. Estas perdas geram calor, aumentando assim a temperatura em todo o sistema. Devido ao carregamento de nanopartículas, ocorrem mudanças nas propriedades do tumor ocasionando maior perda local de potência. Muitos estudos estão relacionados com este tipo de terapia. Em particular Corr et al., (2012), Corr et al., (2012b), Kruse et al., (2011), Moran et al., (2009), Pearce; Cook, (2011), Gannon et al., (2008), realizaram estudos com uso de nanopartículas de ouro obtendo como resultado um aumento de temperatura maior no tumor. Outros pesquisadores realizaram trabalhos com CNTs (GACH et al., 2010, GANNON et al., 2007, RAOOF et al., 2013) e com nanopartículas de óxido de ferro (BASEL et al., 2012, CARDINAL et al., 2008, ELSHERBINI et al., 2011, GANNON et al., 2008, HERGT et al., 2004, 2006, LV et al., 2005, MAJCHRZAK; PARUCH, 2009b, 2011a, MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013, MURASE et al., 2011, PARUCH, 2012, 2014).

Outros trabalhos relevantes onde se estudam características importantes de uso de nanopartículas, aquecimento com RF também como terapias coadjuvantes, se encontram em trabalhos como em Cherukuri et al. (2010), que utiliza nanopartículas de ouro, carbono e ferro carregadas com medicamentos para liberação no tumor, por meio de aquecimento com RF e laser. Li (2011), Li, D. et al. (2012), e Sassaroli et al. (2012) apresentam estudos de aquecimento de nanopartículas de ouro com ondas de RF a 13,56

MHz, e Ketharnath et al. (2012) apresenta estudos da eficiência de indução de RF de 30 MHz de nanopartículas de óxido de ferro.

Tabela 2.4 - Hipertermia com RF e uso de Nanopartículas

Aplicação	Referência	NPs	Frequência
Carcinoma hepatocelular (HCC)	(CORR; RAOOF; WILSON; et al., 2012)	Ouro	13,56 MHz
Tratamento para o câncer	(CORR; RAOOF; MACKEYEV; et al., 2012, KRUSE et al., 2011, LIU et al., 2012, MORAN et al., 2009, PEARCE; COOK, 2011)	Ouro	13,56 MHz
Células cancerígenas (Hep3B e HepG2)	(GANNON et al., 2007, RAOOF et al., 2013)	Carbono	13,56MHz
Hipertermia <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	(GACH et al., 2010)	Carbono	300 MHz – 3 GHz
Células cancerígenas (Panc-1 e Hep3B)	(GANNON et al., 2008)	Ouro	13,56 MHz
Células cancerígenas (Panc-1, Difi, SN12PM6 e Cama-1)	(CURLEY et al., 2008)	Ouro	13,56 MHz
Células cancerígenas (Panc-1 e Cama-1)	(GLAZER; CURLEY, 2010, GLAZER, 2012, GLAZER; MASSEY; et al., 2010)	Ouro	13,56 MHz
Células cancerígenas não especificadas	(LV et al., 2005, MAJCHRZAK; PARUCH, 2009a, 2009b, 2011b, PARUCH, 2012, 2014)	Óxido de Ferro	0,1 - 10 MHz
Hipertermia magnética	(MURASE et al., 2011)	Óxido de Ferro	400-900 kHz
Hipertermia magnética	(HERGT et al., 2004, 2006)	Óxido de Ferro	20 Hz-1 MHz
Ablação de células cancerígenas (HepG2)	(CARDINAL et al., 2008)	Ouro	13,56 MHz
Carcinoma de Ehrlich	(ELSHARBINI et al., 2011)	Ouro e Óxido de Ferro	0,05 –1,2 MHz
Células cancerígenas (Pan02)	(BASEL et al., 2012)	Óxido de Ferro	100 kHz
Câncer de mama	(MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013)	Óxido de Ferro	50kHz
Câncer de mama	(MIASKOWSKI; KRAWCZYK, 2011, MIASKOWSKI et al., 2010)	Óxido de Ferro	150kHz
Hipertermia	(KURGAN; GAS, 2015)	Óxido de Ferro	<1MHz

2.2 - Problemas Inversos

Em vários campos da física e da engenharia, algumas variáveis são difíceis de observar, por exemplo, o termo fonte em problemas de biotransferência de calor. Nestes casos, podem-se medir outras variáveis que sejam mais fáceis e utilizar modelagens matemáticas adequadas para extrair informações da variável de difícil mensuração. Estes tipos de problema de medição indireta são denominados de problemas inversos (BECK, 1999, KAIPIO; SOMERSALO, 2004). O problema inverso consiste na estimativa dos valores específicos de variáveis de um sistema e geralmente requerem a solução do problema direto associado (OZISIK; ORLANDE, 2000). Por outro lado, é importante dizer que os problemas inversos geralmente são mal postos, o qual se caracteriza por pequenas variações nos dados de entrada provocarem grandes variações nos dados de saída. Segundo Hadamard (1953), a solução de um problema bem posto deve satisfazer as condições de existência, unicidade e estabilidade com relação aos dados de entrada. Como no problema mal posto alguma dessas condições não é satisfeita, então, faz-se necessário o uso de técnicas de regularização, como apresentado em Alifanov (1974, 1994), Beck et al. (1985), Beck, (1962), Thikonov; Arsein (1977), Thikonov (1975).

O estudo de problemas inversos atualmente é um campo de pesquisa de grande relevância, onde se encontram uma vasta informação, aplicando diversos métodos para resolução de problemas como a estimação de parâmetros, variáveis de estado e propriedades físicas de um sistema, com o intuito de obter o máximo de informação sobre o problema físico em questão. É por isto que, nos últimos vinte anos, esta técnica de problemas inversos tornou-se uma boa ferramenta para análises e projetos de engenharia (ORLANDE; FUDYM; et al., 2011). Exemplos de aplicações podem ser encontrados nas engenharias aeroespacial, biomédica, química, civil, computação, elétrica e mecânica (MCCORMICK, 2001), e também permite trabalhar com sistemas que acoplam vários fenômenos físicos, por exemplo, biomédica-elétrica, biomédica-ótica, biomédica-mecânica e mecânico-elétrica.

Diversos métodos para solução de problemas inversos são apresentados em Orlande; Colaço; et al., (2011), Orlande; Fudym; et al., (2011), como Levenberg-Marquardt, Gradiente Conjugado e Monte Carlo via Cadeia de Markov (MCMC). Em RISTIC et al., (2004) apresentam-se estudos baseados em inferência Bayesiana, como os filtros de Kalman (KALMAN, 1960) e filtros de partículas SIS (HAMMERSLEY, J.

M. E HANSCOMB, 1964), SIR (DOUCET et al., 2001) e ASIR (PITT; SHEPHARD, 1999), mostrando a teoria que envolve cada método e sua aplicação em problemas práticos.

Em problemas de biotransferência de calor é possível aplicar as técnicas de problemas inversos para estimação de propriedades térmicas e elétricas, e variáveis de estado, a fim de conhecer um melhor comportamento do sistema, e desta maneira poder desenvolver e aperfeiçoar técnicas para tratamento do câncer, Na Tabela 2.5 se apresentam trabalhos de estimativa de variáveis de estado e parâmetros no problema de biotransferência de calor.

No problema de hipertermia com RF e uso de nanopartículas, o qual envolve áreas como a biomédica, a elétrica e a mecânica, existem variáveis de estado como a temperatura, o termo fonte e o campo elétrico, que são difíceis de observar e medir, além das propriedades físicas tanto do corpo como das nanopartículas. Desta maneira, problemas de estimativa de variáveis de estado e parâmetros podem ser aplicados para estabelecer protocolos, realizar controle, observar variáveis, no momento do tratamento, etc. Na Tabela 2.5 se apresentam também, trabalhos feitos em Majchrzak; Paruch, (2009b) onde se estima o número e tamanho das nanopartículas carregadas no tumor para garantir um ótimo tratamento da hipertermia; a estimativa é feita com algoritmos evolutivos. Em Majchrzak; Paruch, (2011b) se estimam simultaneamente a tensão elétrica e o número das nanopartículas carregadas no tumor para obter destruição parcial ou total do câncer. Em Bermeo et al., (2014b) se estima o campo de temperatura com filtros de partículas SIR. Outros trabalhos relevantes são apresentados em Bai-Kun et al., (2003) onde se estima o campo de temperatura no processo de hipertermia para obter localização e tamanho de tumores no corpo com indução de RF; a estimativa é feita com algoritmos genéticos. Em Tsuda; Kuroda (1996) se estima tamanho, posição e tensão elétrica dos eletrodos na indução de RF; a estimativa é feita por meio de gradiente conjugado. Em Majchrzak, (2012) onde se estima a superfície entre tecido queimado e vivo depois do tratamento de ablação sem uso de nanopartículas, a estimativa é feita com o método do gradiente e em Lamien et al., (2014) onde se estima o campo de temperatura no tratamento de hipertermia com laser na faixa do infravermelho próximo e uso de nanopartículas, a estimativa é feita com filtro de partículas.

Tabela 2.5 – Problemas Inversos em Biotransferência de Calor

Área ou Aplicação	Referência
Estimativa do coeficiente de perfusão sanguínea	(HAZANEE; LESNIC, 2014, LESNIC; IVANCHOV, 2015, LESNIC, 2009, LOPES et al., 2008, 2009, SOUZA et al., 2014, TRUCU et al., 2009, 2010)
Estimativa da condutividade térmica e capacidade térmica volumétrica	(HUANG; CHU-YA HUANG, 2007)
Estimativa de campo de temperatura	(AGHAYAN et al., 2013a, 2013b; BAI-KUN et al., 2003; BERMEO et al., 2014b ¹ ; LAMIEN et al., 2014; MAJCHRZAK; FREUS; FREUS, 2006; MAJCHRZAK; MOCHNACKI, 2006; PARUCH; MAJCHRZAK, 2006; PEI; JING, 1979)
Estimativa de Parâmetros geométricos de tumores	(MAJCHRZAK; PARUCH, 2005, PARUCH; MAJCHRZAK, 2006)
Estimativa de campo de temperatura e coeficiente de perfusão sanguínea	(LIAUH et al., 1993)
Estimativa de parâmetros de nanopartículas	(MAJCHRZAK; PARUCH, 2009a)
Estimativa de superfície entre tecido queimado e vivo	(MAJCHRZAK, 2012)
Estimativa de parâmetros de nanopartículas e parâmetros elétricos	(MAJCHRZAK; PARUCH, 2011b)
Estimativa de tamanho, posição dos eletrodos de indução de RF	(TSUDA; KURODA, 1996)

¹resultado de este trabalho

2.2.1 - Inferência Bayesiana

A inferência Bayesiana é uma técnica estatística, onde todas as variáveis e parâmetros da formulação matemática de um problema são considerados variáveis aleatórias e podem ser descritos por meio de distribuições de probabilidade. Para a solução de problemas com inferência Bayesiana os seguintes passos são considerados (KAPIO; SOMERSALO, 2004):

- (i) Selecionar uma densidade a priori, $\pi(\mathbf{P})$, a qual esta baseada na informação disponível sobre os parâmetros, \mathbf{P} , antes de tomar as medidas, \mathbf{Y} .
- (ii) Calcular a função de verossimilhança, $\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})$, a qual expressa a probabilidade de obter as medidas, \mathbf{Y} , dados os parâmetros, \mathbf{P} .
- (iii) Obter a função de densidade posterior, $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$, que é a probabilidade de obter os parâmetros desconhecidos, \mathbf{P} , dadas as medidas, \mathbf{Y} .

Assim, o cerne sobre a inferência Bayesiana, a qual combina a nova informação com a informação disponível previamente é conhecido como o teorema de Bayes (BAYES, 1763). Com \mathbf{P} e \mathbf{Y} variáveis aleatórias contínuas obtemos (WINKLER, 2003)

$$\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) = \frac{\pi(\mathbf{P}, \mathbf{Y})}{\pi(\mathbf{Y})} \quad (2.1)$$

onde a densidade de probabilidade posterior, $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$, é a probabilidade de obter os parâmetros, \mathbf{P} , dadas as medidas, \mathbf{Y} ; $\pi(\mathbf{P}, \mathbf{Y})$ é a densidade de \mathbf{Y} e \mathbf{P} , e $\pi(\mathbf{Y})$ é a densidade de probabilidade marginal das medições, que desempenha o papel de uma constante de normalização definida como (KAIPPIO; SOMERSALO, 2004):

$$\pi(\mathbf{Y}) = \int \pi(\mathbf{P}, \mathbf{Y}) d\mathbf{P} \quad (2.2)$$

A densidade $\pi(\mathbf{P}, \mathbf{Y})$, geralmente pode ser escrita em termos da função de verossimilhança e densidade a priori como (WINKLER, 2003):

$$\pi(\mathbf{P}, \mathbf{Y}) = \pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})\pi(\mathbf{P}) \quad (2.3)$$

Substituindo a equação (2.3) na equação (2.1), obtemos o teorema de Bayes:

$$\pi_{posterior}(\mathbf{P}) = \pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) = \frac{\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})\pi(\mathbf{P})}{\pi(\mathbf{Y})} \quad (2.4)$$

onde $\pi_{posterior}(\mathbf{P})$ é a densidade de probabilidade posterior, $\pi(\mathbf{P})$ é a densidade a priori, $\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})$ é a função de verossimilhança e $\pi(\mathbf{Y})$ é a densidade de probabilidade marginal das medições a qual é considerada como uma variável de normalização. Geralmente, o cálculo computacional de $\pi(\mathbf{Y})$ (equação 2.2), é difícil e usualmente não é necessário para cálculos práticos, assim, o teorema de Bayes é habitualmente escrito como (ORLANDE, 2015):

$$\pi_{posterior}(\mathbf{P}) = \pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) \propto \pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})\pi(\mathbf{P}) \quad (2.5)$$

Atualmente, as técnicas Bayesianas vêm sendo implementadas para solução de problemas em engenharia, incluindo várias áreas e utilizando diferentes algoritmos para o calculo da densidade de probabilidade posterior $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$. A ideia básica é fazer um passeio aleatório no espaço $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$ que converge para uma distribuição estacionária, que é a distribuição de interesse do problema.

Diversos autores têm realizado análises detalhadas e teóricas de problemas inversos, e têm mostrado diferentes métodos para resolução de problemas em seus livros.

Em Doucet et al., (2001), são apresentados métodos de Monte Carlo e filtros de partículas, além de aplicações desses métodos em solução de problemas inversos. Em Ristic et al., (2004), apresenta-se a descrição de filtro de Kalman e filtros de partículas, destacando as vantagens dos filtros de partículas sob o filtro de Kalman na superação de restrições tais como aplicações em sistemas não lineares. Em Kaipio; Somersalo, (2004) se apresentam os conceitos de problemas inversos, o método do Gradiente Conjugado, técnicas de regularização para sistemas mal postos, tais como regularização de Tikhonov, de Landweber-Fridman e de Kaczmarz, e análises estatísticas dos erros gerados pela modelagem. Em Simon, (2005) se realiza um estudo detalhado de métodos para estimativa de estado em aplicações gerais, como Filtro de Kalman e variações, e filtros de partículas. Em Orlande; Colaço; et al., (2011) apresentam-se os conceitos fundamentais de problemas inversos, os algoritmo de Levenberg-Marquardt, gradiente conjugado, gradiente conjugado com problema adjunto, método de Monte Carlo via cadeias de Markov, algoritmo de Metropolis-Hastings e amostrador de Gibbs. Apresentam-se também estudos de sensibilidade, método de regularização e aplicações em transferência de calor.

Além dos livros sobre problemas inversos e métodos para a sua solução já descritos, vários artigos tem sido desenvolvidos para diferentes aplicações. A Tabela 2.6 apresenta trabalhos de solução de problemas inversos com método de Monte Carlo via cadeias de Markov (MCMC), onde se destacam estimativa de propriedades termo-físicas e estimativas de variáveis de estado. A Tabela 2.7 apresenta aplicações dos métodos filtro de Kalman e Filtros de Partículas SIS, SIR, ASIR, e estimativa simultânea de parâmetros e variáveis de estado em diferentes aplicações, os quais atualmente têm gerado muito interesse na solução de problemas inversos e têm tido resultados bem promissores para o problema de hipertermia com indução de ondas eletromagnéticas e uso de nanopartículas carregadas na região tumoral (BERMEO et al., 2014b, LAMIEN et al., 2014).

Tabela 2.6 - Aplicações de solução de Problemas Inversos, Monte Carlo via Cadeia de Markov (MCMC).

Área ou Aplicação	Problema	Referência
Transferência de Calor e Massa	Funções de base radial para a interpolação da função de verossimilhança em estimação de parâmetros	(ORLANDE et al., 2008b)
Condução de Calor em placa bidimensional	Estimação de parâmetros térmicos	(PARTHASARATHY; BALAJI, 2008)
Transferência de Calor Unidimensional	Estimação de parâmetros térmicos	(NAVEIRA COTTA et al., 2011)
Transferência de calor por radiação	Estimativa de Termo Fonte	(WANG; ZABARAS, 2011)
Propriedades de Materiais	Estimação de diâmetro de partículas em polímeros	(CLEMENTI et al., 2011)
Transferência de calor por método de sonda linear	Estimativa de propriedades termo-físicas	(LAMIEN, 2011)
Ferramentas de Brunimento	Estimativa de fluxo de Calor	(DA SILVA, N. P., 2012)
Eletromagnetismo em placa dielétrica	Estimativa de Parâmetros	(KOJIMA; KNOPP, 2012)
Sistema de tubulação de petróleo	Estimativa de coeficiente de transferência de calor	(BERMEO et al., 2012)
Transferência de calor	Estimativa de difusividade térmica	(N. GNANASEKARAN; BALAJI, 2013)

Tabela 2.7 - Aplicações de solução de Problemas Inversos, Filtro de Kalman e Filtros de Partículas

Área ou Aplicação	Método	Problema	Referência
Econometria, Cinemática	SIS, SIR, ASIR, Filtro de Kalman Estendido	Rastreamento no linear	(ARULAMPALAM et al., 2002)
Navegação Inercial	Filtro de Kalman, SIR, ASIR	Trajectoria	(CAMPOS et al., 2004)
Condução de calor regime transiente	Filtro de Kalman, SIR	Campo de temperatura	(ORLANDE et al., 2008a)
Cristalização, física de aerossol, química coloidal e processos de polimerização	SIR	Equações Balanço de massa populacional	(BATISTA, 2011)
Convecção natural	ASIR	Fluxo de calor	(COLAÇO et al., 2011)
Solidificação	SIR, ASIR	Fluxo de calor e localização da frente de solidificação	(DA SILVA et al., 2011)
Modelo não linear	SIR	Variáveis de estado	(LI, T. et al., 2012)
Compressão e combustão do motor do ciclo de Otto	SIR	Coefficiente de transferência de calor	(HAMILTON et al., 2014)
Propagação de fogo, solidificação	SIR, ASIR	Variáveis de estado	(DA SILVA, W. B., 2012)
Formulação de Hodgkin-Huxley	MCMC, SIR, ASIR	Parâmetros e variáveis de estado	(ESTUMANO, 2012)
Controle de temperatura em sistemas de tubulação de petróleo	SIR	Variáveis de estado para controle	(VIANNA et al., 2013)
Hipertermia com Laser e Nanopartículas	Filtro de Partículas (LIU; WEST, 2001)	Campo de temperatura	(LAMIEN et al., 2014)
Hipertermia com RF e Nanopartículas	SIR	Campo de temperatura	(BERMEO et al., 2014b)
Administração	Filtro de Partículas (LIU; WEST, 2001)	Arquivo de lote	(CHEN et al., 2005)
Robótica	Filtro de Partículas (LIU; WEST, 2001)	Movimentos do robô	(GU; VELOSO, 2007)

2.3 - Contribuição da Tese

A hipertermia com RF e uso de nanopartículas é considerado um tratamento promissor para o câncer. No entanto, inferir sobre os parâmetros e variáveis de estado do modelo que representa o fenômeno físico do problema é um grande desafio. Abordagens estatísticas, tais como inferência bayesiana, vem sendo amplamente utilizadas para solução de diversos problemas em engenharia e será a ferramenta inferencial utilizada para atingir o objetivo desta pesquisa neste tipo de tratamento. Assim, a principal contribuição no presente trabalho é o desenvolvimento de uma ferramenta computacional para estimativa de variáveis de estado e parâmetros do problema de biotransferência de calor acoplado com o problema eletromagnético, o qual constitui o modelo de hipertermia com RF em tecidos biológicos normais e em tecidos tumorais carregados com nanopartículas. Este é um trabalho multidisciplinar, que congrega as áreas de bioengenharia, engenharia elétrica, engenharia térmica e estatística, constituindo uma ferramenta para a simulação, análise, verificação e controle das variáveis de estado e parâmetros físicos do modelo, a fim de estabelecer protocolos adequados no tratamento parcial ou total de tecidos tumorais e células cancerígenas, reduzindo danos em tecidos normais do paciente.

CAPÍTULO 3 - PROBLEMA FÍSICO E FORMULAÇÃO MATEMÁTICA

3.1 - Problema Físico

O problema físico para a indução de RF no corpo humano é assumido como um tumor inserido em um meio com propriedades elétricas e térmicas do tecido humano (LV et al., 2005). Nanopartículas são carregadas diretamente no tumor. O estudo é realizado em um sistema de coordenadas cartesianas em duas e três dimensões, como ilustrado na Figura 3.1, que mostra um esquema em três dimensões.

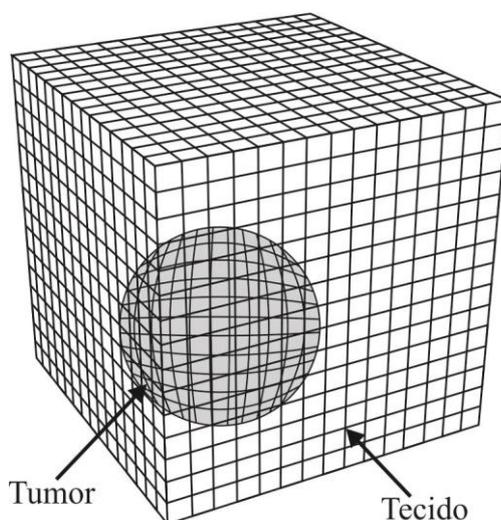


Figura 3.1 - Esquema de Tecido Biológico com um Tumor Embebido.

Em um sistema de hipertermia com RF, é induzida uma onda de RF no domínio do sistema por meio de eletrodos, como se mostra na Figura 3.2 em duas dimensões, onde a RF irá gerar um termo fonte que aquecerá o tecido e o tumor com nanopartículas.

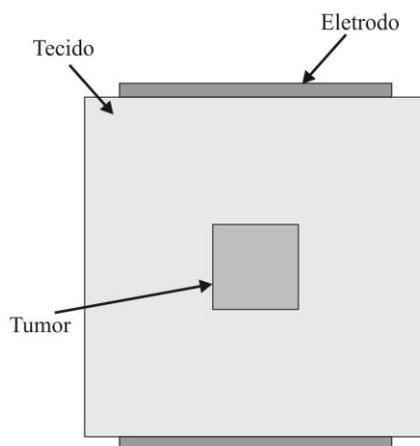


Figura 3.2 – Esquema de Configuração de um Sistema de Hipertermia

3.2 - Campo Eletromagnético

O tecido normal e o tumor têm propriedades elétricas que dependem do tecido onde se encontra o tumor, por exemplo, músculo ou pele, e da frequência de trabalho do campo eletromagnético. Em um sistema de indução de RF típico, o potencial elétrico pode ser obtido desenvolvendo-se a equação de Laplace, (ANTUNES et al., 2012, BAIKUN et al., 2003, BERJANO, 2006, CHENG, 1993, CHOI; KONRAD, 1991, JAIN; WOFL, 2000, JIANG et al., 2004, LV et al., 2005, TIWARI et al., 2011a, 2011b, TUNGJITKUSOLMUN et al., 2000):

$$\nabla \cdot [\varepsilon(\mathbf{X}) \cdot \nabla \varphi(\mathbf{X})] = 0 \quad (3.1)$$

onde φ é o potencial elétrico dentro do corpo; \mathbf{X} é o vetor posição e ε é a permissividade. Em condições gerais à equação (3.1), contém as seguintes condições de contorno (JAIN; WOFL, 2000, LV et al., 2005).

$$\varphi(\mathbf{X}) = U, \quad \mathbf{X} \in \Omega' \quad (3.2.a)$$

$$\frac{\partial \varphi(\mathbf{X})}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad \mathbf{X} \notin \Omega' \quad (3.2.b)$$

onde Ω' é o domínio do eletrodo de emissão de radiofrequência, U é a tensão elétrica do eletrodo referente à terra e \mathbf{n} representa o vetor unitário normal à superfície.

Considere-se que a interface entre os diferentes tecidos têm condições de continuidade (LV et al., 2005, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008). Por exemplo, na interface entre o tumor e o tecido normal têm-se:

$$\begin{cases} \varphi_1(\mathbf{X}) = \varphi_2(\mathbf{X}) \\ \varepsilon_1 \frac{\partial \varphi_1(\mathbf{X})}{\partial \mathbf{n}_s} = \varepsilon_2 \frac{\partial \varphi_2(\mathbf{X})}{\partial \mathbf{n}_s} \end{cases} \quad (3.3)$$

onde \mathbf{n}_s é o vetor unitário normal à fronteira do tumor com o tecido normal; ε_1 é a permissividade do tecido normal; ε_2 a permissividade do tumor; φ_1 é o potencial elétrico no tecido normal e φ_2 é o potencial no tumor.

O campo elétrico \mathbf{E} dentro do corpo é definido como o gradiente negativo do potencial elétrico (CHOI; KONRAD, 1991, JANSSEN et al., 1994, JIANG et al., 2010, LV et al., 2005, TUNGJITKUSOLMUN et al., 2000), isto é:

$$\mathbf{E}(\mathbf{X}) = -\nabla \varphi(\mathbf{X}) \quad (3.4)$$

Para o desenvolvimento de uma expressão par o termo fonte de calor resultante da aplicação de campo eletromagnético no corpo precisamos das equações de Maxwell

dependentes da frequência, (VAN BLADEL, 2007, CHENG, 1993, MAXWELL, 1865, ORFANIDIS, 2010). As equações de Maxwell que descrevem os fenômenos eletromagnéticos são:

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (3.5.a)$$

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \quad (3.5.b)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho_c \quad (3.5.c)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (3.5.d)$$

onde, na equação (3.5.a), lei de indução de Faraday, \mathbf{E} é o campo elétrico, \mathbf{B} é a densidade de fluxo magnético e t é o tempo; na equação (3.5.b), lei de Ampere, \mathbf{H} é o campo magnético, \mathbf{J} é a densidade de corrente elétrica e \mathbf{D} é a densidade de fluxo elétrico; nas equações (3.5.c-d), leis de Gauss, ρ_c é a carga por unidade de volume (CHEN, 1983, CHENG, 1993).

As equações de Maxwell se simplificam consideravelmente no caso da dependência harmônica (HARRINGTON, 1961). Através da transformada inversa de Fourier, as equações de Maxwell (3.5) podem ser reescritas baseadas em combinações lineares a frequência. Então, os campos magnéticos e elétricos são descritos da seguinte forma (ORFANIDIS, 2010):

$$\mathbf{E}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \mathbf{E}(\omega) e^{j\omega t} \frac{d\omega}{2\pi} \quad (3.6)$$

Assumindo que os campos têm dependência harmônica com $e^{j\omega t}$; onde ω é a frequência angular do modelo, então os campos podem ser definidos como:

$$\mathbf{E}(t) = \mathbf{E}e^{j\omega t} \quad (3.7.a)$$

$$\mathbf{H}(t) = \mathbf{H}e^{j\omega t} \quad (3.7.b)$$

onde a amplitude de \mathbf{E} e \mathbf{H} são valores complexos.

Substituindo as derivações do tempo $\partial t \rightarrow j\omega$, as equações (3.5) ficam definidas da seguinte forma (CHENG, 1993, ORFANIDIS, 2010):

$$\nabla \times \mathbf{E} = -j\omega \mathbf{B} \quad (3.8.a)$$

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} + j\omega \mathbf{D} \quad (3.8.b)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho_c \quad (3.8.c)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (3.8.d)$$

Neste texto analisaremos a solução das equações (3.8) no contexto de propagação de ondas planas uniformes, campo magnético e elétrico, em materiais dielétricos e condutores.

Na emissão de radiofrequência em materiais dielétricos e condutores, o parâmetro de interesse é a perda de potência ôhmica por unidade de volume $\frac{dP_{\text{loss}}}{dV}$ das forças sobre cargas em movimento, isto é, a perda de potência do campo o qual é convertido em energia cinética dentro da carga ou convertida em calor (CHEN, 1983), onde P_{loss} é a perda de potência e V é o volume.

3.2.1 - Perda de Potência Ôhmica por Unidade de Volume

Para definir a perda de potência ôhmica por unidade de volume em presença de campos eletromagnéticos, precisamos fazer um estudo da força de Lorentz. A força de Lorentz é uma força exercida sobre uma partícula carregada eletricamente se movendo no espaço devido a um campo elétrico e magnético externo. A força eletromagnética total ou força de Lorentz é dada pela seguinte equação (HURAY, 2009, ORFANIDIS, 2010):

$$\mathbf{F} = q(\mathbf{E} + \mathbf{v} \times \mathbf{B}) \quad (3.9)$$

onde q é a carga elétrica e \mathbf{v} é a velocidade instantânea da carga.

Para se obter uma distribuição de cargas em movimento, a força de Lorentz, equação (3.9) torna-se:

$$d\mathbf{F} = dq(\mathbf{E} + \mathbf{v} \times \mathbf{B}) \quad (3.10)$$

onde $d\mathbf{F}$ é a derivada da força com respeito à distribuição de carga dq . Se ambos os lados desta equação são dividido pelo volume infinitesimal dV , o resultado é a força por unidade de volume \mathbf{f} (CHENG, 1993, GRIFFITHS, 1999, WOAN, 2000):

$$\mathbf{f} = \rho_c(\mathbf{E} + \mathbf{v} \times \mathbf{B}) \quad (3.11)$$

A quantidade $\mathbf{v} \cdot \mathbf{f}$ representa a perda de potência ôhmica por unidade de volume (GRIFFITHS, 1999, ORFANIDIS, 2010). Multiplicando \mathbf{v} nos dois lados da equação (3.11), esta torna-se:

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{f} = \rho_c \mathbf{v} \cdot \mathbf{E} \quad (3.12)$$

Na equação (3.12), se observa que só há contribuição do campo elétrico, já que o campo magnético é perpendicular a \mathbf{v} , isto é, $\mathbf{v} \cdot (\mathbf{v} \times \mathbf{B}) = 0$ (ORFANIDIS, 2010).

A densidade de corrente \mathbf{J} , a qual corresponde a uma carga elétrica em movimento é definida como, (GRIFFITHS, 1999, WOAN, 2000):

$$\mathbf{J} = \rho_c \mathbf{v} \quad (3.13)$$

Substituindo a equação (3.13) na equação (3.12) e dado que $\frac{dP_{\text{loss}}}{dV} = \mathbf{v} \cdot \mathbf{f}$, então a equação (3.12) torna-se:

$$\frac{dP_{\text{loss}}}{dV} = \mathbf{J} \cdot \mathbf{E} \quad (3.14)$$

A perda de potência descrita na equação (3.14) deve ser reescrita no contexto de propagação de ondas planas, onde o campo \mathbf{E} e a densidade \mathbf{J} podem ser representados como quantidades com amplitude e fase. Então, é necessário conhecer a relação entre a amplitude e a fase e a média no tempo. Toda quantidade pode ser representado por uma senoidal de valor real com quantidade complexa da seguinte forma, (GIANCOLI, 1989, ORFANIDIS, 2010):

$$\mathcal{A}(t) = |\mathbf{A}| \cos(\omega t + \phi) \Leftrightarrow \mathbf{A}(t) = \mathbf{A} e^{j\omega t} \quad (3.15)$$

onde ϕ é o ângulo de fase e $\mathbf{A} = |\mathbf{A}| e^{j\phi}$. Temos, então, $\mathcal{A}(t) = \text{Re}[\mathbf{A}(t)] = \text{Re}[\mathbf{A} e^{j\omega t}]$. A média do tempo das quantidades $\mathcal{A}(t)$ e $\mathbf{A}(t)$ ao longo de um período de tempo $T = 2\pi/\omega$ são zero (GIANCOLI, 1989). A média do tempo do produto de duas quantidades harmônicas diferentes $\mathcal{A}(t) = \text{Re}[\mathbf{A} e^{j\omega t}]$ e $\mathcal{B}(t) = \text{Re}[\mathbf{B} e^{j\omega t}]$ com \mathbf{A} e \mathbf{B} é (CHOI; KONRAD, 1991, GIANCOLI, 1989):

$$\overline{\mathcal{A}(t)\mathcal{B}(t)} = \frac{1}{T} \int_0^T \mathcal{A}(t)\mathcal{B}(t) dt = \frac{1}{2} \text{Re}[\mathbf{A}\mathbf{B}^*] \quad (3.16)$$

o símbolo * indica que a quantidade é perpendicular à direção fundamental. Quando o sinal harmônico $\mathbf{A}(t) = \mathbf{B}(t)$, obtemos o valor quadrático médio:

$$\overline{\mathcal{A}^2(t)} = \frac{1}{T} \int_0^T \mathcal{A}^2(t) dt = \frac{1}{2} \text{Re}[\mathbf{A}\mathbf{A}^*] = \frac{1}{2} \text{Re}[\mathbf{A}^2] \quad (3.17)$$

Utilizando a relações descritas nas equações (3.15-3.17), a equação (3.14) se reescreve, como:

$$\frac{dP_{\text{loss}}}{dV} = \frac{1}{2} \text{Re}[\mathbf{J}_{\text{tot}} \cdot \mathbf{E}^*] \quad (3.18)$$

onde \mathbf{J}_{tot} é a densidade de corrente total da lei de Ampere, onde se incluem as perdas dielétricas e condutivas (ORFANIDIS, 2010, WOAN, 2000). Esta relação é descrita na equação (3.8.b) das leis de Maxwell, isto é:

$$\mathbf{J}_{\text{tot}} = \mathbf{J} + j\omega\mathbf{D} \quad (3.19)$$

A densidade de fluxo elétrico \mathbf{D} é relacionada com a intensidade do campo elétrico \mathbf{E} , através da relação constitutiva para dielétricos isotrópicos homogêneos como se apresenta na equação (3.20), e a densidade de corrente elétrica \mathbf{J} é relacionada com a intensidade do campo elétrico para dielétricos e condutores, chamada lei de Ohm, como se apresenta na equação (3.21) (CHEN, 1983, CHENG, 1993, JANSSEN et al., 1994, KURGAN; GAS, 2011, ORFANIDIS, 2010, WOAN, 2000).

$$\mathbf{D} = \varepsilon\mathbf{E} \quad (3.20)$$

$$\mathbf{J} = \sigma\mathbf{E} \quad (3.21)$$

onde ε é a permissividade e σ é a condutividade elétrica do material. Substituindo as equações (3.20-3.21) na equação (3.19) obtemos:

$$\mathbf{J}_{\text{tot}} = \sigma\mathbf{E} + j\omega\varepsilon\mathbf{E} = (\sigma + j\omega\varepsilon)\mathbf{E} \quad (3.22)$$

ou

$$\mathbf{J}_{\text{tot}} = j\omega\varepsilon_c\mathbf{E} \quad (3.23)$$

onde $\varepsilon_c = \varepsilon + \frac{\sigma}{j\omega}$, chamada permissividade complexa ou efetiva para meios condutores dependentes da frequência (CHEN, 1983, CHENG, 1993, GIORDANO, 2010).

A permissividade efetiva normalmente é escrita como $\varepsilon_c = \varepsilon' - j\varepsilon''$. Isto significa que a permissividade é constituída por uma quantidade real ε' e uma quantidade imaginária ε'' (CHENG, 1993). Então, a equação (3.23) pode ser reescrita como:

$$\mathbf{J}_{\text{tot}} = j\omega(\varepsilon' - j\varepsilon'')\mathbf{E} = (j\omega\varepsilon' + \omega\varepsilon'')\mathbf{E} \quad (3.24)$$

Observando as equações (3.22-3.24) obtemos que, $\varepsilon' = \varepsilon$ e $\varepsilon'' = \frac{\sigma}{\omega}$. A partir daí, podemos definir uma condutividade equivalente que representa todas as perdas do material, isto é (CHENG, 1993):

$$\sigma = \omega\varepsilon'' \quad (3.25)$$

Um material é um bom condutor se $\sigma \gg \omega\varepsilon$, e um bom isolante se $\omega\varepsilon \gg \sigma$. Assim, um material pode ser um bom condutor a frequências baixas ou pode ter propriedades

dielétricas a frequências muito altas (CHEN, 1983, CHENG, 1993, GIORDANO, 2010, ORFANIDIS, 2010).

Para obter a perda de potência por unidade de volume em termos de permissividade e frequência, se substitui a equação (3.24) na equação (3.18) e obtemos a expressão para o termo fonte elétrico de geração de calor (ANTO; THIAGARAJAN, 2012, ANTUNES et al., 2012, BERJANO, 2006, HANSON; PATCH, 2009, LIU et al., 2012, LV et al., 2005), isto é:

$$\frac{dP_{\text{loss}}}{dV} = \frac{1}{2} \text{Re}[(j\omega\epsilon' + \omega\epsilon'')\mathbf{E} \cdot \mathbf{E}^*] = \frac{1}{2} \omega\epsilon'' |\mathbf{E}|^2 \quad (3.26)$$

A equação (3.27) define a potência total dissipada devido ao campo eletromagnético no material. (ARMITAGE et al., 1983, GIORDANO, 2010, HANSON; PATCH, 2009, JAIN; WOFL, 2000, KURGAN; GAS, 2011, LI, D. et al., 2012, LV et al., 2005, POP et al., 2010, R BECK et al., 1997, STROHBEHN; ROEMER, 1984, TUNGJITKUSOLMUN et al., 2000), isto é, o termo de geração de calor do tecido e/ou tumor dependendo das propriedades elétricas de cada um deles.

$$\frac{dP_{\text{loss}}}{dV} = \frac{1}{2} \omega\epsilon'' |\mathbf{E}|^2 = \frac{1}{2} \sigma \mathbf{E}^2 \quad (3.27)$$

3.3 - Transferência de Calor em Tecido Humano

A formulação matemática para a biotransferência de calor é definida neste trabalho pela equação de Pennes (PENNES, 1948), ou seja:

$$\rho C \frac{\partial T(\mathbf{X})}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T(\mathbf{X}) - \omega_b(\mathbf{X}) C_b T(\mathbf{X}) + Q(\mathbf{X}, t) \quad \mathbf{X} \in \Omega, t > 0 \quad (3.28)$$

onde ρ é a massa específica do tecido, C é o calor específico do tecido, T é a temperatura do tecido, k é a condutividade térmica do tecido, ω_b é a taxa de perfusão sanguínea, C_b é o calor específico do sangue, Q é o termo de geração de calor e Ω é o domínio espacial. (ANTUNES et al., 2012, BRIX et al., 2002, GNANASEKAR; THIAGARAJAN, 2012, JAIN; WOFL, 2000, KURGAN; GAS, 2011, LIU et al., 2012, POP et al., 2010, QIAN et al., 2011, SHARMA et al., 2009, SHEN et al., 2005, WU et al., 2006).

O termo de geração de calor Q da equação (3.28) está definido por uma soma de diferentes termos de geração, (BAI-KUN et al., 2003, JAIN; WOFL, 2000, JIANG et al., 2004, LV et al., 2005), isto é:

$$Q(\mathbf{X}, t) = \omega_b(\mathbf{X}) C_b T_a(\mathbf{X}) + Q_m(\mathbf{X}, t) + Q_e(\mathbf{X}, t) \quad (3.29)$$

onde T_a é a temperatura sanguínea, Q_m é o termo de geração de calor pelo metabolismo e Q_e é o termo de geração de calor induzido por fontes externas.

Considere-se que a interface entre os diferentes tecidos, tumor e normal, têm condições de continuidade isto é contato térmico ideal (MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008):

$$\begin{cases} T_1(\mathbf{X})=T_2(\mathbf{X}) \\ k_1 \frac{\partial T_1(\mathbf{X})}{\partial \mathbf{ns}}=k_2 \frac{\partial T_2(\mathbf{X})}{\partial \mathbf{ns}} \end{cases} \quad (3.30)$$

onde \mathbf{ns} é o vetor unitário normal à fronteira do tumor com o tecido normal; k_1 é a condutividade térmica do tecido normal; k_2 a condutividade térmica do tumor; T_1 é o temperatura no tecido normal e T_2 é a temperatura no tumor.

Para as condições de contorno, para um sistema típico de biotransferência de calor (ver Figura 3.2), temos:

$$\begin{cases} -k \frac{\partial T}{\partial x} = 0, & x=0, L_x, t > 0 \\ -k \frac{\partial T}{\partial y} = 0, & y=0, L_y, t > 0 \\ -k \frac{\partial T}{\partial z} = h_f (T-T_f), & z=0, L_z, t > 0 \end{cases} \quad (3.31)$$

onde L_x , L_y e L_z é o comprimento do domínio na direção x , y e z , respectivamente, h_f é o coeficiente de convecção de resfriamento e T_f é temperatura de resfriamento. A condição inicial pode ser expressa através da formula:

$$T(x,y,z,0) = T_0(x, y, z), \quad t=0 \quad (3.32)$$

Onde $T_0(x, y, z)$ é o campo de temperatura em estado estacionário do sistema para meio ambiente variante, a qual pode ser obtida através da solução do problema (3.28, 3.31) no regime permanente, sem termo fonte elétrico, com $h_f = h_{f0}$ e $T_f = T_{f0}$, onde h_{f0} é o coeficiente de convecção do ar e T_{f0} é a temperatura inicial do ar.

3.4 - Termo de Geração de Calor

O termo de geração de calor induzido por fontes externas $Q_e(\mathbf{X},t)$ definido na equação (3.28) é determinado como a soma de dois termos de geração de calor $Q_{e1}(\mathbf{X})$ que resulta das perdas de potência do tecido normal e $Q_{e2}(\mathbf{X})$ que resulta das perdas de potência no tumor e das nanopartículas. Ambos os termos estão definidos no modelo eletromagnético descrito na secção 3.2. Os termos de geração de calor dependem então

das condutividades do tecido, tumor e tumor com carregamento das nanopartículas, além do campo elétrico induzido pela RF calculada na equação (3.4), (ANTO; THIAGARAJAN, 2012, ANTUNES et al., 2012, GIORDANO, 2010, HANSON; PATCH, 2009, KURGAN; GAS, 2011, LI, D. et al., 2012, LIU et al., 2012, LV et al., 2005, TUNGJITKUSOLMUN et al., 2000), isto é:

$$Q_{e1} = \frac{\sigma_1 |\mathbf{E}|^2}{2} \quad (3.33)$$

$$Q_{e2} = (1 - \Theta) \frac{\sigma_2}{2} |\mathbf{E}|^2 + \Theta \left(\frac{\sigma_3}{2} |\mathbf{E}|^2 \right) \quad (3.34)$$

Na equação (3.33) o termo de geração de calor Q_{e1} ocorre devido à potência dissipada pelo tecido biológico normal. Esta, por sua vez depende da condutividade elétrica do tecido σ_1 . Na equação (3.34) o termo de geração de calor Q_{e2} se dá em função da potência dissipada no tumor, que depende da condutividade elétrica do tecido tumoral carregado com nanopartículas σ_2 o qual pode ser aproximado como um arranjo entre dois materiais condutores, isto é $1/\sigma_2 = (1 - \Theta)/\sigma_2' + \Theta/\sigma_3$, onde σ_2' e σ_3 são as condutividades elétrica do tumor e das nanopartículas, respectivamente. $\Theta = \frac{4}{3} \pi \eta r^3$ é a concentração volumétrica das nanopartículas, onde r é o raio das nanopartículas e η é o número de nanopartículas por unidade de volume (LV et al., 2005).

Na permissividade do tumor carregado com nanopartículas, se assume que $\epsilon_2 = \epsilon_2'$ onde ϵ_2' é permissividade do tumor. Isto pode ser dito porque a concentração de volume das nanopartículas é bem menor comparada com o volume do tumor, e não é evidente uma grande contribuição das mesmas sobre este parâmetro (LV et al., 2005).

3.5 - Propriedades Térmicas e Elétricas dos Tecidos

As propriedades elétricas para tecidos normais estão descritas detalhadamente nos estudos de Gabriel et al., (1996), os quais apresentam propriedades elétricas na maioria dos órgãos do corpo dependentes da frequência em uma faixa de 10Hz – 20GHz. A Tabela 3.1, descreve a condutividade elétrica e permissividade de alguns órgãos e fluidos corporais, além da penetração das ondas eletromagnéticas do tecido, para uma frequência de 1MHz.

Tabela 3.1 - Propriedades elétricas dos tecidos corporais na frequência de 1MHz (GABRIEL, 1996)

Tecido	Condutividade Elétrica [S/m]	Permissividade	Penetração [m]
Fígado	0,1866	1535,7	0,89701
Sangue	0,8221	3026,3	0,6144
Gordura	0,025	27,222	3,2754
Pele	0,2214	1832,8	1,3366
Músculo	0,5026	1836,4	0,7852
Osso	0,090399	248,97	1,8067

As propriedades térmicas do tecido, tal como as propriedades elétricas, variam dependendo do órgão ou fluido corporal. Porém, as diferenças são pequenas comparadas com as propriedades elétricas. A Tabela 3.2 apresenta alguns órgãos e fluidos com suas propriedades térmicas.

Tabela 3.2 - Propriedades Térmicas dos Tecidos

Tecido	Condutividade Térmica [W/mK]	Calor Específico [J/kgK]	Massa Específica [kg/m³]
Fígado¹	0,520	3600	1050
Sangue¹	0,484	3840	1060
Tecido Geral²	0,500	4200	1000
Gordura³	0,445	3646	1200
Músculo⁴	0,57	3580	1100
Osso⁵	0,013	3700	1500
Mama⁶	0,33	2960	1058
Pele⁶	0,37	3391	1109

¹(ANDERSSON, 2008), ²(MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008), ³(DOMBROVSKY et al., 2011), ⁴(LEONARD et al., 1984), ⁵(KURGAN; GAS, 2011), ⁶(HASGALL et al., 2012, MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013)

Para o caso de tecido tumoral, diversos estudos têm definido que as propriedades elétricas são diferentes e que mudam diretamente com o tecido onde se apresenta o tumor. Em LV; DENG; LIU, (2005) se define que as propriedades elétricas dos tecidos tumorais podem ser aproximadas às dos tecidos normais onde existe o tumor. Em MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; PARUCH, (2008) se define que em tecidos tumorais, as propriedades elétricas aumentam em 1,2 vezes (condutividade elétrica e permissividade) em relação tecido normal onde se insere o tumor. Do lado das propriedades térmicas no tumor (calor específico e massa específica), são consideradas aproximadamente iguais às do tecido onde se insere o tumor, tendo variações pequenas

na condutividade elétrica somente. As mudanças mais relevantes se apresentam no termo fonte metabólico, apresentando um alto valor e, o índice de perfusão sanguínea, que também varia substancialmente (LIU; XU, 2000, LV et al., 2005, MAJCHRZAK; MOCHNACKI, 2002, MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008). A Tabela 3.3 apresenta estes termos para tecido normal e tumoral.

Tabela 3.3 - Termo Fonte Metabólico e Perfusão Sanguínea de Tecido Normal e Tumoral

Tecido	Termo Fonte Metabólico [W/m ³]	Perfusão Sanguínea [1/s]
Tecido Normal¹	4200	0,0005
Tumor¹	42000	0,002
Gordura²	368,3	-
Osso³	120	0,00001
Musculo/Pele³	300	0,0004
Mama⁴	700	0,0067
Pele⁴	400	0,0083
Musculo⁴	5790	0,005

¹(LV et al., 2005, MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008),

²(DOMBROVSKY et al., 2011), ³(KURGAN; GAS, 2011), ⁴(HASGALL et al., 2012, MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013).

3.6 - Propriedades Físicas das Nanopartículas e Propriedades de Mistura

Diversos estudos apresentam as propriedades elétricas e térmicas das nanopartículas. A Tabela 3.4 apresenta as propriedades elétricas de diferentes materiais. Porém, estas propriedades dependem particularmente do trabalho que está em desenvolvimento, isto é, depende da elaboração explícita das nanopartículas, material e concentração. LV; DENG; LIU, (2005) e MIASKOWSKI; SAWICKI, (2013), por exemplo, trabalham com nanopartículas de Fe₃O₄ de condutividade elétrica de 2,5 x 10⁴ [S/m].

Tabela 3.4 - Propriedades Elétricas das Nanopartículas (GACH et al., 2010)

Material	Condutividade Elétrica [S/m]
CNT – Nanotubos de Carbono	10 ⁷ - 10 ¹⁰
Ouro	4,5 x 10 ⁷
Ferro	9,9 x 10 ⁶
Fe ₃ O ₄	1,6 x 10 ⁴
SWCNTs e MWCNTs – CNT simples e multiparedes	10 ³ - 10 ⁵

As propriedades térmicas das nanopartículas são apresentadas na Tabela 3.5, as quais variam da mesma forma que as propriedades elétricas. Isto é, dependem da referência consultada e a construção das nanopartículas.

Tabela 3.5 – Propriedades Térmicas dos Materiais

Material	Condutividade Térmica [W/mK]	Calor Específico [J/kgK]	Massa Específica [kg/m ³]
Fe ₃ O ₄ ¹	40	4000	5180
Fe ₃ O ₄ ²	9,7	670	5180
Ouro	308,2	130	19300 ⁴
Carbono	129	710	2267
CNTs ³	6600	-	-
SWCNTs ³	>200	-	-
MWCNTs ³	>3000	-	-

¹(LV et al., 2005, ROSENSWEIG, 2002), ²(MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013) ³(HONE, 2004),
⁴(SASSAROLI et al., 2012)

O carregamento de nanopartículas em tecidos se apresenta o efeito de mistura de materiais fazendo uma mudança de propriedades físicas no material. Para propriedades elétricas, já tínhamos mencionado que a condutividade elétrica do tecido tumoral com carregamento de nanopartículas é definida por $1/\sigma_2 = (1 - \Theta)/\sigma_2' + \Theta/\sigma_3$ onde σ_2' , σ_3 é a condutividade elétrica do tumor e das nanopartículas, respectivamente, e para a permissividade do tumor carregado com nanopartículas temos que $\epsilon_2 = \epsilon_2'$ onde ϵ_2' é permissividade do tumor (ANDRA et al., 1999, BÖTTCHER; BORDEWIJK, 1952, LV et al., 2005, MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a, MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013, TINGA, 1973).

Para o caso das propriedades térmicas do tecido tumoral com nanopartículas, alguns trabalhos consideram que as propriedades térmicas, no caso de indução com ondas de RF, não mudam em virtude da proporção das nanopartículas ser muito menor que no tecido (MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008). Porém, assumindo homogeneidade dentro da região carregada com nanopartículas, outros trabalhos definem propriedades de mistura do tecido tumoral da seguinte forma (ANDRA et al., 1999, LV et al., 2005, MIASKOWSKI; SAWICKI, 2013, TINGA, 1973):

$$\frac{1}{k_2} = \frac{(1-\Theta)}{k_2'} + \frac{\Theta}{k_3} \quad (3.35)$$

$$C_2 = (1-\Theta)C_2' + \Theta C_3 \quad (3.36)$$

$$\rho_2 = (1-\Theta)\rho_2' + \Theta\rho_3 \quad (3.37)$$

onde k_2 , C_2 e ρ_2 são a condutividade térmica, o calor específico e a massa específica do tecido tumoral carregado com nanopartículas, respectivamente, k_2' , C_2' e ρ_2' são a condutividade térmica, o calor específico e a massa específica do tecido, respectivamente, e k_3 , C_3 e ρ_3 são a condutividade térmica, o calor específico e a massa específica das nanopartículas, respectivamente. Lembremos que $\Theta = \frac{4}{3}\pi\eta r^3$, onde r é o raio das nanopartículas e η é o número de nanopartículas por unidade de volume.

3.7 - Termo Geração de Calor para Nanopartículas Magnéticas

A amplitude do campo magnético pode ser expressa como (ANDRA et al., 1999, LV et al., 2005):

$$|\mathbf{H}(x,y,z)| = \frac{I}{1+N(\chi)} \frac{|\mathbf{E}(x,y,z)|}{\mu_o \pi f R} \quad (3.38)$$

onde μ_o é a constante de permeabilidade do vácuo ($\mu_o = 4\pi \times 10^{-7}$ [Tm/A]), f é a frequência da onda eletromagnética, R é o raio de indução magnética, $N(\chi) = 1/3$ é o fator de desmagnetização do tecido composto (ANDRA et al., 1999), e χ é a susceptibilidade das nanopartículas.

A susceptibilidade, do mesmo modo que a permissividade, é composta por parte real e imaginaria, ou seja:

$$\chi = \chi' + i\chi'' \quad (3.39)$$

Aplicando a mesmo desenvolvimento da secção 3.1, obtemos o termo fonte em materiais magnéticos (ROSENSWEIG, 2002):

$$Q_n(x,y,z) = \mu_o \pi f \chi'' |\mathbf{H}(x,y,z)|^2 \quad (3.40)$$

Em termos de \mathbf{E} , isto é substituir a equação (3.38) na equação (3.40), a equação (3.40), torna-se:

$$Q_3(x,y,z) = \frac{9}{16\mu_o \pi f R^2} |\mathbf{E}(x,y,z)|^2 \quad (3.41)$$

Como já se tem mencionado na equação 3.34 o termo forte dependendo de dois materiais condutores, nesse caso nanopartículas e tecido tumoral, tem-se:

$$Q_{e2}(x,y,z) = (1 - \Theta) \frac{\sigma_2}{2} |\mathbf{E}(x,y,z)|^2 + \Theta Q_3(x,y,z) \quad (3.42)$$

Vale lembrar que, a condutividade elétrica do tecido tumoral com carregamento de nanopartículas é definida por $1/\sigma_2 = (1 - \Theta)/\sigma_2' + \Theta/\sigma_3$ onde σ_2' , σ_3 é a condutividade elétrica do tumor e das nanopartículas, respectivamente e $\Theta = \frac{4}{3}\pi\eta r^3$.

CAPÍTULO 4 - PROBLEMA DE ESTIMATIVA DE ESTADO

O problema de estimativa de estado, também conhecido como problema inverso não estacionário (KAPIO; SOMERSALO, 2004) envolve situações onde as variáveis associadas a um determinado sistema sofrem alterações o longo do tempo (ARULAMPALAM et al., 2001), e onde é necessário obter estimativas de variáveis a partir de medidas adquiridas sequencialmente, com prévio conhecimento dos fenômenos físicos e dos dispositivos de medição (MAYBECK, 1979). Esses problemas são representados em modelos de evolução de estados e de observação estocásticos.

Os métodos para solução desses problemas seguem a metodologia apresentada por (DOUCET et al., 2001), cuja ideia é estimar as variáveis de estado baseado na informação de alguma variável que possa ser medida e um modelo estocástico de evolução dessas variáveis.

Em um problema de estimativa de estado consideramos o seguinte modelo de evolução:

$$\mathbf{x}_k = \mathbf{f}(\mathbf{x}_{k-1}, \mathbf{v}_{k-1}) \quad (4.1)$$

onde o vetor \mathbf{x} é o vetor de estado que contém todas as variáveis que serão estimadas. O subscrito $k = 1, 2, \dots$, representa o instante de tempo t , \mathbf{f} uma função não linear das variáveis de estado \mathbf{x} e do vetor de incertezas, \mathbf{v} , associados a essas variáveis.

Considerando medições $\mathbf{z}_k^{med} \in R^D$, disponíveis para cada passo de tempo t_k , $k = 1, 2, \dots$ o modelo de observação, o qual leva em conta a física do processo de medição e relaciona as medições com as variáveis de estado \mathbf{x}_k é descrito por:

$$\mathbf{z}_k = \mathbf{h}(\mathbf{x}_k, \mathbf{n}_k) \quad (4.2)$$

onde \mathbf{z} representa as medidas e $\mathbf{n} \in R^D$, representa as incertezas das medidas e D o número de medições.

O problema de estimação de estado tem por objetivo obter informações sobre \mathbf{x}_k baseado nas equações (4.1 - 4.2), e nas medições \mathbf{z}_k^{med} e está apoiado nas seguintes hipóteses (ARULAMPALAM et al., 2002, KAPIO; SOMERSALO, 2004, MAYBECK, 1979):

A sequência \mathbf{x}_k para $k = 1, 2, \dots$, é um processo Markoviano de primeira ordem, isto é:

$$\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_{k-1}) = \pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{x}_{k-1}) \quad (4.3)$$

- (i) A sequência \mathbf{z}_k para $k = 1, 2, \dots$, é um processo Markoviano com respeito à história de \mathbf{x}_k , isto é:

$$\pi(\mathbf{z}_k | \mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_{k-1}) = \pi(\mathbf{z}_k | \mathbf{x}_k) \quad (4.4)$$

- (ii) A sequência \mathbf{x}_k depende das observações passadas através de sua própria história, isto é:

$$\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{x}_{k-1}, \mathbf{z}_{1:k-1}) = \pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{x}_{k-1}) \quad (4.5)$$

onde a expressão $\pi(a|b)$ representa a densidade de probabilidade de a dado b .

Para o modelo de evolução e observação dado pelas equações (4.1 - 4.2) respectivamente, se supõe as seguintes hipóteses (KAIPPIO; SOMERSALO, 2004):

- (i) Para $i \neq j$, os ruídos de \mathbf{v}_i e \mathbf{v}_j , assim como de \mathbf{n}_i e \mathbf{n}_j são mutuamente independentes e mutuamente independentes do estado inicial \mathbf{x}_0 .
- (ii) Os ruídos dos vetores \mathbf{v}_i e \mathbf{n}_j são mutuamente independente para todos os valores de $i \neq j$.

Vários problemas podem ser considerados com os modelos de evolução observação (KAIPPIO; SOMERSALO, 2004), por exemplo: problema de previsão, cujo objetivo é estimar $\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{z}_{1:k-1})$; problema de filtragem, cujo objetivo é estimar $\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{z}_{1:K})$, problema de suavização com retardo fixo (*fixed-lag domain smoothing problem*), cujo objetivo é estimar $\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{z}_{1:k+p})$, onde $p \geq 1$ é o retardo fixo; problema de suavização de domínio completo (*whole-domain smoothing problem*), cujo objetivo é estimar $\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{z}_{1:K})$, onde $\mathbf{z}_{1:K} = \mathbf{z}_i, i = 1, 2, \dots, K$ é sequência completa das medidas.

Para o caso de um problema de filtragem, se assume que $\pi(\mathbf{x}_0 | \mathbf{z}_0) = \pi(\mathbf{x}_0)$ é uma informação conhecida a priori no instante inicial t_0 , e a distribuição a posteriori $\pi(\mathbf{x}_k | \mathbf{z}_{1:k})$ passa a ser o objetivo do problema. O problema pode ser resolvido através de filtros Bayesianos em duas etapas, previsão e atualização, conforme ilustrado na Figura 4.1.

Métodos Bayesianos incluem diversos algoritmos. Na secção 2.2, se descrevem diferentes trabalhos que usam métodos como MCMC, filtro de Kalman e filtros de partículas. Os filtros de partículas constituem o método principal de estudo neste trabalho, para a estimação de variáveis de estado para tratamento de câncer por hipertermia com aquecimento por RF.

