



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro de Tecnologia e Ciências
Instituto Politécnico

Ingrid Mabel Ventura

**Modelagem computacional e estimativa de propriedade óptica
via inferência Bayesiana com aplicações em processos que
envolvam hipertermia e ablação térmica**

Nova Friburgo

2021

Ingrid Mabel Ventura

Modelagem computacional e estimativa de propriedade óptica via inferência Bayesiana com aplicações em processos que envolvam hipertermia e ablação térmica



Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional do Instituto Politécnico, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Luiz Alberto da Silva Abreu, D.Sc.

Orientadora: Profa. Bruna Rafaella Loiola, D.Sc.

Nova Friburgo

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CTC/E

V468 Ventura, Ingrid Mabel.

Modelagem computacional e estimativa de propriedade óptica via inferência bayesiana com aplicações em processos que envolvam hipertermia e ablação térmica / Ingrid Mabel Ventura. – 2021.
134 f. : il.

Orientadores: Luiz Alberto da Silva Abreu e Bruna Rafaella Loiola.

Dissertação (mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto Politécnico.

1. Tratamento térmico – Testes de estimação - Teses. 2. Transferência de calor – Modelos matemáticos - Teses. 3. Problemas inversos (Equações diferenciais) - Teses. 4. Modelagem Computacional – Teses. I. Abreu, Luiz Alberto da Silva. II. Loiola, Bruna Rafaella. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto Politécnico. IV. Título.

CDU 536.4:519.6

Bibliotecária Cleide Sancho CRB7/5843

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Ingrid mabel Ventura.

Assinatura

28/07/2021

Data

Ingrid Mabel Ventura

Modelagem computacional e estimativa de propriedade óptica via inferência Bayesiana com aplicações em processos que envolvam hipertermia e ablação térmica


Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional do Instituto Politécnico, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovado em 14 de maio de 2021.


Banca examinadora:




Prof. Luiz Alberto da Silva Abreu, D.Sc. – Orientador
Instituto Politécnico – UERJ



Prof. Bruna Rafaella Loiola, D.Sc. - Orientadora
Instituto Militar de Engenharia – IME



Prof. Diego Campos Knupp, D.Sc.
Instituto Politécnico – UERJ



Prof. Leonardo Antonio Bermeo Varón, D.Sc.
Universidad Santiago de Cali – USC – Colômbia

Nova Friburgo

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Deus, minha mãe Maiza, meu irmão Pedro e meu noivo Cícero.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por seu infinito amor e misericórdia, pelo dom da vida e pela graça de realizar este trabalho.

Agradeço a Virgem Maria por sua constante e materna intercessão em todos os momentos de minha vida.

Agradeço a minha mãe, Maiza, e ao meu irmão, Pedro, por todo amor, apoio e compreensão.

Agradeço a meu pai João Ventura (*in memoriam*). Seu amor e cuidado se mantêm vivos em minha memória.

Agradeço ao meu noivo Cícero por seu amor, paciência e companheirismo durante esta caminhada.

Agradeço a todos os amigos que me acompanharam e auxiliaram neste curso de pós-graduação, em especial a Caroline Ribeiro Pereira e o Eiji Watanabe que partilham comigo sua amizade e conhecimentos desde a graduação em Engenharia Mecânica.

Agradeço ao meu orientador Luiz Abreu pela confiança, pelos ensinamentos, pelos conselhos e, principalmente, por sua dedicação para o bom êxito deste trabalho.

Agradeço a minha orientadora Bruna Loiola que, também, muito me ensinou e ajudou. Sua vasta experiência na área de biotransferência de calor foram essenciais para conclusão deste trabalho.

Agradeço a todos os professores e funcionários do IPRJ/UERJ, sempre muito dedicados e solícitos.

Agradeço aos demais familiares, amigos e a todos aqueles que me ajudaram, incentivaram e acreditaram em mim.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, e com apoio da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Exalaste perfume: respirei-o, suspirando por Vós. Eu vos saboreei, e agora tenho fome e sede de Vós. Vós me tocaste e ardi no desejo da Vossa Paz.

Santo Agostinho

RESUMO

VENTURA, I. M. *Modelagem computacional e estimativa de propriedade óptica via inferência Bayesiana com aplicações em processos que envolvam hipertermia e ablação térmica*. 2021. 134 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional) – Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2021.

Este trabalho apresenta um procedimento computacional para realização de estimativas do coeficiente de atenuação efetivo de tecidos biológicos. Esse coeficiente é uma propriedade óptica dos materiais e pode variar de pessoa para pessoa em um mesmo tipo de tecido. Desse modo, ter conhecimento individual dessa propriedade proporciona um adequado planejamento para os tratamentos térmicos a laser utilizados na área da saúde. Na estimativa de parâmetros realizada, a equação clássica de biotransferência de calor foi empregada na modelagem matemática do problema físico proposto, sendo considerado um laser de feixe Gaussiano como fonte de calor externa. A técnica da Transformada Integral Generalizada, em uma abordagem de transformação parcial, foi aplicada na solução do problema direto e verificada com soluções puramente numéricas obtidas com o *software* COMSOL Multiphysics® e via outros métodos, apresentando boa concordância gráfica e numérica. Na solução do problema inverso foi aplicada a inferência Bayesiana pelo método de Monte Carlo via cadeia de Markov por meio do algoritmo Metropolis-Hastings para estimar o coeficiente de atenuação efetivo para a próstata humana em casos de hipertermia e ablação a laser utilizando medidas sintéticas de temperatura. Nas situações simuladas foi possível estimar corretamente o coeficiente óptico, além de contabilizar as incertezas presentes nos parâmetros de interesse do modelo físico-matemático.

Palavras-chave: Coeficiente de atenuação efetivo. Biotransferência de calor. Problemas inversos. Inferência Bayesiana.

ABSTRACT

VENTURA, I. M. *Computational modeling and optical property estimation by Bayesian inference for hyperthermia and ablation procedures*. 2021. 134 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional) – Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2021.

This work presents a computational analysis to estimate the effective attenuation coefficient of biological tissues. This coefficient is an optical property of materials and can vary from person to person in the same type of tissue and depending on the environmental conditions. Thus, an individualized knowledge of this property is important to adequately plan the thermal therapies when a laser is applied as heat source. Considering this relevance, this study used the classical bioheat transfer equation to model mathematically the bioheat transfer in a biological tissue heated by a continuous laser with a Gaussian beam. The direct problem was solved by the Generalized Integral Transform Technique with partial transformation scheme, and this solution was verified against the purely numerical solutions obtained with the software COMSOL Multiphysics[®] and by others methods. These solutions reveal an excellent graphical and numerical agreement. In the inverse analysis, the Bayesian inference is applied using the Markov chain Monte Carlo method performed with Metropolis-Hastings algorithm considering simulated temperature measurements to estimate the effective attenuation coefficient of the human prostate in simulated hyperthermia and ablation therapies. In all considered situations, the attenuation coefficient is accurately estimated and the uncertainties related to others parameters presented in the physical-mathematical model was quantified by applying the Bayesian framework.

Keywords: Effective attenuation coefficient. Bioheat transfer. Inverse problems.
Bayesian inference.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Variação do coeficiente de absorção com o comprimento de onda para diferentes cromóforos do tecido humano.	26
Figura 2 -	Tipos de laser e sua interação com a pele humana.	28
Figura 3 -	Esquema para retratar um raio luminoso que atinge o tecido com ângulo θ_1 . Essa luz sofre reflexão especular com mesmo ângulo θ_1 e é transmitida no tecido com ângulo θ_2	32
Figura 4 -	Técnicas para medir transmitância e reflectância difusa em tecidos <i>ex vivo</i>	33
Figura 5 -	Esquema para medidas de reflectância considerando a energia luminosa entregue ao tecido e a resposta do tecido devido ao espalhamento. . . .	34
Figura 6 -	Ilustração do problema físico analisado.	45
Figura 7 -	Verificação da solução do problema direto para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$	65
Figura 8 -	Verificação da solução do problema direto para o caso I com $P_{ot} = 10 W$	66
Figura 9 -	Comparação entre as soluções do problema direto via GITT e <i>software</i> COMSOL para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$	67
Figura 10 -	Comparação entre as soluções do problema direto via GITT e o Método dos Volumes Finitos para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$	67
Figura 11 -	Comparação entre as soluções do problema direto via GITT e <i>software</i> COMSOL para o caso I com $P_{ot} = 10 W$	68
Figura 12 -	Comparação entre as soluções do problema direto via GITT e o Método dos Volumes Finitos para o caso I com $P_{ot} = 10 W$	68
Figura 13 -	Distribuição de temperatura para os casos de hipertermia e ablação com $R = H = 0,025 m$	73
Figura 14 -	Distribuição de temperatura para os casos de hipertermia e ablação com $R = 0,01 m$ e $H = 0,02 m$	75
Figura 15 -	Verificação da solução do problema direto para a hipertermia analisada no caso II.	76
Figura 16 -	Verificação da solução do problema direto para a ablação analisada no caso II.	77
Figura 17 -	Comparação entre as soluções do problema direto via GITT (transformada em r) e <i>software</i> COMSOL na hipertermia e na ablação analisadas no caso II.	77
Figura 18 -	Solução do problema direto para a hipertermia considerando três valores de perfusão sanguínea para a próstata.	79
Figura 19 -	Solução do problema direto para a ablação considerando três valores de perfusão sanguínea para a próstata.	79

Figura 20 - Análise de sensibilidade para a hipertermia.	81
Figura 21 - Análise de sensibilidade para a ablação.	81
Figura 22 - Solução do problema inverso para estimativa de μ_{ef} na hipertermia. . .	83
Figura 23 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} na hipertermia.	84
Figura 24 - Solução do problema inverso para estimativa de μ_{ef} na ablação.	85
Figura 25 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} na ablação.	86
Figura 26 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,325 mm$ em diferentes instantes de tempo.	88
Figura 27 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ em diferentes instantes de tempo.	88
Figura 28 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,4 W$ e $\sigma = 0,325 mm$ em diferentes instantes de tempo.	89
Figura 29 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,4 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ em diferentes instantes de tempo.	89
Figura 30 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,8 W$ e $\sigma = 0,325 mm$ em diferentes instantes de tempo.	90
Figura 31 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,8 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ em diferentes instantes de tempo.	90
Figura 32 - Perfis de temperatura em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$ para diferentes valores de P_{ot} e σ	92
Figura 33 - Perfis de temperatura em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$ considerando como limite $100 ^\circ C$	92
Figura 34 - Temperatura em $t = 500 s$ para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	93
Figura 35 - Coeficientes de sensibilidade reduzidos para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	94
Figura 36 - Determinante da matriz $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$ em função do tempo final de simulação e do número de medidas, sendo \mathbf{J} em função dos grupos de parâmetros P_1, P_2 e P_5	95
Figura 37 - Determinante da matriz $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$ em função do tempo final de simulação e do número de medidas, sendo \mathbf{J} em função dos grupos de parâmetros P_2 e P_5	96
Figura 38 - Cadeias de Markov para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k sem informação a priori para μ_{ef} com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	97
Figura 39 - Histogramas para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k sem informação a priori para μ_{ef} com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	98
Figura 40 - Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k sem informação a priori para μ_{ef} com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	98

Figura 41 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k sem informação a priori para μ_{ef} com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	99
Figura 42 - Cadeias de Markov para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com informação a priori para μ_{ef} e com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	101
Figura 43 - Histogramas para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com informação a priori para μ_{ef} e com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	102
Figura 44 - Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com informação a priori para μ_{ef} e com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	102
Figura 45 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com informação a priori para μ_{ef} e com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	103
Figura 46 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ em diferentes instantes de tempo considerando três valores de R_t	105
Figura 47 - Variação temporal de temperatura em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$ com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ para três valores de R_t	105
Figura 48 - Cadeias de Markov para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	106
Figura 49 - Histogramas para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	107
Figura 50 - Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	108
Figura 51 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	109
Figura 52 - Malha considerada na solução do problema direto via MVF.	120
Figura 53 - Malha utilizada na solução do problema direto via COMSOL para o Caso I.	124
Figura 54 - Gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 0,5 W$	125
Figura 55 - Variação tridimensional da temperatura no <i>software</i> COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ em $t_f = 0,2022 s$	125
Figura 56 - Gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 10 W$	126
Figura 57 - Variação tridimensional da temperatura no <i>software</i> COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 10 W$ em $t_f = 0,0066 s$	126
Figura 58 - Malha utilizada na solução do problema direto via COMSOL para o Caso II.	127
Figura 59 - Gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso II na hipertermia.	128

Figura 60 - Variação tridimensional da temperatura no <i>software</i> COMSOL para o Caso II na hipertermia em $t_f = 0,1925$ s.	128
Figura 61 - Contorno do campo de temperatura no <i>software</i> COMSOL para o Caso II na hipertermia em $t_f = 0,1925$ s.	129
Figura 62 - Gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso II na ablação.	129
Figura 63 - Variação tridimensional da temperatura no <i>software</i> COMSOL para o Caso II na ablação em $t_f = 0,15246$ s.	130
Figura 64 - Contorno do campo de temperatura no <i>software</i> COMSOL para o Caso II na ablação em $t_f = 0,15246$ s.	130
Figura 65 - Cadeias de Markov para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm considerando crime inverso.	131
Figura 66 - Histogramas da estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm considerando crime inverso.	132
Figura 67 - Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm considerando crime inverso.	133
Figura 68 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm considerando crime inverso.	134

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Dados considerados nas etapas de verificação e convergência da solução para o Caso I: Pele humana.	59
Tabela 2	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em z para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ variando r em $z = H$	60
Tabela 3	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em z para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ e $t = 0,2022 s$	60
Tabela 4	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ variando r em $z = H$	61
Tabela 5	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ e $t = 0,2022 s$	61
Tabela 6	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em z para o caso I com $P_{ot} = 10 W$ variando r em $z = H$	62
Tabela 7	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em z para o caso I com $P_{ot} = 10 W$ e $t = 0,0066 s$	63
Tabela 8	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para o caso I com $P_{ot} = 10 W$ variando r em $z = H$	64
Tabela 9	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para o caso I com $P_{ot} = 10 W$ e $t = 0,0066 s$	64
Tabela 10	- Valores utilizados para <code>MaxStepSize</code> e <code>PrecisionGoal</code> na solução <i>GITT</i> com transformada parcial em relação a r no caso I.	65
Tabela 11	- Dados considerados nas etapas de verificação e convergência da solução para o Caso II: Próstata humana.	69
Tabela 12	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para hipertermia no caso II variando r em $z = H$	70
Tabela 13	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para hipertermia no caso II em $t = 0,192505 s$	71
Tabela 15	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para ablação no caso II em $t = 0,152461 s$	71
Tabela 14	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para ablação no caso II variando r em $z = H$	72
Tabela 16	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para hipertermia variando r em $z = H$ com $R = 0,01 m$ e $H = 0,02 m$	73
Tabela 17	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para hipertermia em $t = 0,192505 s$ com $R = 0,01 m$ e $H = 0,02 m$	74
Tabela 18	- Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para ablação variando r em $z = H$ com $R = 0,01 m$ e $H = 0,02 m$	74

Tabela 19 - Convergência da solução <i>GITT</i> com transformada parcial em r para ablação em $t = 0,152461$ s com $R = 0,01$ m e $H = 0,02$ m.	75
Tabela 20 - Média, desvio-padrão e limites superior e inferior do intervalo de credibilidade de 99% para as estimativas de μ_{ef} considerando a hipertermia e a ablação da próstata.	86
Tabela 21 - Temperatura em $r = 0$ e $z = H$ para diferentes instantes de tempo e valores de P_{ot} e σ considerando $\mu_{ef} = 345,10$ m ⁻¹	91
Tabela 22 - Média, desvio-padrão e limites superior e inferior do intervalo de credibilidade de 99% para as soluções do problema inverso considerando $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm.	104
Tabela 23 - Média, desvio-padrão e limites superior e inferior do intervalo de credibilidade de 99% para a estimativa de μ_{ef} considerando $P_{ot} = 0,2$ W, $\sigma = 0,65$ mm e $R_t = 0.2$	107
Tabela 24 - Termos considerados para os volumes vizinhos aos contornos do domínio.	122
Tabela 25 - Parâmetros utilizados na construção da malha no <i>software</i> COMSOL para o Caso I.	124
Tabela 26 - Média, desvio-padrão e limites superior e inferior do intervalo de credibilidade de 99% para a solução do problema inverso com $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm considerando crime inverso.	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC SMC	<i>Approximate Bayesian Computation Sequential Monte Carlo</i>
AEM	<i>Approximation Error Model</i>
EDP	Equação Diferencial Parcial
ETR	Equação de Transferência Radioativa
fps	Frames por segundo
GITT	<i>Generalized Integral Transform Technique</i>
Ho:YAG	<i>Holmium yttrium aluminum garnet</i>
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IV	Radiação infravermelha
Laser	<i>Light amplification by stimulated emission of radiation</i>
MCMC	<i>Markov Chain Monte Carlo</i>
M-H	Metropolis-Hastings
MVF	Método dos Volumes Finitos
Nd:YAG	<i>Neodymium-doped yttrium aluminium garnet</i>
PAS	<i>Photoacoustic spectroscopy</i>
PPTR	<i>Pulsed photothermal radiometry</i>
RM	Ressonância Magnética
UNIT	<i>UNified Integral Transforms</i>
UV	Radiação ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

λ	Comprimento de onda
μ_a	Coefficiente de absorção
μ_e	Coefficiente de espalhamento
μ_t	Coefficiente de atenuação total
f_v	Fração em volume
T_c	Transmissão colimada
L	Espessura do tecido
n	Índice de refração
f	Função de fase do espalhamento
g	Fator de anisotropia
μ'_e	Coefficiente de espalhamento reduzido
μ_{ef}	Coefficiente de atenuação efetivo
I	Gradiente da intensidade de radiação
ϕ	Taxa de fluência
R_t	Reflexão total
R_e	Reflexão especular
R_d	Reflexão difusa
r	Coordenada cilíndrica radial
z	Coordenada cilíndrica longitudinal
t	Tempo
T	Temperatura do tecido
ρ	Massa específica
c_p	Calor específico
k	Condutividade térmica
h_∞	Coefficiente de transferência de calor
T_∞	Temperatura do meio
Q	Termo fonte
w	Coefficiente de perfusão sanguínea do tecido biológico
2σ	Raio do feixe de laser
φ_0	Irradiância
P_{ot}	Potência do laser
ψ, η	Autofunções
β, γ	Autovalores
J_0	Função de Bessel de primeira espécie e ordem zero
P	Vetor de parâmetros
Y	Vetor de medidas experimentais

π	Função de densidade de probabilidade
\mathbf{W}	Matriz de covariância dos dados experimentais
ς	Desvio padrão dos erros de medição
$\bar{\mathbf{m}}$	Vetor de médias dos parâmetros
\mathbf{V}	Matriz de covariância do vetor de parâmetros
\mathbf{J}	Matriz de sensibilidade

Subscritos

s	Sangue arterial
m	Metabólico
l	Laser
b	Basal

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
1.1	Tratamentos térmicos em tecidos biológicos	23
1.2	Lasers e suas aplicações em tratamentos térmicos de tecidos biológicos	25
1.3	Propriedades ópticas dos tecidos biológicos	29
1.4	Técnicas para medição das propriedades ópticas	32
1.5	Modelo matemático para biotransferência de calor	39
1.6	Solução de Problemas Diretos via Técnica da Transformada Integral Generalizada	41
1.7	Solução de Problemas Inversos via técnicas de Inferência Bayesiana	43
2	PROBLEMA FÍSICO E FORMULAÇÃO MATEMÁTICA	45
3	SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO	47
3.1	Solução via GITT com transformação parcial em z	47
3.2	Solução via GITT com transformação parcial em r	50
4	SOLUÇÃO DO PROBLEMA INVERSO	54
4.1	Análise de sensibilidade	56
5	RESULTADOS	58
5.1	Verificação e Convergência da Solução do Problema Direto	58
5.1.1	<u>Caso I: Pele humana</u>	58
5.1.1.1	Convergência da Solução	59
5.1.1.2	Verificação da Solução	65
5.1.2	<u>Caso II: Próstata humana</u>	69
5.1.2.1	Convergência da Solução	70
5.1.2.2	Verificação da Solução	76
5.2	Simulação de hipertermia e ablação em casos de Hiperplasia Prostática Benigna	78
5.2.1	<u>Influência da perfusão sanguínea</u>	78
5.2.2	<u>Análise de sensibilidade</u>	80
5.2.3	<u>Estimativas para o coeficiente de atenuação efetivo</u>	82
5.3	Simulação de casos com diferentes potências e raios do laser	87
5.4	Solução do problema inverso para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$	93
5.4.1	<u>Análise de sensibilidade</u>	93
5.4.2	<u>Estimativa do coeficiente de atenuação variando ρc_p e k</u>	96
5.5	Simulação de casos com diferentes valores de R_t	104
5.5.1	<u>Estimativa do coeficiente de atenuação efetivo para $R_t = 0,2$</u>	106

CONCLUSÕES	110
REFERÊNCIAS	112
APÊNDICE A – Solução do problema direto via Método dos Volumes Finitos e <i>software</i> COMSOL	120
APÊNDICE B – Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ considerando crime inverso.	131

INTRODUÇÃO

A ideia de tratar doenças humanas pelo aquecimento ou resfriamento do corpo, ou parte dele, vem sendo utilizada por diferentes povos ao longo dos séculos. Chato (1992) confirma que os filósofos gregos, antes do nascimento de Cristo, já investigavam a influência das sensações térmicas opostas, quente e frio, na saúde humana, além da influência de outras quantidades, como a umidade relativa. Seguindo esse pensamento filosófico, muitas civilizações utilizaram os imprecisos banhos térmicos como recurso terapêutico para diversas enfermidades, como por exemplo, para tratar dores e febre. A cauterização foi outro procedimento executado por médicos e leigos no decorrer dos séculos. Com o intuito de fechar feridas, estancar sangramentos e evitar infecções momentâneas, esse método foi aplicado, principalmente, em situações de guerra nos anos seguintes ao advento das armas de fogo (CHATO, 1992; MANRING et al., 2009; DUFFELL, 2001).

Os avanços tecnológicos observados no século XX, e impulsionados pela Segunda Guerra Mundial, facilitaram a realização de estudos e experimentos e, conseqüentemente, foram obtidas informações importantes sobre os mecanismos de transferência de calor em tecidos biológicos. É nesse contexto que se conhece com mais acurácia a reação das células humanas a uma elevação de temperatura, inclusive as condições necessárias para sua morte. As novas informações contribuíram, ainda, para a elaboração de modelos matemáticos que, em conjunto com o desenvolvimento científico de ferramentas numéricas e computacionais, possibilitaram a ampliação dos estudos na área. Além desses dados, houve também uma evolução nos equipamentos médicos que permitiu a aplicação mais segura das fontes de energia térmica nos tratamentos dos tecidos biológicos. A partir de então, foram desenvolvidas técnicas mais precisas para tratamento de tumores, procedimentos cardíacos e cirurgias oftalmológicas (STROHBEHN; DOUPLE, 1984; CHATO, 1992; TANNEHILL; ANDERSON; PLETCHER, 1997; HABASH et al., 2006a; CHAPRA; CANALE, 2011).

Atualmente, os processos que envolvem a aplicação de energia para tratamento térmico de tecidos biológicos podem ser divididos em três grandes áreas: diatermia, hipertermia e ablação térmica. Essa classificação depende da temperatura aplicada no tratamento (HABASH et al., 2006a). Nas três metodologias, um laser pode ser utilizado como fonte de calor e, nesse caso, além das propriedades térmicas do tecido, suas propriedades ópticas também devem ser conhecidas. Na literatura, são encontrados os valores típicos das propriedades ópticas de grande parte dos tecidos humanos, como: pele, fígado, próstata, tecido mamário, músculo, e outros. Entretanto, considerar um valor padrão para essas propriedades e ignorar que elas podem variar entre pessoas, de acordo com o estado do tecido e de acordo com as condições experimentadas durante os tratamentos a laser e técnicas de diagnósticos não é o ideal (JACQUES, 2013; WELCH; VAN GEMERT,

2010).

As técnicas clássicas para determinação das propriedades ópticas dos tecidos biológicos utilizam medidas de reflexão e transmissão da luz em amostras de tecido *ex vivo* ou em análises *in vivo* (KIM; WILSON, 2010). No entanto, os aparatos necessários para obtenção dessas medidas, e até mesmo a robustez física deles, pode ser um empecilho para difusão dessas técnicas de caracterização óptica (TORRICELLI et al., 2001). Nesse sentido, técnicas alternativas que consideram os fenômenos secundários relacionados aos tratamentos a laser foram propostas (KIM; WILSON, 2010), permitindo a definição das propriedades ópticas com base em medidas de temperatura ou de fenômenos relacionados.

Nesse tipo de caracterização óptica, torna-se necessário definir modelos matemáticos que relacionam as mudanças de temperatura do tecido e as suas propriedades ópticas e, ainda, selecionar técnicas adequadas para solução das equações governantes. Esse último aspecto foi favorecido pelo avanço do poder computacional observado nos últimos anos que permitiu o desenvolvimento e a aplicação de técnicas de solução de alto custo computacional em diversos campos de estudo, inclusive na análise computacional da transferência de calor em tecidos biológicos (CHAPRA; CANALE, 2011).

A aplicação desse conceito pode ser observada nos trabalhos de Lamien, Orlande e Eliçabe (2017) e Shibib e Shaker (2019a). Ambos os trabalhos utilizam a solução de um problema inverso em biotransferência de calor para caracterização óptica dos tecidos a partir de medidas de temperatura em conjunto com um modelo de biotransferência de calor e um modelo de propagação da luz no tecido, além dos valores das demais propriedades não estimadas. Mas, enquanto Shibib e Shaker (2019a) estimam somente as propriedades ópticas de interesse, Lamien, Orlande e Eliçabe (2017) aplicam uma abordagem de inferência Bayesiana com informações a priori informativas para análise simultânea das propriedades ópticas e térmicas do tecido biológico.

Essas pesquisas, e diversas outras, buscam informações que possam auxiliar, direta ou indiretamente, no aperfeiçoamento dos diagnósticos e tratamentos térmicos a laser atuais (JACQUES, 2013). Desse modo, considerando a relevância dos estudos em biotransferência de calor e as ferramentas computacionais disponíveis, essa dissertação realiza a modelagem computacional da transferência de calor em tecidos biológicos em diferentes configurações visando sua caracterização óptica quando sujeitos as terapias de hipertermia e ablação. Para isso, a equação clássica de biotransferência de calor considerando um laser como fonte externa e feixe Gaussiano modelado pela lei de Beer-Lambert será utilizada. Esse modelo matemático possui diversas aplicações, entretanto, tem sido pouco explorado em trabalhos que estudam as propriedades ópticas dos tecidos.

Na solução do problema direto e inverso são empregadas, respectivamente, a Técnica da Transformada Integral Generalizada e a inferência Bayesiana. Conhecendo as medidas de temperatura na superfície do tecido, busca-se estimar o coeficiente óptico de atenuação efetivo considerando informação a priori informativa e não informativa, além

de analisar as incertezas relacionadas as propriedades térmicas do tecido. O coeficiente de atenuação é uma propriedade óptica que, como as outras, varia de tecido para tecido e é particular a cada pessoa, desse modo, metodologias para sua estimação tem como perspectiva auxiliarem no planejamento de tratamentos individualizados que, conseqüentemente, são mais acurados.

Objetivo

Esse trabalho tem como principal objetivo apresentar uma metodologia para estimar o coeficiente de atenuação efetivo de tecidos biológicos a partir de medidas superficiais de temperatura. Nesse sentido, é possível definir os seguintes objetivos específicos:

- a) Solução do problema direto via Técnica da Transformada Integral Generalizada;
- b) Verificação da solução direta por meio da comparação entre diferentes métodos;
- c) Realização da análise de sensibilidade para auxiliar na etapa de solução do problema inverso;
- d) Realização de estimativas do coeficiente de atenuação efetivo via técnica de inferência Bayesiana em tratamentos de hipertermia e ablação, incluindo casos para posterior verificação experimental.

Organização da Dissertação

O Capítulo 1 traz uma revisão da literatura que apresenta mais detalhes sobre os tratamentos térmicos atuais e os lasers utilizados nesses tratamentos. Esse capítulo explora, ainda, as definições e tipos de caracterização das propriedades ópticas dos tecidos. Em seguida, foram revisadas algumas das opções disponíveis na literatura para modelagem da biotransferência de calor e os métodos utilizados para solução dos problemas direto e inverso.

No Capítulo 2 é apresentada a modelagem matemática para transferência de calor em tecido biológico que será considerada nesse trabalho. Para essa modelagem, a equação clássica de biotransferência de calor (PENNES, 1948) foi utilizada em conjunto com um modelo Gaussiano para o feixe de laser.

No Capítulo 3, a solução híbrida para o modelo matemático apresentado no capítulo anterior é descrita aplicando a técnica da Transformada Integral Generalizada. Nas soluções propostas foi considerada uma transformação parcial e o uso da rotina computacional `NDSolve`, intrínseca do software Wolfram Mathematica[®].

No Capítulo 4 é apresentada a metodologia para solução do problema inverso via inferência Bayesiana pelo método de Monte Carlo via cadeias de Markov. Além das considerações e funções descritas, o algoritmo Metropolis-Hastings é detalhado. São apresentadas ainda, algumas considerações sobre a análise de sensibilidade.

No Capítulo 5 são apresentados os resultados do problema direto considerando a aplicação em dois tipos de tecidos: a pele e a próstata humana. As soluções obtidas foram comparadas a soluções puramente numéricas para verificação. Além disso, são apresentados os resultados da variação de temperatura em função do valor da perfusão sanguínea, análises de regime permanente, soluções considerando reflexão superficial de parte da energia do laser e estimativas para o coeficiente de atenuação efetivo em casos como os de hipertermia e ablação considerando como tecido a próstata. Os resultados mostram que é possível estimar corretamente o coeficiente desejado para diferentes condições de terapias térmicas.

Por fim, o último capítulo apresenta as principais conclusões e algumas sugestões para trabalhos futuros.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Tratamentos térmicos em tecidos biológicos

As terapias térmicas são entendidas como um aumento de temperatura em um tecido ou região a ser tratada termicamente e podem ser classificadas em diatermia, hipertermia e ablação (HABASH et al., 2006a). Em determinados tratamentos, faz-se necessário o resfriamento do tecido à temperaturas abaixo de zero e, nesses casos, dá-se o nome de crioterapia. Essa divisão está intimamente relacionada as temperaturas utilizadas e ao tempo total empregado no procedimento. A crioterapia pode ser realizada a partir de um resfriamento moderado até temperaturas menores que $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, no caso da crioablação. Na diatermia utiliza-se temperaturas de até $41\text{ }^{\circ}\text{C}$ por um longo período de tempo com o intuito de auxiliar na reparação do tecido biológico. Essa técnica é bastante utilizada em tratamentos fisioterápicos. Já na hipertermia são aplicadas temperaturas entre $41\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, geralmente, em um período de 15 a 60 minutos em partes localizadas ou no corpo inteiro. Essa faixa de temperatura já é suficiente para causar a morte celular, dependendo do tempo de procedimento. Já para a realização da ablação térmica, as temperaturas utilizadas, geralmente, são acima de $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e o tecido é exposto ao tratamento por poucos minutos, pois, nessa circunstância, a morte da célula ocorre mais rapidamente (HABASH et al., 2006a; HABASH et al., 2006b; HABASH et al., 2007; LOIOLA; ABREU; ORLANDE, 2020; STAUFFER, 2005; STAUFFER; GOLDBERG, 2004).

Tanto a hipertermia como a ablação térmica são utilizadas no tratamento do câncer. Estima-se que em 2021 ocorrerão 625 mil novos casos da doença no Brasil, por isso a importância de se estudar e aprimorar esses tratamentos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019). Enquanto a hipertermia é um auxílio para potencializar os resultados alcançados por outros tratamentos clássicos, como a radioterapia e a quimioterapia, a ablação térmica é utilizada para eliminar células tumorais e tem sido aplicada em muitas situações por ser menos invasiva, com consequente simplificação em sua realização e recuperação, e mais barata que as cirurgias convencionais ou abertas. Nos dois procedimentos descritos, a preocupação com o aquecimento excessivo das células saudáveis é uma realidade. Desse modo, para que o tratamento ocorra adequadamente e as células saudáveis sejam minimamente atingidas, é preciso ter conhecimento acurado das propriedades específicas dos tecidos biológicos e utilizar fontes de energia e equipamentos adequados para alcançar os resultados esperados (HABASH et al., 2006a; HABASH et al., 2006b; HABASH et al., 2007; SCHENA; SACCOMANDI; FONG, 2017; LOIOLA; ABREU; ORLANDE, 2020; STAUFFER, 2005; STAUFFER; GOLDBERG, 2004).

As fontes de energia eletromagnéticas e de ultrassom são comumente empregadas nos tratamentos térmicos de aquecimento. Considerando o espectro eletromagnético, as micro-ondas (aproximadamente entre 300 MHz a 300 GHz), a radiofrequência (aproximadamente entre 3 kHz a 300 GHz) e os lasers (principalmente visível, infravermelho e ultravioleta) são tipos de fontes de energia aplicadas no aumento da temperatura dos tecidos em tratamentos externos e intersticiais. Levando em consideração as altas temperaturas alcançadas nos tratamentos de hipertermia e ablação e a consequente possibilidade de morte celular, os lasers são comumente aplicados nesses casos por apresentarem compatibilidade com a ressonância magnética (RM), que é uma técnica não invasiva e que assegura bom desempenho ao aferir a temperatura e monitorar os procedimentos (HABASH et al., 2006a; HABASH et al., 2006b; HABASH et al., 2007; STAUFFER, 2005; STAUFFER; GOLDBERG, 2004; ROSEN; STUCHLY; VORST, 2002; BEIK et al., 2016). Além disso, os lasers oferecem alta precisão, quando comparado a outras fontes de aquecimento (SVELTO, 2010; PARKER, 2007; SVELTO, 2020). Hirsch et al. (2003), utilizou a RM para monitoramento de um estudo *in vivo* que examinou a ablação térmica de células tumorais em ratos utilizando um laser na faixa do infravermelho próximo como fonte de energia. Nesse trabalho, a RM mostrou-se uma ótima ferramenta para aferir a temperatura e estimar o dano térmico sofrido pelo tecido (HIRSCH et al., 2003).

Apesar da compatibilidade entre o laser e métodos não invasivos para monitoramento dos tratamentos térmicos, as despesas vinculadas ao uso dos aparelhos de ressonância magnética e os riscos que essa e outras técnicas oferecem, como a liberação de radiação ionizante na tomografia computadorizada, incentivam os pesquisadores a propor metodologias alternativas, minimamente ou não invasivas e mais precisas, para o controle da temperatura e, conseqüentemente, do dano térmico sofrido pelos tecidos durante esses procedimentos. Nesse sentido, Lamien, Orlande e Eliçabe (2016) modelaram uma região da pele humana, além de analisarem também um modelo sintético de tecido, contendo um tumor com nanobastões de ouro. A deposição de nanopartículas absorvedoras no tumor busca potencializar o aquecimento nessa região do tecido. O trabalho analisou a hipertermia causada por um laser na região do infravermelho próximo e mostrou que as metodologias de solução utilizadas são adequadas para estimar a temperatura e a taxa de fluência no domínio a partir de medidas temporais de temperatura em uma única posição predefinida e, portanto, podem ser aplicadas no monitoramento da temperatura durante o tratamento e, ainda, na personalização do mesmo. Em seu trabalho de 2018, Lamien et al. (2018) realizaram experimentos com uma amostra contendo nanopartículas de óxido de ferro na região tumoral para validação da modelagem proposta em seu trabalho anterior (LAMIEN; ORLANDE; ELIÇABE, 2016; LAMIEN et al., 2018; SCHENA; SACCOMANDI; FONG, 2017; BEIK et al., 2016).

Em relação à análise do dano térmico sofrido, Loiola, Orlande e Dulikravich (2020) aplicaram uma solução de problemas inversos para escolha do modelo de dano térmico

mais adequado considerando um tecido biológico tratado por ablação térmica a laser e medidas sintéticas não intrusivas da posição limítrofe de dano irreversível. A metodologia proposta teve como principal objetivo estipular a região na qual o tecido sofreu dano térmico considerando as condições definidas na simulação, podendo ser aplicada em tratamentos reais para restringir o dano ao volume do tumor. Destaca-se que para a realização dessas análises é extremamente importante modelar corretamente a geometria do local a ser tratado e ter conhecimento das propriedades térmicas e ópticas dos tecidos biológicos, no caso de tratamentos a laser, além de uma modelagem matemática consistente (LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2020; SCHENA; SACCOMANDI; FONG, 2017).

1.2 Lasers e suas aplicações em tratamentos térmicos de tecidos biológicos

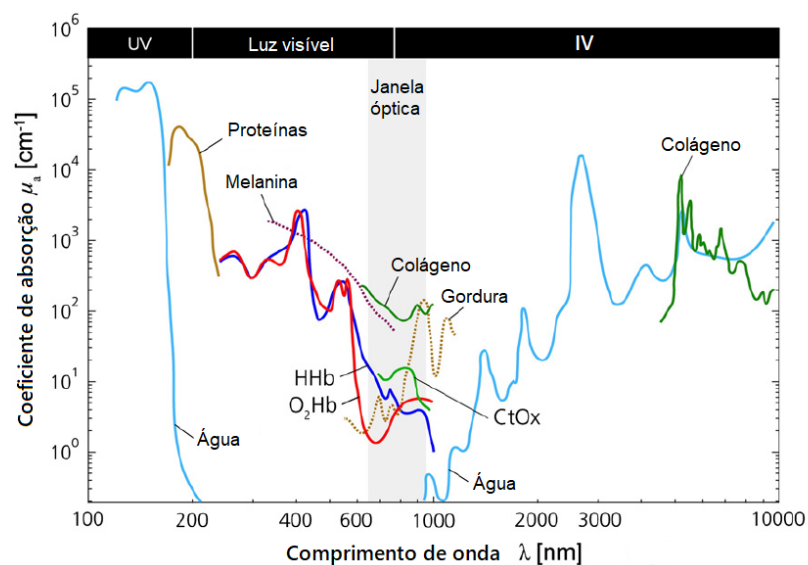
O laser, sigla de *light amplification by stimulated emission of radiation*, em inglês, é um equipamento que emite luz com característica monocromática (apenas um comprimento de onda), coerente (relação espacial e temporal constante entre as ondas emitidas), colimada (ondas paralelas entre si) e intensa (alta precisão). O laser pode alcançar altas potências e possuir diferentes comprimentos de onda e duração de feixe, desse modo, ele pode ser utilizado em diferentes áreas em nossa sociedade. Pode-se citar sua aplicação em processos de fabricação nas indústrias, na área militar, na área biológica e até nos leitores de códigos de barra presentes nos supermercados. Na medicina, o laser é utilizado no tratamento de tecidos biológicos, com aplicação na oftalmologia, dermatologia, odontologia e, até mesmo, na ablação de tumores e em procedimentos cardíacos (SVELTO, 2010; PARKER, 2007; SVELTO, 2020).

Segundo Star (2010), os lasers de feixe colimado e externo e os lasers de feixe entregue por fibra óptica ao tecido são, geralmente, os modelos utilizados em tratamentos médicos. Independente do tipo, o feixe de luz interage com o tecido biológico e para entender como isso ocorre é preciso levar em consideração o estudo de Maxwell, que define a luz como uma onda eletromagnética, e a definição de Planck, que entende a luz como um conjunto de partículas chamadas fótons. A partir desses conceitos é possível compreender os fenômenos de reemissão, espalhamento e absorção observados pela interação entre laser e tecido. A reemissão acontece quando parte do feixe de laser é refletido na superfície do tecido, permanecendo no meio de origem ou, ainda, quando a luz retorna para esse meio após ser espalhada pelo tecido. O espalhamento consiste na propagação da luz dentro do tecido, em uma direção diferente da original devido a interação entre os dois, mantendo o seu comprimento de onda. A absorção ocorre quando a luz é incorporada pelo tecido e convertida em outra forma de energia. Nos tratamentos térmicos é importante que ocorra a absorção do feixe de laser e a conversão em energia térmica. Os três fenômenos apresen-

tados ocorrerão em maior ou menor proporção dependendo das propriedades ópticas do tecido e do comprimento de onda do feixe de laser (STAR, 2010; WALSH, 2010; FISHER, 1992).

Os cromóforos presentes nos tecidos biológicos são os responsáveis pela absorção do feixe de laser incidente. Nos diferentes tipos de tecido biológico cada cromóforo está presente em maior ou menor quantidade, mas, de forma geral, pode-se citar como principais: água, sangue (hemoglobina e oxihemoglobina), melanina, proteínas, aminoácidos, colágeno e lipídios. A água está presente em todos os tecidos biológicos e pode-se ter ideia da absorção desses tecidos a partir de sua porcentagem de água. Em temperatura ambiente, a água apresenta um pico de absorção próximo a 3000 nm de comprimento de onda (λ), ou seja, na região do infravermelho (IV). O sangue e a melanina são ótimos absorvedores na região do visível, sendo que a absorção da luz pela melanina decresce conforme o comprimento de onda aumenta e a absorção do sangue varia com a sua taxa de oxigenação. Os aminoácidos, proteínas e o colágeno são importantes absorvedores na região do ultravioleta (UV) e a partir do IV médio. Já os lipídios e a gordura apresentam boa absorção na região do IV próximo, com valor máximo perto de $\lambda = 930 \text{ nm}$ (WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010; FISHER, 1992; SCHOLKMANN et al., 2014; JACQUES, 2013; SCHENA; SACCOMANDI; FONG, 2017). A Figura 1, adaptada de Scholkmann et al. (2014), mostra como a absorção desses componentes está distribuída no espectro eletromagnético.

Figura 1 - Variação do coeficiente de absorção com o comprimento de onda para diferentes cromóforos do tecido humano.



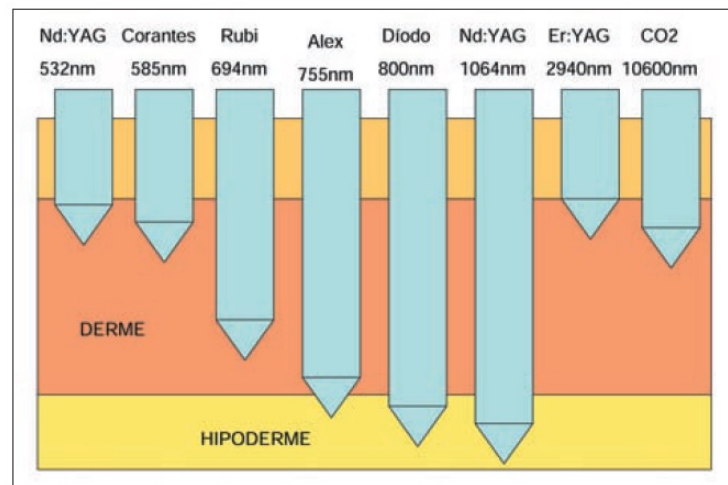
Fonte: Adaptado de Scholkmann et al. (2014)

Conhecendo a composição do tecido e, conseqüentemente, sua região no espectro eletromagnético de maior absorção de energia, pode-se escolher o laser mais adequado para os tratamentos térmicos. Como regra geral, os tecidos biológicos apresentam baixa absorção de energia na região indicada por janela óptica ($\lambda = 650 \text{ nm}$ a $\lambda = 950 \text{ nm}$) na Figura 1. Na janela óptica, que está contida na região do infravermelho próximo, a hemoglobina, a oxihemoglobina, o colágeno e a água apresentam baixa absorção de energia eletromagnética, desse modo, lasers nessa região do espectro, em conjunto com nanopartículas absorvedoras dessa faixa de energia, são bastante utilizados para hipertermia ou ablação de tumores localizados em regiões mais profundas em relação a superfície onde o laser está sendo aplicado. Nesses procedimentos, uma vez que a energia do laser é pouco absorvida pelas substâncias citadas, ela será fortemente transmitida através do tecido e será absorvida principalmente na região do tumor, onde as nanopartículas estão depositadas (HABASH et al., 2007; SCHENA; SACCOMANDI; FONG, 2017; WEISSLEDER, 2011; BAYAZITOGU; KHERADMAND; TULLIUS, 2013). Os trabalhos de Hirsch et al. (2003) e Lamien et al. (2018) são exemplos de análises experimentais considerando as propriedades de absorção das amostras e das nanopartículas na faixa do infravermelho próximo em terapias de ablação e hipertermia a laser, respectivamente.

De acordo com Habash et al. (2007), os lasers de CO_2 e o laser Nd:YAG (do inglês, *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*) com 1064 nm de comprimento de onda são os mais empregados na ablação térmica. O laser Nd:YAG é geralmente aplicado no tratamento do câncer hepático primário mais comum: o carcinoma hepatocelular, e dos tipos secundários, ou metastáticos, que acometem o fígado, segundo Schena, Saccomandi e Fong (2017). Vogl et al. (2004) e Vogl et al. (2013) analisaram a aplicação do laser Nd:YAG ($\lambda = 1064 \text{ nm}$) na ablação térmica de metástases hepáticas considerando, principalmente, as metástases hepáticas de câncer de mama e de câncer colorretal, além de outras localizações do tumor primário. Nesses trabalhos, foram encontradas boas taxas de sobrevivência dos pacientes tratados com o procedimento a laser monitorado por RM.

Enquanto o laser Nd:YAG ($\lambda = 1064 \text{ nm}$) está na região do infravermelho próximo, o laser de CO_2 com $\lambda = 10.600 \text{ nm}$ de comprimento de onda, está localizado na faixa do infravermelho médio no espectro eletromagnético. Essa característica faz com que ele seja altamente absorvido pela água, desse modo, ele é utilizado em tratamentos superficiais. Quando aplicado na pele, por exemplo, sua absorção fica concentrada na camada superficial, a epiderme. Na dermatologia, o laser de CO_2 é comumente utilizado para remoção de pintas, verrugas, cicatrizes de espinhas e em tratamentos anti-idade (SCHENA; SACCOMANDI; FONG, 2017; OMI; NUMANO, 2014; MU; JIANG; YANG, 2019). A Figura 2 ilustra a profundidade de penetração na pele dos lasers descritos e de outros lasers aplicados em tratamentos térmicos (CATORZE, 2009).

Figura 2 - Tipos de laser e sua interação com a pele humana.



Fonte: Catorze (2009)

Outro laser utilizado em tratamentos superficiais é o Ho:YAG (do inglês, *holmium yttrium aluminum garnet*), com comprimento de onda de 2100 nm. Esse comprimento de onda faz com que a energia do laser seja altamente absorvida no local de aplicação do laser pelo tecido biológico, gerando uma eficaz hipertermia ou ablação localizada. Muitos são os trabalhos que empregam esse laser para tratamento do câncer de bexiga utilizando a aplicação por fibras, como por exemplo, o trabalho de Gómez et al. (2017) que sugere que pequenos e recorrentes tumores superficiais nesse órgão podem ser tratados por ablação, com considerável diminuição nos custos, quando comparado as cirurgias tradicionais para combater esses casos. No trabalho de Schena, Saccomandi e Fong (2017) podem ser encontrados mais exemplos de aplicação dos lasers Nd:YAG e Ho:YAG, além de informações e exemplos de aplicação dos lasers de diodo na ablação de tecidos tumorais.

Além da aplicação em tratamento de tumores, a ablação a laser também é adotada nos quadros de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), que é uma doença benigna caracterizada pelo aumento da glândula masculina. A doença causa, principalmente, obstrução no canal urinário e acomete 80% dos homens com idade acima de 75 anos (HABASH et al., 2007). Zhang et al. (2016) realizaram uma abrangente análise dos diferentes lasers aplicados para tratamento da HPB classificando os melhores em relação a eficiência e outros quadros apresentados pelos pacientes durante e no pós-operatório. O laser Ho:YAG fica bem classificado nessas avaliações, mas outros como o laser Diodo e o laser Nd:YAG também aparecem como ferramentas para o tratamento da HPB.

