



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

Taciano Magela de Souza Monteiro de Barros

**Modelagem computacional de problemas de biotransferência de
calor empregando transformações integrais, metamodelos e
inferência Bayesiana**

Nova Friburgo

2022

Taciano Magela de Souza Monteiro de Barros

**Modelagem computacional de problemas de biotransferência de calor
empregando transformações integrais, metamodelos e inferência Bayesiana**



Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor ao Programa
de Pós-Graduação em Modelagem Computa-
cional do Instituto Politécnico, da Universi-
dade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Alberto da Silva Abreu
Prof. Dr. Diego Campos Knupp

Nova Friburgo

2022

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

B277 Barros, Taciano Magela de Souza Monteiro de.
Modelagem computacional de problemas de biotransferência de calor empregando transformações integrais, metamodelos e inferência Bayesiana / Taciano Magela de Souza Monteiro de Barros. - 2022.
167 f. : il.

Orientadores: Luiz Alberto da Silva Abreu.

Diego Campos Knupp

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto Politécnico.

1. Simulação e modelagem – Teses. 2. Transferência de calor – Teses. 3. Teoria bayesiana de decisão estatística – Teses. I. Abreu, Luiz Alberto da Silva. II. Knupp, Diego Campos III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto Politécnico. IV. Título.

CDU 519.6

Bibliotecária Pâmela Lisboa CRB7/ 5965

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

Assinatura

Data

Taciano Magela de Souza Monteiro de Barros

**Modelagem computacional de problemas de biotransferência de calor
empregando transformações integrais, metamodelos e inferência Bayesiana**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor ao Programa
de Pós-Graduação em Modelagem Computa-
cional do Instituto Politécnico, da Universi-
dade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 29 de junho de 2022.

Banca Examinadora:

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

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

Prof. Leonardo Tavares Stutz, D. Sc.
Instituto Politécnico – UERJ

Prof. José Mir Justino da Costa, D. Sc.
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Prof. Jader Lugon Junior, D. Sc.
Instituto Federal Fluminense – IFF

Prof. João Flávio Vieira de Vasconcellos, Dr. Eng. Mec.
Instituto Politécnico – UERJ

Nova Friburgo

2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, José Maria da Silva Monteiro de Barros e Maria Coutinho de Souza, e minha irmã Adriana Coutinho Kastrop.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ser tudo em minha vida. Pela oportunidade de cursar um doutorado e por ser um porto seguro nos momentos difíceis.

Aos meus pais, José Maria da Silva Monteiro de Barros e Maria Coutinho de Souza, e toda minha família, por todo amor, carinho, compreensão e força que me deram. Sem vocês eu não teria conseguido ir tão longe.

Os meus mais sinceros agradecimentos, aos meus orientadores, Prof. Dr. Luiz Alberto da Silva Abreu e Prof. Dr. Diego Campos Knupp por todo apoio, estímulo, disponibilidade e conhecimento transmitido, indispensáveis à concretização deste trabalho.

Ao querido Prof. Dr. Roberto Aizik Tenenbaum pela amizade, confiança e conhecimento transmitido a mim, principalmente no início do doutorado.

Agradeço aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Leonardo Tavares Stutz, Prof. Dr. José Mir Justino da Costa, Prof. Dr. Jader Lugon Junior e o Prof. Dr. João Flávio Vieira de Vasconcellos pelas correções e sugestões para melhorar a qualidade da tese.

Um agradecimento muito especial a Gisele Moraes Marinho por todo apoio, força, estímulo e contribuição ao longo do doutorado.

Muito obrigado a Ana Priscila Schuenck da Silva pela sua amizade, força, carinho e por ter acreditado em mim. Você é uma fonte de inspiração.

A todos os meus amigos, em especial, Ademilton L. R. Souza, Adriana R. Silva, Breno T. S. Mota, Bruno C. Lugão, Carlos A. L. S. Oliveira, Felipe A. Carvalho, Filipe O. Taminato, Gisiane S. S. Ferreira, Jailson F. Santos, Janaína I. Costa, Kaio V. Quintes, Lucas C. S. Jardim, Marcelo X. Guterres, Marroni S. Rego, Noelle C. A. Viana, Sérgio S. Sousa, Sidney A. A. Junior.

A todos os meus companheiros do IPRJ/UERJ, pelos auxílios e esclarecimentos prestados sempre que precisei.

A UDT/LEMA - Laboratório Patrícia Oliva Soares de Experimentação e Simulação Numérica em Transferência de Calor e Massa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Seja o professor que você gostaria de ter
Serrano Freire

RESUMO

BARROS, Taciano Magela de Souza Monteiro de. *Modelagem computacional de problemas de biotransferência de calor empregando transformações integrais, metamodelos e inferência Bayesiana*. 2022. 167 f. Tese (Doutorado em Modelagem Computacional) – Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2022.

Esta tese aborda o processo de transferência de calor em tecidos biológicos, modelado pela equação de Pennes, com parâmetros espacialmente variáveis ao longo da espessura total do tecido. O objetivo principal é analisar a solução do problema direto obtida pela Técnica da Transformada Integral Generalizada com formulação em domínio único e do problema inverso de estimação de parâmetro mediante o Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings. Na solução do problema direto, para uma melhor convergência das expansões de autofunção, o problema de autovalor é formulado incluindo o máximo de informação possível das propriedades espacialmente variáveis. Na análise do problema inverso, para permitir uma amostragem mais rápida das densidades de probabilidade *a posteriori*, um metamodelo, baseado em Funções de Base Radial, é empregado. Considerando aplicações que visam a identificação de tumores, foram examinados distintos casos teóricos envolvendo problemas com diferentes níveis de complexidade. Foram analisadas situações envolvendo problemas lineares e não-lineares, objetivando mostrar a robustez e acurácia das metodologias propostas. Evidenciou-se também o emprego do termo de perfusão sanguínea através de uma função quadrática como um meio alternativo ao uso do modelo exponencial de termorregulação local. Os resultados obtidos demonstram que a utilização do metamodelo no problema inverso pode reduzir significativamente o tempo computacional, além de estimativas acuradas adquiridas com a abordagem empregada.

Palavras-chave: Biotransferência de calor. Técnica da Transformada Integral Generalizada. Metamodelo. Inferência Bayesiana.

ABSTRACT

BARROS, Taciano Magela de Souza Monteiro de. *Computational modeling of bioheat transfer problems employing integral transformations, metamodels and Bayesian inference*. 2022. 167 f. Tese (Doutorado em Modelagem Computacional) – Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2022.

This thesis addresses the process of heat transfer in biological tissues, modeled by the Pennes equation, with spatially variable parameters along the total thickness of the tissue. The main objective is to analyze the direct problem solution obtained by the Generalized Integral Transform Technique with a single-domain formulation and the parameter estimation inverse problem using the Markov Chain Monte Carlo Method with the Metropolis-Hastings algorithm. In the solution of the direct problem, for a better convergence of the eigenfunction expansions, the eigenvalue problem is formulated including as much information as possible on the spatially variable properties. In the analysis of the inverse problem, to allow a faster sampling of *posterior* probability density, a metamodel, based on Radial Basis Functions, is employed. Considering applications aimed at identifying tumors, different theoretical cases involving problems with different levels of complexity were examined. Situations involving linear and non-linear problems were analyzed with the objective of showing the robustness and accuracy of the proposed methodologies. It was also evidenced the use of the perfusion term through a quadratic function as an alternative means to the use of the exponential model of local thermoregulation. The results obtained demonstrate that the use of the metamodel in the inverse problem can significantly reduce the computational time, in addition to accurate estimates acquired with the approach used.