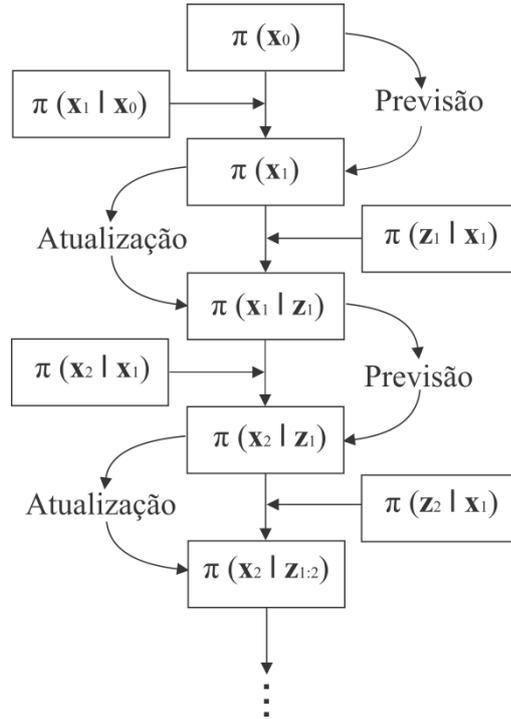


Figura 4.1 – processo de previsão e atualização de dados em estimativa de variáveis de estado (KAPIO; SOMERSALO, 2004)

4.1 - Filtro de Partículas

O filtro de partículas é um método aplicável a qualquer transição de estado, e é representado por uma densidade posterior de uma distribuição de partículas (amostras) no espaço de estado. As partículas são os possíveis estados do processo, que podem ser representados como pontos no espaço de estado do processo, isto é $\mathbf{x}_{0:k}^i, i = 0, 1, \dots, N$ onde N é o número de partículas do sistema. Cada amostra tem seus respectivos pesos definidos como $w_k^i, i = 0, 1, \dots, N$. Considerando o conjunto de todas as variáveis de estado até o instante t_k , $\mathbf{x}_{0:k} = \mathbf{x}_j, j = 0, 1, \dots, k$, e com os pesos normalizados $\sum_{i=1}^N w_k^i = 1$, a distribuição a posteriori no instante t_k , é aproximada da seguinte forma (DOUCET et al., 2001, KAPOIO; SOMERSALO, 2004, RISTIC et al., 2004):

$$\pi(\mathbf{x}_{0:k} | \mathbf{z}_{1:k}) \approx \sum_{i=1}^N w_k^i \delta(\mathbf{x}_{0:k} - \mathbf{x}_{0:k}^i) \quad (4.6)$$

onde $\delta(\cdot)$ é a função delta Dirac. Retomando as hipóteses do problema de filtragem já descritas, a equação (4.6), pode ser escrita como:

$$\pi(\mathbf{x}_{0:k} | \mathbf{z}_{1:k}) \approx \sum_{i=1}^N w_k^i \delta(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_k^i) \quad (4.7)$$

O cálculo dos pesos é definido em (RISTIC et al., 2004):

$$w_k^i \propto w_{k-1}^i \frac{\pi(\mathbf{z}_k | \mathbf{x}_k^i) \pi(\mathbf{x}_k^i | \mathbf{x}_{k-1}^i)}{q(\mathbf{x}_k^i | \mathbf{x}_{k-1}^i, \mathbf{z}_k)} \quad (4.8)$$

onde $q(\cdot)$ é a densidade de importância, que minimiza a variância dos pesos condicionados em \mathbf{x}_{k-1}^i e \mathbf{z}_k , e é dado por $q(\mathbf{x}_k^i | \mathbf{x}_{k-1}^i, \mathbf{z}_k) = \pi(\mathbf{x}_k^i | \mathbf{x}_{k-1}^i, \mathbf{z}_k)$. No entanto, para a maioria dos problemas de interesse prático, esta escolha ótima é analiticamente intratável. Então, a densidade de importância é tomada como a densidade de transição, isto é, $q(\mathbf{x}_k^i | \mathbf{x}_{k-1}^i, \mathbf{z}_k) = \pi(\mathbf{x}_k^i | \mathbf{x}_{k-1}^i)$, e a equação 4.8, fica reduzida a:

$$w_k^i \propto w_{k-1}^i \pi(\mathbf{z}_k | \mathbf{x}_k^i) \quad (4.9)$$

Este tipo de filtro de partícula é conhecido como filtro de amostragem por importância sequencial (SIS) (HAMMERSLEY, J. M. E HANSCOMB, 1964).

A aplicação sequencial do filtro de partículas pode resultar no fenômeno de degeneração, onde um número baixo de partículas possui peso importante e o conjunto de partículas não representa de maneira fiel a função de densidade de probabilidade a posteriori (DOUCET et al., 2001, RISTIC et al., 2004). Este problema pode ser resolvido aumentando o número de partículas ou, de forma mais eficiente, selecionando-se as melhores partículas através de alguma técnica de reamostragem. O filtro baseado nesta técnica é conhecido como filtro de amostragem e reamostragem por importância (SIR) (GORDON et al., 1993).

No filtro SIR, a reamostragem envolve um mapeamento de $\{\mathbf{x}_k^i, w_k^i\}$ em $\{\mathbf{x}_k^{i*}, N^{-1}\}$ com pesos uniformes, onde é feita uma eliminação das partículas de baixo peso e uma replicação das partículas com pesos maiores (DOUCET et al., 2001, ORLANDE et al., 2008a). A figura 4.2 apresenta o processo da reamostragem, sendo: (1) partículas com peso uniforme no instante de tempo $t = t_k$; (2) pesos das partículas atualizados após as medições; (3) partículas com menor peso descartadas e com maior peso dão origem a novas partículas próximas às regiões de maior probabilidade (reamostragem); e (4) partículas com pesos uniformes no instante de tempo $t = t_{k+1}$. Este processo de reamostragem pode ser feito para todos os instantes de tempo t_k . O algoritmo SIR é descrito detalhadamente na Tabela 4.1.

Neste trabalho as incertezas nas medidas são impostas como ruídos Gaussianos, aditivos, não correlacionados, com média zero e desvio padrão constante conhecido, v .

A função de verossimilhança para cada partícula \mathbf{x}_k^i pode ser expressa como (ARULAMPALAM et al., 2002, KAIPIO; SOMERSALO, 2004, RISTIC et al., 2004):

$$\pi(\mathbf{z}_k|\mathbf{x}_k^i) = (2\pi)^{-D/2} v^{-D} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \frac{[\mathbf{z}_k^{med} - \mathbf{z}_k(\mathbf{x}_k^i)]^T [\mathbf{z}_k^{med} - \mathbf{z}_k(\mathbf{x}_k^i)]}{v^2} \right\} \quad (4.10)$$

onde $\mathbf{z}_k(\mathbf{x}_k^i)$ obtém-se do modelo de observação dado na equação (4.2).

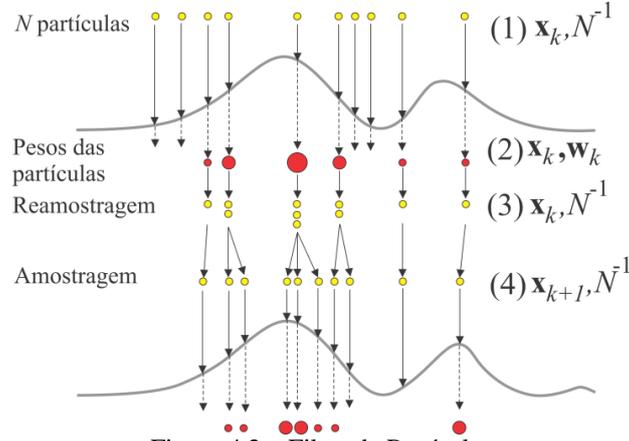


Figura 4.2 – Filtro de Partículas

Tabela 4.1 - Algoritmo do Filtro de Partículas SIR (RISTIC et al., 2004)

1. Inicialização
 - a) Faça $k = 1$;
 - b) Tome um conjunto de partículas da distribuição inicial $\mathbf{x}_k^i = \pi(\mathbf{x}_k|\mathbf{x}_{k-1}^i)$.
2. Avaliação dos pesos
 - a) Calcule os pesos $w_k^i = \pi(\mathbf{z}_k|\mathbf{x}_k^i)$;
 - b) Normalize os pesos $w_k^i = \frac{w_k^i}{\sum_{i=1}^N w_k^i}$.
3. Reamostragem ou Seleção
 - (a) Construa a soma dos pesos acumulativos (CSW) $c_i = c_{i-1} + w_k^i$, para $i = 1, \dots, N$, com $c_0 = 0$;
 - (b) Faça $i = 1$ e gere u_1 de uma distribuição uniforme $U[0, N^{-1}]$;
 - (c) Para $j = 1, \dots, N$, faça:
 - i. Calcule $u_j = u_1 + N^{-1}(j-1)$;
 - ii. Enquanto $u_j > c_i$ faça $i = i + 1$;
 - iii. Designe as partículas $\mathbf{x}_k^j = \mathbf{x}_k^i$;
 - iv. Designe os pesos para $w_k^j = N^{-1}$.

4. Cálculo da Média a Posteriori e o desvio padrão

$$\bar{x}_k = \sum_{i=1}^N x_k^i w_k^i, \sigma_k = \sqrt{\left(\frac{N}{N-1}\right) \sum_{i=1}^N w_k^i (x_k^i - \bar{x}_k)^2}$$

5. Evolução do Modelo
 - a) Faça $k = k + 1$, se $k = k_{final} + 1$, então pare;
 - b) $\mathbf{x}_k^i = \pi(\mathbf{x}_k|\mathbf{x}_{k-1}^i)$ para $i=1, \dots, N$.
6. Retorne ao Passo 2.

No filtro de partículas SIR a reamostragem reduz os efeitos de degeneração, mas como as amostras com pesos maiores são selecionadas muitas vezes, pode resultar em uma amostra final com uma grande quantidade de partículas repetidas, provocando um empobrecimento da amostra, que é bastante significativo quando o modelo de evolução de estado apresenta baixo nível de ruído (ARULAMPALAM et al., 2001). Neste caso, ocorre o colapso de todas as partículas em uma única partícula em intervalos de tempo muito pequenos (DOUCET et al., 2001). Segundo Ristic et al., (2004), o filtro auxiliar de partículas ou amostragem auxiliar e reamostragem por importância – ASIR introduzido por Pitt; Shephard, (1999), reduz o empobrecimento da mostra.

Tabela 4.2 - Algoritmo de Filtro de Partículas ASIR

<p>1. Passo 1</p> <p>a) Gere \mathbf{x}_k^i para $i = 1, \dots, N$ a partir da densidade a priori $\pi(\mathbf{x}_k \mathbf{x}_{k-1}^i)$ e calcule $\mu_k^i = E[\mathbf{x}_k \mathbf{x}_{k-1}^i]$;</p> <p>2. Passo 2</p> <p>a) Usando a função de verossimilhança calcule $\mathbf{w}_k^i = \pi(z_k \mu_k^i) \mathbf{w}_{k-1}^i$.</p> <p>b) Calcule o peso total $t = \sum_i \mathbf{w}_k^i$;</p> <p>c) Normalize os pesos das partículas $\mathbf{w}_k^i = t^{-1} \mathbf{w}_k^i$.</p> <p>3. Passo 3 - Reamostragem</p> <p>(a) Construa a soma dos pesos acumulativos (CSW) $c_i = c_{i-1} + \mathbf{w}_k^i$, para $i = 1, \dots, N$, com $c_0 = 0$;</p> <p>(b) Faça $i = 1$ e gere u_i de uma distribuição uniforme $U[0, N^{-1}]$;</p> <p>(c) Para $j = 1, \dots, N$, faça:</p> <p>i. Calcule $u_j = u_i + N^{-1}(j-1)$;</p> <p>ii. Enquanto $u_j > c_i$ faça $i = i+1$;</p> <p>iii. Designe os índices $i^j = i$.</p> <p>4. Passo 4 - Amostragem</p> <p>(a) Gere \mathbf{x}_k^j a partir da densidade a priori $\pi(\mathbf{x}_k \mathbf{x}_{k-1}^{i^j})$;</p> <p>(b) Com a função de verossimilhança, calcule os novos pesos</p> $\mathbf{w}_k^j = \frac{\pi(z_k \mathbf{x}_k^j)}{\pi(z_k \mu_k^{i^j})}$ <p>5. Passo 5</p> <p>a) Calcule o peso total $t = \sum_i \mathbf{w}_k^j$;</p> <p>b) Normalize os pesos das partículas $\mathbf{w}_k^j = t^{-1} \mathbf{w}_k^j$.</p> <p>6. Cálculo da média a posteriori e desvio padrão</p> $\bar{\mathbf{x}}_k = \sum_{i=1}^N \mathbf{x}_k^i \mathbf{w}_k^i, \sigma_k = \sqrt{\left(\frac{N}{N-1}\right) \sum_{i=1}^N \mathbf{w}_k^i (\mathbf{x}_k^i - \bar{\mathbf{x}}_k)^2}$ <p>7. Evolução do Modelo</p> <p>a) Faça $k = k + 1$, se $k = k_{final} + 1$, então pare;</p> <p>b) $\mathbf{x}_k^i = \pi(\mathbf{x}_k \mathbf{x}_{k-1}^i)$ para $i=1, \dots, N$.</p> <p>8. Retorne ao passo 2</p>
--

O método ASIR tem como objetivo aumentar o número de partículas nas regiões de maior importância dada pela função de verossimilhança, onde é feita uma tentativa de minimizar a perda da diversidade ao realizar a reamostragem no passo de tempo t_{k-1} com base nas medidas disponíveis no tempo t_k . A Tabela 4.2 mostra o algoritmo de filtro de partículas ASIR.

Os filtros de partículas SIR e ASIR são filtros que não permitem estimativa de parâmetros com estimativa de variáveis de estado. Liu; West, (2001), propõe a estimativa combinada dos parâmetros não dinâmicos com as variáveis de estado, generalizando o filtro ASIR com estimativa de parâmetros de modo que inferência é feita sobre a densidade a posteriori conjunta $\pi(\mathbf{x}_k, \boldsymbol{\theta} | \mathbf{z}_{1:k})$, onde $\boldsymbol{\theta}$ é o vector de parâmetros e \mathbf{x}_k as variáveis de estado.

O filtro é baseado na hipótese de West, (1993), a qual assume que, para um vector de parâmetros não dinâmicos $\boldsymbol{\theta}$, tem-se (RIOS; LOPES, 2013):

$$\pi(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{z}_k) \approx \sum_{i=1}^N \pi_N(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{m}_k^i, h^2 \mathbf{V}_k) \quad (4.11)$$

onde $\pi_N(\boldsymbol{\theta}; a, b)$ é uma densidade normal multivariada com média a e com covariância b avaliada em $\boldsymbol{\theta}$. As amostras $\boldsymbol{\theta}_k^i, i=1, \dots, N$ são a densidade $\boldsymbol{\theta}$ dado \mathbf{z}_k , \mathbf{V}_k é a variância de $\boldsymbol{\theta}$ dado \mathbf{z}_k , h^2 é um fator de suavização definido na equação (4.14), \mathbf{m}_k^i é uma modificação dos parâmetros determinada pelas partículas dos parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ e sua média $\bar{\boldsymbol{\theta}}$, isto é (LIU; WEST, 2001):

$$\mathbf{m}_k^i = A \boldsymbol{\theta}_k^i + (1-A) \bar{\boldsymbol{\theta}}_k \quad (4.12)$$

onde $\bar{\boldsymbol{\theta}}_k$ é a média dos parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ no instante k e A é o fator de redução, definido por:

$$A = \frac{3\delta - 1}{2\delta} \quad (4.13)$$

onde $0,95 < \delta < 0,99$ é o fator de redução. O fator de suavização h depende também do fator de redução, da seguinte forma:

$$h^2 = 1 - A^2 \quad (4.14)$$

A Tabela 4.3 mostra o algoritmo de filtro de partículas para estimativa combinada de parâmetros e variáveis de estado no passo de tempo t_{k-1} , com base nas medidas disponíveis no tempo t_k .

Tabela 4.3 - Algoritmo de Filtro de Partículas (LIU; WEST, 2001)

<p>1. Passo 1</p> <p>a) Faça $\delta \in [0,95;0,99]$;</p> <p>b) Faça A com equação (4.12);</p> <p>c) Faça h^2 com equação (4.13);</p> <p>d) Faça $k=1$.</p> <p>e) Gere \mathbf{x}_k^i para $i = 1, \dots, N$ a partir da densidade a priori $\pi(\mathbf{x}_k \mathbf{x}_{k-1}^i)$ e calcule o valor esperado $\mu_k^i = E[\mathbf{x}_k \mathbf{x}_{k-1}^i, \boldsymbol{\theta}_{k-1}^i]$ e \mathbf{m}_{k-1}^i com equação (4.11)</p> <p>2. Passo 2</p> <p>a) Usando a função de verossimilhança calcule $\mathbf{w}_k^i = \pi(\mathbf{z}_k \mu_k^i, \mathbf{m}_{k-1}^i) \mathbf{w}_{k-1}^i$.</p> <p>b) Calcule o peso total $t = \sum_i \mathbf{w}_k^i$;</p> <p>c) Normalize os pesos das partículas $\mathbf{w}_k^i = t^{-1} \mathbf{w}_k^i$</p> <p>3. Passo 3 - Reamostragem</p> <p>(a) Construa a soma dos pesos acumulativos (CSW) $c_i = c_{i-1} + \mathbf{w}_k^i$, para $i = 1, \dots, N$, com $c_0 = 0$;</p> <p>(b) Faça $i = 1$ e gere u_i de uma distribuição uniforme $U[0, N^L]$;</p> <p>(c) Para $j = 1, \dots, N$, faça:</p> <p>i. Calcule $u_j = u_i + N^L(j-1)$;</p> <p>ii. Enquanto $u_j > c_i$ faça $i = i+1$;</p> <p>iii. Designe os índices $i^j = i$.</p> <p>4. Passo 4 - Amostragem</p> <p>(a) Gere $\boldsymbol{\theta}_k^j$ para $j = 1, \dots, N$ a partir de $N(\boldsymbol{\theta}_k^j \mathbf{m}_{k-1}^j, h^2 \mathbf{V}_{k-1})$</p> <p>(b) Gere \mathbf{x}_k^j a partir da densidade a priori $\pi(\mathbf{x}_k \mathbf{x}_{k-1}^j, \boldsymbol{\theta}_k^j)$;</p> <p>(c) Com a função de verossimilhança, calcule os novos pesos</p> $\mathbf{w}_k^j = \frac{\pi(\mathbf{z}_k \mathbf{x}_k^j, \boldsymbol{\theta}_k^j)}{\pi(\mathbf{z}_k \mu_k^j, \mathbf{m}_{k-1}^j)}$ <p>5. Passo 5</p> <p>a) Calcule o peso total $t = \sum_i \mathbf{w}_k^j$;</p> <p>b) Normalize os pesos das partículas $\mathbf{w}_k^j = t^{-1} \mathbf{w}_k^j$.</p> <p>6. Cálculo da média a posteriori e o desvio padrão</p> $\bar{x}_k = \sum_i w_k^i x_k^i, \sigma_k = \sqrt{\left(\frac{N}{N-1}\right) \sum_{i=1}^N w_k^i (x_k^i - \bar{x}_k)^2}$ <p>7. Evolução do Modelo</p> <p>a) Faça $k = k + 1$, se $k = k_{final} + 1$, então pare;</p> <p>b) $\mathbf{x}_k^i = \pi(\mathbf{x}_k \mathbf{x}_{k-1}^i)$ para $i=1, \dots, N$</p> <p>8. Retorne ao passo 2</p>
--

CAPÍTULO 5 - VERIFICAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO

No estudo do tratamento de câncer por hipertermia com RF e uso de nanopartículas, considera-se o modelo matemático descrito no capítulo 3 deste documento. Este modelo é verificado com modelos disponíveis na literatura. Logo no capítulo 6, se realizará a estimativa de variáveis de estado, considerando os filtros de partículas SIR e ASIR e para estimativa combinada de parâmetros e variáveis de estado é considerada a proposta de Liu; West, (2001), descritos no capítulo 4 deste documento.

Assim, neste capítulo é feita a verificação do modelo direto no aquecimento de tecidos por indução de ondas eletromagnéticas, analisando dois casos disponíveis na literatura. O primeiro caso trata de aquecimento de tecidos com RF com e sem uso de nanopartículas em 2D (MAJCHRZAK; DROZDEK; et al., 2008, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008; MAJCHRZAK; PARUCH, 2009b, 2011b) modelo direto solucionado por meio do método de elementos de contorno (BEM do inglês *boundary element method*) e o segundo caso aquecimento de tecidos com RF com e sem uso de nanopartículas em 3D (LV et al., 2005), modelo solucionado com o método Monte Carlo (MC).

As simulações foram desenvolvidas em um sistema computacional Intel(R) Xeon E56445@2,40GHz de dois processadores e 32GB de memória RAM em plataforma Windows®. Foi utilizado o programa *Comsol Multiphysics*®, o qual é um software para análise e resolução por elementos finitos (FEM do inglês *finite element method*) para várias aplicações físicas e em engenharia, especialmente para fenômenos físicos acoplados, sendo, portanto, recomendado para desenvolver o problema direto do esquema de hipertermia.

5.1 - Verificação do Modelo Direto em 2D

O sistema em análise envolve as equações (3.28-3.29) que resolvem o problema de biotransferência de calor, o presente estudo se considera o modelo em estado estacionário para duas coordenadas cartesianas. Então, as equações (3.28-3.29) tornam-se:

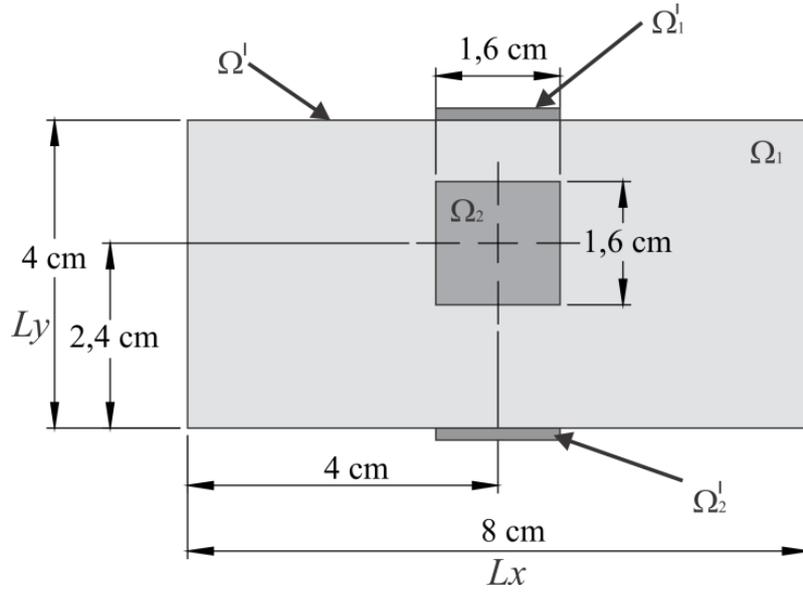


Figura 5.1 – Esquema de Tecido em 2D

$$k\nabla^2 T(x,y) - \omega_b C_b T(x,y) + Q(x,y) = 0, \quad x,y \in \Omega_1 \cup \Omega_2 \quad (5.1)$$

$$Q(x,y) = \omega_b C_b T_b + Q_m + Q_e(x,y) \quad (5.2)$$

onde Ω_1 e Ω_2 referem-se a o tecido normal e tumor, respectivamente.

Na interface, s , entre o tumor e o tecido normal se considera um contato térmico ideal, isto é:

$$\begin{cases} T_1(x,y) = T_2(x,y) \\ -k_1 \frac{\partial T_1(x,y)}{\partial n} = -k_2 \frac{\partial T_2(x,y)}{\partial n} \end{cases} \quad \text{na interface } s \quad (5.3)$$

onde subscrito 1 se refere ao tecido normal e o 2 ao tumor.

As condições de contorno para a superfície do tecido assumem condição de convecção, e para a fronteira remanescente se considera isolamento térmico, isto é:

$$\begin{cases} -k_1 \frac{\partial T(x,y)}{\partial x} = 0 & x=0, x=L_x \\ -k_1 \frac{\partial T(x,y)}{\partial y} = h_f (T(x,y) - T_f) & y=0, y=L_y \end{cases} \quad (5.4)$$

onde h_f é o coeficiente de transferência de calor na superfície da pele, T_f é a temperatura de resfriamento externa, e L_x e L_y são os comprimentos do domínio na direções x e y , respectivamente.

O modelo eletromagnético considera o modelo matemático descrito na equação (3.1), o qual para modelagem em duas dimensões pode-se ser escrito como:

$$\nabla \cdot [\varepsilon_1(x,y) \cdot \nabla \varphi_1(x,y)] = 0 \quad (x,y) \in \Omega_1 \quad (5.5)$$

$$\nabla \cdot [\varepsilon_2(x,y) \cdot \nabla \varphi_2(x,y)] = 0 \quad (x,y) \in \Omega_2 \quad (5.6)$$

Na interface, s , entre o tumor e o tecido normal se considera um contato elétrico ideal, isto é:

$$\begin{cases} \varphi_1(x,y) = \varphi_2(x,y) \\ -\varepsilon_1 \frac{\partial \varphi_1(x,y)}{\partial \mathbf{n}} = -\varepsilon_2 \frac{\partial \varphi_2(x,y)}{\partial \mathbf{n}} \end{cases} \quad \text{na interface } s \quad (5.7)$$

onde \mathbf{n} representa o vetor normal da superfície do tumor.

A superfície do tecido que está em contato com os eletrodos se assume as seguintes condições:

$$\varphi(x,y) = -U, \quad (x,y) \in \Omega_1' \quad (5.8)$$

$$\varphi(x,y) = U, \quad (x,y) \in \Omega_2' \quad (5.9)$$

onde Ω_1' e Ω_2' referem-se ao eletrodo 1 e 2, respectivamente.

Para o contorno remanescente se considera isolamento elétrico, isto é:

$$\frac{\partial \varphi(x,y)}{\partial \mathbf{n}} = 0 \quad (x,y) \in \Omega' \quad \text{exceto em } \Omega_1', \Omega_2' \quad (5.10)$$

Para se obter o termo fonte elétrico para tecido normal e tumoral se rescreve a equação (3.33) e para tecido normal, tumoral e nanopartículas carregadas no tumor se reescrevem as equações (3.40-3.42), isto é:

$$Q_{e1}(x,y) = \frac{\sigma_1 |\mathbf{E}(x,y)|^2}{2} \quad (x,y) \in \Omega_1 \quad (5.11)$$

$$Q_{e2}(x,y) = \frac{\sigma_2 |\mathbf{E}(x,y)|^2}{2} \quad (x,y) \in \Omega_2 \quad (5.12)$$

$$Q_{e2}(x,y) = (1 - \Theta') \frac{\sigma_2}{2} |\mathbf{E}(x,y)|^2 + \Theta' \frac{9}{16\mu_0 \pi f R^2} |\mathbf{E}(x,y)|^2 \quad (x,y) \in \Omega_2 \quad (5.13)$$

onde, a condutividade elétrica do tecido tumoral com carregamento de nanopartículas é definida por $1/\sigma_2 = (1 - \Theta')/\sigma_2' + \Theta'/\sigma_3$ onde σ_2' , σ_3 é a condutividade elétrica do tumor e das nanopartículas, respectivamente, $\Theta' = \pi n r^2 / A_t$, onde n é o número de nanopartículas, r o raio das nanopartículas e A_t é a área do tumor.

5.1.1 - Aquecimento de Tecido Normal com RF sem Nanopartículas

Para a simulação do aquecimento de tecido normal com RF em 2D se usa o problema definido pelas equações (5.1-5.2, 5.4-5.5 e 5.8-5.11), o qual é comparado com o estudo de Majchrzak; Drozdek; et al., (2008).

O sistema considera um domínio retangular de dimensões $\Omega_1 = \{0,08 \text{ m} \times 0,04 \text{ m}\}$, e um domínio dos eletrodos descrito como $\Omega_1' = \{0,032 \text{ m} \leq x \leq 0,048 \text{ m}, y = 0,04\}$, e

$\Omega'_2 = \{0,032 \text{ m} \leq x \leq 0,048 \text{ m}, y = 0\}$ como mostrado na Figura 5.1. sem domínio tumoral.

Para o sistema foram assumidos os seguintes parâmetros $k_l = 0,5 \text{ [W/(mK)]}$, $\omega_l = 0,0005 \text{ [1/s]}$, $Q_m = 420 \text{ [W/m}^3\text{]}$, $T_b = 37^\circ\text{C}$, $T_0 = 37^\circ\text{C}$, $C_l = 4200 \text{ [J/(kgK)]}$, $\rho_l = 1000 \text{ [Kg/m}^3\text{]}$ e $\sigma_l = 0,4 \text{ [S/m]}$ (MAJCHRZAK; DROZDEK; et al., 2008).

O primeiro teste consiste em calcular a distribuição de temperatura no tecido sem indução de RF e considerando condições de contorno com temperatura prescrita $T = 32,5^\circ\text{C}$ o resultado é mostrado na Figura 5.2. O segundo teste consiste em calcular a distribuição de temperatura no tecido com indução de RF, com iguais condições de contorno e com indução de RF de $f = 1\text{MHz}$, tensão elétrica $U = 10\text{V}$. O resultado se mostra na Figura 5.3, e a Figura 5.4 mostra a distribuição do potencial elétrico no tecido.

As Figuras 5.2-5.4 revelam que os resultados neste estudo e os resultados do estudo de Majchrzak; Drozdek; et al., (2008), que tem boa concordância, verificando assim a solução obtida com FEM do programa *Comsol Multiphysics*® para aquecimento por RF de tecidos normais em 2D, em regime permanente.

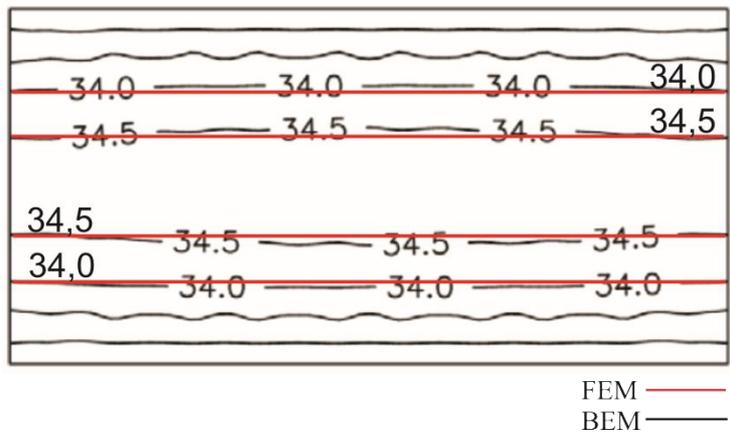


Figura 5.2 – Temperatura (sem campo eletromagnético).

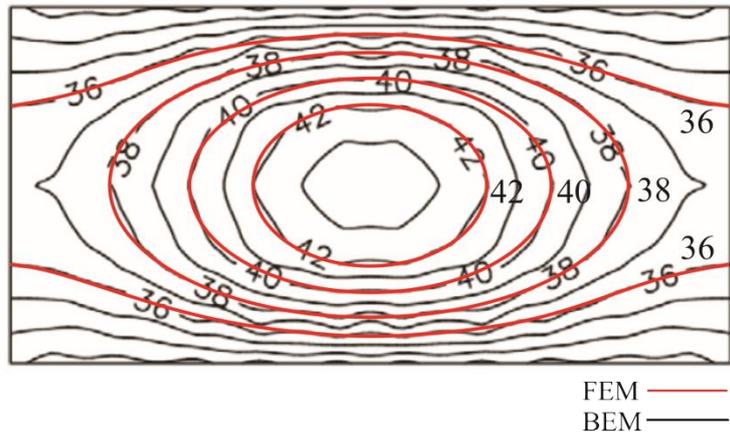


Figura 5.3 – Distribuição de Temperatura ($f = 1 \text{ MHz}$, $U = 10\text{V}$)

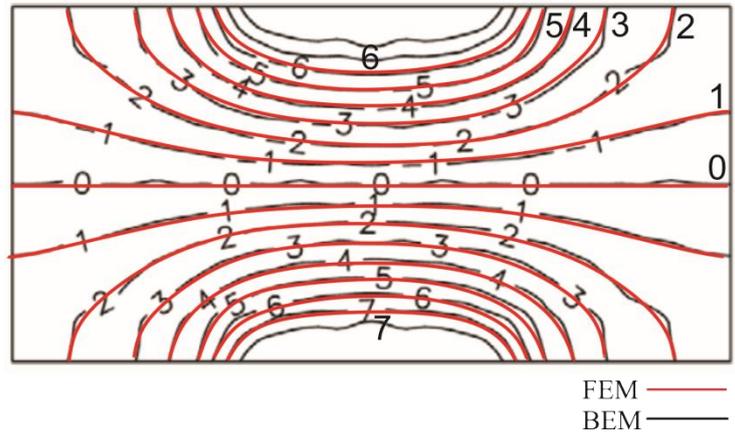


Figura 5.4 – Distribuição de Potencial elétrico ($f = 1 \text{ MHz}$, $U = 10\text{V}$).

5.1.2 - Aquecimento de Tecido Normal e Tumoral com RF sem Nanopartículas

Para a simulação do aquecimento de tecido normal e tumoral com RF em 2D se usa o desenvolvimento feito nas equações (5.2-5.13) o qual é comparado com estudo de Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008).

O sistema considera um domínio retangular de dimensões $\Omega_1 = \{0,08\text{m} \times 0,04\text{m}\}$, com um domínio tumoral $\Omega_2 = \{0,032\text{m} \leq x \leq 0,048\text{m}, 0,016 \text{ m} \leq y \leq 0,032 \text{ m}\}$ e um domínio dos eletrodos descrito como $\Omega'_1 = \{0,032 \text{ m} \leq x \leq 0,048 \text{ m}, y = 0,04\}$, $\Omega'_2 = \{0,032 \text{ m} \leq x \leq 0,048 \text{ m}, y = 0\}$ como mostrado na Figura 5.1 (MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008).

O primeiro teste foi calcular a distribuição de temperatura no tecido e no tumor sem indução de campos elétricos. Neste caso, o sistema tem uma temperatura sanguínea $T_b = 37^\circ\text{C}$, $T_0 = 37^\circ\text{C}$, e considera duas condições de contorno diferentes no domínio y ; temperatura de contorno $T = 32,5^\circ\text{C}$, e condição de convecção, $h_f = 45[\text{W}/\text{m}^2\text{K}]$, $T_f = 20^\circ\text{C}$, Equação (5.5) (MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008; MAJCHRZAK et al., 2003; TORVI et al., 1994).

Para o sistema foram assumidos os parâmetros mostrados na

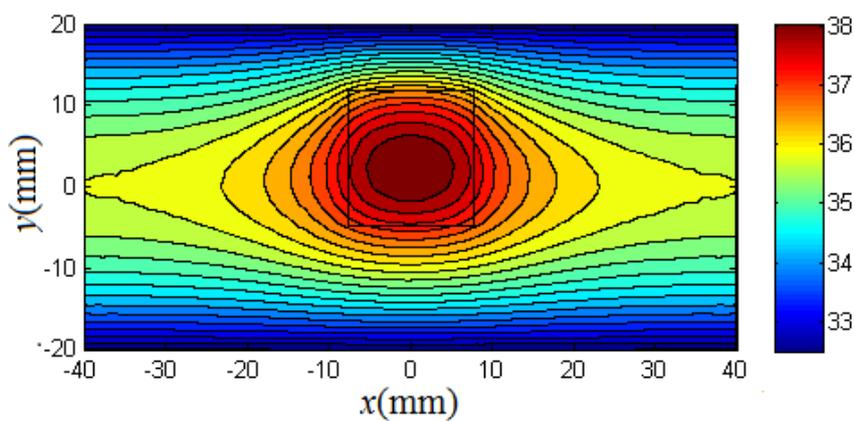
Tabela 5.1 (LV et al., 2005; MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008), onde se observa que, em presença de tumores malignos o índice de perfusão sanguínea varia, e o termo fonte metabólico apresenta uma alta capacidade, resultante da alta vascularidade (LIU; XU, 2000, LV et al., 2005, MAJCHRZAK; MOCHNACKI, 2002, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008).

Tabela 5.1 - Propriedades Térmicas dos Tecidos Normal e Tumoral

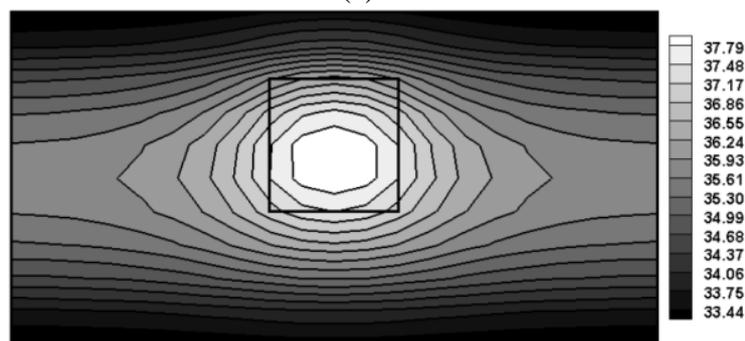
Tecido	Condutividade Térmica [W/mK]	Calor Específico [J/kgK]	Massa Específica [kg/m ³]	Termo Fonte Metabólico [W/m ³]	Calor Específico Sanguíneo [J/kgK]	Perfusão Sanguínea [1/s]
Normal	0,5	4200	1000	4200	4200	0,0005
Tumoral	0,6	4200	1000	42000	4200	0,002

Para o primeiro teste com temperatura de contorno $T = 32,5^{\circ}\text{C}$, a temperatura máxima é $38,3^{\circ}\text{C}$ localizada na região tumoral, e para o segundo caso com condição de contorno convectiva $h_f = 45[\text{W}/\text{m}^2\text{K}]$, $T_f = 20^{\circ}\text{C}$, a temperatura máxima é $36,86^{\circ}\text{C}$ localizada também na região tumoral. Estes resultados, comparados com o trabalho de Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008), os quais são de $38,22^{\circ}\text{C}$ e $36,78^{\circ}\text{C}$, respectivamente, mostram que são coerentes e próximas, encontrando uma diferença de $0,08^{\circ}\text{C}$ para os dois casos, ou seja, 0,2 % entre os estudos.

A Figura 5.5, mostra o resultado com temperatura de contorno $T = 32,5^{\circ}\text{C}$ deste estudo e o estudo de Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008). A Figura 5.6 mostra o comportamento da distribuição de temperatura com condição de contorno convectiva, para os estudos de referência.



(a)



(b)

Figura 5.5 – Distribuição de Temperatura (sem campo eletromagnético), condição de contorno $T=32,5^{\circ}\text{C}$.
(a) FEM (b) BEM

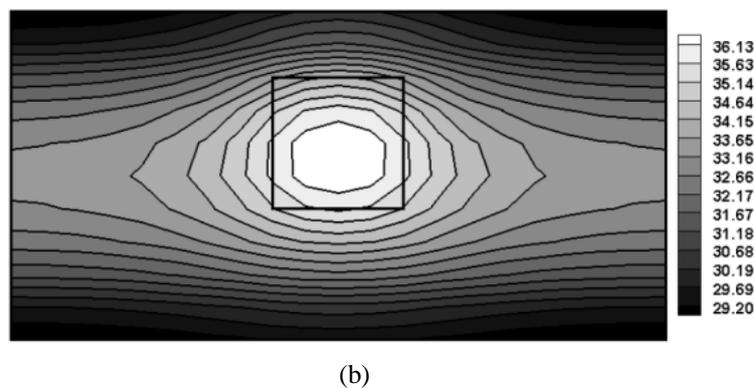
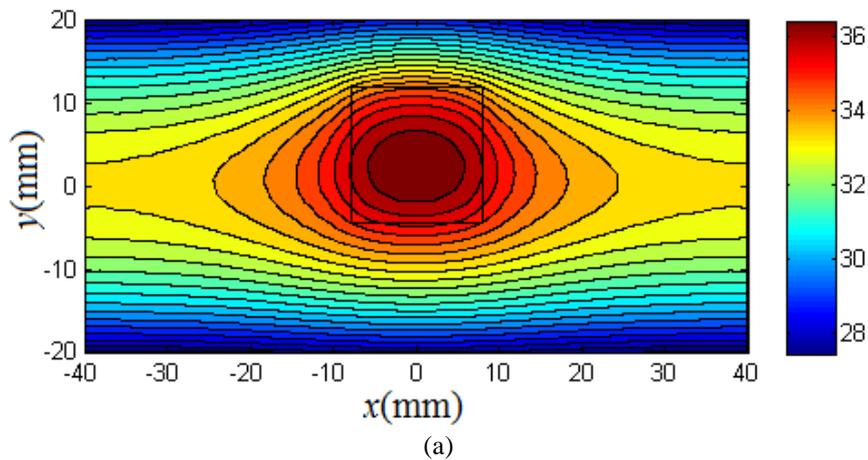


Figura 5.6 - Distribuição de Temperatura (sem campo eletromagnético), condição de contorno $(h_f=45[\text{W}/\text{m}^2\text{K}], T_f=20^{\circ}\text{C})$. (a) FEM (b) BEM

Para realizar os testes com indução de ondas eletromagnéticas, levou-se em conta que as propriedades elétricas dos tecidos humanos dependem da frequência. A Tabela 5.2 apresenta as propriedades elétricas em uma faixa de 0,001 MHz - 10MHz e a Tabela 5.3 mostra um total de doze testes realizados com indução de ondas eletromagnéticas.

Os casos são realizados em três frequências 0,1, 1 e 10 MHz, com tensão elétrica (U) de 5, 10, 15 e 20 V. Considera-se para esse estudo a condição de contorno convectiva $h_f = 45[\text{W}/\text{m}^2\text{K}], T_f = 20^{\circ}\text{C}$ (MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008).

Tabela 5.2 – Propriedades Elétricas em Tecidos (BARNES, 1977; LV et al., 2005)

Condutividade [S/m] (σ_l)	Permissividade [$\text{C}^2/(\text{Nm}^2)$] (ϵ_l)	Frequência [MHz]
0,102	$100000\epsilon_o$	0,001
0,114	$50000\epsilon_o$	0,001
0,192	$20000\epsilon_o$	0,1
0,4	$2000\epsilon_o$	1
0,625	$100\epsilon_o$	10

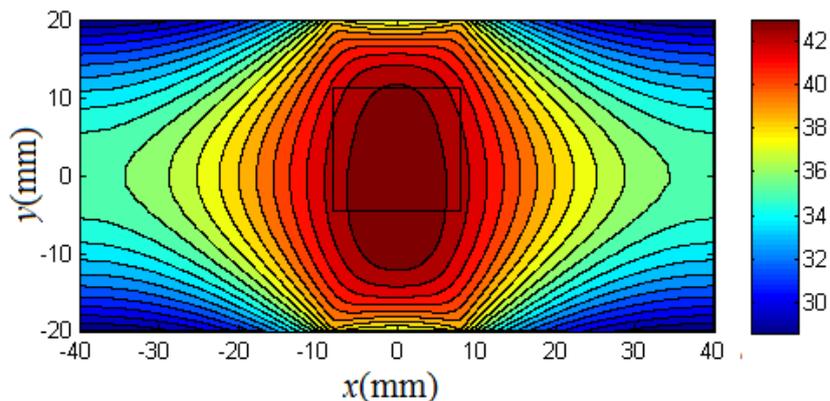
$\epsilon_o = 8,85 \times 10^{-12} [\text{C}^2/(\text{Nm}^2)]$ permissividade do vácuo

Tabela 5.3 - Teste de aquecimento com Radiofrequência de Tecido Normal e Tumor

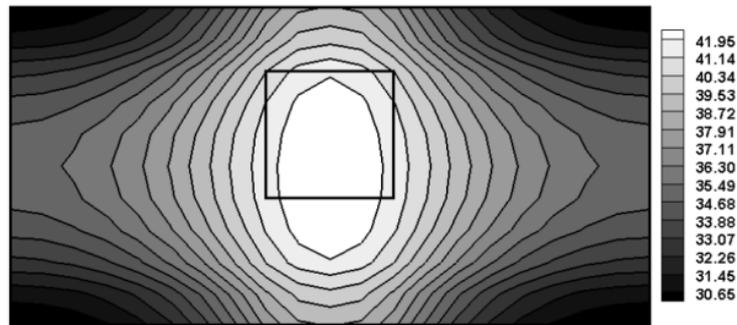
Teste	Condutividade		Permissividade		Freq. [MHz]	U [V]	T _{Max.} [°C]FEM	T _{Max.} [°C] BEM	Diferença [%]
	[S/m]		[C ² /(Nm ²)]						
	σ_1	σ_2	ε_1	ε_2					
1						5	37,61	37,44	0,4
2	0,192	1,2 σ_1	20000 ε_o	1,2 ε_1	0,1	10	39,79	39,42	0,9
3						15	43,54	42,80	1,7
4						20	50,88	49,38	3,0
5						5	38,39	38,16	0,6
6	0,4	1,2 σ_1	2000 ε_o	1,2 ε_1	1	10	42,97	42,29	1,6
7						15	53,98	52,12	3,5
8						20	70,87	67,97	4,2
9						5	39,25	38,93	0,8
10	0,625	1,2 σ_1	100 ε_o	1,2 ε_1	10	10	47,60	46,41	2,5
11						15	66,16	63,56	4,0
12						20	92,87	88,44	5,0

(ε_1, σ_1): propriedades do tecido, (ε_2, σ_2): Propriedades do tumor

A Figura 5.7a apresenta o resultado da distribuição de temperatura do teste número 3 da Tabela 5.3 ($f = 0,1$ MHz e $U = 15$ V), através do qual observa-se que a maior temperatura se apresenta na região tumoral, com uma temperatura aproximada de 43,54°C. Esta temperatura se encontra na faixa de um sistema de hipertermia, suficiente para causar danos no tecido tumoral. Porém, a maior temperatura não só ocorre no tumor como também no tecido normal. Este comportamento é similar ao do teste número 6 da Tabela 5.3 ($f = 1$ MHz e $U = 10$ V). A Figura 5.7b apresenta o resultado do estudo de Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008), mostrando o mesmo comportamento do presente estudo, ou seja, obtém a temperatura máxima tanto da região tumoral quanto do tecido normal, aproximadamente de 42,80°C.



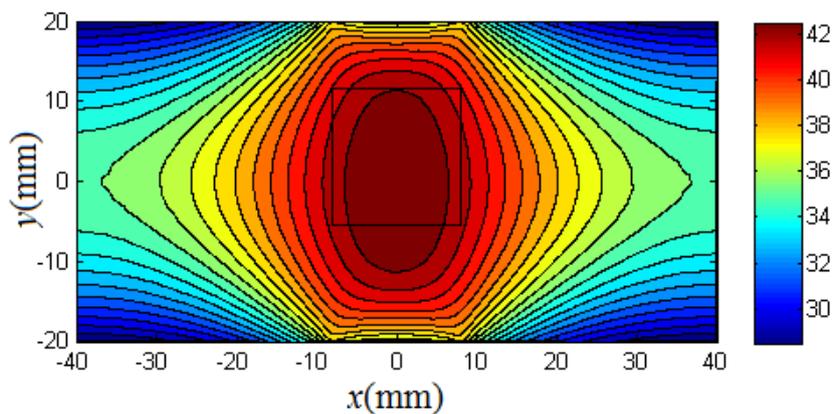
(a)



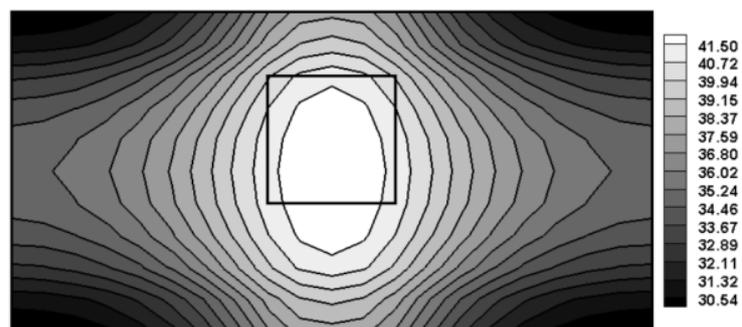
(b)

Figura 5.7 - Distribuição de Temperatura ($f = 0,1$ MHz, $U=15V$). (a) FEM (b) BEM

A Figura 5.8a apresenta a distribuição de temperatura para o teste número 6 da Tabela 5.3 ($f = 1$ MHz e $U = 10$ V), que mostra um comportamento similar ao teste número 3 como mencionado anteriormente. Os resultados de máxima temperatura para este teste é de $42,97^{\circ}C$ e está localizada da região tumoral como também na região do tecido normal, podendo ocasionar danos tanto no tecido tumoral como no tecido normal. A figura 5.8b apresenta o resultado do teste de Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008), que obtém um máximo de temperatura de $42,29^{\circ}C$, encontrando uma diferença de $0,68^{\circ}C$ entre os dois casos, mostrando o mesmo comportamento deste estudo, isto é, máxima temperatura localizada tanto na região tumoral como na região do tecido normal.



(a)



(b)

Figura 5.8 - Distribuição de Temperatura ($f = 1$ MHz, $U=10V$). (a) FEM (b) BEM

A Figura 5.9 apresenta uma distribuição de temperatura para o teste número 10 da Tabela 5.3 ($f = 10$ MHz e $U = 10$ V). O comportamento deste caso mostra uma temperatura máxima de $47,60^{\circ}\text{C}$ em tecido normal, causando danos irreparáveis no tecido, já que estes níveis estão acima daqueles normais quando se trabalha com terapia por hipertermia, embora afete o tecido normal o que seria inaceitável em termos de terapias. A Figura 5.9 mostra ainda um deslocamento da distribuição da temperatura cada vez mais próxima da fronteira, onde estão localizados os eletrodos.

O resultado neste caso coincide com o caso exposto em Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008), onde a temperatura máxima é de $46,41^{\circ}\text{C}$ e se localiza no tecido normal. Os testes número 4, 7, 8 e 11, apresentam o mesmo comportamento, onde se observa, que com maior frequência e a maior tensão, a máxima temperatura está localizada próximo da fronteira.

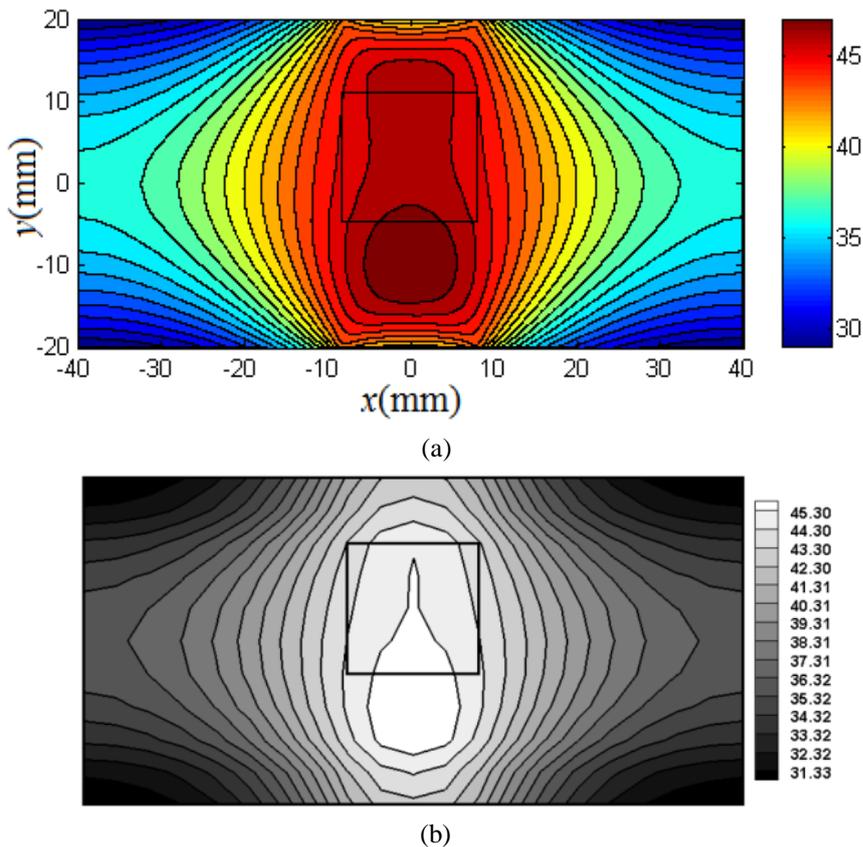
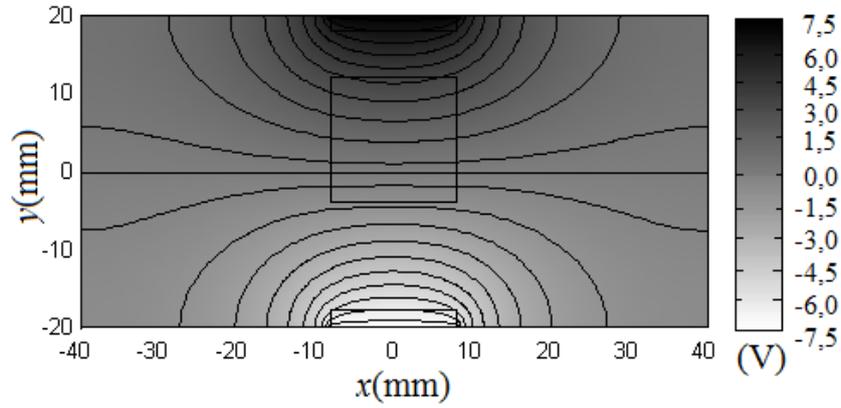


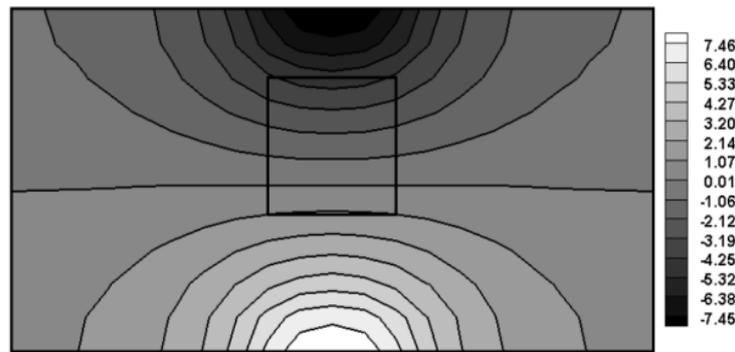
Figura 5.9 - Distribuição de Temperatura ($f=10\text{MHz}$, $U=10\text{V}$). (a) FEM (b) BEM

A Figura 5.10 apresenta a distribuição do campo de potencial elétrico, a Figura 5.11 apresenta a distribuição do campo elétrico na coordenada x , isto é, $\partial\varphi(x,y)/\partial x$, e a Figura 5.12 apresenta a distribuição do campo elétrico na coordenada y , isto é, $\partial\varphi(x,y)/\partial y$, para todos os casos a simulações são feitas com uma frequência $f = 10$ MHz e tensão elétrica $U = 10\text{V}$. As Figuras também apresentam os resultados de

Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008), onde se observa que o comportamento é coerente para a solução do problema direto por elementos finitos.

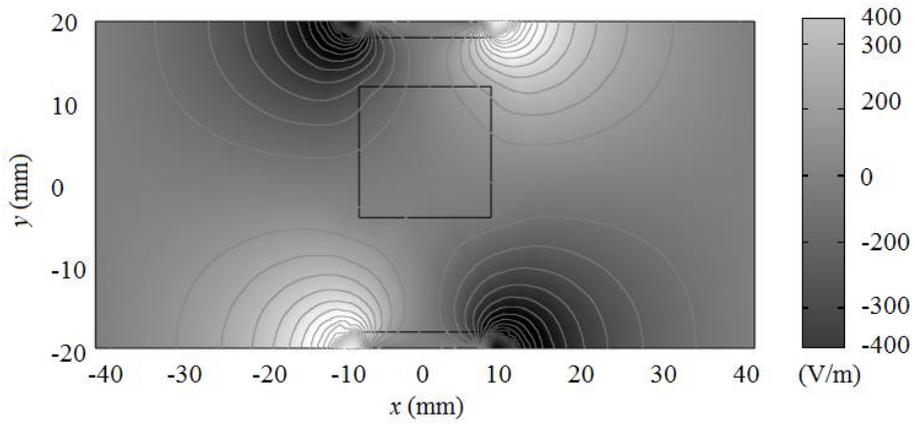


(a)

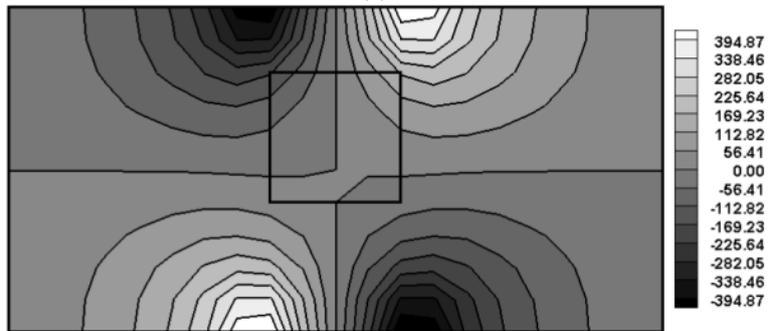


(b)

Figura 5.10 - Distribuição de Potencial Elétrico ($f=10\text{MHz}$, $U=10\text{V}$). (a) FEM (b) BEM



(a)



(b)

Figura 5.11 – Campo Elétrico $\frac{\partial \varphi(x,y)}{\partial x}$ ($f=10\text{MHz}$, $U=10\text{V}$). (a) FEM (b) BEM

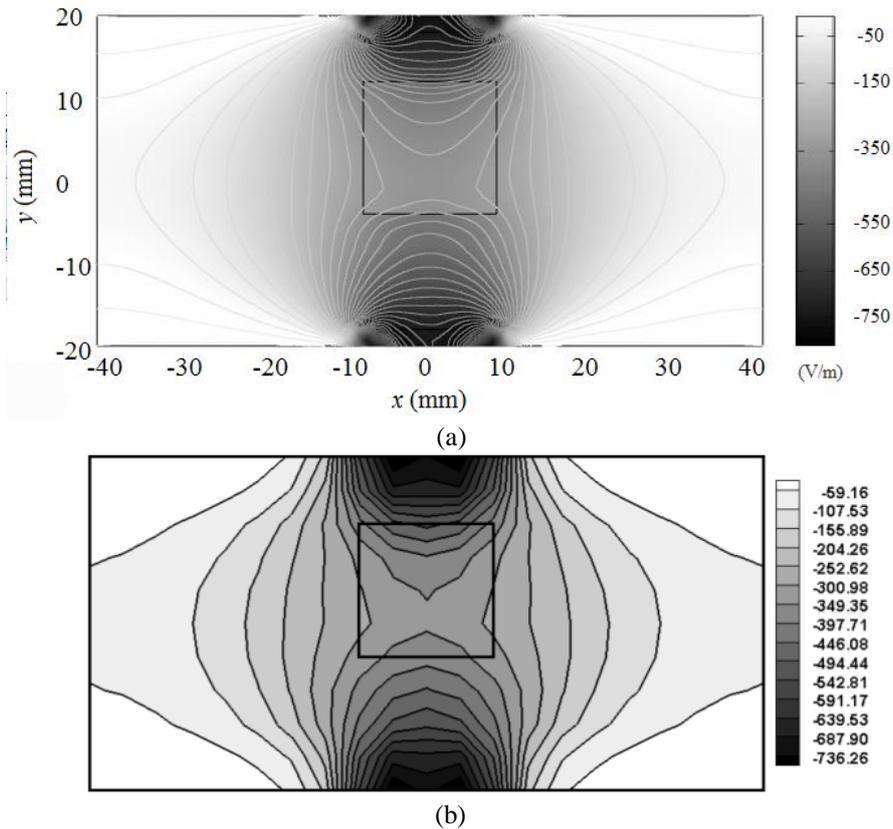


Figura 5.12 - Campo Elétrico $\partial\phi(x, y)/\partial y$ ($f=10\text{MHz}$, $U=10\text{V}$). (a) FEM (b) BEM

É importante destacar algumas observações no estudo do comportamento da distribuição de temperatura em tecidos humanos com indução de ondas de RF. Destaca-se que o fenômeno de biotransferência de calor com indução de ondas de RF é dependente da frequência, já que ela define a propriedades elétricas do tecido, e da tensão nos eletrodos, e magnitude do campo elétrico induzido no tecido. Estas variáveis determinam o termo fonte que aquece os tecidos fazendo a terapia necessária para o tratamento de câncer.

O estudo da distribuição de temperatura mostra claramente três comportamentos. Primeiro, quando a temperatura máxima no tecido não excede os 42°C , segundo quando a temperatura máxima se encontra entre 42°C e 48°C , e terceiro quando é maior que 48°C ; esses comportamentos definem que tipo de tratamento está sendo realizado e quão importante é para o tratamento do câncer.

A indução de ondas de RF no tecido quando a temperatura máxima não excede os 42°C não causa danos relevantes nas células. Esse tipo de terapia é mais usada em fisioterapia, para diminuir dores ou para efeitos de relaxamento. Os testes número 1, 2, 5 e 9 da Tabela 5.3, indicam temperaturas máximas menores que 42°C , observando diferenças aproximadas de $0,7^\circ\text{C}$ em cada caso, devido à mudança das propriedades elétricas no tecido para cada frequência. Por outro lado com a variação do potencial, por

exemplo, o incremento de temperatura quando a tensão elétrica vai de 5 V para 10 V e na frequência de 0,1 MHz é de 2,2°C, aproximadamente.

A Figura 5.13 mostra o teste número 2 da Tabela 5.3, onde se observa que a temperatura máxima $T = 39,79^\circ\text{C}$ e se encontra no tecido tumoral. Porém, este nível é considerado baixo, já que não causam danos relevantes no tumor.