1.3 Propriedades ópticas dos tecidos biológicos

A absorção e o espalhamento de energia em um tecido biológico irradiado por um laser, discutidos na seção anterior, são expressos quantitativamente pelos coeficientes de absorção, μ_a , e de espalhamento, μ_e , respectivamente. A soma dessas duas propriedades define o coeficiente de atenuação total, μ_t (WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010). O coeficiente de absorção pode ser definido como a soma ponderada dos coeficientes de absorção de todos os cromóforos do tecido (JACQUES, 2013), assim,

$$\mu_a = \sum_i^C f_{v,i} \mu_{a,i} \quad (1)$$

sendo $f_{v,i}$ e $\mu_{a,i}$, respectivamente, a fração em volume e o coeficiente de absorção de cada componente do tecido, e C o número total de componentes (JACQUES, 2013). Para definir o valor do coeficiente de espalhamento, geralmente utiliza-se medidas da transmissão colimada, T_c (JACQUES, 2013), podendo então ser definido:

$$\mu_e = -\frac{\ln(T_c)}{L} \quad (2)$$

sendo L a espessura do tecido. Diferente do coeficiente de absorção que apresenta uma janela óptica, o coeficiente de espalhamento diminui com o comprimento de onda para a maioria dos cromóforos. O espalhamento pode ser entendido com base em duas teorias: o modelo de espalhamento de Mie e o modelo de espalhamento de Rayleigh. Esses modelos estão relacionados com as mudanças microscópicas no índice de refração do tecido, n , e com o valor de λ para o feixe de laser. No espalhamento de Mie, a luz é espalhada, principalmente, para frente, como na maioria dos casos nos tecidos biológicos (JACQUES, 2013; WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010; WALSH, 2010; RICKA; FRENZ, 2011).

O índice de refração de um meio, n , é definido por uma parte real, n' , e uma parte imaginária, n'' . A parte real do índice de refração coordena a relação entre o armazenamento e a velocidade de propagação da energia luminosa no tecido e a parte imaginária está associada a dissipação dessa energia e, portanto, ao coeficiente de absorção pela expressão $\mu_a = 4\pi n''/\lambda$ (JACQUES, 2013). Os tratamentos a laser são diretamente afetados por essa propriedade se há uma interface que precisa ser atravessada pela luz. Para entender melhor essa relação, pode-se considerar uma onda de luz que sai de um meio em direção a outro, ambos com diferentes índices de refração. Se a luz será refletida totalmente, refletida parcialmente e sofrerá refração ou será totalmente transmitida para o meio de destino depende diretamente da relação entre os valores dos índices de refração (WALSH, 2010; WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010). Para os tecidos, o valor dessa propriedade está entre 1,33 e 1,5, segundo Welch, van Gemert e Star (2010).

Outra importante propriedade óptica é o fator de anisotropia, g . Esse parâmetro

mede a anisotropia do espalhamento e pode ser definido como o valor médio do $\cos(\theta)$, sendo θ um ângulo de espalhamento. Para $g = 0$, tem-se espalhamento isotrópico, para $g = 1$, o espalhamento é totalmente para frente e para $g = -1$, o espalhamento é totalmente para trás (WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010). Não é simples conseguir medidas para esse fator em tecidos biológicos e seu valor pode ser obtido indiretamente por medidas de outras propriedades ópticas (JACQUES, 2013). Considerando feixes de luz com comprimentos de onda na faixa do visível e infravermelho próximo e experimentos com tecidos biológicos *in vitro*, tem-se $0,7 \leq g \leq 0,99$, como afirma Welch, van Gemert e Star (2010). Esses valores confirmam a tendência do tecido biológico de espalhar a luz para frente.

A partir dos coeficientes descritos, o conhecimento de outras propriedades ópticas torna-se interessante quando se deseja descrever o comportamento da luz em um tecido biológico, são elas: o coeficiente de espalhamento reduzido, $\mu'_e = \mu_e(1 - g)$ e o coeficiente de atenuação efetivo, μ_{ef} . O trabalho de Jacques (2013) apresenta uma extensa revisão sobre algumas das propriedades apresentadas, com definições e revisão dos trabalhos encontrados na literatura, além disso, Walsh (2010), Welch, van Gemert e Star (2010) e Kim e Wilson (2010) possuem outras informações relevantes sobre o mesmo assunto.

Além de conhecer os fenômenos oriundos da interação entre a luz e o tecido biológico e os meios para medição e/ou definição das propriedades ópticas, torna-se importante modelar corretamente a propagação dessa energia no meio de interesse para possibilitar a realização de estudos e o desenvolvimento de tecnologias relacionadas as terapias térmicas a laser. Considerando um feixe de laser colimado, quando o tecido biológico é altamente absorvedor e o meio apresenta espalhamento insignificante, a lei de Beer-Lambert pode ser aplicada satisfatoriamente para essa modelagem. Por outro lado, em casos onde o espalhamento se torna significativo, com espalhamentos múltiplos, utiliza-se a equação de transferência radioativa (ETR) para modelar a propagação da luz no tecido (WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010; STAR, 2010).

A ETR considera o feixe de laser como um conjunto de fótons que são absorvidos e espalhados no tecido, conforme a definição de Planck. A equação é um balanço de energia que define a relação entre o gradiente da intensidade de radiação, $I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}})$, na direção $\hat{\mathbf{s}}$ e posição \mathbf{r} , às perdas por absorção e espalhamento na direção $\hat{\mathbf{s}}$, os ganhos devido ao espalhamento que tem origem nas direções $\hat{\mathbf{s}}'$ com destino a direção $\hat{\mathbf{s}}$ e o termo fonte, $F(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}})$, e pode ser escrita como (WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010):

$$\nabla \cdot [I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}})\hat{\mathbf{s}}] = -(\mu_a + \mu_e)I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}) + \mu_e \int_{4\pi} f(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}')I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}') dw' + F(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}) \quad (3)$$

sendo dw' o ângulo sólido infinitesimal na direção $\hat{\mathbf{s}}'$ e $f(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}')$ a função de fase de espalhamento. Nessa equação, o tecido foi considerado como homogêneo, de modo que as propriedades ópticas não dependam da posição. A intensidade de radiação está relacio-

nada com a taxa de fluência, $\phi(\mathbf{r})$, pela expressão:

$$\phi(\mathbf{r}) = \int_{4\pi} I(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}) dw \quad (4)$$

Welch, van Gemert e Star (2010) afirmam que não existem soluções gerais e exatas para a Eq. (3) quando um tecido biológico é o meio de propagação da luz. Considerando esse fato, outras abordagens são utilizadas para obter soluções aproximadas para os casos de interesse. Para obter uma solução aproximada, a teoria da difusão ou o método de Monte Carlo podem ser utilizados. O método de Monte Carlo apresenta um maior custo computacional, mas pode ser utilizado em condições em que a teoria da difusão não é aplicável (STAR, 2010; JACQUES, 2010). Da aproximação da difusão define-se o coeficiente de atenuação, μ_{ef} , dependente das propriedades μ_a , μ_e e g (STAR, 2010; JACQUES; PRAHL, 1987), ou seja:

$$\mu_{ef} = \sqrt{3\mu_a[\mu_a + \mu_e(1 - g)]} \quad (5)$$

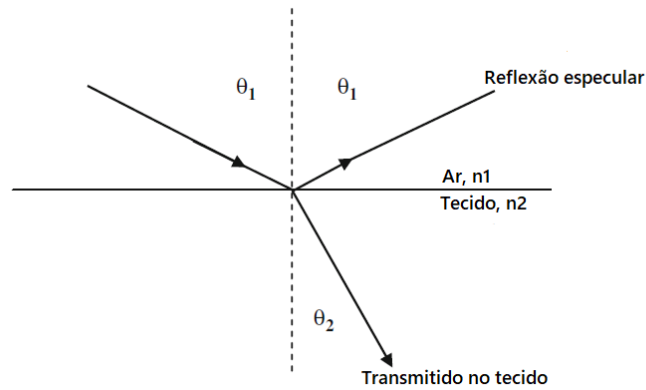
desse modo, o coeficiente μ_{ef} descreve a atenuação da luz em um tecido biológico considerando os fenômenos de absorção e espalhamento de fótons (KIM; WILSON, 2010).

Quando a luz de um laser atinge um tecido biológico, essa luz será refletida, em maior ou menor quantidade, ao entrar em contato com a superfície do mesmo. Para uma superfície lisa, a reflexão especular, R_e , pode ser calculada em função do ângulo de incidência do feixe e dos valores dos índices de refração, n , dos meios com o auxílio da lei de Snell e das equações de Fresnel. Conhecendo a porção de luz irradiada no tecido, pode-se definir a fração remanescente de energia que será transmitida no tecido ao subtrair a porção refletida, conforme Figura 3. No entanto, podem existir irregularidades na superfície do tecido biológico e o comportamento do feixe de laser pode não ser como o esperado, além disso, da porção de luz transmitida dentro do tecido, parte poderá sofrer reflexões e ser reemitida para fora de sua superfície. Todos esses fenômenos aumentam o valor da reflexão sofrida na interface entre os meios estudados. Assim, a reflexão total, R_t , será considerada como uma soma da reflexão especular, R_e , e da reflexão difusa, R_d (WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010):

$$R_t = R_e + R_d \quad (6)$$

Utilizando medidas experimentais de transmitância e reflectância é possível obter as propriedades ópticas apresentadas anteriormente, para isso, amostras *ex vivo* e *in vivo* podem ser utilizadas em abordagens conhecidas como técnicas fotométricas (KIM; WILSON, 2010).

Figura 3 - Esquema para retratar um raio luminoso que atinge o tecido com ângulo θ_1 . Essa luz sofre reflexão especular com mesmo ângulo θ_1 e é transmitida no tecido com ângulo θ_2 .



Fonte: Adaptado de Welch, van Gemert e Star (2010)

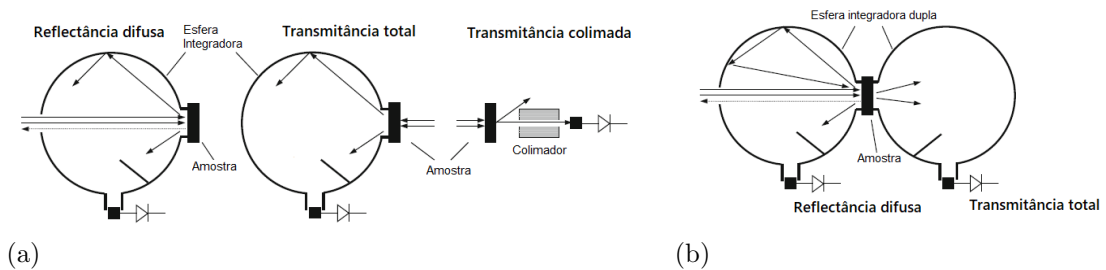
1.4 Técnicas para medição das propriedades ópticas

Kim e Wilson (2010), em sua revisão das técnicas fotométricas, classificam essas técnicas em termos do tipo de tecido analisado: *ex vivo* ou *in vivo*. Nas análises *ex vivo*, os coeficientes ópticos, como o coeficiente de atenuação total, μ_t , de absorção, μ_a , e de espalhamento, μ_e , podem ser definidos diretamente a partir de medidas da porção de feixe espalhada, transmitida ou refletida pelo tecido. Por outro lado, em amostras de tecido *ex vivo* que apresentam espalhamento múltiplo, as propriedades ópticas dos tecidos são definidas indiretamente. Nesses casos, os valores de transmitância e reflectância difusa são aplicados em um modelo de propagação da luz em tecido biológico e o problema é solucionado por modelos analíticos, como na teoria da difusão, ou pelo método de Monte Carlo com o objetivo de determinar as propriedades ópticas possíveis como, por exemplo, μ_a , μ_e e g . A Figura 4 traz uma representação de como as medições da transmitância e reflectância difusa podem ser realizadas utilizando arranjos com esferas de integração única e dupla (KIM; WILSON, 2010). O clássico trabalho de Jacques e Prahil (1987) é um exemplo que considera medidas de transmitância e reflectância difusa em amostras de pele de camundongo irradiadas por um laser para definir indiretamente as propriedades ópticas utilizando, para isso, arranjo com esfera integradora e as aproximações da teoria da difusão para a ETR (JACQUES; PRAHL, 1987).

Mais recentemente, Honda et al. (2011) analisaram as propriedades ópticas μ_a e μ_e (μ'_e para $g = 0,9$) em amostras com células tumorais de ratos antes e depois da exposição da amostra a terapia fototérmica a laser com auxílio de fotossensibilizador para

comprimentos de onda entre 350 e 1000 *nm*. Para isso, foram utilizadas medidas indiretas de reflectância difusa e transmitância total obtidas em um arranjo de esferas integradoras dupla. As medidas foram relacionadas aos parâmetros ópticos pela solução da ETR pelo método de Monte Carlo. Além das medidas com esferas integradoras, outros aparatos também podem ser utilizados. Mosca et al. (2020) utilizaram medidas de transmitância obtidas por detector em tecidos *ex vivo* suíno para medir μ_a e μ'_e . O trabalho é pioneiro na análise de forma sistemática das propriedades ópticas de tecido *ex vivo* para uma grande variedade de tipos de tecidos biológicos (pele, pulmão, tendão, músculo, gordura, coração, cérebro, fígado e osso cortical suínos) na faixa de comprimentos de onda entre 650 e 1100 *nm* (HONDA et al., 2011; MOSCA et al., 2020).

Figura 4 - Técnicas para medir transmitância e reflectância difusa em tecidos *ex vivo*.



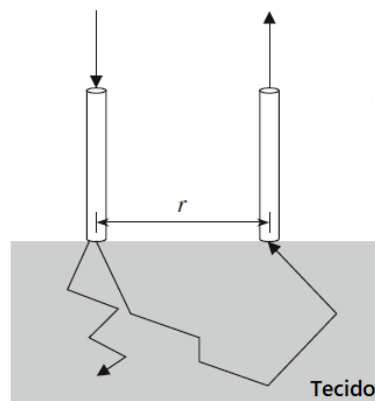
Legenda: (a) Medidas de reflectância difusa, transmitância total e transmitância colimada usando um detector colimado e esfera integradora.; (b) Medidas de reflectância difusa e transmitância total usando esfera integradora dupla.

Fonte: Adaptado de Kim e Wilson (2010)

Quando trata-se de tecidos *in vivo*, o acurado conhecimento das propriedades ópticas está diretamente relacionado ao aumento da eficácia em procedimentos a laser (KIM; WILSON, 2010; JACQUES, 2013). Técnicas de caracterização óptica *in vivo* também utilizam medidas de reflectância difusa e transmitância e essas medidas podem ser obtidas utilizando esfera integradora ou detectores ópticos. Para permitir uma caracterização mais abrangente do tecido biológico, métodos que utilizam medidas de reflectância difusa no estado estacionário em função da posição superficial em relação a fonte (do inglês, *spatially resolved steady-state diffuse reflectance method*) ou medidas de reflectância em função da posição superficial em relação a fonte e do tempo (do inglês, *time-resolved diffuse reflectance method*) e, ainda, medidas espaciais da taxa de fluência podem ser empregadas. As duas primeiras abordagens citadas utilizam uma fonte e, ao menos, um detector separados espacialmente para obtenção das medidas na superfície do tecido, como está exemplificado na Figura 5. Para a terceira abordagem, medidas por sondas intersticiais tornam-se necessárias (KIM; WILSON, 2010). No entanto, diferentes

medidas podem ser combinadas para obter mais informações ópticas sobre o tecido em estudo.

Figura 5 - Esquema para medidas de reflectância considerando a energia luminosa entregue ao tecido e a resposta do tecido devido ao espalhamento.



Fonte: Adaptado de Kim e Wilson (2010)

Torricelli et al. (2001) realizaram uma análise não invasiva em tecidos humanos *in vivo* para caracterização óptica utilizando medidas de reflectância pela técnica conhecida como *time-resolved*. Foram analisados os tecidos do braço, abdômen e testa de 3 adultos para comprimentos de onda do feixe de laser entre 610 e 1010 *nm*. A abordagem utiliza duas fibras ópticas com 2 *cm* de distância entre elas para possibilitar a aplicação do feixe de laser nos tecidos e, em seguida, capturar a porção de feixe reemitida. Para obter os coeficientes ópticos μ_a e μ'_e em função do comprimento de onda, um algoritmo de Levenberg–Marquardt foi utilizado para comparar as grandezas medidas e uma solução aproximada, pela teoria da difusão, para a ETR. A abordagem teve como resultado diferentes curvas de propriedades ópticas em relação ao comprimento de onda para cada um dos voluntários e para cada um dos locais analisados. Esses resultados confirmam a singularidade das propriedades ópticas para cada pessoa e tecido e ratifica a importância de análises *in vivo*. Além disso, o trabalho também investiga a composição dos tecidos e o fator de anisotropia g . Esse estudo foi pioneiro na análise *in vivo* para uma significativa faixa de comprimentos de onda, no entanto, os próprios autores afirmam as dificuldades inerentes ao uso dessa abordagem para aplicações ambulatoriais devido aos equipamentos necessários (TORRICELLI et al., 2001).

Bargo et al. (2005) realizaram uma análise *in vivo* de tecidos saudáveis e tumo-

rais durante exames de endoscopia. Para isso, foram utilizadas medidas de reflectância difusa pela técnica *spatially resolved steady-state diffuse reflectance*. Essas medidas foram obtidas com apenas duas sondas de fibra óptica preparadas pelos autores, atuando como fonte e detector, distando 2,5 mm. O modelo assumido pelos autores para cálculo das propriedades desejadas foi validado com os valores das propriedades ópticas para músculo bovino *in vitro* obtidas por medidas de reflectância com auxílio de um esfera integradora e teorias clássicas de propagação da luz no tecido, incluindo a teoria da difusão. Na análise endoscópica, uma fonte de luz branca foi aplicada e medidas de μ_a e μ'_e foram obtidas em função do comprimento de onda, tanto para os tecidos tumorais como para os tecidos saudáveis, em um grupo de 9 pacientes. Para um dos pacientes, os valores dos coeficientes ópticos são apresentados graficamente para os comprimentos de onda entre 400 e 950 nm, e para os demais pacientes são apresentadas em forma de tabela para $\lambda = 630$ nm. Os valores médios de μ_a e μ'_e são similares aos valores encontrados na literatura para o esôfago e brônquios (BARGO et al., 2005; BARGO; PRAHL; JACQUES, 2004).

Zhu et al. (2005) analisaram as propriedades μ_a , μ'_e e μ_{ef} da próstata humana *in vivo* a partir de medidas da taxa de fluência e resultados da teoria da difusão. As medidas foram tomadas antes e depois da realização de terapia fotodinâmica com uso do fotossensibilizador *Motexafin lutetium* em 13 pessoas com histórico de câncer de próstata. Durante o tratamento, o tecido foi irradiado por laser diodo com $\lambda = 732$ nm e foram utilizados detectores intersticiais em diferentes posições radiais cobrindo os quatro quadrantes da próstata e, para dois pacientes, em mais de uma profundidade. As propriedades ópticas obtidas antes e depois do tratamento apresentam diferenças para cada paciente, mostrando, mais uma vez, que essas propriedades variam com as condições do tecido e a importância das medições *in vivo* para análise da energia depositada nos tratamentos (ZHU et al., 2005).

Svensson et al. (2007) realizaram estimativas das propriedades ópticas de tecidos *in vivo* em seu trabalho. Esse estudo é pioneiro na utilização de medidas intersticiais do sinal temporal refletido pelo tecido irradiado a laser, *time-resolved*, para caracterização óptica da próstata humana. Para alcançar esse objetivo foram considerados três comprimentos de onda distintos (a saber: 660 nm, 786 nm e 916 nm) que permitiam o monitoramento simultâneo dos principais componentes do tecido. Para cada comprimento de onda, as propriedades μ_a , μ'_e e μ_{ef} foram definidas a partir de medidas obtidas em 9 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata que participavam do estudo. Além dessas informações, análises da concentração de hemoglobina e oxigenação do sangue também são realizadas no trabalho. Nesse artigo, Svensson et al. (2007) também apresentam um resumo com os valores das propriedades ópticas reportados na literatura para a próstata humana de acordo com o comprimento de onda (SVENSSON et al., 2007).

Kono e Yamada (2019) realizaram uma análise *in vivo* dos coeficientes de absorção e espalhamento da pele humana irradiada por uma fonte de luz branca com a intenção de

definir essas propriedades para a faixa do visível e do infravermelho próximo. As medidas *in vivo* foram obtidas em um grupo de 198 pessoas de origem Japonesa e buscou-se observar as características dessas propriedades de acordo com as diferenças fisiológicas entre homens e mulheres, a idade dos participantes e a região do corpo considerada. Para isso, medidas da radiação refletida espacialmente e dados disponíveis na literatura foram relacionados aos coeficientes de absorção e de espalhamento pela solução de um problema inverso, para definir essas propriedades para cada pessoa e região analisada. Considerando os comprimentos de onda estudados e as características do grupo, o trabalho tem como resultado diversos valores estimados para as propriedades μ_a e μ_e da pele. Além disso, o trabalho estabelece relações esperadas para as propriedades que podem auxiliar na verificação de outros trabalhos experimentais. Por exemplo, percebe-se que homens apresentam maiores valores de coeficiente de absorção para a maior parte dos comprimentos de onda analisados e que, por sua vez, as mulheres tendem a apresentar maiores valores de coeficiente de espalhamento que os homens (KONO; YAMADA, 2019).

Quando um tecido é irradiado pela luz de um laser, ocorrem mudanças em seu campo de temperatura. Esse fenômeno gera reações que podem ser mensuradas, assim como os fenômenos de transmitância e de reflectância empregados nas técnicas fotométricas, e serem utilizados para caracterização óptica de tecidos. Desse modo, técnicas fototérmicas podem ser definidas utilizando este conhecimento. A técnica de radiometria fototérmica de pulso (do inglês, *pulsed photothermal radiometry* - PPTR) que considera as medidas transientes de emissão de energia radiativa devido a conversão de energia térmica e a técnica de espectroscopia fotoacústica (do inglês, *photoacoustic spectroscopy* - PAS) que analisa a expansão do tecido devido as mudanças de temperatura. Quando necessário, esses resultados podem ser utilizados em conjunto com medidas de reflectância difusa para que sejam obtidas mais informações sobre as propriedades ópticas do tecido (KIM; WILSON, 2010).

Chen (2007) realizou experimentos combinando a técnica PPTR e medidas de reflexão difusa para medir indiretamente os coeficientes de absorção e espalhamento reduzido na pele do dorso da mão humana de 4 pessoas com visível diferença na quantidade de melanina. Para realização do experimento, foi utilizado um aparato que possuía uma esfera integradora acoplada a um medidor de energia, usado para mensurar a reflexão difusa, e um detector de radiação IV para medir indiretamente as mudanças de temperatura na amostra. O laser aplicado foi um laser pulsado com $\lambda = 585 \text{ nm}$, duração de pulso de $450 \mu\text{s}$ e feixe de laser de 6 mm no contato com a amostra. Antes de realizar os estudos *in vivo*, amostras sintéticas com 8 mm de espessura e diferentes níveis de espalhamento foram analisadas para calibração do sistema. Neste trabalho, a teoria de modelagem utilizada considerou a pele humana como uma única camada, desse modo, as medidas *in vivo* das propriedades ópticas se aproximam dos valores encontrados para a epiderme na literatura. Em relação a quantidade de melanina, observa-se maiores valores de μ_a e μ'_e

para a pele com maior quantidade do pigmento (CHEN, 2007).

Verdel et al. (2017) também uniram a técnica PPTR e medidas de reflexão difusa para análise das propriedades ópticas da pele humana e das espessuras de suas camadas constituintes (epiderme, derme e tecido subcutâneo). A análise não invasiva *in vivo* foi realizada com voluntários de pele clara entre 20 e 60 anos. A reflexão difusa foi medida com auxílio de uma esfera integradora com fonte de luz acoplada e a análise térmica foi realizada com auxílio de uma câmera IV em tecido irradiado por um laser pulsado (1 *ms*) com $\lambda = 532 \text{ nm}$ e 5 *mm* de tamanho de feixe. Além das medidas experimentais, a equação de transporte da luz no tecido foi utilizada para modelar numericamente a interação entre a luz e o tecido e sua solução foi aproximada utilizando uma técnica de Monte Carlo. Por fim, comparou-se os resultados numéricos e experimentais para determinação das propriedades ópticas e dimensionais. Considerando os valores de μ'_e para a epiderme e a derme presentes na literatura, os resultados para a pele modelada como um tecido com 3 camadas (epiderme, derme e tecido subcutâneo) apresentou divergências em relação a espessura da derme e nível de oxigenação do sangue. Quando a derme foi subdividida em uma camada papilar e uma camada reticular, ainda foram observadas divergências em relação as taxas de oxigenação dessas camadas. Por fim, buscou-se estimar μ'_e da derme e epiderme simultaneamente aos outros parâmetros já sendo analisados. Nesse caso, a pele também foi modelada como um tecido de 4 camadas e os resultados alcançados foram mais condizentes com os resultados disponíveis na literatura, mesmo com a grande variação que eles apresentam (VERDEL et al., 2017).

Li et al. (2018) propuseram uma abordagem PAS considerando as mudanças no campo de temperatura e das propriedades ópticas nas terapias a laser com energia entregue por fibra óptica ao tecido. Nesse estudo, amostras *ex vivo* de fígado suíno foram utilizadas e os coeficientes μ_a e μ_e para o tecido nativo e coagulado para um comprimento de onda de 810 *nm* puderam ser avaliados e comparados aos valores obtidos ao utilizar medidas de reflectância difusa e transmitância com esfera integradora. Para cálculo desses coeficientes, medidas de temperatura relacionadas aos sinais fotoacústicos e ao campo de temperatura obtido pela solução das equações de biotransferência de calor e de transferência radioativa com aproximação pela teoria da difusão são comparados por uma função objetivo pelo método dos mínimos quadrados. As propriedades ópticas obtidas com o método fotoacústico apresentam valores menores, com até 20% de erro percentual, em relação aos valores obtidos aplicando medidas com esfera integradora. Segundo os autores, essa divergência pode estar relacionada ao tamanho da amostra e sua relação com as medidas fotoacústicas, ou ainda, com os diferentes lasers, com mesmo comprimento de onda, utilizados nas duas formas de obtenção das propriedades ópticas (LI et al., 2018).

As diferentes técnicas apresentadas e exemplificadas nessa seção necessitam de diferentes equipamentos experimentais, o que pode ser uma limitação para a realização de estudos de caracterização óptica. Nesse contexto, técnicas alternativas que simplificam

materialmente essas análises são desejáveis (TORRICELLI et al., 2001; JACQUES, 2013). Lamien, Orlande e Eliçabe (2017) utilizaram a equação de biotransferência de calor e a ETR para modelar um tratamento a laser para hipertermia da pele humana com a presença de um tumor. A solução do problema direto é realizada para as duas equações diferenciais parciais (EDPs) pelo Método dos Volumes Finitos e o problema inverso é resolvido pelo método de Monte Carlo via algoritmo de filtro de partícula, além disso, a técnica *Approximation Error Model* é aplicada. O campo de temperatura foi estimado tendo como conhecidas as medidas temporais de temperatura em uma posição do meio e considerando incertezas nos valores das propriedades ópticas e térmicas para a pele e para o tumor, para isso, uma priori Gaussiana informativa foi aplicada (LAMIEN; ORLANDE; ELIÇABE, 2017). Lamien et al. (2018) utilizaram uma modelagem matemática mais simples para o problema físico onde a fonte de calor do laser foi modelada pela Lei de Beer-Lambert com feixe Gaussiano, considerando o tecido como altamente absorvedor. Nesse segundo estudo, os resultados obtidos numericamente foram validados com as medidas experimentais obtidas. Além disso, um desvio padrão de 10% foi considerado na informação a priori para o coeficiente de absorção e seu valor estimado apresentou erro entre 2% a 10% em relação ao valor esperado para a propriedade (LAMIEN et al., 2018).

Shibib e Shaker (2019a) propuseram uma técnica para determinar os coeficientes de absorção e de espalhamento reduzido utilizando apenas medidas de temperatura e uma análise inversa da biotransferência de calor em um tecido irradiado a laser. Nessa metodologia, a equação de condução de calor, ou seja, sem considerar a perfusão e a taxa de calor metabólico do tecido como na equação proposta por Pennes (1948), é utilizada na modelagem matemática. Para modelar a fonte de calor do laser foi aplicada a Lei de Beer-Lambert, uma vez que a absorção no tecido ultrapassa de forma significativa o espalhamento, em função de μ_a e μ'_e e considerando um feixe de topo reto. A solução do problema direto é feita pelo Método dos Elementos Finitos e para solução do problema inverso foi aplicado o método de Levenberg-Marquardt. Um termopar é utilizado para realizar 180 medições temporais em um intervalo de 900 s na posição central das amostras de tecido *ex vivo* bovino. Essas medidas de temperatura foram aplicadas na solução do problema inverso, no qual as propriedades térmicas são consideradas constantes e conhecidas. Para aquecimento das amostras de músculo e retina bovinas de $20 \times 20 \times 1$ mm foi utilizado um laser com potência de 0,03 W e feixe com raio de 1 mm. As propriedades ópticas para os tecidos *ex vivo* da retina e do músculo puderam ser obtidas com um erro percentual máximo de 3,6% e 6,4%, respectivamente, para um erro de 4% em relação as medidas de temperatura pelo termopar (SHIBIB; SHAKER, 2019a; SHIBIB; SHAKER, 2019b).

Da mesma forma que Shibib e Shaker (2019a), o presente trabalho utiliza apenas medidas superficiais de temperatura em conjunto com a solução de um problema inverso em biotransferência de calor com a finalidade de caracterizar opticamente tecidos

biológicos irradiados a laser. Além disso, neste trabalho também será utilizada a Lei de Beer-Lambert para modelar a energia do laser, mas o feixe será considerado Gaussiano. Diferente do trabalho de Shibib e Shaker (2019a), a técnica da Transformada Integral Generalizada será empregada na solução do problema direto e a inferência Bayesiana será aplicada na solução do problema inverso, o que permite considerar as incertezas nos valores das propriedades térmicas do tecido. Diferente do trabalho de Lamien, Orlande e Eliçabe (2017), o algoritmo Metropolis-Hastings será utilizado na realização de estimativas da distribuição a posteriori no método de Monte Carlo com cadeia de Markov e serão definidas informações a priori não informativas e/ou valores maiores de desvio-padrão na definição da priori do tipo Gaussiana para a estimativa da propriedade óptica de interesse e na avaliação das incertezas em relação as propriedades térmicas. A presente análise é realizada computacionalmente, podendo ser expandida e validada ao considerar medidas de temperatura em tecido *ex vivo* e *in vivo*.

1.5 Modelo matemático para biotransferência de calor

Um tecido biológico em contato com uma fonte de energia apresenta como resposta uma alteração em sua distribuição de temperatura, assim como outros materiais. Para modelar esse fenômeno nos tecidos biológicos, a equação de conservação de energia foi modificada por cientistas. Pennes (1948) propôs uma equação para realização dessa modelagem que é conhecida como equação clássica de biotransferência de calor. Nessa equação, um termo de troca de calor entre o sangue arterial e o tecido biológico e um termo de geração de calor metabólico do tecido são adicionados a equação de condução de calor (PENNES, 1948). Ao longo dos anos, outros cientistas propuseram adaptações a esse modelo clássico. Nessas adaptações, a troca de calor entre o sangue arterial e venoso, a mudança de fase da água contida no tecido e mudanças na perfusão sanguínea do tecido devido ao aumento da temperatura e/ou dano térmico sofrido pelo tecido foram consideradas na modelagem (KELLER; SEILER, 1971; TOMPKINS et al., 1994; LANG; ERDMANN; SEEBASS, 1999; ABRAHAM; SPARROW, 2007).

Em seu trabalho, Loiola, Orlande e Dulikravich (2020) utilizaram a equação adaptada proposta por Abraham e Sparrow (2007) para modelar a biotransferência de calor na pele considerando a vaporização da água e a perfusão sanguínea dependente do dano térmico. Já Tompkins et al. (1994) e Lang, Erdmann e Seebass (1999) modelaram a hipertermia de tecidos biológicos utilizando a equação clássica adaptada para considerar a variação da perfusão sanguínea com a temperatura. No artigo de Bellil, Saidane e Bennaoum (2015), foi aplicado um modelo matemático para biotransferência de calor que considera a variação da perfusão sanguínea da próstata com o aumento da temperatura ou com o dano térmico acumulado conforme a etapa da terapia térmica em análise.

As adaptações propostas para o modelo clássico de biotransferência de calor buscam incorporar mais informações ao modelo matemático que retrata a realidade física observada, mas acabam adicionando complexidade aos problemas. Geralmente, essa complexidade traz poucos benefícios quando comparado ao esforço matemático e computacional adicionado. Por esse motivo, a equação clássica proposta por Pennes (1948) continua sendo amplamente utilizada (ABRAHAM; SPARROW; RAMADHYANI, 2007). De fato, essa equação foi aplicada recentemente em um estudo que buscou distinguir células saudáveis e tumorais em um tecido biológico (ROJCZYK et al., 2017) e na determinação da distribuição de temperatura na mama de acordo com o tamanho e a localização de tumores (SHRESTHA; KC; GURUNG, 2020). Bellil, Saidane e Bennaoum (2015) afirmam que o modelo clássico de biotransferência de calor é adequado para os estudos de tecidos distantes dos grandes vasos sanguíneos, como os estudos que analisam a próstata e algumas regiões da pele, por exemplo.

Além disso, quando se trata da modelagem da interação entre laser e tecido biológico, a fonte de calor externa presente na equação de biotransferência de calor pode ser descrita em termos da taxa de fluência que, por sua vez, pode ser descrita em função de um modelo de propagação da luz no tecido baseado na equação de transferência radioativa (ETR) e na Lei de Beer-Lambert para tecidos com espalhamento acentuado (STAR, 2010). Esse modelo para a fonte externa foi aplicado por Kim e Jeong (2014) e Kim, Eom e Jeong (2015) para análise das respostas ópticas e térmicas de tecidos suíno submetidos a terapias de baixa temperatura e a ablação a laser, respectivamente. Lamien, Orlande e Elicabe (2016, 2017) utilizaram essa mesma formulação para modelagem da hipertermia a laser de tecidos com presença de nanopartículas. Apesar desse modelo matemático para a irradiação a laser de tecidos biológicos ser bastante completo, essa formulação necessita de uma solução simultânea de duas EDPs, o que aumenta o custo computacional e dificulta a sua aplicação com métodos de solução inversa mais robustos.

Para um tecido biológico mais absorvedor do que espalhador, a fonte de calor externa devido a irradiação a laser pode ser modelada apenas pela Lei de Beer-Lambert (STAR, 2010; LAMIEN et al., 2018; SHIBIB; SHAKER, 2019a; LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2020). Na prática, a Lei de Beer-Lambert foi aplicada para essa finalidade no trabalho de Shibib e Shaker (2019a), que estimou as propriedades ópticas de amostras de tecido bovino, e no trabalho de Loiola, Orlande e Dulikravich (2020), que realizou a seleção do modelo matemático de dano térmico em simulações da terapia de ablação em tecidos. Conhecendo essas aplicações, o presente trabalho utilizará a equação clássica de biotransferência de calor como modelo matemático e a Lei de Beer-Lambert para modelar a fonte externa de calor devido a irradiação a laser, portanto, não será necessária a solução simultânea das equações de transferência radioativa e de biotransferência de calor, mas a formulação permite, ainda, análises das propriedades ópticas dos tecidos biológicos.

1.6 Solução de Problemas Diretos via Técnica da Transformada Integral Generalizada

Os fenômenos físicos são modelados matematicamente para realização de análises matemáticas e computacionais. Na área de biotransferência de calor, a equação clássica proposta por Pennes (1948) pode ser utilizada para essa finalidade. Nesse caso, a solução do problema direto permite determinar o campo de temperatura quando os parâmetros e as condições de contorno e iniciais são conhecidas. No entanto, nem todos os modelos matemáticos compostos por equações diferenciais que necessitam de solução direta podem ser resolvidos de forma analítica, ou ainda, podem apresentar solução analítica complexa. Nesses casos, a solução buscada pode ser alcançada utilizando métodos puramente numéricos, como o Método das Diferenças Finitas (MDF), o Método dos Elementos Finitos (MEF) ou o Método dos Volumes Finitos (MVF), ou ainda, podem ser utilizados métodos híbridos, como o método de transformada integral conhecido por técnica da Transformada Integral Generalizada (ou *Generalized Integral Transform Technique - GITT*, em inglês).

A GITT é uma abordagem híbrida, ou seja, que utiliza procedimentos analíticos e numéricos na solução de problemas não transformáveis devido a não linearidade de sua formulação, entre outras causas, e descritos matematicamente por equações diferenciais parciais (COTTA; KNUPP; QUARESMA, 2018). Nessa técnica, a transformação integral da formulação diferencial que define o problema gera um sistema acoplado de equações diferenciais ordinárias ou parciais a ser solucionado de modo analítico ou numérico, dependendo da complexidade do caso em análise. O uso da GITT tem como possível vantagem a diminuição do custo computacional, devido a redução dimensional do sistema a ser resolvido numericamente, além de sua metodologia de solução possuir etapas bem definidas (COTTA, 1993; COTTA; KNUPP; QUARESMA, 2018).

Historicamente, o artigo de Ozisik e Murray (1974) notabilizou a limitação das técnicas de transformação integral conhecidas até então e que eram aplicadas na solução de equações diferenciais. Naquele trabalho, um problema de valor de contorno, com condição de contorno de terceiro tipo, ou Robbin, e coeficientes dependentes do tempo e do espaço, foi transformado integralmente gerando um sistema de equações diferenciais acopladas não solucionado explicitamente pelos autores. Diante da necessidade e notória vantagem de se preservar o caráter analítico das soluções, diversos foram os esforços para o desenvolvimento da técnica GITT. O livro de Ozisik e Mikhailov (1984) e suas soluções para as diversas classes de problemas de transferência de calor e massa contribuiu fortemente para esse fim. No entanto, pode-se citar como importante referência em relação a abordagem GITT o livro de Cotta (1993) que, além de apresentar a técnica, trata diversos exemplos de sua aplicação (OZISIK; MURRAY, 1974; OZISIK; MIKHAILOV, 1984; COTTA, 1993; COTTA et al., 2014; NETO, 2020).

A solução GITT para uma formulação multidimensional pode ser alcançada aplicando um esquema de transformação total, que resulta em um sistema de equações com somente dependência temporal, ou um esquema de transformação parcial, que reduz, mas mantém a dependência espacial no sistema a ser solucionado (COTTA; KNUPP; QUARESMA, 2018). Considerando a flexibilidade da técnica, ela é amplamente utilizada na solução de problemas em diversas áreas científicas. Por exemplo, a técnica GITT foi utilizada por Almeida, Pimentel e Cotta (2008) para solução de um modelo bidimensional de dispersão de poluentes na atmosfera, por Knupp, Cotta e Naveira-Cotta (2013) na análise bidimensional da transferência de calor em microcanais, por Abreu et al. (2014) via transformada parcial para solução de um modelo matemático tridimensional proposto para análise de materiais compósitos laminados, por Abreu et al. (2018) também para análise de falhas em compósitos laminados utilizando a abordagem de campo transformado, onde as medidas de temperatura foram transformadas integralmente e por He, An e Su (2020) na modelagem da vibração livre de placas retangulares finas.

Atualmente, a técnica da Transformada Integral Generalizada ainda foi pouco difundida em aplicações envolvendo problemas de biotransferência de calor, mas existem trabalhos que relatam o seu uso na área. Cotta et al. (2010) utilizaram essa técnica, com auxílio do *solver* de código aberto UNIT (do inglês, *UNified Integral Transforms*), para solução de um problema de condução de calor não-linear unidimensional em um tecido biológico. O tecido representado é a pele humana com suas camadas (epiderme, derme, tecido subcutâneo e tecido interno) bem definidas. O problema foi modelado matematicamente pela equação clássica de biotransferência de calor e foram consideradas propriedades térmicas com variação espacial. A solução GITT foi comparada a uma solução puramente numérica mostrando boa concordância. O trabalho de Barros, Abreu e Knupp (2019) e de Barros et al. (2020) expande a análise do trabalho de Cotta et al. (2010), aplicando a solução GITT inclusive na determinação do problema de autovalor. Já em Ventura, Abreu e Loiola (2020), a solução da equação clássica de biotransferência de calor foi realizada via GITT com transformada parcial e comparada a soluções obtidas por métodos numéricos visando a caracterização óptica do tecido biológico analisado.

A solução via GITT aplicada a problemas de biotransferência de calor permite que sejam mantidos os benefícios de uma solução híbrida nos casos em que uma solução puramente analítica não está disponível. Torna-se importante salientar ainda, conforme foi observado em Wang, Lee e Chen (2003), que uma solução puramente numérica pode ter alto custo computacional, o que dificulta a solução de um problema inverso por métodos específicos. Considerando todos esses pontos, este trabalho busca, entre outras finalidades, a solução direta da modelagem matemática de um problema de biotransferência de calor via GITT.

1.7 Solução de Problemas Inversos via técnicas de Inferência Bayesiana

Segundo Orlande (2012), “Problemas inversos em transferência de calor lidam com a estimativa de quantidades desconhecidas na formulação matemática dos fenômenos físicos a partir de medidas de temperatura, fluxo de calor, intensidade de radiação, etc.” (ORLANDE, 2012, p. 1, tradução da autora). As quantidades desconhecidas que podem ser estimadas variam desde propriedades físicas, condições iniciais, de contorno, termos fonte e/ou parâmetros geométricos, que podem ser representados por valores constantes ou funções (ORLANDE et al., 2011; OZISIK; ORLANDE, 2021; KAIPPIO; SOMERSALO, 2004; KAIPPIO; FOX, 2011).

A solução de um problema inverso pode ser realizada aplicando diferentes metodologias. Pode-se citar como exemplo: métodos de mínimos quadrados, métodos de regularização e técnicas de inferência Bayesiana. Cada uma dessas metodologias busca vencer o caráter mal-posto que é característico dos problemas inversos e obter as estimativas desejadas, podendo ser aplicadas em diferentes áreas do saber (TIKHONOV; ARSENIN, 1977; ALIFANOV, 1994; ALIFANOV; ARTYUKHIN; RUMYANTSEV, 1995; BECK; BLACKWELL; CLAIR, 1985; ORLANDE, 2012; NETO; BECCENERI, 2012; OZISIK; ORLANDE, 2021). Nas áreas de interesse da engenharia, observa-se a aplicação desses métodos na transferência de massa, na dinâmica dos fluidos, na mecânica dos sólidos, entre outras áreas, além da transferência de calor (biológica ou não) já citada anteriormente.

Em relação a inferência Bayesiana, sabe-se que essa é uma abordagem estatística e que a sua aplicação na solução de problemas inversos permite considerar todas as informações conhecidas previamente para auxiliar nas estimativas que serão realizadas. Desse modo, em geral e de forma clássica, na inferência Bayesiana busca-se a função de densidade de probabilidade a posteriori dos parâmetros dadas as observações realizadas e, para isso, utiliza-se como ferramenta o teorema de Bayes (KAIPPIO; SOMERSALO, 2004; KAIPPIO; FOX, 2011; ORLANDE et al., 2011; ORLANDE, 2012; OZISIK; ORLANDE, 2021).

Abreu et al. (2014, 2018) utilizaram a inferência Bayesiana via método de Monte Carlo com cadeia de Markov (MCMC) para estimar a condutância térmica de contato entre as camadas de um compósito laminado para analisar sua adesão e, portanto, detectar a presença de falhas a partir do conhecimento do campo de temperatura. Teixeira et al. (2017) aplicaram a inferência Bayesiana pelo método MCMC em estimativas do parâmetro de coesão para identificação de danos estruturais. Já Nissinen, Kolehmainen e Kaipio (2011) aplicaram a inferência Bayesiana pelo método de otimização Máximo a Posteriori (MAP) em conjunto com a técnica *Approximation Error Model* (AEM) para definir o domínio e a condutividade em Tomografias de Impedância Elétrica. A Tomografia de Impedância Elétrica é utilizada no monitoramento do funcionamento pulmonar e, desse modo, é uma ferramenta que auxilia os médicos na tomada de decisão, podendo

ser aplicada, inclusive, na análise de pacientes acometidos pela COVID-19. Em Cotta, Naveira-Cotta e Magal (2020), a inferência Bayesiana via MCMC foi utilizada para estimar a evolução da pandemia de COVID-19 no Brasil e a relação entre essa evolução e as medidas de saúde pública adotadas considerando como dados de entrada as informações disponíveis naquele momento sobre a pandemia.

Na área de biotransferência de calor, o uso da inferência Bayesiana pode ser observado no trabalho de Rojczyk et al. (2017) que utilizou medidas simuladas de temperatura e o método MCMC na realização de estimativas da taxa de perfusão para identificação da existência de tecido tumoral. No trabalho de Loiola, Orlande e Dulikravich (2020) medidas sintéticas de dano térmico e o algoritmo de Cálculo Bayesiano Aproximado Sequencial de Monte Carlo (ABC SMC) foram aplicados na análise do modelo de dano térmico adequado para tecidos tratados por ablação a laser. Em Loiola, Abreu e Orlande (2020) medidas não intrusivas de temperatura e os métodos MCMC e ABC SMC foram aplicados na realização de estimativas para as propriedades termofísicas de músculo bovino *ex vivo*, entre outras grandezas. Nesse trabalho foram estimados simultaneamente a condutividade térmica, a capacidade térmica volumétrica, o coeficiente convectivo de troca de calor e o coeficiente global de troca de calor.

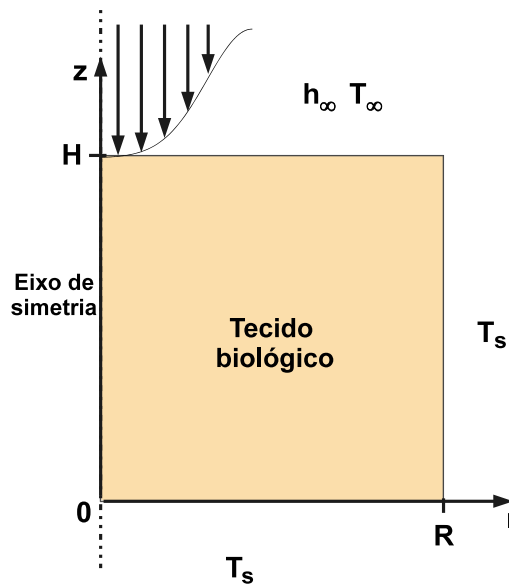
Ainda na área de biotransferência de calor, Lamien, Orlande e Eliçabe (2017) utilizaram o método de Monte Carlo via filtro de partícula e a técnica *Approximation Error Model* para solução de um problema inverso que buscou estimar o campo de temperatura em um tratamento de hipertermia considerando a pele humana com a presença de um tumor. Além das estimativas para o campo de temperatura, as incertezas nos valores das propriedades ópticas e térmicas para as camadas da pele e para o tumor foram consideradas, sendo definidas informações a priori do tipo Gaussiana com média nos valores conhecidos para os parâmetros e um desvio-padrão menor que 5% dos valores médios de cada parâmetro. Lamien et al. (2018) realizaram um experimento com amostra sintética considerando uma região com nanopartículas de óxido de ferro, que seria a região com tumor em uma análise real, e validaram a abordagem Bayesiana por filtro de partícula para estimativas da temperatura e das propriedades físicas dos tecidos.