Keywords: Bioheat transfer. Generalized Integral Transform Technique. Metamodel. Bayesian inference.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema de tecido heterogêneo	41
Figura 2 -	Variação espacial da condutividade e capacidade térmica	59
Figura 3 -	Comportamento transiente do campo de temperatura através do tecido e representação da solução em 3-D	62
Figura 4 -	Comparação entre a solução obtida pela GITT e RBF	64
Figura 5 -	Coefficiente de sensibilidade modificado do parâmetro	65
Figura 6 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e os histogramas de frequência	70
Figura 7 -	Análise da evolução das cadeias de Markov, histograma de frequência e comparação dos dados experimentais, da solução da GITT e da solução do modelo completo	79
Figura 8 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	81
Figura 9 -	Gráfico da função linear e da termorregulação	85
Figura 10 -	Comparação entre a solução obtida pela GITT e NDSolve	87
Figura 11 -	Coefficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a e b	88
Figura 12 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e os histogramas de frequência	89
Figura 13 -	Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação . .	90
Figura 14 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e os histogramas de frequência	91
Figura 15 -	Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação . .	92
Figura 16 -	Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação . .	93
Figura 17 -	Esquema de tecido tumoral	93
Figura 18 -	Fluxograma mostrando as etapas do problema direto, da interpolação e do problema inverso	94
Figura 19 -	Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	98
Figura 20 -	Coefficiente de sensibilidade modificado do parâmetro tumoral ω_t	99
Figura 21 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	100
Figura 22 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	101
Figura 23 -	Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	103
Figura 24 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	104
Figura 25 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	105
Figura 26 -	Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	106

Figura 27 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	107
Figura 28 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	109
Figura 29 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	110
Figura 30 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	112
Figura 31 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	113
Figura 32 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	115
Figura 33 - Comparação entre as soluções obtidas pela GITT e dos dados experimentais	116
Figura 34 - Coeficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a e b	117
Figura 35 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	119
Figura 36 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	121
Figura 37 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	123
Figura 38 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação . .	124
Figura 39 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação . .	125
Figura 40 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	126
Figura 41 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	129
Figura 42 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	131
Figura 43 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	133
Figura 44 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação . .	134
Figura 45 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação . .	135
Figura 46 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	137
Figura 47 - Coeficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a , b e c	138
Figura 48 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	140
Figura 49 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	142
Figura 50 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	144
Figura 51 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função quadrática estimada e da termorregulação	145

Figura 52 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função quadrática estimada e da termorregulação	147
Figura 53 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	148
Figura 54 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	150
Figura 55 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s	152
Figura 56 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência	154
Figura 57 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função quadrática estimada e da termorregulação	155
Figura 58 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função quadrática estimada e da termorregulação	157

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores exatos das propriedades termofísicas do tecido e do sangue. . .	59
Tabela 2 - Convergência numérica dos autovalores (μ_i) da solução do problema (26)-(28) via GITT.	60
Tabela 3 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 100$ s e $N_T = 70$	61
Tabela 4 - Média do erro relativo percentual entre os resultados da GITT e da RBF para o intervalo de $\omega \in [0.00075, 0.00175]$	63
Tabela 5 - Média do erro relativo percentual entre os resultados da GITT e da RBF para o intervalo de $\omega \in [0.00020, 0.00280]$	63
Tabela 6 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	67
Tabela 7 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	68
Tabela 8 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	69
Tabela 9 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	71
Tabela 10 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	72
Tabela 11 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	73
Tabela 12 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	74
Tabela 13 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	75
Tabela 14 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	76
Tabela 15 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	77
Tabela 16 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	78
Tabela 17 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	79
Tabela 18 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	80

Tabela 19 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	82
Tabela 20 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	83
Tabela 21 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	84
Tabela 22 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 100$ s e $N_T = 70$	86
Tabela 23 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido saudável. Valores exatos de $a = 0.36 \times 10^{-4}$, $b = 0.96 \times 10^{-4}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$	88
Tabela 24 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido saudável. Valores exatos de $a = 0.36 \times 10^{-4}$, $b = 0.96 \times 10^{-4}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	90
Tabela 25 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido saudável. Valores exatos de $a = 0.36 \times 10^{-4}$, $b = 0.96 \times 10^{-4}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	92
Tabela 26 - Valores exatos das propriedades termofísicas do tecido tumoral. . . .	94
Tabela 27 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	97
Tabela 28 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	97
Tabela 29 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$	100
Tabela 30 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$	101
Tabela 31 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	102
Tabela 32 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	102
Tabela 33 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$	103
Tabela 34 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$	104
Tabela 35 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$	105
Tabela 36 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	106

Tabela 37 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	107
Tabela 38 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.05$ °C. . . .	108
Tabela 39 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C. . . .	108
Tabela 40 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	109
Tabela 41 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	110
Tabela 42 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.05$ °C. . . .	111
Tabela 43 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C. . . .	111
Tabela 44 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C. . . .	112
Tabela 45 - Valores exatos dos coeficientes para o tecido tumoral.	114
Tabela 46 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	114
Tabela 47 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	115
Tabela 48 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.	117
Tabela 49 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.	118
Tabela 50 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	120
Tabela 51 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	120
Tabela 52 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.	121
Tabela 53 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.	122

Tabela 54 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	124
Tabela 55 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	125
Tabela 56 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	126
Tabela 57 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$	127
Tabela 58 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	128
Tabela 59 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	130
Tabela 60 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	130
Tabela 61 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$	131
Tabela 62 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	132
Tabela 63 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$	134
Tabela 64 - Valores exatos dos coeficientes para o tecido tumoral.	135
Tabela 65 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	136
Tabela 66 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	136
Tabela 67 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$	139
Tabela 68 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	141
Tabela 69 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	141

Tabela 70 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.	143
Tabela 71 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.	146
Tabela 72 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	147
Tabela 73 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	148
Tabela 74 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.	149
Tabela 75 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$	151
Tabela 76 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$	151
Tabela 77 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.	153
Tabela 78 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.	156

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	<i>Approximate Bayesian Computation</i> (Computação Bayesiana Aproximada)
AG	Algoritmos Genéticos
CITT	<i>Classical Integral Transform Technique</i> (Técnica da Transformada Integral Clássica)
DE	<i>Differential Evolution</i> (Evolução Diferencial)
DPL	<i>Dual Phase-Lag</i>
GITT	<i>Generalized Integral Transform Technique</i> (Técnica da Transformada Integral Generalizada)
IC	Intervalo de Credibilidade
IRUQ	<i>Inverse Regression-Based Uncertainty Quantification</i> (Quantificação de Incerteza Baseada em Regressão Inversa)
MCMC	<i>Markov Chain Monte Carlo Method</i> (Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov)
MDF	Método de Diferenças Finitas
MEC	Método dos Elementos de Contorno
MEF	Método dos Elementos Finitos
MVF	Método de Volumes Finitos
PSO	<i>Particle Swarm Optimization</i> (Otimização por Enxame de Partículas)
RBF	<i>Radial Basis Function</i> (Função de Base Radial)
RMS	<i>Root Mean Square</i>
SA	<i>Simulated Annealing</i> (Recozimento Simulado)
SIR	<i>Sliced Inverse Regression</i> (Regressão Inversa Fatiada)
SMC	Sequencial de Monte Carlo
TW	<i>Thermal Wave</i>
VOF	<i>Volume of Fluid</i>