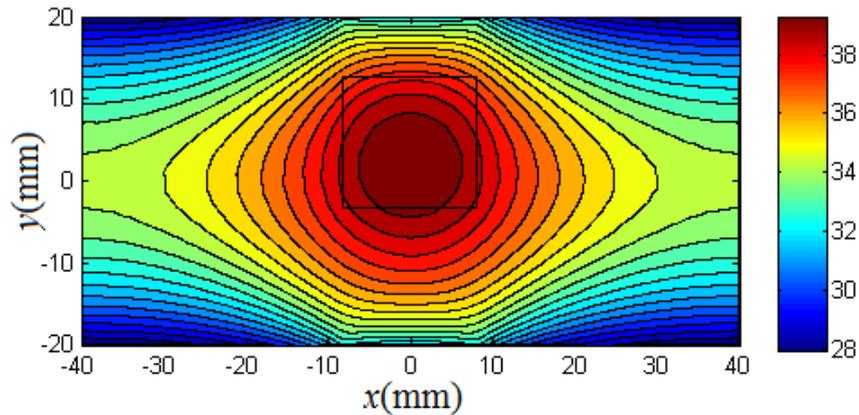


Figura 5.13 – Distribuição de Temperatura ($f = 0,1 \text{ MHz}$, $U = 10\text{V}$)

Para os casos onde a temperatura se encontra entre 42°C e 47°C , níveis recomendados para a hipertermia e para assim causar danos em tecidos tumorais, os testes 3 e 6 (Figura 5.10) com $T_{max} = 43,54^\circ\text{C}$ e $T_{max} = 42,97^\circ\text{C}$, respectivamente, indicam a possibilidade de fazer terapia por hipertermia. Porém, a temperatura máxima não se encontra só no tumor, também está em regiões do tecido normal que não precisam de tratamento, o que não é aceitável. Este comportamento ocorre devido ao fato de não haver controle sobre o campo elétrico gerado pela fonte de tensão e as condições de resfriamento da superfície da pele.

Os testes número 4, 7, 8, 10, 11 e 12 da Tabela 5.3, são casos onde a temperatura máxima é maior do que 47°C . Estes níveis de temperatura são usados em terapia por ablação, ou seja, destruição total do tumor por meio do calor. Porém, se observa que estes níveis de temperatura se localizam no tecido normal (Figura 5.14), o que não é aceitável para terapia para o tratamento de câncer, já que destruirá, não só tecido tumoral mas também o tecido normal. Nota-se também uma assimetria do campo temperatura devido a que o tumor esta localizado assimetricamente, ocasionando mudanças no campo elétrico como observado nas Figuras 5.11-5.12.

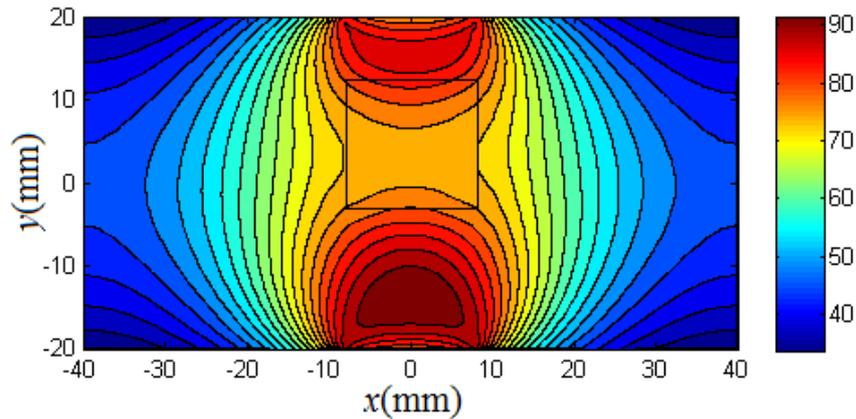


Figura 5.14 - Distribuição de Temperatura ($f = 10 \text{ MHz}$, $U = 20 \text{ V}$)

Nota-se que o comportamento em todos os testes é similar. Observando que quanto maior a frequência de trabalho a diferença de temperatura é muito maior com o incremento de tensão. Por exemplo, a incremento de temperatura na frequência de 0,1 MHz, quando o potencial vai de 5V para 20V, é de $13,27^\circ\text{C}$, e na frequência de 10 MHz é de $53,62^\circ\text{C}$. Do lado do campo elétrico (Figuras 5.12-5.13), nota-se que os resultados obtidos nos dois estudos têm diferenças, mas, isto é devido à escala e isolinhas usadas em ambos os trabalhos. Na Figura 5.11 nota-se claramente que o trabalho de Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008) não usa isolinhas adequadas para a visualização do estudo, porém, os resultados são coerentes.

Em conclusão, pode-se afirmar que a modelagem feita por o método de elementos finitos do programa *Comsol Multiphysics*®, apresenta boa concordância em relação aos resultados obtidos por Majchrzak; Dziatkiewicz et al., (2008), o que contribui para verificação da solução obtida no atual trabalho para o caso de aquecimento de tecido normal e tumoral com indução de RF em duas dimensões.

5.1.3 - Aquecimento de Tecido Normal e Tumoral com RF e Nanopartículas

Para a simulação do aquecimento de tecido normal e tumoral com RF e uso de nanopartículas, em 2D se usa o desenvolvimento feito nas equações (5.2-5.12,5-14) o qual é comparado com o estudo de Majchrzak; Paruch, (2011b).

O sistema considera um domínio retangular de dimensões $\Omega_1 = \{0,08 \text{ m} \times 0,04 \text{ m}\}$, com uma área tumoral $\Omega_2 = \{0,032 \text{ m} \leq x \leq 0,048 \text{ m}, 0,012 \text{ m} \leq y \leq 0,028 \text{ m}\}$, e um domínio dos eletrodos descrito como $\Omega'_1 = \{0,032 \text{ m} \leq x \leq 0,048 \text{ m}, y = 0,04 \text{ m}\}$, $\Omega'_2 = \{0,032 \text{ m} \leq x \leq 0,048 \text{ m}, y = 0\}$ com carregamentos de nanopartículas de óxido de ferro Fe_2O_3 espalhados uniformemente no tumor (MAJCHRZAK; PARUCH, 2011b).

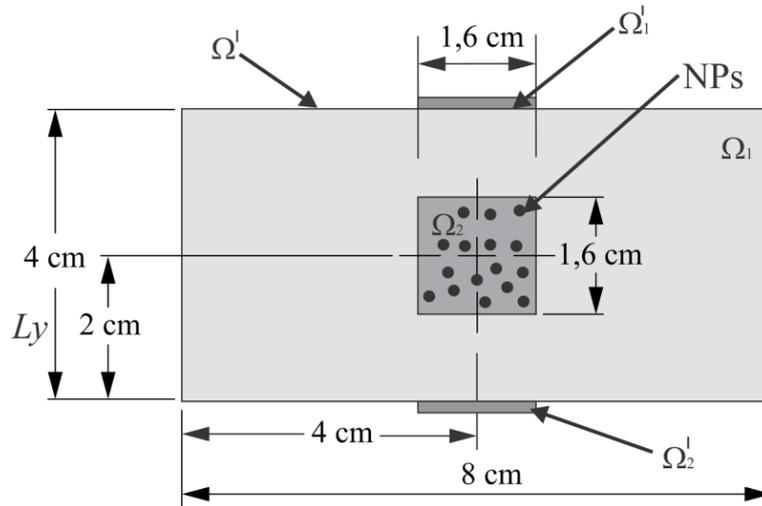


Figura 5.15 – Esquema de Tecido e Tumor e Nanopartículas em 2D

No estudo são assumidos os parâmetros térmicos mostrados na Tabela 5.1 (LV et al., 2005; MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008), com condição de contorno convectiva $h_f = 45[\text{W}/\text{m}^2\text{K}]$, $T_f = 20^\circ\text{C}$, frequência do campo eletromagnético $f = 1$ [MHz], raio de indução magnética $R = 0,01$ [m] e com os seguintes parâmetros elétricos: condutividade elétrica do tecido normal $\sigma_1 = 0,4$ [S/m], condutividade elétrica do tumor $\sigma_2 = 0,6$ [S/m], permissividade do tecido normal $\varepsilon_1 = 2000\varepsilon_o$, e permissividade do tumor $\varepsilon_2 = 2400\varepsilon_o$, ($\varepsilon_o = 8,85 \times 10^{-12}$ [C²/(Nm²)]), as nanopartículas de óxido de ferro Fe₂O₃ têm condutividade elétrica $\sigma_3 = 25000$ [S/m] e condutividade térmica $k_3 = 40$ [W/mK].

Para verificar o modelo é calculada a distribuição de temperatura no tecido com indução de RF e com nanopartículas carregadas no tumor. São realizados três casos de estudo: no primeiro exemplo, obtém-se o campo de temperatura com indução de RF sem uso de nanopartículas e com tensão elétrica $U = 10,9$ [V] (ver figura 5.17). No segundo e terceiro exemplos, obtém-se o campo de temperatura com indução de RF e com o tumor carregado com nanopartículas com tensão elétrica $U = 5,24$ [V] e número de nanopartículas $n = 10^8$ (ver Figura 5.18), e tensão elétrica $U = 8,017$ [V] e número de nanopartículas $n = 2,47 \times 10^7$ (ver Figura 5.19). Para os dois últimos exemplos, o raio das nanopartículas é $r = 10$ [nm].

A Figura 5.16 apresenta o caso similar da secção 5.1.2 aquecimento de tecidos com RF sem uso de nanopartículas, onde foi observado que a temperatura máxima $43,35^\circ\text{C}$ se encontra no tumor, assegurando a destruição do tumor. Lamentavelmente, o tecido normal tem temperaturas próximas a 42°C , gerando um efeito indesejável de destruição. O resultado tem uma boa concordância com os resultados obtidos por

Majchrzak; Paruch, (2011b), cuja temperatura máxima 43,3°C localizada no tecido tumoral.

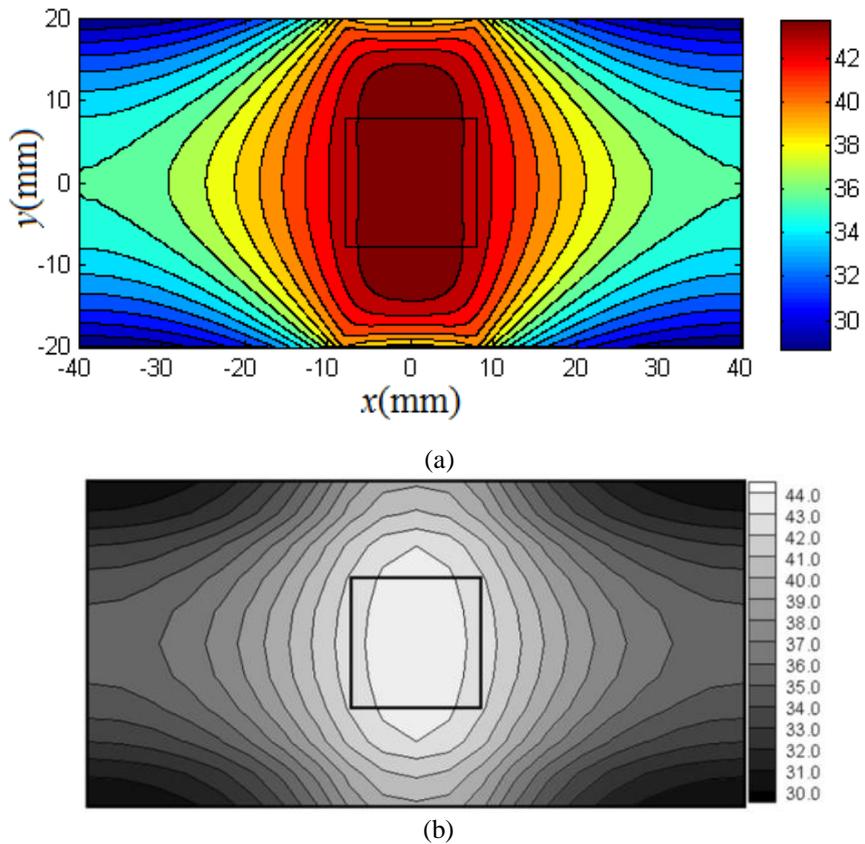
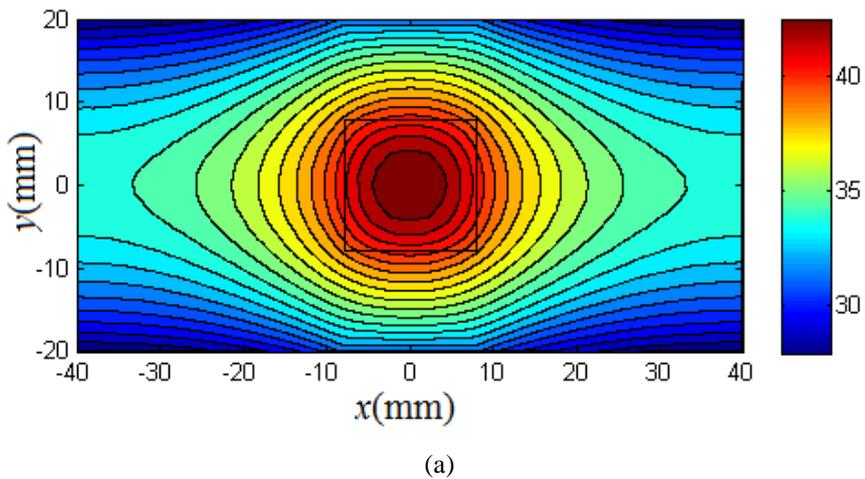
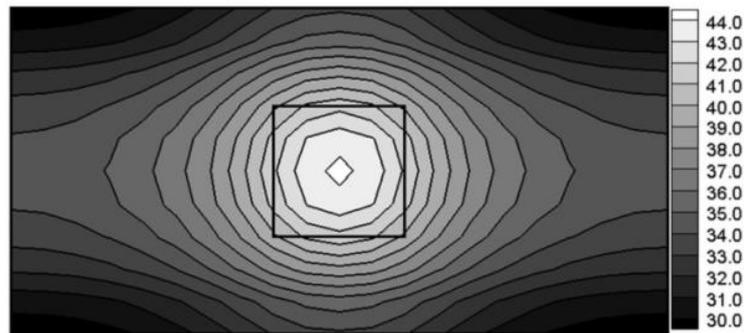


Figura 5.16 – Campo de Temperatura para $U = 10,9$ V. (a) FEM (b) BEM

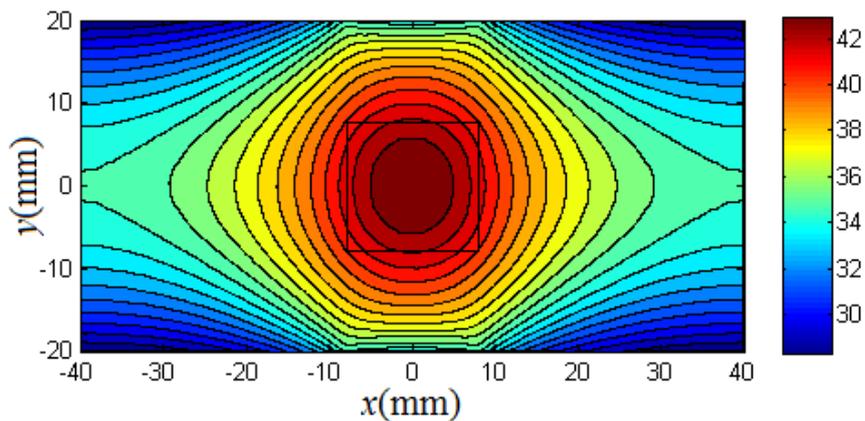
As Figuras 5.17-5.18 apresentam o aquecimento de tecidos com RF e uso de nanopartículas. Temperaturas maiores que 42°C são observadas somente no tumor, assegurando sua destruição. O resultado também tem uma excelente concordância com aqueles obtidos por Majchrzak; Paruch, (2011b). Para ambos casos, a temperatura máxima é de 43,20°C e 43,61°C localizadas no tumor.



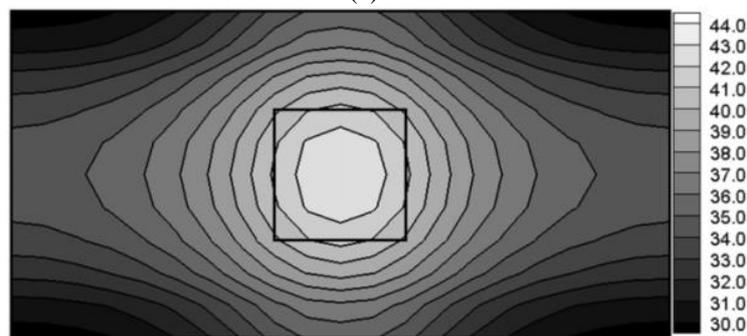


(b)

Figura 5.17 – Campo de Temperatura com Nanopartículas para $U=5,24$ V. (a) FEM (b) BEM



(a)



(b)

Figura 5.18 – Campo de Temperatura com Nanopartículas para $U=8,017$ V. (a) FEM (b) BEM

No estudo do comportamento da distribuição de temperatura em tecidos humanos com indução de ondas de RF e nanopartículas carregadas no tumor é importante destacar que o carregamento de nanopartículas permite obter níveis de temperatura superior aos 42°C assegurando a destruição do tumor sem afetar tecido saudável.

Concluindo, pode-se afirmar mais uma vez que a modelagem feita por o método de elementos finitos do programa *Comsol Multiphysics*®, apresenta boa concordância em relação aos resultados obtidos por (MAJCHRZAK; PARUCH, 2011b), o que contribui para verificação da solução obtida no atual trabalho para o caso de aquecimento de tecido normal e tumoral com indução de RF em 2D e usando nanopartículas, de forma clara e coerente.

5.2 - Verificação do Modelo Direto em 3D

O sistema em análise envolve as equações (3.28-3.29), que resolvem o problema de biotransferência de calor em estado transiente para três coordenadas cartesianas, isto é:

$$\rho C \frac{\partial T(x,y,z,t)}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T(x,y,z,t) - \omega_b(x,y,z) C_b T(x,y,z,t) + Q(x,y,z,t), \quad x,y,z \in \Omega, t > 0 \quad (5.15)$$

$$Q(x,y,z,t) = \omega_b(x,y,z) C_b T_a(x,y,z) + Q_m(x,y,z,t) + Q_e(x,y,z) \quad (5.16)$$

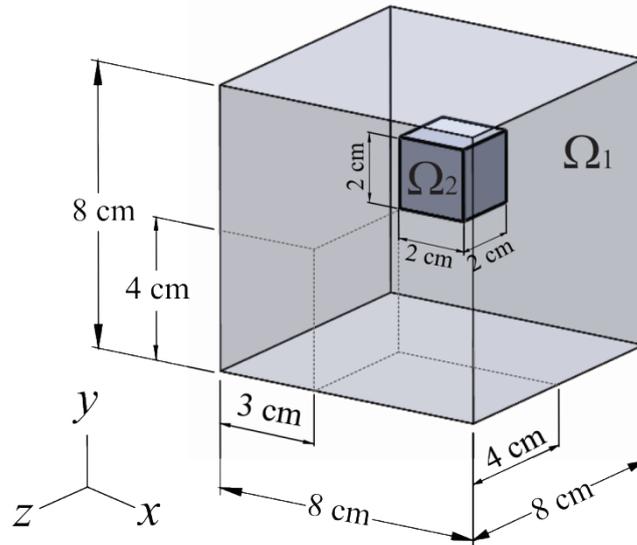


Figura 5.19 – Esquema de Tecido com Tumor

As condições de contorno, para o sistema podem ser expressas como (LV et al., 2005, SHEN et al., 2005):

$$\begin{cases} -k \frac{\partial T}{\partial x} = 0, & x=0, L, t > 0 \\ -k \frac{\partial T}{\partial y} = 0, & y=0, L, t > 0 \\ -k \frac{\partial T}{\partial z} = h_f (T - T_f), & z=0, t > 0 \\ T = T_c, & z=L, t > 0 \end{cases} \quad (5.17)$$

onde L é o comprimento do domínio na direção correspondente, h_f é o coeficiente de convecção entre a superfície da pele e o resfriamento externo, T_f é a temperatura de resfriamento externa, e T_c é a temperatura corporal. A condição inicial pode ser expressa através da fórmula:

$$T(x,y,z,0) = T_0(x,y,z), \quad t=0 \quad (5.18)$$

onde $T(x,y,z,0) = T_0(x,y,z)$ é o campo de temperatura em estado estacionário (LV et al., 2005, SHEN et al., 2005).

Para calcular o campo transiente de temperatura do tecido onde o meio ambiente é variante, é necessário conhecer a distribuição inicial de temperatura $T_0(x,y,z)$. A representação do estado inicial de tecidos pode ser obtida através da solução do problema das equações (5.15-5.17) no regime permanente e sem o termo fonte elétrico, isto é (LV et al., 2005):

$$\begin{cases} \nabla \cdot k \nabla (T_0(x,y,z)) + \omega_b(x,y,z) C_b (T_a - T_0(x,y,z)) + Q_m(x,y,z) = 0 \\ -k \frac{\partial T_0}{\partial x} = 0, & x=0, L \\ -k \frac{\partial T_0}{\partial y} = 0, & y=0, L \\ -k \frac{\partial T_0}{\partial z} = h_{f0} (T_0 - T_{f0}), & z=0 \\ T_0 = T_c, & z=L \end{cases} \quad (5.19)$$

O modelo eletromagnético considera a formulação matemática descrita na equação (3.1), a qual, para modelagem em três dimensões, pode ser escrita como:

$$\nabla \cdot [\varepsilon(x,y,z) \cdot \nabla \varphi(x,y,z)] = 0 \quad (x,y,z) \in \Omega \quad (5.20)$$

Na Interface, s , entre o tumor e o tecido normal se considera um contato elétrico ideal, isto é:

$$\begin{cases} \varphi_1(x,y,z) = \varphi_2(x,y,z) \\ -\varepsilon_1 \frac{\partial \varphi_1(x,y,z)}{\partial \mathbf{n}} = -\varepsilon_2 \frac{\partial \varphi_2(x,y,z)}{\partial \mathbf{n}} \end{cases} \quad \text{na superfície } s \quad (5.21)$$

As condições de contorno para as superfícies do tecido em contato com os eletrodos têm a seguinte forma:

$$\varphi(x,y,z) = U, \quad (x,y,z) \in \Omega'_1 \quad (5.22)$$

$$\varphi(x,y,z) = 0, \quad (x,y,z) \in \Omega'_2 \quad (5.23)$$

onde Ω'_1 e Ω'_2 referem-se aos eletrodos 1 e 2, respectivamente. Para a fronteira remanescente, considera-se isolamento elétrico, isto é:

$$\frac{\partial \varphi(x,y,z)}{\partial \mathbf{n}} = 0 \quad (x,y,z) \in \Omega' \quad \text{exceto em } \Omega'_1, \Omega'_2 \quad (5.24)$$

Para obter o termo fonte elétrico para tecido normal e tumoral se rescreve a equação (3.33). Para tecido normal, tumoral e nanopartículas carregadas no tumor se reescrevem as equações (3.40-3.42), isto é:

$$Q_{e1}(x,y) = \frac{\sigma_1 |\mathbf{E}(x,y)|^2}{2} \quad (x,y,z) \in \Omega_1 \quad (5.25)$$

$$Q_{e2}(x,y) = \frac{\sigma_2 |\mathbf{E}(x,y)|^2}{2} \quad (x,y,z) \in \Omega_2 \quad (5.26)$$

$$Q_{e2}(x,y,z) = (1 - \Theta) \frac{\sigma_2}{2} |\mathbf{E}(x,y,z)|^2 + \Theta \frac{9}{16\mu_o \pi f R^2} |\mathbf{E}(x,y,z)|^2 \quad (x,y,z) \in \Omega_2 \quad (5.27)$$

A condutividade elétrica do tecido tumoral com carregamento de nanopartículas é definida por $1/\sigma_2 = (1 - \Theta)/\sigma_2' + \Theta/\sigma_3$ onde σ_2' , σ_3 é a condutividade elétrica do tumor e das nanopartículas, respectivamente, $\Theta = \frac{4}{3} \pi \eta r^3$.

5.2.1 - Aquecimento de Tecido Normal e Tumoral com RF e Nanopartículas

Para a simulação do aquecimento de tecido normal com RF em 3D usou-se o desenvolvimento feito nas equações (5.15-5.18, 5.20-5.26) e com tumor carregado com nanopartículas usaram-se a equações (5.15-5.18, 5.20-5.25, e 5.27). Este estudo é comparado com o de (LV et al., 2005).

O problema analisado envolve um sistema transiente para as três coordenadas Cartesianas. Considera-se um domínio de dimensões $\Omega_1 = \{0,08 \text{ m} \times 0,08 \text{ m} \times 0,08 \text{ m}\}$, com um domínio tumoral correspondente a $\Omega_2 = \{0,02 \text{ m} \leq x \leq 0,04 \text{ m}, 0,03 \text{ m} \leq y \leq 0,05 \text{ m}, 0,03 \text{ m} \leq z \leq 0,05 \text{ m}\}$, uma área de eletrodo descrita como $\Omega_1' = \{x = 0, 0,03 \text{ m} \leq y \leq 0,05 \text{ m}, 0,03 \text{ m} \leq z \leq 0,05 \text{ m}\} \cup \{x = 0,016 \text{ m}, 0,03 \text{ m} \leq y \leq 0,05 \text{ m}, 0,03 \text{ m} \leq z \leq 0,05 \text{ m}\}$ com tensão elétrica aplicado $U = 10\text{V}$ referente a terra. Na Figura 5.19, se apresenta o esquema.

A fim de estudar os efeitos das nanopartículas o primeiro passo, foi calcular a distribuição de temperatura transiente no tecido e tumor, com indução de ondas de RF sem nanopartículas. Logo, a distribuição de temperatura é estudada para o caso onde o tecido e o tumor carregado com nanopartículas é induzido com ondas de RF, fazendo estudos para diferentes casos, com variação de frequência, tensão elétrica e propriedades das nanopartículas.

Para o sistema foi assumido os parâmetros térmicos mostrados na Tabela 5.4 (LV et al., 2005), onde se observa que na presença de tumores o índice de perfusão sanguínea varia e o termo fonte metabólico aumenta devido à alta vascularidade. As propriedades elétricas dos tecidos são apresentadas na Tabela 5.2; são considerados os seguintes valores típicos para a simulação: temperatura do sangue $T_b = T_c = 37^\circ\text{C}$, coeficiente de convecção $h_f = 100[\text{W}/\text{m}^2\text{K}]$, temperatura do ar de $T_f = 10^\circ\text{C}$ e $L = 0,08 \text{ m}$ (LV et al., 2005) e um tempo de simulação $t = 2000\text{s}$.

Tabela 5.4 - Propriedades Térmicas dos Tecidos Normal e Tumoral

Tecido	Condutividade Térmica [W/mK]	Calor Específico [J/kgK]	Massa Específica [kg/m ³]	Termo Fonte Metabólico [W/m ³]	Calor Específico Sanguíneo [J/kgK]	Perfusão Sanguínea [1/s]
Normal	0,5	4200	1000	4200	4200	0,0005
Tumoral	0,5	4200	1000	42000	4200	0,002

A Figura 5.20, mostra a distribuição de temperatura durante a hipertermia, sem nanopartículas, na presença de ondas eletromagnéticas com frequência de $f = 1$ MHz. A distribuição corresponde à seção $z = 0,04$ m. Da mesma forma que para o modelo em 3D observa-se que a temperatura máxima apresenta-se na região tumoral igual a 39,81 °C, resultado coincide com o trabalho de Lv et al., (2005) onde a temperatura máxima é de aproximadamente 40°C localizada na região tumoral.

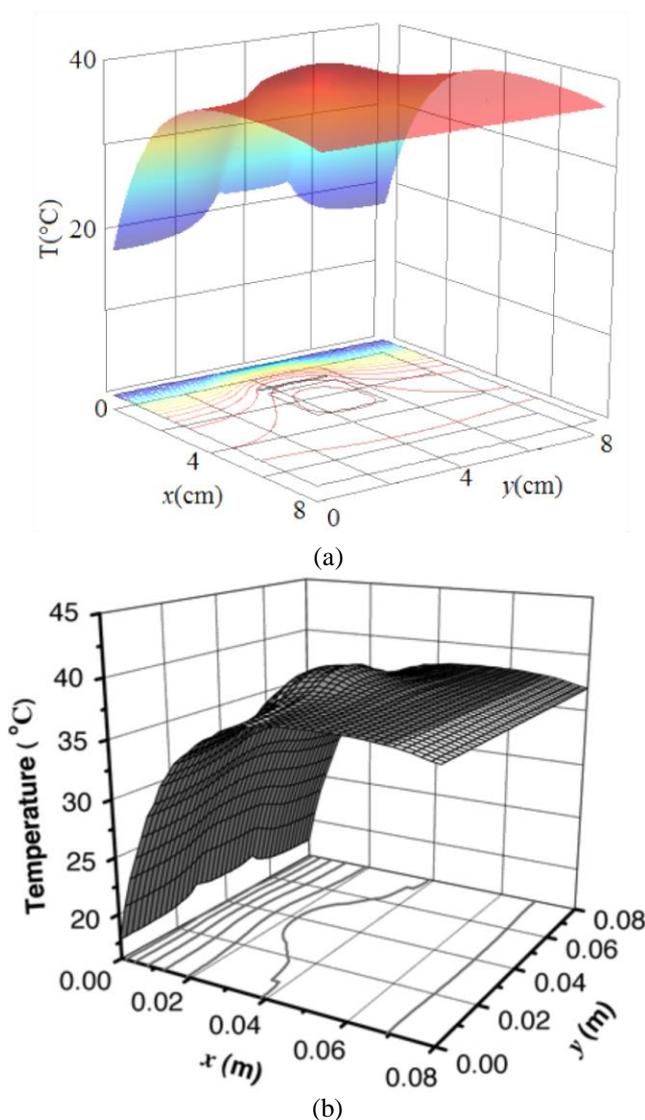


Figura 5.20 – Distribuição de Temperatura durante Aquecimento com RF sem Nanopartículas ($U = 10V, f = 1$ MHz). a) FEM b) MC

Para o caso do desenvolvimento com carregamento de nanopartículas, consideram-se nanopartículas de óxido de ferro com propriedades apresentadas na Tabela 5.5.

Tabela 5.5 – Propriedades Físicas das Nanopartículas de Óxido de Ferro

Condutividade Térmica	Calor Específico	Massa Específica	Condutividade Elétrica
[W/mK]	[J/kgK]	[kg/m ³]	[S/m]
40	4000	5180	25000

No carregamento de nanopartículas em tecidos, devem-se considerar três parâmetros importantes: o raio da nanopartícula, a concentração volumétrica das nanopartículas, e a susceptibilidade imaginária χ'' , no caso de nanopartículas magnéticas. A Tabela 5.6 apresenta os testes de hipertermia por RF com carregamento de nanopartículas, onde são descritos os parâmetros de simulação, tais como, a frequência, tensão elétrica, raio da nanopartículas, susceptibilidade. Esta tabela apresenta também a temperatura máxima deste estudo e do estudo de Lv et al., (2005).

Para todos os testes, foi feito o transiente do campo de temperatura para um tempo final de 2000s e um raio R de indução magnética de 0,01 m. Apresentam-se os resultados no tempo final, $t=2000s$, na secção $z = 0,04$ m da geometria do modelo.

Tabela 5.6 – Testes de Aquecimento com RF e Nanopartículas

Teste	Freq. [MHz]	Voltagem [V]	Raio da NPs [nm]	Concentração NPs [m ⁻³]	χ''	$T_{Máx}$	$T_{Máx}$	Diferença [%]
						[°C] FEM	[°C] MC	
1	1	10	10	1 x 10 ²¹	18	55,20	≈55	0,3
2	1	10	5	1 x 10 ²¹	18	41,87	≈42	0,3
3	1	10	10	1 x 10 ²¹	9	49,51	≈50	0,9
4	1	10	10	3 x 10 ²¹	18	99,12	≈90	10
5	10	10	10	1 x 10 ²¹	18	41,15	≈41	0,3
6	1	20	10	1 x 10 ²¹	18	120,1	≈110	9,1

As Figuras 5.21-5.26 apresentam os resultados dos testes da Tabela 5.6, onde se observa que a temperatura máxima em todos os casos está localizada na região tumoral, devido ao fato de que esta região está carregada com nanopartículas que aumentam a temperatura controlando que os danos causados por hipertermia só afetem o tumor. Isto se comprova observando que nas regiões normais o incremento de temperatura é muito baixo. Nas mesmas figuras é apresentado o estudo feito por Lv et al., (2005), onde se observa o mesmo comportamento comparado com este trabalho.

A Figura 5.21 apresenta o teste número 1 da Tabela 5.6, onde a temperatura máxima foi de 55,2°C. Esta temperatura é considerada elevada para realizar hipertermia. O estudo de Lv et al., (2005) apresenta uma temperatura de 55°C.

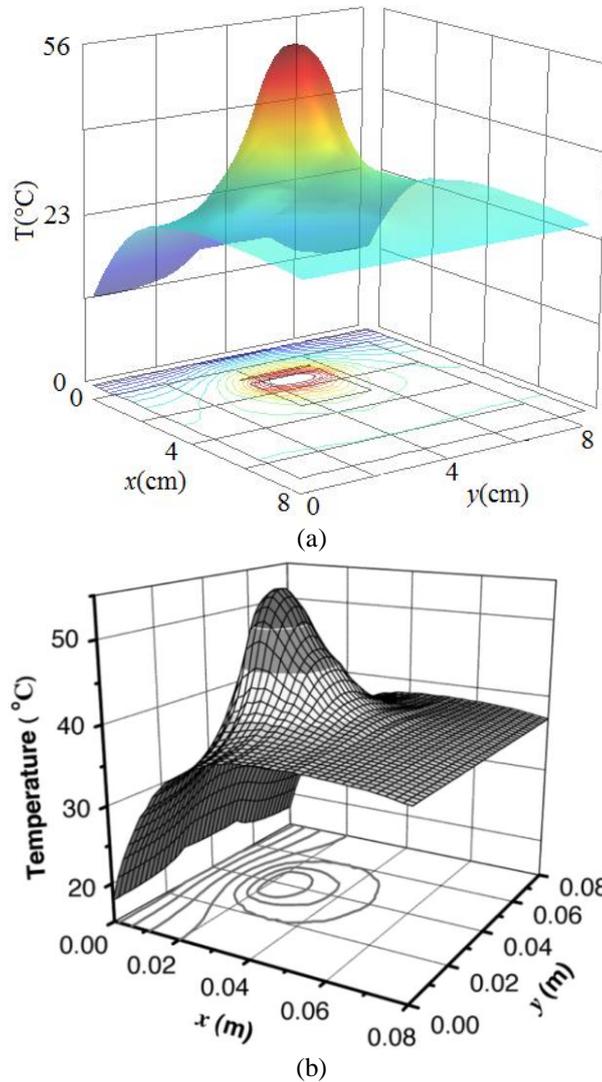


Figura 5.21 – Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 1 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC

A Figura 5.22 apresenta o teste número 2 da Tabela 5.6, onde foi modificado só o raio $n = 10$ nm para 5 nm da nanopartícula com respeito ao primeiro teste, aqui a temperatura máxima cai em grande proporção, passando de 55,20°C para 41,87°C na região tumoral. Trata-se de uma mudança coerente já que o volume ocupado pelas nanopartículas neste caso é muito menor que no primeiro caso. Comparando o resultado com o estudo de Lv et al., (2005), observamos uma boa concordância. Destaca-se, neste caso, que o nível de temperatura é adequado para realizar terapia com hipertermia.

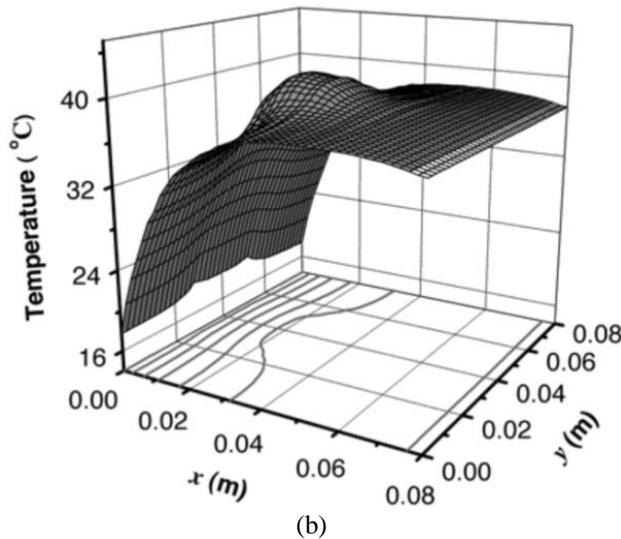
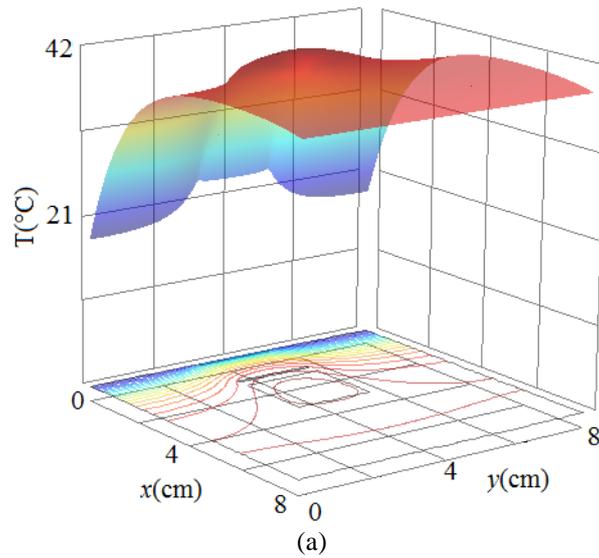
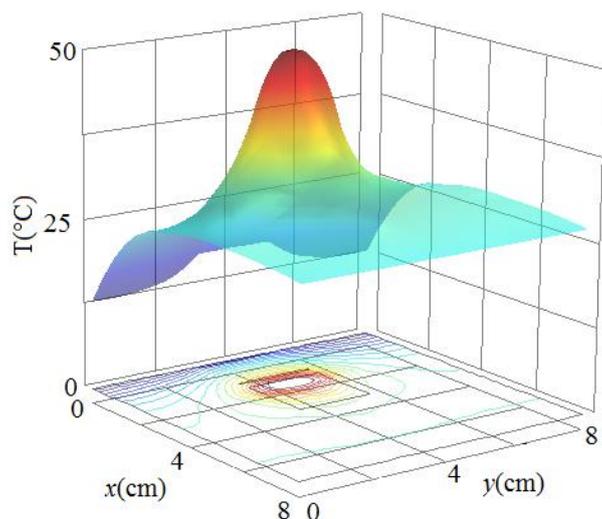
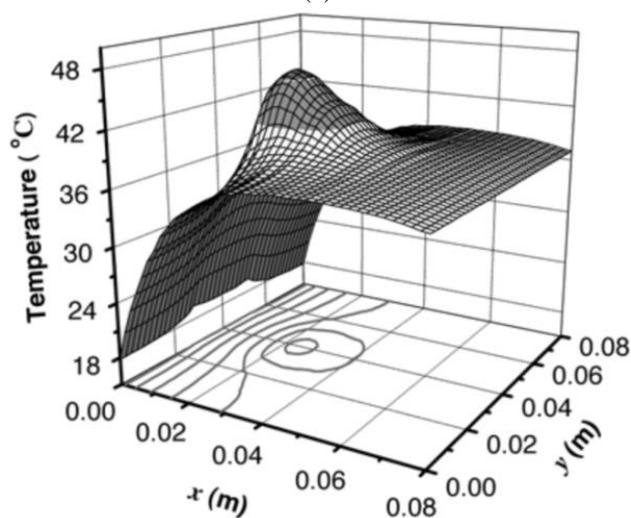


Figura 5.22 – Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 2 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC

A Figura 5.23 apresenta o teste número 3 da Tabela 5.6, que é muito próximo ao teste número 1, onde só foi modificada a susceptibilidade $\chi'' = 18$ para 9. Aqui a temperatura diminui, passando de 55,20°C para 49,51°C localizada na região tumoral. Esta mudança é coerente devido à diminuição da susceptibilidade, a qual o termo fonte de geração de calor das nanopartículas é diretamente proporcional. Comparando o resultado com o estudo de Lv et al., (2005), observamos uma boa concordância, entre os dois estudos.



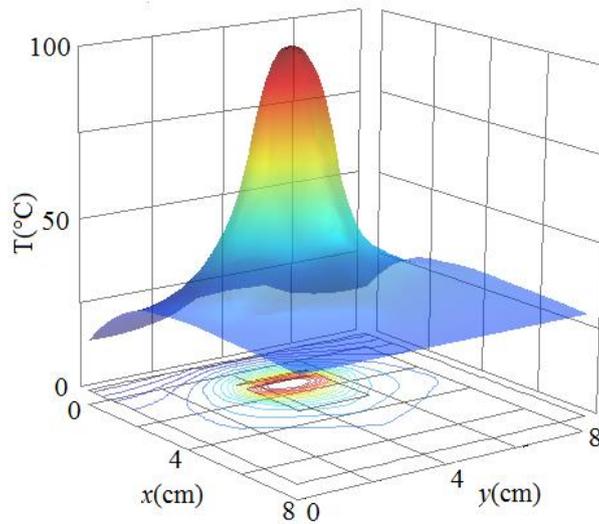
(a)



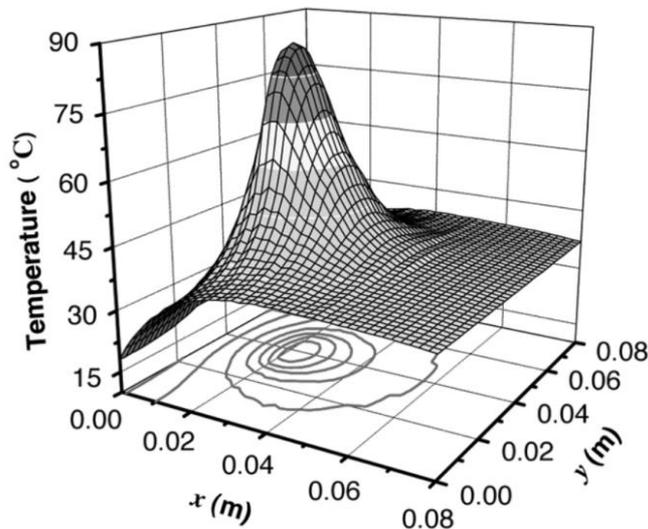
(b)

Figura 5.23 – Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 3 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC

A Figura 5.24 apresenta o teste número 4 da Tabela 5.6, que tem como referência o teste número 1, para o qual a concentração de nanopartículas passa de $1 \times 10^{21} \text{ m}^{-3}$ para $3 \times 10^{21} \text{ m}^{-3}$, triplicando desta forma a concentração. Neste caso se obtém uma temperatura máxima de $99,12^\circ\text{C}$, extremamente alta para qualquer aplicação ou tratamento médico. Porém, com fins voltados a simulação se destaca que o resultado é coerente uma vez que estamos ocupando grande parte do volume do tumor com nanopartículas, gerando uma fonte de calor maior nesta região. É importante notar que a temperatura máxima está presente na região tumoral somente e não no tecido normal. Comparando o resultado com o estudo de Lv et al., (2005), a temperatura máxima apresentada também é muito alta também.



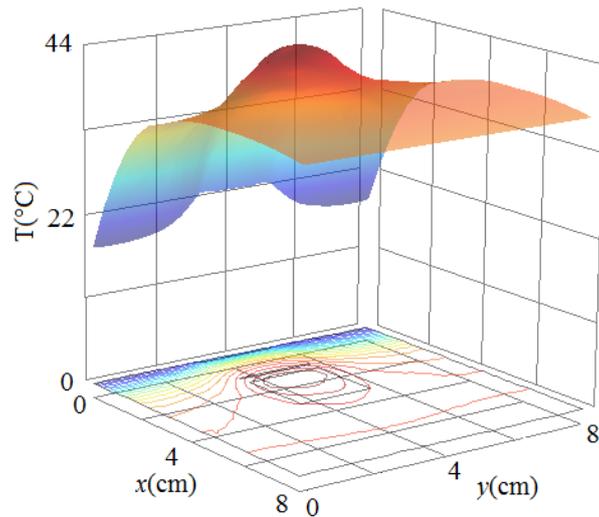
(a)



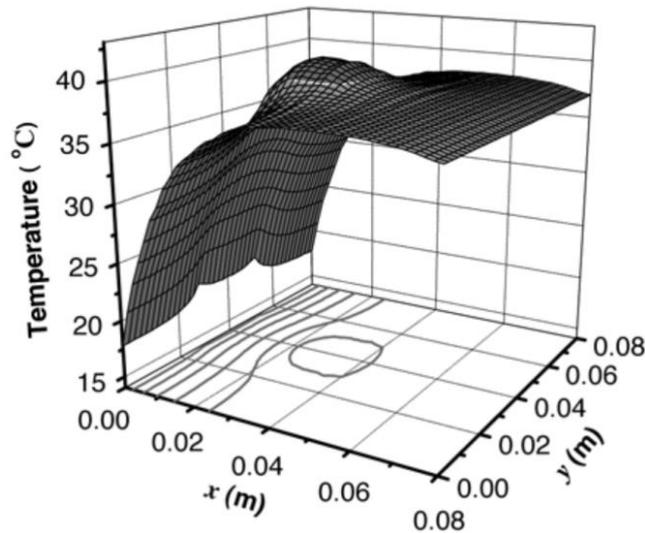
(b)

Figura 5.24 - Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 4 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC

A Figura 5.25 apresenta o teste número 5 da Tabela 5.6, cuja frequência foi modificada de 1 MHz para 10 MHz. Esta mudança faz com que a temperatura diminua em grande proporção, da mesma forma que no teste número 1, passando de 55,20°C para 41,15°C na região tumoral. A mudança é coerente, já que a contribuição do termo fonte gerado pelas nanopartículas é inversamente proporcional à frequência e esta contribuição é muito maior em relação ao aumento de calor nos tecidos devido ao aumento das propriedades elétricas em função da frequência. Comparando o resultado com o estudo de Lv et al., (2005), observamos uma boa concordância. Neste caso também se destaca que o nível de temperatura é recomendável para realizar terapia com hipertermia, ou para fazer fisioterapia de relaxamento muscular.



(a)

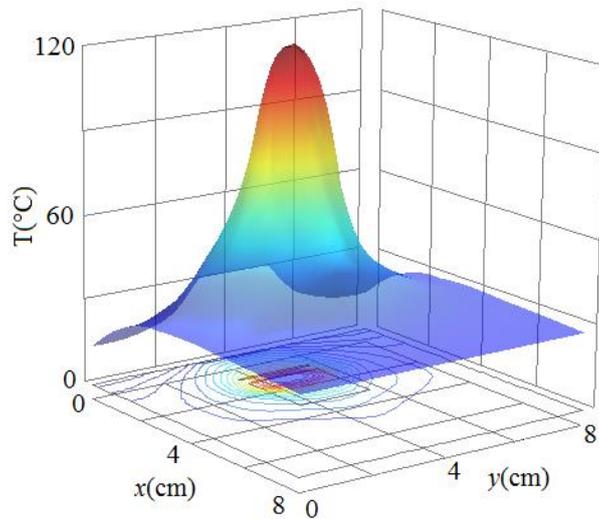


(b)

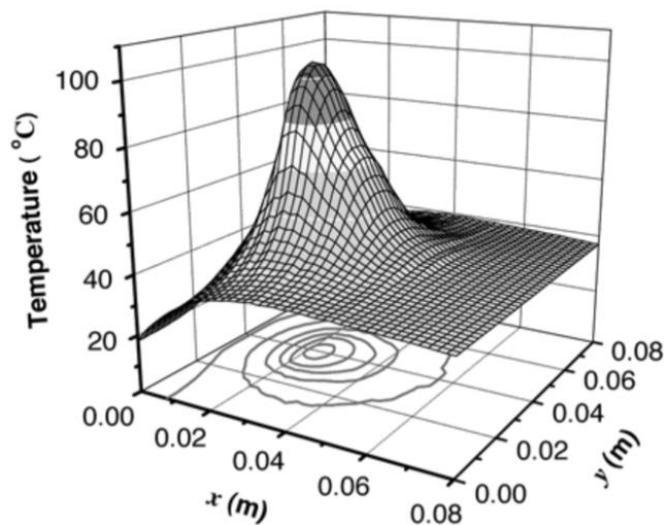
Figura 5.25 - Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 5 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC

A figura 5.26 apresenta o teste número 6 da Tabela 5.6, onde a tensão elétrica U foi modificado de 10V para 20V com relação ao teste número 1. Neste caso obtemos uma temperatura máxima de 120,1°C. Assim como no teste número 4, esta temperatura é extremamente alta e portanto não é possível aplicá-la em tratamento médicos. Contudo, o resultado é coerente, já que para aumentar a tensão elétrica se incrementa também o termo de geração de calor nos tecidos, em maior proporção no tumor devido ao carregamento das nanopartículas. Também é importante dizer que a temperatura máxima continua presente na região tumoral e não no tecido normal.

Comparando o resultado com o estudo de Lv et al., (2005) onde também foi registrada uma temperatura máxima muito alta, observamos uma diferença de temperatura de 10°C, aproximadamente.



(a)



(b)

Figura 5.26 - Distribuição de Temperatura durante Hipertermia com Nanopartículas (teste número 6 da Tabela 5.6). a) FEM b) MC

As Figuras 5.21-5.26 apresentam a distribuição de temperatura do sistema de aquecimento com RF em tecido normal e tumoral em 3D com uso de nanopartículas. Os resultados obtidos neste estudo apresentam o mesmo comportamento indicado por Lv et al., (2005), o qual indica a maior temperatura estando localizada no tumor carregado com as nanopartículas, e onde o tecido normal não apresenta mudanças significativas de temperatura. Porém, quando se observa os resultados de forma quantitativa em cada um dos testes nota-se que as diferenças de temperatura são muito grandes em alguns casos. Comparando de forma quantitativa este estudo com o estudo de Lv et al., (2005) observamos que para temperatura extremamente altas, maiores que 90°C , os dois modelos não concordam, e a diferença de temperatura entre os estudos são maiores que

5°C. Para os casos restantes os modelos tem uma concordância muito boa, encontrando o mesmo comportamento para o caso em 2D e que particularmente, para o estudo de hipertermia, as diferenças estão na ordem de 0,5°C (ver Tabela 5.6).

Para os testes número 4 e 6 da Tabela 5.6, se observa que a temperatura máxima é muito alta, 99,12°C e 120,1°C, respectivamente. Estas temperaturas são inaplicáveis para tratamentos médicos, e não constituem o tema principal deste trabalho. Os testes número 1, 2, 3, e 5, oferecem os níveis de temperatura apropriados para aplicações em hipertermia, em especial o teste número 2 onde se obtém uma temperatura máxima de 41,87°C recomendável para tratamento por hipertermia, e o teste número 5 com temperatura máxima de 41,15°C ideal para tratamento de hipertermia leve. Para os testes número 1 e 3, os níveis de temperatura são um pouco maiores de 48°C, 55,20°C e 49,51°C, respectivamente, os quais podem ser aplicados para tratamento por ablação de tumores.

Pode-se concluir que a modelagem feita por elementos finitos do programa *Comsol Multiphysics*®, tem uma boa concordância em relação aos resultados obtidos por Lv et al., (2005) quando se trabalha com a faixa de temperatura entre 37°C e 48°C, recomendável para o desenvolvimento de hipertermia, verificando assim a solução obtida no atual estudo para o caso 3D, sendo estes coerentes e claros. Além disso, verificamos que com o carregamento de nanopartículas nos tecidos tumorais, é possível controlar e elevar a temperatura neste tecido sem afetar ou aquecer os tecidos normais.

CAPÍTULO 6 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

No capítulo 5 é realizado a verificação do modelo matemático por meio do método de elementos finitos de *Comsol Multiphysics*®, uma vez realizada essa verificação, estabelecemos nosso próprio domínio com carregamento de nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4) para realizar as estimativas de estado por meio dos filtros SIR, ASIR e o filtro de Liu; West (2001).

Para analisar os resultados de estimativa de variáveis de estado, foram realizadas várias simulações com variações no número de partículas do filtro, para o caso com frequência $f = 1$ MHz (secção 5.3.1) o qual obtivemos bons resultados, excelentes para o tratamento por hipertermia. Para estimar as variáveis, foram utilizadas um total de 100, 250 e 500 partículas e foram feitas 30 repetições para os caso em 2D e 10 repetições para os casos em 3D, assim, foi feito o cálculo do erro quadrático médio (RMS do inglês *root mean square*), definido pela equação (5.28).

$$\text{RMS} = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [x_{est}(i) - x_{exa}(i)]^2} \quad (6.1)$$

onde x_{est} representa as variáveis de estado estimadas, x_{exa} as valores exatos do problema e M é o número de pontos das variáveis.

No procedimento assume-se que as medições simuladas e o modelo matemático têm ruído Gaussiano, não correlacionado, com média zero e com desvio padrão conhecido. Para as apreciações dos resultados, o intervalo de confiança de 99% definido na equação (6.2) é utilizado para ajudar na sua avaliação:

$$I_c = x_c \pm 2,576\sigma_c \quad (6.2)$$

onde x_c é a variável estimada e σ_c é desvio padrão das partículas geradas.

Para estimativa de variáveis de estado e parâmetros utiliza-se o programa *Matlab*® e o pacote *LiveLink* para *Matlab*® de *Comsol Multiphysics*®, para a interação entre os dois programas computacionais.

6.1 - Estimativa de Variáveis de Estado modelo 2D

Para a estimativa de variáveis de estado é considerado um domínio retangular em 2D de dimensões $L_x = 80$ mm e $L_y = 40$ mm para tecido normal, e tecido tumoral é considerado como um domínio circular de raio $R_2 = 10$ mm localizado dentro do tumor. O domínio do eletrodo 1 é $\Omega_1' = \{-10 \text{ mm} \leq x \leq 10 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$ e o eletrodo 2 é

$\Omega_2' = \{-10 \text{ mm} \leq x \leq 10 \text{ mm}, y = -20 \text{ mm}\}$, os eixos x e y estão localizados no centro do tumor. A Figura 6.1 mostra o domínio do sistema.

Para o tecido normal e tumor, se assumem os seguintes parâmetros: condutividade térmica $k_1 = 0,5 \text{ W}/(\text{m.K})$, $k_2 = 0,75 \text{ W}/(\text{m.K})$, calor específico $C_{b,1,2} = 4200 \text{ [J}/(\text{kg.K})]$, massa específica $\rho_{b,1,2} = 1000 \text{ [kg}/\text{m}^3]$, coeficiente de perfusão $\omega_{b1} = 0,0005 \text{ [1/s]}$, $\omega_{b2} = 0,002 \text{ [1/s]}$, temperatura do sangue $T_b = 37^\circ\text{C}$, $T_0 = 37^\circ\text{C}$, termo fonte metabólico $Q_{m1} = 4200 \text{ [W}/\text{m}^3]$, $Q_{m2} = 42000 \text{ [W}/\text{m}^3]$. Assume-se condição de contorno convectiva $T_f = 20^\circ\text{C}$, e $h_f = 45 \text{ [W}/(\text{m}^2.\text{K})]$ (MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a). Para as nanopartículas de Fe_3O_4 se consideram as seguintes propriedades: condutividade térmica $k_3 = 40 \text{ W}/(\text{m.K})$, calor específico $C_3 = 4000 \text{ J}/(\text{kg.K})$, e massa específica $\rho_3 = 5180 \text{ kg}/\text{m}^3$ (LV et al., 2005).

Os parâmetros elétricos para o tecido normal, considerado como músculo, se mostram na Tabela 6.1 para diferentes frequências. Para o tumor se assume a condutividade elétrica $\sigma_2' = 1,2\sigma_1$ e permissividade $\epsilon_2' = \epsilon_2 = 1,2\epsilon_1$ (MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a). As propriedades elétricas para as nanopartículas de Fe_3O_4 são: condutividade elétrica $\sigma_3 = 25000 \text{ [S/m]}$, permissividade $\epsilon_3 = \epsilon_2$, e susceptibilidade magnética $\chi'' = 18$ (LV et al., 2005), com $n = 10^8$ nanopartículas de raio $r = 10^{-8} \text{ [m]}$ (MAJCHRZAK; PARUCH, 2011b).

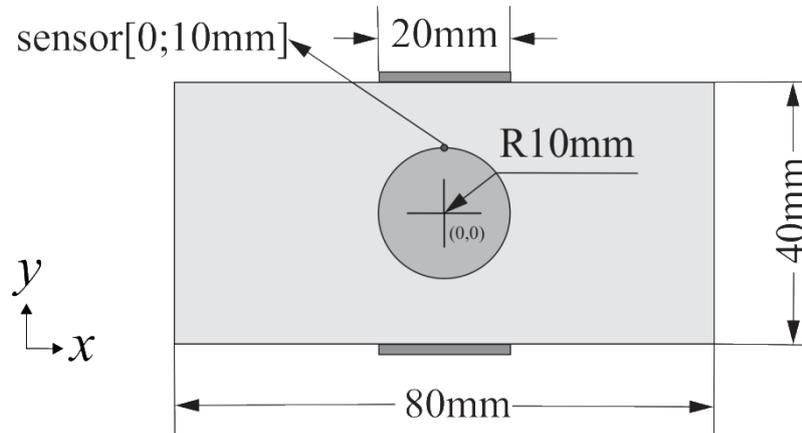


Figura 6.1 – Domínio do Sistema em 2D

Tabela 6.1 - Propriedades Elétricas do Músculo (GABRIEL, 1996)

Frequência[MHz]	Condutividade Elétrica [S/m]	Permissividade	Penetração [m]
0,1	0,36185	8089,2	2,8151
0,5	0,4459	3647,3	1,1932
1,0	0,50268	1836,4	0,7852
1,5	0,53071	1154,4	0,61737
5,0	0,59008	308,26	0,315
10,0	0,61683	170,73	0,2188
13,56	0,62818	138,44	0,18732
20,0	0,64267	110,62	0,1544

Para a solução do problema de estimativa de estado, as medições de temperatura foram assumidas disponíveis a partir de um único sensor, localizado na posição $\{x = 0 \text{ mm}, y = 10 \text{ mm}\}$, Apesar dos maiores gradientes de temperatura serem observados no centro do tumor, a escolha desse ponto de medição utilizado se justifica pela viabilidade física de obter tais medições no contorno do tumor. As medidas foram geradas da solução do problema direto com parâmetros especificados anteriormente.

A fim de evitar o crime inverso: (i) a discretização na simulação numérica é a mesma que na solução do problema inverso; ou (ii) os dados simulados numericamente são produzidos pelo mesmo modelo que se usa para a solução do problema inverso (KAPIO; SOMERSALO, 2004), as medidas simuladas foram geradas com uma malha de 2533 elementos, enquanto, a solução do problema inverso foi obtida com uma malha de 1591 elementos (ver Apêndice A. Análises de convergência de malha). Ruídos Gaussianos, não correlacionados, com média zero e desvio padrão de $0,5^\circ\text{C}$ e 1°C foram adicionados nas medidas simuladas, que foram supostas disponíveis a cada 20s.

A evolução do modelo para o termo fonte de calor elétrico foi feita sob a forma de um passeio aleatório, isto é, para cada partícula i ,

$$Q_{e,k}^i(x,y) = Q_{e,k-1}^i(x,y) + \xi_k^i(x,y) \quad (6.3)$$

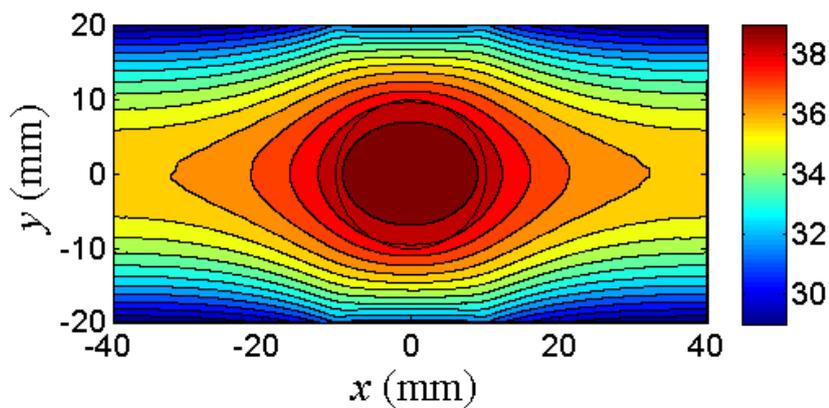
onde $\xi_k^i(x,y)$ é uma variável aleatória Gaussiana, com média zero e desvio padrão de 10% da solução do problema elétrico. O subscrito k não representa a evolução do tempo de $Q_e(x,y)$, o qual é tratado como variável de estado para a aplicação do filtro de partículas.