Torna-se possível notar que a inferência Bayesiana foi amplamente aplicada na última década, isso deve-se, em parte, as melhorias que a técnica proporciona em relação a estabilidade dos problemas em estudo quando comparada a outros métodos inversos. Além disso, a inferência Bayesiana permite a quantificação das incertezas nas estimativas realizadas. Por esse e outros benefícios, essa será a metodologia aplicada para alcançar as estimativas desejadas neste trabalho.

2 PROBLEMA FÍSICO E FORMULAÇÃO MATEMÁTICA

Neste trabalho, será estudada a transferência de calor relacionada ao problema físico de irradiação a laser de um tecido biológico para casos como nas terapias de hipertermia e ablação clínica. Para isso, o tecido biológico será modelado como uma geometria bidimensional em coordenadas cilíndricas com simetria em relação ao eixo z , conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6 - Ilustração do problema físico analisado.



Fonte: A autora, 2021.

Na modelagem matemática, a equação clássica de biotransferência de calor (PENNES, 1948) será utilizada e essa equação é definida da seguinte forma:

$$\rho c_p \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} = k \left[\frac{1}{r} \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 T(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{\partial^2 T(r, z, t)}{\partial z^2} \right] + Q(r, z, t, T), \quad (7)$$

em $0 < r < R$, $0 < z < H$ e $t > 0$

sendo $T(r, z, t)$ a temperatura do tecido variando com as coordenadas espaciais r e z e com o tempo t .

As condições inicial e de contorno são definidas como:

$$T(r, z, t) = T_s, \quad 0 < r < R, \quad 0 < z < H \quad \text{e} \quad t = 0 \quad (8)$$

$$\frac{\partial T(r, z, t)}{\partial r} = 0, \quad r = 0, \quad 0 < z < H \text{ e } t > 0 \quad (9)$$

$$T(r, z, t) = T_s, \quad r = R, \quad 0 < z < H \text{ e } t > 0 \quad (10)$$

$$T(r, z, t) = T_s, \quad 0 < r < R, \quad z = 0 \text{ e } t > 0 \quad (11)$$

$$-k \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial z} = h_\infty [T(r, z, t) - T_\infty], \quad 0 < r < R, \quad z = H \text{ e } t > 0 \quad (12)$$

Nessas equações ρ , c_p e k são, respectivamente, a massa específica, o calor específico e a condutividade térmica do tecido biológico. O coeficiente de transferência de calor considerando convecção e radiação linearizada em $z = H$ é definido como h_∞ , T_∞ é a temperatura do meio em contato com o tecido, T_s é a temperatura do sangue arterial e Q é a fonte de calor, definida para o caso em estudo como:

$$Q(r, z, t, T) = \rho_s c_s w [T_s - T(r, z, t)] + Q_m + Q_l(r, z) \quad (13)$$

Os parâmetros ρ_s e c_s são a massa específica e o calor específico do sangue arterial, respectivamente, enquanto Q_m e w são, respectivamente, o termo metabólico e o coeficiente de perfusão sanguínea do tecido biológico. Por fim, Q_l é a fonte de calor proveniente do laser. Para um laser contínuo aplicado em $z = H$ e modelado pela lei de Beer-Lambert como um feixe Gaussiano (LAMBERT, 2001; LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2018; LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2020; WELCH; VAN GEMERT; STAR, 2010) pode-se escrever:

$$Q_l(r, z) = (1 - R_t) \mu_{ef} \varphi_0 \exp[-\mu_{ef}(H - z)] \exp\left(\frac{-r^2}{2\sigma^2}\right) \quad (14)$$

O raio do feixe de laser colimado é definido como 2σ , μ_{ef} é o coeficiente de atenuação efetivo, R_t simboliza a fração total de energia do laser que é refletida na superfície do tecido e $\varphi_0 = P_{ot}/(2\pi\sigma^2)$ é a irradiância, sendo P_{ot} a potência do laser.

3 SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO

Neste trabalho, o problema direto, onde os parâmetros são conhecidos e o campo de temperatura é determinado, será resolvido pelo método da Transformada Integral Generalizada e essa solução será comparada as soluções obtidas via técnicas numéricas. A seguir, será apresentada a solução via GITT da formulação matemática descrita no capítulo anterior para o problema de biotransferência de calor considerando, respectivamente, a transformação parcial em relação a coordenada z e a transformação parcial em relação a coordenada r .

3.1 Solução via GITT com transformação parcial em z

Tipicamente, soluções via GITT com convergência mais rápidas são obtidas quando filtros são aplicados nas equações que modelagem matematicamente o problema em estudo. Esses filtros são escolhidos de modo a simplificar ou, até mesmo, homogeneizar a equação que governa o problema e/ou suas condições de contorno e inicial (COTTA; KNUPP; QUARESMA, 2018). Na solução com transformação parcial apresentada nesta seção, um filtro linear na direção z , definido como:

$$T(z, t) = T_1(z) + T_2(r, z, t) \quad (15)$$

foi aplicado com o intuito de tornar homogêneas as condições de contorno apresentadas nas Eqs. (11) e (12), simplificando o problema a ser solucionado via GITT e, consequentemente, melhorando sua convergência.

Substituindo esse filtro nas Eqs. (7)-(12), tem-se como problema filtro:

$$\frac{d^2 T_1(z)}{dz^2} = 0, \quad 0 < z < H \quad (16)$$

$$T_1(z) = T_s, \quad z = 0 \quad (17)$$

$$\frac{dT_1(z)}{dz} + \frac{h_\infty}{k} T_1(z) = \frac{h_\infty T_\infty}{k}, \quad z = H \quad (18)$$

que possui solução analítica dada por:

$$T_1(z) = \frac{(T_\infty - T_s)h_\infty z}{Hh_\infty + k} + T_s \quad (19)$$

E tem-se como problema filtrado, sendo $\alpha = k/(\rho c_p)$:

$$\frac{1}{\alpha} \frac{\partial T_2(r, z, t)}{\partial t} - \frac{\partial^2 T_2(r, z, t)}{\partial z^2} = \frac{1}{r} \frac{\partial T_2(r, z, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 T_2(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{Q(r, z, t, T)}{k}, \quad (20)$$

$$0 < r < R, \quad 0 < z < H \quad e \quad t > 0$$

$$T_2(r, z, t) = T_s - T_1(z), \quad 0 < r < R, \quad 0 < z < H \quad e \quad t = 0 \quad (21)$$

$$\frac{\partial T_2(r, z, t)}{\partial r} = 0, \quad r = 0, \quad 0 < z < H \quad e \quad t > 0 \quad (22)$$

$$T_2(r, z, t) = T_s - T_1(z), \quad r = R, \quad 0 < z < H \quad e \quad t > 0 \quad (23)$$

$$T_2(r, z, t) = 0, \quad 0 < r < R, \quad z = 0 \quad e \quad t > 0 \quad (24)$$

$$\frac{\partial T_2(r, z, t)}{\partial z} + \frac{h_\infty}{k} T_2(r, z, t) = 0, \quad 0 < r < R, \quad z = H \quad e \quad t > 0 \quad (25)$$

que será resolvido utilizando a técnica da transformada integral generalizada (GITT). Nessa solução, a abordagem GITT será aplicada utilizando um esquema com transformação parcial, ou seja, a técnica citada será empregada apenas em relação a coordenada z e será definida para a direção r e o tempo uma solução numérica utilizando o `NDSolve`, presente no *software* Wolfram Mathematica[®] (WOLFRAM, 2020).

Considerando a forma homogênea do problema definido pelas Eqs. (20)-(25) e, ainda, que pode-se escrever $T_2(r, z, t) = \psi(z)\Gamma(r, t)$, foi determinado um problema de autovalor associado, ou problema de Sturm-Liouville:

$$\frac{d^2 \psi(z)}{dz^2} + \frac{\beta^2}{\alpha} \psi(z) = 0, \quad 0 < z < H \quad (26)$$

$$\psi(z) = 0, \quad z = 0 \quad (27)$$

$$\frac{d\psi(z)}{dz} + \frac{h_\infty}{k}\psi(z) = 0, \quad z = H \quad (28)$$

A partir da solução desse problema definem-se as autofunções $\psi_i(z)$ e os autovalores β_i (OZISIK, 1993):

$$\psi_i(z) = \text{sen}\left(\frac{\beta_i}{\sqrt{\alpha}}z\right) \quad (29)$$

$$\frac{\beta_i}{\sqrt{\alpha}} \cot\left(\frac{\beta_i}{\sqrt{\alpha}}H\right) = -\frac{h_\infty}{k} \quad (30)$$

Pode-se definir também as autofunções normalizadas $\tilde{\psi}_i(z)$:

$$\tilde{\psi}_i(z) = \frac{\psi_i(z)}{\sqrt{N_i}} = \frac{\text{sen}\left(\frac{\beta_i}{\sqrt{\alpha}}z\right)}{\sqrt{N_i}} \quad (31)$$

sendo

$$N_i = \frac{1}{\alpha} \int_0^H \psi_i^2(z) dz \quad (32)$$

Em seguida, é construído o par de transformação integral (COTTA; KNUPP; QUARESMA, 2018), dado por:

$$\text{Transformada: } \bar{T}_i(r, t) = \frac{1}{\alpha} \int_0^H \tilde{\psi}_i(z) T_2(r, z, t) dz \quad (33)$$

$$\text{Inversa: } T_2(r, z, t) = \sum_{i=1}^{\infty} \bar{T}_i(r, t) \tilde{\psi}_i(z) \quad (34)$$

sendo $\bar{T}_i(r, t)$ os potenciais transformados.

Utilizando a Eq. (33), o problema filtrado pode ser transformado e sua transformação gera o seguinte sistema de EDPs a ser solucionado:

$$\frac{\partial \bar{T}_i(r, t)}{\partial t} + \beta_i^2 \bar{T}_i(r, t) = \bar{g}_i(r, t, \bar{\mathbf{T}}(r, t)), \quad i = 1, 2, 3, \dots \quad (35)$$

sendo

$$\begin{aligned}
\bar{g}_i(r, t, \bar{\mathbf{T}}(r, t)) &= \int_0^H \tilde{\psi}_i(z) G(r, z, t, T) dz \\
&= \int_0^H \tilde{\psi}_i(z) \left[\frac{1}{r} \frac{\partial T_2(r, z, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 T_2(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{Q(r, z, t, T)}{k} \right] dz \\
&= \int_0^H \tilde{\psi}_i(z) \left\{ \frac{1}{r} \frac{\partial T_2(r, z, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 T_2(r, z, t)}{\partial r^2} + \right. \\
&\quad \left. + \frac{\rho_s c_s w}{k} [T_s - T_1(z) - T_2(r, z, t)] + \frac{Q_m}{k} + \frac{Q_l(r, z)}{k} \right\} dz
\end{aligned} \tag{36}$$

com condição inicial:

$$\bar{T}_i(r, t) = \frac{1}{\alpha} \int_0^H \tilde{\psi}_i(z) [T_s - T_1(z)] dz, \quad 0 < r < R, t = 0 \text{ e } i = 1, 2, 3, \dots \tag{37}$$

e condições de contorno:

$$\frac{\partial \bar{T}_i(r, t)}{\partial r} = 0, \quad r = 0, t > 0 \text{ e } i = 1, 2, 3, \dots \tag{38}$$

$$\bar{T}_i(r, t) = \frac{1}{\alpha} \int_0^H \tilde{\psi}_i(z) [T_s - T_1(z)] dz, \quad r = R, t > 0 \text{ e } i = 1, 2, 3, \dots \tag{39}$$

A fórmula da inversão é utilizada para substituir as temperaturas $T_2(r, z, t)$ presentes na definição de $\bar{g}_i(r, t, \bar{\mathbf{T}}(r, t))$ (Eq. (36)) de modo que seja possível resolver o sistema de EDPs. Neste trabalho, o resultado para $\bar{T}_i(r, t)$ foi obtido utilizando a rotina `NDSolve`, intrínseca ao *software* Mathematica[®], e o potencial $T_2(r, z, t)$ é definido aplicando-se a fórmula da inversão a essa solução. Na implementação computacional, o somatório presente na Eq. (34) é truncado em um número de termos N que representa de forma satisfatória a solução procurada (COTTA; KNUPP; QUARESMA, 2018). Por fim, a solução para a variação de temperatura no tecido biológico é obtida utilizando a Eq. (15), ou seja, somando as soluções do problema filtro e do problema filtrado.

3.2 Solução via GITT com transformação parcial em r

Na solução com transformada parcial em r , foi aplicado um filtro constante de modo que as condições de contorno, apresentadas nas Eqs. (10) e (11), e a condição inicial, Eq. (8), se tornassem homogêneas e para que a EDP, apresentada na Eq. (7),

fosse simplificada. Este filtro é dado por:

$$T(r, z, t) = T_s + T_3(r, z, t) \quad (40)$$

Da mesma forma que na transformação parcial anterior, esse filtro será aplicado nas Eqs. (7)-(12) gerando, nesse caso, apenas um problema filtrado a ser resolvido pela abordagem GITT. Esse problema filtrado pode ser escrito como:

$$\frac{1}{\alpha} \frac{\partial T_3(r, z, t)}{\partial t} - \frac{1}{r} \frac{\partial T_3(r, z, t)}{\partial r} - \frac{\partial^2 T_3(r, z, t)}{\partial r^2} = \frac{\partial^2 T_3(r, z, t)}{\partial z^2} + \frac{Q(r, z, t, T)}{k}, \quad (41)$$

$$0 < r < R, \quad 0 < z < H \text{ e } t > 0$$

$$T_3(r, z, t) = 0, \quad 0 < r < R, \quad 0 < z < H \text{ e } t = 0 \quad (42)$$

$$\frac{\partial T_3(r, z, t)}{\partial r} = 0, \quad r = 0, \quad 0 < z < H \text{ e } t > 0 \quad (43)$$

$$T_3(r, z, t) = 0, \quad r = R, \quad 0 < z < H \text{ e } t > 0 \quad (44)$$

$$T_3(r, z, t) = 0, \quad 0 < r < R, \quad z = 0 \text{ e } t > 0 \quad (45)$$

$$\frac{\partial T_3(r, z, t)}{\partial z} + \frac{h_\infty}{k} T_3(r, z, t) = \frac{h_\infty}{k} (T_\infty - T_s), \quad 0 < r < R, \quad z = H \text{ e } t > 0 \quad (46)$$

Para a forma homogênea das Eqs. (41)-(46) e considerando $T_3(r, z, t) = \eta(r)\Lambda(z, t)$, define-se o seguinte problema de Sturm-Liouville:

$$\frac{d^2 \eta(r)}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{d\eta(r)}{dr} + \frac{\gamma^2}{\alpha} \eta(r) = 0, \quad 0 < r < R \quad (47)$$

$$\frac{d\eta(r)}{dr} = 0, \quad r = 0 \quad (48)$$

$$\eta(r) = 0, \quad r = R \quad (49)$$

E a sua solução determina as autofunções $\eta_i(r)$ e os autovalores γ_i , assim (OZISIK, 1993):

$$\eta_i(r) = J_0\left(\frac{\gamma_i}{\sqrt{\alpha}}r\right) \quad (50)$$

$$J_0\left(\frac{\gamma_i}{\sqrt{\alpha}}R\right) = 0 \quad (51)$$

sendo J_0 a função de Bessel de primeira espécie e ordem zero. Desse modo, tem-se como autofunções normalizadas $\tilde{\eta}_i(r)$:

$$\tilde{\eta}_i(r) = \frac{\eta_i(r)}{\sqrt{N_i}} = \frac{J_0\left(\frac{\gamma_i}{\sqrt{\alpha}}r\right)}{\sqrt{N_i}} \quad (52)$$

com

$$N_i = \frac{1}{\alpha} \int_0^R r \eta_i^2(r) dr \quad (53)$$

Em seguida, define-se o par de transformação integral para a transformada parcial em r (COTTA; KNUPP; QUARESMA, 2018), ou seja:

$$\text{Transformada: } \bar{T}_i(z, t) = \frac{1}{\alpha} \int_0^R r \tilde{\eta}_i(r) T_3(r, z, t) dr \quad (54)$$

$$\text{Inversa: } T_3(r, z, t) = \sum_{i=1}^{\infty} \bar{T}_i(z, t) \tilde{\eta}_i(r) \quad (55)$$

sendo $\bar{T}_i(z, t)$ os potenciais transformados para este caso.

A partir do par transformada-inversa, pode-se realizar a transformação do problema filtrado. Desse modo, tem-se o seguinte sistema de EDPs a ser solucionado:

$$\frac{\partial \bar{T}_i(z, t)}{\partial t} + \gamma_i^2 \bar{T}_i(z, t) = \bar{g}_i(z, t, \bar{\mathbf{T}}(z, t)), \quad i = 1, 2, 3, \dots \quad (56)$$

sendo

$$\begin{aligned}\bar{g}_i(z, t, \bar{\mathbf{T}}(z, t)) &= \int_0^R r\tilde{\eta}_i(r)G(r, z, t, T) dr = \int_0^R r\tilde{\eta}_i(r) \left[\frac{\partial^2 T_3(r, z, t)}{\partial z^2} + \frac{Q(r, z, t, T)}{k} \right] dr \\ &= \int_0^R r\tilde{\eta}_i(r) \left\{ \frac{\partial^2 T_3(r, z, t)}{\partial z^2} + \frac{\rho_s c_s w}{k} T_3(r, z, t) + \frac{Q_m}{k} + \frac{Q_l(r, z)}{k} \right\} dr\end{aligned}\quad (57)$$

que tem como condição inicial:

$$\bar{T}_i(z, t) = 0, \quad 0 < z < H, t = 0 \text{ e } i = 1, 2, 3, \dots \quad (58)$$

e tem como condições de contorno:

$$\bar{T}_i(z, t) = 0, \quad z = 0, t > 0 \text{ e } i = 1, 2, 3, \dots \quad (59)$$

$$\frac{\partial \bar{T}_i(z, t)}{\partial z} + \frac{h_\infty}{k} \bar{T}_i(z, t) = \frac{1}{\alpha} \int_0^R r\tilde{\eta}_i(r) \left[\frac{h_\infty}{k} (T_\infty - T_s) \right] dr, \quad z = H, t > 0 \text{ e } i = 1, 2, 3, \dots \quad (60)$$

Como na seção anterior, a fórmula da inversão, Eq. (55), é aplicada na definição de $\bar{g}_i(z, t, \bar{\mathbf{T}}(z, t))$, permitindo a solução do sistema de EDPs transformado e, além disso, também foi aplicada a rotina `NDSolve` para obter a solução para $\bar{T}_i(z, t)$. Por fim, a temperatura no tecido é obtida aplicando, sequencialmente, a fórmula da inversão apresentada nessa seção e a Eq. (40), que define o filtro utilizado. O somatório da Eq. (55) será truncado em um número de termos M que também represente satisfatoriamente a solução procurada (COTTA; KNUPP; QUARESMA, 2018). Note que M pode ser igual a N , número de termos necessários para solução com transformada parcial em z , mas isso não é necessariamente verdade (ver Capítulo 5, seção 5.1).

Uma vez que as medidas de temperatura em uma situação real de tratamento térmico devem ser idealmente obtidas em $z = H$, a solução com transformada parcial em relação a r apresenta como vantagem permitir a aplicação futura da abordagem de campo transformado na solução do problema inverso, reduzindo o conhecido alto custo computacional associado ao MCMC.

4 SOLUÇÃO DO PROBLEMA INVERSO

O problema inverso considerado neste trabalho tem como foco principal a estimativa do coeficiente de atenuação efetivo de um tecido biológico e será solucionado via inferência Bayesiana. Além do coeficiente de atenuação efetivo μ_{ef} , a abordagem via inferência Bayesiana permite que, neste trabalho, outros parâmetros da formulação matemática também possam ter suas incertezas consideradas na solução. Desse modo, para a solução do problema inverso, os parâmetros de interesse foram agrupados de acordo com a dependência linear que pode ser observada na formulação do problema, ou seja, $P_1 = \rho c_p$, $P_2 = k$, $P_3 = \rho_s c_s w$, $P_4 = Q_m$ e $P_5 = \mu_{ef}$. Baseado nos parâmetros que serão analisados, um vetor de parâmetros pode ser definido como $\mathbf{P} = (P_1, P_2, P_3, \dots, P_B)$, sendo B o número total de parâmetros (ou grupo de parâmetros) a serem estimados. Além disso, considera-se que serão tomadas medidas de temperatura, de forma não intrusiva, na superfície do tecido. Estas medições são agrupadas no vetor de medidas $\mathbf{Y} = (Y_1, Y_2, \dots, Y_A)$, sendo A o número total de medidas temporais.

Na inferência Bayesiana, a função de probabilidade a posteriori e as funções de probabilidade a priori e de verossimilhança, que dependem dos vetores \mathbf{P} e \mathbf{Y} , são relacionadas pelo teorema de Bayes (ORLANDE, 2012), que é definido como:

$$\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) = \frac{\pi(\mathbf{P})\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})}{\pi(\mathbf{Y})} \quad (61)$$

onde $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$ é a função de densidade de probabilidade a posteriori, $\pi(\mathbf{P})$ é a função de densidade de probabilidade a priori dos parâmetros, $\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})$ é a função de verossimilhança e $\pi(\mathbf{Y})$ é a densidade de probabilidade marginal das medidas experimentais. A função de densidade de probabilidade a priori dos parâmetros contém as informações já conhecidas sobre os parâmetros. A função de verossimilhança analisa a probabilidade das medidas experimentais considerando um vetor de parâmetros específico e contabilizando os erros de medição. Por fim, a densidade de probabilidade marginal das medidas atua como uma constante de normalização entre a distribuição a posteriori e as demais funções de probabilidade e geralmente tem solução complexa (KAIPPIO; SOMERSALO, 2004; LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2020; ORLANDE et al., 2011; ORLANDE, 2012).

Neste trabalho, a função de verossimilhança será definida como:

$$\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P}) = (2\pi)^{-\frac{A}{2}} |\mathbf{W}|^{-\frac{1}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} [\mathbf{Y} - \hat{\mathbf{T}}(\mathbf{P})]^T \mathbf{W}^{-1} [\mathbf{Y} - \hat{\mathbf{T}}(\mathbf{P})] \right\} \quad (62)$$

onde $\hat{\mathbf{T}}(\mathbf{P})$ é a solução do problema direto para o vetor de parâmetros \mathbf{P} e sabe-se que $\hat{\mathbf{T}}(\mathbf{P}) = (\hat{T}_1(\mathbf{P}), \hat{T}_2(\mathbf{P}), \hat{T}_3(\mathbf{P}), \dots, \hat{T}_A(\mathbf{P}))$, com $i = 1, 2, 3, \dots, A$. Além disso, $\mathbf{W} = \varsigma^2 \mathbf{I}$ é a matriz de covariância dos dados experimentais, sendo ς o desvio padrão relacionado

aos erros de medição e \mathbf{I} a matriz identidade de dimensão $A \times A$. Para a definição dessa função de verossimilhança foi considerado que os erros observados nas medidas experimentais são aditivos e independentes do vetor de parâmetros analisado e, ainda, que são modelados como variáveis aleatórias Gaussianas, com média zero e desvio padrão ς conhecido (ORLANDE et al., 2011; ORLANDE, 2012; KAIPIO; SOMERSALO, 2004).

A função de densidade de probabilidade a priori dos parâmetros dependerá do tipo de informação à priori disponível, podendo ser assumida uma distribuição gaussiana, de Rayleigh ou uniforme, entre outras (ORLANDE, 2015). Conhecendo o vetor de médias dos parâmetros, $\bar{\mathbf{m}}$, e as suas covariâncias, um modelo Gaussiano para a função de densidade de probabilidade a priori pode ser escrito como,

$$\pi(\mathbf{P}) = (2\pi)^{-\frac{B}{2}} |\mathbf{V}|^{-\frac{1}{2}} \exp \left[-\frac{1}{2} (\mathbf{P} - \bar{\mathbf{m}})^T \mathbf{V}^{-1} (\mathbf{P} - \bar{\mathbf{m}}) \right] \quad (63)$$

onde \mathbf{V} é a matriz de covariância do vetor \mathbf{P} (ORLANDE, 2012; OZISIK; ORLANDE, 2000). Torna-se importante salientar, no entanto, que a função de probabilidade a priori pode auxiliar nas estimativas, mas sua aplicação não é necessária em todos os casos. De fato, na maioria das estimativas que serão realizadas, nenhuma informação a priori será considerada para o coeficiente de atenuação efetivo e para os demais parâmetros analisados no problema inverso um modelo Gaussiano de função de densidade de probabilidade a priori será aplicado.

O método de Monte Carlo com cadeia de Markov será empregado nas estimativas da função de densidade de probabilidade a posteriori. Esse método é iterativo e utiliza as propriedades das cadeias de Markov para alcançar a solução desejada, desse modo, a distribuição de probabilidade a posteriori corrente depende diretamente, e exclusivamente, do estado imediatamente anterior da cadeia (ORLANDE et al., 2011). A distribuição a posteriori no MCMC será estimada com o algoritmo Metropolis-Hastings, que segue os seguintes passos:

1. Iniciar a cadeia com \mathbf{P}^t ;
2. Gerar um candidato \mathbf{P}^* da distribuição $q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^t)$;
3. Avaliar a probabilidade do movimento proposto para a cadeia ser aceito, calculando:

$$\alpha_H = \min \left[1, \frac{\pi(\mathbf{P}^*|\mathbf{Y})q(\mathbf{P}^t|\mathbf{P}^*)}{\pi(\mathbf{P}^t|\mathbf{Y})q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^t)} \right]; \quad (64)$$

4. Gerar um número aleatório U com distribuição uniforme em $(0,1)$;

5. Se $\alpha_H \geq U$, aceita \mathbf{P}^* na cadeia e faz $\mathbf{P}^{t+1} = \mathbf{P}^*$. Caso contrário, descarta \mathbf{P}^* e faz $\mathbf{P}^{t+1} = \mathbf{P}^t$;
6. Retornar ao passo 2 e repetir o processo até que os estados da cadeia estejam convergidos.

O uso do algoritmo Metropolis-Hastings tem como vantagem a opção de desconsiderar o cálculo de $\pi(\mathbf{Y})$ sem danos a solução, pois apenas a razão entre distribuições a posteriori é considerada. No fim das etapas descritas pelo algoritmo, tem-se como resultado uma sequência $[\mathbf{P}^1, \mathbf{P}^2, \mathbf{P}^3, \dots, \mathbf{P}^S]$, com o total de S estimativas para o vetor de parâmetros, e esses vetores convergem para a distribuição a posteriori. Os estados antes do equilíbrio da cadeia de Markov (*burn-in-period*) devem ser descartados nas análises estatísticas da solução (LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2020; ORLANDE et al., 2011; KAIPIO; SOMERSALO, 2004).

4.1 Análise de sensibilidade

A análise dos coeficientes da matriz de sensibilidade, $\mathbf{J}(\mathbf{P})$, do problema é uma das ferramentas utilizadas para ampliar a possibilidade de obtenção de boas estimativas na solução do problema inverso (BECK; ARNOLD, 1977; BECK; BLACKWELL; CLAIR, 1985; OZISIK; ORLANDE, 2000). Para isso, a solução do problema direto para $T(r, z, t)$ será derivada em relação a cada grupo de parâmetros considerado em \mathbf{P} e, desse modo, são gerados os coeficientes de sensibilidade, que são os elementos que formam a matriz $\mathbf{J}(\mathbf{P})$. Ao analisar estes coeficientes, busca-se entender como o campo de temperatura será influenciado caso ocorra alguma variação nos valores dos parâmetros que se deseja estimar. Neste trabalho, a matriz $\mathbf{J}(\mathbf{P})$ é definida como:

$$\mathbf{J}(\mathbf{P}) = \left[\frac{\partial \hat{T}_i^T(\mathbf{P})}{\partial P_j} \right]^T \text{ com } i = 1, 2, 3, \dots, A \text{ e } j = 1, 2, 3, \dots, B \quad (65)$$

lembrando que A é o número total de medidas no tempo e B é o número total de parâmetros (ou grupo de parâmetros) (BECK; ARNOLD, 1977; OZISIK; ORLANDE, 2000). Ou ainda,

$$\mathbf{J}(\mathbf{P}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial \hat{T}_1(\mathbf{P})}{\partial P_1} & \frac{\partial \hat{T}_1(\mathbf{P})}{\partial P_2} & \frac{\partial \hat{T}_1(\mathbf{P})}{\partial P_3} & \cdots & \frac{\partial \hat{T}_1(\mathbf{P})}{\partial P_B} \\ \frac{\partial \hat{T}_2(\mathbf{P})}{\partial P_1} & \frac{\partial \hat{T}_2(\mathbf{P})}{\partial P_2} & \frac{\partial \hat{T}_2(\mathbf{P})}{\partial P_3} & \cdots & \frac{\partial \hat{T}_2(\mathbf{P})}{\partial P_B} \\ \frac{\partial \hat{T}_3(\mathbf{P})}{\partial P_1} & \frac{\partial \hat{T}_3(\mathbf{P})}{\partial P_2} & \frac{\partial \hat{T}_3(\mathbf{P})}{\partial P_3} & \cdots & \frac{\partial \hat{T}_3(\mathbf{P})}{\partial P_B} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial \hat{T}_A(\mathbf{P})}{\partial P_1} & \frac{\partial \hat{T}_A(\mathbf{P})}{\partial P_2} & \frac{\partial \hat{T}_A(\mathbf{P})}{\partial P_3} & \cdots & \frac{\partial \hat{T}_A(\mathbf{P})}{\partial P_B} \end{bmatrix} \quad (66)$$

Segundo a literatura clássica sobre a solução de problemas inversos em transferência de calor, para que boas estimativas sejam realizadas, a matriz de sensibilidade deve possuir:

1. Coeficientes de alta magnitude;
2. Colunas linearmente independentes.

Se os coeficientes apresentam baixa magnitude, estimativas do valor dos parâmetros relacionados a esses coeficientes não devem ser realizadas, pois o problema é pouco sensível a seus valores, por outro lado, quando existem colunas da matriz de sensibilidade que apresentam dependência linear, os respectivos parâmetros não devem ser estimados simultaneamente. Os pontos 1. e 2. são satisfeitos quando o valor do $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$ tem alta magnitude e, nesse caso, o mal condicionamento dos problemas inversos é contornado e boas estimativas podem ser realizadas (ORLANDE, 2012; BECK; ARNOLD, 1977; OZISIK; ORLANDE, 2000).

Neste trabalho, os coeficientes de sensibilidade serão avaliados numericamente. Para isso, será considerada uma derivada numérica com aproximação centrada e, desse modo, os coeficientes de sensibilidade J_{ij} serão calculados pela seguinte expressão (OZISIK; ORLANDE, 2000):

$$J_{ij} = \left[\frac{\partial \hat{T}_i^T(\mathbf{P})}{\partial P_j} \right]^T \cong \frac{\hat{T}_i(P_1, P_2, \dots, P_j + \epsilon P_j, \dots, P_B) - \hat{T}_i(P_1, P_2, \dots, P_j - \epsilon P_j, \dots, P_B)}{2\epsilon P_j} \quad (67)$$

com $i = 1, 2, 3, \dots, A$, sendo P_j o grupo de parâmetro em análise e B o número total de grupos de parâmetros, podendo ser até 5 neste trabalho, além disso, ϵ será definido para cada parâmetro de modo que a convergência da derivada numérica seja alcançada. A sensibilidade também será analisada multiplicando J_{ij} pelo parâmetro em análise P_j , originando os coeficientes de sensibilidade reduzidos e possibilitando uma avaliação gráfica e qualitativa da dependência linear entre eles (ORLANDE, 2012; BECK; ARNOLD, 1977; OZISIK; ORLANDE, 2000).

5 RESULTADOS

5.1 Verificação e Convergência da Solução do Problema Direto

A verificação e análise de convergência da solução do problema direto via abordagem GITT foi realizada para dois casos distintos. No caso I, foram consideradas as propriedades da pele humana, já no caso II, as propriedades do tecido da próstata foram utilizadas. Em todas as soluções alcançadas com a técnica GITT e nos gráficos apresentados neste capítulo foi empregado o *software* Wolfram Mathematica[®], versão 11.0, e as simulações foram realizadas em um computador com sistema operacional de 64 bits, Windows 10, processador Intel[®] Core[™] i7 – 8565U, CPU@ 1,80 GHz - 1,99 GHz e memória RAM de 8 GB. Em cada caso, os campos de temperatura obtidos via GITT são comparados ao menos com uma solução numérica, podendo ser a solução gerada com a rotina NDSolve, com o COMSOL ou com um código de solução via Método dos Volumes Finitos (para mais informações sobre as soluções COMSOL e MVF ver APÊNDICE A).

5.1.1 Caso I: Pele humana

Neste primeiro caso, para realizar a análise de convergência e a verificação da solução do problema direto foi considerado como tecido a pele humana (65% de água e 35% de proteínas (LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2018; LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2020)) cujas propriedades térmicas são $\rho = 1.140 \text{ kg/m}^3$, $k = 0,512 \text{ W/mK}$, $c_p = 3.110 \text{ J/kgK}$, conforme formulação proposta por Cooper e Trezek (1971), sendo $Q_m = 170 \text{ W/m}^3$ e $w = 0,0028 \text{ m}_s^3/\text{s}/\text{m}_t^3$ (ABRAHAM; SPARROW, 2007). Para o sangue arterial considerou-se $T_s = 37 \text{ }^\circ\text{C}$, $\rho_s = 1.000 \text{ kg/m}^3$, $c_s = 4.100 \text{ J/kgK}$ (ABRAHAM; SPARROW, 2007). Tem-se como propriedade óptica $\mu_{ef} = 4.060 \text{ m}^{-1}$ (PEARCE, 2013) e como parâmetros do laser $\sigma = 0,5 \text{ mm}$ e $P_{ot} = 0,5$ e 10 W (THOMSEN et al., 1994; LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2018; LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2020), para um meio com temperatura $T_\infty = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ e coeficiente de transferência térmica $h_\infty = 10 \text{ W/m}^2\text{K}$ (INCROPERA; DEWITT, 2013). Tem-se, ainda, $R = 0,003 \text{ m}$ e $H = 0,003 \text{ m}$ (LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2018; LOIOLA; ORLANDE; DULIKRAVICH, 2020) e foi considerado $R_t = 0$, ou seja, sem reflexões na superfície do tecido. Os valores apresentados estão resumidos na Tabela 1. Por fim, foi definido $t_f = 0,2022 \text{ s}$ para $P_{ot} = 0,5 \text{ W}$ e $t_f = 0,0066 \text{ s}$ para $P_{ot} = 10 \text{ W}$, de modo que a temperatura máxima ficasse em torno de $80 \text{ }^\circ\text{C}$. Os campos de temperatura nos planos em $r = 0$ e $z = H$ apresentam maior variação e, por isso, as análises de convergência e verificação apresentadas a seguir, e no caso II, serão realizadas nessas posições.

Tabela 1 - Dados considerados nas etapas de verificação e convergência da solução para o Caso I: Pele humana.

Propriedade	Valor	Unidade	Propriedade	Valor	Unidade
ρ	1.140	kg/m^3	σ	0,5	mm
k	0,512	W/mK	P_{ot}	0,5 e 10	W
c_p	3.110	J/kgK	T_∞	25	$^\circ C$
w	0,0028	$m_s^3/s/m_t^3$	h_∞	10	W/m^2K
Q_m	170	W/m^3	R	0,003	m
ρ_s	1.000	kg/m^3	H	0,003	m
c_s	4.100	J/kgK	μ_{ef}	4.060	m^{-1}
T_s	37	$^\circ C$	R_t	0	-

Fonte: A autora, 2021.

5.1.1.1 Convergência da Solução

A convergência da solução do problema direto via técnica GITT será avaliada em relação as duas abordagens de solução GITT apresentadas no Capítulo 3, ou seja, com transformada parcial em relação a z e transformada parcial em relação a r . Busca-se, então, o número de autovalores necessários na solução GITT para que seja alcançada uma convergência especificada. Para $P_{ot} = 0,5 W$ foi utilizado como número máximo de autovalores $N = 300$ e $M = 60$ e para $P_{ot} = 10 W$ aplicou-se como limite os valores $N = 600$ e $M = 60$. Em todos os casos analisados para a pele humana serão apresentadas duas tabelas de convergência. A primeira tabela exhibe os valores de temperatura em posições radiais distintas ($\frac{R}{2}$, $\frac{R}{3}$ ou 0) considerando três instantes de tempo e a posição $z = H$. A segunda tabela investiga a temperatura em $r = 0$ no tempo final de simulação para diferentes posições longitudinais ($\frac{H}{2}$, $\frac{3H}{4}$ e H).

As Tabelas 2 e 3 trazem a análise de convergência para a solução GITT com transformada parcial em z e $P_{ot} = 0,5 W$. Nessas tabelas percebe-se que para 100 autovalores a solução para a temperatura truncada na segunda casa decimal já está convergida, considerando qualquer posição e tempo apresentados, e que esses valores de temperatura estão de acordo com os valores obtidos nas soluções com o COMSOL e com o MVF.

Tabela 2 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em z para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ variando r em $z = H$.

N	$T(\frac{R}{2}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,05 s$	$t = 0,1 s$	$t = 0,2022 s$
25	37,1516	37,3176	37,6936
50	37,1528	37,3187	37,6948
100	37,1529	37,3189	37,6950
150	37,1530	37,3189	37,6950
300	37,1530	37,3189	37,6950
COMSOL			37,6949
MVF			37,6944
N	$T(\frac{R}{3}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,05 s$	$t = 0,1 s$	$t = 0,2022 s$
25	38,9579	40,6985	43,9610
50	38,9721	40,7127	43,9753
100	38,9739	40,7145	43,9771
250	38,9742	40,7148	43,9773
300	38,9742	40,7148	43,9773
COMSOL			43,9780
MVF			43,8941
N	$T(0, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,05 s$	$t = 0,1 s$	$t = 0,2022 s$
25	50,8479	61,8777	79,9153
50	50,9517	61,9816	80,0193
100	50,9650	61,9949	80,0325
275	50,9668	61,9967	80,0343
300	50,9668	61,9967	80,0344
COMSOL			80,0645
MVF			79,9931

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 3 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em z para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ e $t = 0,2022 s$.

N	$T(r, z, t) (^{\circ}C)$		
	$(0; \frac{H}{2}; 0,2022 s)$	$(0; \frac{3H}{4}; 0,2022 s)$	$(0; H; 0,2022 s)$
25	37,2009	41,0195	79,9153
50	37,1911	41,0105	80,0193
100	37,1910	41,0093	80,0325
150	37,1910	41,0093	80,0339
225	37,1910	41,0093	80,0343
300	37,1910	41,0093	80,0344
COMSOL	37,1911	41,0125	80,0645
MVF	37,1911	41,0848	79,9931

Fonte: A autora, 2021.

Nas Tabelas 4 e 5 são apresentadas as temperaturas obtidas pela técnica *GITT* com transformada parcial em r para $P_{ot} = 0,5 W$. Neste caso, o número de autovalores utilizados para alcançar a convergência da temperatura na segunda casa decimal será 10.

Tabela 4 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ variando r em $z = H$.

M	$T(\frac{R}{2}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,05 s$	$t = 0,1 s$	$t = 0,2022 s$
5	37,2053	37,3997	37,8112
10	37,1749	37,3504	37,7398
40	37,1749	37,3504	37,7398
60	37,1749	37,3504	37,7398
COMSOL			37,6949
MVF			37,6944
M	$T(\frac{R}{3}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,05 s$	$t = 0,1 s$	$t = 0,2022 s$
5	38,9434	40,6662	43,9089
10	38,9909	40,7433	44,0202
40	38,9909	40,7433	44,0202
60	38,9909	40,7433	44,0202
COMSOL			43,9780
MVF			43,8941
M	$T(0, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,05 s$	$t = 0,1 s$	$t = 0,2022 s$
5	50,6819	61,5714	79,4363
10	50,9467	62,0028	80,0624
40	50,9467	62,0028	80,0624
60	50,9467	62,0028	80,0624
COMSOL			80,0645
MVF			79,9931

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 5 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ e $t = 0,2022 s$.

M	$T(r, z, t) (^{\circ}C)$		
	$(0; \frac{H}{2}; 0, 2022 s)$	$(0; \frac{3H}{4}; 0, 2022 s)$	$(0; H; 0, 2022 s)$
5	37,1885	40,9557	79,4363
10	37,1911	41,0098	80,0624
40	37,1911	41,0098	80,0624
60	37,1911	41,0098	80,0624
COMSOL	37,1911	41,0125	80,0645
MVF	37,1911	41,0848	79,9931

Fonte: A autora, 2021.

Para $P_{ot} = 10 W$, as Tabelas 6 e 7 apresentam os valores de temperatura variando com o valor de N para a solução GITT com filtro linear e transformada parcial em z . Nesse caso, 350 autovalores são suficientes para uma solução que convirja na segunda casa decimal.

Tabela 6 - Convergência da solução GITT com transformada parcial em z para o caso I com $P_{ot} = 10 W$ variando r em $z = H$.

N	$T(\frac{R}{2}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,001 s$	$t = 0,003 s$	$t = 0,0066 s$
50	37,0726	37,2211	37,4827
75	37,0741	37,2231	37,4850
100	37,0746	37,2237	37,4856
250	37,0750	37,2241	37,4860
350	37,0751	37,2241	37,4860
600	37,0751	37,2241	37,4860
COMSOL			37,4865
MVF			37,4834
N	$T(\frac{R}{3}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,001 s$	$t = 0,003 s$	$t = 0,0066 s$
50	37,9262	39,7448	42,9163
100	37,9440	39,7750	42,9513
150	37,9472	39,7786	42,9549
250	37,9484	39,7798	42,9561
350	37,9486	39,7800	42,9563
450	37,9487	39,7801	42,9564
600	37,9487	39,7801	42,9564
COMSOL			42,9512
MVF			42,8540
N	$T(0, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,001 s$	$t = 0,003 s$	$t = 0,0066 s$
100	43,9873	57,4684	80,6971
200	44,0173	57,5015	80,7304
300	44,0207	57,5049	80,7337
350	44,0212	57,5054	80,7342
500	44,0218	57,5060	80,7348
550	44,0219	57,5061	80,7349
600	44,0219	57,5061	80,7349
COMSOL			80,7835
MVF			80,5088

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 7 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em z para o caso I com $P_{ot} = 10 W$ e $t = 0,0066 s$.

N	$T(r, z, t) (^{\circ}C)$		
	$(0; \frac{H}{2}; 0,0066 s)$	$(0; \frac{3H}{4}; 0,0066 s)$	$(0; H; 0,0066 s)$
50	37,1099	39,3210	80,4393
100	37,1094	39,2993	80,6971
150	37,1094	39,2990	80,7238
200	37,1094	39,2993	80,7304
300	37,1094	39,2993	80,7337
350	37,1094	39,2993	80,7342
550	37,1094	39,2993	80,7349
600	37,1094	39,2993	80,7349
COMSOL	37,1095	39,3016	80,7835
MVF	37,1094	39,3422	80,5088

Fonte: A autora, 2021.

Por fim, para $P_{ot} = 10 W$ e considerando a abordagem *GITT* com transformada parcial em r , as Tabelas 8 e 9 apresentam os valores obtidos para a análise de convergência da temperatura. Nesse cenário, apenas 10 autovalores são suficientes para a convergência da solução na segunda casa decimal, assim como observado na solução com transformada parcial em r para $P_{ot} = 0,5 W$.

Percebe-se que, independente do valor de potência do laser, existe uma grande diferença no número de autovalores necessários para obter uma solução convergida com a acurácia desejada entre as duas abordagens *GITT* apresentadas. Por isso, apenas a solução com transformada parcial em r e aplicação de um filtro constante na modelagem matemática original do problema de biotransferência de calor será utilizada para verificação e análise de convergência do caso II.

Como mencionado no Capítulo 3, o *NDSolve* foi aplicado na solução do campo transformado de temperatura da abordagem *GITT*. Para a metodologia de solução com transformada parcial em relação a r , foi necessário definir alguns parâmetros da rotina *NDSolve* para obter resultados mais acurados, mas sem o aumento demasiado do tempo de processamento. Definiu-se, portanto, valores específicos para os parâmetros *MaxStepSize* e *PrecisionGoal* que controlam, respectivamente, o tamanho máximo possível de passo durante a solução e a precisão dos resultados em relação ao número de dígitos apresentados (WOLFRAM, 2020). Os valores utilizados na solução do caso I para $P_{ot} = 0,5 W$ e $P_{ot} = 10 W$ são apresentados na Tabela 10.

Tabela 8 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para o caso I com $P_{ot} = 10 W$ variando r em $z = H$.

M	$T(\frac{R}{2}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,001 s$	$t = 0,003 s$	$t = 0,0066 s$
5	37,0951	37,2790	37,5986
10	37,0781	37,2296	37,4942
40	37,0781	37,2296	37,4942
60	37,0781	37,2296	37,4942
COMSOL			37,4865
MVF			37,4834
M	$T(\frac{R}{3}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,001 s$	$t = 0,003 s$	$t = 0,0066 s$
5	37,9240	39,7078	42,8008
10	37,9506	39,7851	42,9644
40	37,9506	39,7851	42,9644
60	37,9506	39,7851	42,9644
COMSOL			42,9512
MVF			42,8540
M	$T(0, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = 0,001 s$	$t = 0,003 s$	$t = 0,0066 s$
5	43,8683	57,0793	79,8345
10	44,0161	57,5093	80,7445
40	44,0161	57,5093	80,7445
60	44,0161	57,5093	80,7445
COMSOL			80,7835
MVF			80,5088

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 9 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para o caso I com $P_{ot} = 10 W$ e $t = 0,0066 s$.

M	$T(r, z, t) (^{\circ}C)$		
	$(0; \frac{H}{2}; 0,0066 s)$	$(0; \frac{3H}{4}; 0,0066 s)$	$(0; H; 0,0066 s)$
5	37,1072	39,2516	79,8345
10	37,1094	39,2994	80,7445
40	37,1094	39,2994	80,7445
60	37,1094	39,2994	80,7445
COMSOL	37,1095	39,3016	80,7835
MVF	37,1094	39,3422	80,5088

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 10 - Valores utilizados para MaxStepSize e PrecisionGoal na solução GITT com transformada parcial em relação a r no caso I.

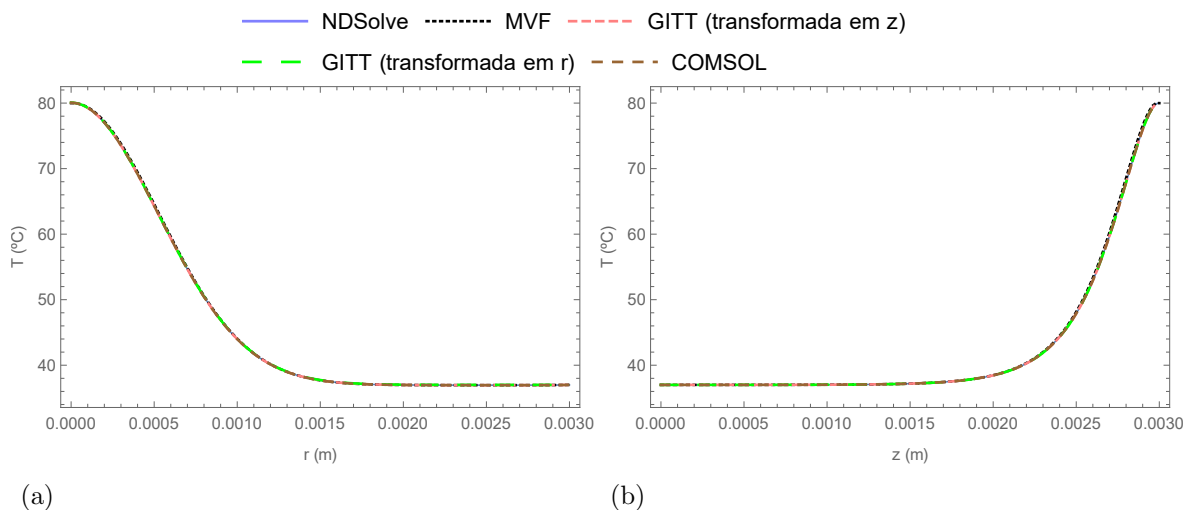
	MaxStepSize	PrecisionGoal
$P_{ot} = 0,5 W$	0,00005	3
$P_{ot} = 10 W$	0,00001	2

Fonte: A autora, 2021.