LISTA DE SÍMBOLOS GREGOS

β	Fator de aceitação
γ	Parâmetro de ajuste das propriedades térmicas
δ	Função auxiliar de Θ
ϵ	Média do erro relativo percentual
α, η	Parâmetros de forma da Função de Base Radial
λ, μ	Autovalores correspondentes às autofunções Ω e Ψ , respectivamente
ν	Média
$\pi(\cdot)$	Densidade de probabilidade
ρ, ρ_b	Massa específica do tecido e do sangue, respectivamente
σ	Desvio padrão das medidas
$\bar{\omega}$	Parâmetro de entrada da Função de Base Radial
φ	Função de Base Radial
ω	Termo de perfusão sanguínea
Θ	Função de suavização
Φ	Matriz de interpolação
Ψ	Autofunções
$\tilde{\Psi}$	Autofunções normalizadas
$\bar{\Psi}$	Autovetores
Ω	Autofunções auxiliares
$\tilde{\Omega}$	Autofunções auxiliares normalizadas
ξ	Dano térmico

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	20
1	REVISÃO DE LITERATURA	27
1.1	Modelos de biotransferência de calor	27
1.2	Transferência de calor em tecidos biológicos	30
1.3	Técnica da Transformada Integral Generalizada	33
1.4	Metamodelos	35
1.5	Problemas inversos em tecidos biológicos	37
2	FORMULAÇÃO E SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO DE CONDUÇÃO DE CALOR EM UM TECIDO BIOLÓGICO . . .	40
2.1	Formulação matemática	40
2.2	Técnica da Transformada Integral Generalizada	41
3	FORMULAÇÃO E SOLUÇÃO DO PROBLEMA INVERSO DE ESTIMATIVA DO TERMO DE PERFUSÃO	45
3.1	Inferência Bayesiana	46
3.2	Máxima Verossimilhança	47
3.3	Evolução Diferencial	48
3.4	Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov	52
3.4.1	<u>Algoritmo de Metropolis-Hastings</u>	52
4	FUNÇÕES DE BASE RADIAL	54
4.1	Função de Base Radial utilizada como metamodelo para a solução da GITT	55
4.2	Função de Base Radial utilizada como metamodelo para a função de verossimilhança	56
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	58
5.1	Problema direto para o caso linear	58
5.1.1	<u>Solução via GITT</u>	60
5.1.2	<u>Solução do problema direto aproximada por metamodelo</u>	62
5.2	Problema inverso para o caso linear	64
5.3	Problema direto para o caso não-linear	85
5.4	Problema inverso para o caso não-linear	87
5.5	Problema direto - Termo de perfusão é uma função constante . .	93
5.6	Problema inverso - Termo de perfusão é uma função constante .	98
5.7	Problema direto - Termo de perfusão é uma função linear	113
5.8	Problema inverso - Termo de perfusão é uma função linear	116
5.9	Problema direto - Termo de perfusão é uma função quadrática .	135
5.10	Problema inverso - Termo de perfusão é uma função quadrática .	137

CONCLUSÕES	158
REFERÊNCIAS	160

INTRODUÇÃO

Motivação e contribuições da pesquisa

A termografia ou imagem térmica infravermelha é uma técnica normalmente usada na medição não invasiva da temperatura com base na radiação térmica emitida por uma superfície e capturada por meio de uma câmera infravermelha. A termografia na medicina pode ser utilizada de duas formas, no primeiro modo é a estática e mede a temperatura da pele ou tecido investigado sob uma condição de estado estacionário e no segundo, é a dinâmica que induz um estresse térmico ao aquecer ou resfriar o tecido observado e, em seguida, mede a resposta térmica durante a fase de recuperação (AMMER e RING, 2006; SANTA CRUZ et al., 2009; STRĄKOWSKA et al., 2016). A termografia dinâmica é uma técnica diagnóstica que pode ser usada para identificar o câncer de pele e também para avaliar os diversos parâmetros presentes no tumor, como: tamanho, posição, taxa de perfusão sanguínea e geração de calor metabólico. O termo de perfusão se refere ao mecanismo de bombeamento do sangue (fluxo sanguíneo).

O cálculo preciso das distribuições de temperatura em tecidos biológicos tem sido um importante objeto de estudo em ciências térmicas, com aplicações em criopreservação, criocirurgia e tratamento de câncer (DILLER et al., 2000). Um dos maiores desafios da termoterapia é fornecer a energia térmica adequada ao tecido doente sem afetar o tecido saudável. Como exemplo, pode-se citar a ablação por micro-ondas, que é um tipo de tratamento para o câncer, que envolve o aquecimento de células tumorais. Essa técnica usa efeitos de ondas eletromagnéticas para matar células cancerígenas (KABIRI e TALAEI, 2019). Assim, a predição acurada das distribuições de temperatura, das regiões danificadas e da taxa de transferência de calor em tecidos vivos durante os processos de tratamento térmico é essencial tanto para o planejamento do tratamento quanto para o projeto de novos sistemas de aquecimento clínico.

O surgimento de tumor causa uma variação na resposta térmica na superfície da pele saudável devido à mudança no volume do tumor, na perfusão sanguínea e na geração de calor metabólico proporcionada pelo seu crescimento. O termo de perfusão sanguínea, chega a ser 50 vezes maior em regiões tumorais do que os valores esperados em células saudáveis (ROJCZYK et al., 2015). Essa alteração na resposta térmica pode ser medida usando o sistema de imagem térmica atual em um ambiente clínico. Contudo, as causas associadas a essa variação permanecem indeterminadas, tais como: o tamanho do tumor, o termo de perfusão sanguínea e a geração de calor metabólico. No entanto, essas peculiaridades revelam mais informações sobre as características do tumor, por isso, é essencial a sua estimativa. A estimativa dessas propriedades auxilia diretamente na diferenciação entre células saudáveis e não-saudáveis e pode ser realizada por meio de análise não invasiva,

através da realização de medições superficiais de temperatura e de metodologias de solução de problemas inversos. O alto custo computacional destes modelos, especialmente em formulações bidimensionais ou tridimensionais, pode inviabilizar o uso de alguns métodos baseados em inferência Bayesiana, como o Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov (MCMC - *Markov Chain Monte Carlo Method*).

Diversos trabalhos na literatura tratam da distribuição da temperatura nas diferentes estruturas dos tecidos, mas se restringem a situações com propriedades termofísicas uniformes por toda sua extensão ou se limitam a trabalhar com uma quantidade reduzida de camadas (MARUYAMA et al., 2008; KUNDU e DEWANJEE, 2015; LI et al., 2018). Cotta et al. (2010) avançaram nesse estudo considerando uma formulação em domínio único em um meio heterogêneo com propriedades termofísicas variáveis espacialmente ao longo das camadas do tecido. A Técnica da Transformada Integral Generalizada (GITT - *Generalized Integral Transform Technique*) é usada para produzir uma solução analítico-numérica do modelo de biotransferência de calor de Pennes (1948) e o processo foi construído com uma expansão em série sobre autofunções mais simples, obtidas a partir de um problema de autovalor com coeficientes constantes, sendo esse um problema elementar, com solução analítica de forma fechada, deduzido da versão linear homogênea do problema original (COTTA, 1993; COTTA e MIKHAILOV, 1997).