A discretização numérica do problema de transferência de calor resolvido nas equações (5.1-5.11) constitui o modelo de evolução para o transiente do campo. A fim de lidar com as incertezas deste modelo de evolução, por exemplo, nas propriedades

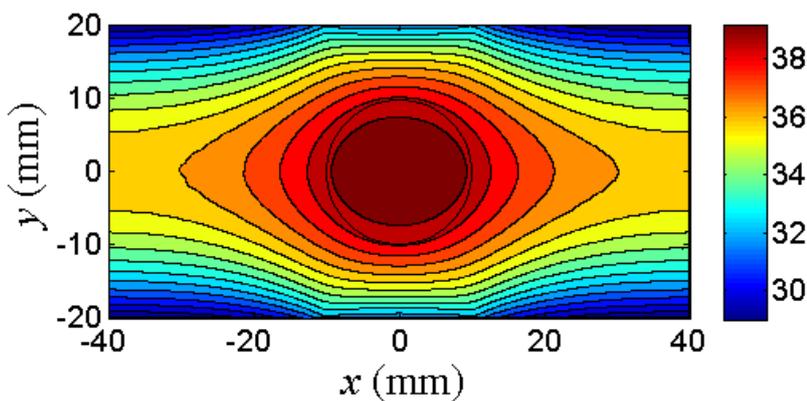
termo-físicas, ruídos Gaussianos, não correlacionados, com média zero e desvio padrão de 0,5°C e 1°C foram adicionados no problema de biotransferência de calor o qual é solucionado para cada passo de tempo com a distribuição Gaussiana do termo fonte elétrico de calor.

6.1.1 - Modelo Direto de Indução de RF em Tecidos Normal e Tumoral com e sem Nanopartículas de Fe₃O₄ (2D)

A fim de estabelecer um projeto adequado do campo elétrico para hipertermia, verificamos o efeito das nanopartículas durante o tratamento. Desta maneira, se soluciona o problema direto resolvendo as equações (5.1-5.11) em 2D sem nanopartículas de Fe₃O₄, e a equações (5.1-5.11, e 5.13) em 2D com o tumor carregado com nanopartículas de Fe₃O₄. Assume-se a tensão elétrica $U = 10V$ aplicada no eletrodo superior do domínio do sistema, e 0V no eletrodo inferior. As Figuras 6.2-6.3 apresentam o campo de temperatura no tecido normal e tumoral sem e com nanopartículas, no tempo $t = 900s$, com frequência $f = 1$ MHz e 10 MHz, respectivamente.



(a)



(b)

Figura 6.2 – Campo de Temperatura sem Nanopartículas (2D) (a) $f=1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.

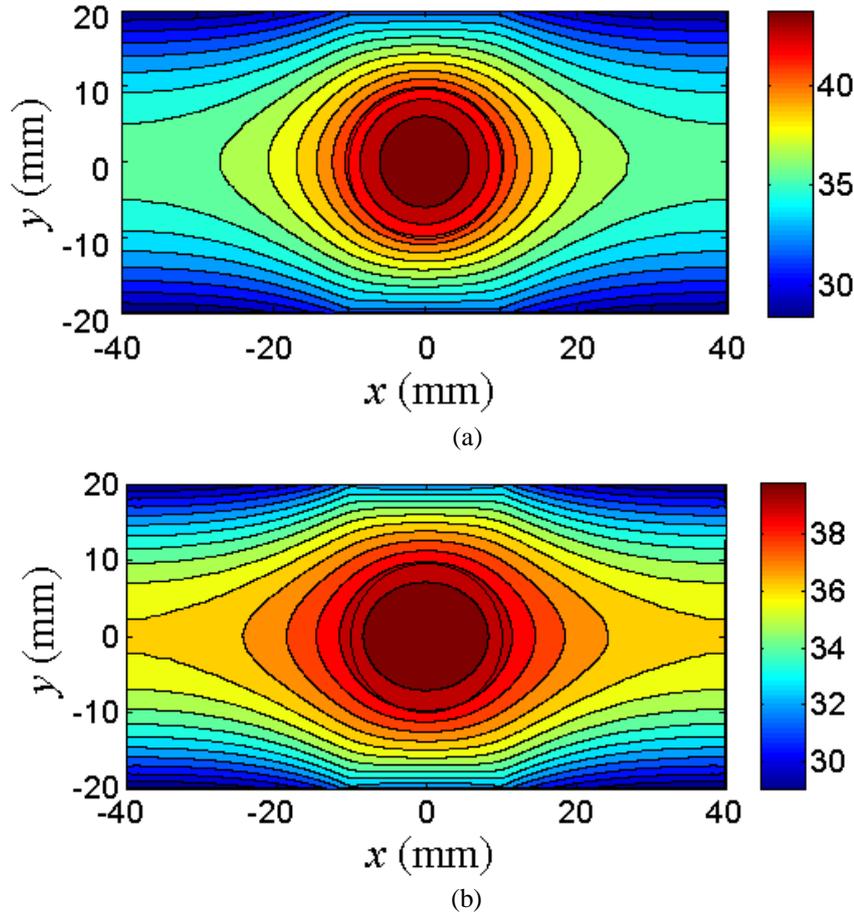
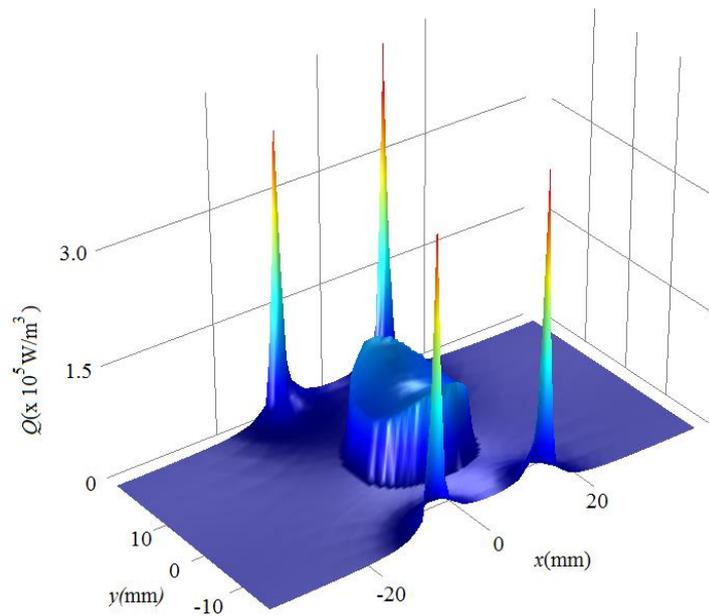


Figura 6.3 – Campo de Temperatura com Nanopartículas (2D) $n=10^8$, $r=10^{-8}$ m, $\chi''=18$ (a) $f=1$ MHz; (b) $f=10$ MHz

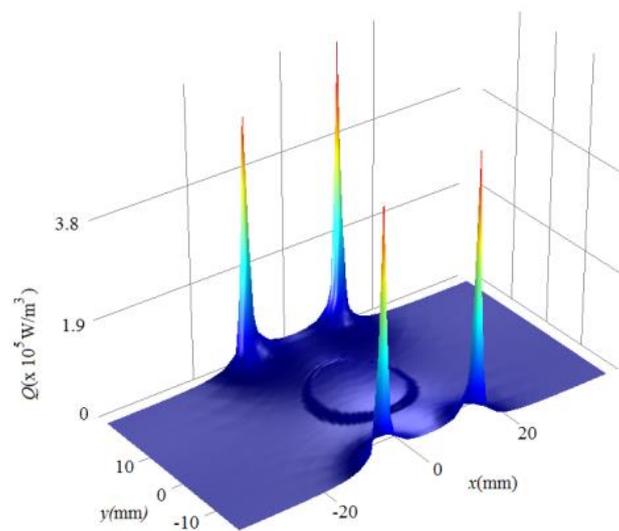
Analisando as Figuras 6.2-6.3 observa-se que o uso de nanopartículas carregadas no tumor resulta em um aumento substancial da temperatura localizado somente na região tumoral. A temperatura máxima do domínio para $f=1$ MHz vai de $39,66^\circ\text{C}$ sem nanopartículas até $44,54^\circ\text{C}$ com nanopartículas, resultado excelente para hipertermia. Para $f=10$ MHz, vai de $39,98^\circ$ até $40,47^\circ\text{C}$, que é resultado adequado para hipertermia leve. As diferenças observadas na distribuição da temperatura para as duas frequências estudadas, é devido à dependência das propriedades elétricas dos tecidos com a frequência.

O termo fonte elétrico de calor dado pelas equações (5.11) e (5.13), para $f=1$ MHz e $f=10$ MHz, são mostrados na Figura 6.4a-b, respectivamente. Nota-se que o termo fonte elétrico atinge o seu valor máximo perto dos eletrodos, sendo eles maiores para $f=10$ MHz. Na região tumoral, o termo fonte elétrico é mais concentrado que na região normal, tanto para $f=1$ MHz e para $f=10$ MHz resultando em temperaturas maiores nesta região. Nota-se também que o incremento de temperatura é maior para a frequência $f=1$ MHz, para ambos os casos, o aumento de temperatura no interior do

tumor é apropriado para o tratamento de hipertermia (CHO; KRISNAN, 2013, CURTO, 2010, DEWHIRST et al., 1998, GLAZER, 2012, NIWA et al., 2008, PEREZ et al., 1991, WUST et al., 2002, YANG et al., 2005, VAN DER ZEE et al., 2000).



(a)



(b)

Figura 6.4 – Termo Fonte Elétrico com Nanopartículas (2D) (a) $f=1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.

6.1.2 - Estimativa de Variáveis de Estado com Filtro SIR e ASIR: Modelo 2D

Para o cálculo das estimativas de estado são consideradas o campo de temperatura e o termo fonte como variáveis de estado, com 100, 250 e 500 partículas no filtro SIR e ASIR, com $f = 1$ MHz e $U = 10$ V, mostrando os resultados do transiente de temperatura em três pontos distintos do domínio: (i) $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$ ponto onde se dispõe de

medidas, (ii) $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$ e (iii) $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, pontos onde não se tem medidas. O campo de temperatura estimado e o termo fonte elétrico estimado no tempo $t = 900\text{s}$. Na Tabela 6.2 se apresentam os resultados da média do RMS e tempo computacional para cada caso. Nota-se que o filtro SIR apresentou um baixo custo computacional para a realização da estimativa se comparado com o filtro ASIR. Isto se deve ao fato de que o filtro ASIR tem duas fases de amostragem, uma antes e outra após a reamostragem. Entretanto, o filtro ASIR apresentou os melhores resultados para todos os casos testados, inclusive com um número menor de partículas onde se observa que o erro RMS é menor que no filtro SIR.

Mais Adiante, são mostrados exemplos com variação tanto no desvio do modelo como das medidas (casos 8 – 13), apresentando resultados coerentes para cada caso. Nota-se que estes resultados comparados com os casos 1-7, têm menor erro RMS, porque principalmente, o desvio padrão do modelo é menor. Observa-se que nos casos 8, 9, 12 e 13, os resultados são excelentes. Nota-se também que o quando o desvio padrão nas medidas é menor, o erro RMS não tem muita diferença comparado com os casos 1 e 5; pode ser maior inclusive porque as estimativas acreditam mais nas medidas.

Tabela 6.2 – Resultados RMS (Estimativa de Estado em 2D)

Caso	Desvio no Modelo	Desvio nas Medidas	Filtro	Número de Partículas	$\overline{\text{RMS}}$	Desvio	Tempo Computacional (h) ¹
1			SIR	100	0,3071	0,0310	4,15
2			SIR	250	0,2539	0,0240	9,85
3			SIR	500	0,2022	0,0224	19,8
4	1°C	1°C	ASIR	50	0,3201	0,0361	4,3
5			ASIR	100	0,2284	0,0354	8,75
6			ASIR	250	0,2078	0,0270	21,7
7			ASIR	500	0,1563	0,0256	43,75
8	0,5°C	1°C	SIR	100	0,1919	0,0229	4,75
9			ASIR	100	0,1557	0,0245	10,1
10	1°C	0,5°C	SIR	100	0,3680	0,0378	4,28
11			ASIR	100	0,2248	0,0391	9,37
12	0,5°C	0,5°C	SIR	100	0,1553	0,0239	4,12
13			ASIR	100	0,1439	0,0246	9,06

¹Intel(R) Xeon E56445@2,40GHz dual processor com 32GB de memoria RAM

As Figuras 6.5-6.34 apresentam a solução do problema de estimativa de estado dos filtros SIR e ASIR com 100, 250 e 500 partículas, com 1°C de desvio padrão nas medidas e 1°C de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.5-6.8 apresentam a temperatura estimada para o filtro SIR com 100 partículas. A Figura 6.5 mostra o transiente de temperatura na posição $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, ponto onde se dispõe de medidas. Nota-se que a temperatura estimada é mais próxima das temperaturas exatas que as medidas simuladas. As Figuras 6.6-6.7 mostram a o transiente de temperaturas estimadas nas posições $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$ e $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, respectivamente, sendo estas próximas à temperatura exata, embora, nestas posições não se tenha medidas disponíveis. A Figura 6.8 apresenta o campo de temperatura estimado no tempo $t = 900\text{s}$, onde a temperatura máxima estimada foi $44,66^{\circ}\text{C}$, que está em boa concordância com a temperatura exata de $44,57^{\circ}\text{C}$ (ver Figura 6.3a). A Figura 6.9 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma boa concordância com o termo fonte exato (ver Figura 6.4a).

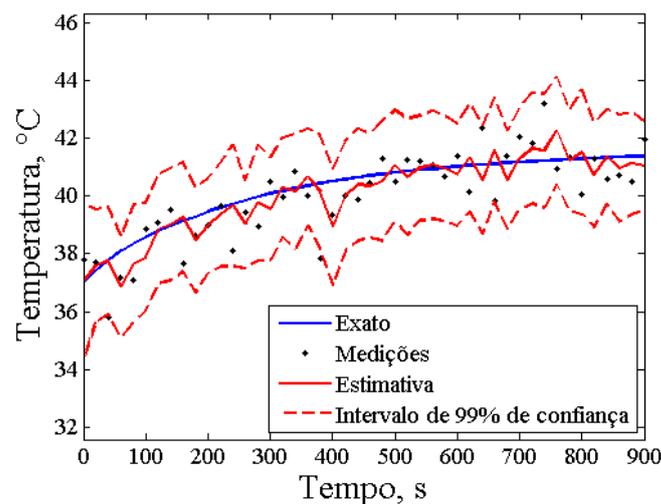


Figura 6.5 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 1

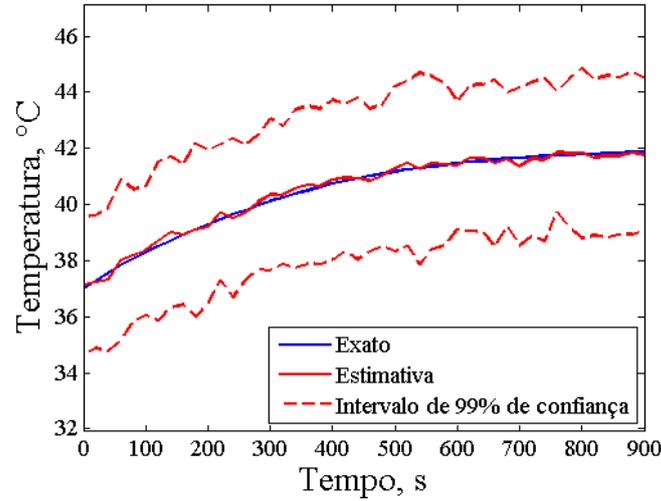


Figura 6.6 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 1

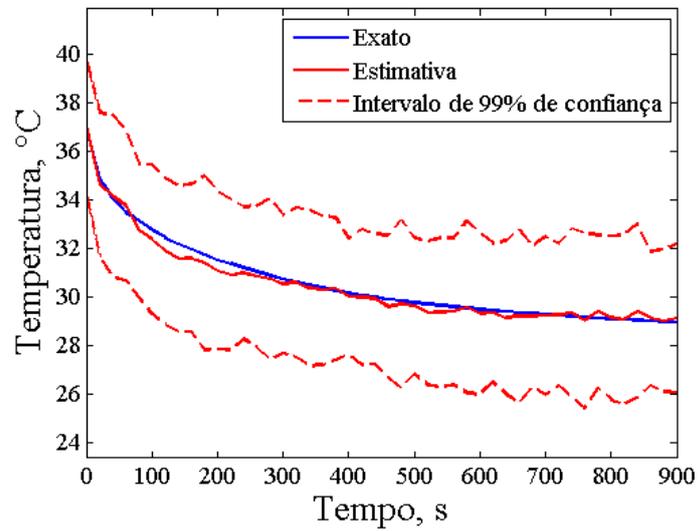


Figura 6.7 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 1

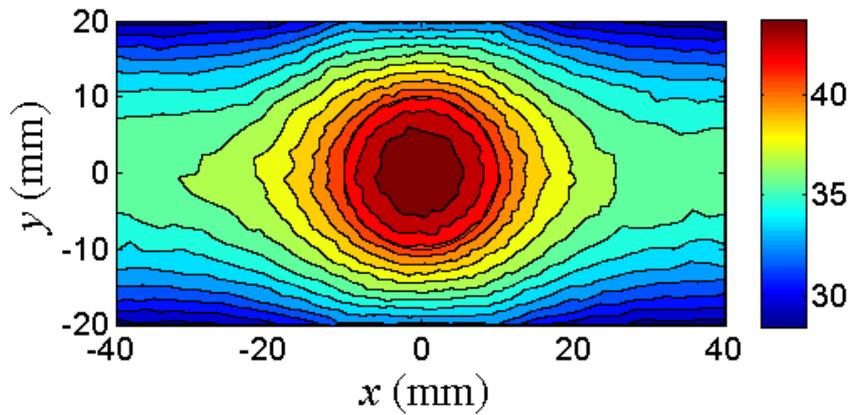


Figura 6.8 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 1

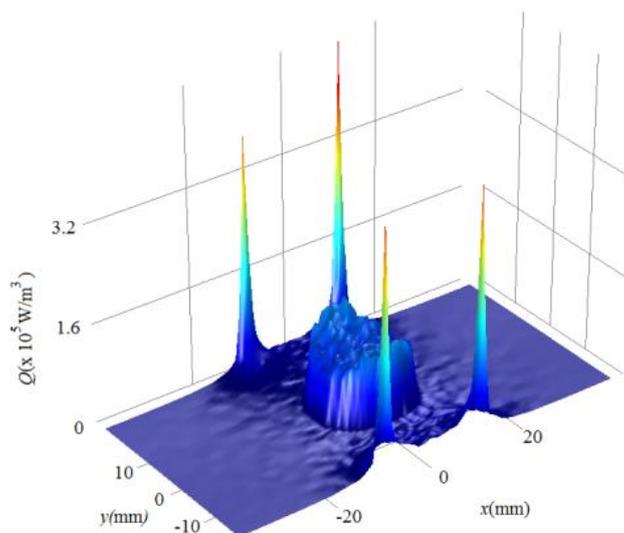


Figura 6.9 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 1

As Figuras 6.10-6.13 apresentam a temperatura estimada para o filtro SIR com 250 partículas. Como no teste anterior, as estimativas para o transiente de temperatura nos pontos especificados tem uma boa concordância com a temperatura exata. Do lado do campo de temperatura obtém-se, uma excelente concordância com a temperatura exata. A temperatura máxima estimada foi 44,58°C, comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.14 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma boa concordância com o termo fonte elétrico exato.

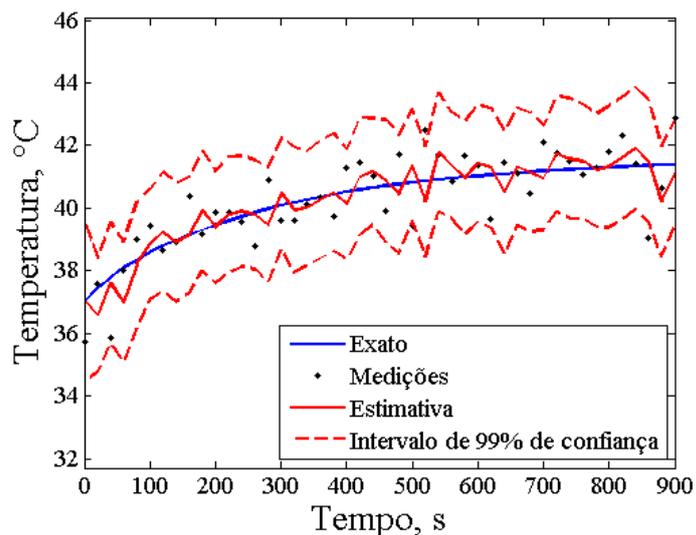


Figura 6.10 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 2

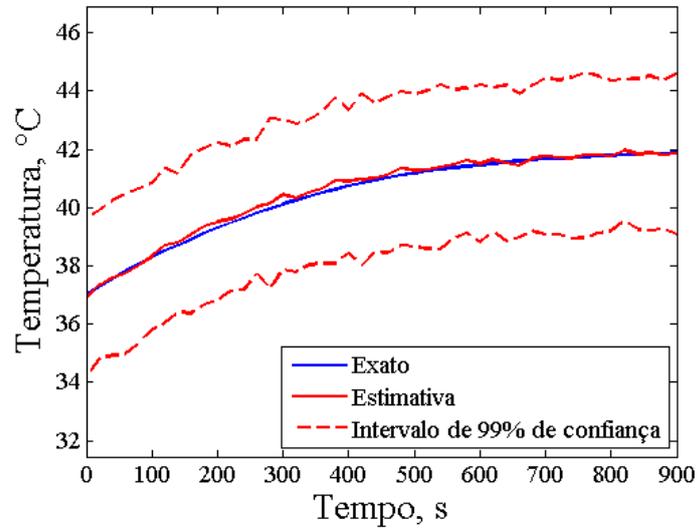


Figura 6.11 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 2

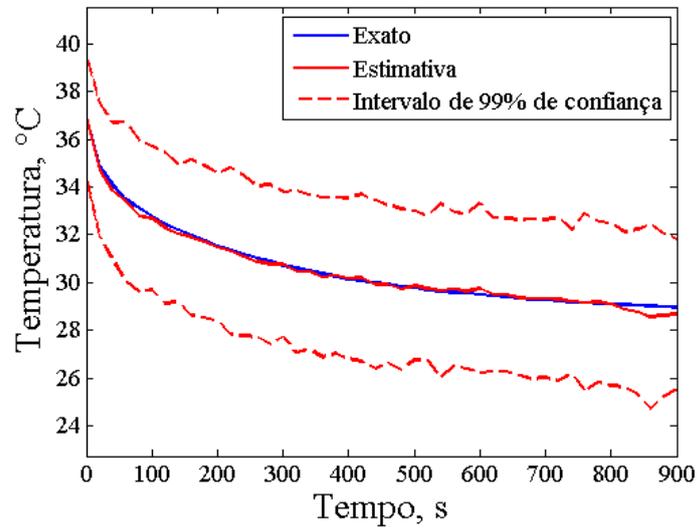


Figura 6.12 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 2

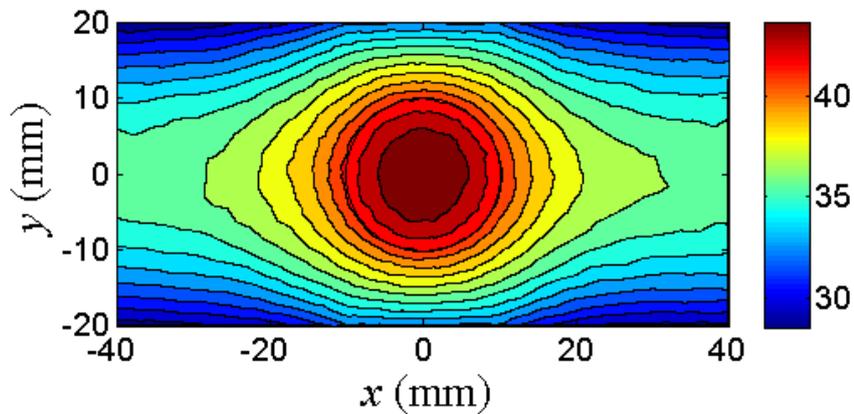


Figura 6.13 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 2

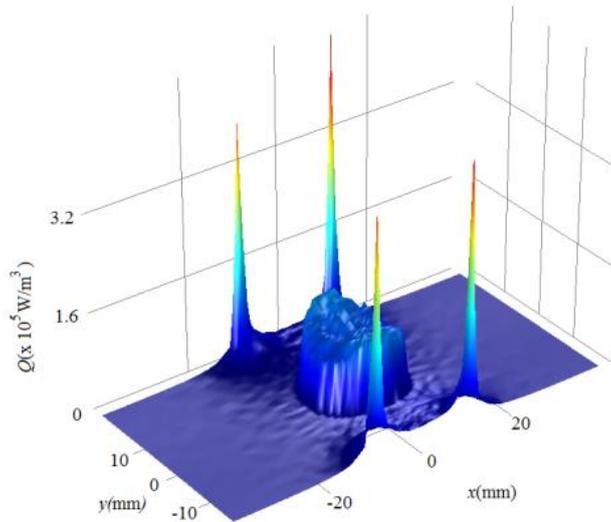


Figura 6.14 – Estimativa do termo Fonte Eléctrico (2D), Caso 2

As Figuras 6.15-6.18 apresentam a temperatura estimada para o filtro SIR com 500 partículas. Como no teste anterior, as estimativas para o transiente de temperatura nos pontos especificados tem uma excelente concordância com a temperatura exata. Para o campo de temperatura, obtém-se, de novo, uma excelente concordância com a temperatura exata, a temperatura máxima estimada foi 44,57°C, comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.19 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma excelente concordância com o termo fonte elétrico exato. Nota-se que as estimativas das variáveis de estado para este caso tem melhor concordância que os casos anteriores devido ao maior número de partículas.

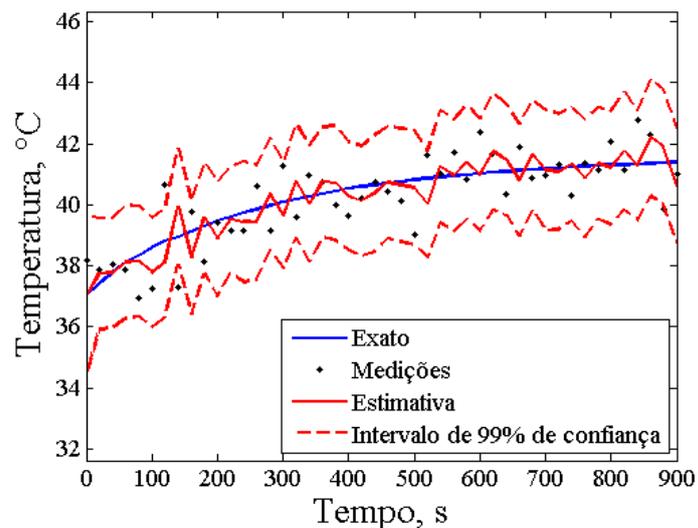


Figura 6.15 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 3

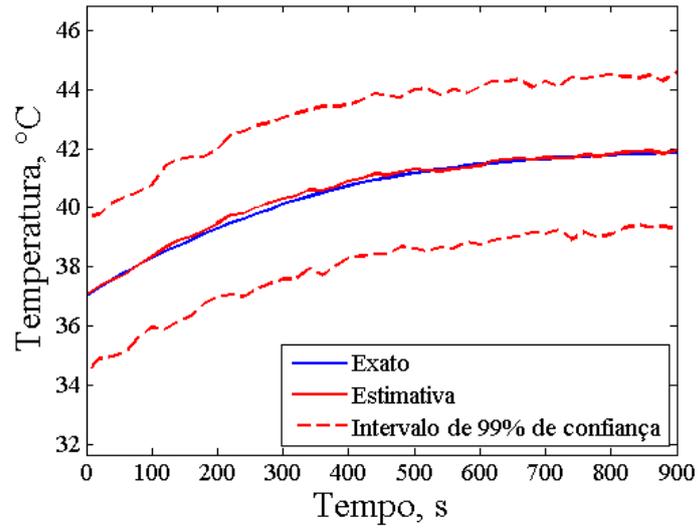


Figura 6.16 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 3

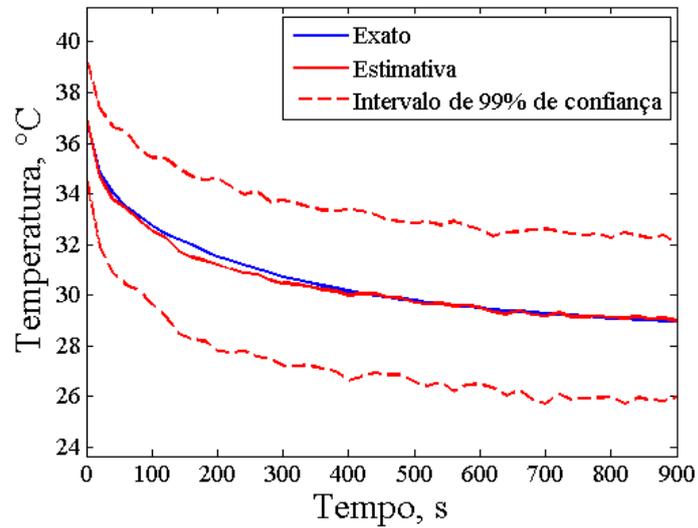


Figura 6.17 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 3

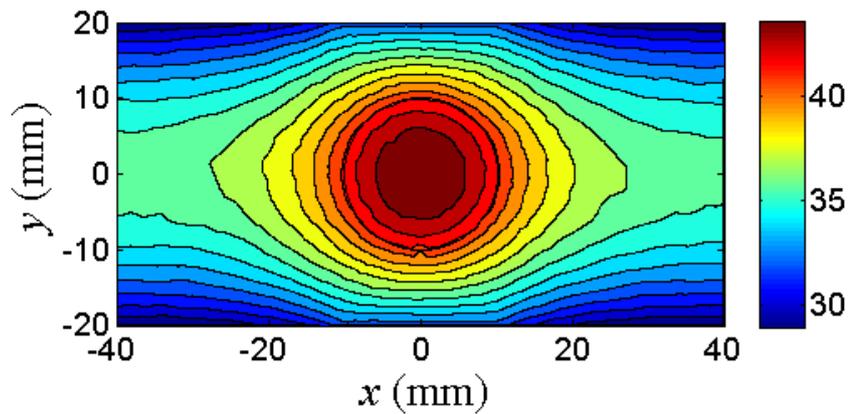


Figura 6.18 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 3

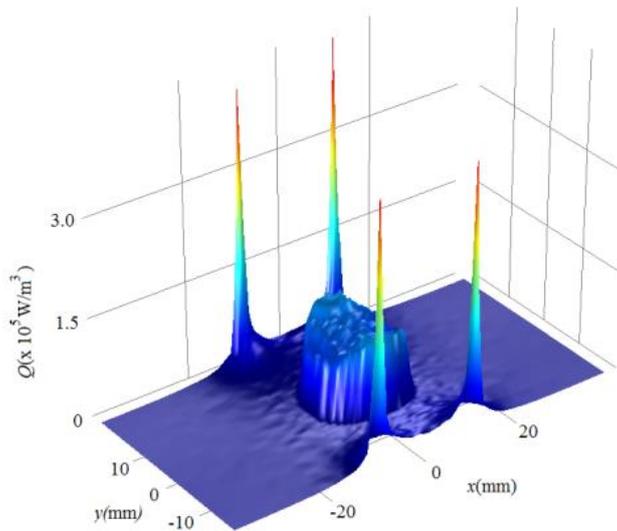


Figura 6.19 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 3

As Figuras 6.20-6.23 apresentam a temperatura estimada para o filtro ASIR com 100 partículas. Como nos testes com o filtro SIR, as estimativas para o transiente de temperatura nos mesmos pontos especificados, e o campo de temperatura têm uma excelente concordância com a temperatura exata. Neste caso, a temperatura máxima estimada foi $44,58^{\circ}\text{C}$ comparada com a temperatura máxima exata que é $44,57^{\circ}\text{C}$. A Figura 6.24 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico, que apresenta uma excelente concordância com o exato. Nota-se que o intervalo de confiança nesta estimativa é ligeiramente maior devido a que o filtro ASIR tem uma melhor exploração do problema, a fim de estimar as variáveis com melhor precisão.

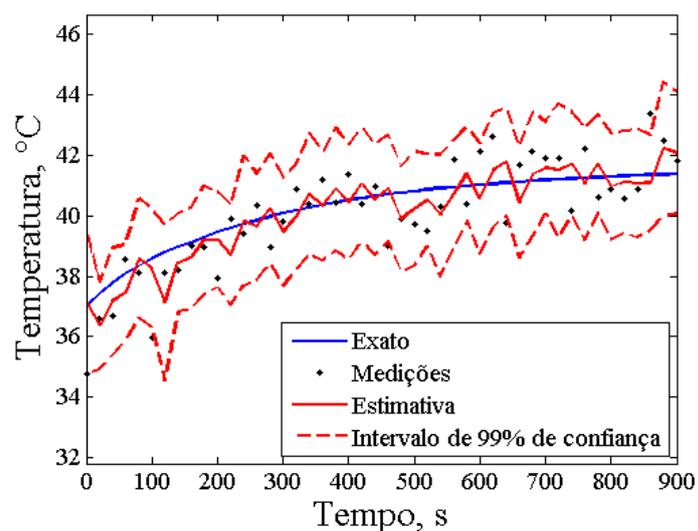


Figura 6.20 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 5

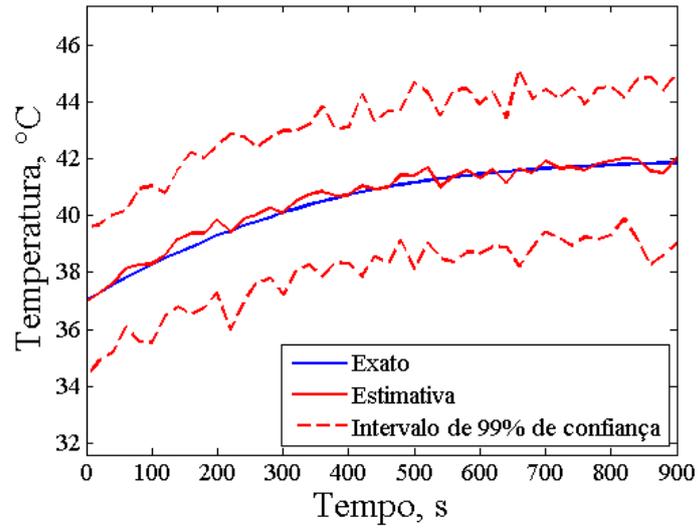


Figura 6.21 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 5

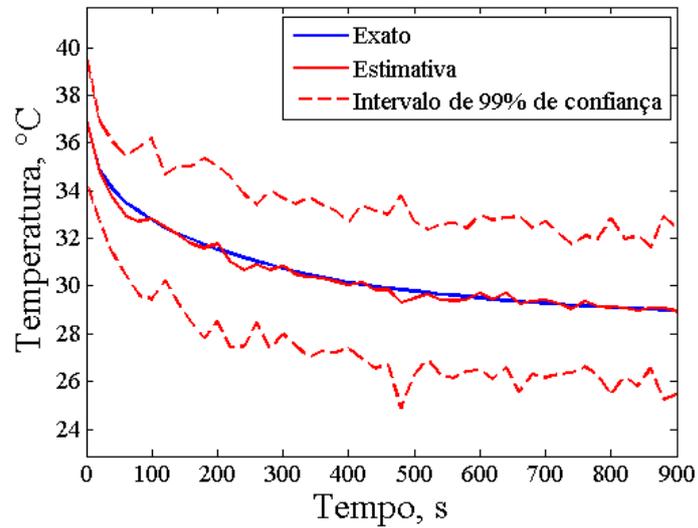


Figura 6.22 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$ Caso 5

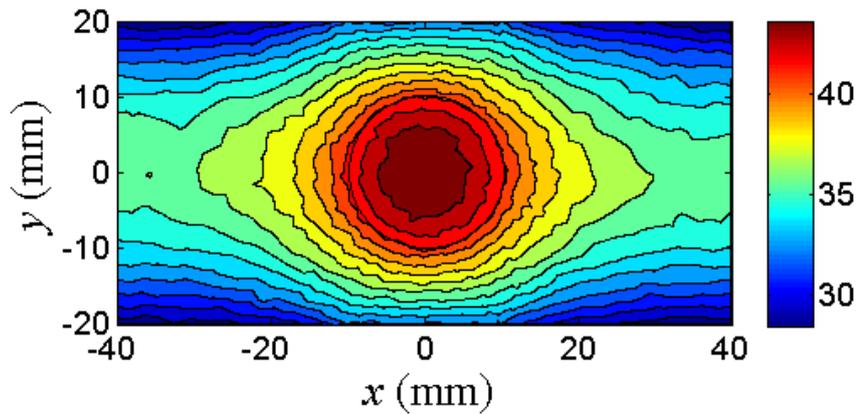


Figura 6.23 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 5

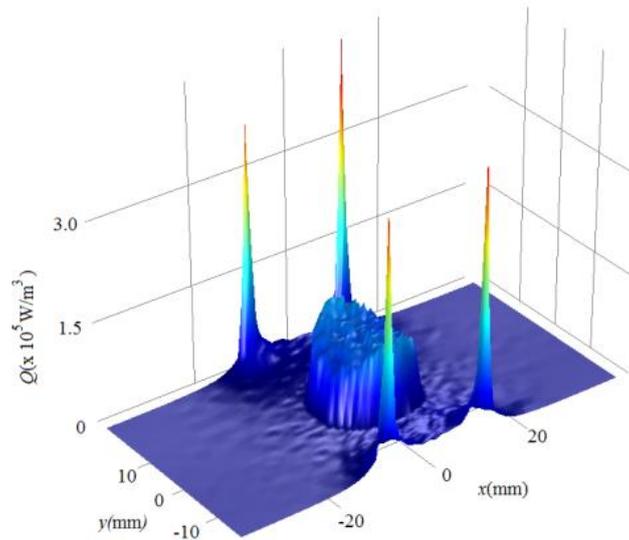


Figura 6.24 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 5

As Figuras 6.25-6.28 apresentam a temperatura estimada para o filtro ASIR com 250 partículas. Neste caso, as estimativas para o transiente de temperatura nos mesmos pontos especificados, e o campo de temperatura têm uma excelente concordância com a temperatura exata. Neste caso, a temperatura máxima estimada foi $44,55^{\circ}\text{C}$ comparada com a temperatura máxima exata que é $44,57^{\circ}\text{C}$. A Figura 6.29 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que apresenta uma excelente concordância com o termo fonte elétrico exato. Nota-se que o comportamento do intervalo de confiança é igual que o caso anterior, isto é, maior que o filtro SIR com as mesmas características.

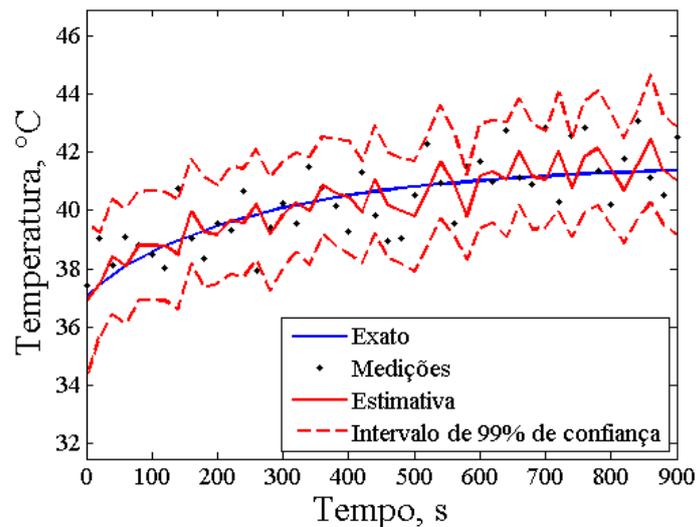


Figura 6.25 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$ Caso 6

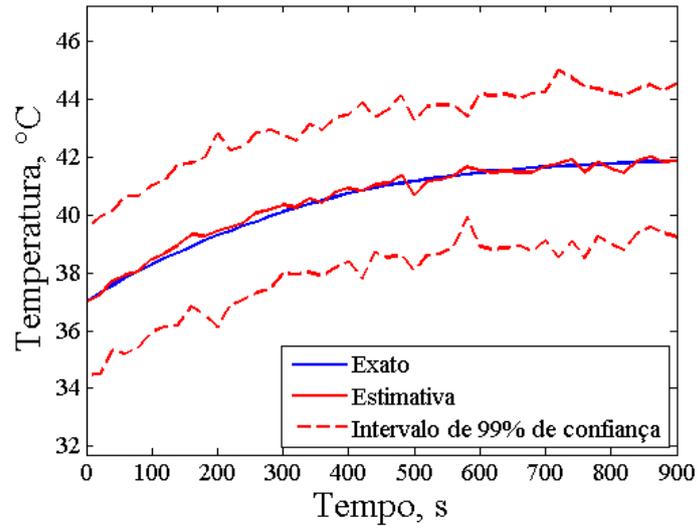


Figura 6.26 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$ Caso 6

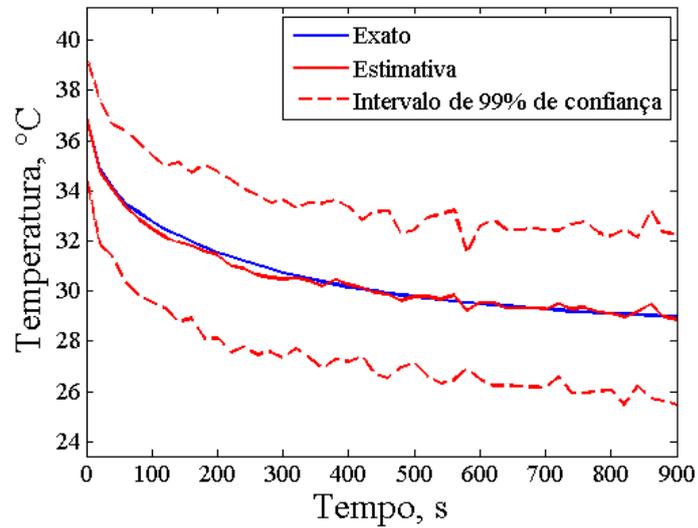


Figura 6.27 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 6

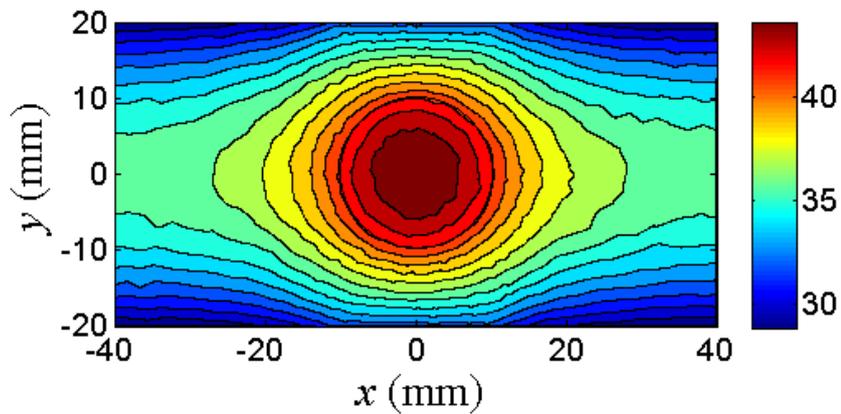


Figura 6.28 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 6

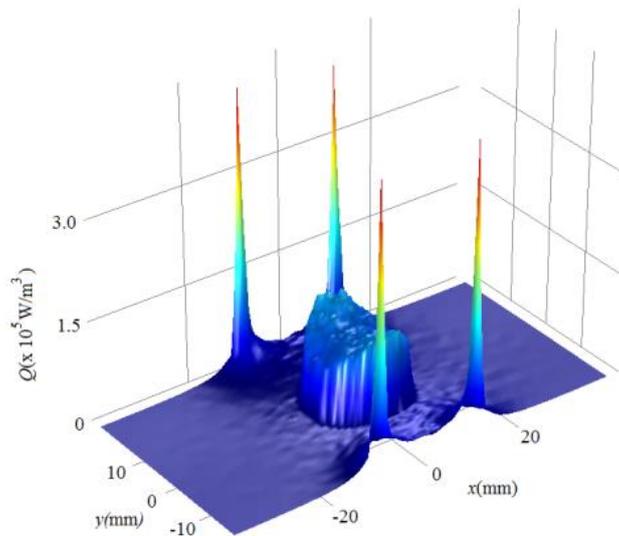


Figura 6.29 – Estimativa do termo Fonte Elétrico (2D), Caso 6

As Figuras 6.30-6.33 apresentam a temperatura estimada para o filtro ASIR com 500 partículas. Neste caso, as estimativas para o transiente de temperatura nos mesmos pontos especificados, e o campo de temperatura têm uma excelente concordância com a temperatura exata. Neste caso, a temperatura máxima estimada foi $44,54^{\circ}\text{C}$ comparada com a temperatura máxima exata que é $44,57^{\circ}\text{C}$, portanto, praticamente iguais. A Figura 6.34 mostra a estimativa do termo fonte elétrico, que apresenta uma excelente concordância com o exato. Nota-se que o comportamento do intervalo de confiança é igual que o caso anterior, isto é, maior que o filtro SIR com as mesmas características.

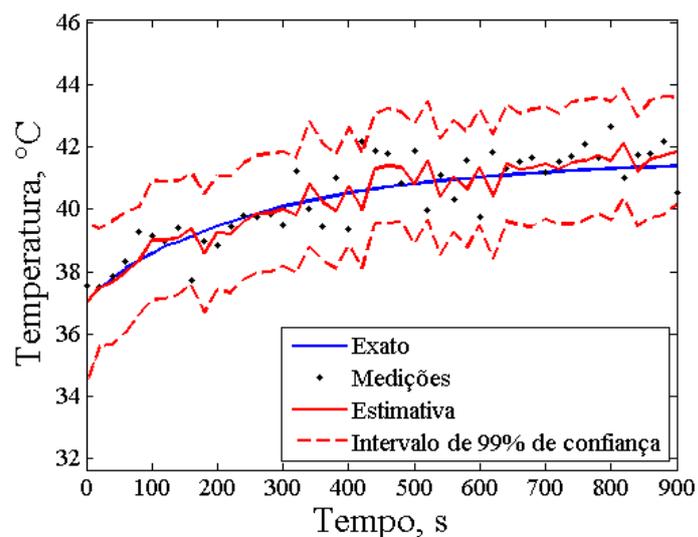


Figura 6.30 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 7

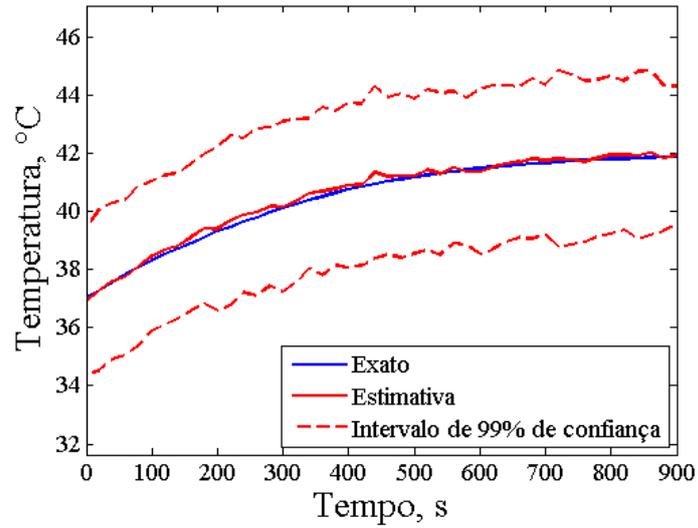


Figura 6.31 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 7

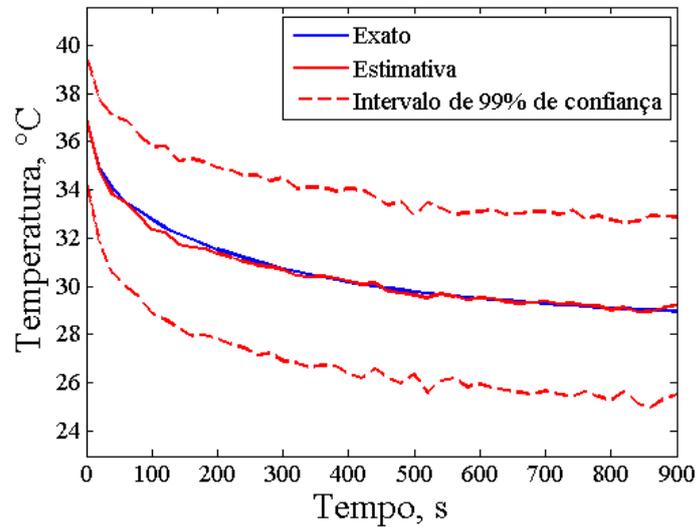


Figura 6.32 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 7

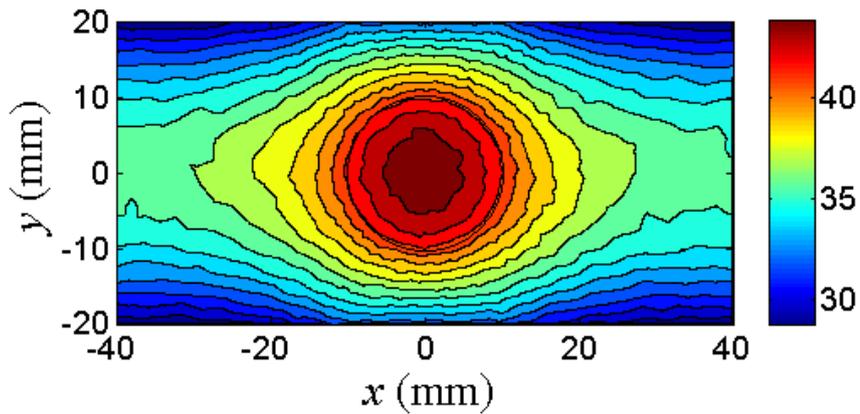


Figura 6.33 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 7

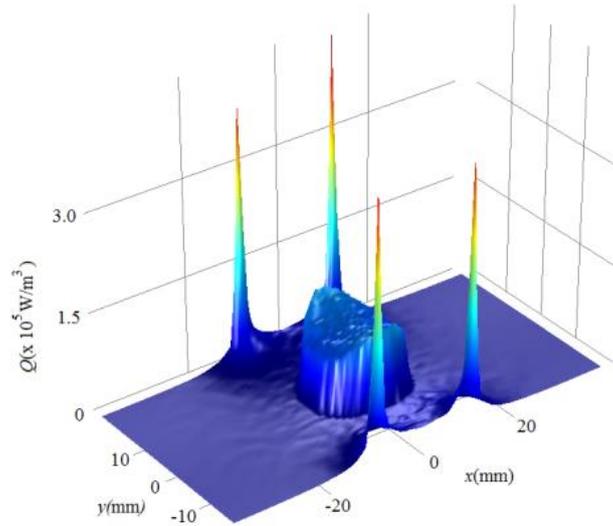


Figura 6.34 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 7

As Figuras 6.35-6.44 apresentam a solução do problema de estimativa de estado dos filtros SIR e ASIR com 100 partículas, com $0,5^{\circ}\text{C}$ de desvio padrão nas medidas e 1°C de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.35-6.38 apresentam a temperatura estimada para o filtro SIR com 100 partículas. A Figura 6.35 mostra o intervalo de confiança menor que em todos os casos anteriores e que a estimativa acredita mais nas medidas, isto é devido o desvio padrão nas medidas é menor que o desvio padrão do modelo. As Figuras 6.36-6.37 mostram a estimativa em pontos onde não têm medidas, observando que o intervalo de confiança é maior que onde se têm medidas, mas, a estimativa tem boa concordância com a temperatura exata. No campo de temperatura obtém-se, uma excelente concordância com o exato. A temperatura máxima estimada foi $44,8^{\circ}\text{C}$, comparada com a temperatura máxima exata que é $44,57^{\circ}\text{C}$. A Figura 6.39 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma boa concordância com o termo fonte elétrico exato.

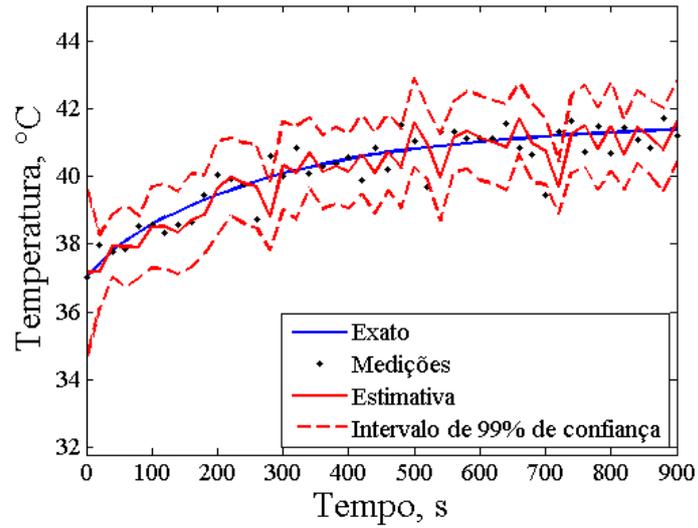


Figura 6.35 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 8

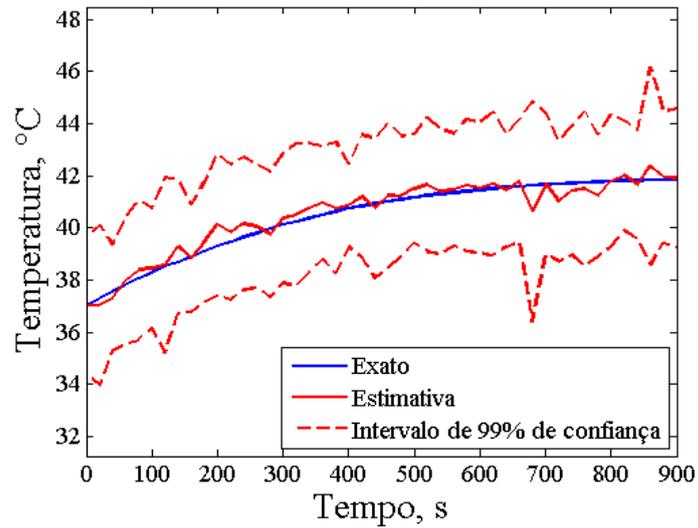


Figura 6.36 – Estimativa do Transiente (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 8

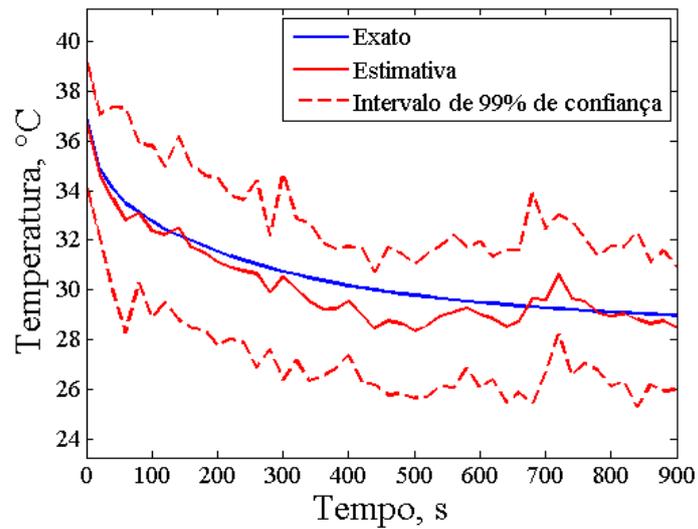


Figura 6.37 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$ Caso 8

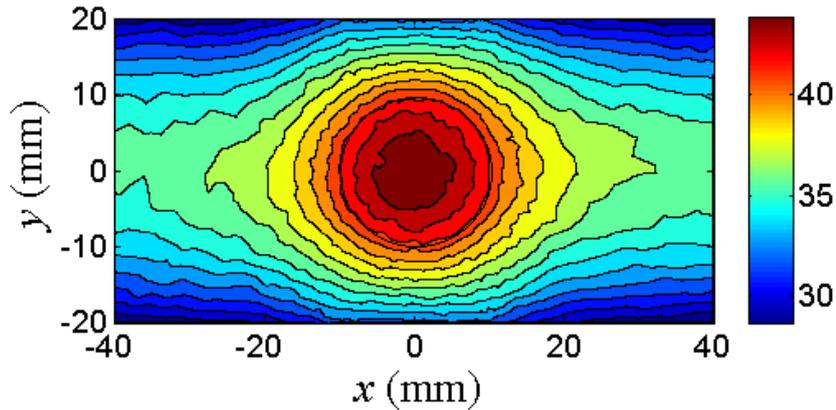


Figura 6.38 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 8

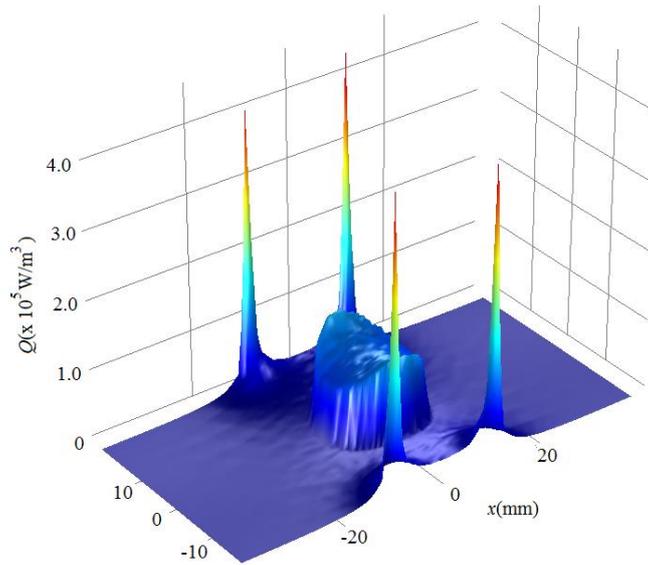


Figura 6.39 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 8

As Figuras 6.40-6.43 apresentam a temperatura estimada para o filtro ASIR com 100 partículas. A Figura 6.40 mostra o mesmo comportamento do filtro SIR, isto é, o intervalo de confiança menor e que a estimativa acredita mais nas medidas. As Figuras 6.41-6.42 mostram a estimativa em pontos onde não têm medidas, observando que o intervalo de confiança é maior que onde se têm medidas. No campo de temperatura obtém-se, uma boa concordância com a temperatura exata. Se comparado com o exemplo anterior, se observa que o intervalo e as estimativas são mais próximas do exato, e apresenta um comportamento mais suave. A temperatura máxima estimada foi 44,75°C, comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.44 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma boa concordância com o termo fonte elétrico exato.