5.1.1.2 Verificação da Solução

Para o caso I e $P_{ot} = 0,5 W$, a verificação da solução do problema direto será realizada comparando graficamente a solução GITT com transformada parcial em z ($N = 100$ autovalores) e a solução GITT com transformada parcial em r ($M = 10$ autovalores) com soluções puramente numéricas obtidas via rotina `NDSolve`, *software* COMSOL Multiphysics[®] e código computacional com solução via Método dos Volumes Finitos. A Figura 7 apresenta a comparação das curvas no tempo final considerado para essa potência, ou seja, $t = 0,2022 s$. Pode-se observar que as diferentes soluções apresentam boa concordância em escala gráfica e que os perfis de temperatura respeitam as condições de contorno definidas.

Figura 7 - Verificação da solução do problema direto para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$.

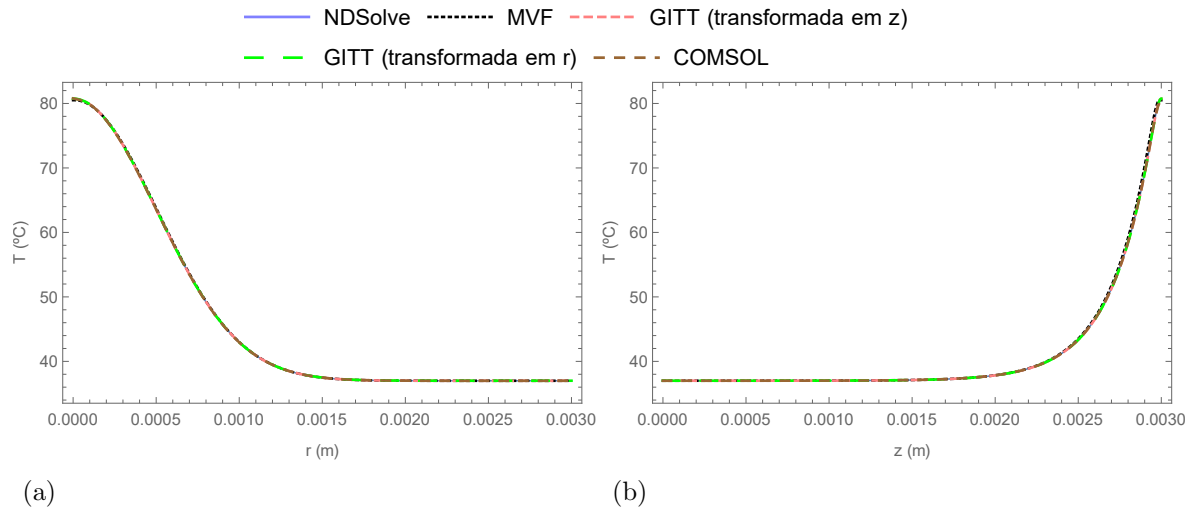


Legenda: (a) Variação da temperatura para $t = 0,2022 s$ e $z = H$; (b) Variação da temperatura para $t = 0,2022 s$ e $r = 0$.

Fonte: A autora, 2021.

Ainda para o caso I, os 5 métodos de solução do problema direto comparados na Figura 7 foram empregados na solução considerando $P_{ot} = 10 W$ e são apresentados na Figura 8 para $t = 0,0066 s$. Para obter os resultados via GITT apresentados nesta figura, foram utilizados $N = 350$ autovalores na solução com transformada parcial em z e $M = 10$ autovalores na solução com transformada parcial em r . Como para a potência anterior, as soluções apresentam excelente concordância em escala gráfica e estão de acordo com as condições de contorno estabelecidas.

Figura 8 - Verificação da solução do problema direto para o caso I com $P_{ot} = 10 W$.



Legenda: (a) Variação da temperatura para $t = 0,0066 s$ e $z = H$; (b) Variação da temperatura para $t = 0,0066 s$ e $r = 0$.

Fonte: A autora, 2021.

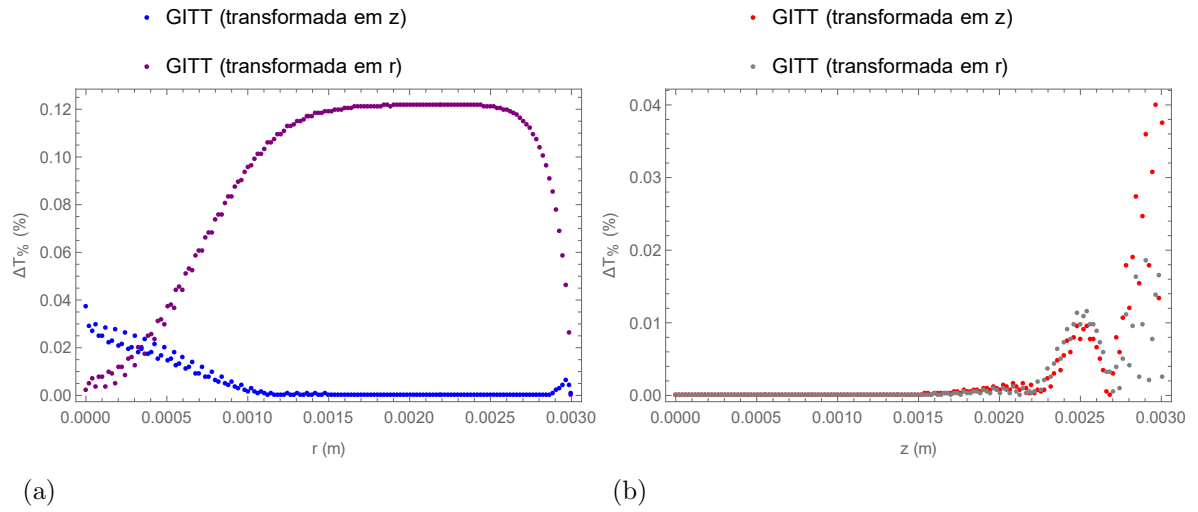
Para uma melhor observação desses resultados, foi calculada a diferença percentual entre as soluções, considerando como referência os resultados com o COMSOL e com o Método dos Volumes Finitos. A comparação foi realizada segundo a equação:

$$\Delta T_{\%} = \frac{|S_{ref} - S_{GITT}|}{S_{ref}} \times 100\% \quad (68)$$

onde S_{ref} representa a solução do COMSOL ou do Método dos Volumes Finitos e S_{GITT} a solução obtida via GITT.

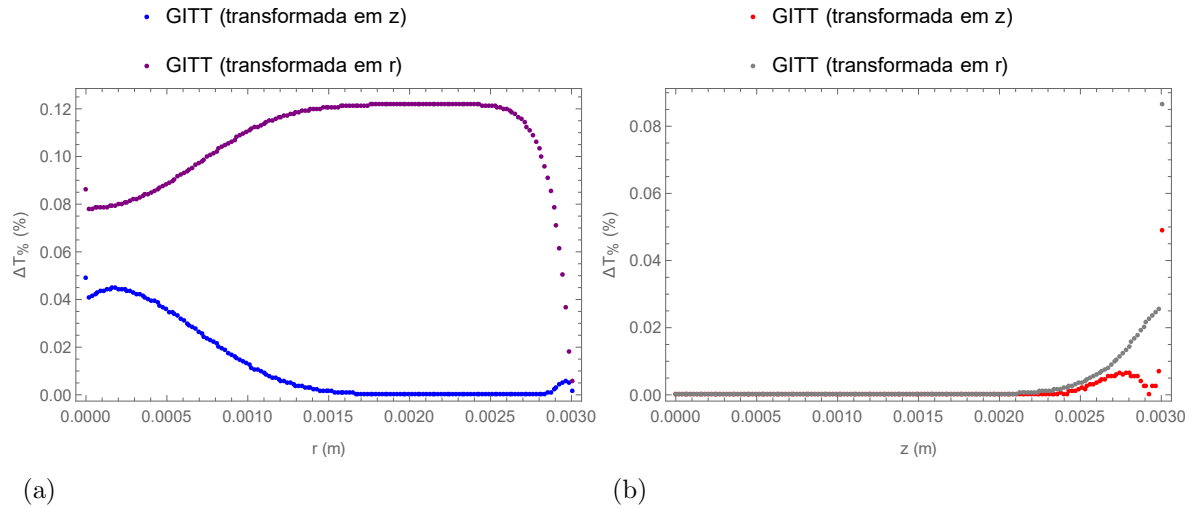
Na Figura 9 são apresentadas as diferenças, valores de $\Delta T_{\%}$, entre as soluções GITT, com transformada parcial em relação a z e com transformada parcial em relação a r , e a solução com o COMSOL para $P_{ot} = 0,5 W$. Já a Figura 10 apresenta a diferença entre as soluções GITT e o Método dos Volumes Finitos para a mesma potência. Tanto na comparação com o COMSOL como na comparação com o Método dos Volumes Finitos, a maior diferença observada é pouco superior a 0,12%.

Figura 9 - Comparação entre as soluções do problema direto via GITT e *software* COMSOL para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$.



Legenda: (a) $\Delta T_{\%}$ para $t = 0, 2022 s$ e $z = H$; (b) $\Delta T_{\%}$ para $t = 0, 2022 s$ e $r = 0$.
Fonte: A autora, 2021.

Figura 10 - Comparação entre as soluções do problema direto via GITT e o Método dos Volumes Finitos para o caso I com $P_{ot} = 0,5 W$.

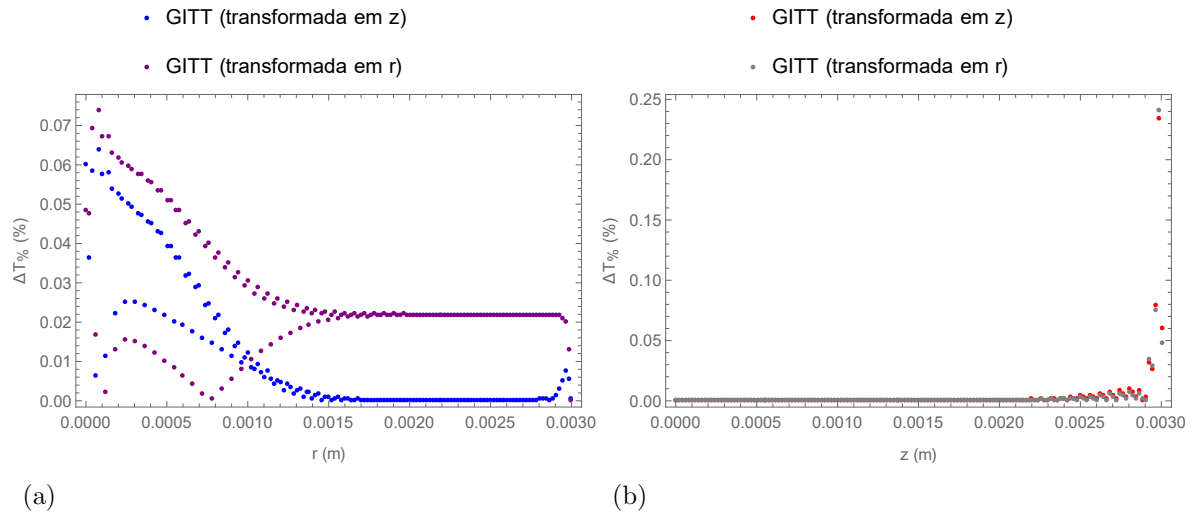


Legenda: (a) $\Delta T_{\%}$ para $t = 0, 2022 s$ e $z = H$; (b) $\Delta T_{\%}$ para $t = 0, 2022 s$ e $r = 0$.
Fonte: A autora, 2021.

A mesma análise de diferença percentual entre os campos de temperatura, descrita anteriormente, foi realizada para $P_{ot} = 10 W$ e pode ser observada nas Figuras 11 e 12.

Nesse caso, a maior diferença na comparação com o COMSOL é próxima a 0,25% e na comparação com o Método dos Volumes Finitos está próxima de 0,30%.

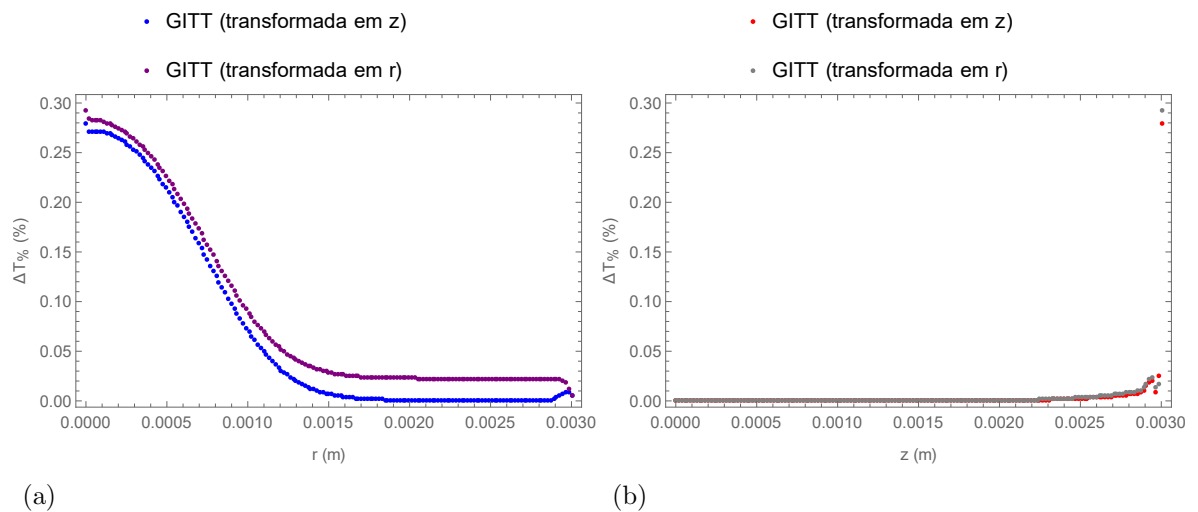
Figura 11 - Comparação entre as soluções do problema direto via GITT e *software* COMSOL para o caso I com $P_{ot} = 10 W$.



Legenda: (a) $\Delta T\%$ para $t = 0,0066$ s e $z = H$; (b) $\Delta T\%$ para $t = 0,0066$ s e $r = 0$.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 12 - Comparação entre as soluções do problema direto via GITT e o Método dos Volumes Finitos para o caso I com $P_{ot} = 10 W$.



Legenda: (a) $\Delta T\%$ para $t = 0,0066$ s e $z = H$; (b) $\Delta T\%$ para $t = 0,0066$ s e $r = 0$.

Fonte: A autora, 2021.

5.1.2 Caso II: Próstata humana

Para o caso II, o tecido considerado foi a próstata humana. Esse tecido foi estudado com o intuito de simular casos de hipertermia e ablação em diagnósticos de Hiperplasia Prostática Benigna, entre outros casos. Conforme disponível na literatura, as propriedades térmicas desse tecido são $\rho = 1.045 \text{ kg/m}^3$, $k = 0,51 \text{ W/mK}$, $c_p = 3.760 \text{ J/kgK}$, sendo $Q_m = 6.374,5 \text{ W/m}^3$ e $w = 0,0068622 \text{ m}_s^3/\text{s}/\text{m}_t^3$ (IT'IS FOUNDATION, 2021). Nessa segunda análise, foram consideradas as propriedades do sangue arterial disponíveis no banco de dados da IT'IS Foundation (2021), ou seja, $T_s = 37 \text{ }^\circ\text{C}$, $\rho_s = 1.050 \text{ kg/m}^3$, $c_s = 3.617 \text{ J/kgK}$. Como fonte de energia, foi considerado um laser Diodo de $\lambda = 829,1 \text{ nm}$ e definiu-se como parâmetros do laser $\sigma = 0,325 \text{ mm}$ com $P_{ot} = 0,4 \text{ W}$ para simulação de um caso de hipertermia e $P_{ot} = 2 \text{ W}$ para o caso de ablação. A propriedade óptica μ_{ef} para a próstata humana e o laser especificado foi retirada do trabalho de Roggan et al. (1995) e possui o valor $\mu_{ef} = 345 \text{ m}^{-1}$. Esse valor está de acordo com os dados apresentados no trabalho de Svensson et al. (2007) para o mesmo tecido. Para o meio foi mantida a temperatura $T_\infty = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ e o coeficiente de troca térmica $h_\infty = 10 \text{ W/m}^2\text{K}$ (INCROPERA; DEWITT, 2013). Além disso, também foi mantido $R_t = 0$. O volume da próstata com HPB foi considerado com o valor de 49 cm^3 . Esse volume foi o valor médio encontrado por Gillig et al. (1998) em seus estudos e a partir desse dado foi definido $R = 0,025 \text{ m}$ e $H = 0,025 \text{ m}$. Os valores considerados para cada propriedade e variável estão resumidos na Tabela 11. Por fim, foi definido como tempo final para o caso de hipertermia $t_f = 0,192505 \text{ s}$, de modo que a temperatura máxima na simulação fosse de 45°C , e para o caso de ablação $t_f = 0,152461 \text{ s}$, para uma temperatura máxima de 70°C .

Tabela 11 - Dados considerados nas etapas de verificação e convergência da solução para o Caso II: Próstata humana.

Propriedade	Valor	Unidade	Propriedade	Valor	Unidade
ρ	1.045	kg/m^3	σ	0,325	mm
k	0,51	W/mK	P_{ot}	0,4 e 2	W
c_p	3.760	J/kgK	T_∞	25	$^\circ\text{C}$
w	0,0068622	$\text{m}_s^3/\text{s}/\text{m}_t^3$	h_∞	10	$\text{W/m}^2\text{K}$
Q_m	6.374,5	W/m^3	R	0,025	m
ρ_s	1.050	kg/m^3	H	0,025	m
c_s	3.617	J/kgK	μ_{ef}	345	m^{-1}
T_s	37	$^\circ\text{C}$	R_t	0	-

Fonte: A autora, 2021.

5.1.2.1 Convergência da Solução

Como dito anteriormente, nesse segundo caso será analisada apenas a convergência da solução GITT com transformada parcial em r devido ao menor número de autovalores necessários para alcançar a convergência estipulada. Tanto para a hipertermia como para a ablação foi utilizado como número máximo de autovalores $M = 150$ e verificou-se o valor necessário para a convergência da solução na segunda casa decimal. Além disso, os valores dos parâmetros `MaxStepSize` e `PrecisionGoal` empregados na solução do campo transformado via `NDSolve` foram, respectivamente, 0,00005 e 3. Serão apresentadas duas tabelas para investigação da convergência na hipertermia e na ablação. Na primeira, as posições $r = \frac{R}{2}$ e $r = 0$ em $z = H$ são analisadas para três instantes de tempo. Na segunda tabela, as posições $r = 0$ e $z = \frac{H}{2}$ ou $z = H$ são investigadas no tempo final.

Nas Tabelas 12 e 13 pode ser observada a distribuição de dados que permitem uma análise de convergência para a hipertermia. É notável que para 95 autovalores a solução para a temperatura considerando qualquer posição e tempo já está convergida, portanto, esse será o número de autovalores utilizados na verificação da solução e na obtenção dos gráficos.

Tabela 12 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para hipertermia no caso II variando r em $z = H$.

N	$T(\frac{R}{2}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = \frac{0,192505}{3} s$	$t = \frac{0,192505}{2} s$	$t = 0,192505 s$
30	37,0025	37,0037	37,0067
60	36,9998	36,9997	36,9997
70	37,0002	37,0003	37,0005
90	37,0001	37,0002	37,0003
95	37,0001	37,0001	37,0003
100	37,0001	37,0002	37,0003
150	37,0001	37,0002	37,0003
COMSOL			36,9585
N	$T(0, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = \frac{0,192505}{3} s$	$t = \frac{0,192505}{2} s$	$t = 0,192505 s$
30	38,7227	39,5375	41,8292
60	39,9568	41,2811	44,7847
70	40,0388	41,3896	44,9399
90	40,0739	41,4342	44,9983
95	40,0751	41,4357	45,0000
120	40,0761	41,4368	45,0013
150	40,0761	41,4368	45,0013
COMSOL			45,0088

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 13 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para hipertermia no caso II em $t = 0,192505$ s.

N	$T(0; \frac{H}{2}; 0, 192505 \text{ s}) (^{\circ}C)$	$T(0; H; 0, 192505 \text{ s}) (^{\circ}C)$
30	37,0679	41,8292
60	37,1092	44,7847
70	37,1113	44,9399
90	37,1121	44,9983
95	37,1122	45,0000
100	37,1122	45,0008
120	37,1122	45,0013
150	37,1122	45,0013
COMSOL	37,1126	45,0088

Fonte: A autora, 2021.

Nas Tabelas 14 e 15 são apresentados os valores para análise de convergência da ablação. Percebe-se que também são necessários 95 autovalores para alcançar a convergência desejada.

Tabela 15 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para ablação no caso II em $t = 0,152461$ s.

N	$T(0; \frac{H}{2}; 0, 152461 \text{ s}) (^{\circ}C)$	$T(0; H; 0, 152461 \text{ s}) (^{\circ}C)$
30	37,2720	56,5080
60	37,4460	69,0177
70	37,4557	69,7192
90	37,4595	69,9917
95	37,4596	70,0000
100	37,4596	70,0036
130	37,4597	70,0061
150	37,4597	70,0061
COMSOL	37,4593	70,0207

Fonte: A autora, 2021.

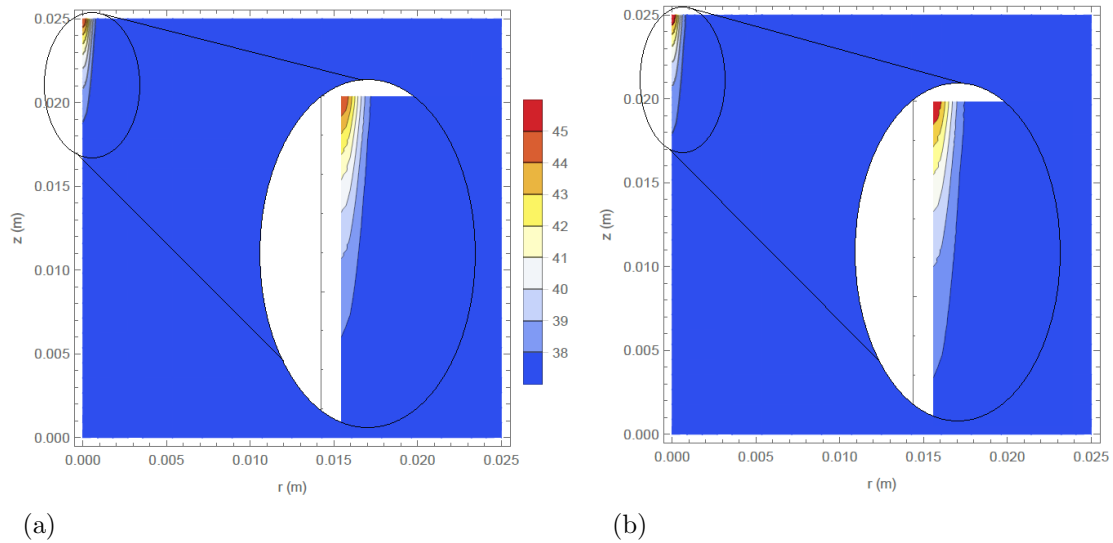
Tabela 14 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para ablação no caso II variando r em $z = H$.

N	$T(\frac{R}{2}, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = \frac{0,152461}{3} s$	$t = \frac{0,152461}{2} s$	$t = 0,152461 s$
30	37,0098	37,0143	37,0266
60	36,9988	36,9983	36,9974
70	37,0005	37,0007	37,0011
80	36,9999	37,0000	37,0000
90	37,0001	37,0002	37,0003
95	37,0001	37,0001	37,0002
150	37,0001	37,0001	37,0002
COMSOL			36,9632
N	$T(0, H, t) (^{\circ}C)$		
	$t = \frac{0,152461}{3} s$	$t = \frac{0,152461}{2} s$	$t = 0,152461 s$
30	43,8762	47,1610	56,5080
60	48,8908	54,3260	69,0177
70	49,2337	54,7903	69,7192
90	49,3832	54,9858	69,9917
95	49,3885	54,9924	70,0000
100	49,3909	54,9953	70,0036
130	49,3927	54,9975	70,0061
150	49,3927	54,9975	70,0061
COMSOL			70,0207

Fonte: A autora, 2021.

Dos resultados apresentados nas Tabelas 12-15 e observando a Figura 13 é possível perceber que a temperatura se mantém em $37^{\circ}C$, ou bem próxima a esse valor, tanto na hipertermia como na ablação para todo $r > \frac{R}{2}$ e $z < \frac{H}{2}$, desse modo, a dimensão da região da próstata analisada foi reduzida para $R = 0,01 m$ e $H = 0,02 m$. Para essa nova dimensão, foi feita outra análise de convergência e considerou-se $M = 70$ como número máximo de autovalores.

Figura 13 - Distribuição de temperatura para os casos de hipertermia e ablação com $R = H = 0,025\text{ m}$.



Legenda: (a) Hipertermia; (b) Ablação.

Fonte: A autora, 2021.

As Tabelas 16 e 17 apresentam os valores para a hipertermia obtidos na solução GITT ao considerar $R = 0,01\text{ m}$ e $H = 0,02\text{ m}$ e a análise desses resultados mostra que 40 autovalores são suficientes para a convergência da solução na segunda casa decimal.

Tabela 16 - Convergência da solução GITT com transformada parcial em r para hipertermia variando r em $z = H$ com $R = 0,01\text{ m}$ e $H = 0,02\text{ m}$.

N	$T(\frac{R}{2}, H, t) (^{\circ}C)$			
	$t = \frac{0,192505}{3}\text{ s}$	$t = \frac{0,192505}{2}\text{ s}$	$t = 0,192505\text{ s}$	
30	37,0004	37,0005	37,0008	
40	37,0001	37,0001	37,0003	
50	37,0001	37,0002	37,0003	
70	37,0001	37,0002	37,0003	
N	$T(0, H, t) (^{\circ}C)$			
	30	40,0576	41,4138	44,9724
	40	40,0757	41,4364	45,0008
	50	40,0761	41,4368	45,0013
	70	40,0761	41,4368	45,0013

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 17 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para hipertermia em $t = 0,192505$ s com $R = 0,01$ m e $H = 0,02$ m.

N	$T(0; \frac{H}{2}; 0,192505 \text{ s})$ ($^{\circ}C$)	$T(0; H; 0,192505 \text{ s})$ ($^{\circ}C$)
30	37,2644	44,9724
40	37,2653	45,0008
50	37,2653	45,0013
70	37,2653	45,0013

Fonte: A autora, 2021.

Nas Tabelas 18 e 19 são apresentados os valores para análise da solução *GITT* na simulação da ablação para $R = 0,01$ m e $H = 0,02$ m e, como na hipertermia, são necessários 40 autovalores para alcançar a convergência desejada. Portanto, tanto na hipertermia como na ablação, ocorre uma diminuição no número de autovalores necessários para alcançar a convergência desejada como consequência da diminuição da dimensão do tecido e isso influencia o tempo computacional gasto nas etapas de solução da abordagem *GITT*, inclusive na solução dos potenciais transformados via *NDSolve*. De fato, a redução dimensional gerou uma diminuição de aproximadamente 90% no tempo computacional relacionado a solução do problema direto utilizando o método híbrido.

Tabela 18 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para ablação variando r em $z = H$ com $R = 0,01$ m e $H = 0,02$ m.

N	$T(\frac{R}{2}, H, t)$ ($^{\circ}C$)		
	$t = \frac{0,152461}{3}$ s	$t = \frac{0,152461}{2}$ s	$t = 0,152461$ s
30	37,0012	37,0016	37,0023
40	37,0001	37,0001	37,0002
50	37,0001	37,0001	37,0002
70	37,0001	37,0001	37,0002

N	$T(0, H, t)$ ($^{\circ}C$)		
	30	49,3133	54,8955
40	49,3910	54,9955	70,0037
50	49,3927	54,9975	70,0060
60	49,3927	54,9975	70,0061
70	49,3927	54,9975	70,0061

Fonte: A autora, 2021.

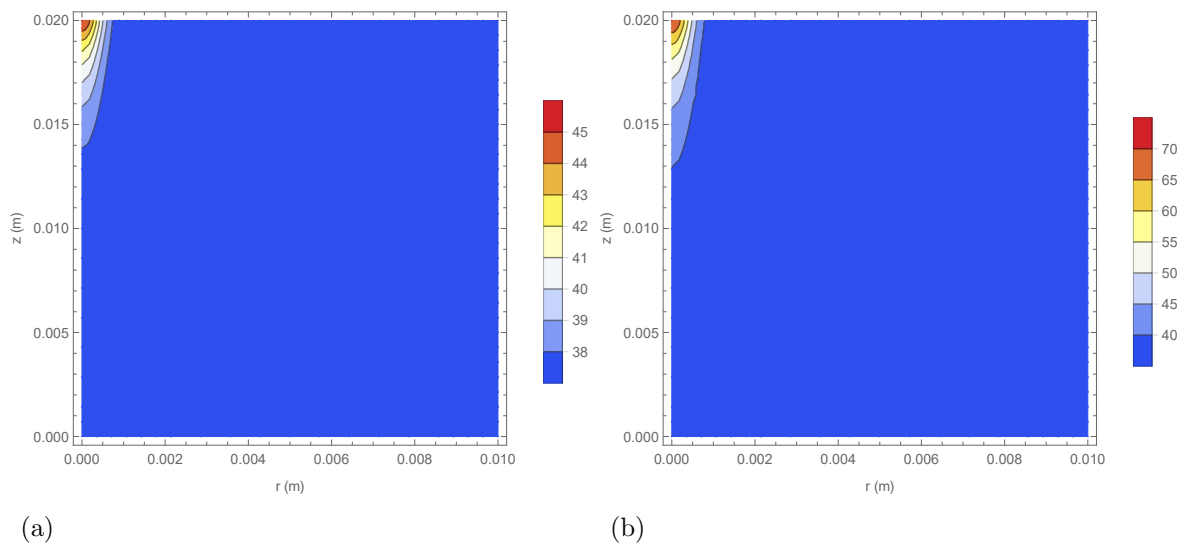
Tabela 19 - Convergência da solução *GITT* com transformada parcial em r para ablação em $t = 0,152461$ s com $R = 0,01$ m e $H = 0,02$ m.

N	$T(0; \frac{H}{2}; 0,152461 \text{ s})$ ($^{\circ}C$)	$T(0; H; 0,152461 \text{ s})$ ($^{\circ}C$)
30	38,0841	69,8694
40	38,0885	70,0037
50	38,0886	70,0060
60	38,0886	70,0061
70	38,0886	70,0061

Fonte: A autora, 2021.

Na Figura 14 é possível observar que para a dimensão reduzida, o gradiente de temperatura na região remanescente se mantém o mesmo. Além disso, uma margem de segurança foi considerada, pois ainda há uma área significativa com temperaturas próximas ou iguais a $37^{\circ}C$. Desse modo, as simplificações dimensionais realizadas não influenciam nos valores de temperatura próximo a posição de interesse, ou seja, próximo de $r = 0$ e $z = H$, mas diminuem, consideravelmente, o tempo de simulação para solução do problema direto via *GITT*, e, conseqüentemente, diminuem o custo computacional relacionado a solução do problema inverso.

Figura 14 - Distribuição de temperatura para os casos de hipertermia e ablação com $R = 0,01$ m e $H = 0,02$ m.



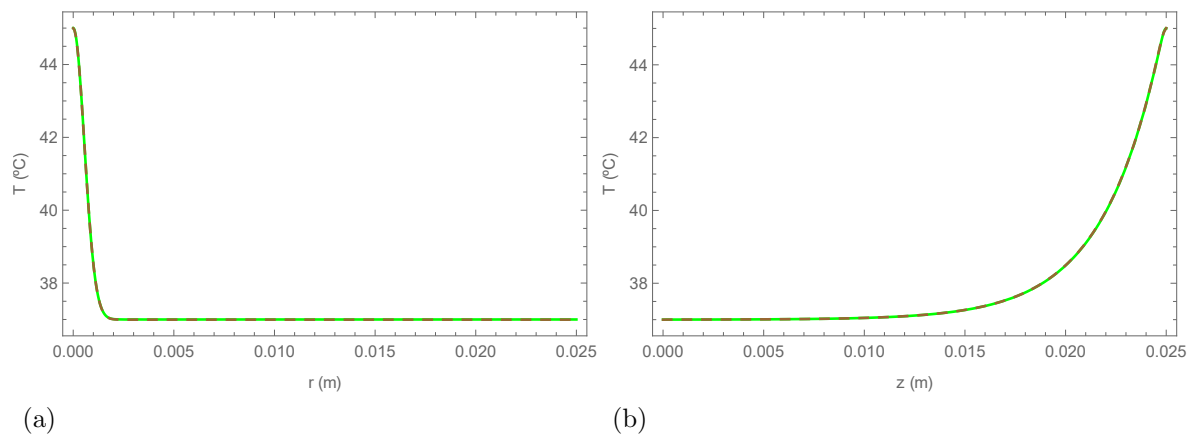
Legenda: (a) Hipertermia; (b) Ablação.

Fonte: A autora, 2021.

5.1.2.2 Verificação da Solução

A Figura 15 mostra uma comparação gráfica entre as soluções do problema direto do caso II utilizando o *software* COMSOL Multiphysics[®] e a abordagem GITT com transformada parcial em r para a hipertermia considerando $R = H = 0,025 \text{ m}$. Nessa comparação, observou-se o tempo final de simulação para os dois métodos empregados e as soluções apresentam boa concordância em escala gráfica.

Figura 15 - Verificação da solução do problema direto para a hipertermia analisada no caso II.



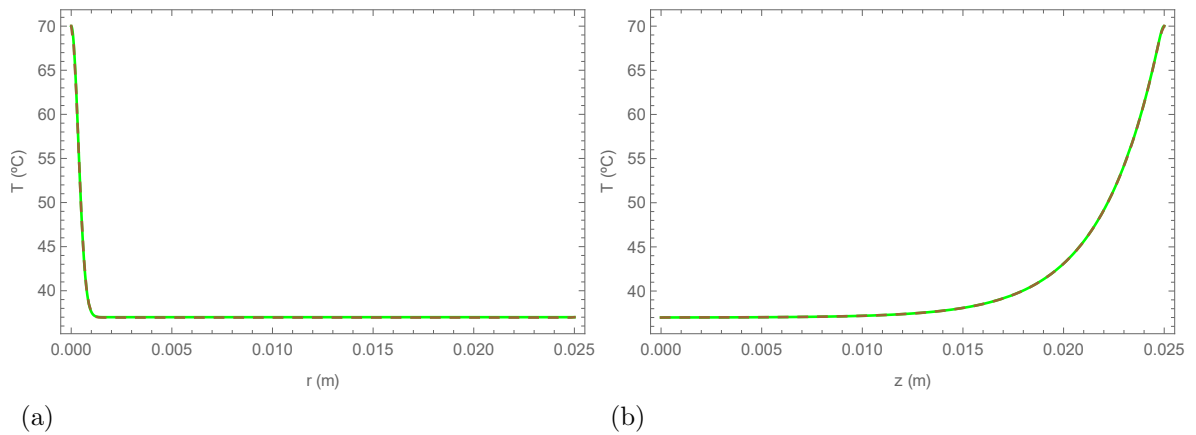
Legenda: (a) Variação da temperatura para $t = 0,192505 \text{ s}$ e $z = H$; (b) Variação da temperatura para $t = 0,192505 \text{ s}$ e $r = 0$. Nos dois gráficos a linha verde representa a solução GITT e a linha tracejada marrom representa a solução com COMSOL.

Fonte: A autora, 2021.

Para a ablação, o tempo final de simulação também pode ser observado graficamente na Figura 16 para as soluções do problema direto com o *software* COMSOL Multiphysics[®] e a abordagem GITT. Da mesma forma que para o caso de hipertermia, as soluções apresentam boa concordância em escala gráfica e respeitam as condições de contorno definidas.

Além dessa análise visual, a Figura 17 mostra a diferença percentual entre as soluções obtidas com o COMSOL Multiphysics[®] e com a abordagem GITT com transformada parcial em r , conforme definido na Eq. (68), para os casos de hipertermia e ablação em seus respectivos tempos finais de simulação. Percebe-se que a maior discrepância observada entre as diferentes soluções foi próxima de 0,30% para a ablação.

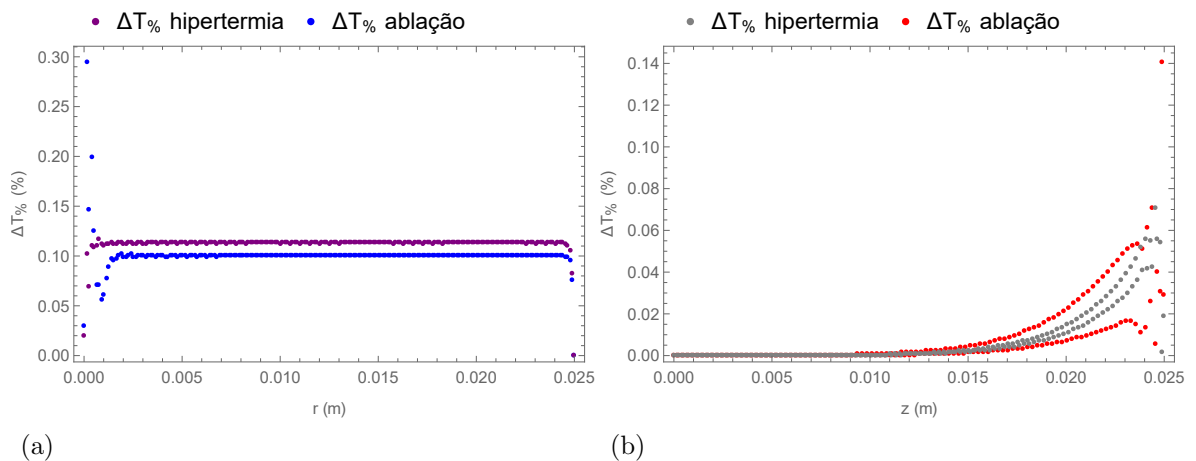
Figura 16 - Verificação da solução do problema direto para a ablação analisada no caso II.



Legenda: (a) Variação da temperatura para $t = 0,152461$ s e $z = H$; (b) Variação da temperatura para $t = 0,152461$ s e $r = 0$. Nos dois gráficos a linha verde representa a solução GITT e a linha tracejada marrom representa a solução com COMSOL.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 17 - Comparação entre as soluções do problema direto via GITT (transformada em r) e *software* COMSOL na hipertermia e na ablação analisadas no caso II.



Legenda: (a) $\Delta T_{\%}$ em $z = H$ para $t = 0,192505$ s na hipertermia e $t = 0,152461$ s na ablação; (b) $\Delta T_{\%}$ em $r = 0$ para $t = 0,192505$ s na hipertermia e $t = 0,152461$ s na ablação.

Fonte: A autora, 2021.

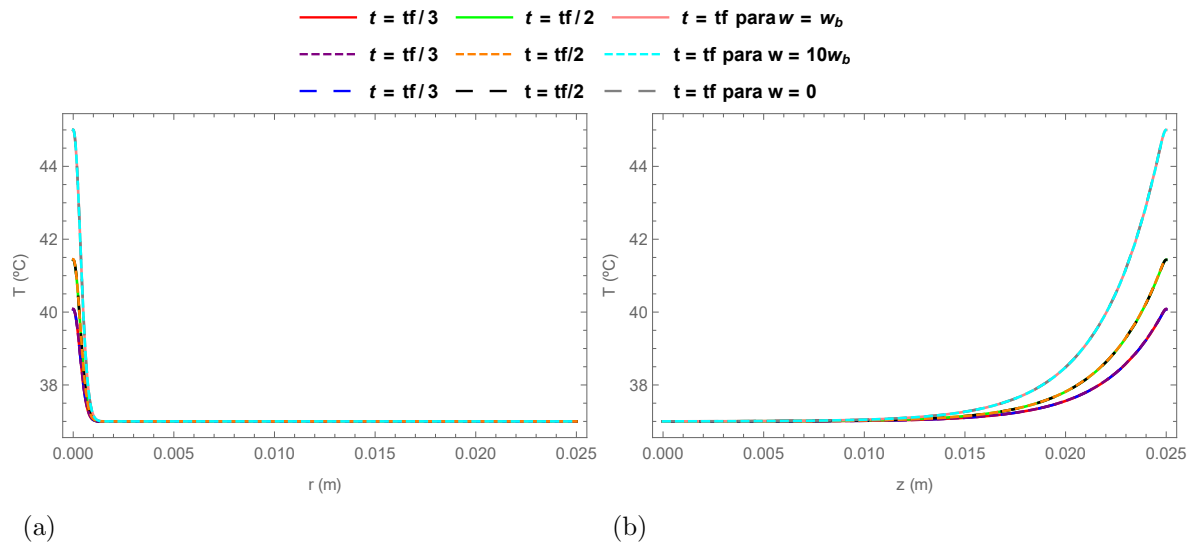
5.2 Simulação de hipertermia e ablação em casos de Hiperplasia Prostática Benigna

Nesta seção será realizada uma análise computacional visando a aplicação das técnicas de hipertermia e ablação térmica em um quadro de Hiperplasia Prostática Benigna. Nesse caso, a próstata humana sadia é o tecido biológico de interesse e, por isso, as propriedades térmicas e ópticas, além das propriedades do sangue arterial, parâmetros do ambiente e os demais dados apresentados na Tabela 11 da seção anterior serão considerados nas simulações, inclusive $R_t = 0$. No entanto, para obtenção da maioria dos resultados que serão apresentados, a dimensão reduzida, $R = 0,01 m$ e $H = 0,02 m$, será adotada. Além disso, na solução híbrida GITT será empregada a abordagem com transformada parcial em r , como verificado anteriormente para o caso II.

5.2.1 Influência da perfusão sanguínea

Será investigado, inicialmente, a variação no campo de temperatura de acordo com variações no valor de perfusão para a hipertermia e para a ablação. Nessas observações, considerou-se a dimensão total proposta, ou seja, $R = H = 0,025 m$. Sabendo que o valor basal da perfusão sanguínea é $w_b = 0,0068622 m_s^3/s/m_t^3$ para a próstata, as Figuras 18 e 19 apresentam a comparação entre os resultados para três valores distintos de perfusão, $w = 0$, $w = w_b$ e $w = 10w_b$, para a hipertermia e a ablação, respectivamente. Essa análise busca estudar a influência da variação da perfusão nos procedimentos térmicos propostos, uma vez que outros autores ao estudarem a próstata humana consideraram a variação dessa grandeza com a temperatura (MARTIN et al., 1992; TOMPKINS et al., 1994; LANG; ERDMANN; SEEBASS, 1999; ABRAHAM; SPARROW; RAMADHYANI, 2007; BELLIL; SAIDANE; BENNAOUM, 2015). Nos gráficos apresentados, percebe-se que para qualquer tempo e para as posições analisadas não há variação no perfil de temperatura obtido, portanto, para as condições estudadas neste trabalho, o valor da perfusão sanguínea não tem influência nos resultados. Isso se deve porque a magnitude da fonte de calor devido a perfusão sanguínea é muito inferior ao calor absorvido pelo tecido devido a irradiação do laser.

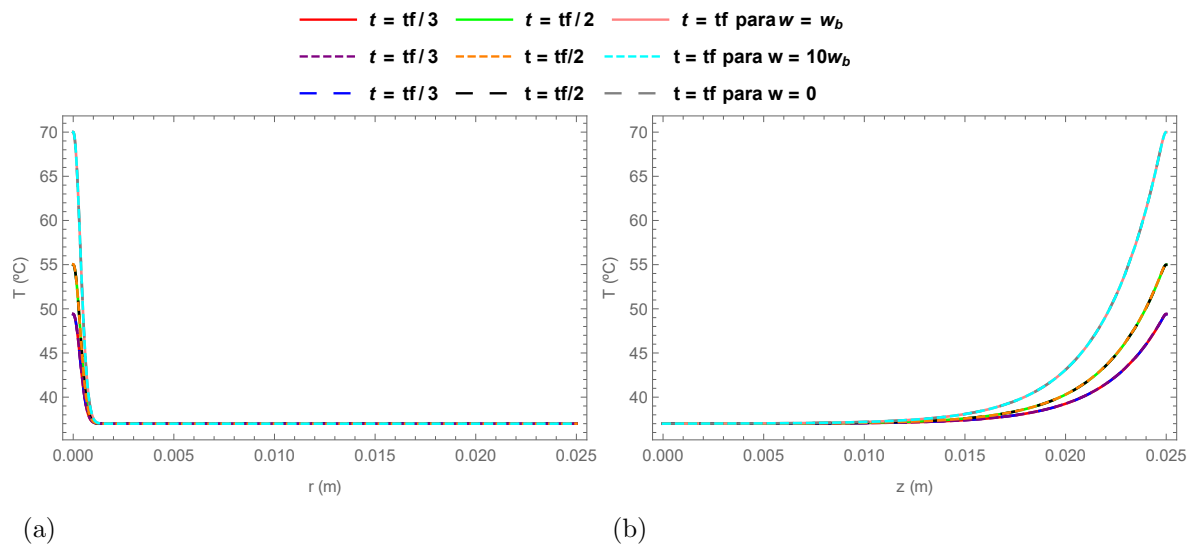
Figura 18 - Solução do problema direto para a hipertermia considerando três valores de perfusão sanguínea para a próstata.



Legenda: (a) Variação da temperatura para diferentes valores de t e $z = H = 0,025$ m;
 (b) Variação da temperatura para diferentes valores de t e $r = 0$.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 19 - Solução do problema direto para a ablação considerando três valores de perfusão sanguínea para a próstata.



Legenda: (a) Variação da temperatura para diferentes valores de t e $z = H = 0,025$ m;
 (b) Variação da temperatura para diferentes valores de t e $r = 0$.

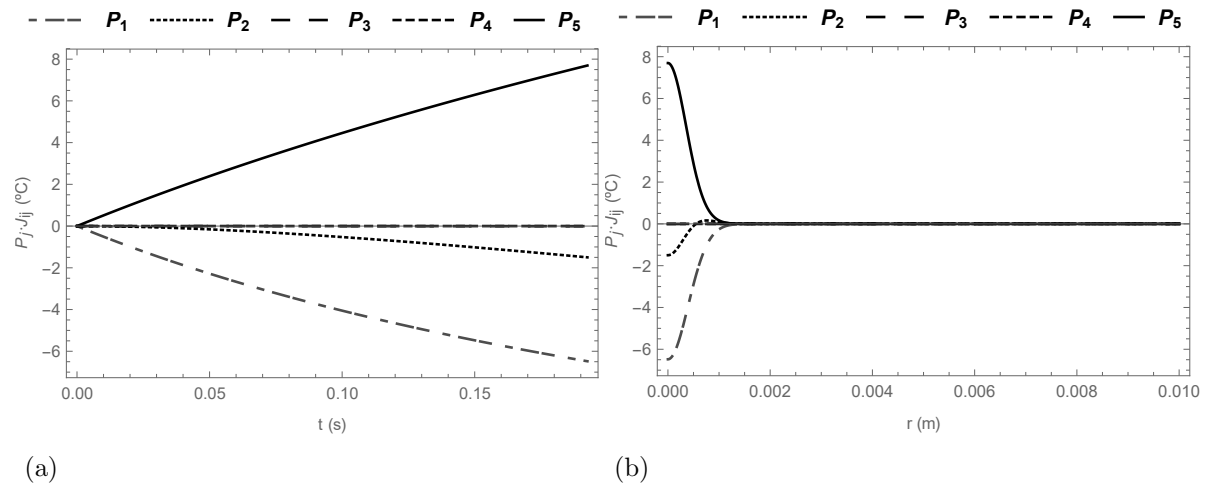
Fonte: A autora, 2021.