Ainda sobre o conceito de formulação em domínio único, Knupp et al. (2012), empregaram a GITT em problemas conjugados de transferência de calor por condução-convecção em ambientes heterogêneos, propondo uma formulação em domínio único para modelar regiões de fluxo de fluido e parede de canal. Os autores apresentaram duas alternativas para lidar com o problema de autovalor original. A primeira metodologia envolve um problema de autovalor auxiliar com coeficientes constantes, sem transferir para a base da expansão da autofunção a informação sobre a variação espacial dos coeficientes originais do problema. A segunda metodologia baseia-se em um problema de autovalor auxiliar com todas as informações sobre os coeficientes com variação espacial, demonstrando que o uso de um problema de autovalor com coeficientes espacialmente variáveis para construir a base da expansão de autofunção pode melhorar notavelmente as taxas de convergência da solução.

Com o aumento da complexidade dos modelos matemáticos empregados, cresce o custo computacional envolvido na sua solução, o que é ainda mais relevante em problemas intensivos como otimização e problemas inversos. Os metamodelos – também conhecidos como modelos substitutos – são desenvolvidos e utilizados no lugar dos modelos matemáticos complexos sendo adotados em diversos ramos da ciência, principalmente em engenharia, para a redução do tempo de solução. Os metamodelos comumente usados são: Polinomiais, Superfície de Resposta, Função de Base Radial, Kriging e Redes Neurais Artificiais. Um estudo comparativo sobre técnicas de metamodelagem foi desenvolvido por Jin et al. (2001) com base em distintos critérios de desempenho em uma variedade

de problemas de teste. Orlande et al. (2008) utilizaram a Função de Base Radial (RBF - *Radial Basis Function*) para interpolar a função de verossimilhança aplicada em problemas inversos de transferência de calor e massa e obteve uma redução significativa no custo computacional, sem perda de precisão nos resultados. Cheng e Lu (2020) desenvolveram uma abordagem adaptativa baseada na aprendizagem conjunta de modelos substitutos, como: Kriging, expansão em caos polinomial e regressão por vetores de suporte. O desempenho do método proposto foi validado e os resultados mostraram que este procedimento é eficiente na estimativa da probabilidade de falha em sistema complexo.

A presente tese apresenta uma análise do problema de biotransferência de calor em um tecido com múltiplas camadas, como abordado em Cotta et al. (2010), empregando uma formulação em domínio único. Nessa abordagem, o domínio é tratado como um meio heterogêneo de modo que o fluxo de calor e a continuidade de temperatura sejam satisfeitos nas interfaces e uma única equação seja empregada para todo o domínio, permitindo assim, que sua aplicação seja facilmente realizada em casos com um maior número de camadas ou propriedades variáveis dentro de cada camada.

Destaca-se, neste trabalho, que o problema de autovalor auxiliar é formulado aplicando-se diretamente a separação de variáveis à versão homogênea do problema original, de maneira que toda a informação referente à transição entre as camadas seja representada pelos coeficientes com variação espacial do problema de autovalor que, neste caso, é resolvido com a GITT. Ao longo do texto é discutida e analisada a implementação e as contribuições das técnicas computacionais empregadas para a solução do problema em análise.

Na solução do problema inverso de estimação de parâmetro é utilizado o Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings para estimar o termo de perfusão sanguínea. Essa técnica baseia-se em informações correspondentes das amostras de dados, do conhecimento prévio sobre os parâmetros e do cálculo de uma distribuição *a posteriori* dos parâmetros, na qual a inferência estatística é realizada, ao contrário das abordagens determinísticas que fornecem uma estimativa pontual como solução. O problema é tratado usando dados de medição de temperatura na superfície da pele, gerados numericamente, no qual já estão incluídos ruídos nesses dados com o propósito de simular dados de medição reais.

A solução do problema direto em várias camadas possui um alto custo computacional e, desta forma, para viabilizar a aplicação do Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov, um metamodelo baseado em Funções de Base Radial é empregado.

Além da aplicação de um metamodelo, ressalta-se que é realizada uma análise sistemática de diferentes casos para o problema de biotransferência de calor, considerando modelos linear e não-linear e situações em que o tecido é saudável e casos onde o tecido é tumoral. Este trabalho traz como uma de suas contribuições o uso do termo de perfusão sanguínea sendo representado por uma função quadrática como um meio alternativo ao

uso do modelo exponencial de termorregulação. Nesses casos é realizado um processo gradativo de aproximação a esse modelo até alcançar o nível quadrático. Inicialmente é abordada a solução do problema de biotransferência de calor linear, onde o termo de perfusão sanguínea é estimado. Em seguida, é exposta a solução do problema de biotransferência de calor não-linear em que o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura, onde os coeficientes dessa função são estimados. Ressalta-se que o tecido é saudável para os dois primeiros casos e que o valor desse termo é único para todas as camadas. Também é exposta a solução do problema de biotransferência de calor linear para um tecido tumoral composto por dois tipos de tumor, denominados de Clark II e Clark IV, e mostra-se a estimativa de seus respectivos termos de perfusão. Adiante é exibida a solução do problema de biotransferência de calor não-linear no qual o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura juntamente com a estimativa de seus coeficientes. Por último, é exposta a solução do problema de biotransferência de calor não-linear onde o termo de perfusão é uma função quadrática dependente da temperatura juntamente com a estimativa dos seus respectivos coeficientes. Nesses três últimos casos, o tecido é tumoral e o termo de perfusão possui um valor específico em cada camada. Os procedimentos são analisados e comparados a fim de verificar a qualidade na estimativa do termo de perfusão e a redução do tempo computacional.

Objetivos

Um dos objetivos deste trabalho é a análise sistemática de diversos casos para o problema direto em tecidos biológicos aplicando a Técnica da Transformada Integral Generalizada com formulação em domínio único. São considerados modelos linear e não-linear e casos em que o tecido é saudável ou tumoral. Uma das originalidades desta tese é o uso do problema de autovalor auxiliar sendo formulado por meio da separação de variáveis à versão homogênea do problema original, de modo que toda a informação referente à transição entre as camadas seja representada pelos coeficientes com variação espacial do problema de autovalor. Evidencia-se o emprego do termo de perfusão através de uma função quadrática como um meio alternativo ao uso do modelo exponencial de termorregulação local. Outra contribuição é a utilização do metamodelo de Funções de Base Radial na interpolação da solução do problema de biotransferência de calor e na função de verossimilhança, reduzindo o custo computacional sem perda significativa na acurácia dos resultados e, assim, viabilizando o emprego do Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov na solução do problema inverso de estimação dos parâmetros do termo de perfusão sanguínea.