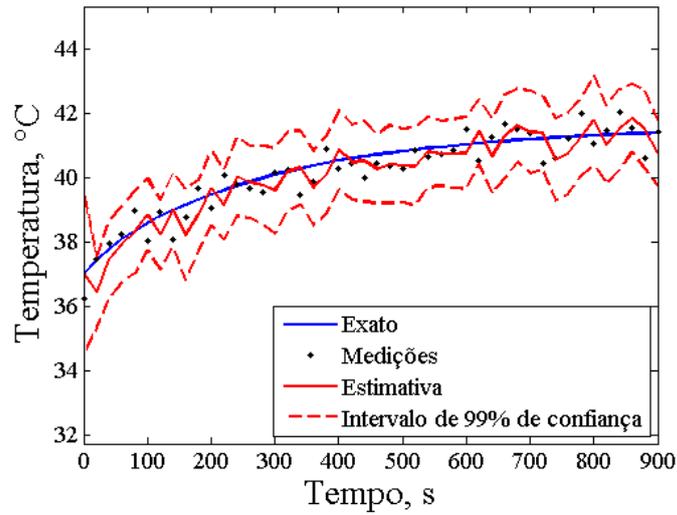


Figura 6.40 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 9

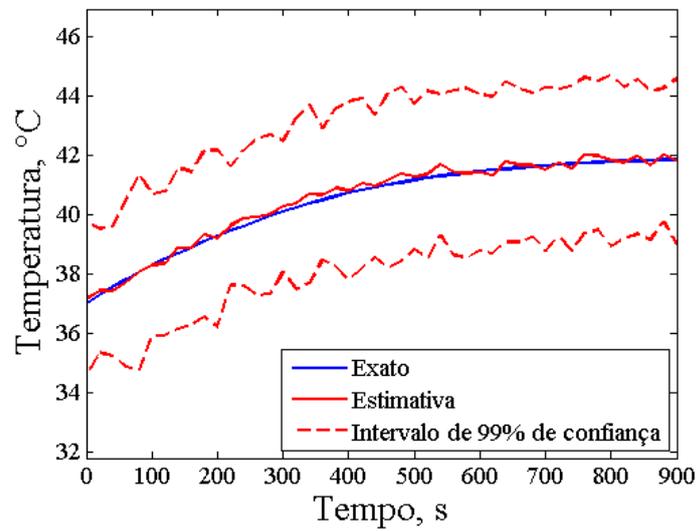


Figura 6.41 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 9

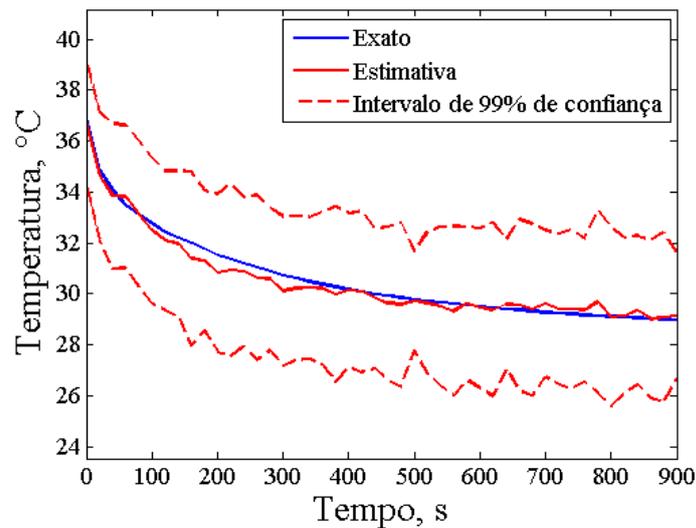


Figura 6.42 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 9

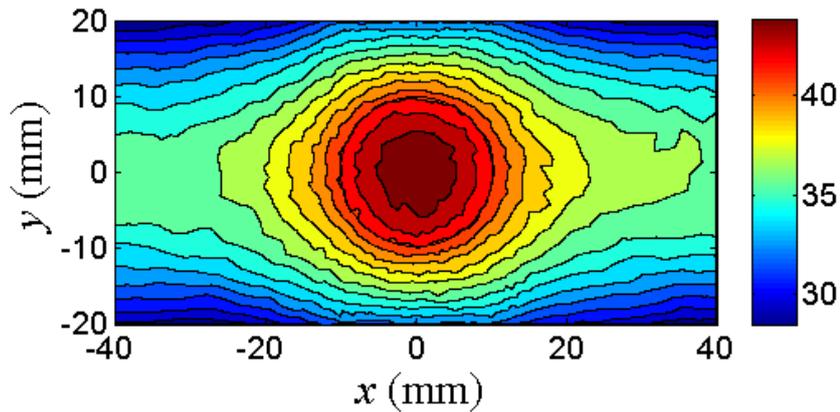


Figura 6.43 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 9

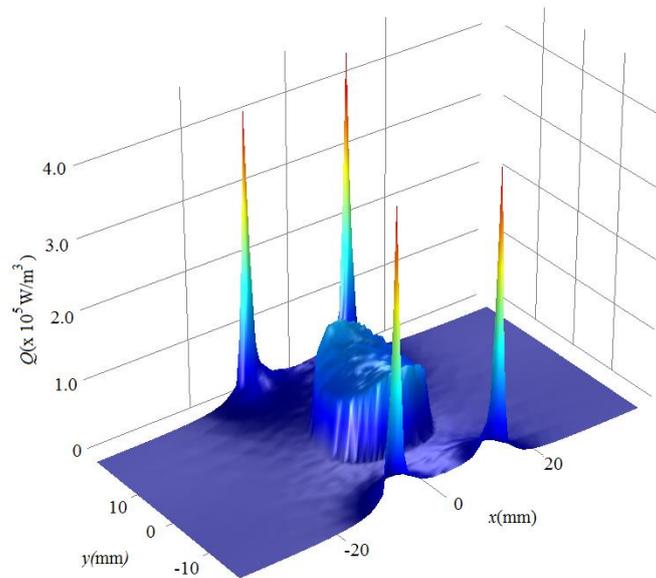


Figura 6.44 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 9

As Figuras 6.45-6.54 apresentam a solução do problema de estimativa de estado dos filtros SIR e ASIR com 100 partículas, com 1°C de desvio padrão nas medidas e $0,5^{\circ}\text{C}$ de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.45-6.48 apresentam a temperatura estimada para o filtro SIR com 100 partículas. As Figuras 6.45-6.47 mostram que a estimativa acredita mais no modelo que nas medidas e que o intervalo de confiança é menor comparado com os casos anteriores onde o desvio padrão do modelo é de 1°C , o comportamento é coerente devido a que neste caso o desvio padrão no modelo é de $0,5^{\circ}\text{C}$. Note-se, em alguns pontos que as medidas ficam fora do intervalo de confiança, isto é, por que as medidas têm um desvio maior que o modelo. A Figura 6.48 mostra o campo de temperatura com excelente concordância comparado com o exato. A temperatura máxima estimada foi $44,61^{\circ}\text{C}$, comparada com a temperatura máxima exata que é $44,57^{\circ}\text{C}$. A Figura 6.49

apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma excelente concordância com o termo fonte elétrico exato.

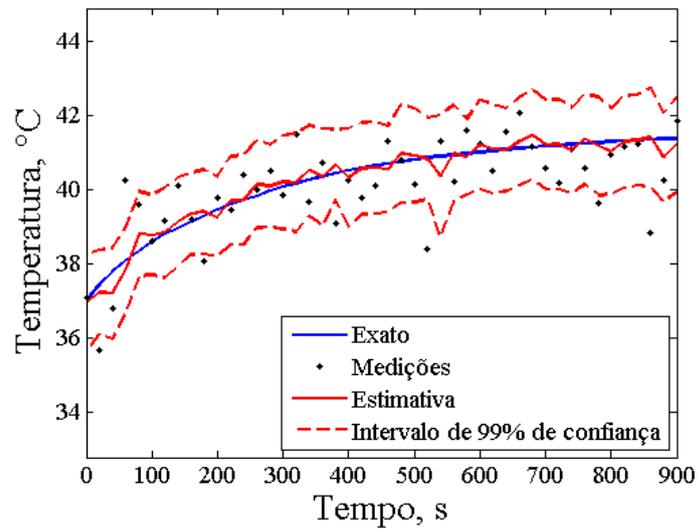


Figura 6.45 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 10

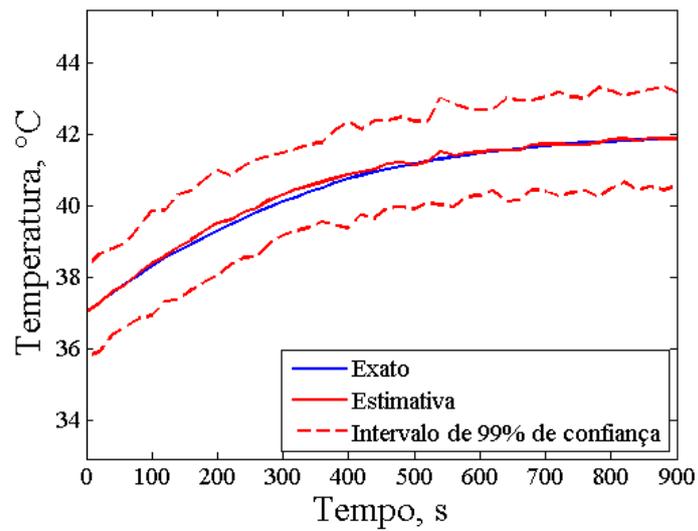


Figura 6.46 – Estimativa do Transiente (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 10

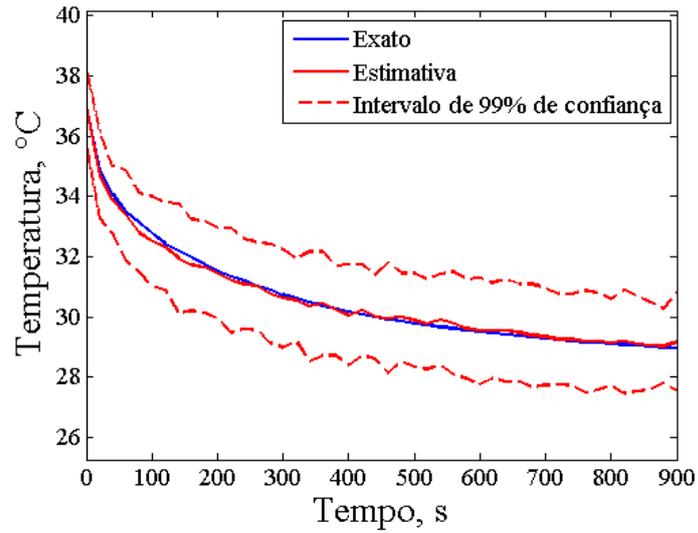


Figura 6.47 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$ Caso 10

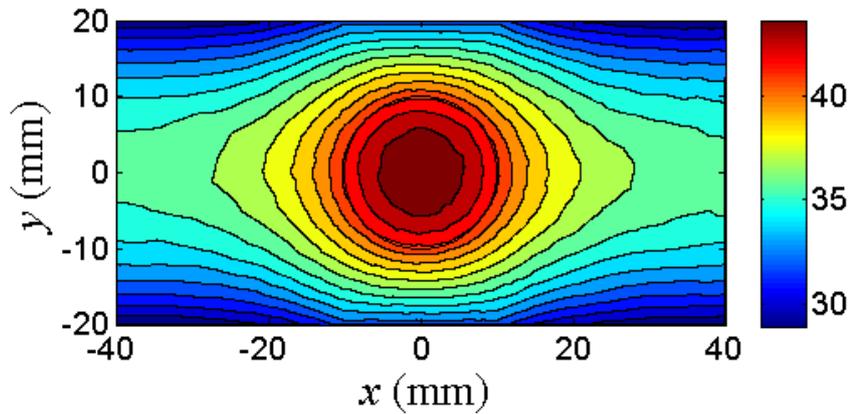


Figura 6.48 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 10

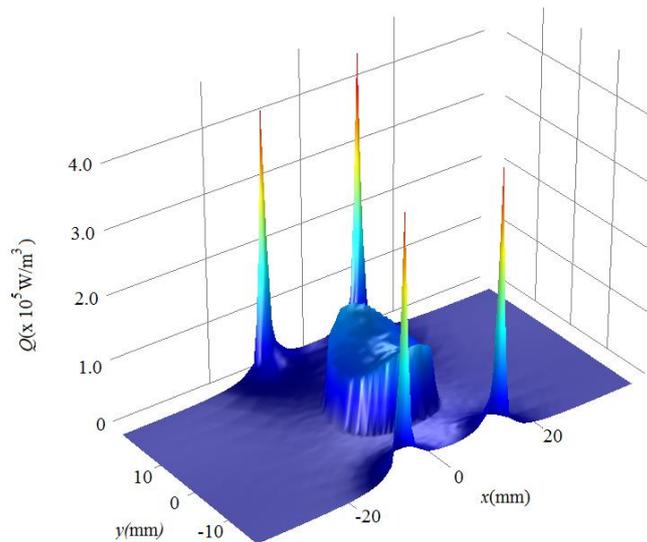


Figura 6.49 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 10

As Figuras 6.50-6.53 apresentam a temperatura estimada para o filtro ASIR com 100 partículas. As Figuras 6.50-6.52 mostram o mesmo comportamento do filtro SIR, isto é, o intervalo de confiança menor que os casos anteriores e que a estimativa acredita

mais no modelo, e algumas medidas por fora do intervalo de confiança. A Figura 6.53 mostra o campo de temperatura obtém-se, uma excelente concordância com a temperatura exata. A temperatura máxima estimada foi 44,56°C, comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.54 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma excelente concordância com o exato.

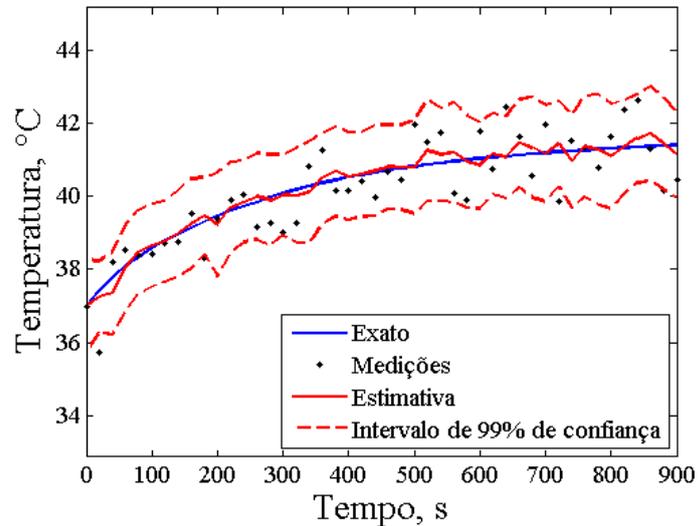


Figura 6.50 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 11

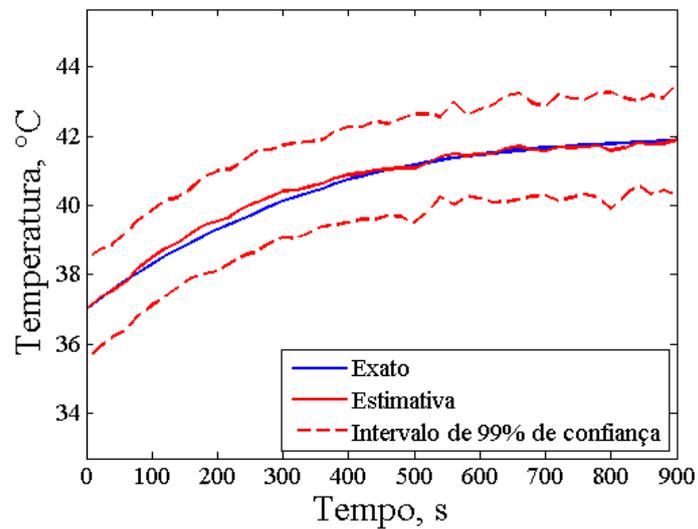


Figura 6.51 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 11

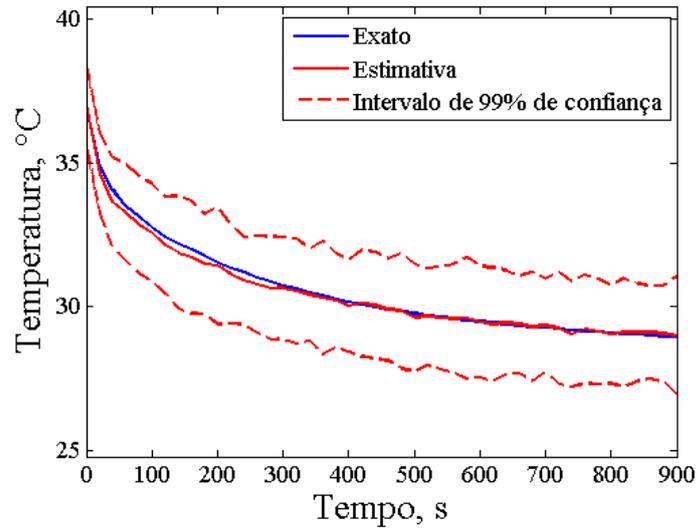


Figura 6.52 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 11

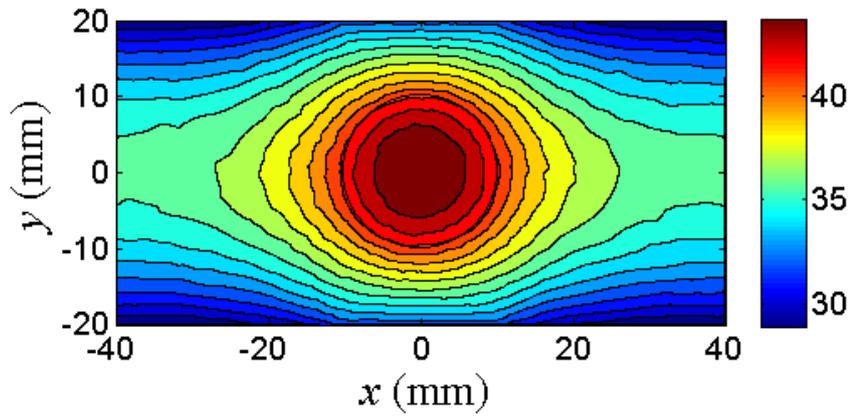


Figura 6.53 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 11

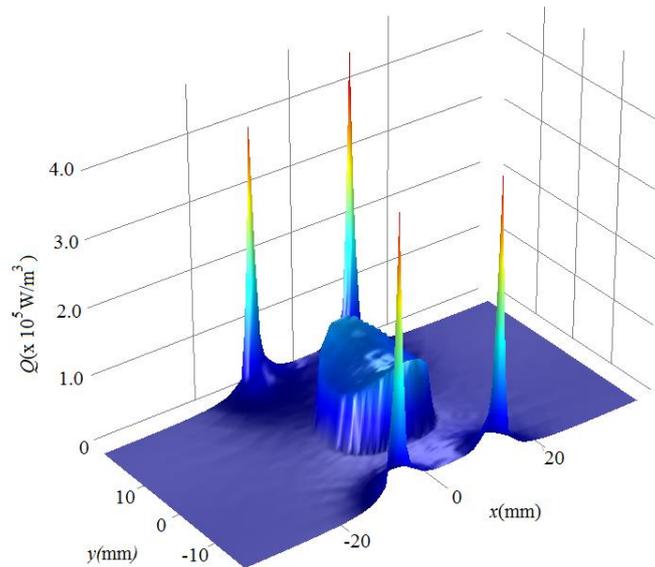


Figura 6.54 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 11

As Figuras 6.55-6.64 apresentam a solução do problema de estimativa de estado dos filtros SIR e ASIR com 100 partículas, com $0,5^{\circ}\text{C}$ de desvio padrão nas medidas e $0,5^{\circ}\text{C}$ de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.55-6.58 apresentam a temperatura estimada para o filtro SIR com 100 partículas. As Figuras 6.55-6.57 mostram que a estimativa acredita mais no modelo que nas medidas e que o intervalo de confiança é pequeno. A Figura 6.58 mostra o campo de temperatura com excelente concordância comparado com o exato. A temperatura máxima estimada foi $44,68^{\circ}\text{C}$, comparada com a temperatura máxima exata que é $44,57^{\circ}\text{C}$. A Figura 6.59 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma excelente concordância com o exato.

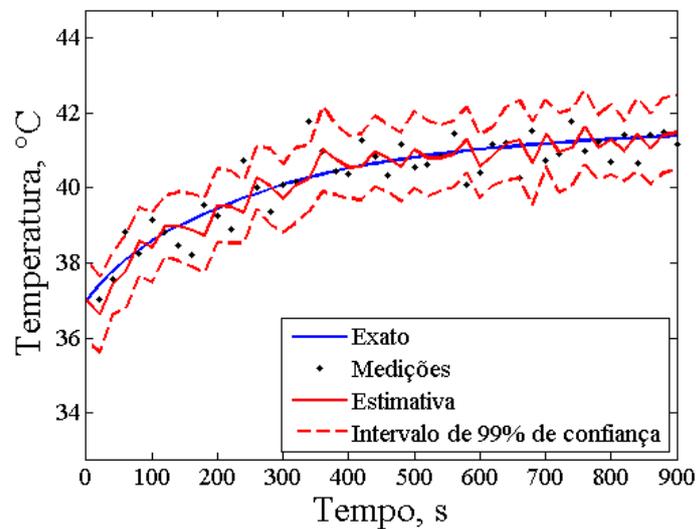


Figura 6.55 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 12

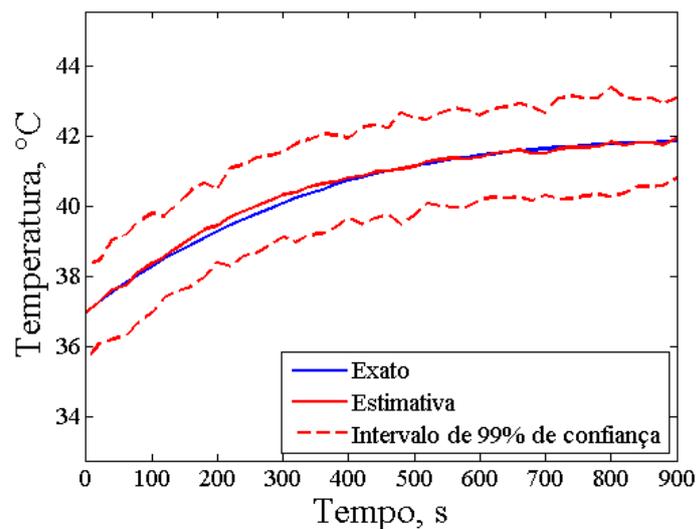


Figura 6.56 – Estimativa do Transiente (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 12

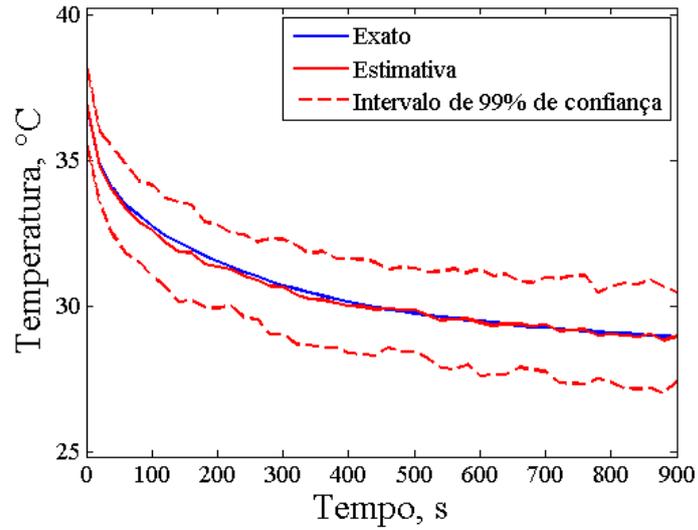


Figura 6.57 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$ Caso 12

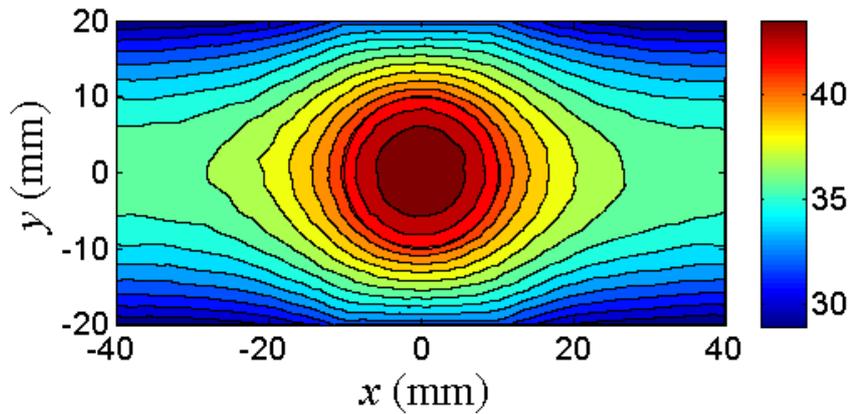


Figura 6.58 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 12

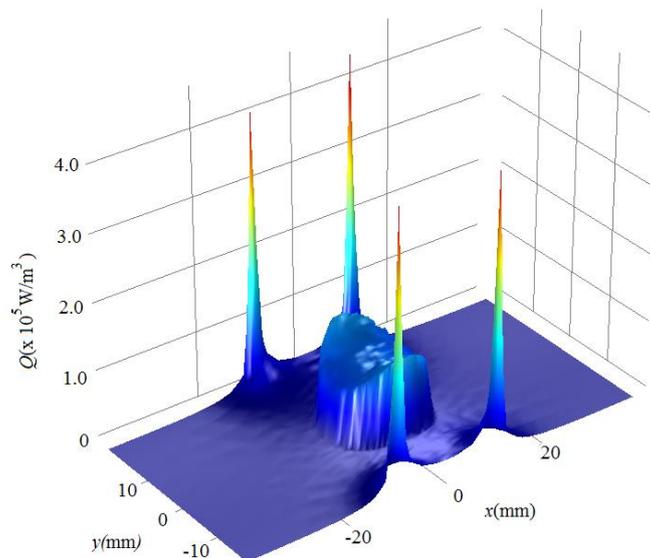


Figura 6.59 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 12

As Figuras 6.60-6.63 apresentam a temperatura estimada para o filtro ASIR com 100 partículas. As Figuras 6.60-6.62 mostram o mesmo comportamento do filtro SIR,

isto é, o intervalo de confiança pequeno e suave, e que a estimativa acredita mais no modelo. A Figura 6.63 mostra o campo de temperatura obtém-se, uma excelente concordância com a temperatura exata. A temperatura máxima estimada foi 44,54°C, comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.64 apresenta a estimativa do termo fonte elétrico que também apresenta uma excelente concordância com o exato.

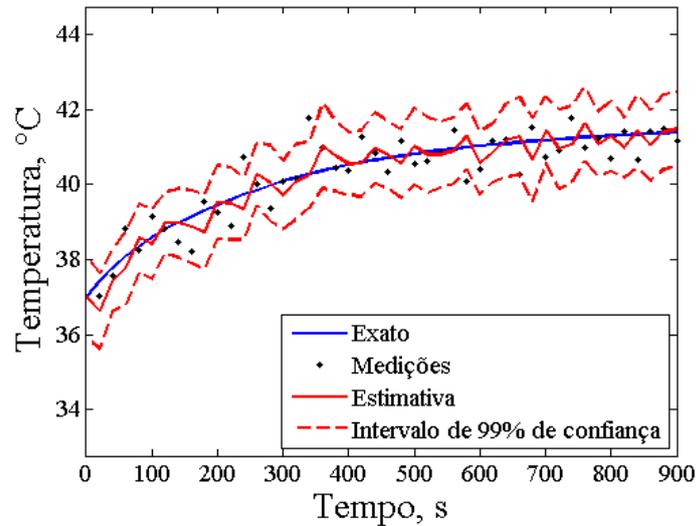


Figura 6.60 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 13

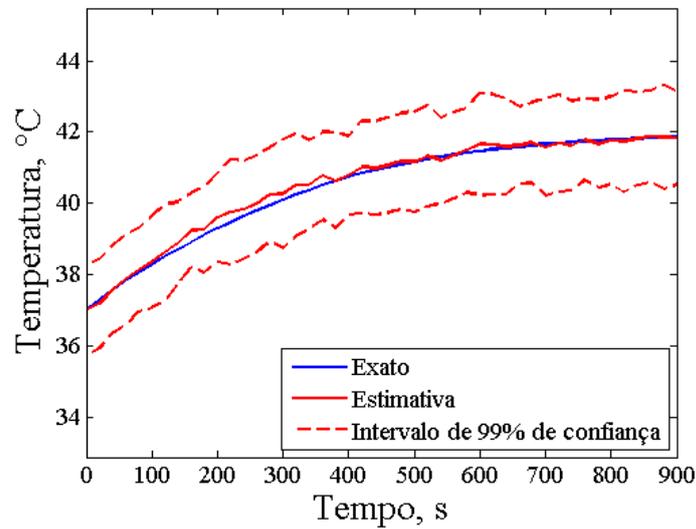


Figura 6.61 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10, y = 0 \text{ mm}\}$, Caso 13

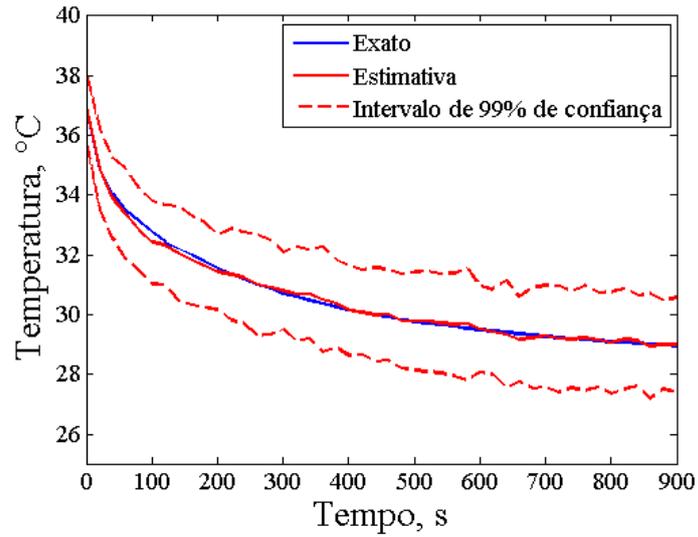


Figura 6.62 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 13

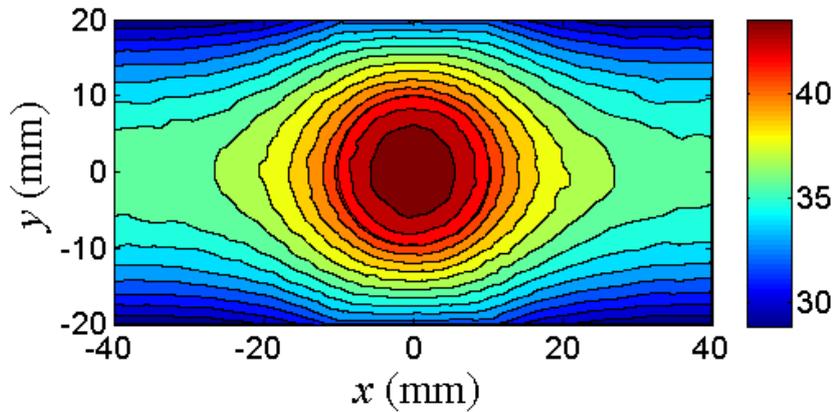


Figura 6.63 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 13

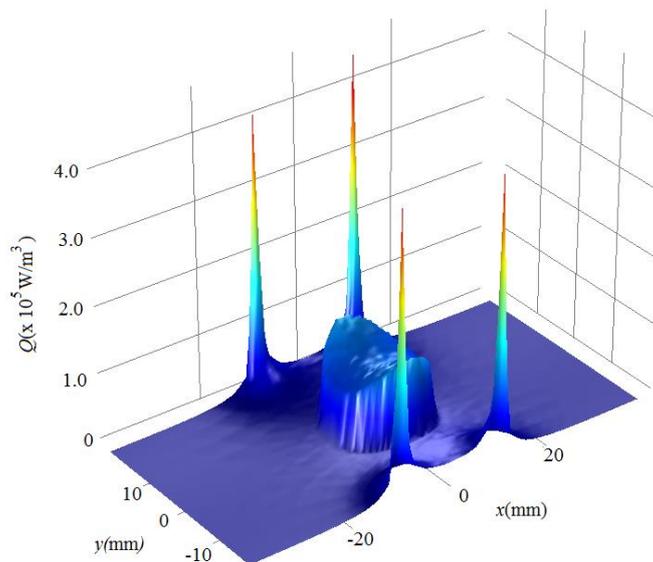


Figura 6.64 – Estimativa do Termo Fonte Elétrico (2D), Caso 13

Na estimativa de estado nos casos em 2D, nota-se o efeito do número de partículas na solução do problema, onde obtêm-se estimativas muito mais precisas em

todos os casos analisados, levando em conta que se tem grandes incertezas no modelo de evolução e nos dados medidos simulados, na medida em que o número de partículas foi aumentado. Os resultados se tornaram mais precisos e mais suaves, apesar de que com apenas 100 partículas os campos estimados já estavam em excelente concordância com os exatos.

6.1.3 - Estimativa Combinada de Variáveis de Estado e Parâmetros: Modelo 2D

O filtro proposto por Liu; West, (2001), como descrito no capítulo 4, permite a estimativa combinada dos parâmetros não dinâmicos do modelo com as variáveis de estado. Os parâmetros do modelo são fixados dentro de função de densidade a priori de distribuição Gaussiana. A equação 6.4 representa as estatísticas das funções de densidade de probabilidade a priori assumidas para as propriedades elétricas e térmicas do modelo.

$$\boldsymbol{\theta}_0^i = \boldsymbol{\theta}_{\text{exa}}^i + \boldsymbol{\gamma}^i \quad (6.4)$$

onde $\boldsymbol{\gamma}$ é uma variável aleatória Gaussiana, com média zero e desvio padrão de 0,1 vezes de cada parâmetro do vetor $\boldsymbol{\theta}$.

Para estimativa de variáveis de estado, é tomado em consideração como variável de estado, o campo elétrico, já que o termo fonte é dependente deste e dos parâmetros dos tecidos biológicos e das nanopartículas, assim, as variáveis de estado a ser estimadas são a temperatura e o campo elétrico. Desta forma, para a solução do problema de estimativa de estado, o modelo de evolução da distribuição de temperatura foi assumido contendo ruídos Gaussianos, não correlacionados, com média zero e desvio padrão definido, enquanto o modelo de evolução, neste caso, o campo elétrico, foi feita sob a forma de um passeio aleatório, isto é, para cada partícula i .

$$\mathbf{E}_k^i(x,y) = \mathbf{E}_{k-1}^i(x,y) + \boldsymbol{\vartheta}_k^i(x,y) \quad (6.5)$$

onde $\boldsymbol{\vartheta}_k^i(x,y)$ é uma variável aleatória Gaussiana, com média zero e desvio padrão de 10% da solução do problema elétrico, o subscrito k não representa a evolução do tempo de $\mathbf{E}(x,y)$, o qual é tratado como uma variável de estado para a aplicação do filtro de partículas.

Para analisar os resultados de estimativa combinada de variáveis de estado e parâmetros, realizou-se o mesmo processo que nos filtros SIR e ASIR, isto é, usando o caso de aquecimento por RF com frequência $f = 1$ MHz (secção 5.3.1), no qual se obtém bons resultados para o tratamento por hipertermia. Para estimar as variáveis, foram

utilizadas 100, 250 e 500 partículas, mostrando os resultados do transiente de temperatura em três pontos distintos do domínio: (i) $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$ ponto onde se dispõe de medidas, (ii) $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$ e (iii) $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, pontos onde não se tem medidas. O campo de temperatura e o campo elétrico estimado no tempo $t = 900\text{s}$ e foram feitas 30 repetições para calcular o RMS de acordo com a equação (6.1). A Tabela 6.3 mostra os resultados de RMS e tempo computacional gerado pelo filtro de partícula para estimativa combinada de variáveis de estado e parâmetros. Nota-se que, no filtro proposto por Liu; West, (2001), enquanto o número de partículas aumenta o erro RMS diminui e o tempo computacional aumenta. Comparando-se estes resultados com os obtidos nos filtros SIR e ASIR, nota-se que o erro RMS do filtro de Liu; West, (2001) é maior, devido aos parâmetros para o modelo não são determinísticos, e são estimados simultaneamente com as variáveis de estado.

Similarmente que nos filtros SIR e ASIR, são mostrados exemplos com variação tanto no desvio padrão do modelo como das medidas (casos 17 – 19), apresentando resultados coerentes para cada caso. Nota-se que estes resultados dos casos 17 e 19 comparados com o caso 14, têm menor erro RMS, já que o desvio padrão do modelo é menor. No caso 18 comparado com o caso 14, nota-se quando o desvio padrão nas medidas é menor, o erro RMS é maior, porque as estimativas acreditam mais nas medidas.

Tabela 6.3 – Resultados RMS Filtro Liu; West (2001) (Estimativa de Estado e Parâmetros em 2D)

Caso	Desvio do Modelo	Desvio das Medidas	Número de Partículas	$\overline{\text{RMS}}$	Desvio	Tempo Computacional (h)¹
14			100	0,4690	0,1557	9,10
15	1°C	1°C	250	0,2759	0,1345	22,55
16			500	0,2444	0,1332	47,35
17	0,5°C	1°C	100	0,3100	0,1452	10,25
18	1°C	0,5°C	100	0,5066	0,1276	9,72
19	0,5°C	0,5°C	100	0,2321	0,1421	9,36

¹Intel(R) Xeon E56445@2,40GHz dual processor com 32GB de memoria RAM

As Figuras 6.65-6.79 apresentam a solução do problema de estimativa de estado e parâmetros com 100, 250 e 500 partículas, com 1°C de desvio padrão nas medidas e 1°C de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.65-6.69 apresentam a solução do problema de estimativa de estado de estado e parâmetros com 100 partículas. A Figura 6.65 mostra o transiente de

temperatura na posição $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, ponto onde se dispõe de medidas. Nota-se que a temperatura estimada é mais próxima às medidas exatas que às medidas simuladas e as Figuras 6.66-6.67 mostram o transiente de temperatura estimada nas posições $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$ e $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, respectivamente, sendo estas próximas à temperatura exata. Embora, nestas posições não se tenha medidas disponíveis, este comportamento é similar às obtidos nas estimativas com os filtros SIR e ASIR.

A Figura 6.68 apresenta o campo de temperatura estimada no tempo $t = 900\text{s}$, onde a temperatura máxima estimada foi $45,10^\circ\text{C}$, que está em boa concordância com a temperatura exata de $44,57^\circ\text{C}$. A Figura 6.69 apresenta a evolução das estimativas dos parâmetros e o intervalo de confiança das estimativas. As Tabelas 6.4-6.6 apresentam o resultado da estimativa dos parâmetros do tempo final. Nota-se que as estimativas têm boa concordância com os parâmetros exatos os quais se encaixam bem no intervalo de confiança das estimativas.

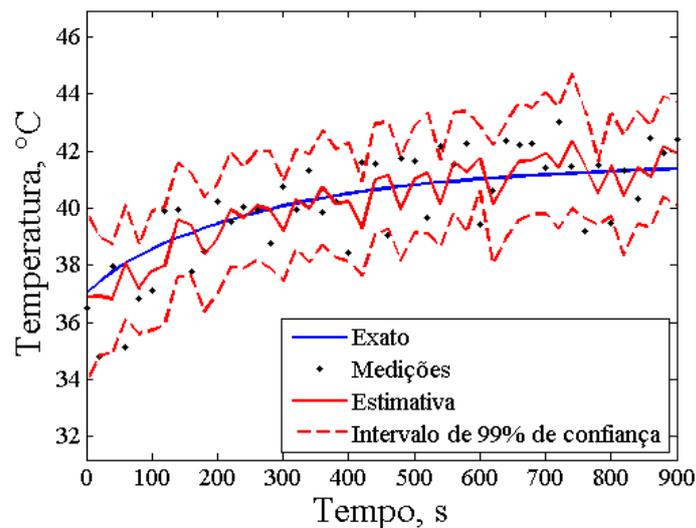


Figura 6.65 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D, $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$), Caso 14

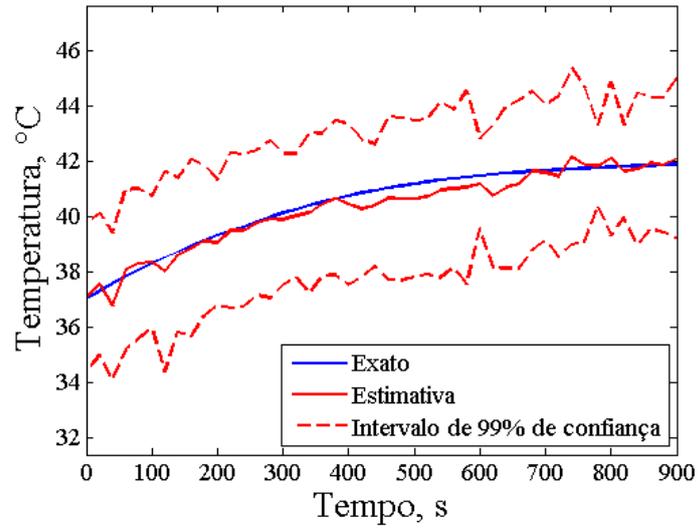


Figura 6.66 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 14

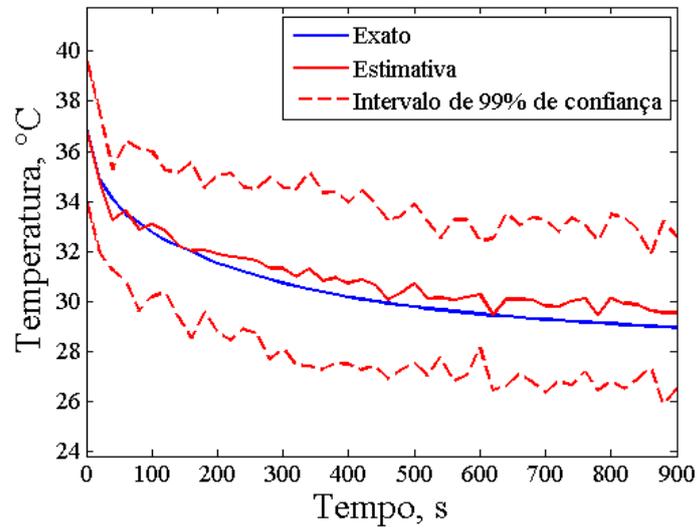


Figura 6.67 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 14

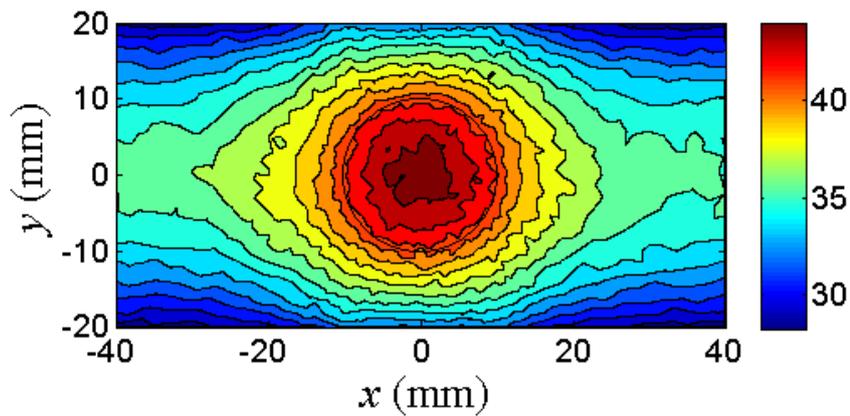


Figura 6.68 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 14

Tabela 6.4 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 14

$k_1[\text{W}/(\text{m.K})]$	$\rho_l[\text{kg}/\text{m}^3]$	$\rho_b[\text{kg}/\text{m}^3]$	$C_l[\text{J}/(\text{kg.K})]$	$C_b[\text{J}/(\text{kg.K})]$	$\omega_l[1/\text{s}]$	$Q_{m1}[\text{W}/\text{m}^3]$	$\sigma_l[\text{S}/\text{m}]$
0,5	1000	1000	4200	4200	0,0005	4200	0,50268
0,517	1022,5	1047,8	3851,5	4395,3	0,000504	4474,6	0,48287
Diferença (%)							
3,4	2,2	4,7	8,2	4,6	0,8	6,4	3,9

Tabela 6.5 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 14

$k_2[\text{W}/(\text{m.K})]$	$\rho_2[\text{kg}/\text{m}^3]$	$C_2[\text{J}/(\text{kg.K})]$	$\omega_2[1/\text{s}]$	$Q_{m2}[\text{W}/\text{m}^3]$	$R_2[\text{mm}]$	$\sigma_2[\text{S}/\text{m}]$
0,75	1000	4200	0,002	42000	10	0,60322
0,765	975,87	3812,4	0,0023	39232	10,3	0,61987
Diferença(%)a						
2,0	2,4	9,2	15,0	6,5	3,0	2,7

Tabela 6.6 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 14

n	$r[\text{m}]$	χ''	$h_f[\text{W}/(\text{kg.m}^2)]$
1×10^8	1×10^{-8}	18	45
$0,99159667 \times 10^8$	$0,907909898 \times 10^{-8}$	17,06	44,69
Diferença(%)			
0,08	9,2	5,2	0,6

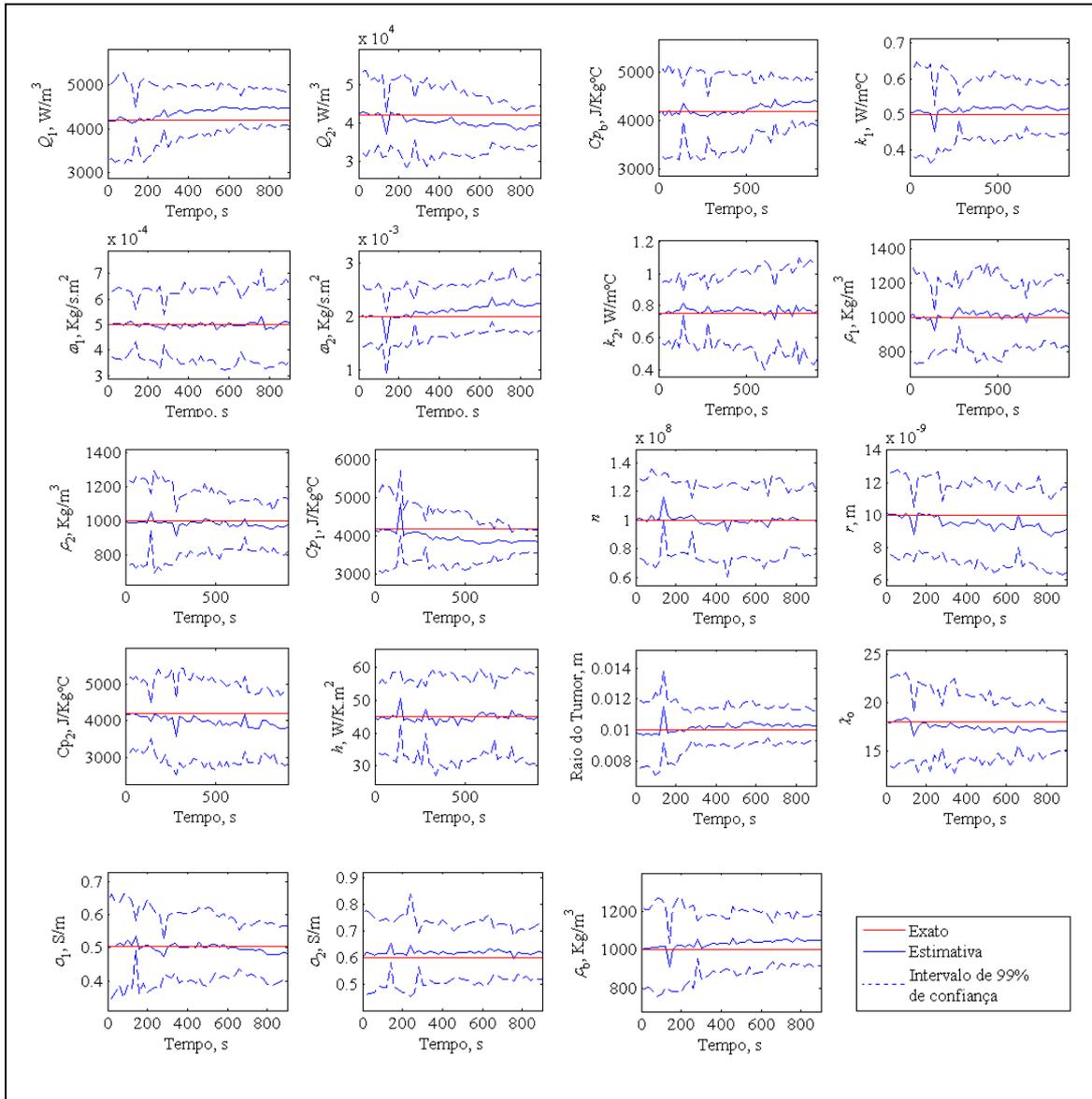


Figura 6.69 – Estimativa de Parâmetros (2D), Caso 14

As Figuras 6.70-6.74 apresentam a solução do problema de estimativa de estado e parâmetros com 250 partículas. Como no teste anterior, as estimativas para o transiente de temperatura nos pontos especificados tem uma boa concordância com a temperatura exata. Em relação ao campo de temperatura obtém-se, novamente, uma excelente concordância com a temperatura exata, a temperatura máxima estimada foi 45,06°C comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.74 apresenta a evolução das estimativas dos parâmetros e o intervalo de confiança das estimativas, e as Tabelas 6.7-6.9 apresentam o resultado da estimativa dos parâmetros do tempo final. Nota-se que as estimativas têm boa concordância com os parâmetros exatos os quais se encaixam bem no intervalo de confiança das estimativas, além de ter uma melhor

precisão em relação às estimativas obtidas no filtro de Liu; West, (2001) com 100 partículas.

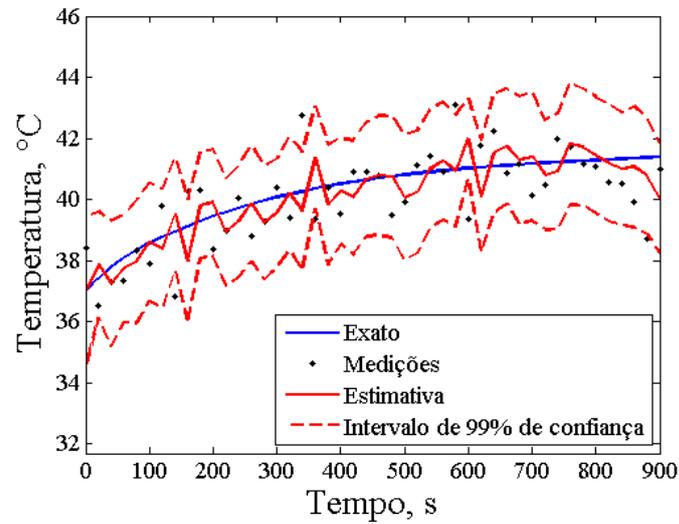


Figura 6.70 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 15

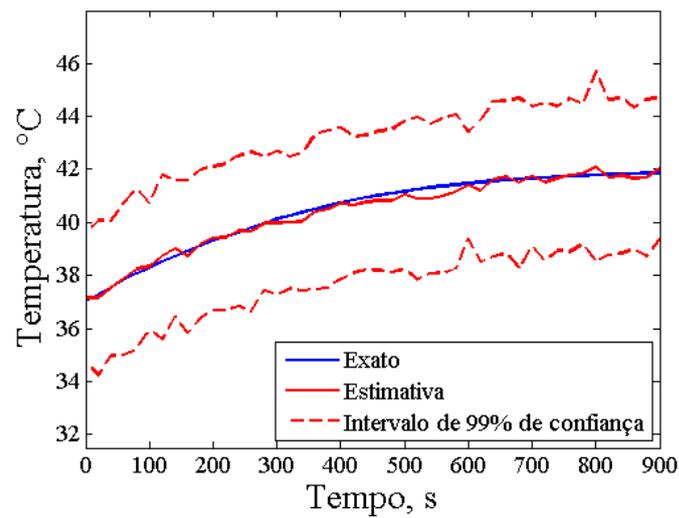


Figura 6.71 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 15

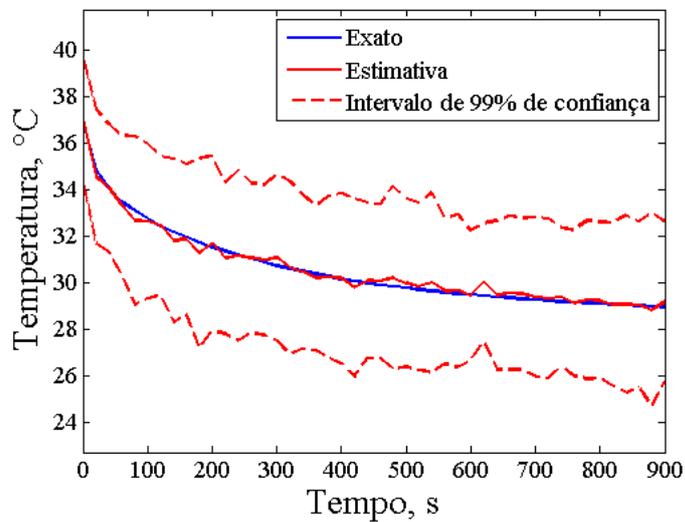


Figura 6.72 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 15

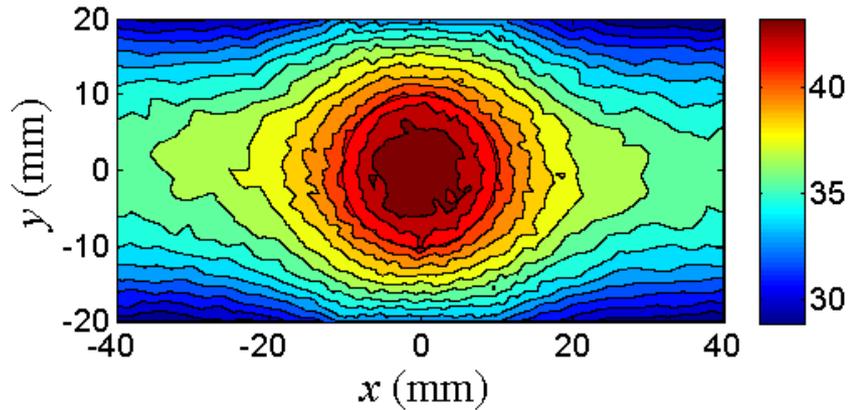


Figura 6.73 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D). Caso 15

Tabela 6.7 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 15

k_l [W/(m.K)]	ρ_l [kg/m ³]	ρ_b [kg/m ³]	C_l [J/(kg.K)]	C_b [J/(kg.K)]	ω_l [1/s]	Q_{m1} [W/m ³]	σ_l [S/m]
0,5	1000	1000	4200	4200	0,0005	4200	0,50268
0,534	1007,1	1014,8	4272,2	4177,7	0,000494	4128,3	0,50657
Diferença (%)							
6,8	0,71	1,48	1,71	0,53	1,2	1,7	0,77

Tabela 6.8 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 15

k_2 [W/(m.K)]	ρ_2 [kg/m ³]	C_2 [J/(kg.K)]	ω_2 [1/s]	Q_{m2} [W/m ³]	R_2 [mm]	σ_2 [S/m]
0,75	1000	4200	0,002	42000	10	0,60322
0,7556	1075,8	4395,8	0,0021	42227	11,3	0,57113
Diferença (%)						
0,74	7,58	4,66	5,0	0,54	13,0	5,31

Tabela 6.9 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 15

n	r [m]	χ''	h_f [W/(kg.m ²)]
1×10^8	1×10^{-8}	18	45
$0,943061255 \times 10^8$	$0,9116697365 \times 10^{-8}$	16,75	48,04
Diferença (%)			
5,6	8,8	6,9	6,7

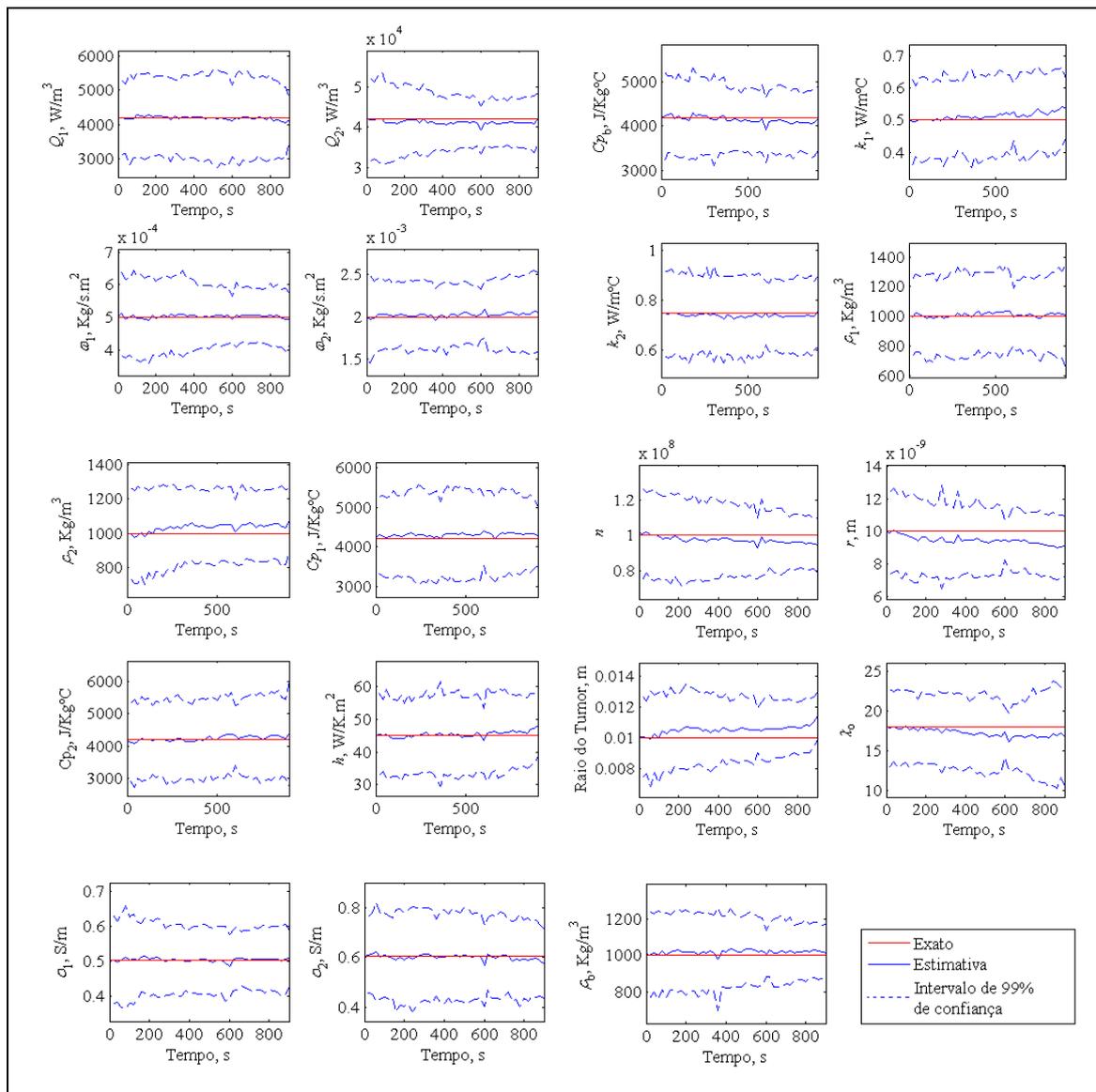


Figura 6.74 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 15.

As Figuras 6.75-6.79 apresentam a solução do problema de estimativa de estado e parâmetros com 500 partículas. As estimativas do transiente de temperatura nos pontos especificados tem uma boa concordância com a temperatura exata. Para o campo de temperatura obtém-se, uma excelente concordância com a temperatura exata. A temperatura máxima estimada foi de 44,88°C comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.79 apresenta a evolução das estimativas dos parâmetros e o intervalo de confiança das estimativas, enquanto as Tabelas 6.10-6.12 apresentam o resultado da estimativa dos parâmetros do tempo final. Nota-se que as estimativas têm excelente concordância com os parâmetros exatos os quais se encaixam bem no intervalo de confiança das estimativas, além de ter uma melhor precisão em relação às estimativas obtidas no filtro de Liu; West, (2001) com 100 e 250 partículas.