5.2.2 Análise de sensibilidade

Antes da solução do problema inverso e da obtenção de estimativas para a propriedade óptica de interesse, a análise de sensibilidade foi realizada para a hipertermia e para a ablação. Na análise de sensibilidade e solução do problema inverso considerou-se $R = 0,01 \text{ m}$ e $H = 0,02 \text{ m}$, buscando diminuir os custos computacionais relacionados a solução do problema direto e, conseqüentemente, das estimativas via MCMC. Os gráficos apresentados nas Figuras 20 e 21 permitem a análise de sensibilidade do problema de hipertermia e de ablação variando no tempo para $r = 0$ e $z = H$ e, também, variando em r com $z = H$ e no tempo final simulado. Considerando os grupos de parâmetros $P_1 = \rho c_p$, $P_2 = k$, $P_3 = \rho_s c_s w$, $P_4 = Q_m$ e $P_5 = \mu_{ef}$, devido a dependência linear, a Figura 20a apresenta a variação temporal dos coeficientes de sensibilidades reduzidos ($P_j \times J_{ij}$) para o caso de hipertermia. Os coeficientes relacionados a P_1 e P_5 apresentam alta sensibilidade, mas existe uma certa dependência linear entre eles de acordo com o tempo de análise, desse modo, o parâmetro de interesse P_5 pode ser estimado por meio da solução de um problema inverso, mas não simultaneamente a P_1 . O coeficiente de sensibilidade em relação a k apresenta um aumento a partir de $t = 0,05 \text{ s}$, mas sua magnitude continua pequena quando comparado aos coeficientes P_1 e P_5 .

Como visto em análise anterior, o valor da perfusão sanguínea não tem grande influência na solução do campo de temperatura para as situações analisadas, desse modo, o problema é pouco sensível ao valor dessa propriedade, isso pode ser observado na Figura 20a, pois o coeficiente de sensibilidade relacionado a essa grandeza (P_3) tem baixa magnitude em todo tempo analisado. Do mesmo modo que o termo de perfusão, o termo metabólico se torna insignificante quando comparado ao calor da fonte externa. Esse fato já foi reportado por outros autores em estudos de simulação relacionadas a próstata (ABRAHAM; SPARROW; RAMADHYANI, 2007; MARQA et al., 2011). Sendo assim, a sensibilidade do problema em relação a esse parâmetro também é baixa, como pode ser visto na Figura 20. Na Figura 20b é possível observar que os coeficientes apresentam maior sensibilidade próximo a $r = 0$. Na Figura 21, em que os gráficos para análise da sensibilidade na ablação são apresentados, percebe-se o mesmo comportamento para as curvas, aumentando apenas a magnitude dos coeficientes. Esse comportamento similar já era esperado, uma vez que a única modificação entre os casos é o valor da potência e o tempo de simulação.

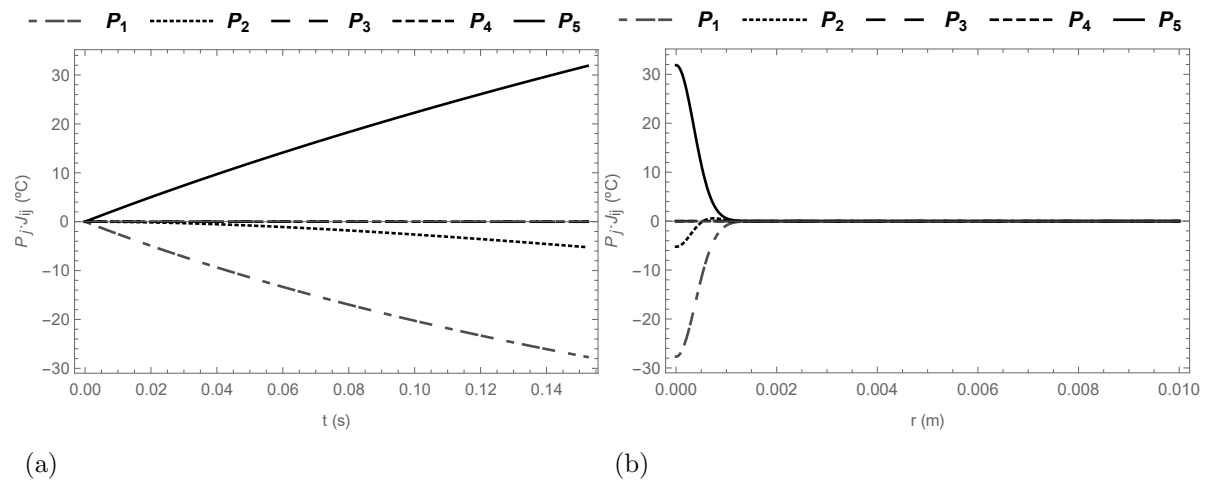
Figura 20 - Análise de sensibilidade para a hipertermia.



Legenda: (a) Coeficientes de sensibilidade reduzidos em $r = 0$ e $z = H = 0,02$ m; (b) Coeficientes de sensibilidade reduzidos em $z = H = 0,02$ m e $t = t_f = 0,192505$ s.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 21 - Análise de sensibilidade para a ablação.



Legenda: (a) Coeficientes de sensibilidade reduzidos em $r = 0$ e $z = H = 0,02$ m; (b) Coeficientes de sensibilidade reduzidos em $z = H = 0,02$ m e $t = t_f = 0,152461$ s.

Fonte: A autora, 2021.

5.2.3 Estimativas para o coeficiente de atenuação efetivo

Na solução do problema inverso associado à análise de sensibilidade apresentada anteriormente, há o interesse em utilizar apenas medidas de temperatura não intrusivas. Na falta de medidas experimentais reais, medidas sintéticas de temperatura na posição $r = 0$ e $z = H$ foram utilizadas para avaliar a robustez e capacidade da metodologia em estimar o coeficiente de atenuação efetivo para os casos simulados de hipertermia e ablação. Para isso, foi adicionado um ruído gaussiano de média zero com desvio-padrão ς conhecido na solução do problema direto, ou seja:

$$\mathbf{Y} = T(0, H, t, \mathbf{P}) + N(0, \varsigma) \quad (69)$$

Para os casos de hipertermia e ablação foi considerado $\varsigma = 0,05 \text{ } ^\circ\text{C}$ e medidas sintéticas definidas em 50 pontos de tempos distintos espaçados igualmente no tempo de simulação adotado. Esse número de medidas mostrou-se satisfatório para realização das estimativas do parâmetro μ_{ef} , porém, para os tempos de simulação considerados, só poderia ser alcançado com o uso das câmeras termográficas mais modernas e eficientes que possuem capacidade superior de armazenamento de informações. Para a hipertermia, o problema direto para definição das medidas simuladas foi solucionado no COMSOL e utilizou-se a abordagem GITT para solução iterativa no algoritmo M-H. Para essa configuração, os resultados das estimativas de μ_{ef} , obtidas com priori não informativa, podem ser vistos na Figura 22. A Figura 22a apresenta os 10.000 estados da cadeia de Markov com taxa de aceitação de 51,3%.

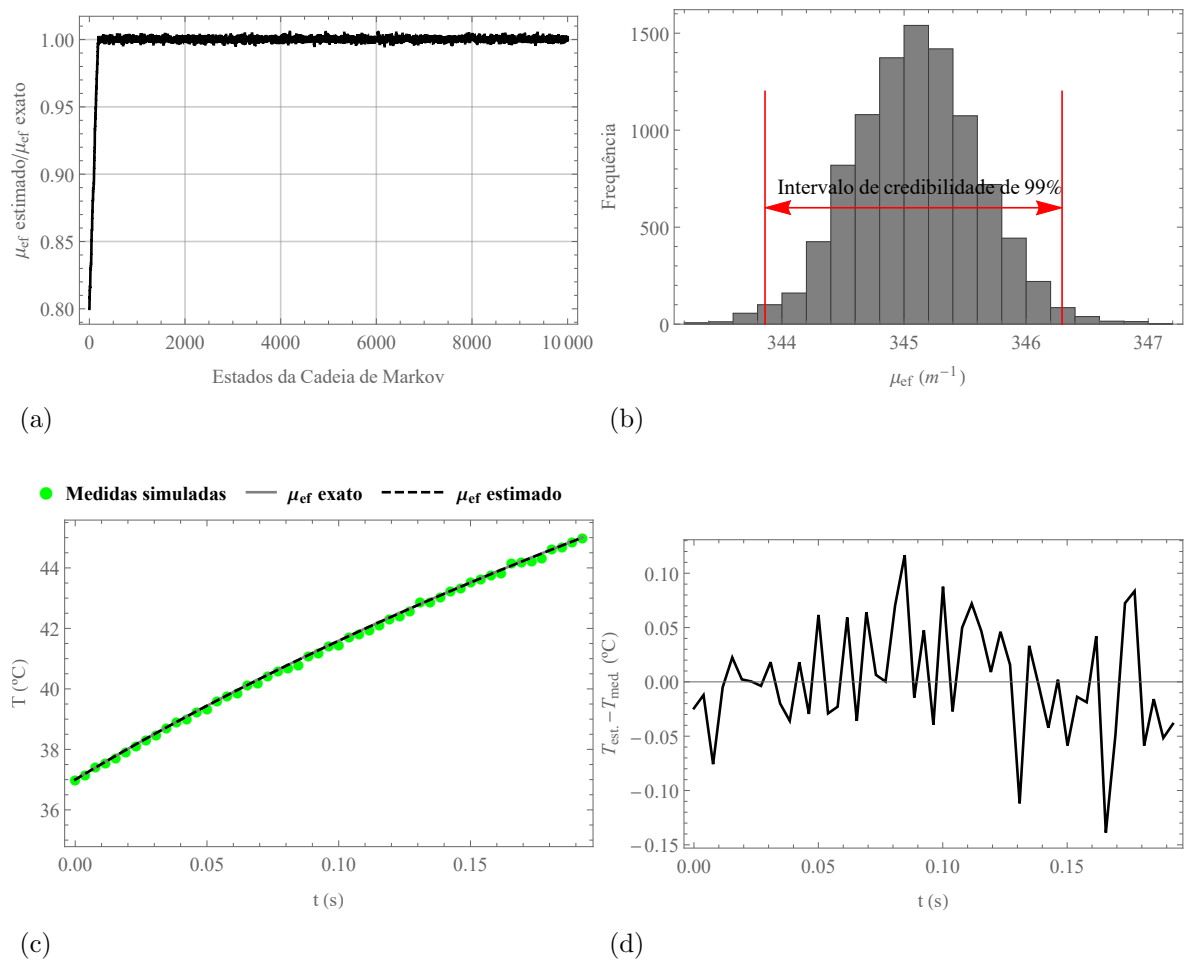
Na simulação da hipertermia, a cadeia foi iniciada com 80% do valor de μ_{ef} considerado para a próstata e os pontos candidatos foram obtidos por meio de uma função de distribuição gaussiana com média igual ao último candidato e desvio-padrão δ_j . De forma geral, para um parâmetros qualquer P_j , um novo candidato será gerado pela expressão:

$$P_j^* = N(P_j^t, \delta_j) \quad (70)$$

com j assumindo valores de 1 a 5, conforme o grupo de parâmetro que está sendo estimado. Na hipertermia, para estimativa de μ_{ef} (ou seja, P_5 , como definido no Capítulo 4) foi considerado $\delta_5 = 1 \text{ m}^{-1}$. A Figura 22b apresenta o histograma da distribuição a posteriori considerando os estados da cadeia entre 400 e 10.000. Para esses estados, foi calculada uma média e determinado como valor estimado $\mu_{ef} = 345,10 \text{ m}^{-1}$, com desvio-padrão de $0,511775 \text{ m}^{-1}$ e $\{343,86 - 346,29\} \text{ m}^{-1}$ como intervalo de credibilidade de 99%. Uma comparação entre as curvas de temperatura e os resíduos da estimativa de μ_{ef} são apresentados nas Figuras 22c e 22d, respectivamente, mostrando que o parâmetro

μ_{ef} foi corretamente estimado na solução do problema inverso para o caso de hipertermia da próstata. Por fim, a Figura 23 apresenta outros dois histogramas obtidos com diferentes números de estimativas da posteriori convergida para μ_{ef} visando uma análise de convergência da cadeia de Markov. Na Figura 23a são considerados os estados da cadeia entre 400 e 8.000 e na Figura 23b, o histograma para os estados entre 400 e 6.000. As Figuras 23a, 23b e 22b mostram histogramas semelhantes para diferentes números de estados considerados, sendo assim, a estimativa está convergida.

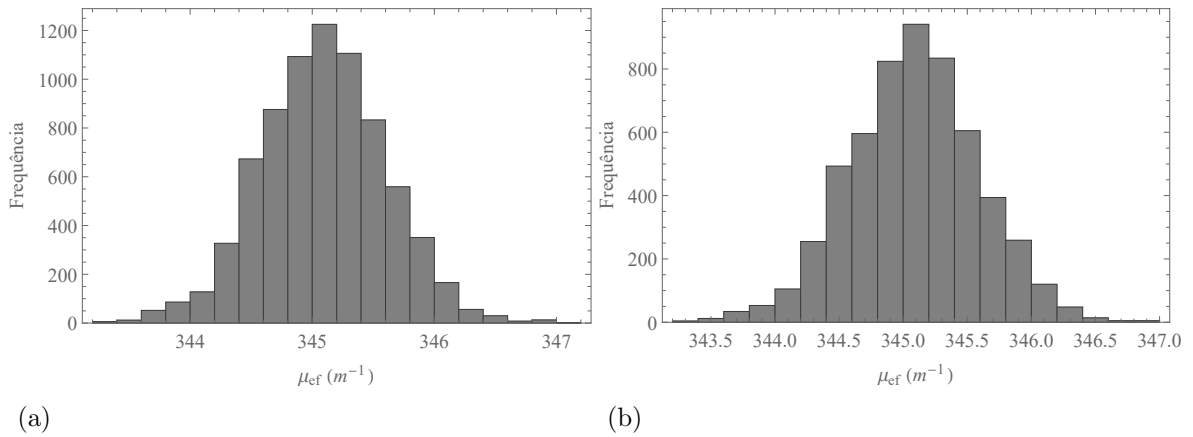
Figura 22 - Solução do problema inverso para estimativa de μ_{ef} na hipertermia.



Legenda: (a) Cadeia de Markov; (b) Histograma; (c) Curvas de temperatura para μ_{ef} estimado e exato em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m.$; (d) Resíduos em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m.$

Fonte: A autora, 2021.

Figura 23 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} na hipertermia.



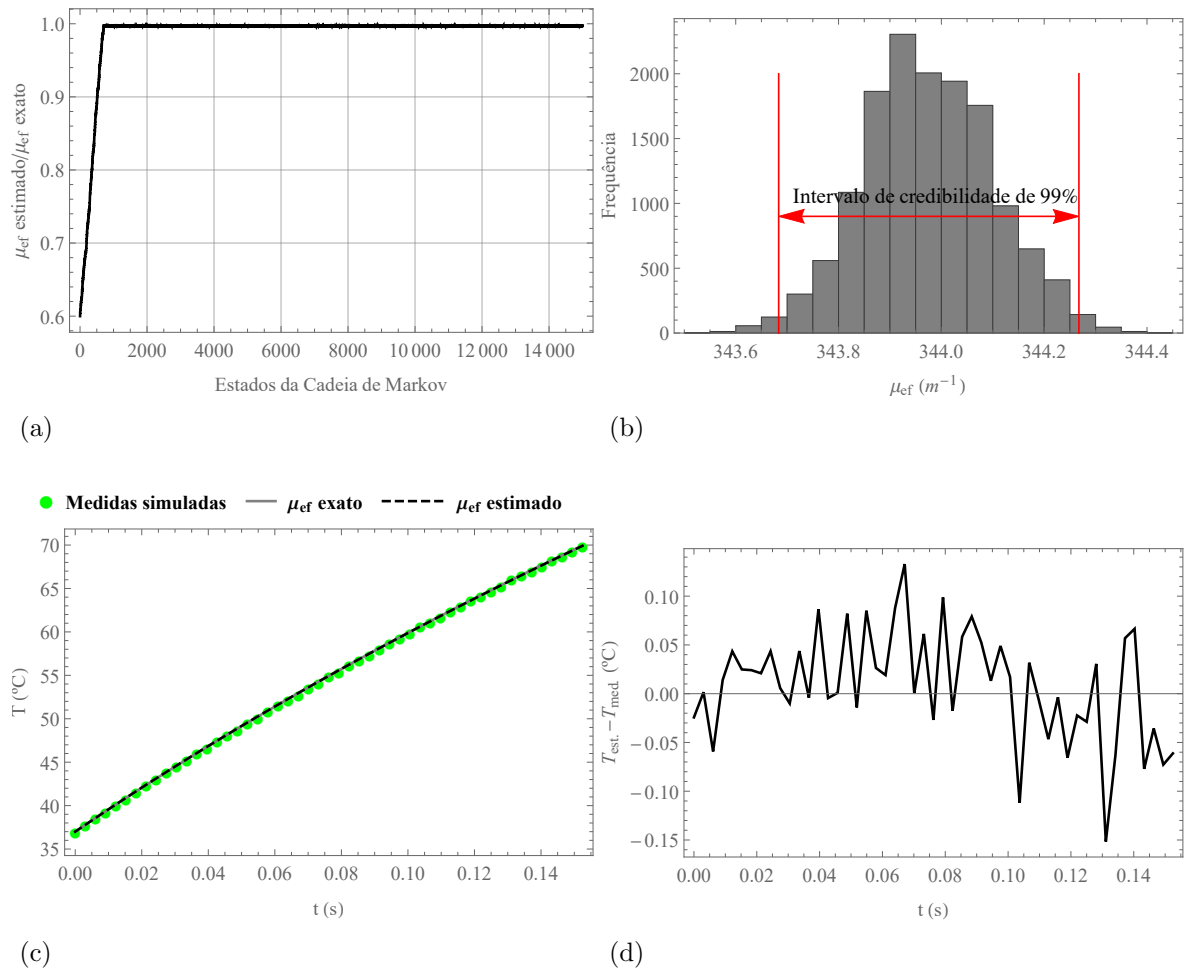
Legenda: (a) Estados entre 400 a 8.000; (b) Estados entre 400 a 6.000.

Fonte: A autora, 2021.

Na ablação, o `NDSolve` foi utilizado na solução do problema direto para definição das medidas simuladas com a finalidade de evitar o crime inverso e foi considerado $\delta_5 = 0,5 \text{ m}^{-1}$ na definição dos candidatos para a cadeia. Além disso, 60% do valor de $\mu_{ef} = 345 \text{ m}^{-1}$ foi o valor definido para iniciar a cadeia de Markov que foi simulada por 15.000 estados com uma taxa de aceitação de 30,3%, conforme Figura 24a. Os estados da cadeia de Markov entre 750 e 15.000 foram considerados para definir o histograma de distribuição a posteriori para esse caso, como mostra a Figura 24b. Ainda considerando esse intervalo, uma média foi calculada e foi definido como valor estimado $\mu_{ef} = 343,97 \text{ m}^{-1}$ ou a relação $\mu_{ef}(\text{estimado})/\mu_{ef}(\text{próstata}) \approx 0,997030$, com $0,125050 \text{ m}^{-1}$ de desvio-padrão e um intervalo de credibilidade de 99% de $\{343,68 - 344,27\} \text{ m}^{-1}$. As Figuras 24c e 24d trazem, respectivamente, a comparação entre as curvas de temperatura considerando valores simulados e exatos e os resíduos da estimativa de μ_{ef} para a ablação da próstata. Nas Figuras 25a e 25b são apresentados os histogramas da distribuição a posteriori considerando os estados da cadeia de Markov entre 750 a 13.000 e entre 750 a 11.000, respectivamente. A semelhança entre os histogramas da Figura 25 e o histograma apresentado na Figura 24b mostra a convergência da solução do problema inverso.

De acordo com os resultados, nos cenários de hipertermia e de ablação foi possível estimar corretamente o coeficiente de atenuação do tecido. Esses resultados indicam que o coeficiente de atenuação pode ser determinado com uma elevação moderada de temperatura e que não gera danos permanentes ao tecido, caso da hipertermia, e o valor encontrado poderia ser aplicado nos tratamentos de ablação a laser de pacientes com HPB.

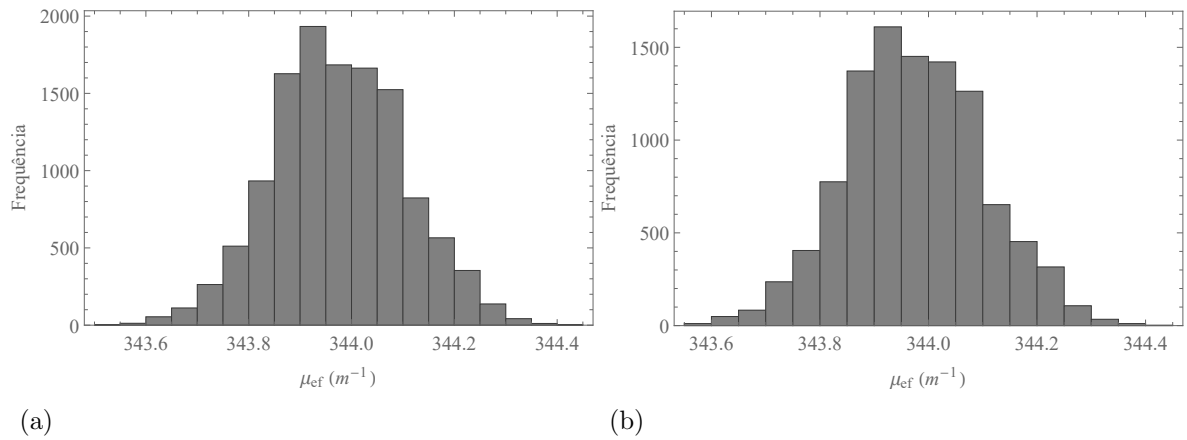
Figura 24 - Solução do problema inverso para estimativa de μ_{ef} na ablação.



Legenda: (a) Cadeia de Markov; (b) Histograma; (c) Curvas de temperatura para μ_{ef} estimado e exato em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$; (d) Resíduos em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 25 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} na ablação.



Legenda: (a) Estados entre 750 a 13.000; (b) Estados entre 750 a 11.000.

Fonte: A autora, 2021.

A Tabela 20 apresenta um resumo com os valores estimados para o coeficiente de atenuação na hipertermia e na ablação, o desvio-padrão de cada estimativa e os limites dos intervalos de credibilidade de 99%. Na prática, as análises realizadas nessa seção não são facilmente reproduzidas em laboratórios, pois necessitam de aparelhos muito específicos, principalmente para obtenção de medidas experimentais. Nesse sentido, a seção a seguir apresenta situações que podem ser reproduzidas mais facilmente em experimentos.

Tabela 20 - Média, desvio-padrão e limites superior e inferior do intervalo de credibilidade de 99% para as estimativas de μ_{ef} considerando a hipertermia e a ablação da próstata.

	Estimativas μ_{ef} (m^{-1})			
	Média	Desvio-padrão	Limite inferior	Limite superior
Hipertermia	345,10	0,511775	343,86	346,29
Ablação	343,97	0,125050	343,68	344,27

Fonte: A autora, 2021.

5.3 Simulação de casos com diferentes potências e raios do laser

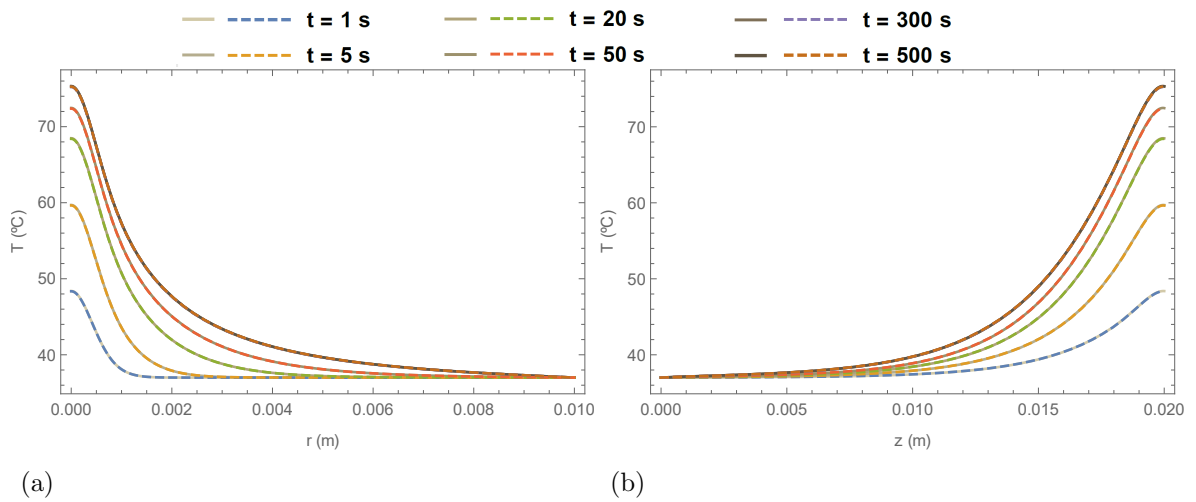
Buscando soluções numéricas que possam ser mais facilmente reproduzidas em experimentos e que não necessitem de um ambiente controlado e instrumentos extremamente precisos, como nos casos anteriores, a dimensão reduzida, ou seja, $R = 0,01 \text{ m}$ e $H = 0,02 \text{ m}$, com $M = 40$ autovalores na solução GITT, foi considerada na análise dos perfis de temperatura para os seguintes valores de potência: $0,2 \text{ W}$, $0,4 \text{ W}$ e $0,8 \text{ W}$, e seguintes valores de σ : $0,325 \text{ mm}$ e $0,65 \text{ mm}$, mantendo, inicialmente, $R_t = 0$.

O problema direto foi solucionado considerando os valores estimados para o coeficiente de atenuação nos casos de hipertermia e ablação da seção anterior. Para cada um dos valores de P_{ot} , σ e μ_{ef} foram analisadas as curvas de variação radial da temperatura em $z = H$ e 6 diferentes instantes de tempo, 1 s , 5 s , 20 s , 50 s , 300 s e 500 s , e a variação longitudinal em $r = 0$ para os mesmos instantes de tempo. Além disso, analisou-se a variação temporal da temperatura até alcançar o regime permanente em $r = 0$ e $z = H$.

As Figuras 26, 27, 28, 29, 30 e 31 apresentam a variação radial e longitudinal dos perfis de temperatura. Nas linhas contínuas foi considerado $\mu_{ef} = 345,10 \text{ m}^{-1}$ (hipertermia) e nas curvas tracejadas foi considerado $\mu_{ef} = 343,97 \text{ m}^{-1}$ (ablação). As curvas para os valores de μ_{ef} da ablação e da hipertermia para um mesmo instante de tempo apresentam boa concordância gráfica, comprovando que o coeficiente de atenuação foi estimado corretamente nas simulações anteriores e que qualquer um dos dois valores pode ser utilizado para obter novas soluções diretas. Além disso, todos os casos apresentam maior variação espacial de temperatura conforme aumenta o tempo de simulação analisado. Para $t = 300 \text{ s}$ e $t = 500 \text{ s}$, não há diferença perceptível nos perfis de temperatura, desse modo, é possível afirmar que a partir de 300 s as soluções já podem ser consideradas no regime permanente.

A Tabela 21 apresenta os valores de temperatura em $r = 0$ e $z = H$ para os diferentes instantes de tempo, valores de potência e σ analisados nas figuras considerando $\mu_{ef} = 345,10 \text{ m}^{-1}$, como estimado para a hipertermia. Nessa tabela, é possível ver com mais detalhes a pouca variação de temperatura que ocorre entre 300 s e 500 s em todos os casos. Por fim, quando foram considerados $P_{ot} = 0,4 \text{ W}$ e $\sigma = 0,325 \text{ mm}$, $P_{ot} = 0,8 \text{ W}$ e $\sigma = 0,325 \text{ mm}$ e $P_{ot} = 0,8 \text{ W}$ e $\sigma = 0,65 \text{ mm}$, as temperaturas para alguns tempos e posições ultrapassam os $100 \text{ }^\circ\text{C}$. Esses resultados não devem ser considerados realísticos, pois a formulação aplicada no presente trabalho não leva em consideração a mudança de estado da água presente no tecido biológico que ocorre a partir dessa temperatura e nem a retirada de material biológico que pode ser observada em temperaturas acima desse valor.

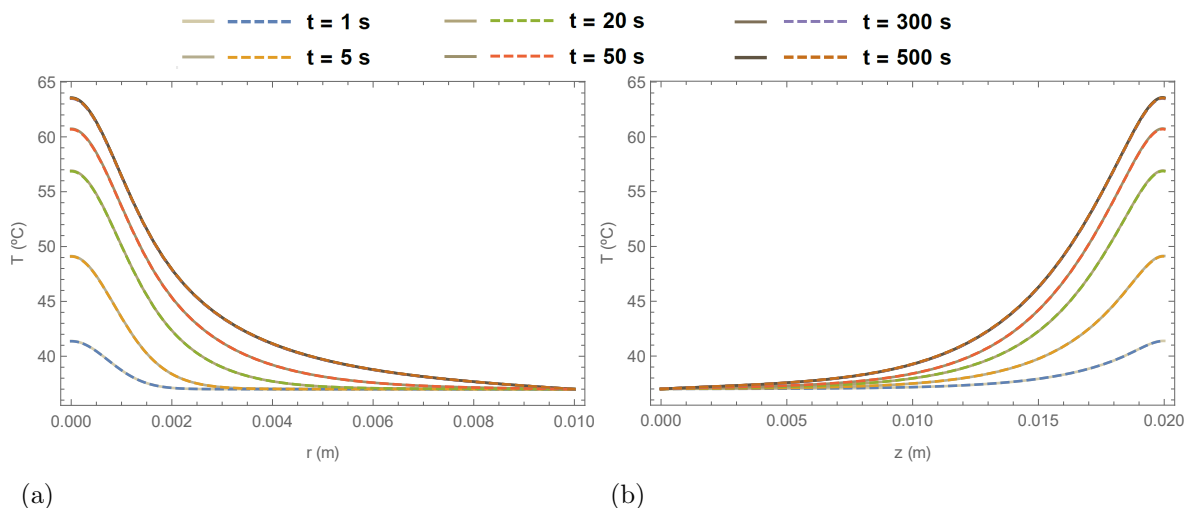
Figura 26 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,325 mm$ em diferentes instantes de tempo.



Legenda: (a) Variação radial da temperatura em $z = H$; (b) Variação vertical da temperatura em $r = 0$. As linhas contínuas consideram $\mu_{ef} = 345,10 m^{-1}$ e as tracejadas consideram $\mu_{ef} = 343,97 m^{-1}$.

Fonte: A autora, 2021.

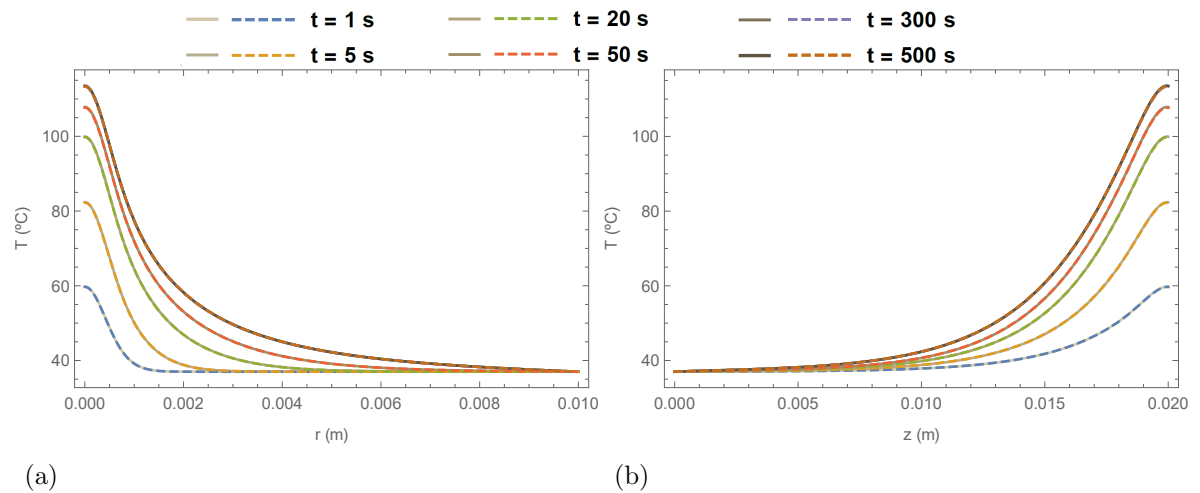
Figura 27 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ em diferentes instantes de tempo.



Legenda: (a) Variação radial da temperatura em $z = H$; (b) Variação vertical da temperatura em $r = 0$. As linhas contínuas consideram $\mu_{ef} = 345,10 m^{-1}$ e as tracejadas consideram $\mu_{ef} = 343,97 m^{-1}$.

Fonte: A autora, 2021.

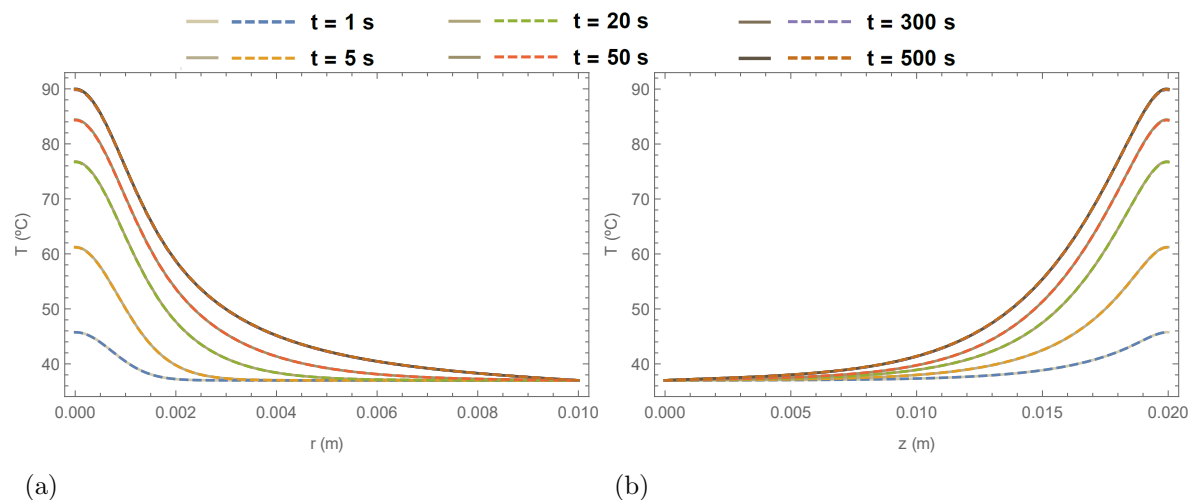
Figura 28 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,4 W$ e $\sigma = 0,325 mm$ em diferentes instantes de tempo.



Legenda: (a) Variação radial da temperatura em $z = H$; (b) Variação vertical da temperatura em $r = 0$. As linhas contínuas consideram $\mu_{ef} = 345,10 m^{-1}$ e as tracejadas consideram $\mu_{ef} = 343,97 m^{-1}$.

Fonte: A autora, 2021.

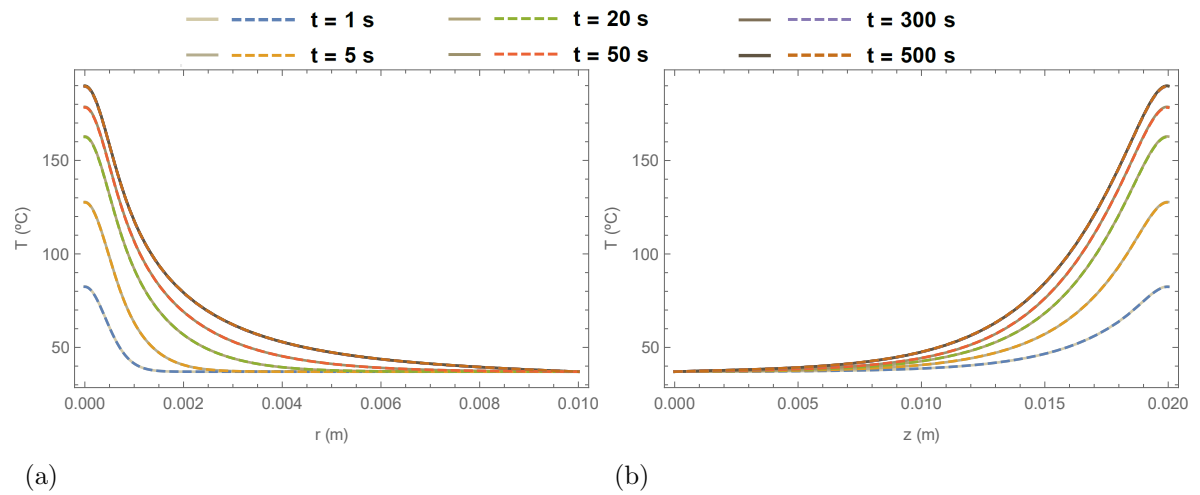
Figura 29 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,4 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ em diferentes instantes de tempo.



Legenda: (a) Variação radial da temperatura em $z = H$; (b) Variação vertical da temperatura em $r = 0$. As linhas contínuas consideram $\mu_{ef} = 345,10 m^{-1}$ e as tracejadas consideram $\mu_{ef} = 343,97 m^{-1}$.

Fonte: A autora, 2021.

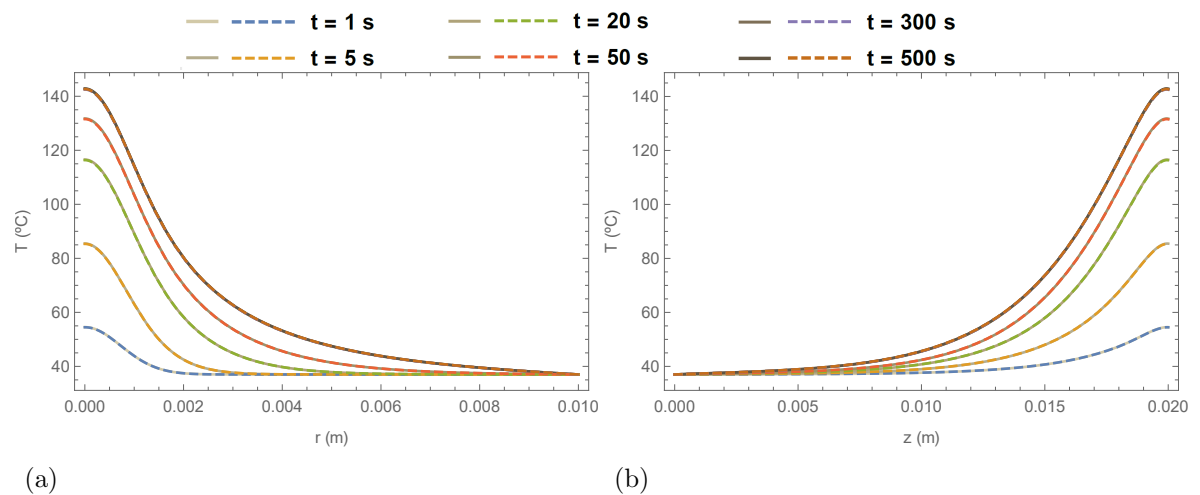
Figura 30 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,8 W$ e $\sigma = 0,325 mm$ em diferentes instantes de tempo.



Legenda: (a) Variação radial da temperatura em $z = H$; (b) Variação vertical da temperatura em $r = 0$. As linhas contínuas consideram $\mu_{ef} = 345,10 m^{-1}$ e as tracejadas consideram $\mu_{ef} = 343,97 m^{-1}$.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 31 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,8 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ em diferentes instantes de tempo.



Legenda: (a) Variação radial da temperatura em $z = H$; (b) Variação vertical da temperatura em $r = 0$. As linhas contínuas consideram $\mu_{ef} = 345,10 m^{-1}$ e as tracejadas consideram $\mu_{ef} = 343,97 m^{-1}$.

Fonte: A autora, 2021.

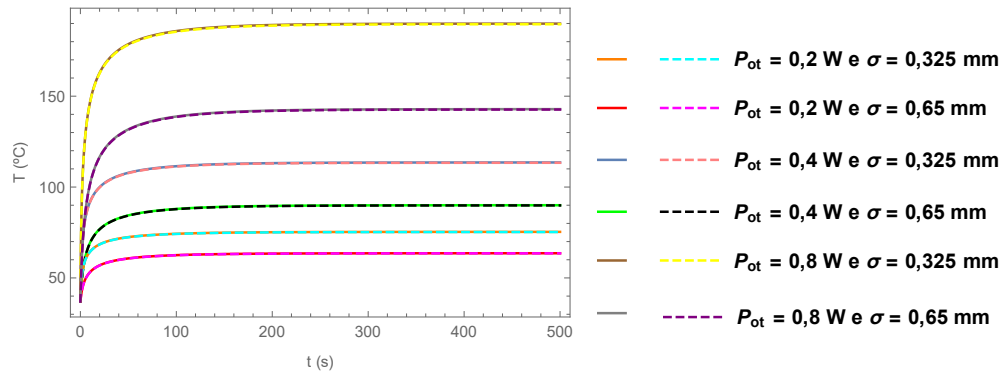
Tabela 21 - Temperatura em $r = 0$ e $z = H$ para diferentes instantes de tempo e valores de P_{ot} e σ considerando $\mu_{ef} = 345,10 \text{ m}^{-1}$.

$T(0, H, t) (^{\circ}C)$			
$\sigma = 0,325 \text{ mm}$			
$t \text{ (s)}$	$P_{ot} = 0,2 \text{ W}$	$P_{ot} = 0,4 \text{ W}$	$P_{ot} = 0,8 \text{ W}$
1	48,3856	59,7695	82,5397
5	59,7032	82,3901	127,782
20	68,4788	99,9280	162,828
50	72,4606	107,856	178,646
300	75,3012	113,459	189,775
500	75,3417	113,537	189,927
$\sigma = 0,65 \text{ mm}$			
1	41,3831	45,7662	54,5320
5	49,1270	61,2444	85,4735
20	56,9105	76,7919	116,556
50	60,7385	84,4115	131,756
300	63,5368	89,9304	142,717
500	63,5770	90,0071	142,871

Fonte: A autora, 2021.

Na Figura 32, são apresentadas as curvas de variação temporal na posição $r = 0$ e $z = H$ com os diferentes valores de P_{ot} e σ para análise do regime permanente com a formulação matemática utilizada neste trabalho. Nessas curvas, a maior variação de temperatura entre o tempo inicial e final ocorre na solução considerando o maior valor de potência e a menor dimensão do feixe do laser, ou seja, $P_{ot} = 0,8 \text{ W}$ e $\sigma = 0,325 \text{ mm}$, e a menor variação ocorre para o menor valor de P_{ot} e maior valor de σ , ou seja, $P_{ot} = 0,2 \text{ W}$ e $\sigma = 0,65 \text{ mm}$. Quando se aplica a maior potência combinada com o menor valor para o raio do laser, a maior energia depositada no tecido fica mais concentrada ao redor da posição $r = 0$ e $z = H$. O contrário ocorre para o raio de laser maior, que distribui melhor a energia entregue ao tecido, por isso, a combinação $P_{ot} = 0,2 \text{ W}$ e $\sigma = 0,65 \text{ mm}$ gera a menor variação temporal de energia em $r = 0$ e $z = H$. Dessa forma, para uma mesmo raio de laser, a variação de energia em $r = 0$ e $z = H$ será maior quanto maior a potência. Para uma mesma potência, a variação de temperatura será maior para o menor valor de raio do laser.

Figura 32 - Perfis de temperatura em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$ para diferentes valores de P_{ot} e σ .

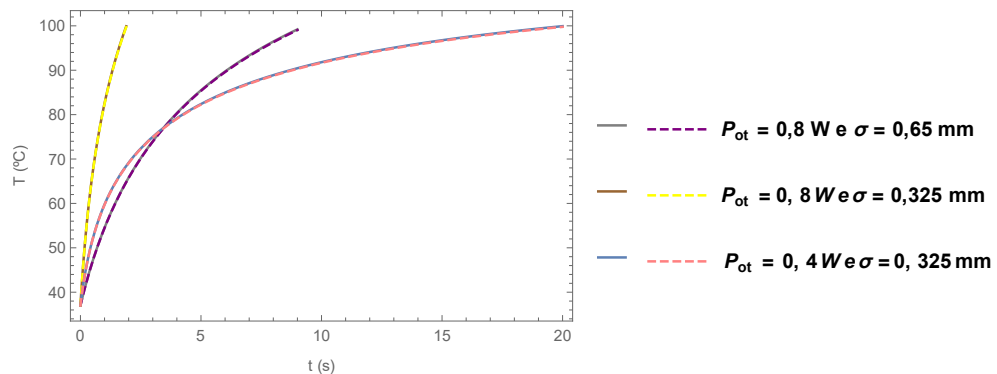


Legenda: As linhas contínuas consideram $\mu_{ef} = 345,10 m^{-1}$ e as tracejadas consideram $\mu_{ef} = 343,97 m^{-1}$.

Fonte: A autora, 2021.

Em virtude da mudança de fase da água presente no tecido não ser considerada nesse trabalho, a Figura 33 mostra a variação de temperatura abaixo de $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ para os casos que ultrapassam esse limite no regime permanente. Essa figura mostra que para a maior potência, $P_{ot} = 0,8 W$, a temperatura limite é alcançada mais rapidamente que para $P_{ot} = 0,4 W$. E para o caso onde $P_{ot} = 0,8 W$, o menor raio do laser alcança mais rapidamente a região próxima a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, como esperado.

Figura 33 - Perfis de temperatura em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$ considerando como limite $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

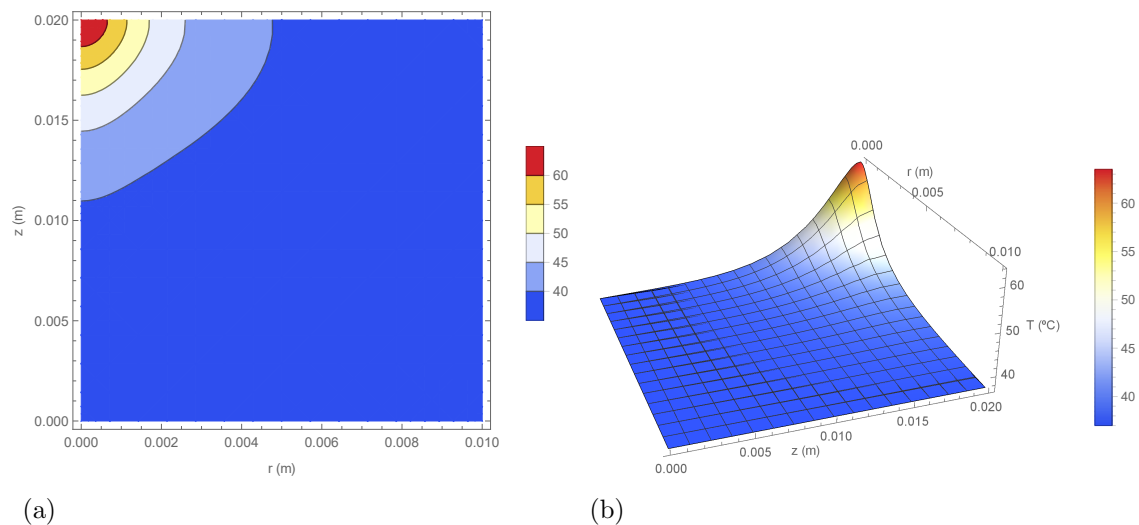


Legenda: As linhas contínuas consideram $\mu_{ef} = 345,10 m^{-1}$ e as tracejadas consideram $\mu_{ef} = 343,97 m^{-1}$.