Os objetivos específicos são:

- Solucionar o problema de biotransferência de calor linear para um tecido saudável em um meio heterogêneo composto por quatro camadas de tecido biológico. Para isso é empregado a Técnica da Transformada Integral Generalizada com formulação em domínio único usando a proposição de problema de autovalor com coeficientes variáveis;
- Implementar um modelo substituto baseado em Funções de Base Radial (RBFs);
- Interpolar a solução da GITT usando a RBF multiquadrática para obter o campo de temperatura;
- Interpolar a função de verossimilhança usando a RBF multiquadrática;
- Estimar o termo de perfusão sanguínea pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings utilizando a interpolação da solução da GITT;
- Estimar o termo de perfusão mediante a hibridização dos métodos de Evolução Diferencial e Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings utilizando a interpolação da solução da GITT;
- Estimar o termo de perfusão pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings empregando a interpolação da função de verossimilhança;
- Resolver o problema de biotransferência de calor não-linear para um tecido saudável onde o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura como $\omega(x, T) = aT + b$;
- Estimar os coeficientes do termo de perfusão a e b , item anterior, pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings usando a interpolação da função de verossimilhança;
- Solucionar o problema de biotransferência de calor linear para um tecido tumoral composto por dois tipos de tumor denominados de Clark II e Clark IV onde o termo de perfusão é uma função constante;
- Estimar os termos de perfusão relativo aos tumores Clark II e Clark IV pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings utilizando a interpolação da função de verossimilhança;
- Resolver o problema de biotransferência de calor não-linear para um tecido tumoral onde o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura como $\omega(x, T) = aT + b$;

- Estimar os coeficientes do termo de perfusão a e b , item anterior, pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings usando a interpolação da função de verossimilhança;
- Resolver o problema de biotransferência de calor não-linear para um tecido tumoral onde o termo de perfusão é uma função quadrática dependente da temperatura como $\omega(x, T) = aT^2 + bT + c$;
- Estimar os coeficientes do termo de perfusão a , b e c , item anterior, pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings usando a interpolação da função de verossimilhança.

Organização do trabalho

No Capítulo introdutório são expostos o contexto e a relevância dos principais assuntos aqui estudados, os objetivos desta pesquisa e a organização estrutural do trabalho.

O Capítulo 1 apresenta a revisão bibliográfica sobre os temas abordados nesta tese, como: os diversos modelos de biotransferência de calor em tecidos biológicos, os métodos de solução do problema direto em biotransferência de calor em meios homogêneos e heterogêneos, estudos relacionados ao uso da Técnica da Transformada Integral Generalizada e de metamodelos, e por fim técnicas de solução do problema inverso de estimação de parâmetros em tecidos vivos.

O Capítulo 2 mostra a formulação matemática e a solução do problema de condução de calor unidimensional em regime transiente. É exposta a Técnica da Transformada Integral Generalizada utilizada na solução desse problema com coeficientes variáveis.

No Capítulo 3 é mostrado a formulação e solução do problema inverso de estimação de parâmetro. Apresentam-se o conceito de inferência Bayesiana, a definição de Máxima Verossimilhança, explica o método heurístico de Evolução Diferencial e por fim, expõe a ideia do Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov juntamente com a descrição do algoritmo de Metropolis-Hastings.

O Capítulo 4 expõe o método de interpolação embasado em Funções de Base Radial. Mostra-se também, a estrutura da RBF multiquadrática usada na interpolação da solução da GITT e na interpolação da função de verossimilhança.

No Capítulo 5 são apresentados os resultados numéricos obtidos para os problemas direto e inverso a partir das formulações mostradas nos Capítulos 2, 3 e 4. Primeiramente, é abordada a solução do problema de biotransferência de calor linear, a estimativa do termo de perfusão via interpolação da solução da GITT, a estimativa do termo de perfusão mediante a hibridização dos Métodos de Evolução Diferencial e Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings utilizando a interpolação da solução da GITT e a

estimativa do termo de perfusão empregando a interpolação da função de verossimilhança. Em seguida, é mostrado o problema de biotransferência de calor não-linear onde o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura juntamente com a estimativa dos coeficientes a e b dessa função. Ressalta-se que o tecido é saudável nesses casos e que o valor desse termo é único para todas as camadas.

Posteriormente, é apresentado o procedimento de solução do problema de biotransferência de calor linear para um tecido tumoral. Esse tecido é composto por dois tipos de tumor, um em sua fase inicial, denominado de Clark II e outro em seu estágio mais avançado, designado de Clark IV. Subsequentemente, é apresentada a estimativa de seus respectivos termos de perfusão. Adiante, é mostrada a solução do problema de biotransferência de calor não-linear onde o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura juntamente com a estimativa de seus coeficientes a e b . Por último, é exposta a solução do problema de biotransferência de calor não-linear onde o termo de perfusão é uma função quadrática dependente da temperatura juntamente com a estimativa dos coeficientes a , b e c dessa função. Destaca-se que o tecido é tumoral nesses últimos casos e que o termo de perfusão possui um valor específico em camada.

Por fim, são apresentadas as conclusões obtidas no decorrer deste trabalho e as propostas para trabalhos futuros.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Modelos de biotransferência de calor

A análise da transferência de calor e do fluxo de fluidos em tecidos biológicos é difícil devido à complexidade de sua composição e estrutura. Esse fenômeno envolve condução térmica no tecido, convecção entre sangue e tecido, perfusão através de tubos capilares dentro do tecido, geração de calor metabólico, evaporação e dissipação de calor pelo cabelo (ARKIN et al., 1994). Diversos pesquisadores propuseram modelos matemáticos para descrever adequadamente a transferência de calor e o fluxo de fluidos em processos envolvendo tecidos vivos. A fim de modelar esse processo complexo, várias equações de biotransferência de calor foram formuladas. Destaca-se, a seguir, alguns dos modelos de biotransferência de calor.

- Modelo de Pennes

A equação de biotransferência de calor de Pennes (1948) tem sido um modelo padrão na predição de distribuições de temperatura em tecidos biológicos nas últimas décadas. A equação foi estabelecida através da realização de uma sequência de experimentos medindo as temperaturas do tecido e do sangue arterial no antebraço humano em repouso. A equação inclui um termo que descreve a troca de calor entre o fluxo sanguíneo e os tecidos sólidos e é definida como:

$$\rho c_p \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial x} \right] + \omega \rho_b c_b [T_a - T(\mathbf{x}, t)] + q_m + q_r, \quad (1)$$

onde T é a temperatura local do tecido, $\mathbf{x} = (x, y, z)$ são as coordenadas espaciais, t é o tempo, ρ é a massa específica do tecido, c_p é o calor específico do tecido, k é a condutividade térmica do tecido, ω é o termo relacionado à taxa de perfusão sanguínea, ρ_b é a massa específica do sangue, c_b é o calor específico do sangue, T_a é a temperatura do sangue arterial, q_m é a geração de calor metabólico e q_r é a taxa de calor propiciada por uma fonte térmica externa.

Arkin et al. (1994) compararam modelos de biotransferência de calor e concluíram que o modelo físico-matemático postulado por Pennes ainda é o mais prático para predição de perfis de temperatura transientes. Nesse modelo são incorporados termos representativos dos efeitos do metabolismo, da perfusão sanguínea e de fontes externas de calor (JIANG et al., 2002). Além disso, em virtude de sua simplicidade, ele tem sido adotado em diversas pesquisas biológicas, como na hipertermia terapêutica para identi-

ficação e tratamento do câncer (SELMÍ et al., 2019). Entretanto, essa equação possui algumas limitações. Ela não considera o efeito da direcionalidade do fluxo sanguíneo e não incorpora informações sobre a geometria vascular.