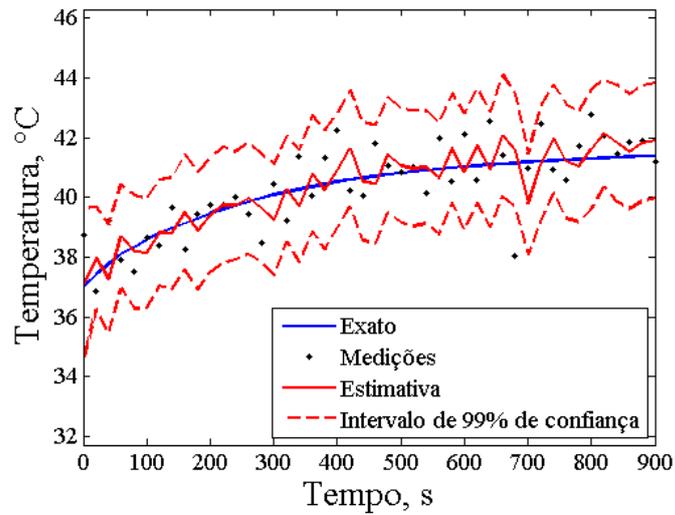


Figura 6.75 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 0, y = 10 \text{ mm}\}$, Caso 16

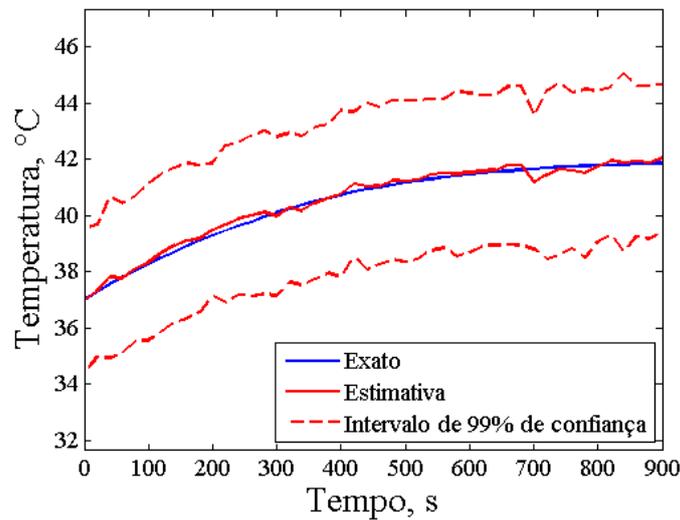


Figura 6.76 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0\}$, Caso 16

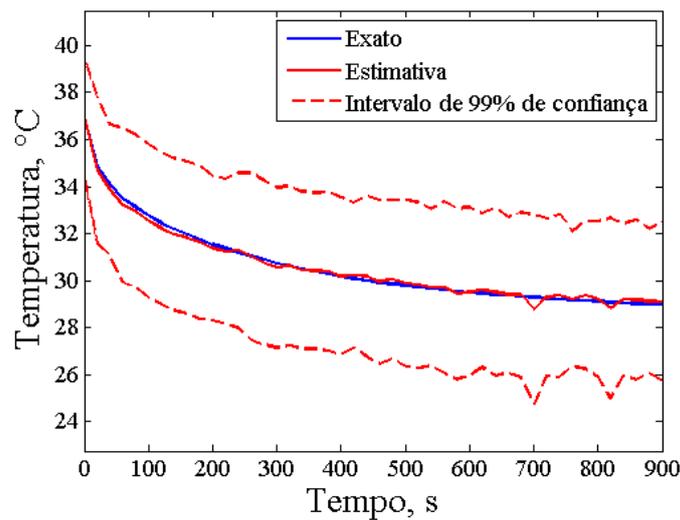


Figura 6.77 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), $\{x = -40 \text{ mm}, y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 16

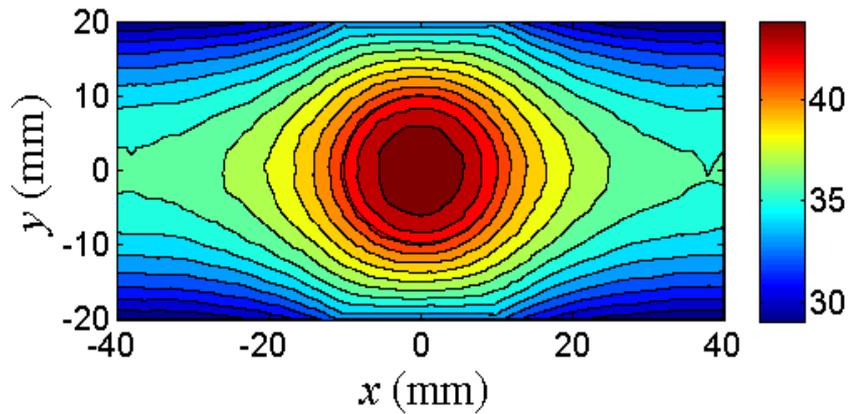


Figura 6.78 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 16

Tabela 6.10 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso16

k_l [W/(m.K)]	ρ_l [kg/m ³]	ρ_b [kg/m ³]	C_l [J/(kg.K)]	C_b [J/(kg.K)]	ω_l [1/s]	Q_{m1} [W/m ³]	σ_l [S/m]
0,5	1000	1000	4200	4200	0,0005	4200	0,50268
0,531	974,6	1001,5	4272,2	4129	0,000491	4226,3	0,50016
Diferença (%)							
6,2	2,54	0,15	1,71	1,69	1,8	0,62	0,50

Tabela 6.11 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso16

k_2 [W/(m.K)]	ρ_2 [kg/m ³]	C_2 [J/(kg.K)]	ω_2 [1/s]	Q_{m2} [W/m ³]	R_2 [mm]	σ_2 [S/m]
0,75	1000	4200	0,002	42000	10	0,60322
0,7715	1011	4265,8	0,002	41515	10,8	0,60144
Diferença (%)						
2,86	1,1	1,56	0,0	1,15	8,0	0,29

Tabela 6.12 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso16

n	r [m]	χ''	h_f [W/(kg.m ²)]
1×10^8	1×10^{-8}	18	45
$0,9374915698 \times 10^8$	$0,9379100089 \times 10^{-8}$	18,53	44,86
Diferença (%)			
6,25	6,20	2,94	0,31

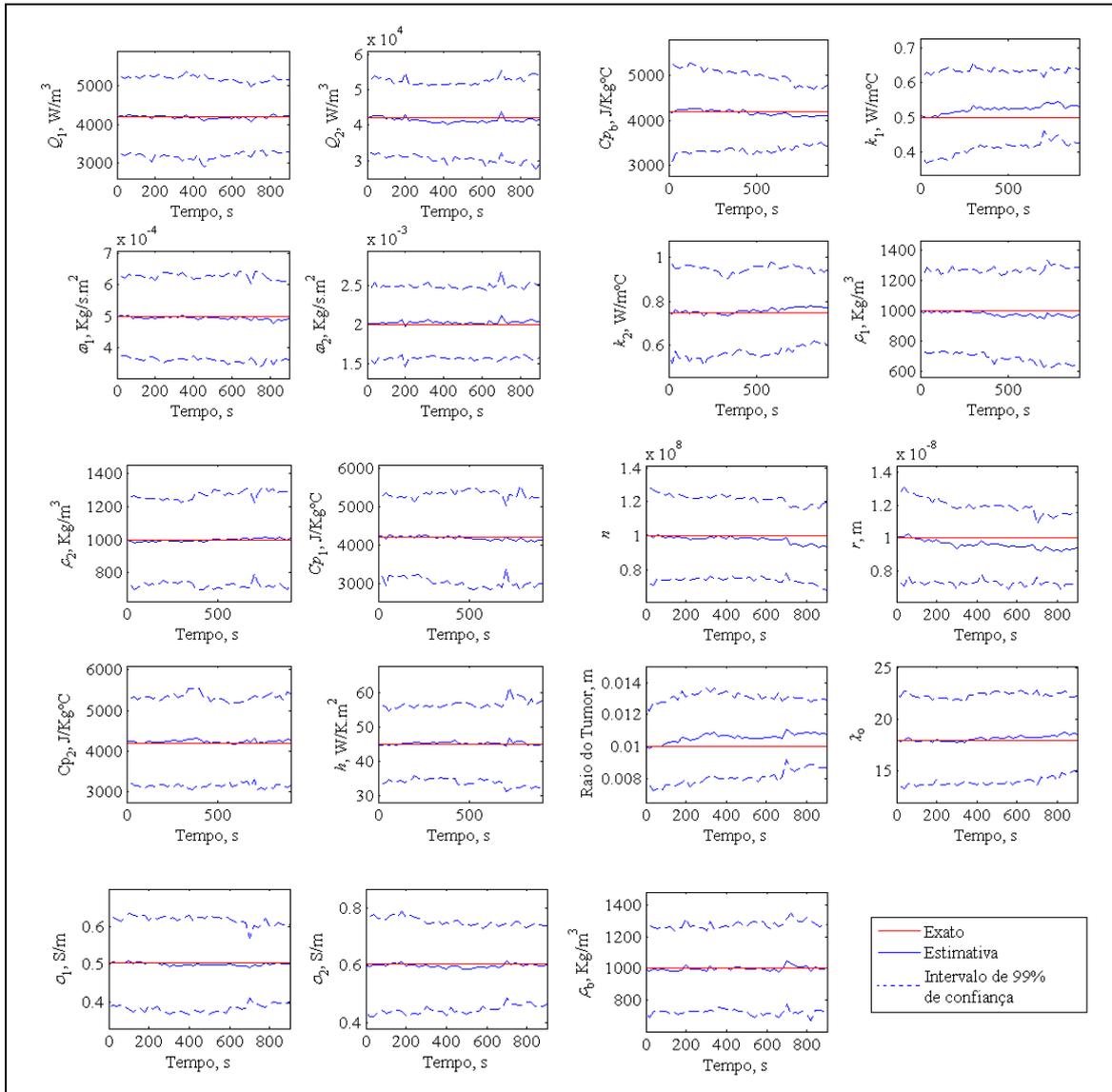


Figura 6.79 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 16

As Figuras 6.80-6.84 apresentam a solução do problema de estimativa de estado e parâmetros com 100 partículas, nesta vez, com $0,5^{\circ}\text{C}$ de desvio padrão nas medidas e 1°C de desvio padrão no modelo.

A Figura 6.80 mostra o intervalo de confiança pequeno porque que a estimativa acredita mais nas medidas, isto é porque o desvio padrão nas medidas é menor que o desvio padrão do modelo. As Figuras 6.81-6.82 mostram a estimativa em pontos onde não têm medidas, observando que o intervalo de confiança é maior que onde se têm medidas, mas, a estimativa tem boa concordância com a temperatura exata. Neste ponto, o algoritmo acredita mais no modelo. No campo de temperatura obtém-se, uma boa concordância com o exato. Este comportamento é muito semelhante ao filtro ASIR. A temperatura máxima estimada foi $44,69^{\circ}\text{C}$, comparada com a temperatura máxima exata que é $44,57^{\circ}\text{C}$. A Figura 6.84 mostra a evolução das estimativas dos parâmetros e o

intervalo de confiança das estimativas, enquanto as Tabelas 6.13-6.15 apresenta o resultado da estimativa dos parâmetros no tempo final. Nota-se que as estimativas têm aceitável concordância com os parâmetros exatos, porém o resultado na estimativa das variáveis de estado é excelente.

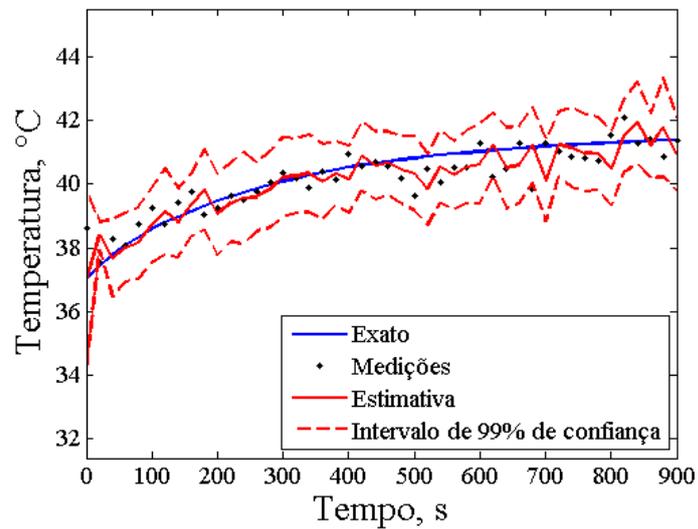


Figura 6.80 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 17

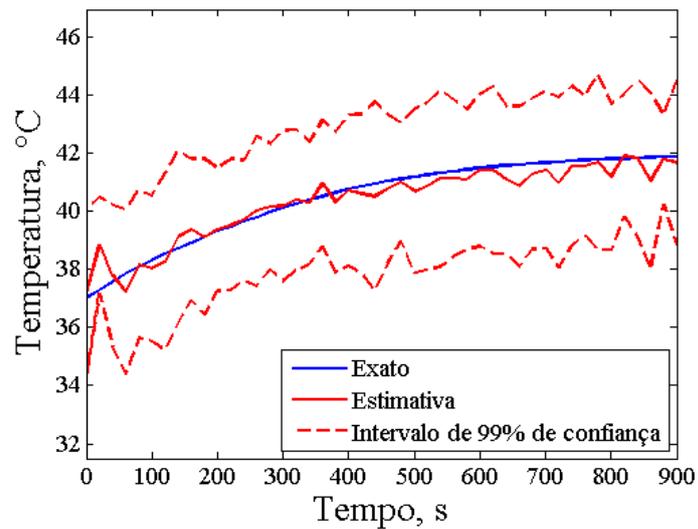


Figura 6.81 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 17

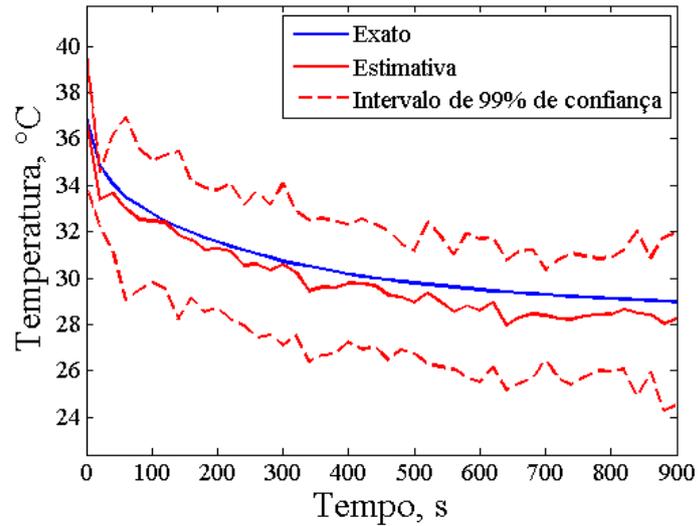


Figura 6.82 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 17

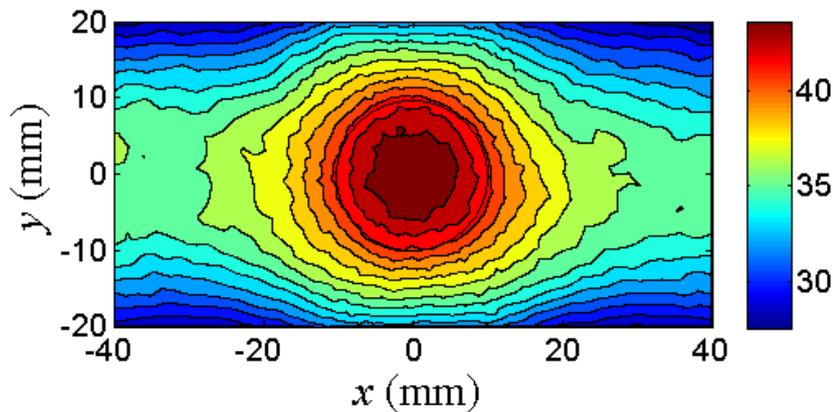


Figura 6.83 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 17

Tabela 6.13 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 17

k_l [W/(m.K)]	ρ_l [kg/m ³]	ρ_b [kg/m ³]	C_l [J/(kg.K)]	C_b [J/(kg.K)]	ω_l [1/s]	Q_{ml} [W/m ³]	σ_l [S/m]
0,5	1000	1000	4200	4200	0,0005	4200	0,50268
0,498	988,12	874,71	3914,8	3593,5	0,00048	4752,1	0,46777
Diferença (%)							
0,4	1,18	12,52	6,79	14,4	4,0	13,14	6,94

Tabela 6.14 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 17

k_2 [W/(m.K)]	ρ_2 [kg/m ³]	C_2 [J/(kg.K)]	ω_2 [1/s]	Q_{m2} [W/m ³]	R_2 [mm]	σ_2 [S/m]
0,75	1000	4200	0,002	42000	10	0,60322
0,763	996,75	4037,2	0,002	42913,6	11,4	0,64653
Diferença (%)						
1,73	0,32	3,87	0,0	2,17	14,0	7,17

Tabela 6.15 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 17

n	$r[m]$	χ''	$h_j[W/(kg.m^2)]$
1×10^8	1×10^{-8}	18	45
$1,037153679 \times 10^8$	$0,909842345 \times 10^{-8}$	15,8	47,5
Diferença (%)			
3,71	9,01	12,11	5,55

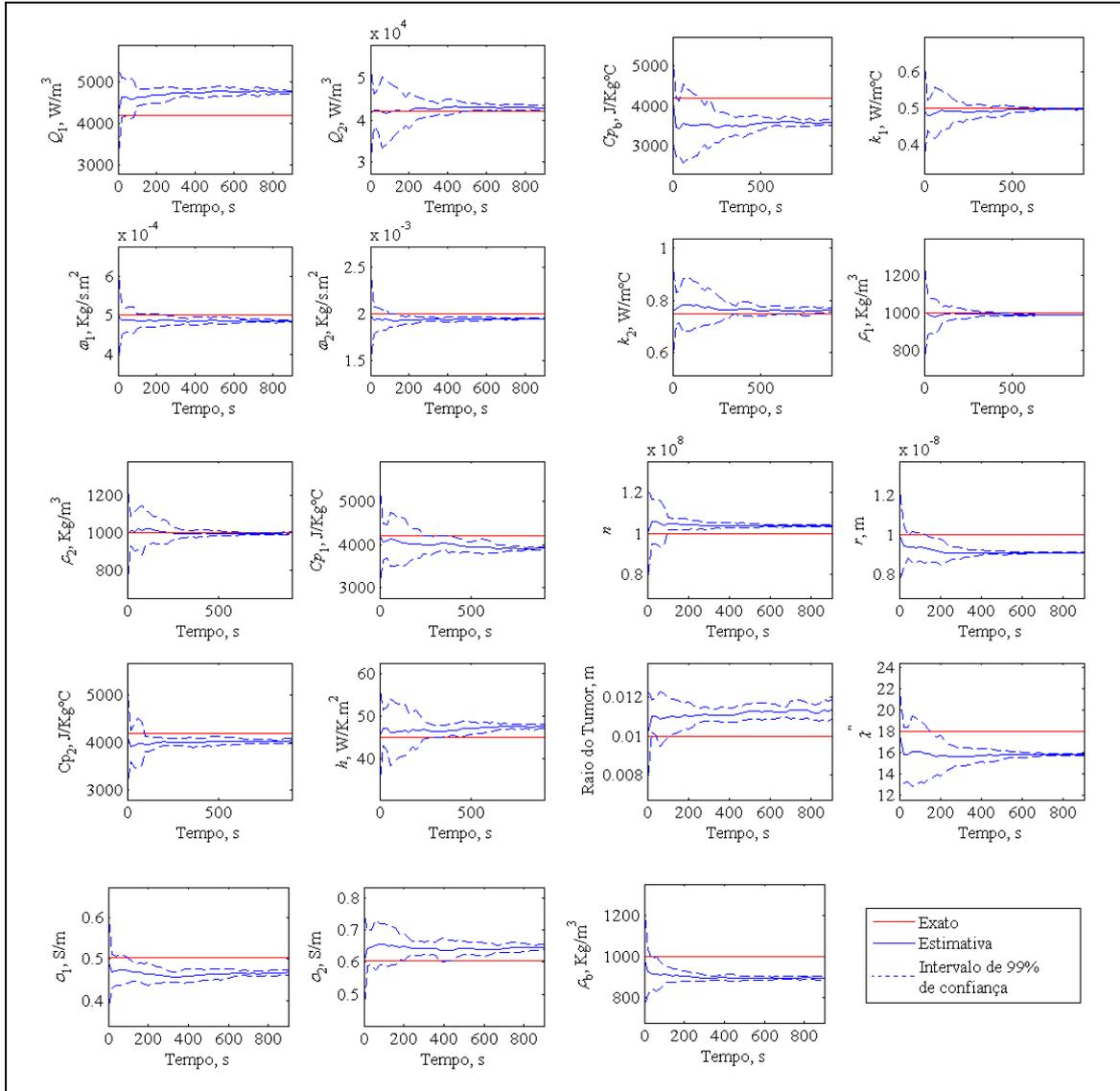


Figura 6.84 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 17

As Figuras 6.85-6.89 apresentam a solução do problema de estimativa de estado e parâmetros com 100 partículas, nesta vez, com 1°C de desvio padrão nas medidas e 0,5°C de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.85-6.87 mostram que a estimativa acredita mais no modelo que nas medidas e que o intervalo de confiança é menor comparado com os casos anteriores, Note-se, em alguns pontos que as medidas ficam fora do intervalo de confiança, isto é,

por que as medidas têm um desvio maior que o modelo. Este comportamento é semelhante ao filtro ASIR. A Figura 6.88 mostra o campo de temperatura com excelente concordância comparado com o exato. A temperatura máxima estimada foi 44,4°C, comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.89 mostra a evolução das estimativas dos parâmetros e o intervalo de confiança das estimativas, enquanto as Tabelas 6.16-6.18 apresenta o resultado da estimativa dos parâmetros no tempo final. Nota-se que as estimativas têm boa concordância com os parâmetros exatos, os quais se encaixam bem no intervalo de confiança das estimativas.

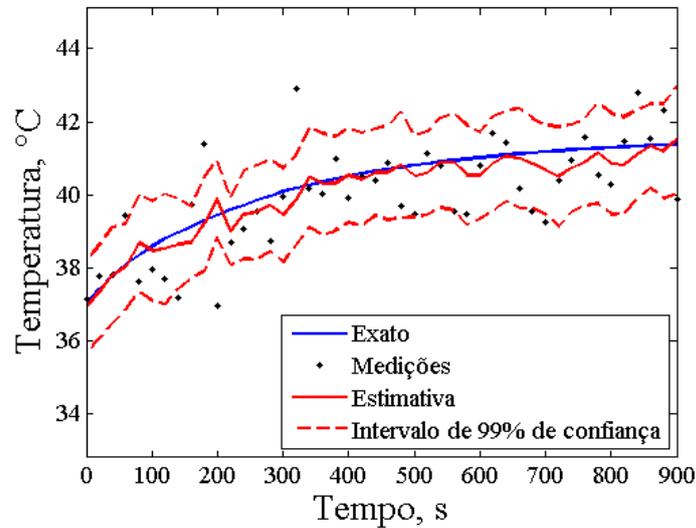


Figura 6.85 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 18

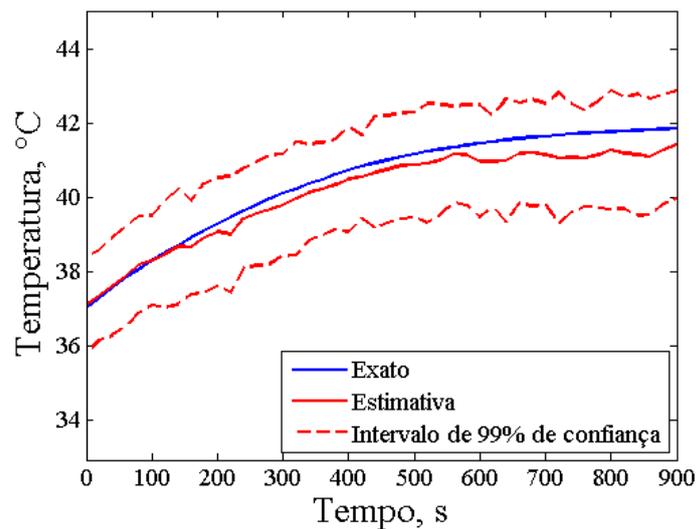


Figura 6.86 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 18

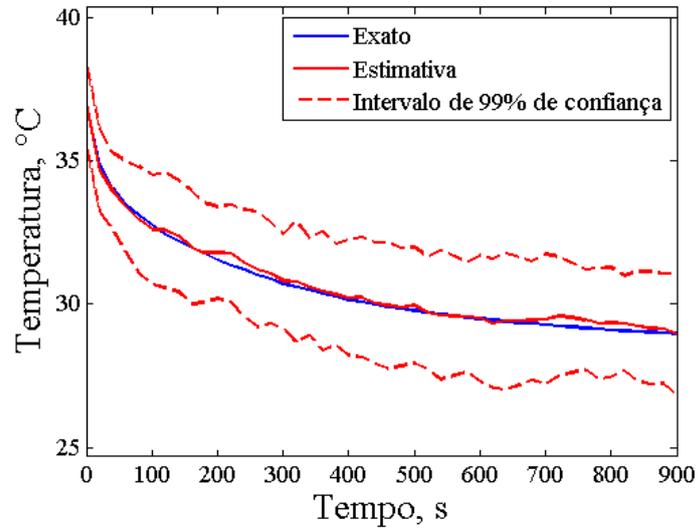


Figura 6.87 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 18

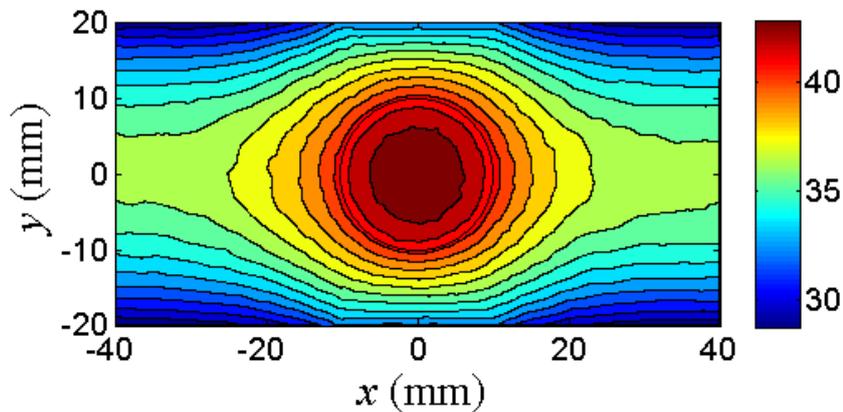


Figura 6.88 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 18

Tabela 6.16 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 18

k_l [W/(m.K)]	ρ_l [kg/m ³]	ρ_b [kg/m ³]	C_l [J/(kg.K)]	C_b [J/(kg.K)]	ω_l [1/s]	Q_{m1} [W/m ³]	σ_l [S/m]
0,5	1000	1000	4200	4200	0,0005	4200	0,50268
0,472	1014,5	1042,6	4483,7	4513,1	0,00046	3923,5	0,46546
Diferença (%)							
5,6	1,45	4,26	6,75	7,45	8,0	6,58	7,40

Tabela 6.17 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 18

k_2 [W/(m.K)]	ρ_2 [kg/m ³]	C_2 [J/(kg.K)]	ω_2 [1/s]	Q_{m2} [W/m ³]	R_2 [mm]	σ_2 [S/m]
0,75	1000	4200	0,002	42000	10	0,60322
0,772	1137,7	4125,3	0,0022	39209,1	11,1	0,58651
Diferença (%)						
2,93	13,77	1,77	10,0	6,64	11,0	2,77

Tabela 6.18 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 18

n	r [m]	χ''	h_f [W/(kg.m ²)]
1×10^8	1×10^{-8}	18	45
$0,904699088 \times 10^8$	$0,957800294 \times 10^{-8}$	18,29	45,21
Diferença (%)			
9,53	4,21	1,61	0,46

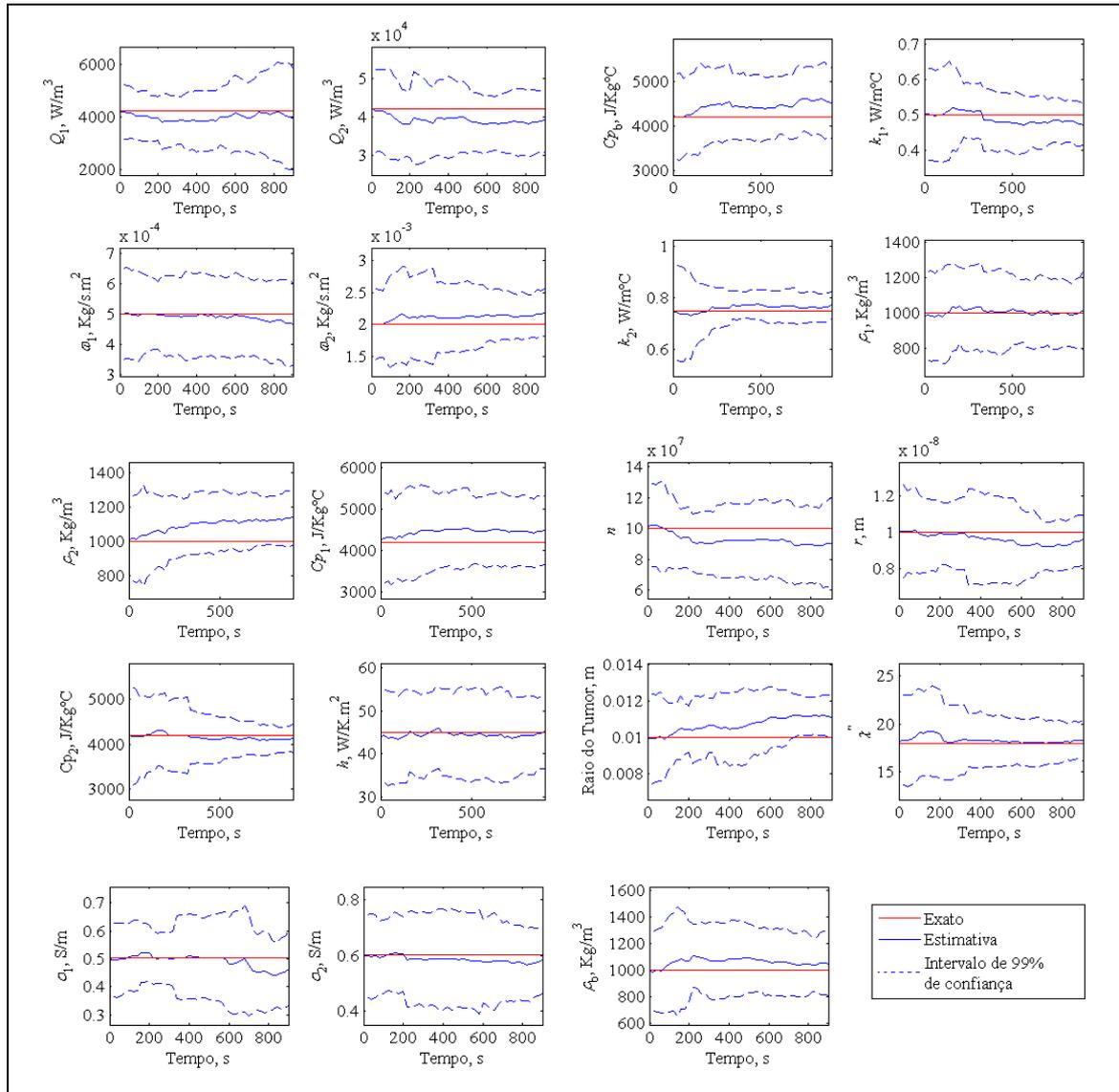


Figura 6.89 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 18

As Figuras 6.90-6.94 apresentam a solução do problema de estimativa de estado e parâmetros com 100 partículas, nesta vez, com 0,5°C de desvio padrão nas medidas e 0,5°C de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.90-6.92 mostram que a estimativa acredita mais no modelo que nas medidas com intervalo de confiança pequeno. Este comportamento, de novo, é semelhante ao filtro ASIR. A Figura 6.93 mostra o campo de temperatura com excelente

concordância comparado com o exato. A temperatura máxima estimada foi 44,4°C, comparada com a temperatura máxima exata que é 44,57°C. A Figura 6.94 mostra a evolução das estimativas dos parâmetros e o intervalo de confiança das estimativas. As Tabelas 6.19-6.21 apresenta o resultado da estimativa dos parâmetros no tempo final. Nota-se que as estimativas têm excelente concordância com os parâmetros exatos os quais se encaixam bem no intervalo de confiança das estimativas.

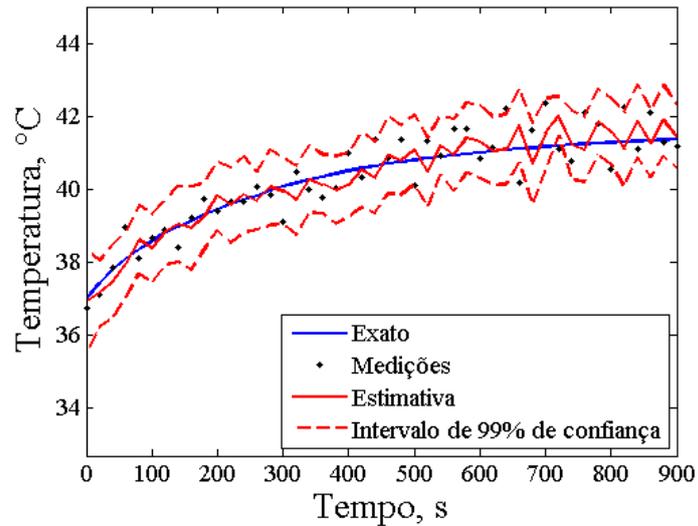


Figura 6.90 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 19

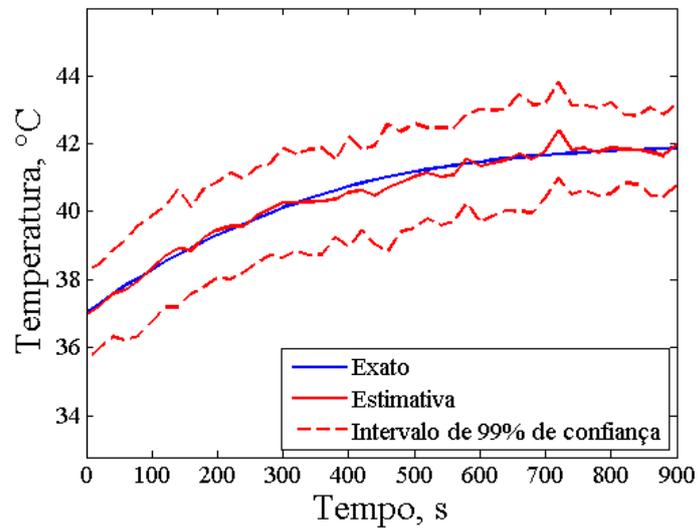


Figura 6.91 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 19

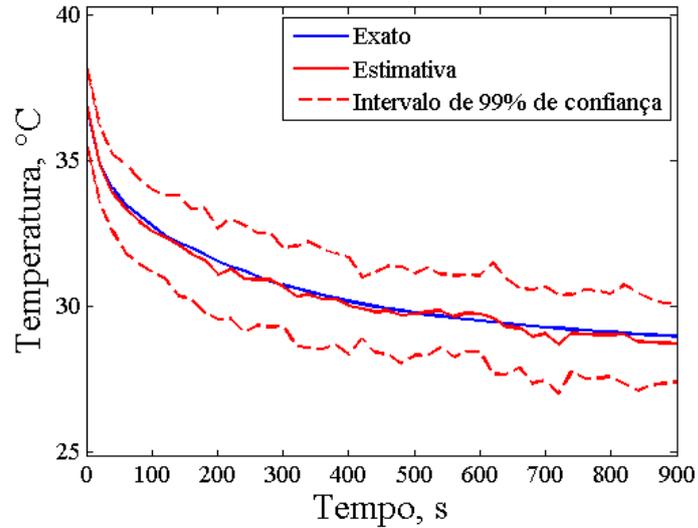


Figura 6.92 – Estimativa do Transiente de Temperatura (2D), Caso 19

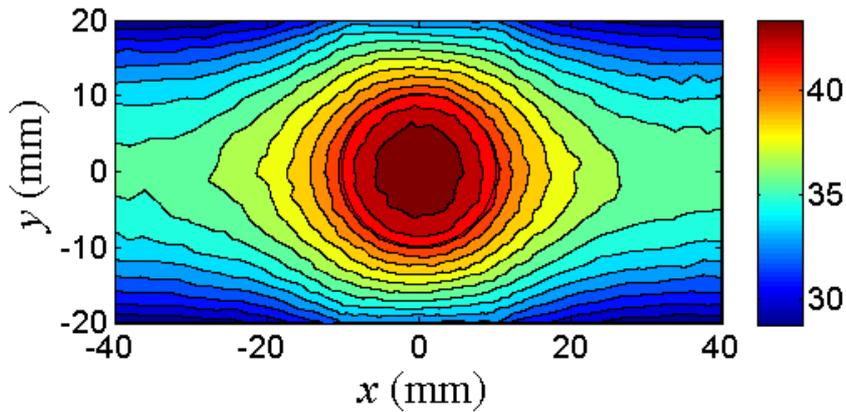


Figura 6.93 – Estimativa do Campo de Temperatura (2D), Caso 19

Tabela 6.19 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue, Caso 19

k_l [W/(m.K)]	ρ_l [kg/m ³]	ρ_b [kg/m ³]	C_l [J/(kg.K)]	C_b [J/(kg.K)]	ω_l [1/s]	Q_{m1} [W/m ³]	σ_l [S/m]
0,5	1000	1000	4200	4200	0,0005	4200	0,50268
0,491	986,55	1013,7	3770,3	4183,5	0,00056	3882,2	0,41837
Diferença (%)							
1,8	1,34	1,37	10,23	0,39	12,0	7,56	16,77

Tabela 6.20 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor, Caso 19

k_2 [W/(m.K)]	ρ_2 [kg/m ³]	C_2 [J/(kg.K)]	ω_2 [1/s]	Q_{m2} [W/m ³]	R_2 [mm]	σ_2 [S/m]
0,75	1000	4200	0,002	42000	10	0,60322
0,781	1060,1	4104,6	0,0021	44737,6	10,9	0,63824
Diferença (%)						
4,13	6,01	2,27	5,0	6,51	9,0	5,8

Tabela 6.21 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção, Caso 19

n	$r[m]$	χ''	$h_f[W/(kg.m^2)]$
1×10^8	1×10^{-8}	18	45
$0,870308413 \times 10^8$	$0,928141694 \times 10^{-8}$	16,12	42,42
Diferença (%)			
12,96	7,18	10,44	5,73

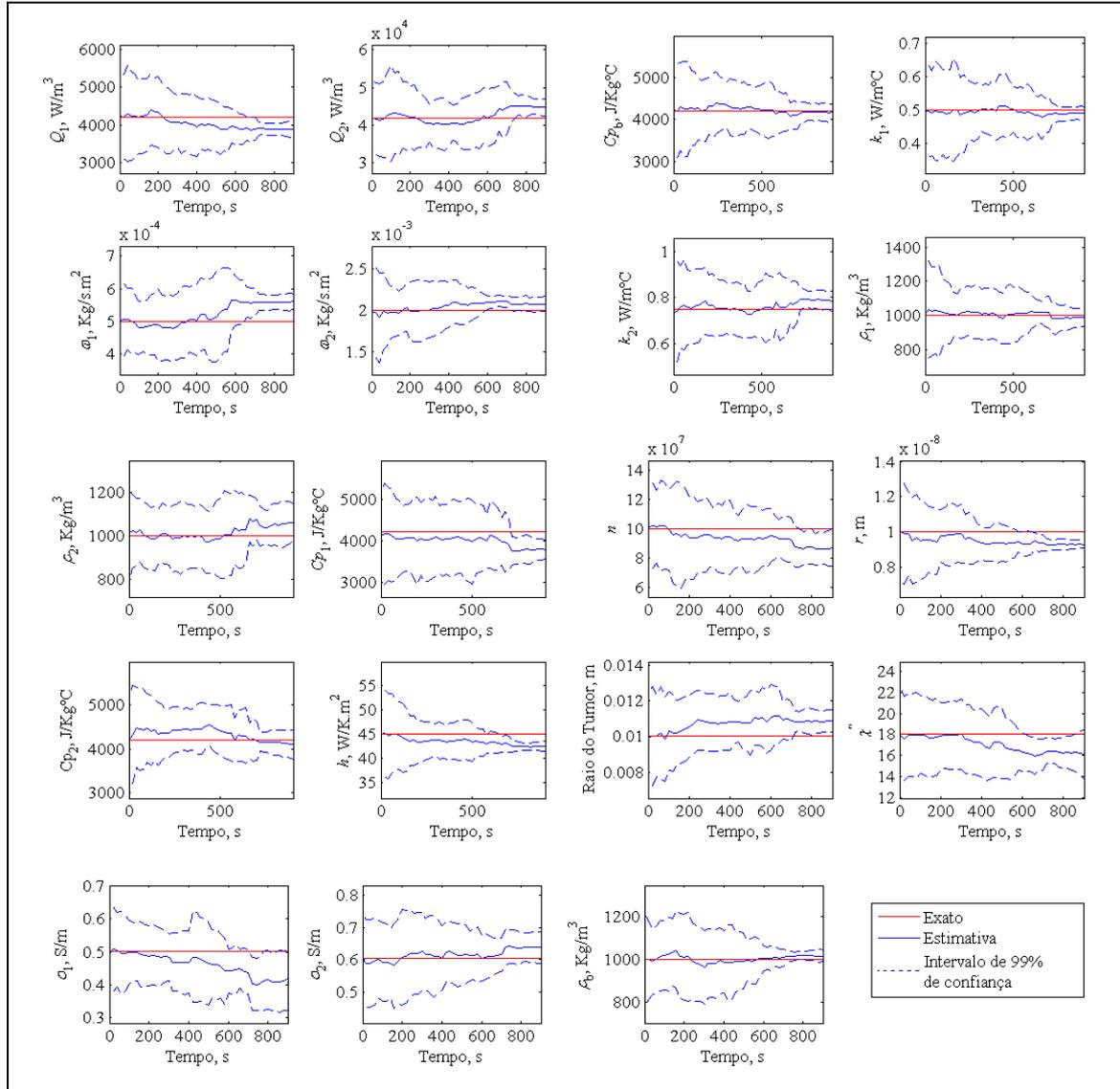


Figura 6.94 – Estimativa de Parâmetros (2D). Caso 19

No mesmo modo que com os filtros SIR e ASIR, nota-se que na medida em que foi aumentado o número de partículas, a solução torna-se mais precisa e suave, apesar de que com apenas 100 partículas os campos estimados e os parâmetros já estavam em boa concordância com os exatos.

6.2 - Estimativa de Variáveis de Estado Modelo 3D

Para a estimativa de variáveis de estado é considerado um domínio retangular em 3D de dimensões $L_x = 80$ mm e $L_y = L_z = 40$ mm para tecido normal, o tumor é considerado como uma esfera raio $R_2 = 10$ mm localizado dentro do tecido normal, o domínio do eletrodo 1 é $\Omega'_1 = \{x = 0, 0,03 \text{ m} \leq y \leq 0,05 \text{ m}, 0,03 \text{ m} \leq z \leq 0,05 \text{ m}\}$ e o eletrodo 2 é $\Omega'_2 = \{x = 0,08 \text{ m}, 0,03 \text{ m} \leq y \leq 0,05 \text{ m}, 0,03 \text{ m} \leq z \leq 0,05 \text{ m}\}$ os eixos x , y e z estão localizados no centro do tumor. A Figura 6.95 mostra o domínio do sistema.

Para o tecido normal e tumor, se assumem os seguintes parâmetros: condutividade térmica $k_1 = 0,5 \text{ W}/(\text{m.K})$, $k_2 = 0,75 \text{ W}/(\text{m.K})$, calor específico $C_{b,1,2} = 4200 \text{ [J}/(\text{kg.K})]$, massa específica $\rho_{b,1,2} = 1000 \text{ [kg}/\text{m}^3]$, coeficiente de perfusão $\omega_{b1} = 0,0005 \text{ [1/s]}$, $\omega_{b2} = 0,002 \text{ [1/s]}$, temperatura do sangue $T_b = 37^\circ\text{C}$, $T_0 = 37^\circ\text{C}$, termo fonte metabólico $Q_{m1} = 4200 \text{ [W}/\text{m}^3]$, $Q_{m2} = 42000 \text{ [W}/\text{m}^3]$. Assume-se condição de contorno convectiva $T_f = 20^\circ\text{C}$, e $h_f = 45 \text{ [W}/(\text{m}^2.\text{K})]$ (MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a). Para as nanopartículas de Fe_3O_4 se consideram os seguintes parâmetros: condutividade térmica $k_3 = 40 \text{ W}/(\text{m.K})$, calor específico $C_3 = 4000 \text{ J}/(\text{kg.K})$, e massa específica $\rho_3 = 5180 \text{ kg}/\text{m}^3$ (LV et al., 2005).

Os parâmetros elétricos para o tecido normal, considerado como músculo, se mostram na Tabela 6.1 para diferentes frequências. Para o tumor, se assume a condutividade elétrica $\sigma'_2 = 1,2\sigma_1$ e permissividade $\epsilon'_2 = \epsilon_2 = 1,2\epsilon_1$ (MAJCHRZAK; PARUCH, 2011a). As propriedades elétricas para as nanopartículas de Fe_3O_4 são: condutividade elétrica $\sigma_3 = 25000 \text{ [S/m]}$, permissividade $\epsilon_3 = \epsilon_2$, e susceptibilidade magnética $\chi'' = 18$ (LV et al., 2005), com $n = 10^{14}$ nanopartículas de raio $r = 10^{-8} \text{ [m]}$.

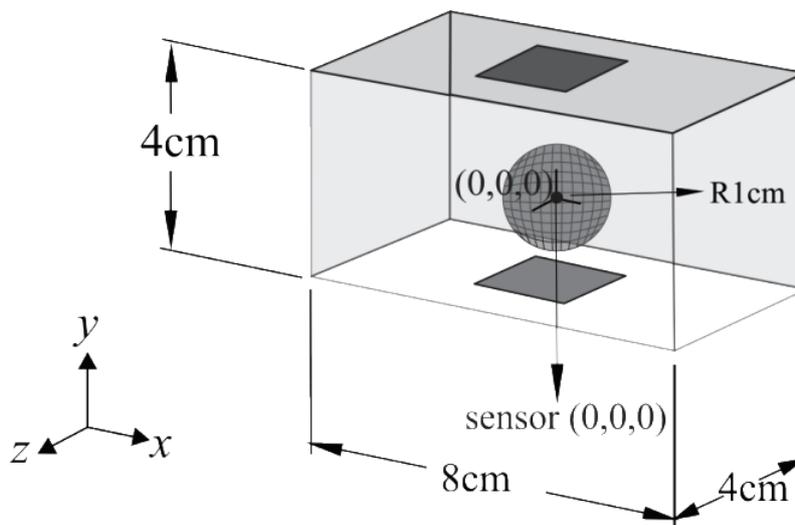


Figura 6.95 – Domínio do Sistema em 3D

Para a solução do problema de estimativa de estado, as medições de temperatura foram assumidas disponíveis a partir de um único sensor, localizado na posição $\{x = 0, y = 0, z = 0\}$, o ponto de medição utilizado nesta vez foi o centro do tumor, em virtude de como já mencionado anteriormente ser o ponto de maior gradiente de temperatura. As medidas simuladas foram geradas com uma malha de 37856 elementos, enquanto, a solução do problema inverso foi obtida com uma malha de 16966 elementos, (ver Apêndice A. análises de convergência de malha), além disso, ruídos Gaussianos não correlacionados com média zero e desvio padrão de 1°C foram adicionados na solução do problema direto. As medições simuladas foram supostas disponíveis cada 20s.

A evolução do modelo para o termo fonte elétrico, para os filtros SIR e ASIR, e para o campo elétrico, para o filtro de estimativa combinada de parâmetros e variáveis de estado, foi feita sob a forma de um passeio aleatório, isto é,

$$Q_{e,k}^i(x,y,z) = Q_{e,k-1}^i(x,y,z) + \xi_k^i(x,y,z) \quad (6.6)$$

$$\mathbf{E}_k^i(x,y,z) = \mathbf{E}_{k-1}^i(x,y,z) + \vartheta_k^i(x,y,z) \quad (6.7)$$

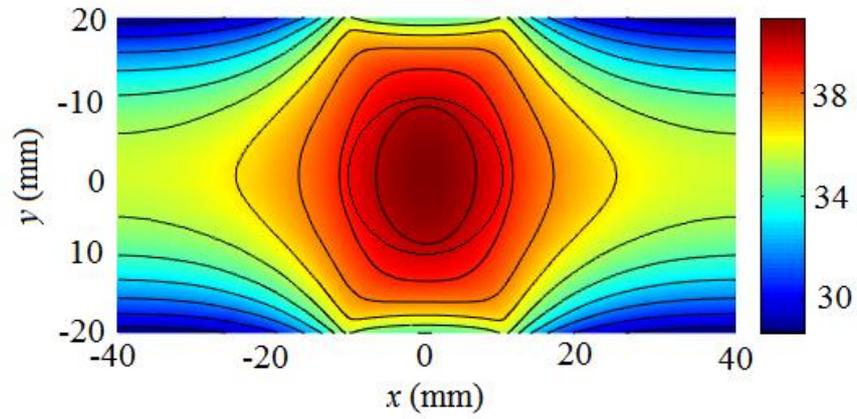
lembrando que $\xi_k^i(x,y,z)$ e $\vartheta_k^i(x,y,z)$ são variáveis Gaussianas, com média zero e desvio padrão de 10% da solução do problema elétrico para o termo fonte e campo elétrico, respectivamente; i indica o número da partícula. O subscrito k não representa a evolução do tempo da variável de estado $Q_e(x,y,z)$ ou $\mathbf{E}(x,y,z)$, sendo tratadas como variáveis de estado para a aplicação do filtro de partículas.

A discretização numérica do problema de transferência de calor resolvido nas equações (3.28-3.33) constitui o modelo de evolução para o transiente do campo. A fim de lidar com as incertezas deste modelo de evolução, por exemplo, as propriedades termo-físicas, ruídos Gaussianos, não correlacionados, com média zero e desvio padrão de 1°C foram adicionados no problema de biotransferência de calor, o qual é resolvido para cada passo de tempo com a distribuição Gaussiana do variável de estado do modelo elétrico.

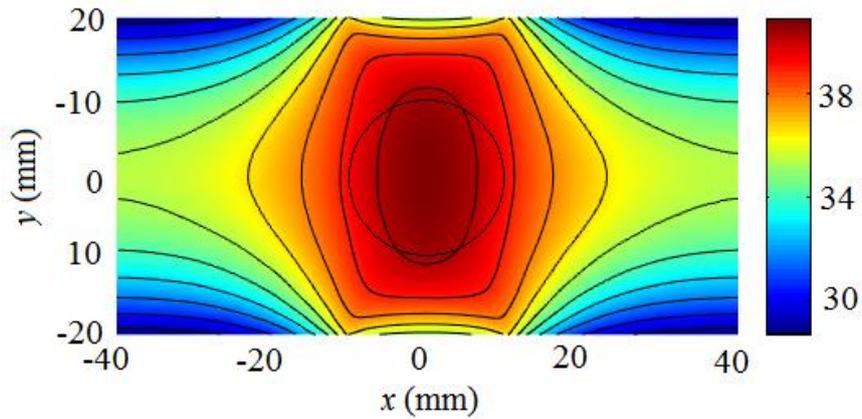
6.2.1 - Modelo Direto de Indução de RF em Tecidos Normal e Tumoral com e sem Nanopartículas de Fe_3O_4 (3D)

A fim de estabelecer um caso adequado para o estudo do campo elétrico para hipertermia, como foi feito no exemplo em 2D, verificamos o efeito das nanopartículas durante o tratamento. Assim, foi resolvido o problema direto resolvendo as equações (3.28-3.32) sem nanopartículas, e as equações (3.28-3.34) com o tumor carregado com

nanopartículas Fe_3O_4 . Se assume a tensão elétrica $U = 15 \text{ V}$ aplicado no eletrodo superior do domínio do sistema, e 0V no eletrodo inferior. As Figuras 6.96-6.97 apresentam o campo de temperatura no tecido normal e tumoral, sem e com nanopartículas, respectivamente, no tempo $t = 900\text{s}$, com frequência $f = 1 \text{ MHz}$ e 10 MHz , na secção $z = 0$.

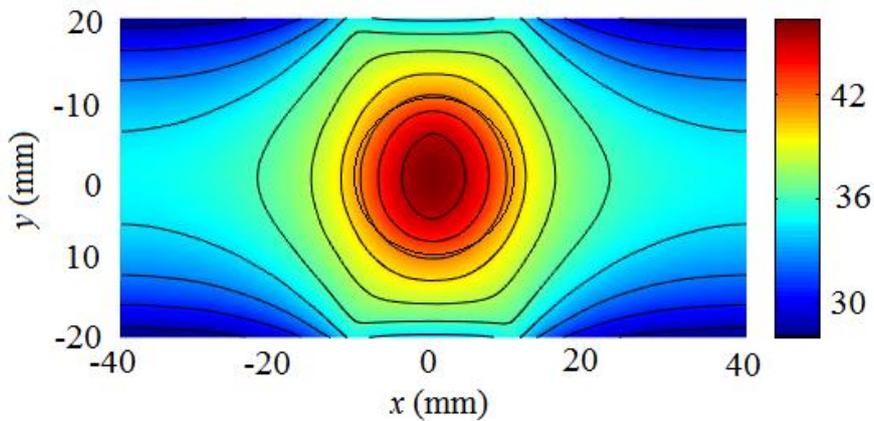


(a)

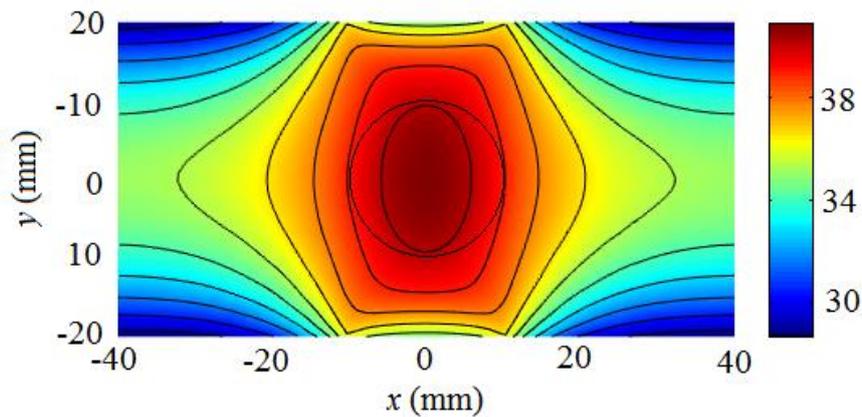


(b)

Figura 6.96 – Campo de Temperatura sem Nanopartículas (secção $z = 0$) (a) $f=1 \text{ MHz}$; (b) $f = 10 \text{ MHz}$.



(a)

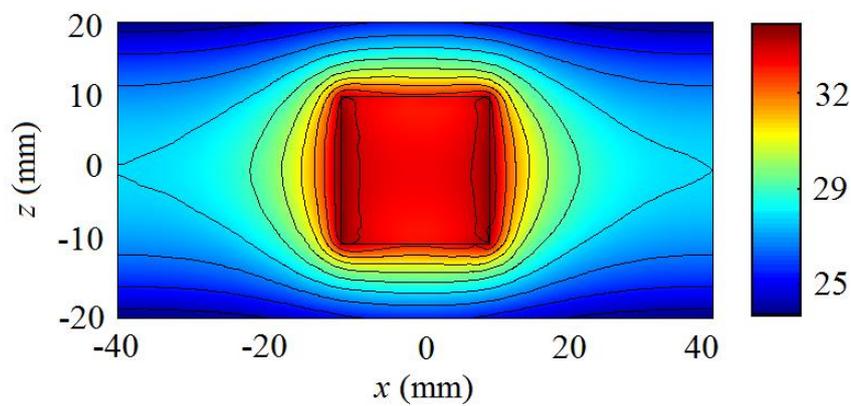


(b)

Figura 6.97 – Campo de Temperatura com Nanopartículas (secção $z = 0$) (a) $f = 1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.

Como esperado, as Figuras 6.96-6.97 apresentam o mesmo comportamento que para o caso em 2D, observando que o uso de nanopartículas carregadas no tumor resulta um aumento substancial da temperatura localizado na região tumoral. A temperatura máxima do domínio para $f = 1$ MHz aumenta de $39,45^{\circ}\text{C}$ até $44,25^{\circ}\text{C}$, resultado excelente para hipertermia. Para $f = 10$ Hz, a temperatura máxima aumenta de $39,86^{\circ}\text{C}$ até $40,35^{\circ}\text{C}$, resultado de hipertermia leve. As diferenças observadas na distribuição da temperatura para as duas frequências estudadas, é devido à dependência das propriedades elétricas com a frequência.

A Figura 6.98 mostra o campo de temperatura no contorno do domínio onde se localiza uns dos eletrodos, para $f = 1$ MHz e $f = 10$ MHz. Nota-se que para a $f = 1$ MHz a temperatura é menor comparada com a de 10 MHz, já que, a maior frequência a temperatura é maior próximo dos eletrodos como se observa na Figura 6.97b e 6.98b.



(a)

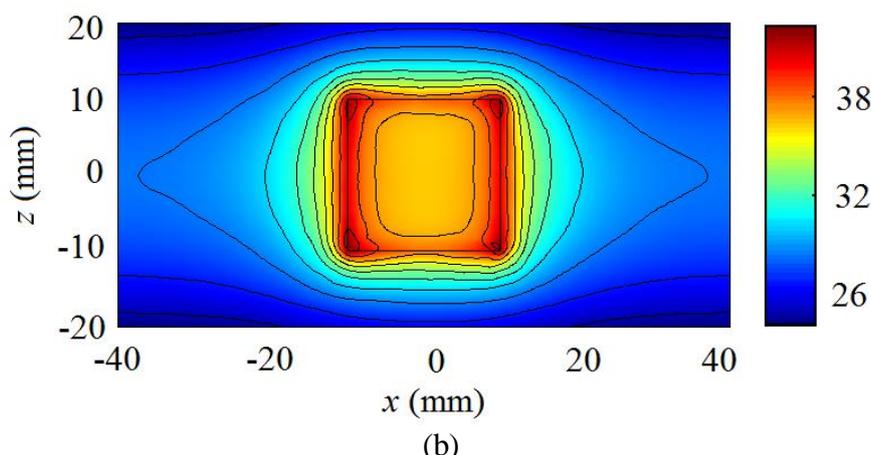


Figura 6.98 – Campo de Temperatura com Nanopartículas (secção $y = 20$ mm) (a) $f = 1$ MHz; (b) $f = 10$ MHz.

6.2.2 - Estimativa de Variáveis de Estado com Filtro SIR e ASIR: Modelo 3D

Para analisar os resultados de estimativa de variáveis de estado, foram realizadas várias simulações com variações no número de partículas do filtro, para o caso onde a frequência $f = 1$ MHz (secção 5.4.1), os quais obtêm resultados ótimos para o tratamento por hipertermia. Para estimar as variáveis, foi utilizado um total de 100 e 250 partículas, em foram feitas 10 repetições, a fim de estabelecer a média do RMS. Para as análises dos resultados, se considera o intervalo de confiança de 99%.

A Tabela 6.22 mostra os resultados de erro RMS, gerados pelos filtros de partículas para a estimativa de estado. Nota-se que o filtro SIR apresentou um menor custo computacional para a realização da estimativa se comparado com o filtro ASIR, como aconteceu no caso em 2D, por outro lado, o filtro ASIR apresentou os melhores resultados para todos os casos testados, inclusive com um número menor de partículas, onde se observa que o erro RMS é menor que no filtro SIR.

Tabela 6.22 – Resultados RMS (Estimativa de Estado em 3D)

Caso	Filtro	Número de Partículas	RMS	Desvio	Tempo Computacional (h) ¹
1	SIR	100	0,236	0,0207	21,25
2	SIR	250	0,225	0,0196	54,2
3	ASIR	100	0,123	0,0223	38,3
4	ASIR	250	0,139	0,0219	97,5

¹Intel(R) Xeon E56445@2,40GHz dual processor com 32GB de memoria RAM

As Figuras 6.99-6.114 apresentam a solução do problema de estimativa de estado com 1°C de desvio padrão nas medidas e 1°C de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.99-6.102 apresentam a temperatura estimada para o filtro SIR com 100 partículas. A Figura 6.99 mostra o transiente de temperatura na posição $\{x = 0, y =$

0, $z = 0$ }, ponto onde se dispõe de medidas. Nota-se que a temperatura estimada tem o mesmo comportamento que no caso em 2D, isto é, estimativa mais próxima às temperaturas exatas que as medidas simuladas, encaixadas no intervalo de 99% de confiança. A Figura 6.100 mostra o transiente de temperatura estimada na posição $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0, z = 0\}$, sendo esta próxima à temperatura exata, embora, nestas posições não tenham medidas disponíveis. A Figura 6.101 apresenta o campo de temperatura estimado no tempo $t = 900\text{s}$ na secção $z = 0$, onde a temperatura máxima estimada foi $44,37^\circ\text{C}$ que está em boa concordância com a temperatura exata de $44,25^\circ\text{C}$. A Figura 6.102 mostra o campo de temperatura estimado no tempo $t = 900\text{s}$ na secção $y = 20 \text{ mm}$, correspondente a o contorno do domínio, obtendo bons resultados comparado com o exato.