Fonte: A autora, 2021.

A Figura 34 mostra a distribuição de temperatura no tempo final, $t = 500$ s, para $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm. Nessa situação, o regime permanente é alcançado com uma temperatura máxima abaixo de 65 °C. Desse modo, esse caso está de acordo com o modelo matemático considerado neste trabalho e estimativas para μ_{ef} serão realizadas considerando essa potência e raio do laser, além das demais condições utilizadas para obter essa solução.

Figura 34 - Temperatura em $t = 500$ s para $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm.



Legenda: (a) Contorno do campo de temperatura no regime permanente; (b) Variação tridimensional da temperatura no regime permanente.

Fonte: A autora, 2021.

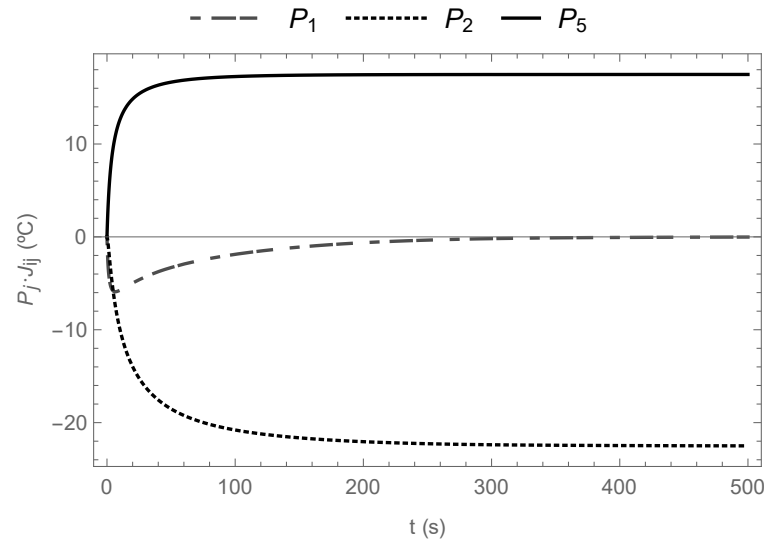
5.4 Solução do problema inverso para $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm

5.4.1 Análise de sensibilidade

Como nos casos de hipertermia e ablação apresentados anteriormente, uma análise de sensibilidade em $r = 0$ e $z = H$ foi realizada antes da solução do problema inverso para $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm. Nessa análise, além de avaliar graficamente a sensibilidade e dependência linear dos parâmetros, o valor do $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$, ou seja, o determinante do produto $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$ será avaliado. Nesse segundo estudo, busca-se determinar as condições de experimento ótimo, ou em outras palavras, as condições onde o $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$ é maximizado. Sabendo da pouca sensibilidade do problema em relação aos grupos de parâmetros $P_3 = \rho_s c_s w$ e $P_4 = Q_m$, eles foram desconsiderados na avaliação de sensibilidade para esse caso. Na Figura 35 são apresentados os coeficientes de sensibilidade reduzidos relacionados a

$P_1 = \rho c_p$, $P_2 = k$ e $P_5 = \mu_{ef}$ em função do tempo para um tempo total de simulação de 500 s. A partir de aproximadamente 300 s, os três coeficientes se tornam linearmente dependentes. Antes de 200 s, os três grupos de parâmetros possuem períodos de tempo com alta sensibilidade e sem dependência linear.

Figura 35 - Coeficientes de sensibilidade reduzidos para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.

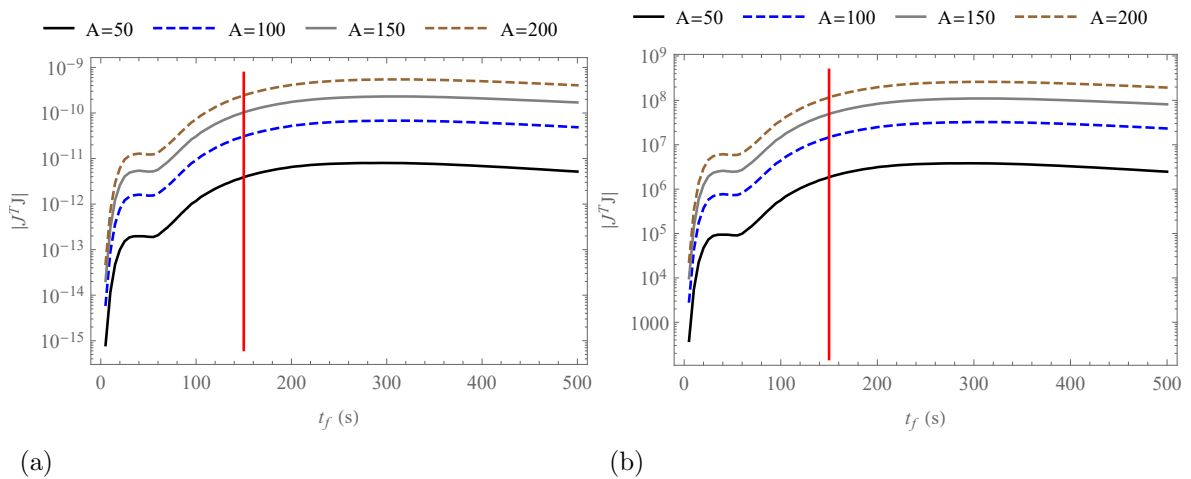


Fonte: A autora, 2021.

Para efetuar uma análise quantitativa do tempo final ótimo de experimento para realização das estimativas no problema inverso, considerando a influência do número de medidas, gráficos em escala logarítmica do $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$ em relação ao tempo final de experimento para quatro valores de medidas temporais distintas (A), a saber: 50, 100, 150 e 200, são apresentados na Figura 36. Nesta figura estão expostas as curvas para análise da sensibilidade considerando os grupos de parâmetros P_1 , P_2 e P_5 na construção da matriz $\mathbf{J}(P_1, P_2, P_5)$. Para os quatro números de medidas examinadas, ocorre um aumento significativo no valor do determinante da matriz $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$ até 150 s, instante marcado com uma linha vertical vermelha. A partir desse instante de tempo, o valor do $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$ varia pouco, dessa forma, $t_f = 150 s$ foi definido como tempo final ótimo para a solução do problema inverso relacionado a P_1 , P_2 e P_5 . Em relação a quantidade de medidas, sabe-se que quanto maior o número de medidas, maior o valor do determinante analisado e melhores as condições para realização das estimativas, mas é perceptível que a diferença entre as curvas para $A = 50$ e $A = 100$ é maior do que a diferença entre as curvas para $A = 150$ e $A = 200$. Desse modo, para a solução inversa do caso, $A = 150$ foi definido como um número adequado de medidas simuladas, considerando os maiores valores do $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$ alcançados e a diminuição do custo computacional. No entanto, na Figura 36a, onde foram

considerados os coeficientes de sensibilidade originais conforme definido na Eq. (67), o valor do $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$ para $t_f = 150$ s e $A = 150$ ainda é muito próximo a zero, sendo assim, o problema é mal condicionado e não seria possível estimar os três parâmetros simultaneamente com os valores de A analisados. Esse mal condicionamento ocorre devido a baixa magnitude do coeficiente de sensibilidade relacionado a P_1 . Na Figura 36b é possível notar que quando a matriz \mathbf{J} é composta pelos coeficientes de sensibilidade de P_1 , P_2 e P_5 multiplicados pelo valor do parâmetro correspondente, ou seja, quando \mathbf{J} é composta por coeficientes de sensibilidade reduzidos, a magnitude do $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$ aumenta demasiadamente. Desse modo, para $t_f = 150$ s e $A = 150$, tem-se $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}| \approx 5 \times 10^7$ em magnitude, portanto, com informação a priori, os parâmetros podem ser analisados simultaneamente em um problema inverso.

Figura 36 - Determinante da matriz $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$ em função do tempo final de simulação e do número de medidas, sendo \mathbf{J} em função dos grupos de parâmetros P_1 , P_2 e P_5 .

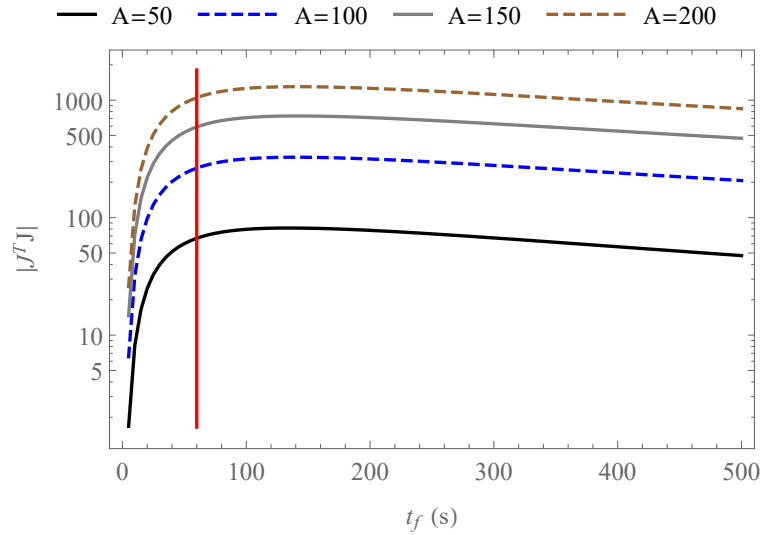


Legenda: (a) Coeficientes de sensibilidade originais; (b) Coeficientes de sensibilidade reduzidos.

Fonte: A autora, 2021.

Sabendo que o coeficiente de sensibilidade original relacionado ao grupo de parâmetros P_1 apresenta baixa magnitude, uma análise distinta do determinante de $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$ foi realizada para a matriz de sensibilidade composta apenas pelos coeficientes originais relacionados a P_2 e P_5 . Essa análise pode ser observada na Figura 37, na qual, a partir de $t_f = 60$ s (linha vertical vermelha) o valor do $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}|$ apresenta pouca variação. Torna-se possível observar que em $t_f = 60$ s e $A = 200$, $|\mathbf{J}^T \mathbf{J}| \approx 1000$ em magnitude, desse modo, o alto valor para o determinante sugere que seria possível uma estimativa simultânea de P_2 e P_5 na solução do problema inverso.

Figura 37 - Determinante da matriz $\mathbf{J}^T \mathbf{J}$ em função do tempo final de simulação e do número de medidas, sendo \mathbf{J} em função dos grupos de parâmetros P_2 e P_5 .



Fonte: A autora, 2021.

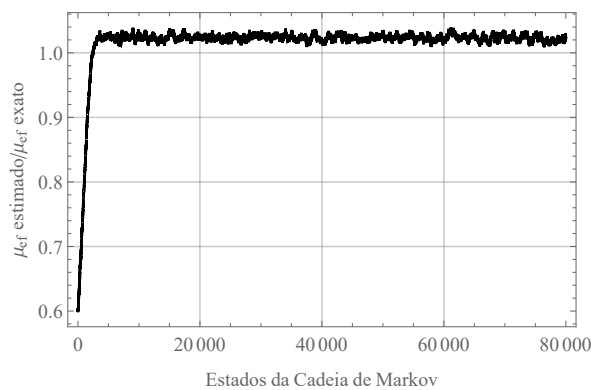
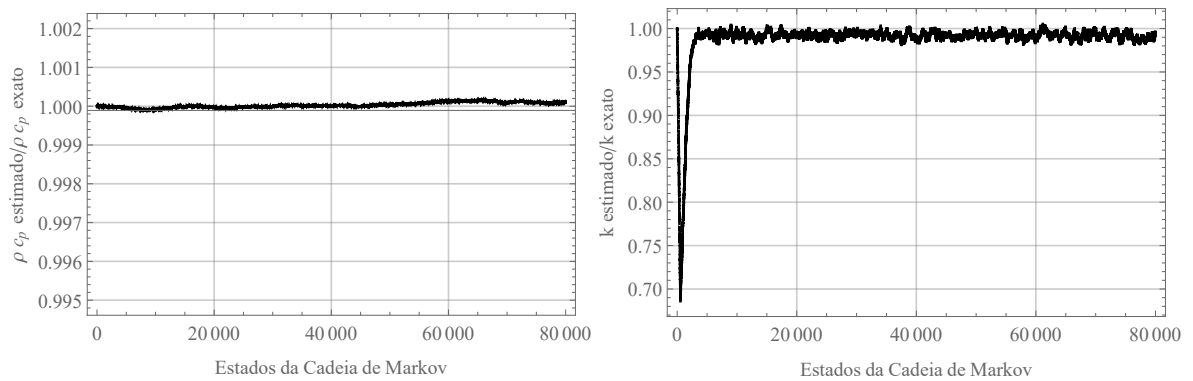
5.4.2 Estimativa do coeficiente de atenuação variando ρc_p e k

Uma análise inversa foi realizada considerando os parâmetros $P_1 = \rho c_p$, $P_2 = k$ e $P_5 = \mu_{ef}$. Foram simulados 150 s considerando 150 medidas sintéticas de temperatura, igualmente espaçadas no tempo, na posição $r = 0$ e $z = H$. Para obtenção das medidas de temperatura, um ruído com $\varsigma = 0,1$ °C, conforme Eq. (69), foi adicionado a solução do problema direto via `NDSolve`. O maior valor de desvio-padrão, aplicado nesse caso, se deve ao interesse de representar um caso realístico, reproduzível em laboratório. A precisão de medida de 0,1 °C pode ser alcançada até mesmo por um termopar (ROJCZYK et al., 2017). Da mesma forma, pensando que, futuramente, medições com câmeras termográficas mais comuns podem ser utilizadas, foi considerado 1 fps. Com base no estudo de sensibilidade apresentado, uma priori Gaussiana, como definida na Eq. (63), foi definida para ρc_p e k , com média nos valores conhecidos para a próstata, ou seja, $\rho c_p = 1.045 \times 3.760$ J/m³K e $k = 0,51$ W/mK, e com 20% desses valores como desvio-padrão. Além disso, 60% do valor de $\mu_{ef}(exato)$, sendo $\mu_{ef} = 345$ m⁻¹, e as médias de ρc_p e k consideradas na definição da priori foram os valores escolhidos para iniciar a cadeia de Markov que foi simulada por 80.000 estados. Nesse caso, os pontos candidatos foram gerados considerando $\delta_1 = 10$ J/m³K para ρc_p , $\delta_2 = 1 \times 10^{-6}$ W/mK para k e

$\delta_5 = 0,1 m^{-1}$ para μ_{ef} , conforme Eq. (70).

Na Figura 38 são apresentados os estados da cadeia de Markov para ρ_{cp} , k e μ_{ef} . Percebe-se que os valores estimados divididos pelos valores da literatura alcançam a convergência próximo a 1. De fato, o valor para ρ_{cp} não chega a oscilar muito, se mantendo praticamente no valor do chute inicial, por isso, esse parâmetro será omitido nas demais análises gráficas. A taxa de aceitação dessa estimativa ficou em 24,2%.

Figura 38 - Cadeias de Markov para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{cp} e k sem informação a priori para μ_{ef} com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.



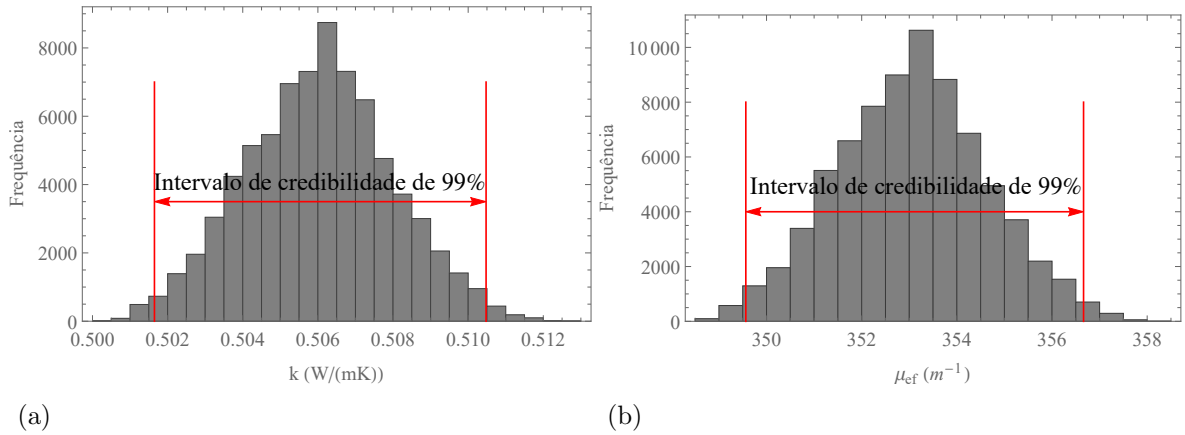
Legenda: (a) ρ_{cp} ; (b) k ; (c) μ_{ef} .

Fonte: A autora, 2021.

Os estados da cadeia de Markov entre 4.000 e 80.000 são os estados convergidos da cadeia e foram considerados para análise da distribuição a posteriori e para construção dos histogramas apresentados na Figura 39. Neste intervalo, as médias foram calculadas e ficou definido para k : $k(estimado)/k(exato) \approx 0,992215$, ou seja, $k(estimado) = 0,50603 W/mK$, com $0,00194422 W/mK$ de desvio-padrão e $\{0,50165 - 0,51048\} W/mK$ de intervalo de credibilidade de 99%, e para μ_{ef} : $\mu_{ef}(estimado) = 353,06 m^{-1}$, sendo $1,55822 m^{-1}$ o valor do desvio-padrão, $\{349,56 - 356,66\} m^{-1}$ o intervalo de credibilidade

de 99% e, portanto, $\mu_{ef}(estimado)/\mu_{ef}(exato) \approx 1,02335$. Esses valores estão resumidos na Tabela 22.

Figura 39 - Histogramas para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{cp} e k sem informação a priori para μ_{ef} com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.

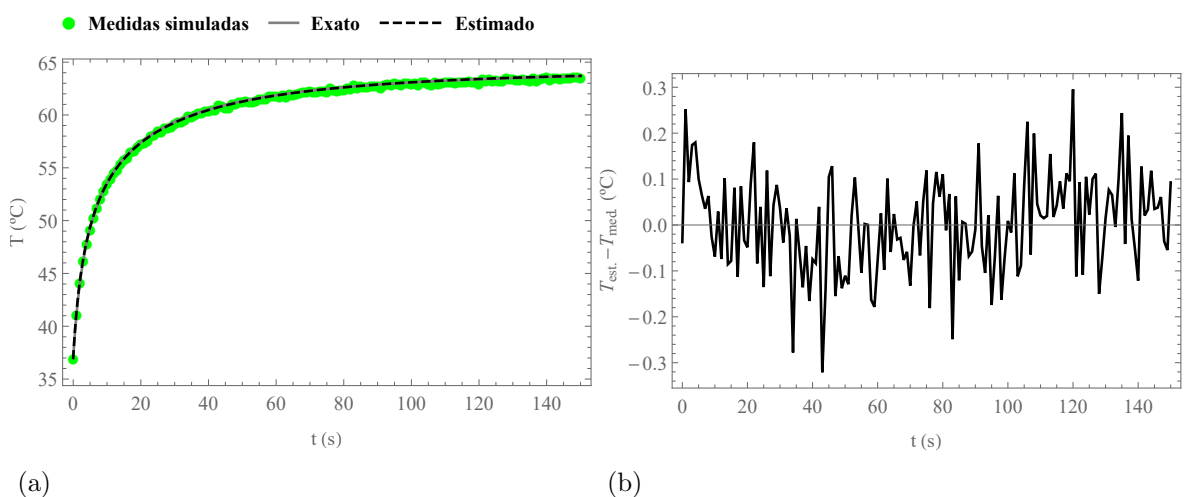


Legenda: (a) k ; (b) μ_{ef} .

Fonte: A autora, 2021.

Nas Figuras 40a e 40b são apresentadas a comparação entre as curvas de temperatura e os resíduos, respectivamente, para a estimativa com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.

Figura 40 - Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{cp} e k sem informação a priori para μ_{ef} com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.

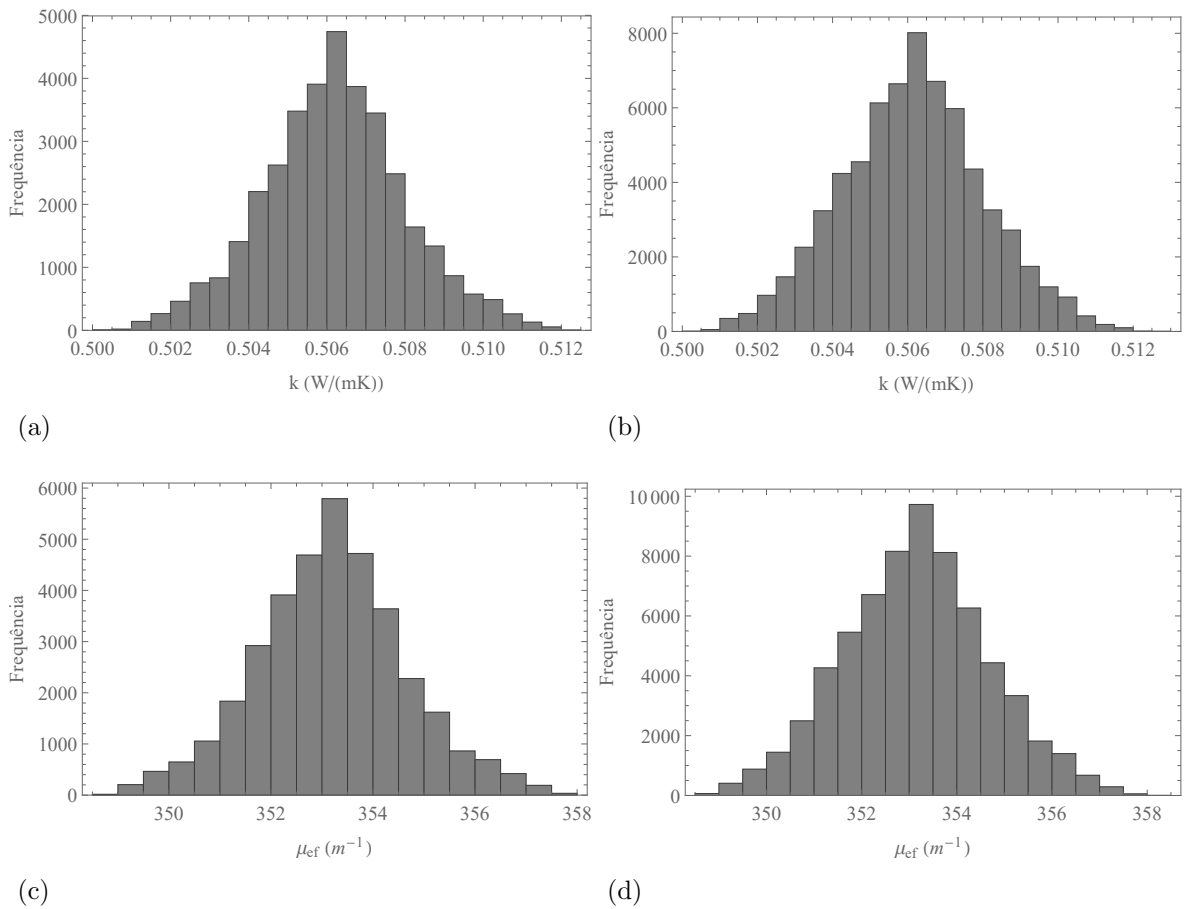


Legenda: (a) Curvas de temperatura para μ_{ef} estimado e exato em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$; (b) Resíduos em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$.

Fonte: A autora, 2021.

Por fim, a Figura 41 apresenta os histogramas da estimativa para os parâmetros k e μ_{ef} nos estados da cadeia de Markov entre 4.000 a 40.000, Figuras 41a e 41c, e para os estados entre 4.000 a 70.000, Figuras 41b e 41d. Esses histogramas são semelhantes quando comparados entre eles e aos histogramas apresentados na Figura 39 para uma mesma propriedade, confirmando a convergência das estimativas.

Figura 41 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} variando ρ_{cp} e k sem informação a priori para μ_{ef} com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.



Legenda: (a) k : estados entre 4.000 a 40.000; (b) k : estados entre 4.000 a 70.000; (c) μ_{ef} : estados entre 4.000 a 40.000; (d) μ_{ef} : estados entre 4.000 a 70.000.

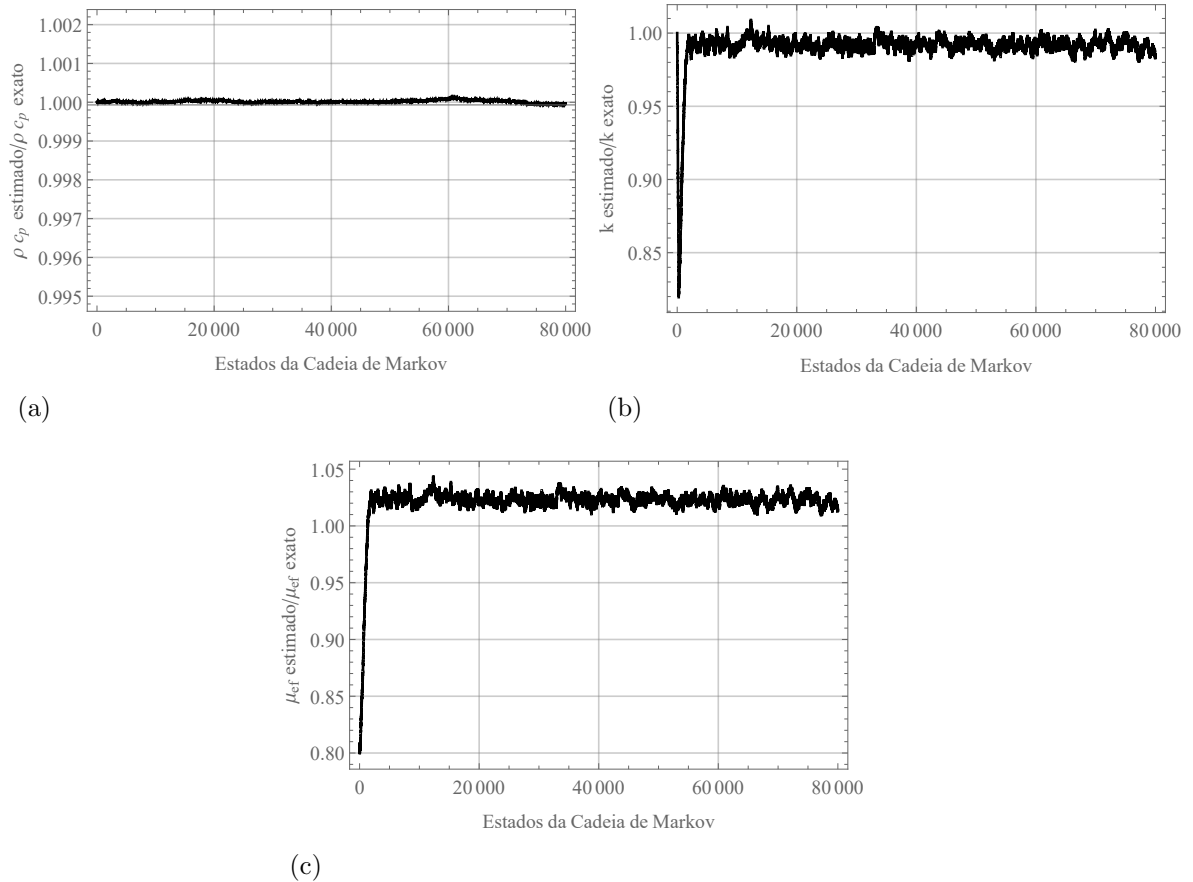
Fonte: A autora, 2021.

No caso apresentado, pode-se observar que o valor de μ_{ef} estimado possui uma diferença de 2,33% em relação ao valor exato desse parâmetro, enquanto nas estimativas para os casos de hipertermia e ablação apresentados anteriormente a diferença observada entre o valor exato e os valores estimados ficou abaixo de 0,30%. Isso ocorre devido a uma diferença de cerca de 0,5 °C entre o campo de temperatura obtido com a solução direta via `NDSolve`, para definição das medidas simuladas, e os valores obtidos com a solução do problema direto via GITT dentro do algoritmo M-H quando foi considerado $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$. Nos casos de hipertermia e ablação, os tempos finais de simulação eram bastante pequenos e soluções mais acuradas para os diferentes métodos de solução direta puderam ser obtidas. Uma análise foi realizada para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ praticando o chamado crime inverso, ou seja, aplicando a técnica GITT na definição das medidas sintéticas e na solução do problema direto no algoritmo M-H e discrepâncias nas estimativas não foram observadas (vide APÊNDICE B). Para amenizar as discrepâncias nas estimativas, a técnica *Approximation Error Model* (AEM) pode ser aplicada futuramente em trabalhos experimentais para modelar este erro e levá-lo em conta nas estimativas em experimentos reais.

De qualquer forma, uma variação de 2,33% no valor estimado para o coeficiente de atenuação considerando uma discrepância em torno de 1% nas medidas de temperatura está de acordo com o que foi reportado por Shibib e Shaker (2019a). Interpolando os resultados apresentados nesse trabalho, um erro em torno de 2% no valor estimado do coeficiente de espalhamento reduzido de uma amostra de músculo bovino *ex vivo* é obtido para um erro de 1% na medição da temperatura. Essa variação também está de acordo com os resultados encontrados por Lamien, Orlande e Eliçabe (2017), no qual foi reportado um erro entre 2% e 10% para o coeficiente de absorção.

Uma segunda solução do problema inverso foi realizada para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$. Nessa nova análise foram definidas informações a priori do tipo Gaussiana para ρ_{cp} , k e μ_{ef} , com média nos valores conhecidos para a próstata e com desvio-padrão de 10% do valor da média para ρ_{cp} e 50% do valor da média para k e μ_{ef} . O parâmetro μ_{ef} foi iniciado em 80% do valor de sua média e os demais parâmetros foram iniciados nos seus respectivos valores médios. Os demais dados para realização das estimativas se mantiveram como definido para a estimativa apresentada anteriormente. A Figura 42 apresenta os 80.000 estados da cadeia de Markov para os três parâmetros com taxa de aceitação de 24,5%.

Figura 42 - Cadeias de Markov para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com informação a priori para μ_{ef} e com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.

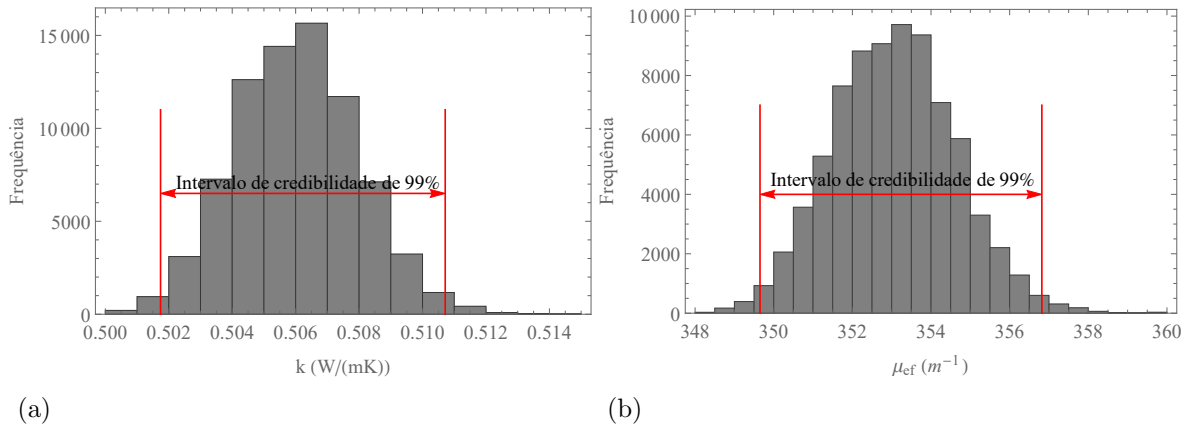


Legenda: (a) ρ_{c_p} ; (b) k ; (c) μ_{ef} .

Fonte: A autora, 2021.

Os 2.000 primeiros estados da cadeia de Markov foram descartados e a partir da média dos valores restantes foram obtidos: $k(estimado) = 0,5060 W/mK$, ou então $k(estimado)/k(exato) \approx 0,99222$, com $0,00193493 W/mK$ de desvio-padrão e $\{0,5017 - 0,5107\} W/mK$ de intervalo de credibilidade de 99%, e $\mu_{ef}(estimado) = 353,06 m^{-1}$ ou $\mu_{ef}(estimado)/\mu_{ef}(exato) \approx 1,02336$, sendo $1,55306 m^{-1}$ o valor do desvio-padrão e $\{349,65 - 356,82\} m^{-1}$ o intervalo de credibilidade de 99%. A Figura 43 apresenta o histograma da distribuição a posteriori das estimativas e seus intervalos de credibilidade e a Figura 44a apresenta os perfis de temperatura considerando os valores exatos e estimados para os parâmetros, além das medidas simuladas. Por fim, na Figura 44b são apresentados os resíduos das estimativas oscilando em torno de zero, como esperado.

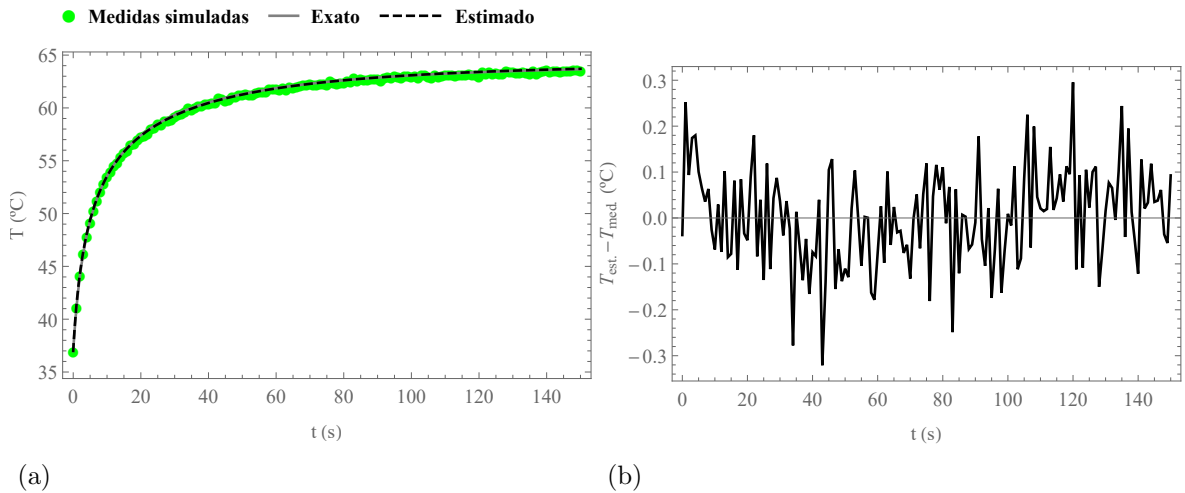
Figura 43 - Histogramas para a estimativa de μ_{ef} variando ρc_p e k com informação a priori para μ_{ef} e com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.



Legenda: (a) k ; (b) μ_{ef} .

Fonte: A autora, 2021.

Figura 44 - Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρc_p e k com informação a priori para μ_{ef} e com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.

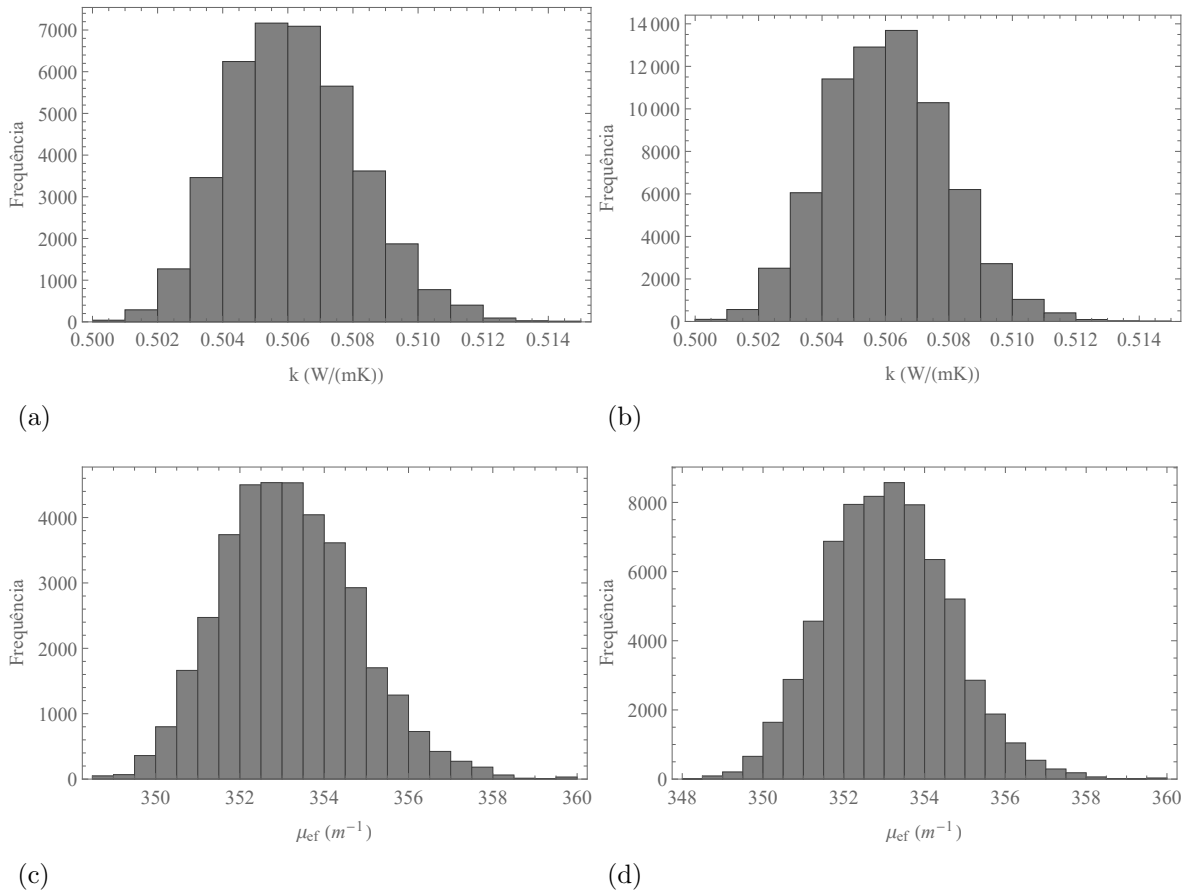


Legenda: (a) Curvas de temperatura para μ_{ef} estimado e exato em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$; (b) Resíduos em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$.

Fonte: A autora, 2021.

Na Figura 45 são apresentados novos histogramas para verificação da convergência da segunda estimativa realizada considerando $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$. Para as propriedades k e μ_{ef} são apresentados os histogramas considerando os estados entre 2.000 a 40.000 e entre 2.000 a 70.000. Os gráficos são visualmente similares entre si e ao gráfico apresentado na Figura 43 para uma mesma propriedade e atestam a convergência das estimativas considerando informação a priori para μ_{ef} .

Figura 45 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} variando ρ_{cp} e k com informação a priori para μ_{ef} e com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.



Legenda: (a) k : estados entre 2.000 a 40.000; (b) k : estados entre 2.000 a 70.000; (c) μ_{ef} : estados entre 2.000 a 40.000; (d) μ_{ef} : estados entre 2.000 a 70.000.

Fonte: A autora, 2021.

A Tabela 22 apresenta um resumo dos valores estimados e das demais análises estatísticas para esse caso. Analisando os valores apresentados nessa tabela, percebe-se que as duas soluções do problema inverso considerando $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ tiveram como resultado estimativas próximas para os mesmos parâmetros.

Tabela 22 - Média, desvio-padrão e limites superior e inferior do intervalo de credibilidade de 99% para as soluções do problema inverso considerando $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.

Propriedade	Média	Desvio-padrão	Limite inferior	Limite superior
Estimativa sem informação a priori para μ_{ef}				
$\rho c_p (J/m^3 K)$	$3,92932 \times 10^6$	259,06	$3,92884 \times 10^6$	$3,92979 \times 10^6$
$k (W/mK)$	0,50603	0,00194422	0,50165	0,51048
$\mu_{ef} (m^{-1})$	353,06	1,55822	349,56	356,66
Estimativa com informação a priori para μ_{ef}				
$\rho c_p (J/m^3 K)$	$3,92927 \times 10^6$	124,63	$3,92899 \times 10^6$	$3,92958 \times 10^6$
$k (W/mK)$	0,5060	0,00193493	0,5017	0,5107
$\mu_{ef} (m^{-1})$	353,06	1,55306	349,65	356,82

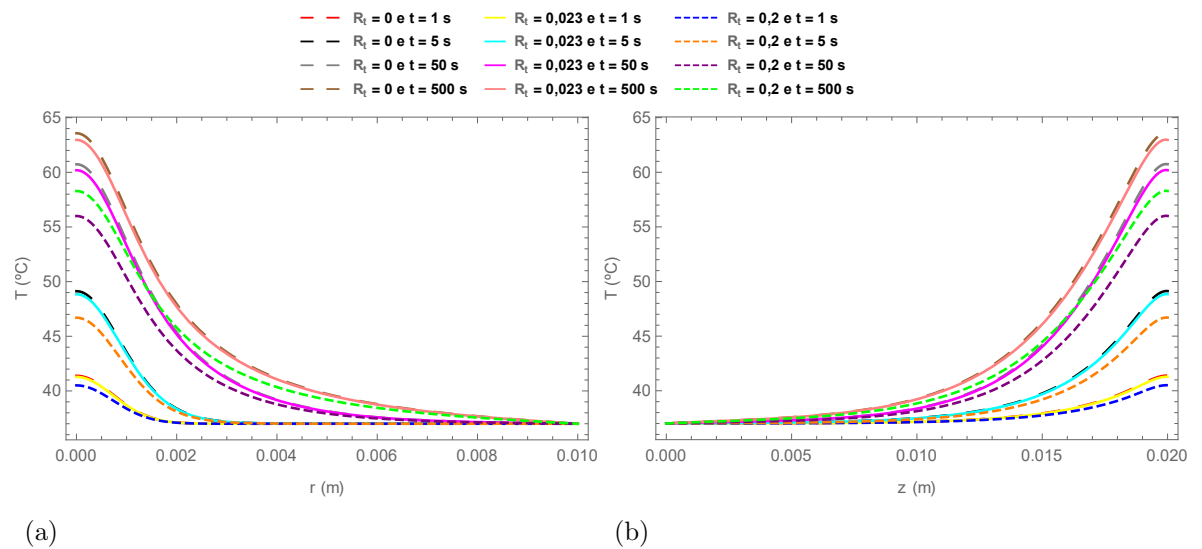
Fonte: A autora, 2021.

5.5 Simulação de casos com diferentes valores de R_t

Uma análise da influência da energia do laser que é refletida na superfície do tecido foi realizada considerando três valores de R_t : 0, 0,023 e 0,2. O valor 0,023 foi o mesmo valor utilizado por Kim, Eom e Jeong (2015) e está de acordo com as características do feixe de laser colimado e as reflexões que geralmente ocorrem da sua interação com a superfície do tecido biológico. Por outro lado, com $R_t = 0,2$ desejou-se simular uma condição de experimento inadequada, como, por exemplo, uma preparação irregular da superfície da amostra ou divergências em relação ao feixe de laser. Como no caso anterior, manteve-se $R = 0,01 m$, $H = 0,02 m$, $P_{ot} = 0,2 W$, $\sigma = 0,65 mm$ e $M = 40$ autovalores na solução GITT.

Na Figura 46 são observados os perfis de variação radial de temperatura para $z = H$ e a variação longitudinal de temperatura em $r = 0$ para 1 s, 5 s, 50 s e 500 s considerando os três valores de R_t indicados. Comparando os perfis de temperatura que consideram $R_t = 0$ e $R_t = 0,023$ é possível notar uma certa diferença entre as curvas, mas essa diferença se torna ainda mais evidente quando comparados os perfis para $R_t = 0$ e $R_t = 0,2$. É possível observar, ainda, que essa diferença entre as curvas se torna mais expressiva para os maiores instantes de tempo observados, o que pode ser visto também na Figura 47. Esses comportamentos estão relacionados a diminuição percentual no valor de Q_t e, portanto, mudanças significativas nos perfis de temperatura já eram esperados, pois para os valores de $R_t \neq 0$ menos energia proveniente do laser está sendo absorvida pelo tecido.

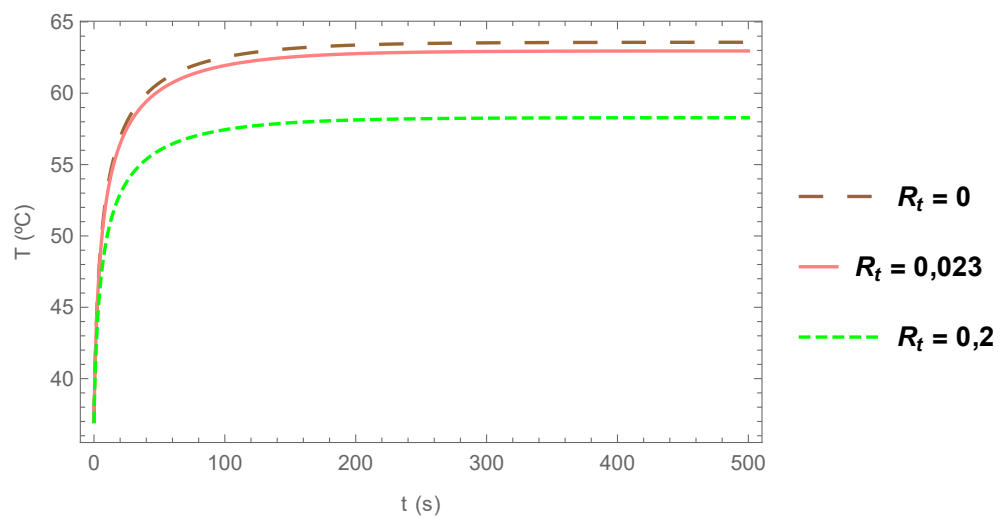
Figura 46 - Solução do problema direto para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ em diferentes instantes de tempo considerando três valores de R_t .



Legenda: (a) Variação radial da temperatura em $z = H$; (b) Variação longitudinal da temperatura em $r = 0$.

Fonte: A autora, 2021.

Figura 47 - Variação temporal de temperatura em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$ com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ para três valores de R_t .