- Modelo de Wulff

Diversos pesquisadores modificaram a equação de biotransferência de calor de Pennes devido a sua simplicidade e limitações. Wulff (1974) assumiu que a transferência de calor entre o tecido e o fluxo sanguíneo deveria ser modelada para ser proporcional à diferença de temperatura entre esses dois meios e não entre as duas temperaturas da corrente sanguínea (ou seja, a temperatura do sangue que entra e sai do tecido). Outra mudança na equação é o fluxo sanguíneo sendo modelado por um termo direcional ao invés de ser modelado por um termo de perfusão constante. Uma das deficiências desse modelo é que ele é válido apenas quando o tecido e o sangue estão em equilíbrio térmico, e também na avaliação do fluxo de massa sanguínea local ($\rho_b \mathbf{v}$) que é complexa (ETEHADTAVAKOL e NG, 2020). A equação é descrita como:

$$\rho c_p \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial x} \right] - \rho_b c_b \mathbf{v} \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial x} + q_m, \quad (2)$$

onde \mathbf{v} é a velocidade média local do sangue em um tecido em uma determinada direção.

- Modelo de Chen e Holmes

Chen e Holmes (1980) apresentaram um modelo de biotransferência de calor onde assume-se que a transferência metabólica de calor entre microvasos sanguíneos e o tecido ocorre em três modos: em primeiro lugar, o modo de perfusão estabelece um equilíbrio entre a temperatura do sangue e do tecido. Em segundo lugar, o modo convectivo predomina quando o equilíbrio já foi estabelecido entre a temperatura do sangue e do tecido. Nesta fase, o fluxo sanguíneo transfere o calor contra um gradiente de temperatura do tecido. E por último, a condução térmica ocorre devido a pequenas flutuações de temperatura que ocorrem ao longo do gradiente de temperatura do tecido (ARKIN et al., 1994). Esse modelo possui uma base física mais consistente que o modelo de Pennes. No entanto, não considera os efeitos da troca de calor em contracorrente e são necessárias informações detalhadas sobre a geometria vascular local. Considerando todos esses modos, a transferência metabólica de calor entre o sangue e o tecido pode ser representada como:

$$\rho c_p \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k_{ef} \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial x} \right] + \omega \rho_b c_b [T_a - T(\mathbf{x}, t)] - \rho_b c_b \mathbf{u} \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial x} + q_m + q_r, \quad (3)$$

onde $k_{ef} = k + k_p$ é a condutividade térmica efetiva, k_p é o tensor de condutividade de perfusão e \mathbf{u} é o vetor de direcionalidade do fluxo sanguíneo (ou a taxa de fluxo volumétrico por unidade de área).

- Modelo de Abraham e Sparrow

O modelo de Abraham e Sparrow (2007) é uma adequação do modelo de bio-transferência de calor de Pennes. Ele leva em consideração a mudança de fase da água (líquida-gasosa) presente nos tecidos, por isso o modelo é formulado em sua forma entálpica definida como (LOIOLA, 2018):

$$\rho c_p \frac{\partial T_h(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial x} \right] + \omega \rho_b c_b [T_a - T(\mathbf{x}, t)] + q_m + q_r, \quad (4)$$

onde o termo do lado esquerdo na Eq. (4) representa a mudança de energia do tecido tanto da mudança de temperatura quanto da mudança de fase. O termo de perfusão é dependente do dano térmico (ξ) devido ao aquecimento do tecido baseado nos estudos de Henriques (1947), como:

$$\omega = \begin{cases} (1 + 25\xi - 260\xi^2)\omega_0, & 0 < \xi \leq 0.1 \\ (1 - \xi)\omega_0, & 0.1 < \xi \leq 1 \end{cases} \quad (5)$$

em que o termo ω_0 é a taxa de perfusão sanguínea para um tecido não danificado (tecido saudável).

- Modelo de Iljaž et al.

O modelo de Iljaž et al. (2019) é uma adaptação do modelo de biotransferência de calor de Pennes. É um modelo numérico tridimensional não-linear de múltiplas camadas de tecido heterogêneo. A contribuição dessa equação é a inclusão da resposta de termorregulação local sendo representada pela taxa de perfusão sanguínea e pela geração de calor metabólico, ambas dependentes da temperatura (FIALA et al., 2012). É um dos modelos que melhor descreve a transferência de calor em tecido biológico, sendo descrita como:

$$\rho c_p \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial x} \right] + \omega(T) \rho_b c_b [T_a - T(\mathbf{x}, t)] + q_m(T), \quad (6)$$

$$\omega(T) = \omega_{basal} Q_{10}^{\omega} \left[\frac{T(x, t) - T_0}{10} \right], \quad q_m(T) = q_{basal} Q_{10}^q \left[\frac{T(x, t) - T_0}{10} \right], \quad (7, 8)$$

em que ω_{basal} representa a taxa de perfusão sanguínea basal, q_{basal} representa a geração de calor metabólico basal, Q_{10}^{ω} e Q_{10}^q são os coeficientes da taxa de perfusão sanguínea e da geração de calor metabólico, respectivamente, e T_0 a temperatura de equilíbrio do corpo.

Existem outros modelos de biotransferência de calor como: o modelo unidimensional em regime permanente (estado estacionário) de Keller e Seiler (1971), no qual é fundamentado na troca de calor em contracorrente entre os vasos sanguíneos, além de incluir o efeito da condução de calor do tecido e da perfusão nos capilares. Weinbaum, Jiji e Lemons (1984) desenvolveram um modelo de biotransferência de calor mais complexo envolvendo um mecanismo de troca de calor em contracorrente entre artéria e veia e não na troca de calor no nível capilar. Em virtude da complexidade e dificuldade de aplicação desse modelo, Weinbaum e Jiji (1985) propuseram um modelo simplificado de biotransferência de calor com a suposição que as pequenas artérias e veias estão situadas em paralelo e a direção do fluxo é contracorrente, o que resulta em um contrabalanceamento dos efeitos de aquecimento e resfriamento. Esse modelo físico-matemático considera a condutividade térmica efetiva que engloba o efeito do fluxo sanguíneo, bem como da arquitetura vascular. Contudo, ele exige dados anatômicos detalhados e as temperaturas locais ao longo da artéria e veia em contrafluxo não podem ser calculadas.

1.2 Transferência de calor em tecidos biológicos

Um modelo tradicional de transferência de calor em tecido biológico foi proposto por Pennes (1948), que descreve a troca de calor entre o tecido e o fluxo sanguíneo. A equação foi estabelecida através da realização de uma sequência de experimentos que medem as temperaturas do tecido e do sangue arterial no antebraço humano em repouso. Esse modelo é amplamente utilizado pela sua simplicidade matemática e sua capacidade de prever, razoavelmente bem, o campo de temperatura em diversas aplicações (JIANG et al., 2002; COTTA et al., 2010; ÇETİNGÜL e HERMAN, 2011; BHOWMIK e REPAKA, 2016; ILJAŽ et al., 2020).

Mitchell et al. (1970) desenvolveram uma abordagem analítica para a previsão de temperatura das pernas humanas durante o processo de anestesia por refrigeração. Este modelo incorpora os efeitos da anatomia, do fluxo sanguíneo e do metabolismo. Os resultados analíticos são comparados com os resultados experimentais obtidos durante

amputações de pernas e em testes em indivíduos saudáveis. Concluíram-se que temperaturas internas da perna são influenciadas pelo fluxo sanguíneo e pelo diâmetro da perna enquanto o metabolismo, o tamanho dos ossos e o comprimento da perna possuem efeitos insignificantes. Os resultados demonstram a confiabilidade do modelo na predição da resposta térmica durante o resfriamento.