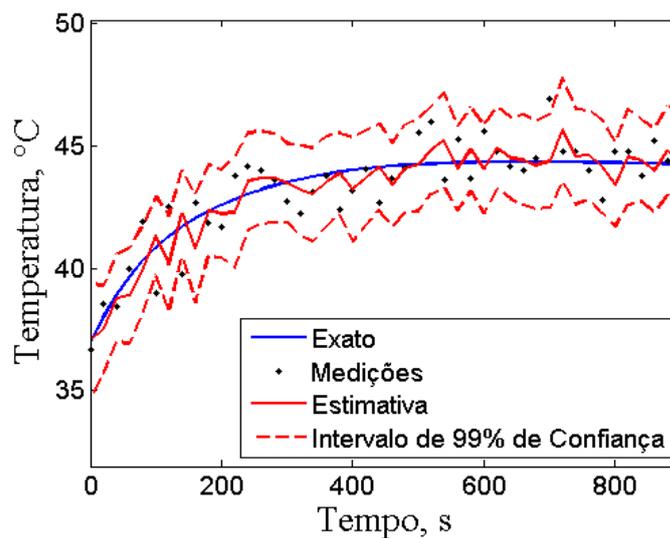


Figura 6.99 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 0, y=0, z=0\}$, Caso 1

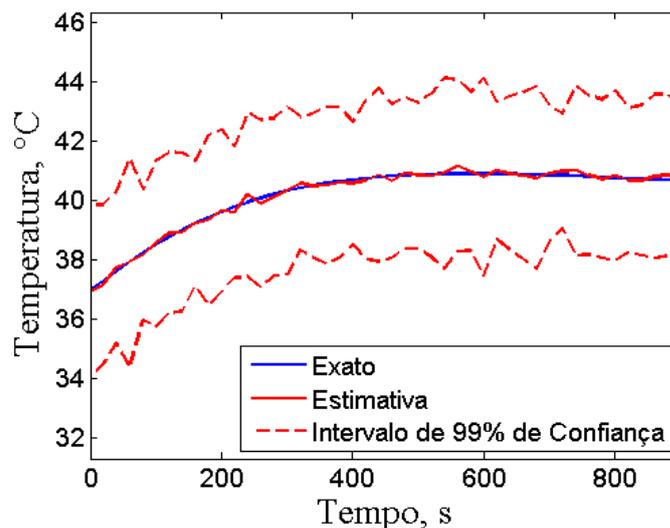


Figura 6.100 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0, z = 0\}$, Caso 1

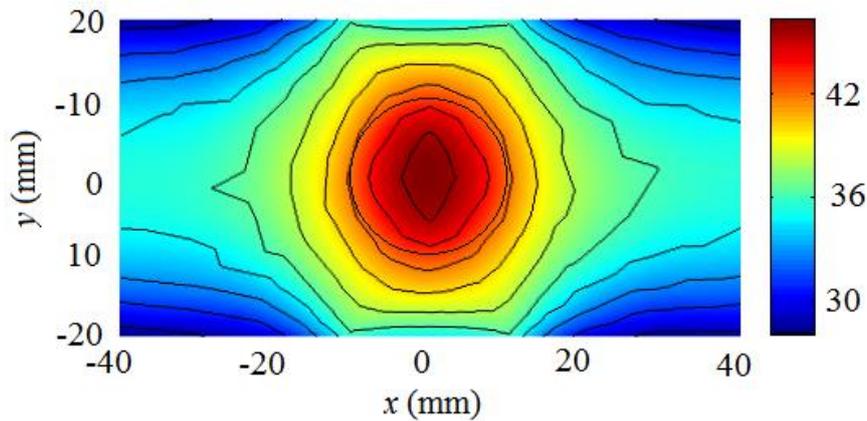


Figura 6.101 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $z = 0$ }, Caso 1

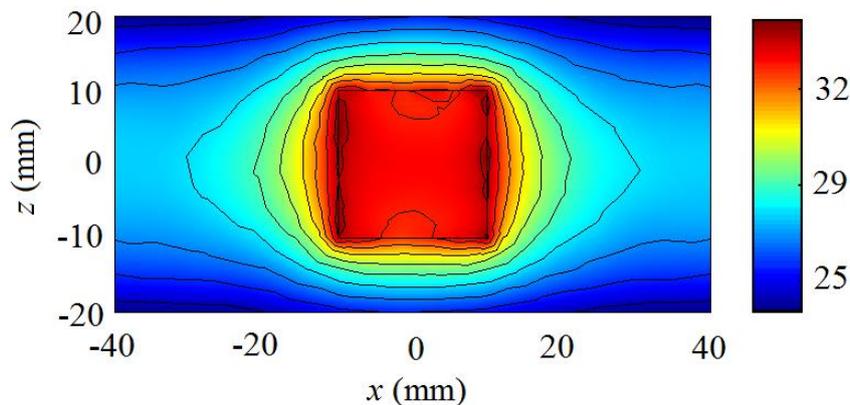


Figura 6.102 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 1

As Figuras 6.103-6.106 apresentam a temperatura estimada para o filtro SIR com 250 partículas. A Figura 6.103 mostra o transiente de temperatura na posição $\{x = 0, y = 0, z = 0\}$, ponto onde se dispõe de medidas, nota-se que a estimativa esta mais próxima às temperaturas exatas que as medidas simuladas, A Figura 6.104 mostra o transiente de temperatura estimada na posição $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0, z = 0\}$, sendo esta próxima à temperatura exata, embora, nestas posições não tenham medidas disponíveis. Como no caso anterior, as estimativas para o transiente de temperatura nos pontos especificados tem uma boa concordância com a temperatura exata. Do lado do campo de temperatura, na Figura 6.105 obtém-se, uma excelente concordância com a temperatura exata. A temperatura máxima estimada foi $43,97^{\circ}\text{C}$, comparada com a temperatura máxima exata que é $44,25^{\circ}\text{C}$. A Figura 6.106 mostra o campo de temperatura estimado no contorno do domínio, obtendo bons resultados comparado com o exato.

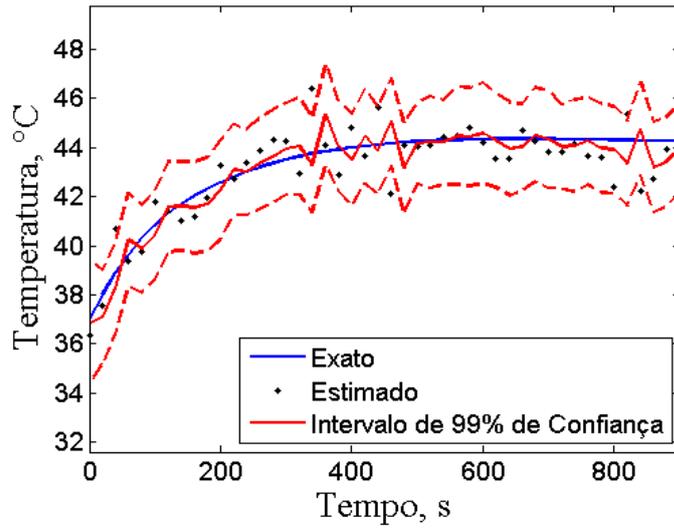


Figura 6.103 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x=0, y=0, z=0\}$, Caso 2

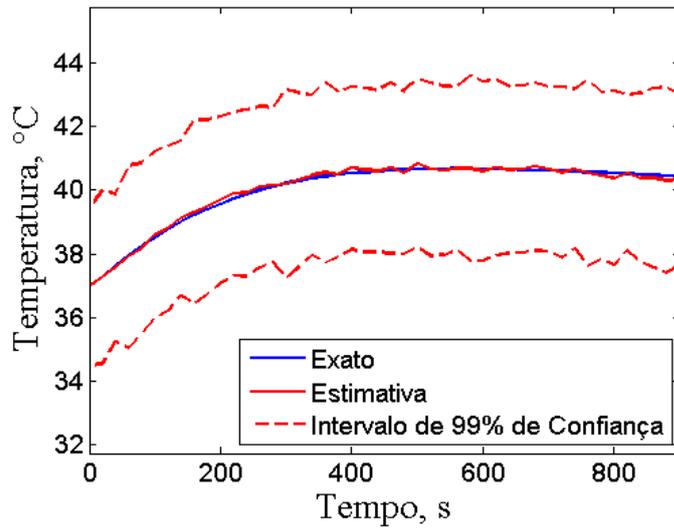


Figura 6.104 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x=10 \text{ mm}, y=0, z=0\}$, Caso 2

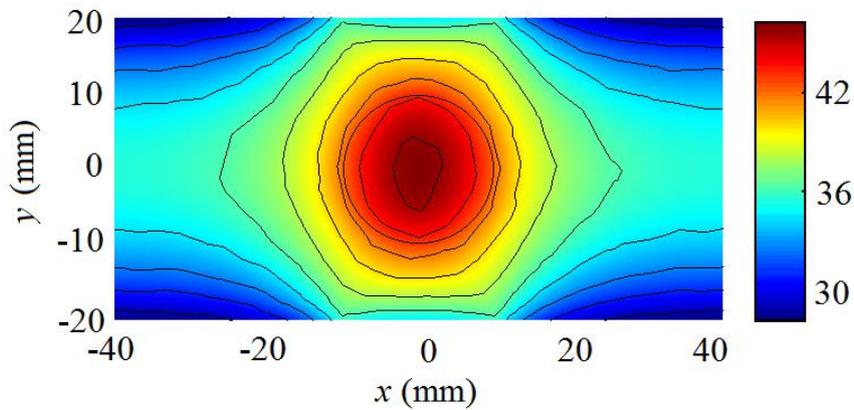


Figura 6.105 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). $\{seção z=0\}$, Caso 2

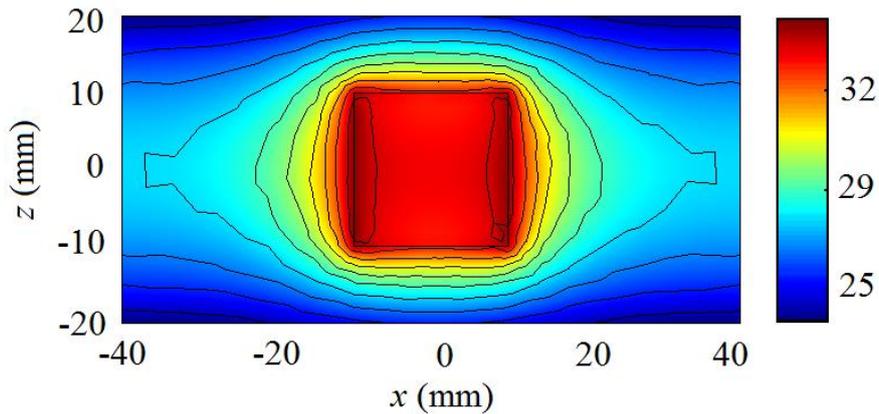


Figura 6.106 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 2

As Figuras 6.107-6.110 apresentam a temperatura estimada para o filtro ASIR com 250 partículas. As Figuras 6.107-6.108 mostram o transiente de temperatura nas posições dadas. Nota-se, que a temperatura estimada é bem próxima às medidas exatas, com melhor aproximação na estimativa com o filtro SIR. A Figura 6.109 apresenta o campo de temperatura estimada no tempo $t = 900$ s, onde a temperatura máxima estimada foi $44,52^{\circ}\text{C}$ que está em boa concordância com a temperatura exata de $44,25^{\circ}\text{C}$. A Figura 6.110 mostra o campo de temperatura estimado no contorno, no tempo $t = 900$ s na secção $y = 20$ mm, obtendo bons resultados comparado com o exato.

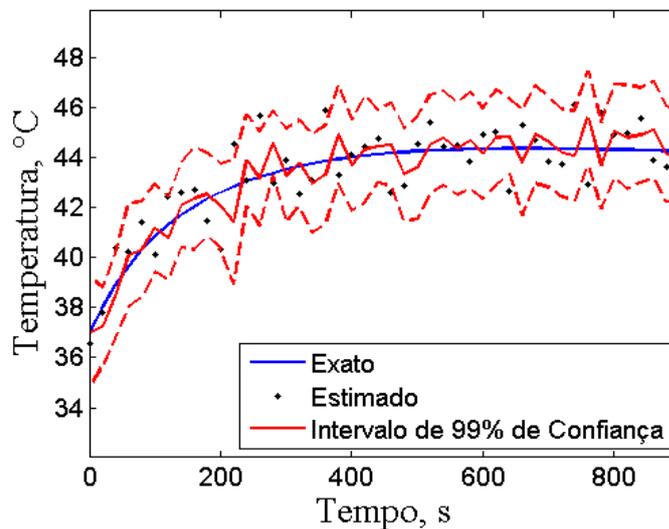


Figura 6.107 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 0, y=0, z=0\}$, Caso 3

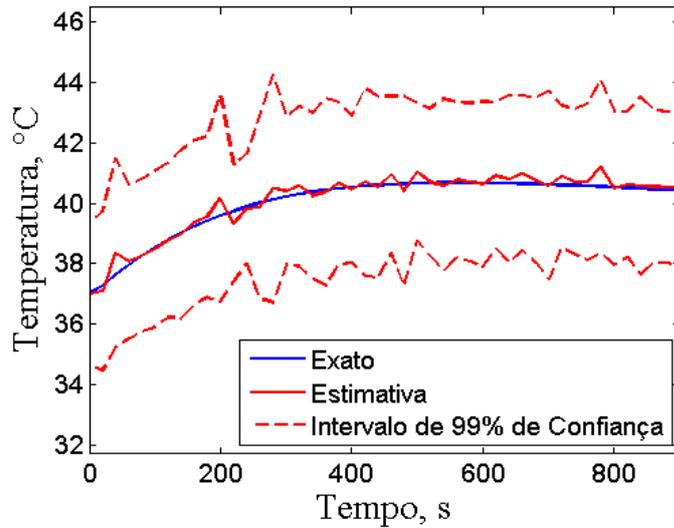


Figura 6.108 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0, z = 0\}$, Caso 3

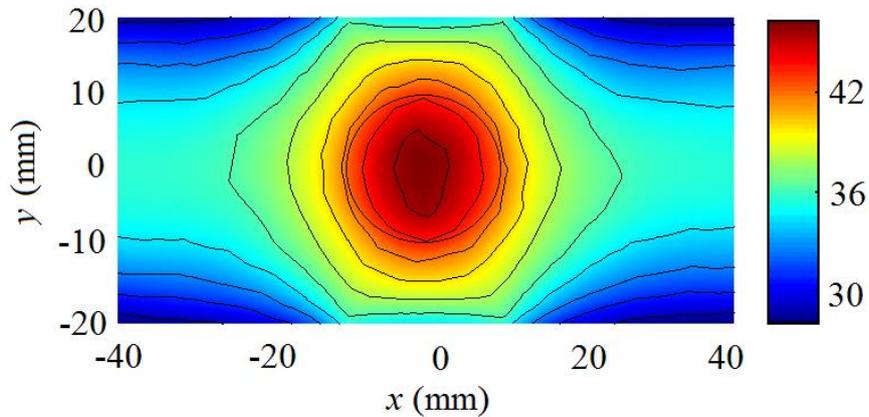


Figura 6.109 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). $\{\text{secção } z = 0\}$, Caso 3

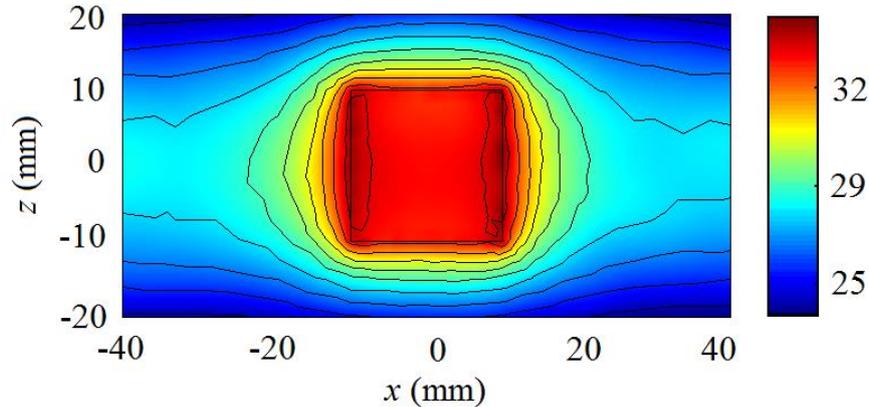


Figura 6.110 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). $\{\text{secção } y = 20 \text{ mm}\}$, Caso 3

As Figuras 6.111-6.115 apresentam a temperatura estimada para o filtro ASIR com 250 partículas. As Figuras 6.111-6.112 mostram o transiente de temperatura. Nota-se que a temperatura estimada é muito mais próxima à temperatura exata que os casos 1-3, já que o número de partículas é maior, principalmente. A Figura 6.113 apresenta o campo de temperatura estimada no tempo $t = 900\text{s}$, onde a temperatura máxima

estimada foi 44,47°C que está em excelente concordância com a temperatura exata de 44,25°C. A Figura 6.114 mostra o campo de temperatura estimado no contorno, no tempo $t = 900s$ na secção $y = 20$ mm, obtendo excelentes resultados comparado com o exato.

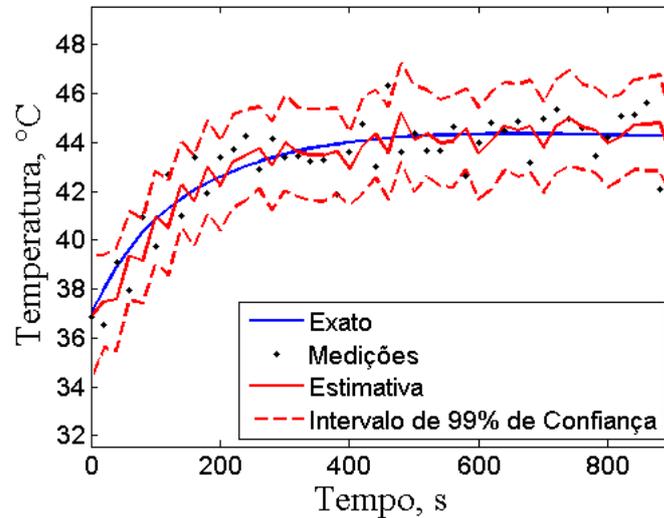


Figura 6.111 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 0, y = 0, z = 0\}$, Caso 4

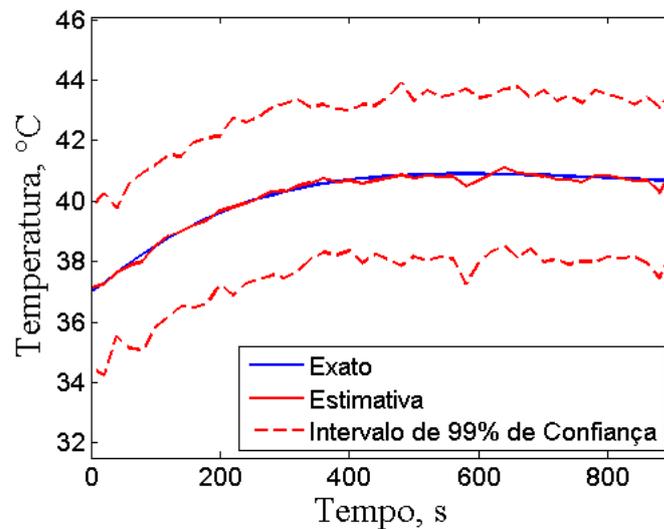


Figura 6.112 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0, z = 0\}$, Caso 4

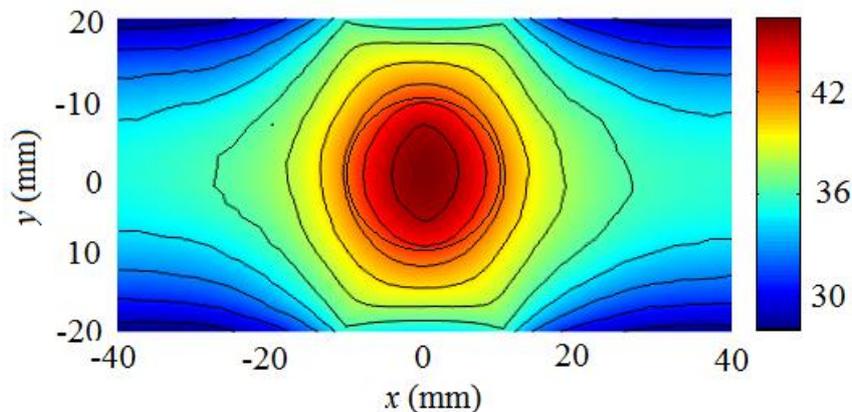


Figura 6.113 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $z = 0$ }, Caso 4

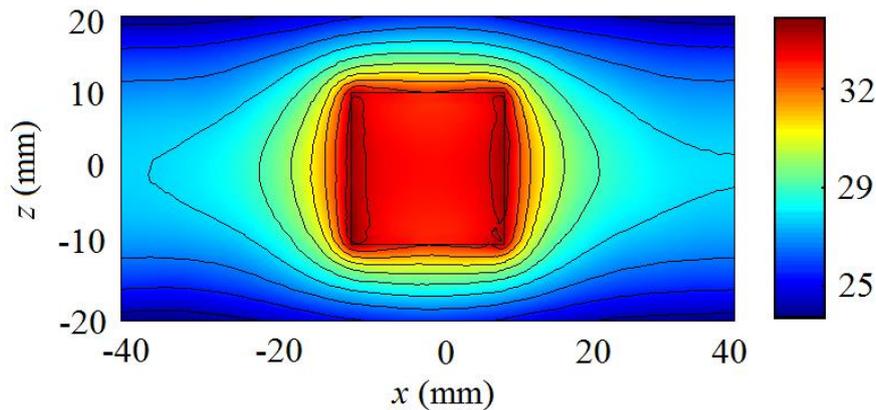


Figura 6.114 – Estimativa do Campo Temperatura (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 4

Na estimativa de estado nos casos em 3D, obtém-se o mesmo resultado que no caso em 2D, isto é, na medida em que o número de partículas foi aumentado as estimativas se tornaram mais precisas e suaves em todos os casos analisados, levando em conta que se tem grandes incertezas no modelo de evolução e nos dados medidos simulados, apesar de que com apenas 100 partículas os campos estimados já estavam em excelente concordância com os exatos.

6.2.3 - Estimativa Combinada de Variáveis de Estado e Parâmetros: Modelo 3D

O filtro proposto por LIU; WEST, (2001), descrito no capítulo 4, permite a estimativa combinada dos parâmetros não dinâmicos do modelo junto com as variáveis de estado. Os parâmetros do modelo são fixados dentro de função de densidade a priori de distribuição Gaussiana da mesma maneira como no caso em 2D.

Para a solução do problema de estimativa de estado, o modelo de evolução da distribuição de temperatura foi assumido contendo ruídos Gaussianos não correlacionados com média zero e desvio padrão 1°C . O modelo de evolução do campo elétrico, como descrito na equação (6.7) com desvio padrão de 10% da solução do problema elétrico. Finalmente, é considerada a estimativa do campo elétrico e o transiente do campo de temperatura em cada posição (x,y,z) da malha de elementos finitos.

Para analisar os resultados de estimativa combinada de variáveis de estado e parâmetros, usamos o mesmo caso com frequência $f = 1$ MHz do filtro SIR e ASIR, com qual se obtém bons resultados para o tratamento por hipertermia. Para estimar as variáveis e parâmetros, foram utilizadas 100 e 250 partículas. em foram feitas 10 repetições, a fim de se calcular o erro RMS definido na equação (6.1).

A Tabela 6.23, mostra os resultados da média do erro RMS e tempo computacional gerado pelo filtro de partícula para estimativa combinada de variáveis de estado. Nota-se que o filtro proposto por Liu; West, (2001) tem o mesmo comportamento que nos filtros SIR e ASIR, enquanto o número de partículas aumenta o RMS é menor e o tempo computacional é muito maior. Comparando estes resultados com os obtidos nos filtros SIR e ASIR, nota-se que o RMS é maior com o mesmo número de partículas, isto é devido aos parâmetros para o modelo não são determinísticos, e são estimados simultaneamente com as variáveis de estado.

Tabela 6.23 – Resultados RMS filtro Liu; West, (2001) (Estimativa de Estado e Parâmetros em 3D)

Caso	Número de Partículas	RMS	Desvio	Tempo Computacional (h) ¹
5	100	0,3884	0,2387	38,32
6	250	0,3012	0,2095	97,15

¹Intel(R) Xeon E56445@2,40GHz dual processor com 32GB de memoria RAM

As Figuras 6.115-6.124 apresentam a solução do problema de estimativa de estado e parâmetros com 1°C de desvio padrão nas medidas e 1°C de desvio padrão no modelo.

As Figuras 6.115-6.119 apresentam a solução do problema de estimativa de estado de estado e parâmetros com 100 partículas. A Figura 6.115 mostra o transiente de temperatura na posição $\{x = 0, y = 0, z = 0\}$. Nota-se que a temperatura estimada é mais próxima às medidas exatas que às medidas simuladas. A Figura 6.116 mostra o transiente de temperatura estimada na posição $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0, z = 0\}$, obtendo boa concordância com a temperatura exata, embora nesta posição não existam medidas disponíveis. Este comportamento é similar ao obtido nas estimativas com os filtros SIR e ASIR. A Figura 6.117 apresenta o campo de temperatura estimada no tempo $t = 900s$, onde a temperatura máxima estimada foi 44,50°C que está em boa concordância com a temperatura exata de 44,25°C. A Figura 6.118 mostra o resultado da estimativa do campo de temperatura no contorno do domínio, que está em boa concordância com o exato.

A Figura 6.119 apresenta a evolução das estimativas dos parâmetros e o intervalo de 99% de confiança e as Tabelas 6.24-6.26 apresentam o resultado da estimativa dos parâmetros do tempo final. Nota-se que as estimativas têm boa concordância com os parâmetros exatos além de encaixar bem no intervalo de confiança das estimativas.

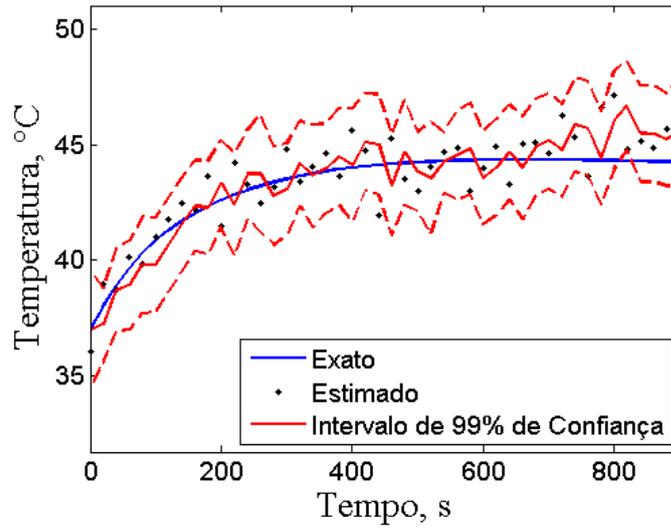


Figura 6.115 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x=0, y=0, z=0\}$, Caso 5

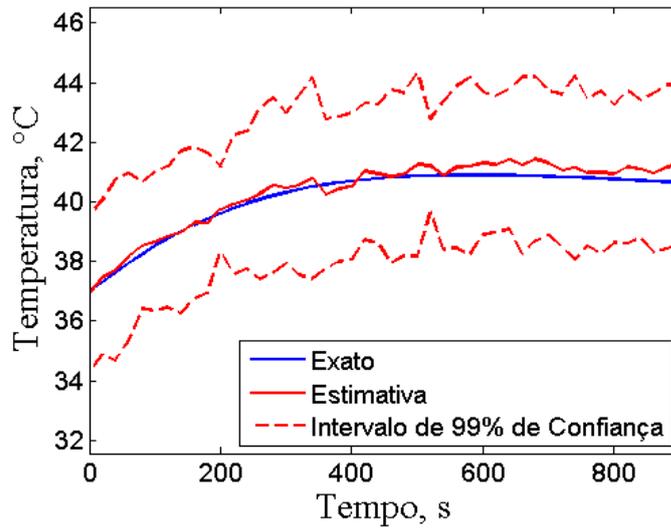


Figura 6.116 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x=10 \text{ mm}, y=0, z=0\}$, Caso 5

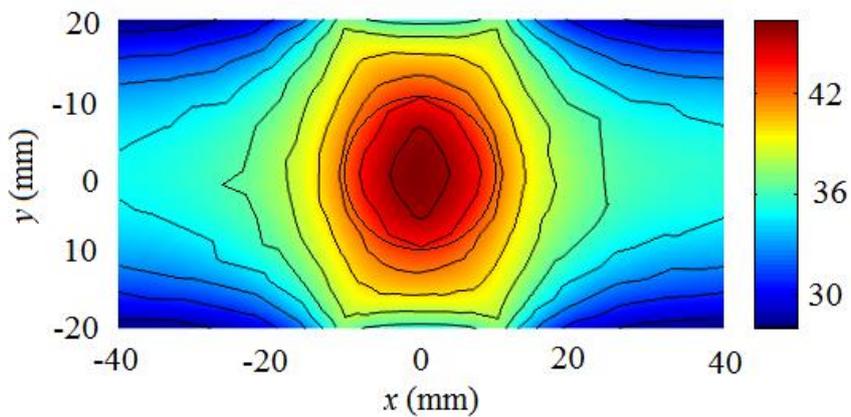


Figura 6.117 – Estimativa do Campo Temperatura para (3D). $\{\text{secção } z=0\}$, Caso 5

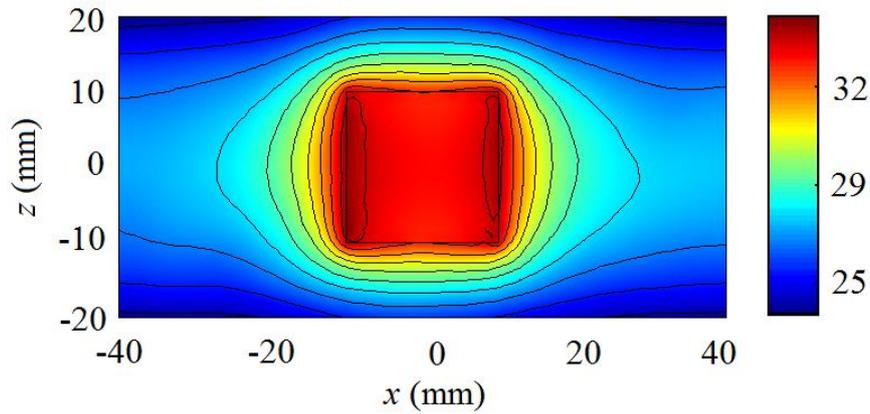


Figura 6.118 – Estimativa do Campo Temperatura para (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 5

Tabela 6.24 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue. Caso 5

k_t [W/(m.K)]	ρ_t [kg/m ³]	ρ_b [kg/m ³]	C_t [J/(kg.K)]	C_b [J/(kg.K)]	ω_t [1/s]	Q_{m1} [W/m ³]	σ_t [S/m]
0,5	1000	1000	4200	4200	0,0005	4200	0,50268
0,489	1020,4	932,77	4086,3	4232,8	0,000515	3940,6	0,47160
Diferença (%)							
2,2	2,04	6,72	2,7	0,78	3,0	6,17	6,18

Tabela 6.25 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor. Caso 5

k_2 [W/(m.K)]	ρ_2 [kg/m ³]	C_2 [J/(kg.K)]	ω_2 [1/s]	Q_{m2} [W/m ³]	R_2 [mm]	σ_2 [S/m]
0,75	1000	4200	0,002	42000	10	0,60322
0,777	1026,1	4021,4	0,0018	44044,3	10,7	0,53143
Diferença (%)						
3,6	2,61	4,25	10,0	4,86	7,0	11,9

Tabela 6.26 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção. Caso 5

n	r [m]	χ''	h_f [W/(kg.m ²)]
1×10^{14}	1×10^{-8}	18	45
$1,09693644919689 \times 10^{14}$	$1,0108149346 \times 10^{-8}$	13,33	50,04
Diferença (%)			
9,69	1,08	25,94	11,2

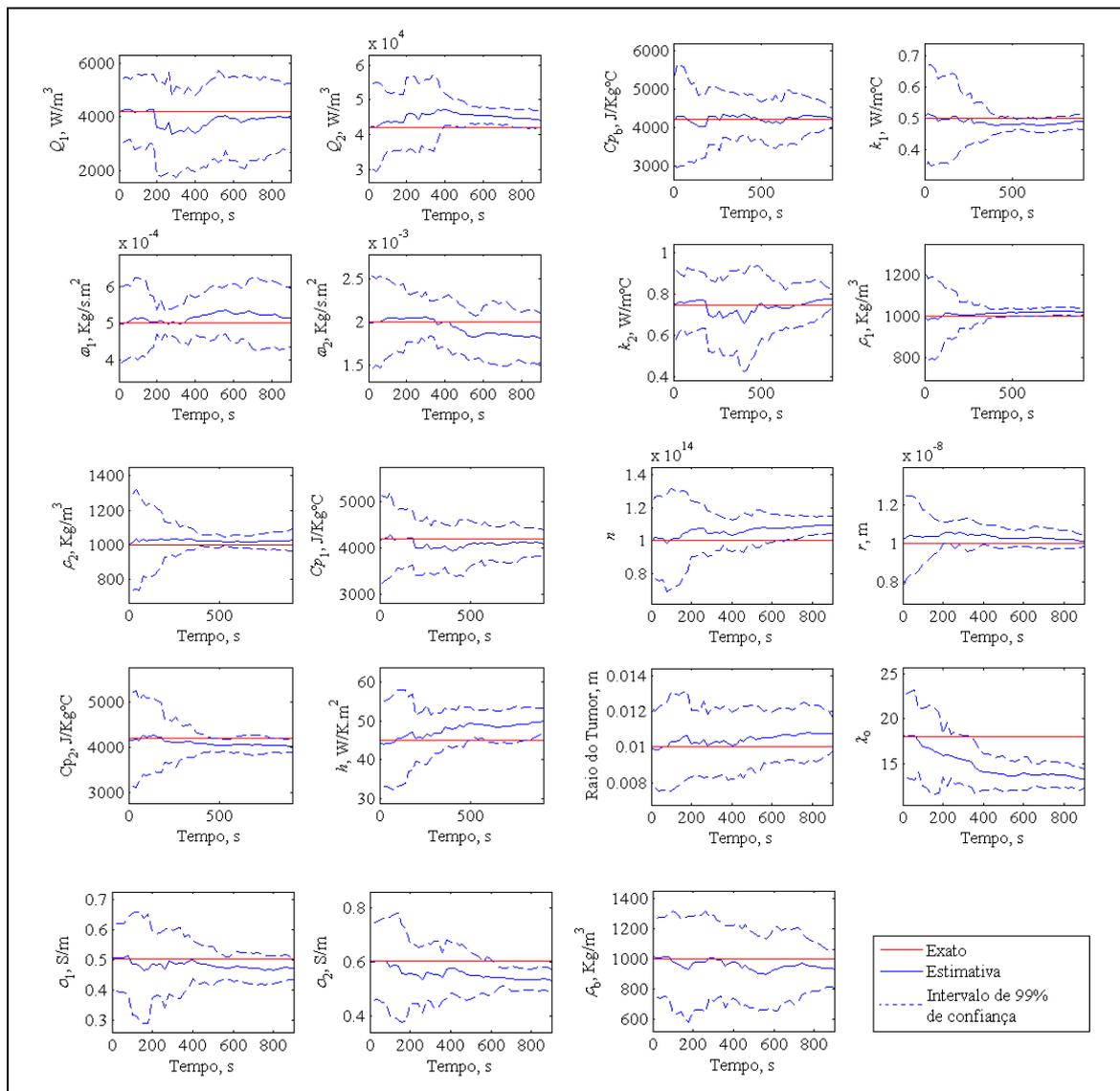


Figura 6.119 – Estimativa de Parâmetros. Caso 5

As Figuras 6.120-6.124 apresentam a solução do problema de estimativa de estado e parâmetros com 250 partículas. A Figura 6.120 mostra o transiente de temperatura na posição onde se têm medidas. Nota-se, tal como no caso 5, a temperatura estimada é muito mais próxima ao modelo que às medidas simuladas. A Figura 6.121 mostra o transiente de temperatura estimada na posição onde não se têm medidas, obtendo boa concordância com a temperatura exata. A Figura 6.122 apresenta o campo de temperatura estimada no tempo final, onde a temperatura máxima estimada foi 44,55°C que está em boa concordância com a temperatura exata de 44,25°C. A Figura 6.123 mostra o resultado da estimativa do campo de temperatura no contorno do domínio, que está em boa concordância com o exato. Estes resultados são melhores que no caso 5 já que a estimativa é feita com um número maior de partículas no filtro.

A Figura 6.124 apresenta a evolução das estimativas dos parâmetros e o intervalo de 99% de confiança e as Tabelas 6.27-6.28 apresentam o resultado da estimativa dos parâmetros do tempo final. Nota-se que as estimativas têm boa concordância com os parâmetros do tempo final. Nota-se que as estimativas têm boa concordância com os parâmetros exatos além de encaixar bem no intervalo de confiança das estimativas.

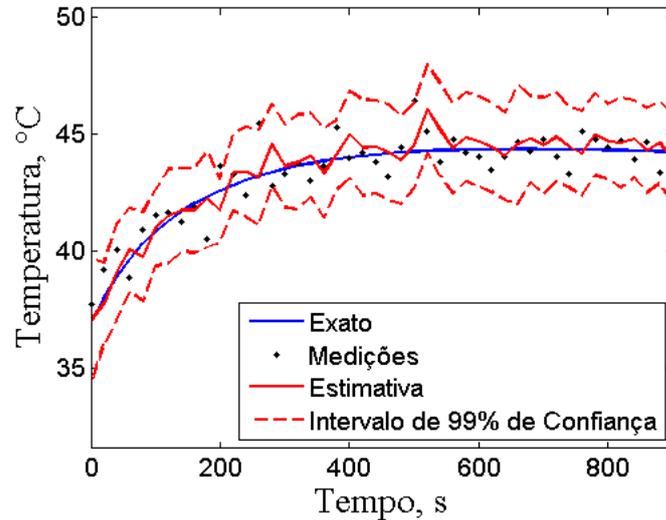


Figura 6.120 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 0, y=0, z=0\}$, Caso 6

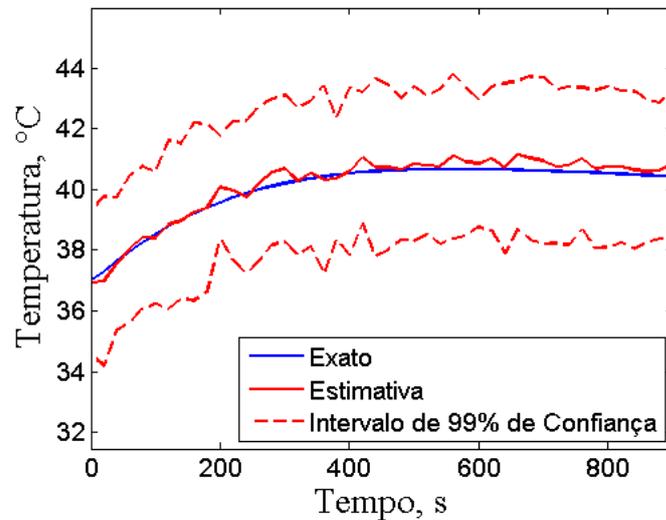


Figura 6.121 – Estimativa do Transiente de Temperatura (3D). $\{x = 10 \text{ mm}, y = 0, z = 0\}$, Caso 6

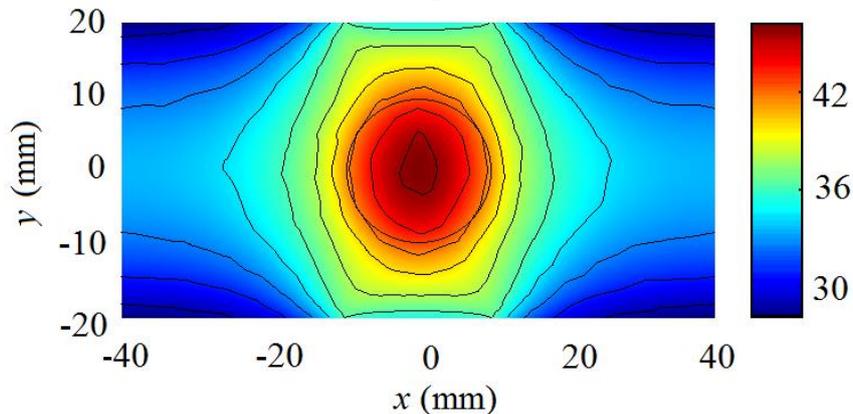


Figura 6.122 – Estimativa do Campo Temperatura para (3D). $\{\text{secção } z = 0\}$, Caso 6

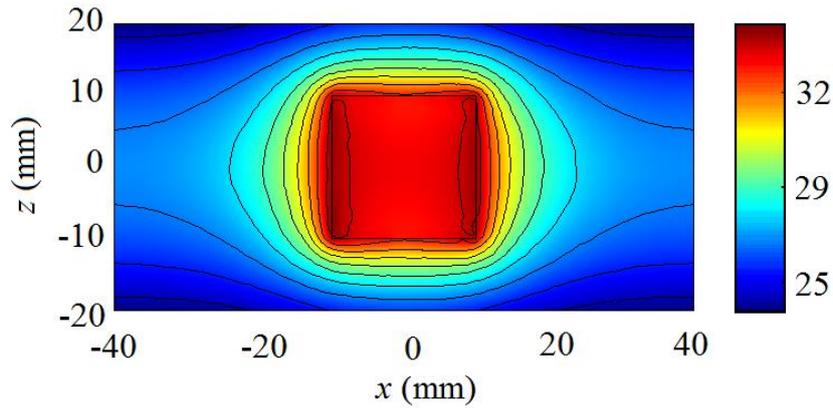


Figura 6.123 – Estimativa do Campo Temperatura para (3D). {secção $y = 20$ mm}, Caso 6

Tabela 6.27 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tecido e do Sangue. Caso 6

k_l [W/(m.K)]	ρ_l [kg/m ³]	ρ_b [kg/m ³]	C_l [J/(kg.K)]	C_b [J/(kg.K)]	ω_l [1/s]	Q_{ml} [W/m ³]	σ_l [S/m]
0,5	1000	1000	4200	4200	0,0005	4200	0,50268
0,525	988,11	978,68	4115,2	4425,6	0,00049	4373,2	0,48668
Diferença (%)							
5,0	1,18	2,13	2,09	5,37	2,0	4,12	3,18

Tabela 6.28 – Parâmetros Exatos e Estimados do Tumor. Caso 6

k_2 [W/(m.K)]	ρ_2 [kg/m ³]	C_2 [J/(kg.K)]	ω_2 [1/s]	Q_{m2} [W/m ³]	R_2 [mm]	σ_2 [S/m]
0,75	1000	4200	0,002	42000	10	0,60322
0,757	992,3	3851,2	0,0018	43069,6	10,1	0,69094
Diferença (%)						
0,93	0,77	8,3	10,0	2,54	1,0	14,54

Tabela 6.29 – Parâmetros Exatos e Estimados das NPs e Coeficiente de Convecção. Caso 6

n	r [m]	χ''	h_f [W/(kg.m ²)]
1×10^{14}	1×10^{-8}	18	45
$1,0383076018358 \times 10^{14}$	$1,027116535 \times 10^{-8}$	18,23	44,17
Diferença (%)			
3,83	2,71	1,27	1,84

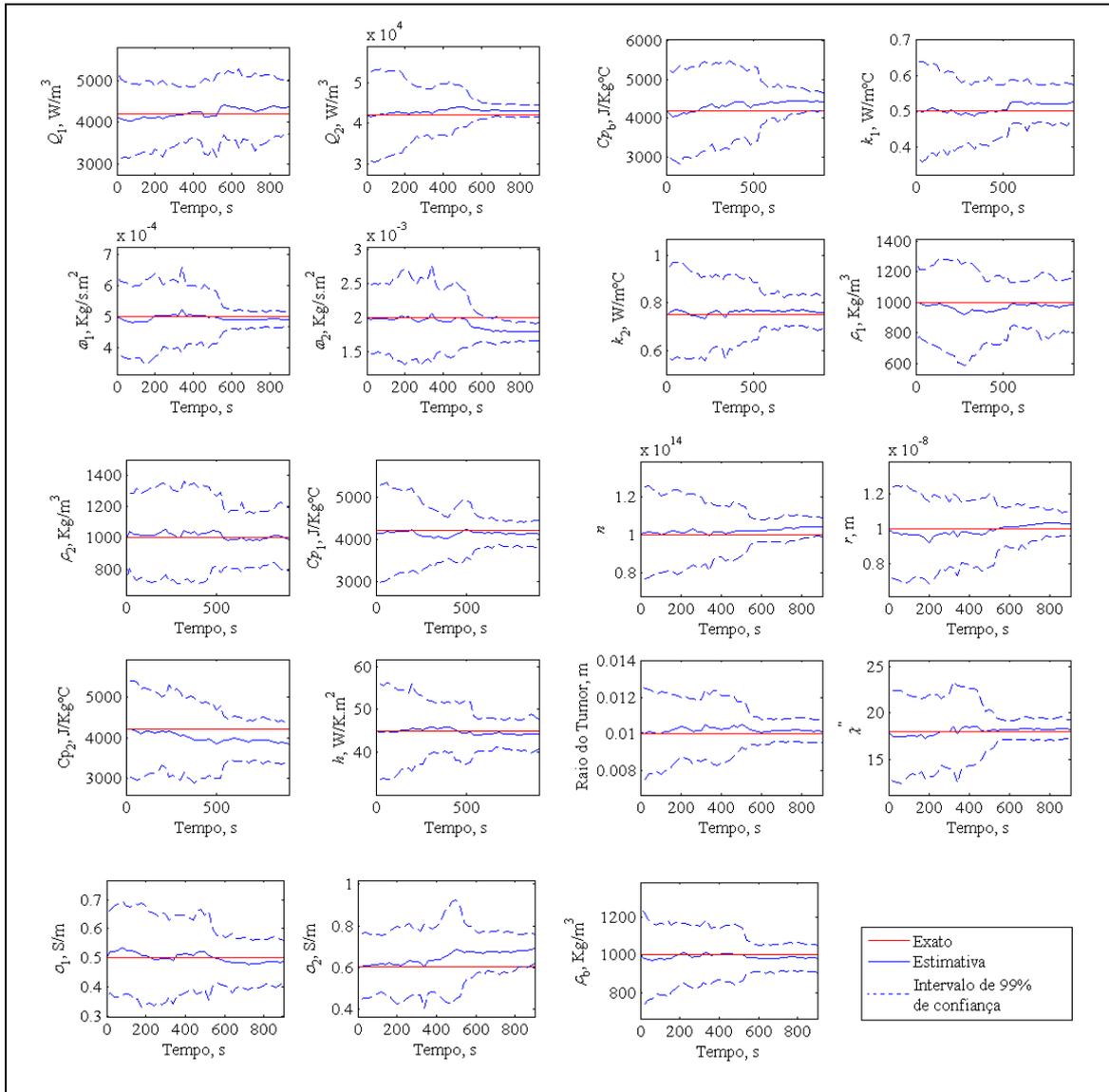


Figura 6.124 – Estimativa de Parâmetros. Caso 6

No mesmo modo que com os filtros SIR e ASIR, nota-se que na medida em que foi aumentado o número de partículas, a solução torna-se mais precisa e suave, apesar de que com apenas 100 partículas os campos estimados e os parâmetros já estavam em boa concordância com os exatos, esse comportamento é igual que no caso em 2D.

CAPÍTULO 7 - CONCLUSÕES

No presente trabalho se apresentou a implementação de filtros de partículas para a estimativa de variáveis de estado e parâmetros no problema de biotransferência de calor acoplado com o problema eletromagnético. Este modelo constitui a terapia por hipertermia com RF, usando nanopartículas carregadas em tumores, para o tratamento do câncer. Este é um trabalho interdisciplinar de pesquisa, que congrega as áreas de bioengenharia, engenharia elétrica, mecânica e estatística, em particular, expandindo a estimativa de variáveis de estado e parâmetros, em outros campos da ciência, tecnologia, engenharia e medicina.

Neste capítulo, é apresentada a discussão final dos resultados durante a pesquisa, avaliando principalmente os objetivos, enfatizando o seu cumprimento, a sua relevância e o futuro que esta pesquisa toma na ciência e tecnologia. Na seção 7.1 uma discussão de acordo com os objetivos da pesquisa, na seção 7.2 se apresentam as publicações desenvolvidas durante a pesquisa e, finalmente, na seção 7.3 são apresentados trabalhos futuros que podem ser feitos a partir deste.

7.1 - Discussões

A hipertermia com RF com o uso de nanopartículas pode ser aplicada ao tratamento de câncer de forma mais eficaz e com menor desconforto para o paciente. Este tratamento considera que, com nanopartículas carregadas no tecido tumoral e a indução de ondas eletromagnéticas, consegue-se aumentar a temperatura do tecido tumoral em maior taxa do que o tecido normal, ocasionando desta maneira danos unicamente no tumor.

A formulação matemático para hipertermia com RF é constituído pela equação de biotransferência de calor acoplada com o modelo eletromagnético, este modelo foi implementado com o programa *Comsol Multiphysics®* 5.0 o qual foi verificado com casos da literatura em 2D (MAJCHRZAK; DROZDEK; et al., 2008, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008; MAJCHRZAK; PARUCH, 2009b, 2011b) e em 3D (LV et al., 2005).

Os resultados obtidos demonstram, para o caso em 2D sem nanopartículas, as soluções têm uma boa concordância em relação aos resultados obtidos por

(MAJCHRZAK; DROZDEK; et al., 2008, MAJCHRZAK; DZIATKIEWICZ; et al., 2008). Porém, para os diferentes casos há cenários distintos, saber:

- (i) Para os casos onde a faixa de temperatura está entre 42°C e 48°C, tem-se uma faixa recomendável para tratamento por hipertermia, com diferença de 0,7°C, aproximadamente entre as soluções.
- (ii) Para os casos onde a temperatura é menor que 42°C as diferenças entre as soluções também são pequenas, menores que 0,5°C.
- (iii) Para os casos onde a temperatura é maior que 50°C, são encontradas diferenças até 4°C ao se obter uma temperatura máxima de 88°C. Porém, considerando estes níveis de temperatura não é possível realizar sua aplicação em tratamentos médicos.

Para o caso em 2D com nanopartículas, encontramos diferenças pequenas que estão na ordem dos 0,3°C com respeito ao trabalho de Majchrzak; Paruch, (2011b).

Para o caso-teste em 3D, as soluções obtidas têm uma boa concordância com os resultados obtidos por Lv et al., (2005). Assim, como para o caso-teste em 2D, para diferentes cenários obtêm-se respostas distintas.

- (i) Para caso sem nanopartículas a diferença entre as soluções é de 0,1°C aproximadamente.
- (ii) Para os casos onde a faixa de temperatura é de 42°C até 47°C, recomendável para tratamento por hipertermia, as diferenças entre as soluções são de 0,3°C, aproximadamente.
- (iii) Para os casos onde a temperatura é menor que 42°C as diferenças são menores, chegando a 0,1°C.
- (iv) Para os casos onde a temperatura máxima é maior que 50°C, encontramos diferenças de até 0,5°C. Em casos onde a temperatura máxima é maior que 90°C, obtêm-se uma diferença de até 10°C entre as soluções, isto é 10% de diferença aproximadamente. Porém, assim como no caso-teste em 2D, estes níveis de temperatura não têm aplicação em tratamentos médicos.

É importante concluir o efeito do carregamento das nanopartículas sobre os tecidos tumorais, para tratamento médico. Observa-se claramente, nos estudos citados que, para os casos quando não se usa nanopartículas, o calor gerado pela indução de RF ocorre não somente no tumor, mas também no tecido normal, situação que não é recomendável por afetar tanto o tumor quanto o tecido normal. Para os casos no quais foram incluídas nanopartículas no tumor, constata-se que a temperatura máxima ocorre

no tumor, ressaltando então o controle que têm as nanopartículas sobre o volume ocupado, afetando desta forma o tumor unicamente.

A partir destes modelos verificados, foi proposto um domínio em 2D e 3D, para realizar a estimativa de estado que ajude a obter quantitativamente as variáveis de estado e parâmetros do modelo, para assim contar com uma ferramenta computacional para determinar o êxito do tratamento por hipertermia e estabelecer protocolos apropriados da terapia.

A inferência Bayesiana tem demonstrado resolver problemas de engenharia e ciência nos quais variáveis de estado e parâmetros são difíceis de quantificar ou simplesmente não é possível observar alguma característica do problema. Os filtros de partículas têm obtido excelentes resultados em estimativas de variáveis de estado, o que possibilita o uso deste tipo de abordagem para a solução do problema, onde instrumentos e sistemas computacionais são limitados.

Os filtros de partículas implementados aqui foram os algoritmos SIR, ASIR, e de Liu; West, (2001) (que permite estimar variáveis de estado e parâmetros simultaneamente). Todos os algoritmos foram implementados no programa *Matlab Works*® 2013a o qual conta com uma interface de *Comsol Multiphysics*® 5.0 chamada *LiveLink de Matlab*® para interação entre ambos programas. Os resultados obtidos de maneira geral são bastante satisfatórios, já que encontramos as estimativas de estado e de parâmetros bem próximos dos valores exatos da solução. Porém, para os diferentes casos há cenários distintos a saber:

- (i) Para todos os casos os resultados claramente mostraram que as temperaturas estimadas apresentaram valores mais precisos quando comparados com aqueles medidos.
- (ii) Para todos os casos as estimativas de estado tem boa e excelente concordância com as variáveis exatas, inclusive em pontos onde não se têm medidas.
- (iii) Para todos os casos, as temperaturas exatas se encaixam bem no intervalo de confiança das estimativas.
- (iv) As estimativas de estado com o filtro ASIR mostraram menor erro RMS quando comparando com o filtro SIR. Isto é devido a que o filtro SIR tem uma fase de reamostragem das amostras, fazendo que as amostras tenham um empobrecimento. O filtro ASIR soluciona este problema fazendo, além do reamostragem, uma amostragem auxiliar, obtendo desta forma menor erro RMS.

- (v) As estimativas de estado com o filtro ASIR mostraram menor erro RMS quando comparando ao filtro proposto por Liu; West, (2001). Este filtro, mesmo sendo baseada no filtro ASIR, tem incertezas nos parâmetros, fazendo com que a solução tenha maior RMS se comparando com o filtro ASIR.
- (vi) Os resultados obtidos revelam que estimativas muito precisas podem ser obtidas em todos os casos analisados, apesar de envolverem grandes incertezas no modelo de evolução e nos dados medidos simulados.
- (vii) Para todos os casos, à medida que o número de partículas aumenta, os resultados se tornam mais precisos e mais suaves. Entretanto, mesmo com apenas 100 partículas os campos estimados já têm excelente concordância com os exatos.
- (viii) O filtro SIR tem o melhor desempenho com respeito ao custo computacional, devido ao fato que só tem uma fase de procura da solução do problema (reamostragem). O contrario acontece com o filtro ASIR e o filtro de Liu; West, (2001) que tem duas fases (reamostragem e nova amostragem), fazendo que seu custo computacional seja quase o dobro.
- (ix) Nas estimativas de parâmetros no filtro proposto por Liu; West, (2001) obtém-se resultados com boa concordância, além de estimar adequadamente as variáveis de estado do modelo de maneira simultânea.

Finalmente, pode-se afirmar, que o desenvolvimento feito neste estudo para casos em 2D e 3D é apropriado para o estudo de hipertermia com RF e uso de nanopartículas, ressaltando que os modelos têm sido verificados, com ótimos resultados na faixa de 42°C-48°C. Além disso, foi proposta a implementação de estimativa de variáveis de estado e parâmetros com ótimos resultados, os quais podem ser implementados a fim de estabelecer melhor desempenho e protocolos que ajudem no êxito da promissora terapia por hipertermia com RF e usando nanopartícula magnéticas.

7.2 - Publicações

7.2.1 - Publicações em Revistas

- (i) Varón, L. A. B.; Orlande, H. R. B.; Elicabe, G. “Estimation of State Variables in the Hyperthermia Therapy of Cancer with Heating Imposed by Radiofrequency Electromagnetic Waves.” *International Journal of Thermal Sciences*. Accept.

- (ii) Varón, L. A. B.; Orlande, H. R. B.; Elicabe, G. “Comparison of Particle Filter Algorithm for the Hyperthermia Treatment of Cancer with RF Heating.” *Inverse Problems In Science And Engineering*. In Preparation.
- (iii) Varón, L. A. B.; Orlande, H. R. B.; Elicabe, G. “Solution of three dimensional State Estimation Problem in Hyperthermia Induced by RF and Nanoparticles.” *International Journal Heat Mass transfer*. In Preparation.

7.2.2 - Publicações em Anais de Congressos

- (i) Bermeo, L. A.; Orlande, H. R. B.; Elicabe, G. “State Estimate Problem with the Auxiliary Sampling Importance Resampling Particle Filter for Radiofrequency Hyperthermia Therapy of Cancer.” *The First Thermal and Fluids Engineering Summer Conference*. 2015. New York, USA. Accept.
- (ii) Bermeo, L. A.; Orlande, H. R. B.; Elicabe, G. E. “Estudo Teórico de Hipertermia Induzida por Radiofrequência em Tecidos Carregados com Nanopartículas.” VIII Congresso Nacional de Engenharia Mecânica, CONEM2014. 2014. Uberlândia, MG, Brasil.
- (iii) Bermeo, L. A.; Orlande, H. R. B.; Elicabe, G. “State Estimation Problem with Particle Filter for the Radiofrequency Hyperthermia Therapy Combined with Nanoparticles.” 15th brazilian congress of thermal sciences and engineering ENCIT2014. 2014. Belém, PA, Brazil.

7.3 - Trabalhos Futuros

As seguintes são algumas sugestões de trabalhos futuros na continuação desta pesquisa:

7.3.1 - Estimativas de Variáveis de Estado e Parâmetros em Domínio com Geometria Complexa

Estimativa de variáveis de estado e parâmetros em um domínio de geometria complexa a fim de validar o modelo direto implementado em *Comsol Multiphysics*® e validação dos filtros de partículas implementados em *Matlab Works*®, SIR, ASIR e filtro de estimativa combinada de variáveis estado e parâmetros.

7.3.2 - Estimativas das Variáveis de Estado a partir de Medições Experimentais.

Validação de dados experimentais, obtidos a partir de indução de ondas de RF em Phantoms com geometria simples e de materiais com propriedades físicas próximos dos tecidos humanos, e contendo nanopartículas.

7.3.3 - Redução de Modelo e Uso de Modelo de Erro Aproximado.

Redução de formulação matemática a fim de diminuir o custo computacional e com a implementação de modelo de erro aproximado, fazer estimativas de variáveis de estado com filtro de partículas.

REFERÊNCIAS

- AGHAYAN, S. A.; SARDARI, D.; MAHDAVI, S. R. M.; ZAHMATKESH, M. H. “An Inverse Problem of Temperature Optimization in Hyperthermia by Controlling the Overall Heat Transfer Coefficient”. **Journal of Applied Mathematics**, v. 2013, pp. 1–9, 2013a.
- AGHAYAN, S. A.; SARDARI, D.; MAHDAVI, S. R. M.; ZAHMATKESH, M. H. “Estimation of overall heat transfer coefficient of cooling system in RF capacitive hyperthermia”. **Journal of Biomedical Science and Engineering**, v. 06, n. 05, pp. 509–517, 2013b.
- ALIFANOV, O. M. “Solution of an inverse problem of heat conduction by iterative methods”. **Journal of Engineering Physics**, v. 26, n. 4, pp. 471–476, 1974.
- ALIFANOV, O. M. “Inverse heat transfer problems.” New York, NY: Springer-Verlag, 1994.
- ANDERSSON, P. “Radio Frequency Thermal Treatment of Liver Tumours”, 2008. Phd, Thesis. Linkoping University, Suecia.
- ANDRA, W.; AMBLY, C. G.; HERGT, R.; HILGER, I.; KAISER, W. A. “Temperature distribution as function of time around a small spherical heat source of local magnetic hyperthermia”. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 194, pp. 197–203, 1999.
- ANDRIEU, C.; DE FREITAS, N.; DOUCET, A.; JORDAN, M. I. “An introduction to MCMC for machine learning”. **Machine Learning**, v. 50, pp. 5–43, 2003.
- ANTO, J.; THIAGARAJAN, R. C. “Coupled Electromagnetic and Heat Transfer Simulations for RF Applicator Design for Efficient Heating of Materials”. **Excerpt from the proceedings of the Comsol Conference, Bangalore**, 2012.
- ANTUNES, C. L.; ALMEIDA, T. R. O.; RAPOSEIRO, N. “Saline-enhanced RF ablation on a cholangiocarcinoma”. **The International Journal for Computation and Mathematics in Electrical and Electronic Engineering**, v. 31, n. 4, pp. 1055–1066, 2012.
- ARMITAGE, D. W.; LEVEEN, H. H.; PETHIG, R. “Radiofrequency-induced hyperthermia: computer simulation of specific absorption rate distributions using realistic anatomical models.” **Physics in medicine and biology**, v. 28, n. 1, pp. 31–42, 1983.

- ARULAMPALAM, M. S.; MASKELL, S.; GORDON, N.; CLAPP, T. “A tutorial on Particle Filters for On-line Non- Linear/Non-Gaussian Bayesian Tracking”. **IEEE**, 2001.
- ARULAMPALAM, M. S.; MASKELL, S.; GORDON, N.; CLAPP, T. “A tutorial on particle filters for online nonlinear/non-Gaussian Bayesian tracking”. **IEEE Transactions on Signal Processing**, v. 50, n. 2, pp. 174–188, 2002.
- BAI-KUN, W.; XIN, Z.; XIAO-MAN, C.; SHI-YIN, L. “inverse optimizing method of bio-temperature-field reconstruction in rf-capacitive hyperthermia”. **Chin. Phys. Lett**, v. 20, n. 12, pp. 2269–2272, 2003.
- BAMRUNGSAP, S.; ZHAO, Z.; CHEN, T.; et al. “Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system”. **Nanomedicine**, v. 7, n. 8, pp. 1253–1271, 2012.
- BARNES, F. S. “Model for Some Nonthermal Effects of Radio and Microwave Fields on Biological Membranes”. **IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques**, v. 25, n. 9, pp. 742–746, 1977.
- BASEL, M. T.; BALIVADA, S.; WANG, H.; et al. “Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model.” **International journal of nanomedicine**, v. 7, pp. 297–306, 2012.
- BATISTA, C. . “Solução de Equações de Balanço de Massa Populacional Usando a Técnica da Transformada de Laplace e Filtro de Partículas”, 2011. tese de Doutorado, PRODERNA, Belém.
- BAYAZITOGLU, Y. “Nanoshell Assisted Cancer Thermal Therapy: Numerical Simulations”. Proceedings of the ASME 2009 2nd Micro/Nanoscale Heat & Mass Transfer International Conference. **Anais...** . pp.1–8, 2009. Shanghai, China.
- BAYES, T. “An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances”. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, v. 53, pp. 370–418, 1763.
- BECK, J. V. “Calculation of surface heat flux from an internal temperature history”. **ASME paper**, v. 62, n. HT, pp. 46, 1962.
- BECK, J. V. “Sequential methods in parameter estimation”. , , n. 24, pp. 1–43, 1999. East Lansing, MI: Michigan State University.
- BECK, J. V.; BLACKWELL, B.; ST. CLAIR, C. R. “Inverse heat conduction: Ill-posed problems.” New York, NY: Wiley-Intersciencie, 1985.