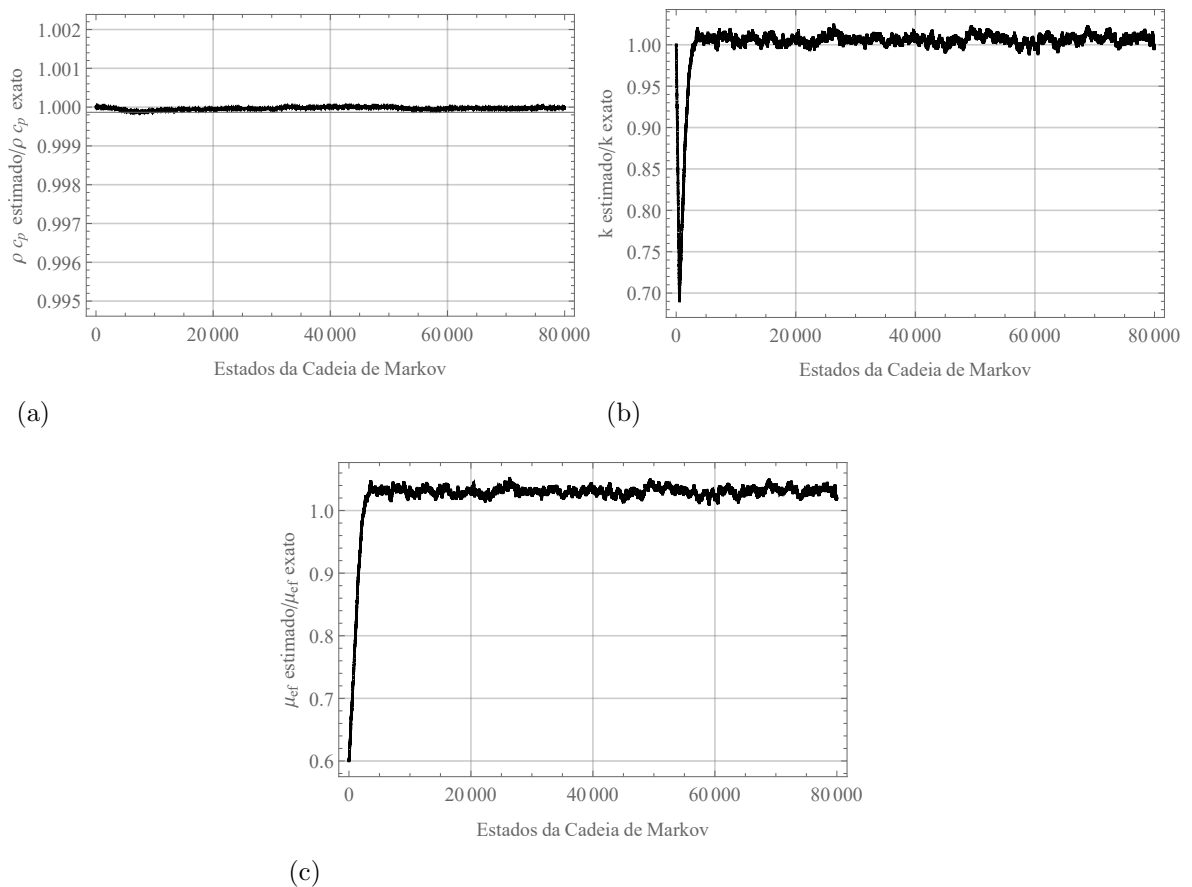


Fonte: A autora, 2021.

5.5.1 Estimativa do coeficiente de atenuação efetivo para $R_t = 0,2$

O valor de $R_t = 0,2$ foi escolhido para realização de uma estimativa do valor de μ_{ef} para verificar o comportamento da solução inversa ao considerar reflexões. Para isso, foram utilizadas 150 medidas sintéticas de temperatura na posição $r = 0$ e $z = H$ distribuídas igualmente em 150 s de simulação. Na definição das medidas sintéticas foi somado a solução direta via `NDSolve` um ruído com $\varsigma = 0,1$ $^{\circ}C$ (Eq. (69)). Além da estimativa do parâmetro μ_{ef} , as incertezas relacionadas a ρc_p e k também foram consideradas. Seguindo a Eq. (70), na determinação dos pontos candidatos foi definido $\delta_1 = 10$ J/m^3K , $\delta_2 = 1 \times 10^{-6}$ W/mK e $\delta_5 = 0,1$ m^{-1} para ρc_p , k e μ_{ef} , respectivamente. A cadeia de Markov foi iniciada com 60% do valor considerado como exato para μ_{ef} e no valor exato de ρc_p e k encontrado na literatura para a próstata. No total foram simulados 80.000 estados, com uma taxa de aceitação de 29,9%, como pode ser observado na Figura 48.

Figura 48 - Cadeias de Markov para a estimativa de μ_{ef} variando ρc_p e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2$ W e $\sigma = 0,65$ mm .

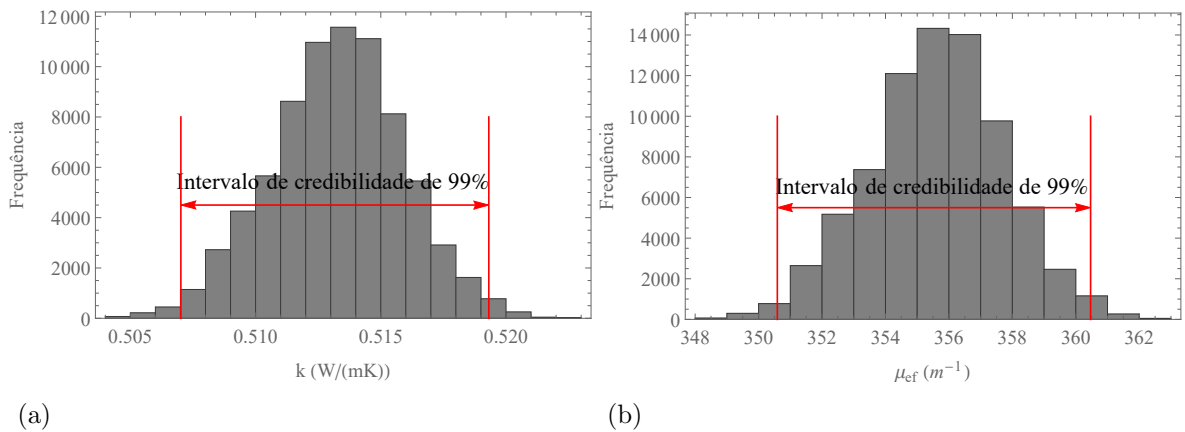


Legenda: (a) ρc_p ; (b) k ; (c) μ_{ef} .

Fonte: A autora, 2021.

Os estados entre 4.000 e 80.000 encontram-se convergidos e são utilizados na análise da distribuição a posteriori e na construção dos histogramas apresentados na Figura 49. Desse modo, a partir da solução do problema inverso foi definido: $k(\text{estimado}) = 0,5133 \text{ W/mK}$ ou $k(\text{estimado})/k(\text{exato}) \approx 1,00641$, com $0,00264438 \text{ W/mK}$ de desvio-padrão e $\{0,5070 - 0,5193\} \text{ W/mK}$ de intervalo de credibilidade de 99%; $\mu_{ef}(\text{estimado}) = 355,61 \text{ m}^{-1}$ ou $\mu_{ef}(\text{estimado})/\mu_{ef}(\text{exato}) \approx 1,03076$, sendo $2,11601 \text{ m}^{-1}$ o valor do desvio-padrão e $\{350,59 - 360,47\} \text{ m}^{-1}$ o intervalo de credibilidade de 99%. Esses resultados estão resumidos na Tabela 23. O valor estimado para μ_{ef} encontra-se próximo ao valor esperado, com uma diferença de cerca de 3,07% explicada por diferenças entre as diferentes soluções do problema direto aplicadas na definição das medidas sintéticas e no algoritmo M-H.

Figura 49 - Histogramas para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{cp} e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2 \text{ W}$ e $\sigma = 0,65 \text{ mm}$.



Legenda: (a) k ; (b) μ_{ef} .

Fonte: A autora, 2021.

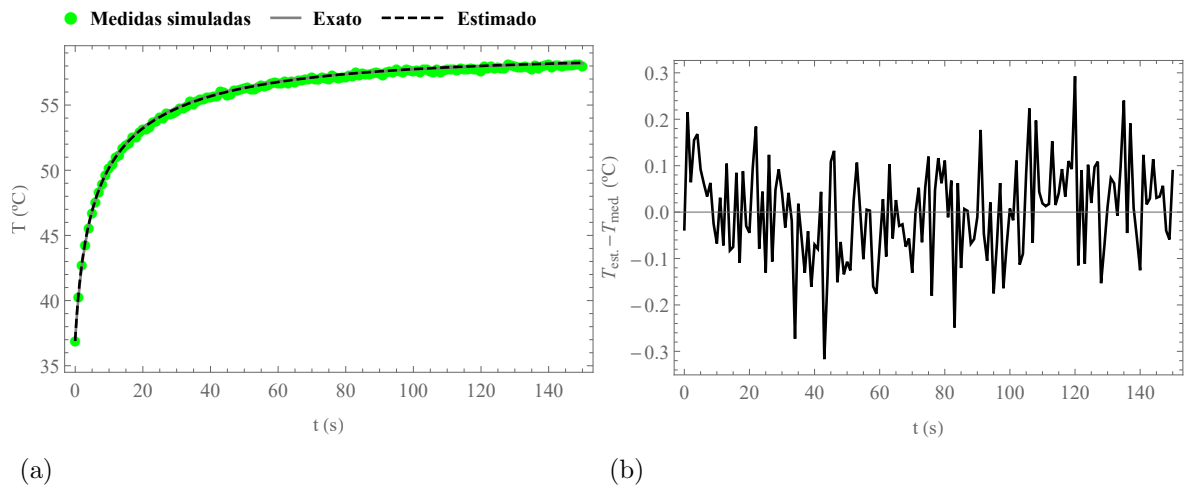
Tabela 23 - Média, desvio-padrão e limites superior e inferior do intervalo de credibilidade de 99% para a estimativa de μ_{ef} considerando $P_{ot} = 0,2 \text{ W}$, $\sigma = 0,65 \text{ mm}$ e $R_t = 0.2$.

Propriedade	Média	Desvio-padrão	Limite inferior	Limite superior
$\rho_{cp} \text{ (J/m}^3\text{K)}$	$3,92906 \times 10^6$	119,58	$3,92874 \times 10^6$	$3,92925 \times 10^6$
$k \text{ (W/mK)}$	0,5133	0,00264438	0,5070	0,5193
$\mu_{ef} \text{ (m}^{-1}\text{)}$	355,61	2,11601	350,59	360,47

Fonte: A autora, 2021.

Na Figura 50 é possível observar que as curvas de temperatura para o valor do parâmetro estimado e exato apresentam boa concordância gráfica e que os resíduos oscilam em torno de zero, como esperado. Portanto, mesmo considerando que porções da energia do laser podem ser refletidas na superfície do tecido é possível estimar a propriedade óptica de interesse sem a necessidade de informação a priori para essa propriedade.

Figura 50 - Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρc_p e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.

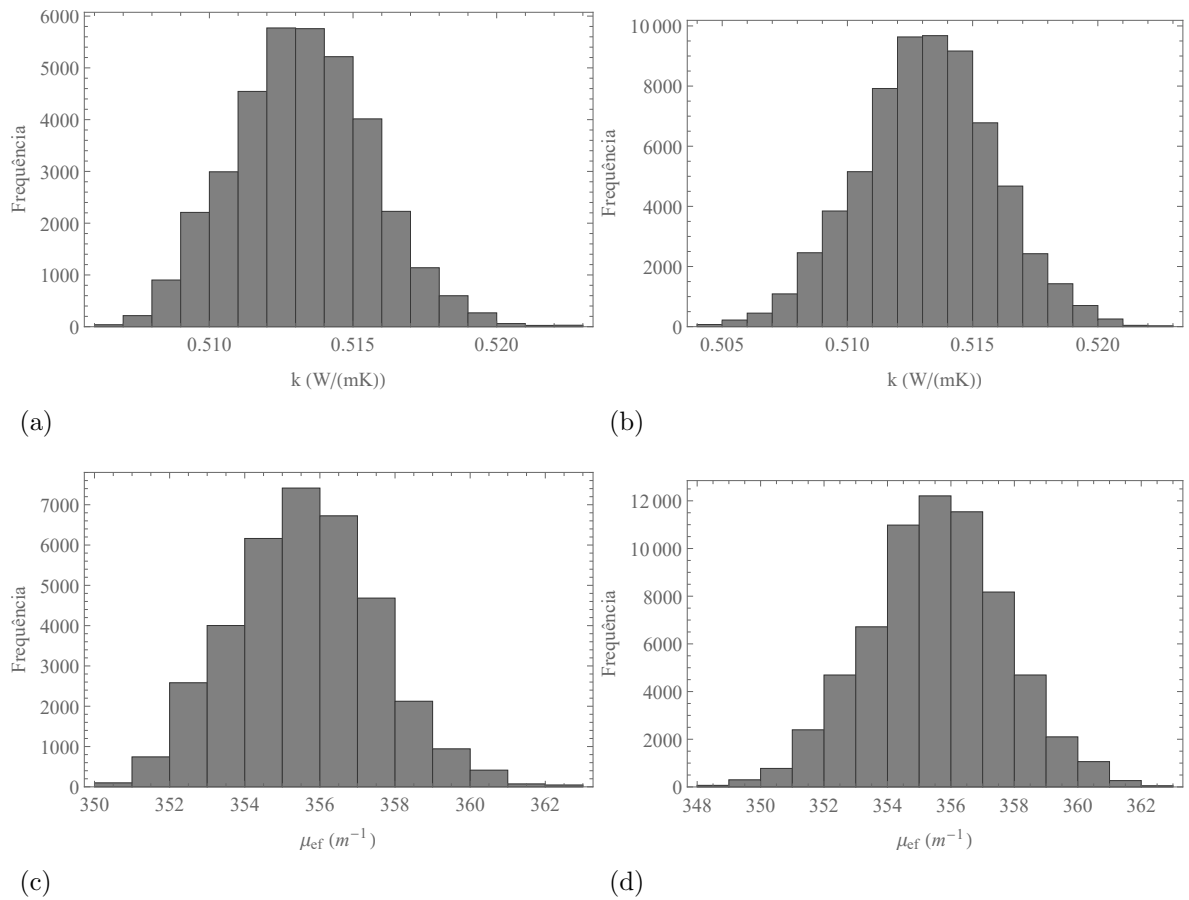


Legenda: (a) Curvas de temperatura para μ_{ef} estimado e exato em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$; (b) Resíduos em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$.

Fonte: A autora, 2021.

A convergência da estimativa para μ_{ef} variando ρc_p e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ também foi avaliada ao comparar os gráficos dos histogramas em que foram considerados diferentes intervalos dos estados da cadeia de Markov obtida na solução do problema inverso. A Figura 51 exibe os histogramas para μ_{ef} e k considerando os estados entre 4.000 a 40.000 e entre 4.000 a 70.000. Os gráficos obtidos para k são apresentados nas Figuras 51a e 51b e são semelhantes entre eles e ao observado na Figura 49a. Já as Figuras 51c e 51d apresentam os histogramas para μ_{ef} e, da mesma forma que para a propriedade k , são semelhantes entre eles e ao apresentado na Figura 49b.

Figura 51 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} variando ρc_p e k com $R_t = 0,2$, $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$.



Legenda: (a) k : estados entre 4.000 a 40.000; (b) k : estados entre 4.000 a 70.000; (c) μ_{ef} : estados entre 4.000 a 40.000; (d) μ_{ef} : estados entre 4.000 a 70.000.

Fonte: A autora, 2021.

CONCLUSÕES

Este trabalho teve como principal finalidade a modelagem matemática de um problema de biotransferência de calor visando a obtenção de estimativas para uma propriedade óptica dos tecidos biológicos, o coeficiente de atenuação efetivo, conhecendo medidas não intrusivas de temperatura e as demais propriedades que caracterizam o tecido e o meio onde está localizado. Para isso, os tratamentos térmicos de hipertermia e ablação de tecido humano, em condições compatíveis com a formulação matemática adotada, foram simulados computacionalmente. A solução direta do modelo matemático de biotransferência de calor considerado foi realizada via abordagem GITT e comparada a soluções numéricas para dois tipos de tecido biológico: a pele e a próstata. Para ambos os tecidos foi observada boa concordância gráfica entre as curvas de temperatura obtidas pelas diferentes abordagens aplicadas na solução do problema direto e diferença máxima entre esses resultados menor que $0,25\text{ }^{\circ}C$ para um mesmo tecido.

A variação de temperatura de acordo com a variação da perfusão sanguínea também foi avaliada para a próstata. Nessa análise, considerou-se a perfusão nula, o valor basal da perfusão para a próstata e dez vezes esse valor para os casos de hipertermia e de ablação. Os perfis de temperatura para um mesmo tratamento térmico, tempo e posição apresentam-se sobrepostos, indicando que a alteração no valor da perfusão não altera os resultados obtidos para a temperatura, uma vez que a fonte de calor do laser possui magnitude muito superior e os resultados não dependem fortemente dos efeitos da troca de calor entre sangue e tecido no cenário analisado.

Ainda considerando a próstata humana e os casos de hipertermia e ablação, a inferência Bayesiana, pelo método MCMC com o algoritmo M-H, foi aplicada para obtenção de estimativas durante a solução do problema inverso a partir de medidas sintéticas de temperatura. Tanto para a hipertermia, como para a ablação, foi possível estimar corretamente o coeficiente de atenuação efetivo para o tecido saudável da próstata com uma diferença de até $0,30\%$ em relação ao valor considerado exato. Sabendo que a HPB acomete uma grande porcentagem dos homens em idade avançada e que a ablação a laser é um tratamento comum para essa doença e, ainda, que as propriedades de cada tecido variam entre as pessoas e que seus valores influenciam no sucesso alcançado pelo tratamento, estimar corretamente o coeficiente de atenuação para a próstata com um aumento de temperatura moderado, como no caso da hipertermia, é uma ferramenta interessante para o planejamento de tratamentos.

Além dessas análises para a hipertermia e a ablação, o problema inverso também foi solucionado para uma situação onde foi considerado $P_{ot} = 0,2\text{ W}$ e $\sigma = 0,65\text{ mm}$. Esse estudo permitiu um tempo de simulação maior e, conseqüentemente, medidas mais realísticas para o campo de temperatura, podendo ser reproduzido em laboratório para

validação da metodologia aqui proposta. Nesse cenário, foi possível estimar o coeficiente de atenuação com uma variação de 2,33% em relação ao valor para a próstata obtido na literatura e, além disso, considerar incertezas nos valores da massa específica, do calor específico e da condutividade térmica a partir das informações a priori disponíveis.

Por fim, para $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ foi avaliada, também, a ocorrência de reflexões do feixe de laser na superfície do tecido da próstata e a consequente diminuição da energia absorvida por ele. Para isso, foram analisados os casos sem fração de energia refletida, com 2,3% de energia refletida e com 20% de energia refletida na superfície. Mesmo para 2,3%, a diferença entre essa solução e o cenário sem reflexões na superfície é perceptível nos gráficos de temperatura e essa diferença se torna mais acentuada para 20% de energia refletida e para maiores instantes de tempo. Considerando uma situação com 20% de energia refletida, foi possível estimar o coeficiente de atenuação efetivo com uma divergência de 3,07% em relação ao valor encontrado na literatura para essa propriedade. Cenários em que frações de energia são refletidas na superfície dos tecidos podem facilmente ocorrer em experimentos com tecidos *ex vivo*, uma vez que garantir uma superfície sem rugosidades poder ser difícil nesses casos, portanto, é importante a certificação de que as estimativas também podem ser conduzidas considerando essas irregularidades.

Algumas análises são sugeridas para aprimoramento do presente trabalho:

- Considerar outros tecidos biológicos, como por exemplo, o tecido mamário, visando simulações relacionadas a tratamentos de câncer de mama;
- Desconsiderar os termos de perfusão e de calor metabólico na formulação matemática do problema, como foi feito por Shibib e Shaker (2019a), e analisar a influência dessa simplificação em diferentes condições;
- Substituir o coeficiente de atenuação efetivo na formulação matemática utilizando a aproximação da difusão e analisar a possibilidade de estimar simultaneamente o coeficiente de absorção e o coeficiente de espalhamento reduzido, como no trabalho de Shibib e Shaker (2019a);
- Validação experimental do código computacional por meio de dados de experimentos em tecidos *ex vivo*;
- Aplicar a técnica *Approximation Error Model* nas análises inversas onde foram observadas diferenças entre a solução do problema direto via `NDSolve` e via `GITT`;
- Aplicar a abordagem de campo transformado na solução do problema inverso para diminuição do custo computacional associado ao MCMC.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, J. P.; SPARROW, E. M. A thermal-ablation bio-heat model including liquid-to-vapor phase change, pressure- and necrosis-dependent perfusion, and moisture-dependent properties. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 50, p. 2537–2544, 2007.
- ABRAHAM, J. P.; SPARROW, E. M.; RAMADHYANI, S. Numerical simulation of a BPH thermal therapy - a case study involving TUMT. *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 129, p. 548–557, 2007.
- ABREU, L. A. et al. Identification of contact failures in multilayered composites with the Markov chain Monte Carlo method. *Journal of Heat Transfer*, v. 136, p. 101302/1–101302/9, 2014.
- ABREU, L. A. S. et al. Detection of contact failures with the Markov chain Monte Carlo method by using integral transformed measurements. *International Journal of Thermal Sciences*, v. 132, p. 486–497, 2018.
- ALIFANOV, O. M. *Inverse Heat Transfer Problems*. New York: Springer-Verlag, 1994. v. 1.
- ALIFANOV, O. M.; ARTYUKHIN, E.; RUMYANTSEV, A. *Extreme Methods for Solving Ill-Posed Problems with Applications to Inverse Heat Transfer Problems*. New York: Begell House, 1995. v. 1.
- ALMEIDA, G. L.; PIMENTEL, L. C. G.; COTTA, R. M. Integral transform solutions for atmospheric pollutant dispersion. *Environmental Modeling Assessment*, v. 13, p. 53–65, 2008.
- BARGO, P. R. et al. *In vivo* determination of optical properties of normal and tumor tissue with white light reflectance and an empirical light transport model during endoscopy. *Journal of Biomedical Optics*, v. 10, n. 3, p. 034018/1–034018/15, 2005.
- BARGO, P. R.; PRAHL, S. A.; JACQUES, S. L. Determination of tissue optical properties with white light reflectance and an empirical/spectral light transport model. In: *Proceedings of the Biomedical Topical Meeting 2004*. Miami Beach, Florida, United States: [s.n.], 2004.
- BARROS, T. M. S. M.; ABREU, L. A. S.; KNUPP, D. C. Solução da equação de biotransferência de calor em tecido multicamada via transformações integrais com formulação de domínio único. In: *Anais do XXII ENMC - Encontro Nacional de Modelagem Computacional e X ECTM - Encontro de Ciências e Tecnologia de Materiais*. Juiz de Fora, MG: [s.n.], 2019.
- BARROS, T. M. S. M. et al. Direct and inverse analysis of the bioheat equation employing integral transforms and surrogate models. In: *Proceedings of the 18th Brazilian Congress of Thermal Sciences and Engineering - ENCIT 2020*. Online: ABCM, 2020.
- BAYAZITOGLU, Y.; KHERADMAND, S.; TULLIUS, T. K. An overview of nanoparticle assisted laser therapy. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 67, p. 469–486, 2013.

- BECK, J. V.; ARNOLD, K. J. *Parameter estimation in engineering and science*. New York (NY): Wiley Interscience, 1977.
- BECK, J. V.; BLACKWELL, B.; CLAIR, C. R. S. *Inverse heat conduction: ill-posed problems*. New York: John Wiley & Sons, 1985. v. 1.
- BEIK, J. et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications. *Journal of Controlled Release*, v. 235, p. 205–221, 2016.
- BELLIL, M.; SAIDANE, A.; BENNAOUM, M. Numerical modelling for simulation and treatment planning of prostate thermal therapy. *International Journal of Numerical Modelling: Electronic Networks, Devices and Fields*, v. 28, p. 540–550, 2015.
- CATORZE, M. G. Laser: fundamentos e indicações em dermatologia. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, v. 37, n. 1, p. 5–27, 2009.
- CHAPRA, S. C.; CANALE, R. P. *Métodos Numéricos para Engenharia*. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.
- CHATO, J. A view of the history of heat transfer in bioengineering. *Advances in Heat Transfer*, v. 22, p. 1–18, 1992.
- CHEN, B. *Experimental and modeling study of thermal response of skin and cornea to infrared wavelengths laser irradiation*. Tese (Doutorado) — The University of Texas at Austin, Texas, Estados Unidos, 2007.
- COOPER, T. E.; TREZEK, G. J. Correlation of thermal properties of some human tissues with water content. *Aerospace Medicine*, v. 42, n. 1, p. 24–27, 1971.
- COTTA, R. M. *Integral Transforms in Computational Heat and Fluid Flow*. 1. ed. Boca Raton (FL): CRC Press, 1993.
- COTTA, R. M. et al. Hybrid integral transforms analysis of the bioheat equation with variable properties. *International Journal of Thermal Sciences*, v. 49, n. 9, p. 1510–1516, 2010.
- COTTA, R. M. et al. The unified integral transforms (UNIT) algorithm with total and partial transformation. *Computational Thermal Sciences*, v. 6, p. 507–524, 2014.
- COTTA, R. M.; KNUPP, D. C.; QUARESMA, J. N. N. Analytical methods in heat transfer. In: *Kulacki, F. (eds) Handbook of Thermal Science and Engineering*. Cham: Springer, 2018. p. 61–126.
- COTTA, R. M.; NAVEIRA-COTTA, C. P.; MAGAL, P. Mathematical parameters of the COVID-19 epidemic in Brazil and evaluation of the impact of different public health measures. *Biology*, v. 9, n. 8, p. 1–26, 2020.
- DUFFELL, E. Curative power of fever. *Lancet.*, v. 358, p. 1276, 2001.
- FISHER, J. C. Photons, psychiatrics, and physicians: a practical guide to understanding laser light interaction with living tissue, part I. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, v. 10, n. 6, p. 419–26, 1992.

- GILLING, P. J. et al. *Holmium* laser resection of the prostate versus *neodymium:yttrium-aluminum-garnet* visual laser ablation of the prostate: A randomized prospective comparison of two techniques for laser prostatectomy. *Urology*, v. 51, n. 4, p. 573–577, 1998.
- GÓMEZ, J. P. et al. *Holmium* YAG photocoagulation: Safe and economical alternative to transurethral resection in small nonmuscle-invasive bladder tumors. *Journal of Endourology*, v. 31, n. 7, p. 674–678, 2017.
- HABASH, R. et al. Thermal therapy, part 1: An introduction to thermal therapy. *Critical Reviews in Biomedical Engineering.*, v. 34, n. 6, p. 459–489, 2006.
- HABASH, R. et al. Thermal therapy, part 2: hyperthermia techniques. *Critical Reviews in Biomedical Engineering.*, v. 34, n. 6, p. 491–542, 2006.
- HABASH, R. et al. Thermal therapy, part III: ablation techniques. *Critical Reviews in Biomedical Engineering.*, v. 35, n. 1-2, p. 37–121, 2007.
- HE, Y.; AN, C.; SU, J. Generalized integral transform solution for free vibration of orthotropic rectangular plates with free edges. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, v. 42, n. 183, p. 1–10, 2020.
- HIRSCH, L. R. et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 100, p. 13549–54, 2003.
- HONDA, N. et al. Determination of the tumor tissue optical properties during and after photodynamic therapy using inverse monte carlo method and double integrating sphere between 350 and 1000 nm. *Journal of Biomedical Optics*, v. 16, n. 5, p. 058003/1–058003/7, 2011.
- INCROPERA, F.; DEWITT, D. *Fundamentos de transferência de calor e de massa*. 6. ed. Rio de Janeiro (RJ): LTC, 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019. 120 p.
- IT'IS FOUNDATION. *Database of Tissue Properties*. 2021. Disponível em: <<https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/overview/>>. Acesso em: 26 fev. 2021.
- JACQUES, S. L. Monte Carlo modeling of light transport in tissue (steady state and time of flight). In: *Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C. (eds) Optical-thermal response of laser irradiated-tissue*. Dordrecht: Springer, 2010. p. 109–144.
- JACQUES, S. L. Optical properties of biological tissues: a review. *Physics in Medicine & Biology*, v. 58, n. 11, p. R37–R61, 2013.
- JACQUES, S. L.; PRAHL, S. A. Modeling optical and thermal distributions in tissue during laser irradiation. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 6, n. 6, p. 494–503, 1987.

- KAIPIO, J.; SOMERSALO, E. *Statistical and Computational Inverse Problems, Applied Mathematical Sciences*. New York: Springer-Verlag New York, 2004. v. 160.
- KAIPIO, J. P.; FOX, C. The Bayesian framework for inverse problems in heat transfer. *Heat Transfer Engineering*, v. 32, n. 9, p. 718–753, 2011.
- KELLER, K. H.; SEILER, L. An analysis of peripheral heat transfer in man. *Journal of Applied Physiology*, v. 30, n. 5, p. 779–786, 1971.
- KIM, A.; WILSON, B. C. Measurement of *ex vivo* and *in vivo* tissue optical properties: Methods and theories. In: *Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C. (eds) Optical-thermal response of laser irradiated-tissue*. Dordrecht: Springer, 2010. p. 267–319.
- KIM, S.; EOM, T. J.; JEONG, S. Influence of water content on the ablation of skin with a 532 nm nanosecond Nd:YAG laser. *Journal of Biomedical Optics*, v. 20, n. 1, p. 018001/1–018001/10, 2015.
- KIM, S.; JEONG, S. Effects of temperature-dependent optical properties on the fluence rate and temperature of biological tissue during low-level laser therapy. *Lasers in Medical Science*, v. 29, p. 637–644, 2014.
- KNUPP, D. C.; COTTA, R. M.; NAVEIRA-COTTA, C. P. Heat transfer in microchannels with upstream–downstream regions coupling and wall conjugation effects. *Numerical Heat Transfer, Part B: Fundamentals*, v. 64, n. 5, p. 365–387, 2013.
- KONO, T.; YAMADA, J. *In vivo* measurement of optical properties of human skin for 450–800 nm and 950–1600 nm wavelengths. *International Journal of Thermophysics*, v. 40, n. 51, p. 1–14, 2019.
- LAMBERT, J. H. *Photometry, Or, On the Measure and Gradations of Light, Colors, and Shade: Translation from the Latin of Photometria, Sive, De Mensura Et Gradibus Luminis, Colorum Et Umbrae by David L. DiLaura*. New York: Illuminating Engineering Society of North America, 2001. v. 1.
- LAMIEN, B.; ORLANDE, H. R. B.; ELIÇABE, G. E. Inverse problem in the hyperthermia therapy of cancer with laser heating and plasmonic nanoparticles. *Inverse Problems in Science and Engineering*, v. 25, n. 4, p. 608–631, 2016.
- LAMIEN, B.; ORLANDE, H. R. B.; ELIÇABE, G. E. Particle filter and approximation error model for state estimation in hyperthermia. *Journal of Heat Transfer*, v. 139, p. 012001/1–012001/12, 2017.
- LAMIEN, B. et al. Estimation of the temperature field in laser-induced hyperthermia experiments with a phantom. *International Journal of Hyperthermia*, v. 35, n. 1, p. 279–290, 2018.
- LANG, J.; ERDMANN, B.; SEEBASS, M. Impact of nonlinear heat transfer on temperature control in regional hyperthermia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 46, n. 9, p. 1129–1138, 1999.
- LI, Z. et al. Interstitial photoacoustic technique and computational simulation for temperature distribution and tissue optical properties in interstitial laser photothermal interaction. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, v. 11, n. 1, p. 1750011/1–1750011/10, 2018.

- LOIOLA, B. R. *Identificação da Decomposição Térmica de Tecidos Biológicos em Tratamentos por Ablação a Laser*. Tese (Doutorado) — Programa de Pós-graduação em Engenharia Mecânica, COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, 2018.
- LOIOLA, B. R.; ABREU, L. A. S.; ORLANDE, H. R. B. Thermal characterization of *ex vivo* tissue. *Critical Reviews in Biomedical Engineering.*, v. 48, n. 2, p. 111–124, 2020.
- LOIOLA, B. R.; ORLANDE, H. R. B.; DULIKRAVICH, G. S. Thermal damage during ablation of biological tissues. *Numerical Heat Transfer Applications*, v. 73, p. 685–701, 2018.
- LOIOLA, B. R.; ORLANDE, H. R. B.; DULIKRAVICH, G. S. Approximate Bayesian computation applied to the identification of thermal damage of biological tissues due to laser irradiation. *International Journal of Thermal Sciences*, v. 151, p. 106243/1–106243/13, 2020.
- MANRING, M. M. et al. Treatment of war wounds: a historical review. *Clinical orthopaedics and related research*, v. 467, n. 8, p. 2168–2191, 2009.
- MARQA, M. F. et al. Focal laser ablation of prostate cancer: Numerical simulation of temperature and damage distribution. *BioMedical Engineering OnLine*, v. 10, n. 45, p. 1–12, 2011.
- MARTIN, G. T. et al. Thermal model for the local microwave hyperthermia treatment of benign prostatic hyperplasia. *TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, v. 39, n. 8, p. 836–844, 1992.
- MOSCA, S. et al. Optical characterization of porcine tissues from various organs in the 650–1100 nm range using time-domain diffuse spectroscopy. *Biomedical Optics Express*, v. 11, n. 3, p. 1697–1706, 2020.
- MU, Y.; JIANG, L.; YANG, H. The efficacy of fractional ablative carbon dioxide laser combined with other therapies in acne scars. *Dermatologic Therapy*, v. 32, n. 6, p. 1–6, 2019.
- NETO, A. J. S.; BECCENERI, J. C. *Técnicas de Inteligência Computacional Inspiradas na Natureza: Aplicações em Problemas Inversos em Transferência Radiativa*. 2. ed. São Carlos (SP): Notas em Matemática Aplicada. SBMAC - Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional, 2012. v. 41.
- NETO, R. D. Uma construção histórica das técnicas da transformada integral clássica (CITT) e generalizada (GITT). *Boletim Cearense de Educação e História da Matemática*, v. 7, n. 20, p. 80–92, 2020.
- NISSINEN, A.; KOLEHMAINEN, V.; KAPIO, J. P. Reconstruction of domain boundary and conductivity in electrical impedance tomography using the approximation error approach. *International Journal for Uncertainty Quantification*, v. 1, n. 3, p. 203–222, 2011.
- OMI, T.; NUMANO, K. The role of the CO₂ laser and fractional CO₂ laser in dermatology. *Laser Therapy*, v. 23, n. 1, p. 49–60, 2014.

- ORLANDE, H. R. B. Inverse problems in heat transfer: New trends on solution methodologies and applications. *Journal of Heat Transfer*, v. 134, p. 031011/1–031011/13, 2012.
- ORLANDE, H. R. B. The use of techniques within the bayesian framework of statistics for the solution of inverse problems. In: *Advanced Spring School - Thermal Measurements & Inverse techniques*. Biarritz, França: [s.n.], 2015.
- ORLANDE, H. R. B. et al. *Problemas Inversos em Transferência de Calor*. São Carlos (SP): Notas em Matemática Aplicada. SBMAC - Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional, 2011. v. 51.
- OZISIK, M. N. *Heat Conduction*. 2. ed. New York (NY): Wiley Interscience, 1993.
- OZISIK, M. N.; MIKHAILOV, M. D. *Unified Analysis and Solutions of Heat and Mass Diffusion*. New York (NY): John Wiley, 1984.
- OZISIK, M. N.; MURRAY, R. L. On the solution of linear diffusion problems with variable boundary condition parameters. *Journal of Heat Transfery*, v. 96, n. 1, p. 48–51, 1974.
- OZISIK, M. N.; ORLANDE, H. R. B. *Inverse Heat Transfer: Fundamentals and Applications*. 1. ed. [S.l.]: CRC Press, 2000.
- OZISIK, M. N.; ORLANDE, H. R. B. *Inverse Heat Transfer: Fundamentals and Applications*. 2. ed. New York: CRC Press, 2021. v. 1.
- PARKER, S. P. A. Laser-tissue interaction. *British Dental Journal*, v. 202, p. 73–81, 2007.
- PEARCE, J. A. Comparative analysis of mathematical models of cell death and thermal damage process. *International Journal of Hyperthermia*, v. 29, n. 4, p. 262–280, 2013.
- PENNES, H. H. Analysis of tissue arterial blood temperature in the resting forearm. *Journal of Applied Physiology*, v. 1, n. 2, p. 93–122, 1948.
- RICKA, J.; FRENZ, M. From electrodynamics to Monte Carlo simulations. In: *Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C. (eds) Optical-thermal response of laser irradiated-tissue*. Dordrecht: Springer, 2011. p. 203–266.
- ROGGAN, A. et al. Experimental setup and Monte-Carlo model for the determination of optical tissue properties in the wavelength range 330–1100 nm. *Laser Interaction with Hard and Soft Tissue II*, v. 2323, p. 21–36, 1995.
- ROJCZYK, M. J. et al. Inverse heat transfer problems: an application to bioheat transfer. *Computer Assisted Methods in Engineering and Science*, v. 22, p. 365–383, 2017.
- ROSEN, A.; STUCHLY, M. A.; VORST, A. V. Applications of RF/microwaves in medicine. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, v. 50, n. 3, p. 963–974, 2002.
- SCHENA, E.; SACCOMANDI, P.; FONG, Y. Laser ablation for cancer: Past, present and future. *Journal of Functional Biomaterials*, v. 8, n. 2, p. 19, 2017.

- SCHOLKMANN, F. et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage*, v. 85, p. 6–27, 2014.
- SHIBIB, K. S.; SHAKER, D. Inverse heat transfer analysis in detecting tissue optical properties using laser. *Lasers in Medical Science*, v. 34, p. 1671–1678, 2019a.
- SHIBIB, K. S.; SHAKER, D. Correction to: Inverse heat transfer analysis in detecting tissue optical properties using laser. *Lasers in Medical Science*, v. 34, p. 1679, 2019b.
- SHRESTHA, S.; KC, G.; GURUNG, D. B. Transient bioheat equation in breast tissue: Effect of tumor size and location. *Journal of Advances in Applied Mathematics*, v. 5, n. 1, p. 9–19, 2020.
- STAR, W. M. Diffusion theory of light transport. In: *Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C. (eds) Optical-thermal response of laser irradiated-tissue*. Dordrecht: Springer, 2010. p. 145–201.
- STAUFFER, P. R. Evolving technology for thermal therapy of cancer. *International Journal of Hyperthermia.*, v. 21, n. 8, p. 731–744, 2005.
- STAUFFER, P. R.; GOLDBERG, S. N. Introduction: Thermal ablation therapy. *International Journal of Hyperthermia.*, v. 20, n. 7, p. 671–677, 2004.
- STROHBEHN, J. W.; DOUPLE, E. B. Hyperthermia and cancer therapy: A review of biomedical engineering contributions and challenges. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.*, BME-31, n. 12, p. 779–787, 1984.
- SVELTO, O. *Principles of Lasers*. 5^a edição. ed. US: Springer US, 2010.
- SVELTO, O. Laser light and light–tissue interaction. In: *Fimiani, M. and Rubegni, P. and Cinotti, E. (eds) Technology in Practical Dermatology: Non-invasive imaging, lasers and ulcer management*. Switzerland: Springer International Publishing, 2020. p. 295–305.
- SVENSSON, T. et al. *In vivo* optical characterization of human prostate tissue using near-infrared time-resolved spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics*, v. 12, n. 1, p. 014022/1–014022/10, 2007.
- TANNEHILL, J. C.; ANDERSON, D. A.; PLETCHER, R. H. *Computational Fluid Mechanics and Heat Transfer*. 2. ed. Washington: Taylor & Francis, 1997.
- TEIXEIRA, J. S. et al. Structural damage identification via time domain response and Markov chain Monte Carlo method. *Inverse Problems in Science and Engineering*, v. 25, n. 6, p. 909–935, 2017.
- THOMSEN, S. L. et al. Temperatures associated with thermally induced red blood cell changes in tissues irradiated *in vivo*. *Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Interventions IV*, v. 2130, p. 157–163, 1994.
- TIKHONOV, A. N.; ARSEININ, V. Y. *Solution of Ill-Posed Problems*. Washington, DC: Winston & Sons, 1977. v. 1.

TOMPKINS, D. T. et al. Temperature-dependent versus constant-rate blood perfusion modeling in ferromagnetic thermoseed hyperthermia: results with a model of the human prostate. *International Journal of Hyperthermia*, v. 10, n. 4, p. 517–536, 1994.

TORRICELLI, A. et al. *In vivo* optical characterization of human tissues from 610 to 1010 nm by time-resolved reflectance spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, v. 46, p. 2227–2237, 2001.

VENTURA, I. M.; ABREU, L. A. S.; LOIOLA, B. R. Attenuation coefficient estimation in thermal ablation procedures. In: *Proceedings of the 18th Brazilian Congress of Thermal Sciences and Engineering - ENCIT 2020*. Online: ABCM, 2020.

VERDEL, N. et al. *In vivo* characterization of structural and optical properties of human skin by combined photothermal radiometry and diffuse reflectance spectroscopy. *Photonics in Dermatology and Plastic Surgery*, v. 10037, p. 100370H/1–100370H/9, 2017.

VOGL, T. J. et al. Magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy of breast cancer liver metastases and other noncolorectal cancer liver metastases: an analysis of prognostic factors for long-term survival and progression-free survival. *Investigative Radiology*, v. 48, n. 6, p. 406–12, 2013.

VOGL, T. J. et al. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy-local tumor control rate and survival data. *Radiology*, v. 230, n. 2, p. 450–58, 2004.

WALSH, J. T. Basic interactions of light with tissue. In: *Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C. (eds) Optical-thermal response of laser irradiated-tissue*. Dordrecht: Springer, 2010. p. 13–26.

WANG, T. Y.; LEE, Y. M.; CHEN, C. C. 3D thermal-ADI: An efficient chip-level transient thermal simulator. In: *Proceedings of the 2003 International Symposium on Physical Design - ISPD 2003*. Monterey, CA, USA: ISPD, 2003.

WEISSLEDER, R. A clearer vision for *in vivo* imaging. *Nature Biotechnology*, v. 19, p. 316–317, 2011.

WELCH, A. J.; VAN GEMERT, M. J. C. Overview of optical and thermal laser-tissue interaction and nomenclature. In: *Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C. (eds) Optical-thermal response of laser irradiated-tissue*. Dordrecht: Springer, 2010. p. 3–11.

WELCH, A. J.; VAN GEMERT, M. J. C.; STAR, W. M. Definitions and overview of tissue optics. In: *Welch, A.J. and van Gemert, M.J.C. (eds) Optical-thermal response of laser irradiated-tissue*. Dordrecht: Springer, 2010. p. 27–64.

WOLFRAM. *Wolfram Language & System: Documentation Center*. 2020. Disponível em: <<https://reference.wolfram.com/language/?source=nav>>. Acesso em: 14 set. 2020.

ZHANG, X. et al. Different lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 6, p. 23503/1–23503/11, 2016.

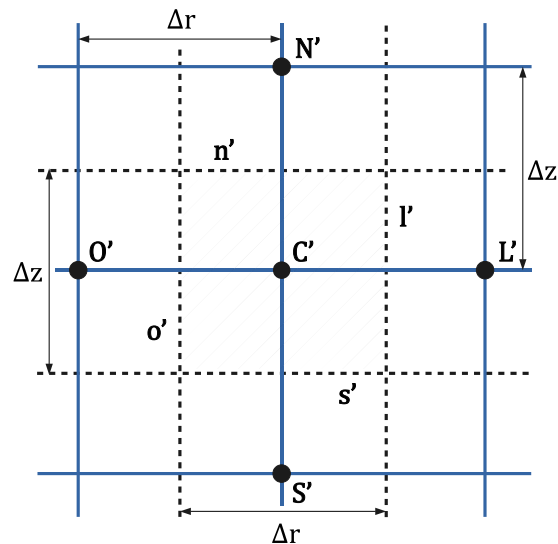
ZHU, T. C. et al. Optical properties of human prostate at 732 nm measured *in vivo* during *motexafin lutetium*-mediated photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology*, v. 81, n. 1, p. 96–105, 2005.

APÊNDICE A – Solução do problema direto via Método dos Volumes Finitos e *software* COMSOL

A.1 Método dos Volumes Finitos

A solução do problema direto via Método dos Volumes Finitos para fins de verificação da solução do problema direto via GITT no Caso I, onde foi considerado como tecido biológico a pele humana (as propriedades do tecido e demais dados utilizados nesse caso estão descritos na Tabela 1 e na subseção 5.1.1 do capítulo Resultados), foi realizada utilizando uma malha com 165 volumes de controle em ambas as direções, radial e longitudinal, e um passo de tempo, Δt , de $100 \mu s$. A primeira etapa na solução do problema direto via MVF consiste na discretização da região do tecido em estudo em partes menores para definição da malha espacial e definição dos volumes de controle (TANNEHILL; ANDERSON; PLETCHER, 1997). A Figura 52 mostra uma representação da malha espacial considerada. Cada um dos volumes da malha possui lados Δr e Δz , um nó central e células vizinhas, com fronteiras bem definidas.

Figura 52 - Malha considerada na solução do problema direto via MVF.



Fonte: A autora, 2021.

Considerando um volume de controle qualquer no interior do domínio, integra-se a equação de biotransferência de calor, Eq. (7), em relação ao espaço bidimensional e ao tempo (TANNEHILL; ANDERSON; PLETCHER, 1997), assim:

$$\begin{aligned} \int_t^{t+\Delta t} \int_{S'}^{N'} \int_{O'}^{L'} \rho c_p \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t} r dr dz dt = \int_t^{t+\Delta t} \int_{S'}^{N'} \int_{O'}^{L'} \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[kr \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial r} \right] r dr dz dt + \\ + \int_t^{t+\Delta t} \int_{S'}^{N'} \int_{O'}^{L'} \frac{\partial}{\partial z} \left[k \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial z} \right] r dr dz dt + \int_t^{t+\Delta t} \int_{S'}^{N'} \int_{O'}^{L'} Q(r, z, t, T) r dr dz dt \end{aligned} \quad (71)$$

A Eq. (71) é integrada considerando o esquema de Euler explícito para a discretização temporal e esquema de diferenças centrais para os termos espaciais (CHAPRA; CANALE, 2011), desse modo:

$$\begin{aligned} \rho c_p (T_{C'}^{n+1} - T_{C'}^n) r_{C'} \Delta r \Delta z = \frac{kr_{L'}(T_{L'}^n - T_{C'}^n)}{\Delta r_{L'C'}} \Delta z \Delta t - \frac{kr_{O'}(T_{C'}^n - T_{O'}^n)}{\Delta r_{C'O'}} \Delta z \Delta t + \\ + \frac{k(T_{N'}^n - T_{C'}^n)}{\Delta z_{N'C'}} r_{C'} \Delta r \Delta t - \frac{k(T_{C'}^n - T_{S'}^n)}{\Delta z_{C'S'}} r_{C'} \Delta r \Delta t + S_Q \end{aligned} \quad (72)$$

sendo n o tempo para o qual os valores de temperatura são conhecidos em todo domínio e S_Q definido como:

$$\begin{aligned} S_Q = \int_t^{t+\Delta t} \int_{S'}^{N'} \int_{O'}^{L'} Q(r, z, t, T) r dr dz dt = \int_t^{t+\Delta t} \int_{S'}^{N'} \int_{O'}^{L'} \{ \rho_s c_s w [T_s - T(r, z, t)] + \\ + Q_m + Q_l(r, z) \} r dr dz dt = \rho_s c_s w (T_s - T_{C'}^n) r_{C'} \Delta r \Delta z \Delta t + Q_m r_{C'} \Delta r \Delta z \Delta t + S_l \end{aligned} \quad (73)$$

para

$$\begin{aligned} S_l = (1 - R_t) \left\{ -\varphi_0 \sigma^2 \{ \exp[-\mu_{ef}(H - z_{n'})] - \exp[-\mu_{ef}(H - z_{s'})] \} \times \right. \\ \left. \times \left[\exp\left(\frac{-r_{l'}^2}{2\sigma^2}\right) - \exp\left(\frac{-r_{o'}^2}{2\sigma^2}\right) \right] \Delta t \right\} \end{aligned} \quad (74)$$

sendo considerado $R_t = 0$ na comparação com a solução GITT.