Torvi e Dale (1994) apresentaram um estudo baseado em um modelo de biotransferência de calor transiente e unidimensional numa região com multicamadas com propriedades termofísicas variáveis ao longo do tecido. O modelo foi resolvido numericamente pelo Método dos Elementos Finitos (MEF) com o propósito de analisar as variações das propriedades termofísicas da temperatura da pele e na predição de queimaduras de segundo e terceiro grau em condições similares ao de um incêndio instantâneo. A queimadura de primeiro grau atinge a camada da epiderme, a de segundo grau afeta a camada da derme e a de terceiro grau alcança as camadas mais profundas como o tecido subcutâneo e interno. Verificou-se que as variações nos valores do calor específico e da condutividade térmica tiveram efeitos mínimos nas previsões de queimadura de segundo grau, mas efeitos relevantes nas previsões de queimadura de terceiro grau.

Jiang et al. (2002) apresentaram um estudo embasado no modelo de biotransferência de calor com múltiplas camadas teciduais em um meio heterogêneo. O modelo foi resolvido pelo Método de Diferenças Finitas (MDF) a fim de caracterizar o processo de queima da pele resultante da aplicação de uma fonte de calor de alta temperatura à superfície da pele. Para isso, foi utilizado uma função de dano térmico que denota a extensão da lesão por queimadura (HENRIQUES, 1947). Foram realizadas análises sobre o comportamento das propriedades termofísicas, das dimensões geométricas e da função de dano em relação a tal processo. Os resultados mostram que as camadas da epiderme e da derme afetam significamente as distribuições de temperatura e que a distribuição inicial de temperatura e o termo de perfusão sanguínea tiveram pouco efeito.

Shih et al. (2007) realizaram uma investigação sobre o comportamento da temperatura em um tecido biológico onde a condição de contorno na superfície da pele é descrita por um fluxo de calor senoidal. A transformada de Laplace foi usada tanto na equação principal quanto na condição de contorno para produzir uma solução analítica do problema. Os resultados apontam que a oscilação da temperatura no período cíclico inicial é instável devido ao aquecimento senoidal na superfície da pele. Liu e Xu (1999) relataram que a medição não invasiva da taxa de perfusão sanguínea é baseada na mudança de fase entre o fluxo de calor e a resposta da temperatura na pele. O termo de perfusão não pode ser estimado no período inicial por causa do seu caráter intrínseco e instável, mas pode ser estimado a partir do ciclo inicial em razão da sua estabilidade.

Çetingül e Herman (2011) desenvolveram uma metodologia de medição não invasiva de temperatura com base na radiação térmica emitida na superfície da pele e capturada por meio de uma câmera infravermelha. Essa metodologia permite medir com

precisão as diferenças de temperaturas na superfície da pele para auxiliar na detecção e no diagnóstico de lesões cutâneas. O processo envolve a triagem com base na solução estacionária, na solução de resfriamento e na solução de aquecimento, sendo que o rastreamento em busca de células tumorais é realizado no final ou durante a recuperação térmica. O objetivo dessa triagem é de possibilitar um diagnóstico simples, quantitativo, objetivo e não invasivo para a avaliação de lesões pigmentadas benignas e/ou malignas (ÇETİNGÜL e HERMAN, 2010). O modelo tridimensional de biotransferência de calor de Pennes foi usado e solucionado por meio do software COMSOL Multiphysics. Os dados experimentais são obtidos através de um paciente e são comparados com os resultados obtidos através da simulação numérica do modelo computacional. Os resultados demonstraram que a lesão maligna de pele possui uma temperatura mais elevada do que a pele saudável circundante devido ao aumento da atividade metabólica e que a resposta térmica da lesão benigna foi similar a resposta térmica do tecido saudável.

Askarizadeh e Ahmadikia (2015) apresentaram uma análise de três equações de biotransferência de calor com propriedades termofísicas constantes. Para a análise dos modelos bidimensionais de Pennes, *Thermal Wave* (TW) e *Dual Phase-Lag* (DPL) foi utilizado um único modelo generalizado, capaz de descrever as três equações, e empregado o método da Transformada de Laplace para obtenção da distribuição da temperatura. Nesse trabalho os autores consideram os efeitos da perfusão sanguínea e da geração metabólica de calor no comportamento térmico do tecido. O tecido cutâneo, em sua forma cilíndrica, é exposto a um fluxo de calor na superfície superior onde os danos térmicos de primeiro e segundo grau e os tempos de queima do tecido da pele 2-D são obtidos pela equação de Arrhenius e comparados com o caso 1-D de Askarizadeh e Ahmadikia (2014). A confiabilidade dos resultados foi evidenciada por meio de comparações entre os modelos sob certas condições, salientando que o tempo de relaxamento do gradiente de temperatura aumentaria a capacidade de difusão de calor e do dano térmico e diminuiria os tempos de queima do tecido.

Li et al. (2018) investigaram as respostas termoelásticas transientes em um tecido biológico com duas camadas baseadas no modelo de Pennes. Assume-se que o tecido seja uniforme com propriedades térmicas homogêneas, isotrópicas, lineares e dependentes da temperatura. As equações governantes foram resolvidas analiticamente pela transformação de Kirchhoff e Laplace e validada pelo Método dos Elementos Finitos. A camada da epiderme é submetida a um aquecimento térmico repentino a uma temperatura constante e a quantificação do dano é obtida pela equação de Arrhenius. Os resultados demonstraram que a temperatura, o deslocamento, a tensão e o dano térmico são sensíveis ao coeficiente de condutividade na região da epiderme, e possuem uma baixa sensibilidade na região da derme.

1.3 Técnica da Transformada Integral Generalizada

Diversos métodos analíticos ou numéricos são empregados na resolução de equações diferenciais parciais. Em particular, o método analítico de separação de variáveis consiste na resolução da equação de difusão e é uma técnica importante, embora a sua abrangência seja limitada, visto que o modelo matemático se submete a uma série de restrições para o seu desenvolvimento. A Técnica da Transformada Integral Clássica (CITT - *Classical Integral Transform Technique*) foi analisada e usada por Mikhailov e Özişik (1984) para obter soluções analíticas formais em sete distintas classes de problemas lineares de calor e massa. A CITT representou um progresso expressivo para soluções analíticas de difusão, no entanto a técnica era inapta em situações em que o problema não permite transformação exata, como problemas não-lineares.

A Técnica da Transformada Integral Generalizada surgiu como uma implementação híbrida analítico-numérica propiciando maior versatilidade no tratamento de problemas, como por exemplo, a análise de problemas com coeficientes variáveis, problemas de contorno variáveis e problemas não-lineares (COTTA, 1990; COTTA, 1993; MIKHAILOV e COTTA, 1994; COTTA et al., 2016). A concepção dessa técnica consiste em representar o potencial original por meio de uma expansão, contendo como base, autofunções obtidas por meio da solução analítica referente ao problema de autovalor escolhido apropriadamente. A transformação integral é executada na equação principal gerando um sistema diferencial ordinário acoplado, resolvido numericamente, e truncado em uma ordem que assegure a precisão requerida que combinado com a fórmula inversa, propicia a solução do problema original.