- BERDOV, B. A.; MENTESHASHVILI, G. Z. “Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum.” **Int J Hyperthermia**, v. 6, n. 5, pp. 881–890, 1990.
- BERJANO, E. J. “Theoretical modeling for radiofrequency ablation: state-of-the-art and challenges for the future.” **Biomedical engineering online**, v. 5, pp. 24–39, 2006.
- BERMEO, L. A.; ORLANDE, H.; ELICABE, G. “Estudo Teórico de Hipertermia Induzida por Radiofrequência em Tecidos Carregados com Nanopartículas”. VIII Congresso Nacional de Engenharia Mecânica, CONEM2014. **Anais...** , 2014. Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.
- BERMEO, L. A.; ORLANDE, H. R. B.; ELICABE, G. “State Estimation Problem with Particle Filter for the Radiofrequency Hyperthermia Therapy Combined with Nanoparticles”. 15th Brazilian Congress of Thermal Sciences and Engineering. **Anais...** . pp.1–8, 2014. Belém, PA, Brazil.
- BERMEO, L. A.; ORLANDE, H.; VIANNA, F. L. V. “Estimation of the Convective Heat Transfer Coefficient in Pipelines with the Markov Chain Monte Carlo Method”. **10th World Congress on Computational Mechanics**, 2012.
- BERTRAND, N.; WU, J.; XU, X.; KAMALY, N.; FAROKHZAD, O. C. “Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology”. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 66, pp. 2–25, 2014. Elsevier B.V.
- VAN BLADEL, J. G. “Electromagnetic Fields.” New York, Ny: Jhon Wiley & Sons, 2007.
- BÖTTCHER, C. J. .; BORDEWIJK, P. “Theory of Electric Polarization. Vol. 2 Dielectrics in time-dependent fields.” New York, NY: Verlag Elsevier, 1952.
- BRIX, G.; SEEBASS, M.; HELLWIG, G.; GRIEBEL, J. “Estimation of heat transfer and temperature rise in partial-body regions during MR procedures: an analytical approach with respect to safety considerations.” **Magnetic resonance imaging**, v. 20, n. 1, pp. 65–76, 2002.
- CAMPOS, V. A. F. DE; SANTANA, D. D. S.; FURUKAWA, C. M.; MARUYAMA, N. “Filtros de partículas aplicados à estimação de trajetórias”. **XV Gramado**, 2004.
- CARDINAL, J.; KLUNE, J. R.; CHORY, E.; et al. “Noninvasive Radiofrequency Ablation of Cancer Targeted by Gold Nanoparticles”. **Surgery**, v. 144, n. 2, pp. 125–132, 2008.

- CHANG, I. A.; NGUYEN, U. D. “Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices.” **Biomedical engineering online**, v. 3, n. 1, pp. 27–47, 2004.
- CHEN, H. . “Theory of Electromagnetic Waves.” New York, NY: McGraw Hill, 1983.
- CHEN, T.; MORRIS, J.; MARTIN, E. “Particle filters for state and parameter estimation in batch processes”. **Journal of Process Control**, v. 15, n. 6, pp. 665–673, 2005.
- CHENG, D. K. “Fundamentals of Engineering Electromagnetics.” United State of America: Addison-Wesley Publishing Company, Inc, 1993.
- CHERUKURI, P.; GLAZER, E. S.; CURLEY, S. A. “Targeted hyperthermia using metal nanoparticles.” **Advanced drug delivery reviews**, v. 62, n. 3, pp. 339–45, 2010. Elsevier B.V.
- CHEUNG, A. Y.; NEYZARI, A. “Deep Local Hyperthermia for Cancer Therapy : External Electromagnetic and Ultrasound Techniques Deep Local Hyperthermia for Cancer Therapy : External Electromagnetic and Ultrasound Techniques1”. **Cancer Research**, v. 44, pp. 4736s–4744s, 1984.
- CHICHEŁ, A.; SKOWRONEK, J.; KUBASZEWSKA, M.; KANIKOWSKI, M. “Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications”. **Reports of Practical Oncology & Radiotherapy**, v. 12, n. 5, pp. 267–275, 2007.
- CHO, S. H.; KRISNAN, S. “Cancer Nanotechnology Principles and Applications in Radiation Oncology.” Boca Raton, FL: CRC Press. Taylor & Francis, 2013.
- CHOI, C. T. M.; KONRAD, A. “Finite element modeling of the RF heating process”. **IEEE Transactions on Magnetics**, v. 27, n. 5, pp. 4227–4230, 1991.
- CHOU, C. K.; REN, R. “Radio Frequency Hyperthermia in Cancer Therapy”. **The Biomedical Engineering HandBook**. 2^o ed, 2000.
- CHOU, C.-K. “Application of Electromagnetic Energy in Cancer Treatment”. **IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement**, v. 37, n. 4, pp. 547–551, 1988.
- CLEMENTI, L. A.; VEGA, J. R.; GUGLIOTTA, L. M.; ORLANDE, H. “A Bayesian Inversion Method For Estimating The Particle Size Distribution of Latexes from Multiangle Dynamic Light Scattering Measurement”. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 107, n. 1, pp. 165–173, 2011.
- COLAÇO, M.; ORLANDE, H.; DA SILVA, W. B.; DULIKRAVICH, G. “Aplication of bayesian filter to estimation unknow heat fluxes in a natural convection

- problem”. **ASME 2011 International Design Engineering Technical Conferences and Computers and Information in Engineering Conference**, 2011.
- COLOMBO, R.; DA POZZO, L. F.; SALONIA, A.; et al. “Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma.” **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 21, n. 23, pp. 4270–6, 2003.
- CORR, S. J.; RAOOF, M.; MACKEYEV, Y.; et al. “Citrate-capped gold nanoparticle electrophoretic heat production in response to a time-varying radiofrequency electric-field.” **The journal of physical chemistry. C, Nanomaterials and interfaces**, v. 116, n. 45, pp. 24380–24389, 2012.
- CORR, S. J.; RAOOF, M.; WILSON, L. J.; et al. “Nanoparticles for Noninvasive Radiofrequency-Induced Cancer Hyperthermia”. , v. 2, n. 22 m, 2012.
- CRHA, M.; HLAVSA, J.; PROCHÁZKA, V.; et al. “Radiofrequency ablation of pancreas and optimal cooling of peripancreatic tissue in an ex-vivo porcine model”. **Acta Veterinaria Brno**, v. 80, n. 4, pp. 407–413, 2011.
- CURLEY, S. A; CHERUKURI, P.; BRIGGS, K.; et al. “Noninvasive radiofrequency field-induced hyperthermic cytotoxicity in human cancer cells using cetuximab-targeted gold nanoparticles.” **Journal of experimental therapeutics & oncology**, v. 7, n. 4, pp. 313–26, 2008.
- CURLEY, S. A; IZZO, F.; ELLIS, L. M.; NICOLAS VAUTHEY, J.; VALLONE, P. “Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis.” **Annals of surgery**, v. 232, n. 3, pp. 381–91, 2000.
- CURTO, S. “Antenna Development for Radio Frequency Hyperthermia Applications”, 2010. PhD Thesis, Dublin Institute of Tecnology.
- DATTA, N. R.; BOSE, A. K.; KAPOOR, H. K.; GUPTA, S. “Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy”. **International Journal of Hyperthermia**, v. 6, n. 3, pp. 476–486, 1990.
- DEWHIRST, M.; PROSNITZ, L.; THRALL, D.; et al. “Hyperthermic treatment of malignant diseases: current status and a view toward the future”. **Seminars in Oncology**, v. 24, n. 6, pp. 616–625, 1998.

- DOLLINGER, M. “Everyone’s Guide to Cancer Therapy; Revised 5th Edition: How Cancer Is Diagnosed, Treated, and Managed Day to Day.” Kansas City, MO: Andrews McMeel Publishing. pp.: Andrews McMeel Publishing., 2008.
- DOMBROVSKY, L. A.; TIMCHENKO, V.; JACKSON, M. “Indirect Heating Strategy for Laser Induced Hyperthermia: An Advanced Thermal Model”. **Int. J. of Heat and Mass Transfer**, v. 55, pp. 4688–4700, 2012.
- DOMBROVSKY, L. A.; TIMCHENKO, V.; JACKSON, M.; YEOH, G. H. “A Combined Transient Thermal Model for Laser Hyperthermia of Tumors with Embedded Gold Nanoshells”. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 54, n. 25-26, pp. 5459–5469, 2011. Elsevier Ltd.
- DOUCET, A.; FREITAS, N.; GORDON, N. “Sequential Monte Carlo Methods In Practice.” New York, NY: Springer, 2001.
- EIBNER, S.; ALFREDO, R.; JAIME, O.; et al. “Near Infrared Light Heating of Soft Tissue Phantoms Containing Nanoparticles”. 14th Brazilian Congress of Thermal Sciences and Engineering. **Anais...** . pp.1–8, 2012. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
- EL-SAYED, I. H.; HUANG, X.; EL-SAYED, M. A. “Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles.” **Cancer letters**, v. 239, n. 1, pp. 129–35, 2006.
- ELSHARBINI, A. A M.; SABER, M.; AGGAG, M.; EL-SHAHAWY, A.; SHOKIER, H. A A. “Laser and radiofrequency-induced hyperthermia treatment via gold-coated magnetic nanocomposites.” **International journal of nanomedicine**, v. 6, pp. 2155–65, 2011.
- ESTUMANO, D. C. “estimativa de parametros e variaveis de estado do modelo de hodgkin-huxley”, 2012. Dissertação de Mestrado, Universidad Federal de Rio de Janeiro.
- FAROKHZAD, O.; LANGER, R. “Impact of nanotechnology on drug delivery”. **Acs Nano**, v. 3, n. 1, pp. 16–20, 2009.
- FRANCKENA, M.; STALPERS, L. J. A; KOPER, P. C. M.; et al. “Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial.” **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 70, n. 4, pp. 1176–82, 2008.

- GABRIEL, C. “Compilation of the Dielectric Properties of Body Tissue at RF and Microwave Frequencies”. **Occupational and Environmental Health Directorate, Radiofrequency Radiation Division**, pp. 1–21, 1996.
- GACH, H. M.; BALACHANDRASEKARAN, A.; NAIR, T. “RF hyperthermia using conductive nanoparticles”. **Proc. of SPIE**, v. 7548, pp. 41–52, 2010.
- GANNON, C. J.; CHERUKURI, P.; YAKOBSON, B. I.; et al. “Carbon nanotube-enhanced thermal destruction of cancer cells in a noninvasive radiofrequency field.” **Cancer**, v. 110, n. 12, pp. 2654–65, 2007.
- GANNON, C. J.; PATRA, C. R.; BHATTACHARYA, R.; MUKHERJEE, P.; CURLEY, S. A. “Intracellular gold nanoparticles enhance non-invasive radiofrequency thermal destruction of human gastrointestinal cancer cells.” **Journal of nanobiotechnology**, v. 6, pp. 2–10, 2008.
- GAS, P. “Temperature inside tumor as time function in RF hyperthermia”. **PRZEGLĄD ELEKTROTECHNICZNY (Electrical Review)**, v. 42, n. 12, pp. 42–45, 2010.
- GIANCOLI, D. C. “Physics for Scientists and Engineers. Vol 1.” New York, NY: Prentice Hall PTR, 1989.
- GIBBS, F. A. “Regional Hyperthermia: A Clinical Appraisal of Noninvasive Deep-Heating Methods Regional Hyperthermia: A Clinical Appraisal of Noninvasive Deep-Heating”. **Cancer Research**, v. 44, pp. 4765s–4770s, 1984.
- GIORDANO, J. L. “ondas electromagneticas”. , 2010.
- GLAZER, E. S. “Intracellular Hyperthermia Mediated by Nanoparticles in Radiofrequency Fields in the Treatment of Pancreatic Cancer”, 2012. PhD Thesis, The University of Arizona.
- GLAZER, E. S.; CURLEY, S. A. “Radiofrequency field-induced thermal cytotoxicity in cancer cells treated with fluorescent nanoparticles.” **Cancer**, v. 116, n. 13, pp. 3285–93, 2010.
- GLAZER, E. S.; MASSEY, K. L.; ZHU, C.; CURLEY, S. A. “Pancreatic carcinoma cells are susceptible to noninvasive radio frequency fields after treatment with targeted gold nanoparticles.” **Surgery**, v. 148, n. 2, pp. 319–24, 2010.
- GLAZER, E. S.; ZHU, C.; MASSEY, K. L.; et al. “Noninvasive radiofrequency field destruction of pancreatic adenocarcinoma xenografts treated with targeted gold nanoparticles.” **Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 16, n. 23, pp. 5712–21, 2010.

- GLOBOCAN. “Section of Cancer surveillance”. , 2012.
- GNANASEKAR, V.; THIAGARAJAN, R. C. “Electro Thermal Performance Prediction of Radio Frequency Ablation System for Efficient Cancer Treatment”. **Excerpt from the proceedings of the Comsol Conference, Bangalore**, pp. 2–5, 2012.
- GOJOVA, A.; GUO, B.; KOTA, R. S.; et al. ““Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition”. **Environ Health Perspect**, v. 115, n. 3, pp. 403–409, 2007.
- GORDON, N.; SALMOND, D.; SMITH, A. F. M. “Novel approach to nonlinear and non-Gaussian Bayesian state estimation”. **Proc. Inst. Elect. Eng.**, v. 140, pp. 107–113, 1993.
- GREISH, K. “Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect for Anticancer Nanomedicine Drug Targeting.” Springer Science+Business Media, 2010.
- GRIFFITHS, D. J. “Introduction to electrodynamics.” New York, NY: Prentice Hall, 1999.
- GU, Y.; VELOSO, M. “Learning Tactic-Based Motion Models of a Moving Object with Particle Filtering”. Proceedings of the 7th IEEE International Symposium on Computational Intelligence in Robotics and Automation, CIRA 2007. **Anais... .** pp.6, 2007. Jacksonville, Florida, USA.
- HADAMARD, J. “Lectures on Cauchy ptoblem in linear partial differential equations.” New York, NY: Dover Publications, 1953.
- HADJICOSTAS, P.; MALAKOUNIDES, N.; VARIANOS, C.; et al. “Radiofrequency ablation in pancreatic cancer”. **Journal List**, v. 8, n. 1, pp. 61–64, 2006.
- HALPERIN, E. C.; WAZER, D. E.; PEREZ, C. A.; BRADY, L. W. “Perez and Brady’s Principles and Practice of Radiation Oncology.” 6^o ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- HAMILTON, F. C.; COLAÇO, M. J.; CARVALHO, R. N.; LEIROZ, A. J. K. “Heat transfer coefficient estimation of an internal combustion engine using particle filters”. **Inverse Problems in Science and Engineering**, v. 22, n. 3, pp. 483–506, 2014.
- HAMMERSLEY, J. M. E HANSCOMB, D. C. “Monte Carlo Methods.” London: Chapman & Hall, 1964.

- HANSON, G. W.; PATCH, S. K. “Optimum electromagnetic heating of nanoparticle thermal contrast agents at rf frequencies”. **Journal of Applied Physics**, v. 106, n. 5, pp. 054309, 2009.
- HARRINGTON, R. F. “Time Harmonic Electromagnetic Fields.” New York, NY: McGraw Hill, 1961.
- HASGALL, P. A.; NEUFELD, E.; GOSSELIN, C.; KLINGENB, M. A.; KUSTER, N. “IT’IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues”. **Available: www.itis.ethz.ch/database**, 2012.
- HAZANEE, A.; LESNIC, D. “Determination of a time-dependent coefficient in the bioheat equation”. **International Journal of Mechanical Sciences**, v. 88, pp. 259–266, 2014.
- HERGT, R.; DUTZ, S.; MÜLLER, R.; ZEISBERGER, M. “Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy”. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 18, n. 38, pp. S2919–S2934, 2006.
- HERGT, R.; HIERGEIST, R.; HILGER, I.; et al. “Maghemite nanoparticles with very high AC-losses for application in RF-magnetic hyperthermia”. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 270, n. 3, pp. 345–357, 2004.
- HONE, J. “Carbon Nanotubes: Thermal Properties”. **Columbia University, New York, New York, U.S.A.**, pp. 603–611, 2004.
- HORSMAN, M. R.; OVERGAARD, J. “Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy.” **Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))**, v. 19, n. 6, pp. 418–26, 2007.
- HUANG, C.-H.; CHU-YA HUANG. “An inverse problem in estimating simultaneously the effective thermal conductivity and volumetric heat capacity of biological tissue”. **Applied Mathematical Modelling**, v. 31, n. 9, pp. 1785–1797, 2007.
- HUANG, X.; EL-SAYED, I. H.; QIAN, W.; EL-SAYED, M. A. “Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods.” **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 6, pp. 2115–20, 2006.
- HURAY, P. G. “Plane Electromagnetic Waves.” New York, NY: John Wiley & Sons, Inc, 2009.
- INCA. “Estimativa 2014 incidência do Câncer no Brasil”. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância.**, 2014. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

- JAIN, MUDIT K.; WOFL, P. D. “A Three-Dimensional Finite Element Model of Radiofrequency Ablation with Blood Flow and its Experimental Validation”. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 28, pp. 1075–1084, 2000.
- JAIN, S.; HIRST, D. G.; O’SULLIVAN, J. M. “Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy.” **The British journal of radiology**, v. 85, pp. 101–13, 2012.
- JAMIL, M.; NG, E. Y. K. “Statistical modeling of electrode based thermal therapy with Taguchi based multiple regression”. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 71, pp. 283–291, 2013a.
- JAMIL, M.; NG, E. Y. K. “To optimize the efficacy of bioheat transfer in capacitive hyperthermia: A physical perspective”. **Journal of Thermal Biology**, v. 38, n. 5, pp. 272–279, 2013b.
- JAMIL, M.; NG, E. Y. K. “Ranking of parameters in bioheat transfer using Taguchi analysis”. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 63, pp. 15–21, 2013c.
- JANSSEN, H. H. J. M.; TER MATEN, E. J. W.; VAN HOUWELINGEN, D. “Simulation of coupled electromagnetic and heat dissipation problems”. **IEEE Transactions on Magnetics**, v. 30, n. 5, pp. 3331–3334, 1994.
- JENG, H. A.; SWANSON, J. “Toxicity of metal oxide nanoparticles in mammalian cells”. **J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.**, v. 41, n. 12, pp. 2699–2711, 2006.
- JIANG, G.; QU, T.; SHANG, Z.; ZHANG, X. “A circuit simulating method for heat transfer mechanism in human body.” **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.**, v. 7, pp. 5274–6, 2004.
- JIANG, X.; ZHANG, L. “Design of Temperature Measurement and Control of Heating Field in the Radio-Frequency Glioma Hyperthermia System”. **2007 Second International Conference on Bio-Inspired Computing: Theories and Applications**, pp. 142–145, 2007.
- JIANG, Y.; MULIER, S.; CHONG, W.; et al. “Formulation of 3D finite elements for hepatic radiofrequency ablation”. **Int. J. Modelling, Identification and Control**, v. 9, n. 3, pp. 225–236, 2010.
- JONES, E. L.; OLESON, J. R.; PROSNITZ, L. R.; et al. “Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors.” **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 23, n. 13, pp. 3079–85, 2005.

- JULIER, S.; UHLMANN, J. “A New Extension of the Kalman Filter to Nonlinear Systems”. **Int Symp AerospaceDefense Sensing Simul and Controls**, v. 3, pp. 26, 1997.
- KAIPIO, J. P.; SOMERSALO, E. “Computational and Statistical Methods for Inverse Problems.” Berlin, Heidelberg: Springer, 2004.
- KALMAN, R. E. “A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems”. , v. 82, n. Series D, pp. 35–45, 1960.
- KAM, N. W. S.; O’CONNELL, M.; WISDOM, J. A.; DAI, H. “Carbon Nanotubes as Multifunctional Biological Transporters and Near Infrared Agents For Selective Cancer Cell Destruction Nadine”. **Physical Sciences: Chemistry**, pp. 1–23, 2005.
- KATO, H.; ISHIDA, T. “Present and future status of noninvasive selective deep heating using RF in hyperthermia”. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 31, n. 1, pp. S2, 1993.
- KATO, H.; NAKAJIMA, T.; ISHIDA, T. “Deep-heating characteristics of an RF capacitive heating device.” **Int J Hyperthermia**, v. 1, n. 1, pp. 15–28, 1985.
- KETHARNATH, D.; PANDE, R.; XIE, L.; et al. “A method to measure specific absorption rate of nanoparticles in colloidal suspension using different configurations of radio-frequency fields”. **Applied Physics Letters**, v. 101, n. 8, pp. 1–5, 2012.
- KIM, J. S.; YOON, T. J.; YU, K. N.; et al. “Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice”. **Toxicol Sciencis**, v. 89, n. 1, 2006.
- KOJIMA, F.; KNOPP, J. “Inverse problem for Electromagnetic Propagation in a Dielectric Medium Using Markov Chain Monte Carlo Method”. **International journal of Innovative Computing, information and Control**, v. 8, n. 3, pp. 2339–2346, 2012.
- KRUSE, D. E.; STEPHENS, D. N.; LINDFORS, H. A; et al. “A radio-frequency coupling network for heating of citrate-coated gold nanoparticles for cancer therapy: design and analysis.” **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 58, n. 7, pp. 2002–12, 2011.
- KURGAN, E.; GAS, P. “Estimation of Temperature Distribution Inside Tissues in External RF Hyperthermia”. **Przegląd Elektrotechniczny**, v. 86, n. 01, pp. 100–102, 2010.
- KURGAN, E.; GAS, P. “Treatment of Tumors Located in the Human Thigh using RF Hyperthermia”. **Przegląd Elektrotechniczny**, v. 87, n. 12, pp. 103–106, 2011.

- KURGAN, E.; GAS, P. “Simulation of the electromagnetic field and temperature distribution in human tissue in RF hyperthermia”. **Przegląd Elektrotechniczny**, v. 1, n. 1, pp. 171–174, 2015.
- KURODA, S.; UCHIDA, N.; SUGIMURA, K.; KATO, H. “Thermal distribution of radio-frequency inductive hyperthermia using an inductive aperture-type applicator: evaluation of the effect of tumour size and depth.” **Medical & biological engineering & computing**, v. 37, n. 3, pp. 285–90, 1999.
- LAMIEN, B. “Uso de inferencia bayesiana para estimativa de propriedades termofísicas com o método da sonda linear”, 2011. Dissertação de Mestrado, Universidade federal de Rio de Janeiro, Brasil.
- LAMIEN, B.; ORLANDE, H. R. B.; ELICABE, G.; MAURENTE, A. J. “State Estimation Problem in Hyperthermia Treatment of Tumors Loaded with Nanoparticles”. Proceedings of the 15th International Heat Transfer Conference, IHTC-15. **Anais...** . pp.1–15, 2014. Kyoto, Japan.
- LEONARD, J. B.; FOSTER R., K.; ATHEY, T. W. “Thermal Properties of Tissue Equivalent Phantom Materials”. **IEEE transctions on biomedical Engineering**, v. 31, n. 7, pp. 533–536, 1984.
- LESNIC, D. “Identification of the time-dependent perfusion coefficient in the bio-heat conduction equation”. **Journal of Inverse and Ill-Posed Problems**, v. 17, n. 8, pp. 753–764, 2009.
- LESNIC, D.; IVANCHOV, M. “Determination of the time-dependent perfusion coefficient in the bio-heat equation”. **Applied Mathematics Letters**, v. 39, pp. 96–100, 2015.
- LI, D. “Interactions of electromagnetic waves with micro/nano particles characterization and manipulation”, 2011. PhD Thesis, University of Pittsburgh.
- LI, D.; JUNG, Y. S.; KIM, H. K.; et al. “The effect of sample holder geometry on electromagnetic heating of nanoparticle and NaCl solutions at 13.56 MHz.” **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 59, n. 12, pp. 3468–74, 2012.
- LI, T.; SATTAR, T. P.; SUN, S. “Deterministic Resampling: Unbiased Sampling to Avoid Sample Impoverishment in Particle Filters”. **Signal Processing**, v. 92, pp. 1637–1645, 2012.
- LIAUH, C.-T.; HILLS, R. G.; ROEMER, R. B. “Comparison of the Adjoint and Influence Coefficient Methods for Solving the Inverse Hyperthermia Problem”. **J Biomech Eng**, v. 115, n. 1, pp. 63–71, 1993.

- LIU, J.; WEST, M. “Combined parameter and state estimation in simulation based filtering”. In: S. A. Doucet, N. de Freitas, and N. Gordon, (Eds.), New York (Org.); **Sequential Monte Carlo Methods in Practice**. pp.197–217, 2001.
- LIU, J.; XU, L. . “Boundary information-based diagnostics on the thermal states of biological bodies”. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 43, pp. 2827–2839, 2000.
- LIU, X.; CHEN, H.; CHEN, X.; WEN, D. “Low frequency heating of gold nanoparticle dispersions for non-invasive thermal therapies”. **Nanoscale**, v. 4, pp. 3945–3953, 2012.
- LOBO, S. M.; AFZAL, K. S.; AHMED, M.; et al. “Radiology Radiofrequency Ablation : Modeling the Enhanced”. **Radiology**, v. 230, pp. 175–182, 2004.
- LOPES, C. F.; COLAÇO, M. J.; CALDEIRA, A. B.; SCOFANO NETO, F. “Conjugate Gradient Method with Adjoint Problem Applied to the Inverse determination of the Spatial Variation of the Blood Perfusion Coefficient in Cancerous Tissues”. 20th International Congress of Mechanical Engineering. **Anais...** , 2009. Gramado, RS, Brazil.
- LOPES, C. F.; SOUZA, M. V. C.; SCOFANO NETO, F.; et al. “Inverse Problem of Estimation of the Blood Perfusion Coefficient in Cancerous Tissues Subjected to Hyperthermic Treatments”. EngOpt 2008 - International Conference on Engineering Optimization. **Anais...** . pp.1–5, 2008.
- LV, Y.-G.; DENG, Z.-S.; LIU, J. “3-D numerical study on the induced heating effects of embedded micro/nanoparticles on human body subject to external medical electromagnetic field.” **IEEE transactions on nanobioscience**, v. 4, n. 4, pp. 284–294, 2005.
- MAJCHRZAK, E. “Determination of Burn Depth on the Basis of Skin Surface temperature – Solution of Inverse Problem Using the Gradient Method”. 10th World Congress on Computational Mechanics. **Anais...** , 2012. São Pablo, Brazil.
- MAJCHRZAK, E.; DROZDEK, J.; PARUCH, M. “Heating of Tissue by Means of the Electric Filed – Numerical Model Basing on the BEM”. , pp. 1–12, 2008.
- MAJCHRZAK, E.; DZIATKIEWICZ, G.; PARUCH, M. “The modelling of heating a tissue subjected to external electromagnetic field.” **Acta of bioengineering and biomechanics / Wroclaw University of Technology**, v. 10, n. 2, pp. 29–37, 2008.

- MAJCHRZAK, E.; FREUS, K.; FREUS, S. "Identification of temperature dependent thermal conductivity using the gradient method". **Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science**, v. 5, n. 1, pp. 114–123, 2006.
- MAJCHRZAK, E.; JASIŃSKI, M. "Numerical estimation of burn degree of skin tissue using the sensitivity analysis methods". **Acta of Bioengineering and Biomechanics**, v. 5, n. 1, pp. 93–108, 2003.
- MAJCHRZAK, E.; MOCHNACKI, B. "Analysis of thermal processes occurring in tissue with a tumor region using the BEM". **Journal of Theoretical and Applied Mechanics**, v. 1, n. 40, pp. 101–112., 2002.
- MAJCHRZAK, E.; MOCHNACKI, B. "Sensitivity Analysis and Inverse problems in bio-heat transfer modelling". **Computer Assited Mechanics and Engineering Sciences**, v. 13, pp. 85–108, 2006.
- MAJCHRZAK, E.; PARUCH, M. "Localization of tumor Region Using the Information Concerning Skin Surface Temperature". II INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTATIONAL BIOENGINEERING. **Anais...** , 2005. Lisboa, Portugal.
- MAJCHRZAK, E.; PARUCH, M. "Numerical Modelling of Temperature Field in the Tissue with a Tumor Subject to the Action of Two External Electrode". **Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science**, v. 1, n. 3, pp. 1–8, 2009a.
- MAJCHRZAK, E.; PARUCH, M. "Application of evolutionary algorithms for identification of number and size of nanoparticles embedded in a tumor region during hyperthermia treatment". **EVOLUTIONARY METHODS FOR DESIGN, OPTIMIZATION AND CONTROL**, pp. 1–6, 2009b.
- MAJCHRZAK, E.; PARUCH, M. "Numerical modelling of tissue heating by means of the electromagnetic field". **Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science**, , n. 2, pp. 1–9, 2010.
- MAJCHRZAK, E.; PARUCH, M. "Numerical modelling of the cancer destruction during hyperthermia treatment". *Computer Methods in Mechanics (CMM2011)*. **Anais...** . pp.1–6, 2011a.
- MAJCHRZAK, E.; PARUCH, M. "Identification of electromagnetic field parameters assuring the cancer destruction during hyperthermia treatment". **Inverse Problems in Science and Engineering**, v. 19, n. 1, pp. 45–58, 2011b.

- MATSUI, Y.; NAKAGAWA, A.; KAMIYAMA, Y.; et al. “Selective thermocoagulation of unresectable pancreatic cancers by using radiofrequency capacitive heating.” **Pancreas**, v. 20, n. 1, pp. 14–20, 2000.
- MATSUMURA, Y.; MAEDA, H. “A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulatio of proteins and the antitumor agents Smancs”. **Cancer research**, v. 46, n. December, pp. 6387–6392, 1986.
- MAXWELL, J. C. “A Dynamical Theory of the Electromagnetic Field”. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, v. 155, pp. 459–512, 1865.
- MAYBECK, P. “Stochastic Models, Estimation, and Control.” NY, USA, 1979.
- MCCORMICK, N. . “Inverse Problems: Methods and Applications”. **Tendências em Matemática e Computacional**, v. 2, pp. 1–12, 2001.
- MIASKOWSKI, A.; KRAWCZYK, A. “Magnetic Fluid Hyperthermia for Cancer Therapy”. **Przegląd Elektrotechniczny**, , n. 12, pp. 125–127, 2011.
- MIASKOWSKI, A.; SAWICKI, B. “Magnetic fluid hyperthermia modeling based on phantom measurements and realistic breast model.” **IEEE transactions on biomedical engineering**, v. 60, n. 7, pp. 1806–13, 2013.
- MIASKOWSKI, A.; SAWICKI, B.; KRAWCZYK, A.; YAMADA, S. “The application of magnetic fluid hyperthermia to breast cancer treatment”. **Przegląd Elektrotechniczny**, , n. 12, pp. 99–101, 2010.
- MILLIGAN, A. J. “Whole-Body Hyperthermia Induction Techniques Whole-Body Hyperthermia Induction Techniques”. **Cancer Research**, v. 44, pp. 4869s–4872s, 1984.
- MORAN, C. H.; WAINERDI, S. M.; CHERUKURI, T. K.; et al. “Size-Dependent Joule Heating of Gold Nanoparticles Using Capacitively Coupled Radiofrequency Fields”. **Nano Research**, v. 2, n. 5, pp. 400–405, 2009.
- MURASE, K.; OONOKI, J.; TAKATA, H.; et al. “Simulation and experimental studies on magnetic hyperthermia with use of superparamagnetic iron oxide nanoparticles.” **Radiological physics and technology**, v. 4, n. 2, pp. 194–202, 2011.
- N. GNANASEKARAN; BALAJI, C. “Markov Chain Monte Carlo (MCMC) approach for the determination of thermal diffusivity using transient fin heat transfer experiments”. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 63, pp. 46–54, 2013.

- NAQVI, S.; SAMIM, M.; ABDIN, M.; et al. “Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress”. **Int J Nanomedicine.**, v. 5, pp. 983–989, 2010.
- NAVEIRA COTTA, C.; ORLANDE, H.; COTTA, R. “Inverse Analysis With Integral Transformed Temperature Fields: Identification of Thermophysical Properties in Heterogeneous Media”. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 54, pp. 1506–1519, 2011.
- NG, E. Y. K.; CHUA, L. T. “Mesh independent prediction of skin burns”. **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 24, n. 6, pp. 255–261, 2000.
- NG, E. Y. K.; JAMIL, M. “Parametric sensitivity analysis of radiofrequency ablation with efficient experimental design”. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 80, n. 1, pp. 41–47, 2014.
- NIWA, T.; TAKEMURA, Y.; INOUE, T.; et al. “Implant hyperthermia resonant circuit produces heat in response to MRI unit radiofrequency pulses.” **The British journal of radiology**, v. 81, n. 961, pp. 69–72, 2008.
- ORFANIDIS, S. “Electromagnetic Waves and Antennas.” Piscataway, NJ: Rutgers University, 2010.
- ORLANDE, H.; COLAÇO, M.; DULIKRAVICH, G. “Application of bayesian filters to heat conduction problem”. **International Conference on Engineering Optimization, Rio de Janeiro, Brazil**, 2008a.
- ORLANDE, H.; COLAÇO, M.; DULIKRAVICH, G. “Approximation of the likelihood function in the Bayesian technique for the solution of inverse problems”. **Inverse Problems in Science and Engineering**, v. 16, n. 6, pp. 677–692, 2008b.
- ORLANDE, H.; COLAÇO, M.; NAVEIRA COTTA, C.; GUIMARAES, G.; VALERIO LUIZ BORGES. “Problemas Inversos Em Transferencia de Calor.” 1º ed. São Carlos, SP: Sociedade Brasileira de Matematica Aplicada, 2011.
- ORLANDE, H.; FUDYM, O.; MAILLET, D.; COTTA, R. “Thermal Measurements and Inverse Techniques.” 1º ed. Taylor & Francis, 2011.
- ORLANDE, H. R. B. “Tutorial 7: The use of techniques within the Bayesian Framework of Statistics for the Solution of Inverse Problems”. **Meti 6 Advanced Shool: Thermal Measurements And Inverse Tecniques**, pp. 1–27, 2015.
- OVERGAARD, J.; GONZALEZ, D.; HULSHOF, M. C. C. M.; et al. “Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to recurrent or metastatic malignant melanoma”. **The Lancet**, v. 345, pp. 540–543, 1995.

- OVERGAARD, J.; GONZALEZ, D. G.; HULSHOF, M.; et al. "Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology". **Int. J. Hyperthermia**, v. 12, n. 1, pp. 3–20, 1996.
- OZISIK, N.; ORLANDE, H. "Inverse Heat Transfer." USA: Taylor & Francis, 2000.
- PARTHASARATHY, S.; BALAJI, C. "Estimation of parameters in multi-mode heat transfer problems using inference-effect of noise and priori". **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 51, pp. 2313–2334, 2008.
- PARUCH, M. "Control of hyperthermia process induced by the electric field to destroy cancer tissue Electromagnetic field". , , n. September, 2012.
- PARUCH, M. "Hyperthermia process control induced by the electric field in order to cancer destroying". , , pp. 5277, 2014.
- PARUCH, M.; MAJCHRZAK, E. "Numerical Simulation of Tumor Region Identification on the Basis of Skin Surface Temperature". **Department for Strength of Materials and Computational Mechanics, Silesian University of Technology**, , n. 1, pp. 1–6, 2006.
- PATRA, C. R.; BHATTACHARYA, R.; MUKHOPADHYAY, D.; MUKHERJEE, P. "Fabrication of gold nanoparticles for targeted therapy in pancreatic cancer." **Advanced drug delivery reviews**, v. 62, n. 3, pp. 346–61, 2010. Elsevier B.V.
- PEARCE, J. A.; COOK, J. R. "Heating mechanisms in gold nanoparticles at radio frequencies." **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference**, v. 2011, pp. 5577–80, 2011.
- PEI, Z.; JING, L. "Boundary Element Method (BEM) for Solving Normal or Inverse Bio-heat Transfer Problem of Biological Bodies with Complex Shape". , v. 4, n. 2, 1979.
- PENNES, H. H. "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. 1948." **Journal of applied physiology**, v. 1, n. 2, pp. 93–124, 1948.
- PEREZ, C. A.; PAJAK, T.; EMAMI, B.; et al. "Randomized Phase III Study Comparing Irradiation and Hypertherm.pdf". **Journal Clinic Oncology**, v. 14, n. 3, pp. 133–141, 1991.

- PEREZ, J. M. C.; LAZALDE, A. R.; SANCHEZ, H. M. L.; OSORIO, J. L. G.; LOPEZ, J. C. “Hipertermia para el tratamiento oncológico”. **Elementos**, v. 2, pp. 22–26, 1987.
- PERRAULT, S. D.; WALKEY, C.; JENNINGS, T. “Mediating Tumor Targeting Efficiency of Nanoparticles through Design”. **Nano Letters**, v. 9, n. 5, pp. 1909–1915, 2009.
- PETERS, K.; UNGER, R. E.; GATTI, A. M.; et al. “Metallic nanoparticles exhibit paradoxical effects on oxidative stress and pro-inflammatory response in endothelial cells in vitro.” **Int J Immunopathol Pharmacol.**, v. 20, n. 4, pp. 685–695, 2007.
- PEZZILLI, R.; RICCI, C.; CASADEI, R.; et al. “Radiofrequency ablation of pancreatic cancer: a new attractive approach or another unsuccessful technique for the treatment of pancreatic adenocarcinoma? A systematic review Review Article”. **Cancer Therapy**, v. 6, pp. 741–744, 2008.
- PITT, M. K.; SHEPHARD, N. “Filtering via Simulation: Auxiliary Particle Filters”. **Journal of the American Statistical Association**, v. 94, n. 446, pp. 590, 1999.
- POP, M.; DAVIDSON, S. R. H.; GERTNER, M.; et al. “A Theoretical Model for RF Ablation of Kidney Tissue and Its Experimental Validation”. **The International Symposium on Biomedical Simulation**, pp. 119–129, 2010.
- QIAN, L.; HU, G.; QIAN, Z.; LI, W.; XIE, J. “Optimization Algorithm for Temperature Field Distribution of Rat Brain Tissue Undergoing Radiofrequency Ablation Treatment”. **2011 First International Workshop on Complexity and Data Mining**, pp. 108–111, 2011. Ieee.
- R BECK; DEUFLHARD, P.; WUST, P.; FELIX, R. “Electromagnetic Field Calculations by Finite Elements”. **Proc. 16th Ann. Meeting Europ. Soc. Hyperthermic Oncology (ESHO-97)**, pp. 77, 1997.
- RAMOS, M.; CASTILLO, C. “Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas magnéticas”. **Ide@s CONCYTEG**, v. 6, n. 72, pp. 629–646, 2011.
- RAOOF, M.; CISNEROS, B. T.; GUVEN, A.; et al. “Remotely triggered cisplatin release from carbon nanocapsules by radiofrequency”. **Biomaterials**, v. 34, pp. 1862–1869, 2013.
- RIOS, M. P.; LOPES, H. F. “State-Space Models.” New York, NY: Springer New York, 2013.

- RISTIC, B.; ARULAMPALAM, M. S.; GORDON, N. “Beyond the Kalman Filter.” Boston, MA: Artech House, 2004.
- ROSENSWEIG, R. E. “Heating magnetic fluid with alternating magnetic field”. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 252, pp. 370–374, 2002.
- SASSAROLI, E.; LI, K. C. P.; O’NEILL, B. E. “Radio frequency absorption in gold nanoparticle suspensions: a phenomenological study”. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 45, n. 7, pp. 075303, 2012.
- SHAFER, R. B.; OKEN, M. M.; ELSON, M. K. “Effects of fever and hyperthermia on thyroid function.” **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 21, n. 12, pp. 1158–61, 1980.
- SHARMA, P. R.; ALI, S.; KATIYAR, V. K. “Mathematical Modeling of Temperature Distribution on Skin Surface and Inside Biological Tissue with Different Heating”. , pp. 1957–1961, 2009.
- SHEN, W.; ZHANG, J.; FUQIAN, Y. “Modeling and Numerical Simulation of Bioheat Transfer and Biomechanics in Soft Tissue”. **Mathematical and Computer Modelling**, 2005.
- SHERAR, M.; LIU, F. F.; PINTILIE, M.; et al. “Relationship Between Thermal Dose and Outcolhe in Recurrences of Breast Cancer: Data From a Phase III Trial”. **Int. J Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 39, n. 2, pp. 371–380, 1997.
- DA SILVA, N. P. “Estimativa do fluxo de calor em ferramentas de Brunimento: Método de Monte Carlo com Cadeia de Markov”, 2012. Dissertação de Mestrado, Universidade de Rio de Janeiro, Brasil.
- DA SILVA, W. B. “Aplicação de Filtros de partículas para assimilação de dados em problemas de Fronteira móvel”, 2012. Tese de Doutorado, Universidad Federal de Rio de Janeiro.
- DA SILVA, W. B.; ORLANDE, H.; COLAÇO, M.; FUDYM, O. “Application of bayesian filters to a one-dimensional solidification problem”. **21nd Brazilian Congress Mechanical Engineering**, 2011. Brazil.
- SIMON, D. “optimal state estimation.” New Jersey: Wiley-Intersciencie, 2005.
- SINHA, R.; KIM, G. J.; NIE, S.; SHIN, D. M. “Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery.” **Mol. Cancer Ther.**, v. 5, n. 8, pp. 1909–1917, 2006.
- SIRIWARDENA, A. K. “Radiofrequency ablation for locally advanced cancer of the pancreas.” **JOP : Journal of the pancreas**, v. 7, n. 1, pp. 1–4, 2006.

- SOUZA, C. F. L.; SOUZA, M. V. C.; COLAÇO, M. J.; CALDEIRA, A. B.; SCOFANO NETO, F. “Inverse determination of blood perfusion coefficient by using different deterministic and heuristic techniques.” **Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering (Impresso)**, v. 36, pp. 193–206, 2014.
- SPILIOTIS, J. D.; DATSIS, A. C.; CHATZIKOSTAS, P.; et al. “Pancreatic cancer palliation using radiofrequency ablation . A new technique”. **Cancer Therapy**, v. 3, pp. 379–382, 2005.
- STROHBEHN, J. W.; ROEMER, R. B. “A survey of computer simulations of hyperthermia treatments.” **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 31, n. 1, pp. 136–49, 1984.
- SULLIVAN, D. “Three-Dimensional Computer Simulation in Deep Regional Hyperthermia Using the”. **IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques**, v. 38, n. 2, pp. 204–211, 1990.
- TELL, R. A.; HARLEN, F. “A review of selected biological effects and dosimetric data useful for development of radiofrequency safety standards for human exposure”. **J Microw Power**, v. 14, n. 4, pp. 405–424, 1979.
- THIKONOV, A. N. “Inverse problems in heat conduction”. **Journal of Engineering Physics**, v. 29, n. 1, pp. 816–820, 1975.
- THIKONOV, A. N.; ARSEIN, V. . “Solution of Ill-Posed Problems.” Washington, DC: Winston & Sons, 1977.
- TINGA, W. R. “Generalized approach to multiphase dielectric mixture theory”. **Journal of Applied Physics**, v. 44, n. 9, pp. 3897, 1973.
- TIWARI, G.; WANG, S.; TANG, J.; BIRLA, S. L. “Analysis of radio frequency (RF) power distribution in dry food materials”. **Journal of Food Engineering**, v. 104, n. 4, pp. 548–556, 2011a.
- TIWARI, G.; WANG, S.; TANG, J.; BIRLA, S. L. “Computer simulation model development and validation for radio frequency (RF) heating of dry food materials”. **Journal of Food Engineering**, v. 105, n. 1, pp. 48–55, 2011b.
- TJAHJONO, K. I.; BAYAZITOGLU, Y. “Near-infrared Light Heating of a Slab by Embedded Nanoparticles”. **Int. J. of Heat and Mass Transfer**, v. 51, pp. 1505–1515, 2008.
- TORVI, D. .; DALE, J. . “A finite element model of skin subjected to a flash fire”. **Journal of Mechanical Engineering**, v. 116, pp. 250–255, 1994.

- TRIEB, K.; SZTANKAY, A.; AMBERGER, A.; LECHNER, H.; GRUBECK-LOEBENSTEINA, B. “Hyperthermia inhibits proliferation and stimulates the expression of differentiation markers in cultured thyroid carcinoma cells”. **Cancer Letters**, v. 87, pp. 65–71, 1994.
- TRUCU, D.; INGHAM, D. B.; LESNIC, D. “An inverse coefficient identification problem for the bio-heat equation”. **nverse Problems in Science and Engineering**, v. 17, n. 1, pp. 65–83, 2009.
- TRUCU, D.; INGHAM, D. B.; LESNIC, D. “Space-dependent perfusion coefficient identification in the transient bio-heat equation”. **Journal of Engineering Mathematics**, v. 67, n. 4, pp. 307–315, 2010.
- TSUDA, N.; KURODA, K. “An Inverse Method to Optimize Heating Conditions Hwerthermia in Rf-capacitive Hiperthermia”. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 43, n. 10, pp. 1029–1037, 1996.
- TUNGJITKUSOLMUN, S.; WOO, E. J.; CAO, H.; et al. “Thermal-electrical finite element modelling for radio frequency cardiac ablation: effects of changes in myocardial properties”. **Medical & Biological Engineering & Computing**, , n. 38, pp. 562–568, 2000.
- VARSHNEY, S.; SEWKANI, A.; SHARMA, S.; KAPOOR, S.; NAIK, S. “Radiofrequency Ablation of Unresectable Pancreatic Carcinoma : Feasibility , Efficacy and Safety”. **JOP. J Pancreas**, v. 7, n. 1, pp. 74–78, 2006.
- VERNON, C. C.; HAND, J. W.; FIELD, S. B.; et al. “Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials”. **Int. J Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 35, n. 4, pp. 731–744, 1996.
- VERWAAL, V. J.; VAN RUTH, S.; DE BREE, E.; et al. “Randomized trial of cyto reduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.” **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 21, n. 20, pp. 3737–43, 2003.
- VIANNA, F.; ORLANDE, H.; DULIKRAVICH, G. “Pipeline Heating Method Based on Optimal Control and State Estimation”. **Heat Transfer Engineering**, v. 34, n. 5, pp. 511–519, 2013.
- WANG, J.; ZABARAS, N. “An efficient Markov chain Monte Carlo simulation of a stochastic inverse radiation problem Jingbo Wang”. **Materials Process Design**

- and Control Laboratory Sibley School of Mechanical and Aerospace Engineering**, pp. 1–17, 2011.
- WEN, D. “Nanoparticle-Related Heat Transfer Phenomenon and Its Application in Biomedical Fields”. **Heat Transfer Engineering**, v. 34, n. 14, pp. 1171–1179, 2013.
- WEST, M. “Approximating Posterior Distributions by Mixture”. **Journal of the Royal Statistical Society B**, v. 55, n. 409-422, 1993.
- WINKLER, R. “An Introduction to Bayesian Inference and Decision.” Probabilistic Publishing, Gainesville, 2003.
- WOAN, G. “Electromagnetism, The Cambridge Handbook of Physics.” 1^o ed. Cambridge University Press, 2000.
- WU, L.; MCGOUGH, R. J.; ARABE, O. A.; SAMULSKI, T. V. “An RF phased array applicator designed for hyperthermia breast cancer treatments.” **Physics in medicine and biology**, v. 51, n. 1, pp. 1–20, 2006.
- WUST, P.; HILDEBRANDT, B.; SREENIVASA, G.; et al. “Review Hyperthermia in combined treatment of cancer”. **The Lancet Oncology**, v. 3, pp. 487–497, 2002.
- XU, X.; MEADE, A.; BAYAZITOGU, Y. “Numerical investigation of nanoparticle-assisted laser-induced interstitial thermotherapy toward tumor and cancer treatments”. **Lasers Med Sci**, v. 26, pp. 213–222, 2011.
- XU, X.; MEADE, A.; BAYAZITOGU, Y. “Feasibility of selective nanoparticle-assisted photothermal treatment for an embedded liver tumor”. **Lasers Med Sci**, pp. 1–10, 2012.
- YANG, X.; DU, J.; LIU, Y. “Advances in hyperthermia technology.” **Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference**, v. 7, pp. 6766–6769, 2005.
- VAN DER ZEE, J. “Heating the patient: a promising approach?”. **Annals of Oncology**, v. 13, n. 8, pp. 1173–1184, 2002.
- VAN DER ZEE, J.; GONZALEZ, D. G.; VANRHOON, G. C.; et al. “Comparison of Radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial”. **Lancet**, v. 355, pp. 1119–1125, 2000.

APÊNDICE A - ANÁLISES DE CONVERGÊNCIA DE MALHA

Para a análise de convergência de malha descrito na Figura 6.1 – Domínio do Sistema em 2D, se usam elementos triangulares na discretização, estado estacionário com indução de ondas de RF, sem inclusão de nanopartículas, a uma frequência de $f = 1$ MHz e tensão elétrica $U = 10V$ no eletrodo superior. Na Figura A.1-A.3 se mostra a malha correspondente a 202, 754 e 3732, respectivamente. Na Tabela A.1 apresenta-se os resultados obtidos com diferentes números de elementos triangulares no domínio. Nota-se que a diferença entre a malha grossa e a malha mais refinada para o domínio no ponto (0,0) é de $0,03^{\circ}C$, no ponto (0, 10 mm) é $0,013^{\circ}C$ e no ponto (40 mm, 20 mm) é de $0,066^{\circ}C$. Em todos os casos só há mudança na segunda casa decimal, o que não faz muita diferença no modelamento. Porém, observamos na Figura A.1 que a malha não é muito boa para realizar a simulação. Além disso, o tempo de simulação é praticamente igual a quando se tem 754 elementos. Por outro lado a malha mais refinada com 14286 elementos resulta em temperatura com diferença de $0,017^{\circ}C$ para a malha de 1216. Em conclusão a utilização de discretização com elementos de malhas que vão de 1216 até 3732 é adequado para a simulação do modelo.

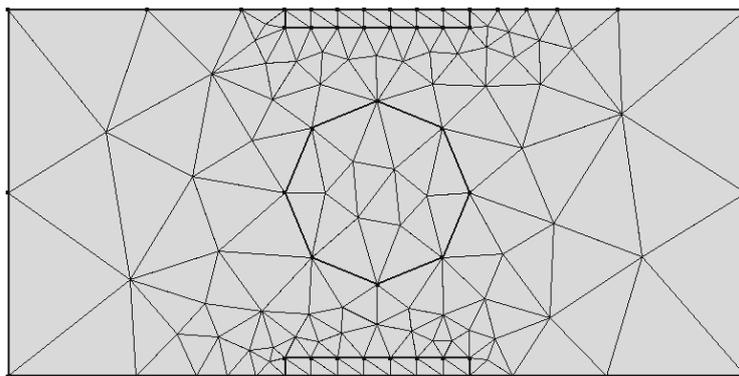


Figura A.1 – 202 elementos de malha (2D)

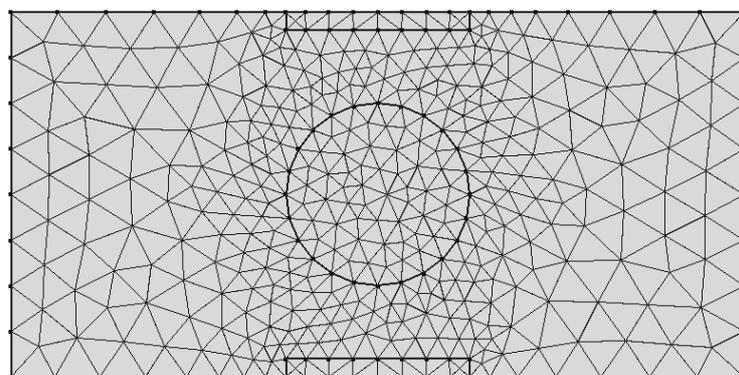


Figura A.2 – 754 elementos de malha (2D)

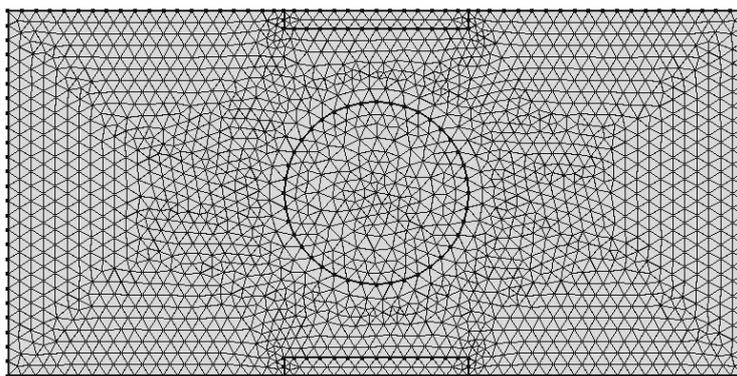


Figura A.3 – 3732 Elementos de Malha (2D)

Tabela A.1 – Resultados de Convergência de Malha, Caso em 2D

Número de Elementos de Malha	202	490	754	900	1216	3732	14286
Temperatura [°C] (0,0)	40,325	40,312	40,313	40,311	40,312	40,300	40,295
Temperatura [°C] (0,10 mm)	39,087	39,086	39,087	39,086	30,087	39,077	39,074
Temperatura [°C] (40 mm, 20 mm)	28,140	28,085	28,082	28,081	28,081	28,076	28,074
Tempo de Simulação	1s	1s	1s	2s	2s	3s	3s

Para a análise de convergência de malha apresentada na Figura 6.95 – Domínio do Sistema em 3D, se usam elementos triangulares na discretização e se realiza a análise em estado estacionário, com indução de ondas de RF sem inclusão de nanopartículas, a uma frequência de $f = 1$ MHz e tensão elétrica $U = 15V$ no eletrodo superior. Na Figura A.4-A6 se mostram as malhas correspondentes a 1136, 18861, e 115580 elementos, respectivamente. Na Tabela A.2 apresentam-se os resultados obtidos com diferentes números de elementos triangulares no domínio. Primeiramente, observa-se que à medida que o número de elementos aumenta, a temperatura nos pontos de referência vai diminuindo, encontrando mudanças significativas, só em simulações com número de elementos muito maiores de 37856, obtêm-se mudanças na terceira casa decimal, menores a este valor a mudanças ocorrem até nas unidades. Por exemplo, Nota-se que a diferença entre a malha grossa e a malha mais refinada para o domínio no ponto (0,0,0) é de $1,132^{\circ}C$, no ponto (0, 0, 10 mm) é $0,269^{\circ}C$ e no ponto (40 mm, 20 mm, 20 mm) é de $0,09^{\circ}C$. No primeiro ponto de referência a diferença de temperatura é considerável, sendo $>1^{\circ}C$. No segundo ponto de comparação, a diferença é razoável, sendo $0.269^{\circ}C$, e no ultimo ponto a diferença se manifesta nas unidades. Estes resultados nos indicam que para o modelo em 3D não é recomendável utilizar uma malha grossa para sua simulação. Para as simulações com 18861 elementos, em comparação com a malha mais refinada, a maior diferença na solução ocorre no ponto (0,0,0), sendo de $0,038^{\circ}C$, nos outros dois pontos a diferença é mínima. Por outro lado, observa-se que os tempos de simulação são

baixos até utilizar 37856 elementos. Para malhas com maior número de elementos o tempo de simulação fica muito grande, sendo de 121s para a malha mais refinada, o que não é recomendável para simulação. Em conclusão a utilização de discretização com número de elementos de malhas que vão de 11342 até 18861 é adequado; a diferença de temperatura com respeito á exemplo com malha mais refinada é de 0,05°C, com um tempo de simulação de 4s.

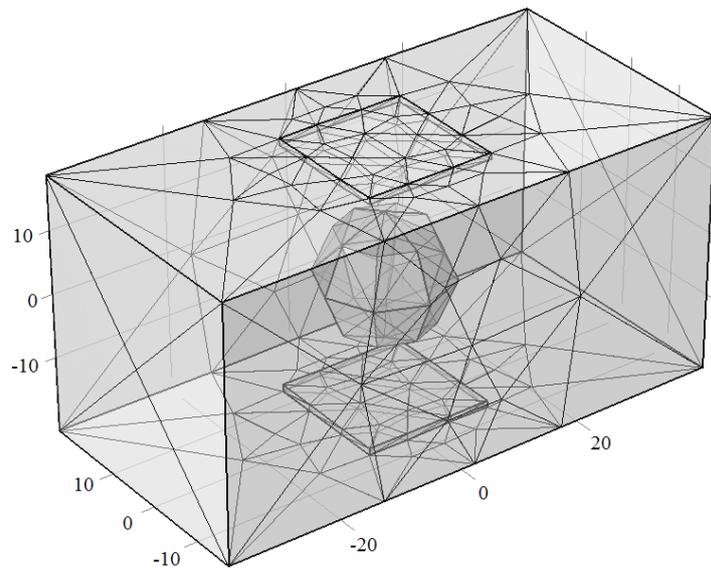


Figura A.4 – 1136 elementos de malha (3D)

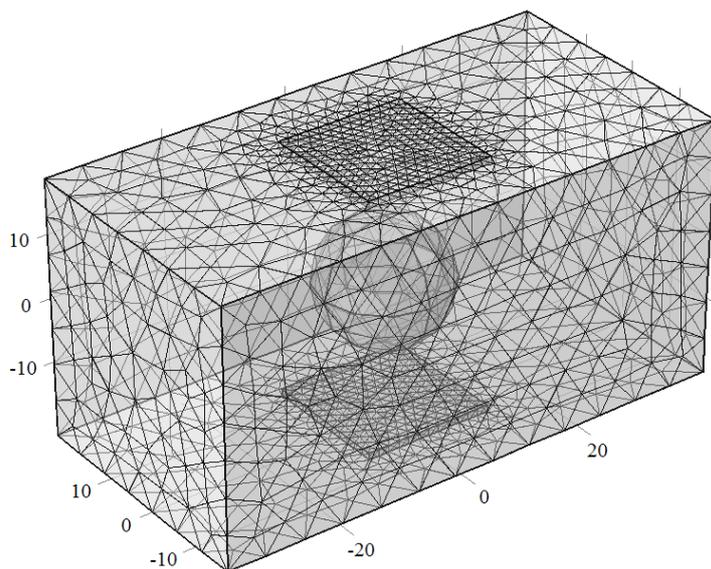


Figura A.5 – 18861 elementos de malha (2D)

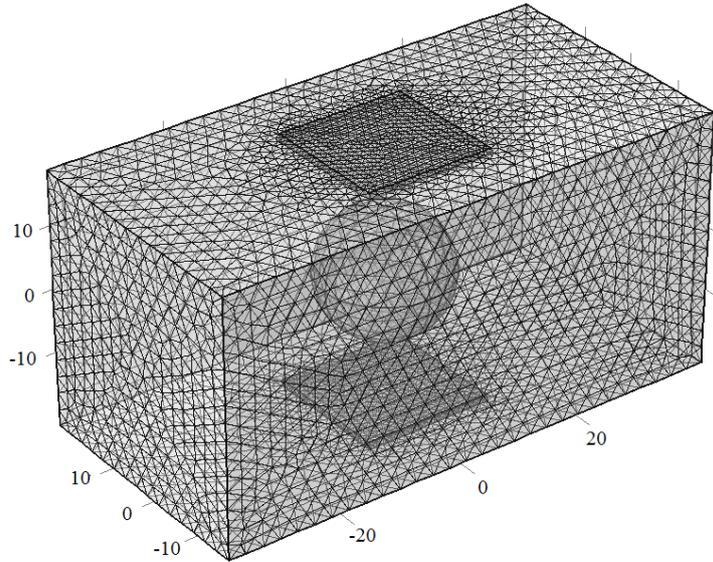


Figura A.6 – 115580 elementos de malha (3D)

Tabela A.2 – Resultados de Convergência de Malha, Caso em 3D

Número de Elementos de Malha	1136	3766	11342	18861	37856	115580	546808
Temperatura [°C] (0,0,0)	42,112	41,060	41,031	41,018	41,005	40,985	40,980
Temperatura [°C] (0,0,10 mm)	42,054	41,907	41,824	41,818	41,805	41,790	41,785
Temperatura [°C] (40 mm, 20 mm, 20 mm)	24,044	23,981	23,960	23,958	23,957	23,955	23,954
Tempo de Simulação	2s	2s	3s	4s	7s	17s	121s