Substituindo a expressão para S_Q na Eq. (72) e dividindo essa equação por Δt ,

sabendo que $\Delta r = \Delta r_{L'O'} = \Delta r_{C'O'}$ e $\Delta z = \Delta z_{N'C'} = \Delta z_{C'S'}$, é possível escrever:

$$a_{C'}^0 T_{C'}^{n+1} = a_{L'} T_{L'}^n + a_{O'} T_{O'}^n + a_{N'} T_{N'}^n + a_{S'} T_{S'}^n + a_s T_s - (a_{L'} + a_{O'} + a_{N'} + a_{S'} + a_s - a_{C'}^0) T_{C'}^n + \bar{S} \quad (75)$$

para $a_{C'}^0 = \frac{\rho c_p r_{C'} \Delta r \Delta z}{\Delta t}$, $a_{L'} = \frac{kr_{L'} \Delta z}{\Delta r}$, $a_{O'} = \frac{kr_{O'} \Delta z}{\Delta r}$, $a_{N'} = \frac{kr_{C'} \Delta r}{\Delta z}$, $a_{S'} = \frac{kr_{C'} \Delta r}{\Delta z}$, $a_s = \rho_s c_s w r_{C'} \Delta r \Delta z$ e $\bar{S} = Q_m r_{C'} \Delta r \Delta z + \frac{S_l}{\Delta t} + S_{CON}$, sendo $a_{N'} = a_{S'}$ e S_{CON} termos fontes relacionados aos volumes do contorno do domínio, portanto, para as células interiores $S_{CON} = 0$ e para as extremidades é definido como:

$$S_{CON} = S_{O'} + S_{L'} + S_{S'} + S_{N'} + (S_{C'O'} + S_{C'L'} + S_{C'S'} + S_{C'N'}) T_{C'}^n \quad (76)$$

Para determinar a temperatura no tempo $n + 1$ nas células do contorno, um dos termos da Eq. (75), entre aqueles que multiplicam as temperaturas nos pontos centrais das células vizinhas, será considerado nulo e alguns dos termos que compõem S_{CON} terão valores específicos de acordo com a fronteira em análise, sendo nulos os demais. Os valores considerados para esses termos nas células da fronteira são apresentados na Tabela 24, de acordo com o contorno pelo qual são delimitadas. Esses valores foram definidos considerando as condições de contornos indicadas nas Eqs. (9)-(12) e a partir dessa informação também são definidas as temperaturas nos nós que compõem o contorno. Portanto, os nós em $r = 0$ apresentam temperatura igual aos nós vizinhos e os nós em $r = R$ e $z = 0$ estão a uma temperatura constante e igual a temperatura do sangue arterial, T_s , por fim, para os nós em $z = H$ foi aplicada uma aproximação por diferença atrasada (CHAPRA; CANALE, 2011) e a temperatura é definida como:

$$T_H = \frac{2kT_{C'}^n + h_\infty T_\infty \Delta z}{2k + h_\infty \Delta z} \quad (77)$$

Tabela 24 - Termos considerados para os volumes vizinhos aos contornos do domínio.

$r = 0$	$r = R$	$z = 0$	$z = H$
$a_{O'} = 0$	$a_{L'} = 0$	$a_{S'} = 0$	$a_{N'} = 0$
$S_{O'} = 0$	$S_{L'} = \frac{2kr_{L'} \Delta z}{\Delta r} T_s$	$S_{S'} = \frac{2kr_{C'} \Delta r}{\Delta z} T_s$	$S_{N'} = \frac{2kh_\infty r_{C'} \Delta r}{2k + h_\infty \Delta z} T_\infty$
$S_{C'O'} = 0$	$S_{C'L'} = -\frac{2kr_{L'} \Delta z}{\Delta r}$	$S_{C'S'} = -\frac{2kr_{C'} \Delta r}{\Delta z}$	$S_{C'N'} = -\frac{2kh_\infty r_{C'} \Delta r}{2k + h_\infty \Delta z}$

Fonte: A autora, 2021.

Para $\Delta r = \Delta z$, como foi considerado para comparação com a solução GITT, a formulação apresentada pode ser simplificada. A tese de Loiola (2018) lidou com um problema físico similar ao analisado nesta dissertação e apresenta uma solução via MVF com formulação mais abrangente e sem simplificações, podendo ser fonte para mais informações sobre a solução MVF da equação clássica de biotransferência de calor. Além disso, a tese contém uma análise detalhada da convergência de malha, cujas informações foram consideradas para determinar os valores de Δr , Δz e Δt utilizados na solução MVF exibida no presente trabalho.

A.2 *Software* COMSOL

A solução do problema direto obtida via *software* COMSOL Multiphysics[®], versão 5.5, foi utilizada como referência para a verificação da solução do problema direto via GITT tanto no Caso I (pele humana, ver subseção 5.1.1), como no Caso II (próstata humana, ver subseção 5.1.2). Em todas as simulações para solução do problema direto via COMSOL foi utilizada como interface física a opção *Bioheat Transfer* e um passo de tempo de $10 \mu s$.

A.2.1 Caso I: Pele humana

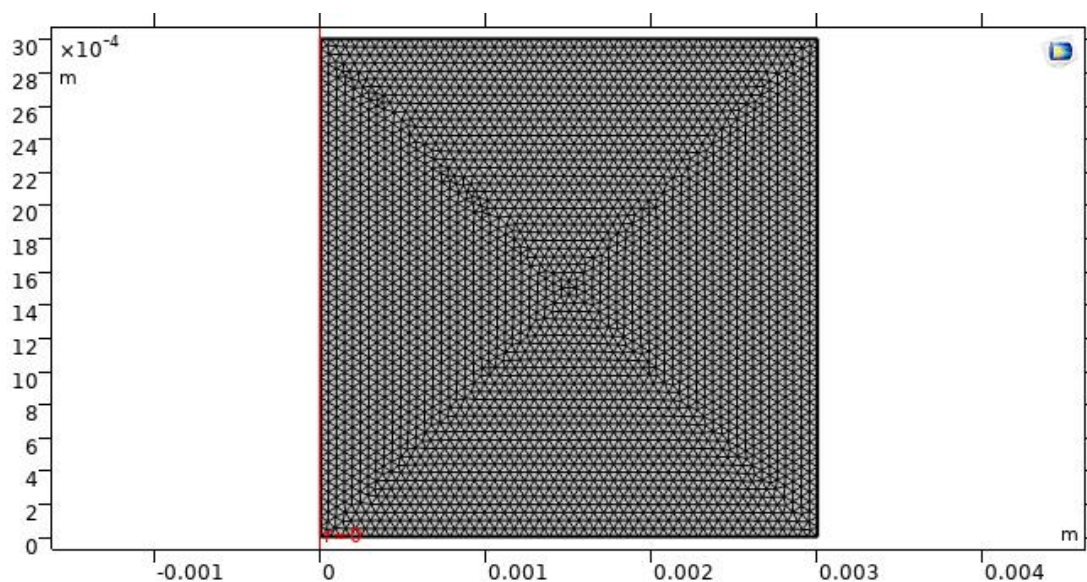
No Caso I, onde foi considerado como tecido biológico a pele humana e as potências do laser $P_{ot} = 0,5 W$ e $P_{ot} = 10 W$, a malha para solução do problema direto via COMSOL foi criada de forma personalizada e os parâmetros utilizados em sua construção estão definidos na Tabela 25. A Figura 53 mostra a malha resultante das especificações definidas no *software* para a dimensão analisada nesse primeiro caso.

Tabela 25 - Parâmetros utilizados na construção da malha no *software* COMSOL para o Caso I.

Parâmetro	Valor
Tamanho máximo do elemento de malha	$6 \times 10^{-5} \text{m}$
Tamanho mínimo do elemento de malha	$2,25 \times 10^{-7} \text{m}$
Taxa máxima de crescimento do elemento de malha	1,2
Fator de curvatura	0,25
Resolução nas regiões estreitas	1

Fonte: A autora, 2021.

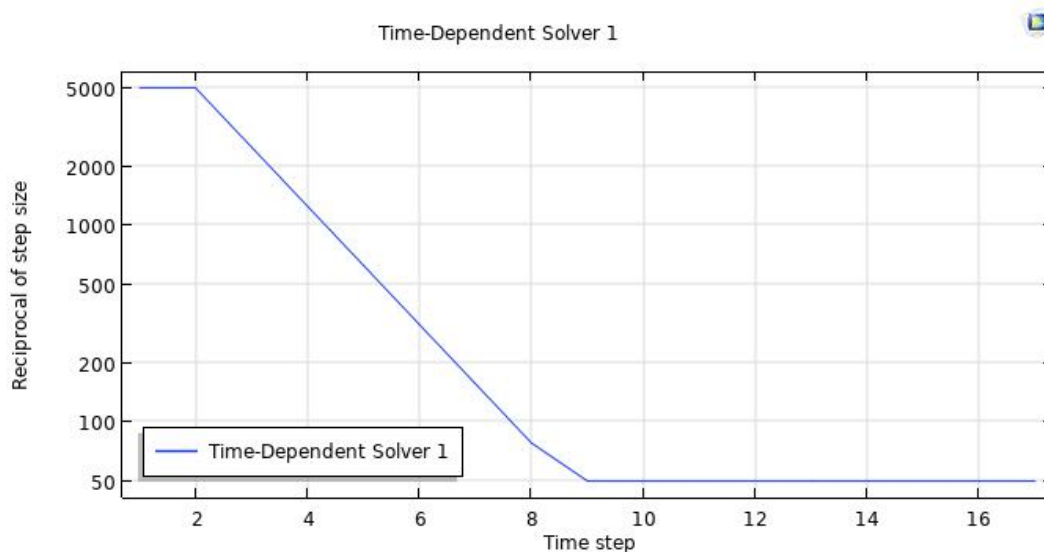
Figura 53 - Malha utilizada na solução do problema direto via COMSOL para o Caso I.



Fonte: A autora, 2021.

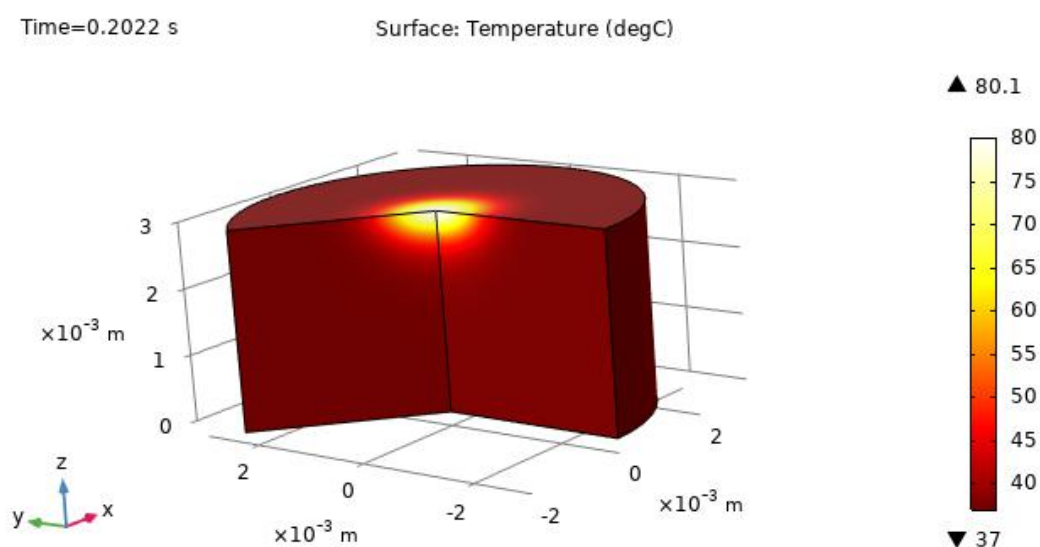
Na Figura 54 é apresentado o gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 0,5 \text{ W}$ e na Figura 55 é apresentada a variação tridimensional da temperatura para o mesmo caso e potência.

Figura 54 - Gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 0,5 W$.



Fonte: A autora, 2021.

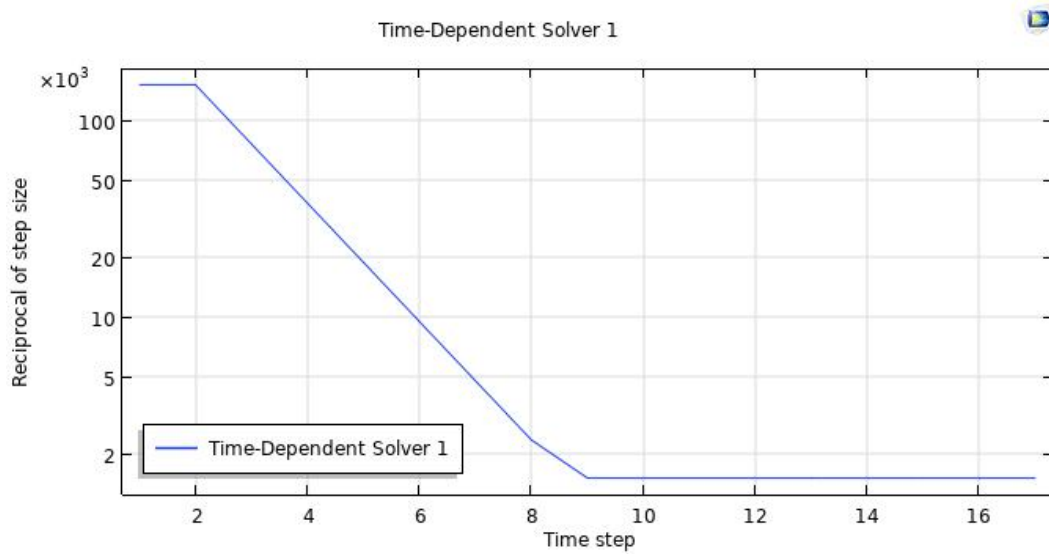
Figura 55 - Variação tridimensional da temperatura no *software* COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 0,5 W$ em $t_f = 0,2022 s$.



Fonte: A autora, 2021.

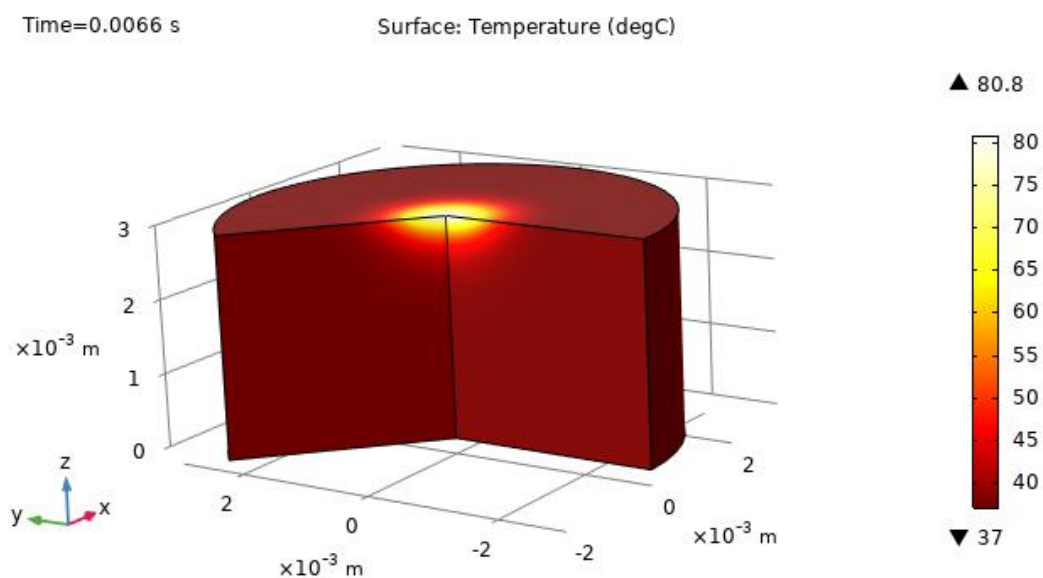
Nas Figuras 56 e 57 são apresentados, respectivamente, o gráfico de convergência e a variação tridimensional da temperatura para a solução do problema direto via COMSOL no Caso I com $P_{ot} = 10 W$.

Figura 56 - Gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 10\text{ W}$.



Fonte: A autora, 2021.

Figura 57 - Variação tridimensional da temperatura no *software* COMSOL para o Caso I com $P_{ot} = 10\text{ W}$ em $t_f = 0,0066\text{ s}$.

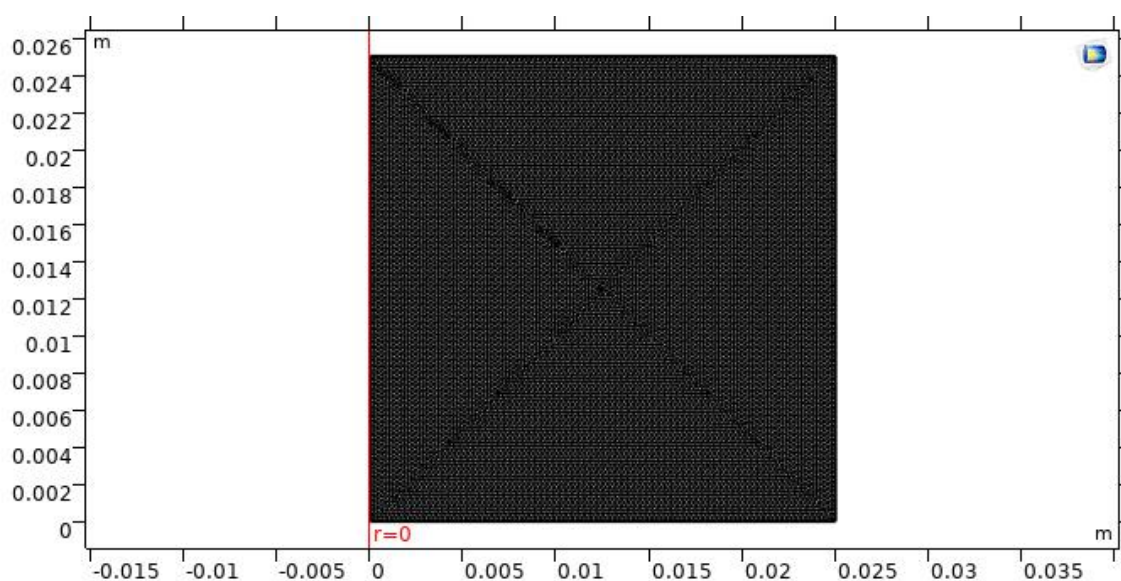


Fonte: A autora, 2021.

A.2.2 Caso II: Próstata humana

Na solução do problema direto para o Caso II, onde foram consideradas as propriedades da próstata humana e as terapias de hipertermia e ablação, a malha foi gerada de forma automática e, para isso, foi escolhido o *Extremely fine*, que é a opção que gera a malha mais refinada de forma automática no *software* COMSOL. A Figura 58 apresenta a malha considerada no Caso II e é possível observar que essa malha é visualmente mais refinada do que a malha considerada na solução do problema direto no Caso I.

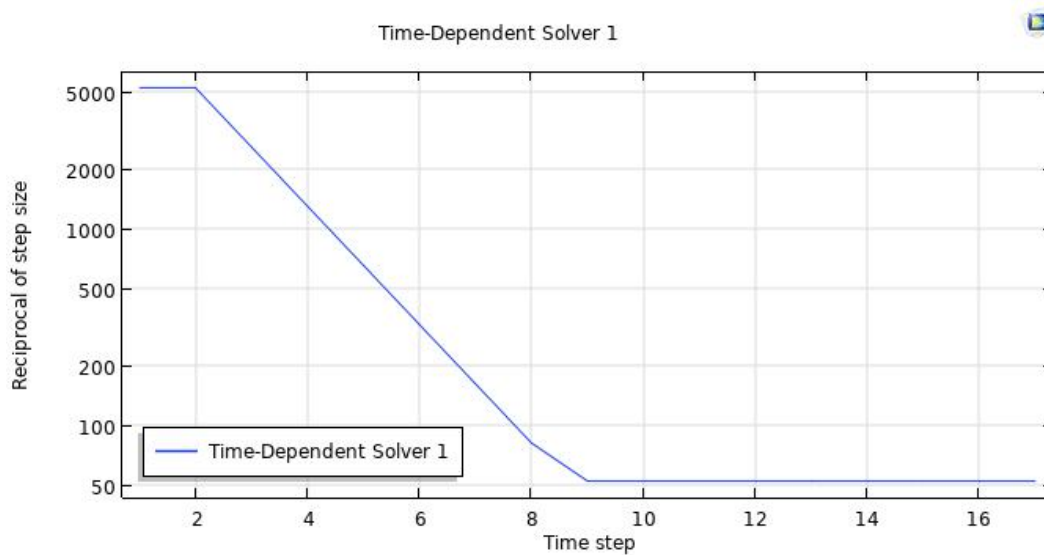
Figura 58 - Malha utilizada na solução do problema direto via COMSOL para o Caso II.



Fonte: A autora, 2021.

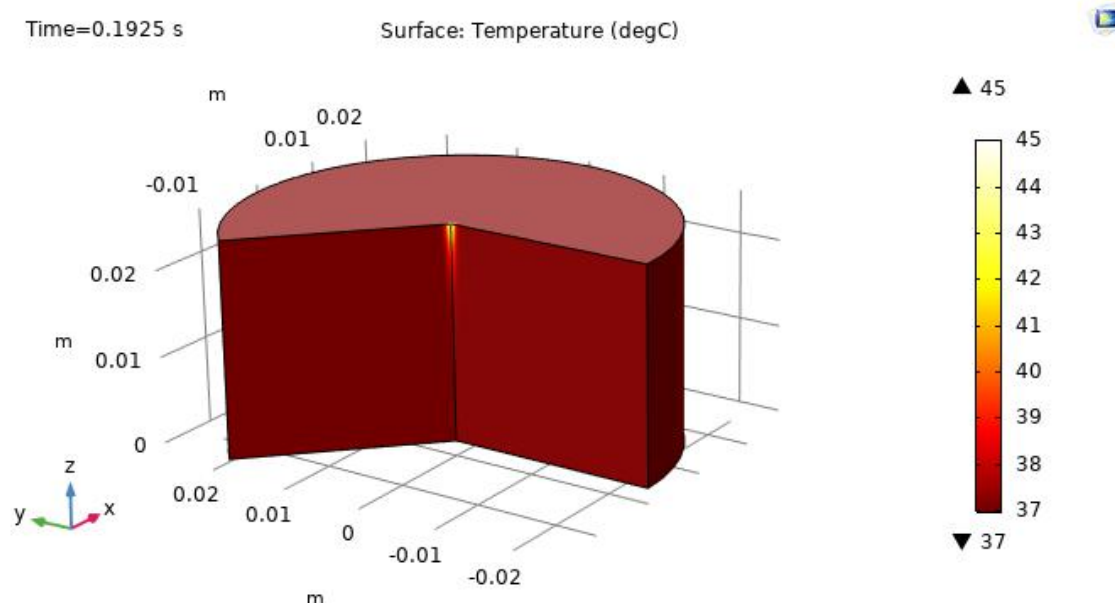
As Figuras 59, 60 e 61 apresentam, respectivamente, o gráfico de convergência, a variação tridimensional da temperatura e o contorno do campo de temperatura para a solução do problema direto via COMSOL considerando a potência e tempo de simulação aplicados na hipertermia.

Figura 59 - Gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso II na hipertermia.



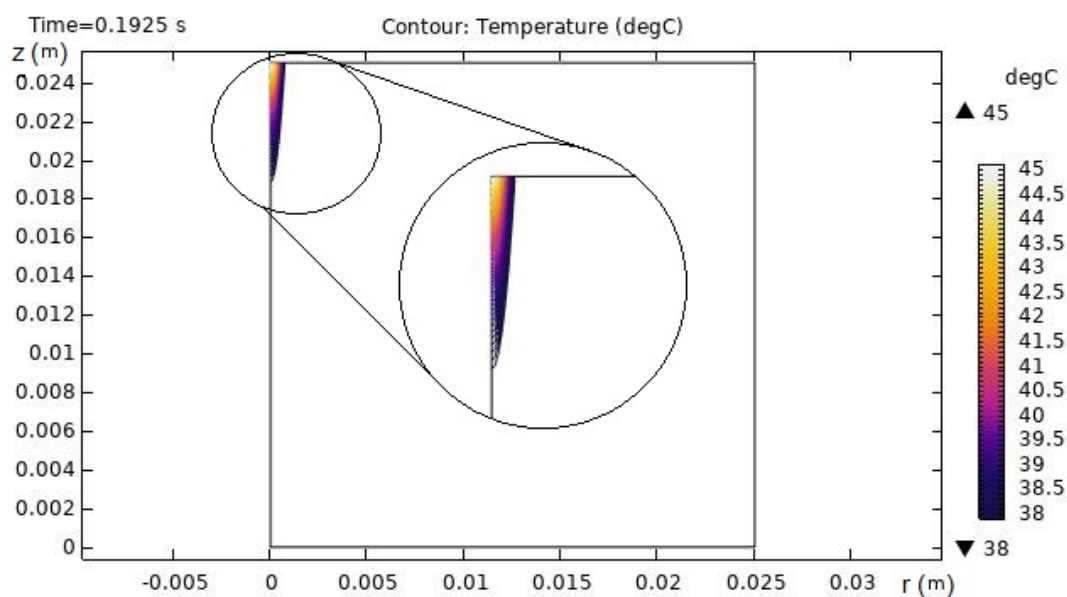
Fonte: A autora, 2021.

Figura 60 - Variação tridimensional da temperatura no *software* COMSOL para o Caso II na hipertermia em $t_f = 0,1925$ s.



Fonte: A autora, 2021.

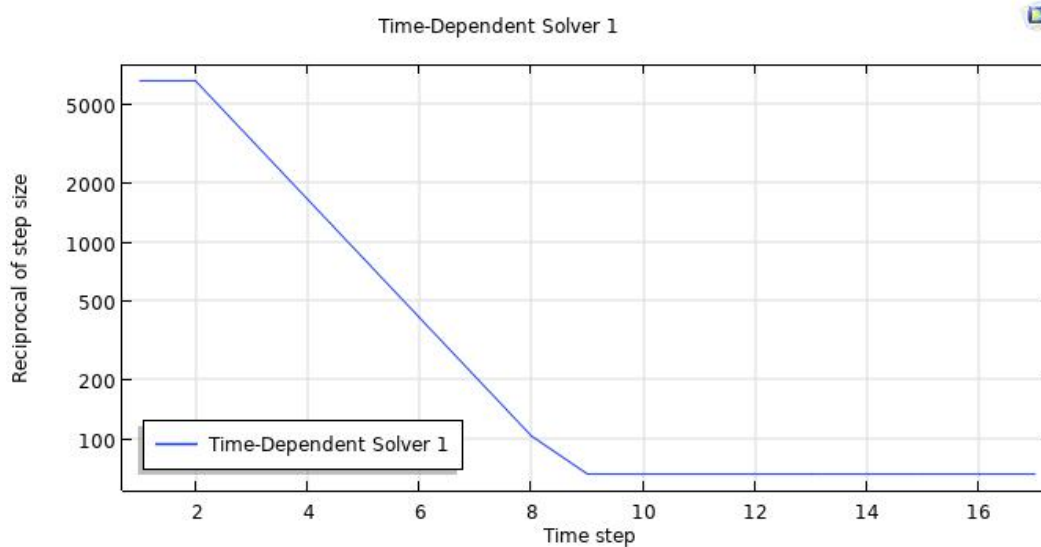
Figura 61 - Contorno do campo de temperatura no *software* COMSOL para o Caso II na hipertermia em $t_f = 0,1925$ s.



Fonte: A autora, 2021.

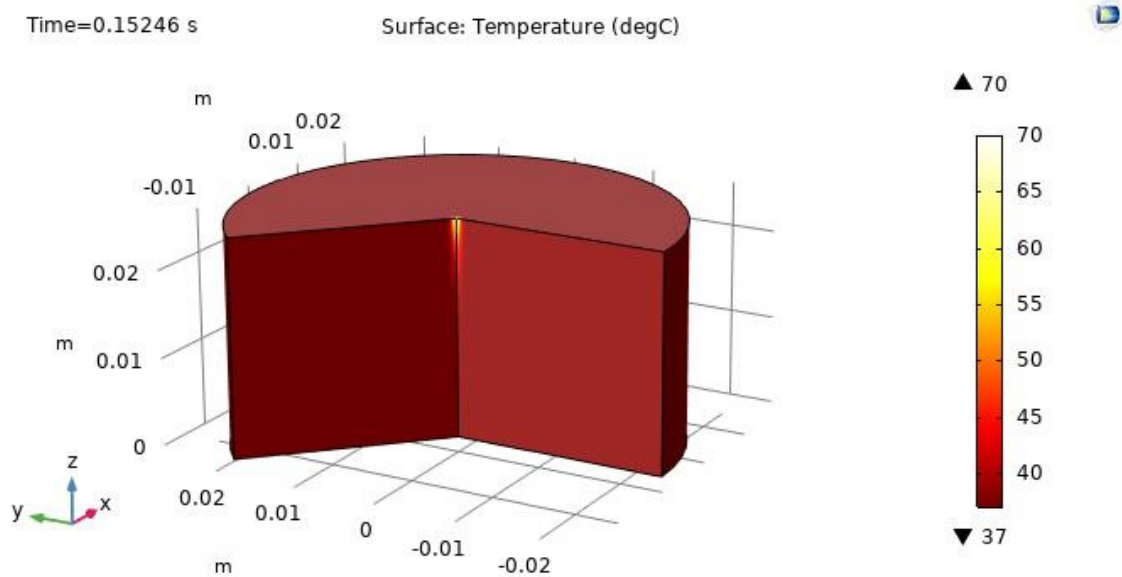
A solução do problema direto via COMSOL considerando a potência e tempo de simulação aplicados na ablação permitiu a construção das Figuras 62, 63 e 64, que mostram, respectivamente, o gráfico de convergência, a variação tridimensional da temperatura e o contorno do campo de temperatura para a ablação.

Figura 62 - Gráfico de convergência da solução do problema direto via COMSOL para o Caso II na ablação.



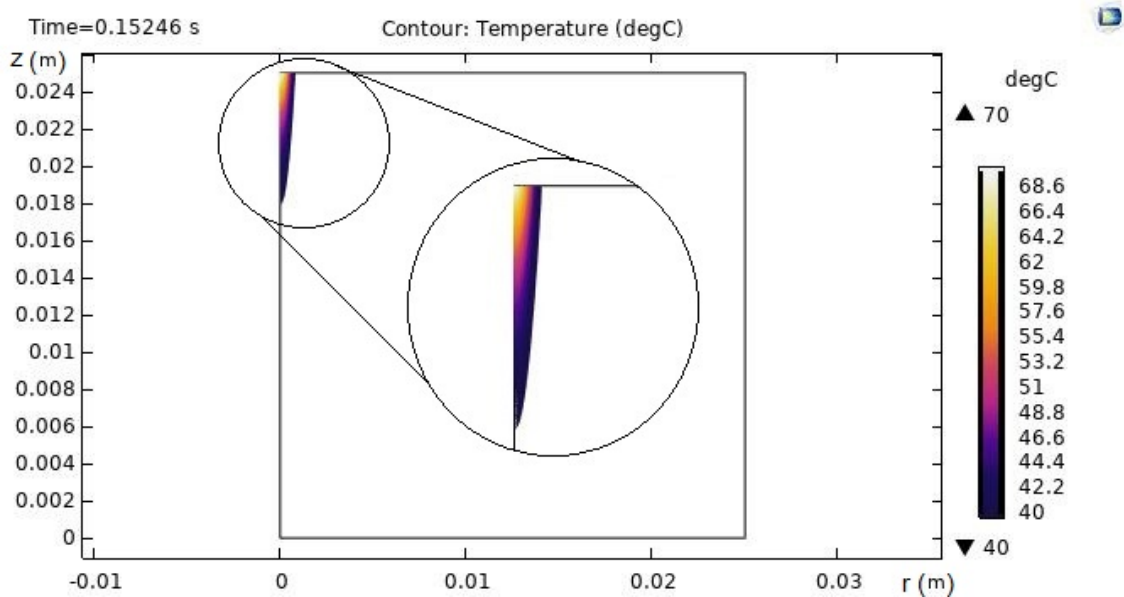
Fonte: A autora, 2021.

Figura 63 - Variação tridimensional da temperatura no *software* COMSOL para o Caso II na ablação em $t_f = 0,15246$ s.



Fonte: A autora, 2021.

Figura 64 - Contorno do campo de temperatura no *software* COMSOL para o Caso II na ablação em $t_f = 0,15246$ s.

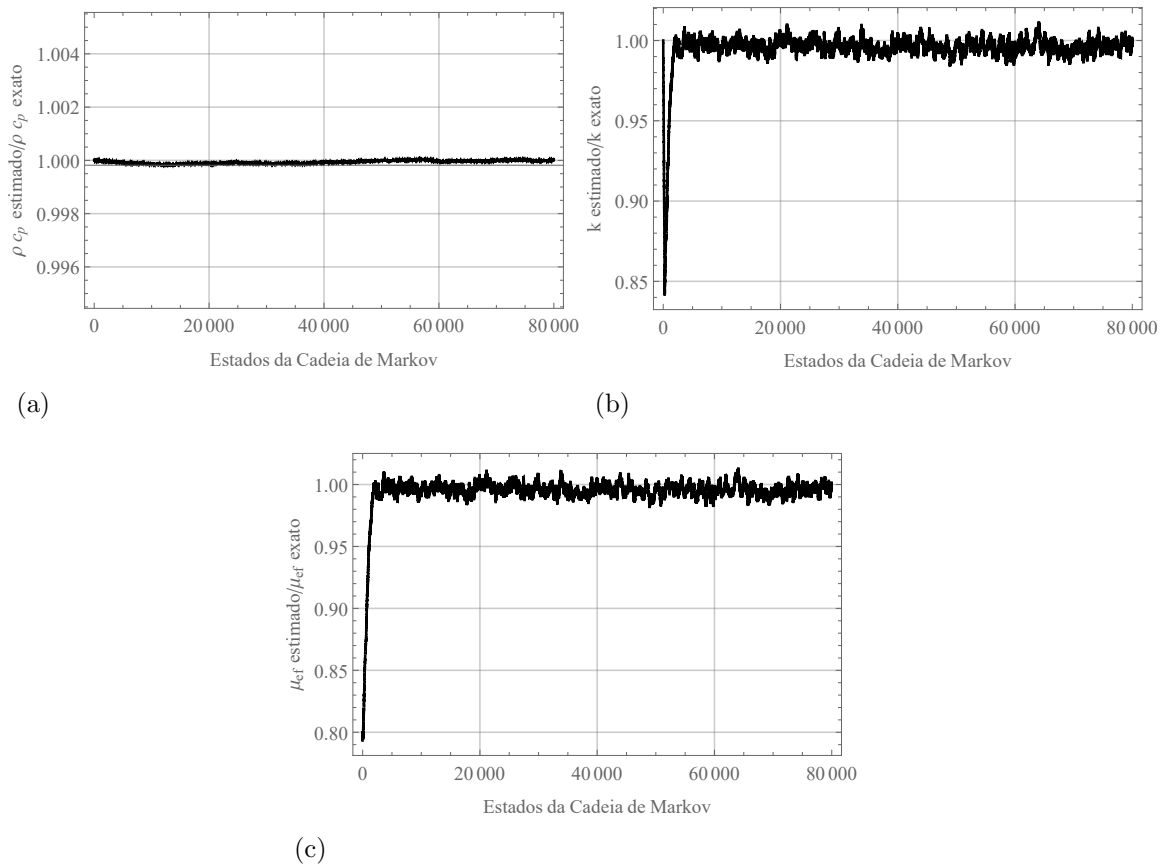


Fonte: A autora, 2021.

APÊNDICE B – Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ considerando crime inverso.

Na solução do problema inverso considerando crime inverso, a solução do problema direto para definição das medidas simuladas de temperatura na posição $r = 0$ e $z = H$ e na solução do problema direto dentro do algoritmo M-H foi realizada considerando a técnica GITT com transformada parcial em relação a r . Para definição das medidas sintéticas foi especificado um ruído com desvio-padrão $\zeta = 0,1 ^\circ C$. Uma priori Gaussiana foi definida para ρ_{c_p} e k , com média nos valores conhecidos para a próstata, ou seja, $\rho_{c_p} = 1.045 \times 3.760 J/m^3K$ e $k = 0,51 W/mK$, e com 20% desses valores como desvio-padrão. Além disso, 80% de $\mu_{ef} = 345 m^{-1}$ e as médias de ρ_{c_p} e k consideradas na definição da priori, foram os valores escolhidos para iniciar a cadeia de Markov que foi simulada por 80.000 estados, como apresentado na Figura 65, com 24,5% de aceitação.

Figura 65 - Cadeias de Markov para a estimativa de μ_{ef} variando ρ_{c_p} e k com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ considerando crime inverso.

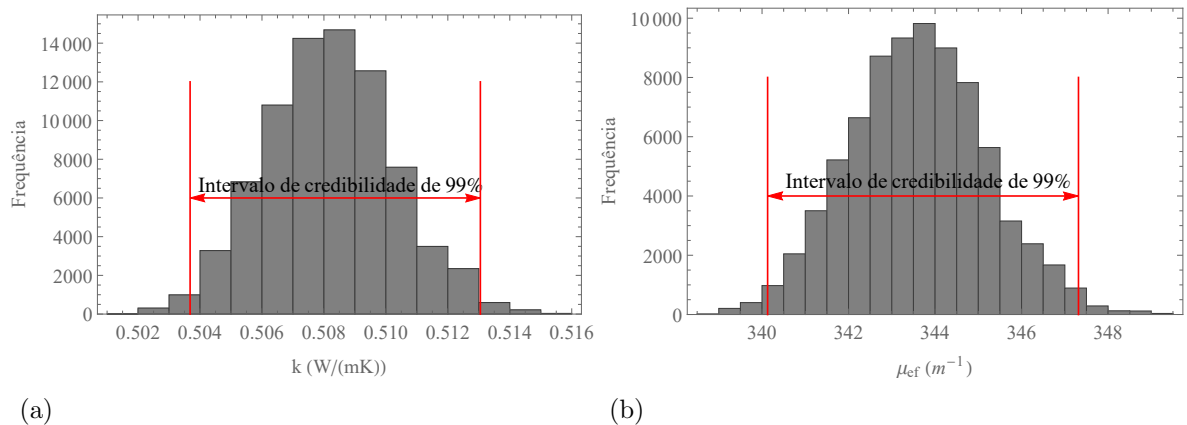


Legenda: (a) ρ_{c_p} ; (b) k ; (c) μ_{ef} .

Fonte: A autora, 2021.

Nessa estimativa, os pontos candidatos foram gerados como definido na Eq. (70), sendo $\delta_1 = 10 \text{ J/m}^3\text{K}$ para ρc_p , $\delta_2 = 1 \times 10^{-6} \text{ W/mK}$ para k e $\delta_5 = 0,1 \text{ m}^{-1}$ para μ_{ef} . A Figura 66 apresenta os histogramas da distribuição a posteriori para k e μ_{ef} desconsiderando os 2.000 primeiros estados da cadeia simulada. Para os estados entre 2.000 e 80.000 foi calculada uma média para os parâmetros e foram definidas as estatísticas relacionadas a estimativa e esses valores são apresentados na Tabela 26.

Figura 66 - Histogramas da estimativa de μ_{ef} variando ρc_p e k com $P_{ot} = 0,2 \text{ W}$ e $\sigma = 0,65 \text{ mm}$ considerando crime inverso.



Legenda: (a) k ; (b) μ_{ef} .

Fonte: A autora, 2021.

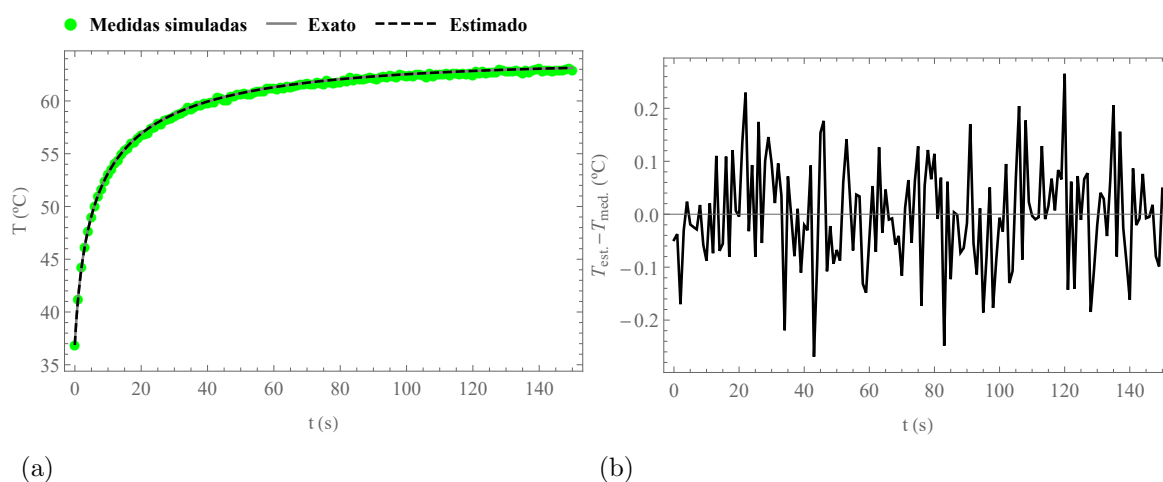
Tabela 26 - Média, desvio-padrão e limites superior e inferior do intervalo de credibilidade de 99% para a solução do problema inverso com $P_{ot} = 0,2 \text{ W}$ e $\sigma = 0,65 \text{ mm}$ considerando crime inverso.

Propriedade	Média	Desvio-padrão	Limite inferior	Limite superior
$\rho c_p \text{ (J/m}^3\text{K)}$	$3,92896 \times 10^6$	215,24	$3,92856 \times 10^6$	$3,92932 \times 10^6$
$k \text{ (W/mK)}$	0,5082	0,00205362	0,5037	0,5130
$\mu_{ef} \text{ (m}^{-1}\text{)}$	343,61	1,57807	340,13	347,32

Fonte: A autora, 2021.

A Figura 67 apresenta uma comparação entre as curvas de temperatura e os resíduos da estimativa. Os resultados alcançados na solução do problema inverso praticando o crime inverso mostram valores mais próximos aos reportados na literatura para a próstata nas condições de tratamento consideradas nesta dissertação.

Figura 67 - Solução do problema inverso para a estimativa de μ_{ef} variando ρc_p e k com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ considerando crime inverso.

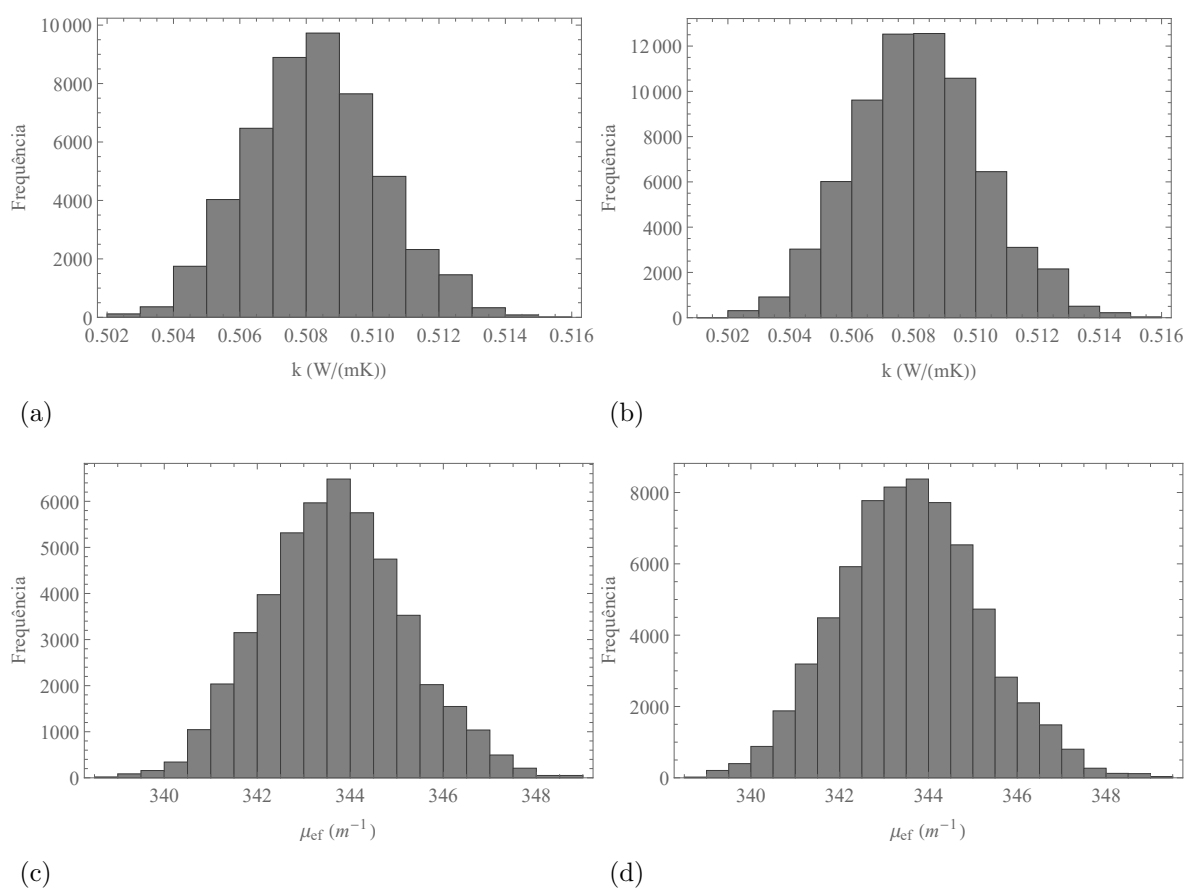


Legenda: (a) Curvas de temperatura para μ_{ef} estimado e exato em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$; (b) Resíduos em $r = 0$ e $z = H = 0,02 m$.

Fonte: A autora, 2021.

Por fim, assim como para as outras estimativas apresentadas no corpo da dissertação, os histogramas para diferentes intervalos dos estados simulados para construção da cadeia de Markov são apresentados na Figura 68 tanto para k como para μ_{ef} buscando uma análise visual da convergência da estimativa. As Figuras 68a e 68b apresentam os gráficos para k considerando os estados entre 2.000 a 50.000 e entre 2.000 a 70.000, respectivamente. Os mesmos intervalos são considerados para geração dos histogramas para μ_{ef} que são apresentados nas Figuras 68c e 68d. Ao comparar esses histogramas entre si e aos histogramas da Figura 66 são observadas distribuições semelhantes para uma mesma propriedade, evidenciando a convergência da solução do problema inverso considerando crime inverso.

Figura 68 - Histogramas para verificação da convergência na estimativa de μ_{ef} variando ρc_p e k com $P_{ot} = 0,2 W$ e $\sigma = 0,65 mm$ considerando crime inverso.



Legenda: (a) k : estados entre 2.000 a 50.000; (b) k : estados entre 2.000 a 70.000; (c) μ_{ef} : estados entre 2.000 a 50.000; (d) μ_{ef} : estados entre 2.000 a 70.000.

Fonte: A autora, 2021.