Presgrave et al. (2009) utilizaram a equação de Pennes e técnicas de transformadas integrais para estudar o perfil de temperatura transiente através da parede do útero quando submetido a um processo de ablação endometrial executado por um balão térmico para o tratamento da menorragia¹. Este tratamento remove o endométrio inserindo um balão de látex preenchido com uma solução em alta temperatura dentro da cavidade uterina, sendo necessárias previsões acuradas do campo de temperatura para a avaliação da eficácia do tratamento (FRIBERG et al., 1996; BALDWIN et al., 2001; OEHLER e REES, 2003). Para as simulações foram realizados dois esquemas de soluções analíticas, uma com a solução direta e a outra usando a abordagem de filtragem. A partir da análise de convergência, verificou-se que a abordagem empregando filtros apresentou resultados mais precisos e com poucos termos na expansão. Nesse trabalho, os autores também avaliaram o dano térmico por meio da equação de Arrhenius e as simulações numéricas revelaram que o coeficiente de perfusão sanguínea desempenha um papel essencial na

¹ A menorragia é definida como um aumento do fluxo menstrual e algumas causas são: desequilíbrio hormonal, doença inflamatória pélvica e tumores no revestimento do útero.

avaliação dessa quantificação.

Cotta et al. (2010) apresentaram um estudo considerando uma formulação em domínio único em um meio heterogêneo com parâmetros variáveis espacialmente, sendo as propriedades termofísicas constantes em cada camada do tecido. O modelo de biotransferência de calor linear é resolvida pela Técnica da Transformada Integral Generalizada para produzir uma solução analítico-numérica e o problema de autovalor é tratado com coeficientes constantes. Os resultados revelam que a abordagem proposta é capaz de fornecer estimativas precisas das distribuições de temperatura mesmo diante de variações abruptas das propriedades termofísicas.

Chen et al. (2011) desenvolveram um estudo envolvendo uma equação bidimensional de advecção-dispersão em coordenadas cilíndricas em domínio finito. A solução analítica dessa equação é resolvida empregando a transformada de Hankel em combinação com a Técnica da Transformada Integral Generalizada. A princípio foi realizada uma investigação para se determinar a quantidade necessária de termos na expansão da solução para se obter resultados acurados. Os resultados são obtidos para dois tipos de condições de contorno de entrada, a do primeiro e do terceiro tipo. A solução analítica foi comparada com a solução numérica obtida pelo Método de Diferenças Finitas por transformada de Laplace e observou-se uma boa concordância entre os métodos. As soluções analíticas desenvolvidas para o domínio finito são comparadas com as soluções para o domínio semi-infinito para esclarecer como a condição de contorno de saída influencia o transporte de soluto em um sistema de meio poroso com geometria radial.

Knupp et al. (2015) realizaram um estudo sobre transferência de calor conjugada em microcanal laminar com geometria retangular. O problema foi resolvido pela Técnica da Transformação Integral Generalizada aplicando a formulação em domínio único para delinear os fenômenos de transferência de calor nos locais do fluxo de fluido e na parede do canal. O problema de autovalor original é solucionado usando a própria GITT com a proposição de um problema de autovalor auxiliar simplificado, expandindo as autofunções desconhecidas em termos de uma base adequadamente escolhida. Uma comparação entre a metodologia proposta pelos autores com as soluções obtidas pelo COMSOL Multiphysics, baseado no Método dos Elementos Finitos, foi realizada e observou-se uma boa concordância entre as soluções. São expostos casos testes com a finalidade de analisar o comportamento térmico para distintas espessuras da parede do canal.

Pinheiro et al. (2020) apresentaram uma metodologia para melhorar a precisão de soluções numéricas empregando a Técnica da Transformada Integral Generalizada. A equação de Burgers é utilizada para analisar a convergência da solução via transformadas integrais quando submetida a filtros que são soluções numéricas aproximadas do problema original. O método utiliza um procedimento de filtragem na qual a solução resultante é um somatório de duas séries de funções contínuas sendo construídas numa mesma base de autofunções. Os casos testes foram solucionados usando três filtros distintos e são

comparados com uma solução numérica de alta precisão a fim de verificar a eficácia da abordagem proposta.

1.4 Metamodelos

O método de Função de Base Radial foi inserido como um esquema de interpolação na década de 1970 e posteriormente usado para aproximar, de modo numérico, soluções para equações diferenciais parciais. Hardy (1971) apresentou uma nova abordagem para a solução de equações topográficas. O desenvolvimento requeria a interpolação multivariada de nós dispersos que foi realizado por meio de funções com bases radiais, denominado de multiquádricas (ou multiquadráticas). A série multiquádrica demonstrou ser um método alternativo e eficiente na aproximação da solução desse problema.

Simpson et al. (2001) explicaram o conceito de modelos substitutos (metamodelos). Dentre os diversos metamodelos existentes, os autores destacaram e analisaram quatro deles que são: Modelo de Superfície de Resposta, Redes Neurais Artificiais, Aprendizado Indutivo e Kriging. Os autores abordaram os pontos positivos e negativos desses modelos substitutos e forneceram recomendações gerais para o seu uso apropriado em projetos de engenharia. Citaram diversos trabalhos envolvendo outras técnicas de metamodelagem, além das mencionadas anteriormente, como as Funções de Base Radial para a interpolação de dados.

Colaço et al. (2006) utilizaram o Método de Colocação de Funções de Base Radial para solucionar dois problemas convectivos-difusivos em regime estacionário. As equações diferenciais parciais bidimensionais são resolvidas empregando as RBFs onde o problema original é reduzido à solução de sistemas de equações lineares algébricas. As RBFs podem ser classificadas em dois grupos: um com suporte global e o outro com suporte compacto. O primeiro caso foi solucionado utilizando cada um desses suportes e os resultados são comparados com os resultados exatos juntamente com a solução numérica obtida pelo Método de Volumes Finitos (MVF) e observa-se que os resultados com o suporte compacto obtiveram melhores resultados. O segundo problema também empregou o uso desses suportes e são comparados com as soluções analítica e numérica onde os resultados foram ruins para esses suportes, obtendo-se assim, bons resultados somente para a RBF multiquadrática inversa.

Orlande et al. (2008) usaram a RBF para interpolar a função de verossimilhança aplicada em problemas inversos de transferência de calor e massa. O Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov foi empregado juntamente com o algoritmo de Metropolis-Hastings para obter a densidade de probabilidade *a posteriori* para os parâmetros. Dois casos foram analisados que são: o transporte de traçadores em colunas de solo, que foi resolvido pelo Método de Diferenças Finitas, e a condução tridimensional de calor em um meio ortotrópico, que foi solucionado pela Técnica da Transformada Integral Clássica. Os

resultados obtidos com a abordagem interpolada são comparados com os adquiridos sem interpolação e obtiveram uma redução significativa no custo computacional sem perda de precisão nos resultados.

Pina (2010) elaborou estudos relacionados a procedimentos de otimização para o desenvolvimento de projetos em estruturas offshore. Primeiramente a autora abordou informações sobre a exploração e exploração de petróleo e de metodologias empregadas nessa exploração. Posteriormente apresentou os métodos de otimização: Estratégias Evolutivas, Algoritmos Genéticos, Micro Algoritmos Genéticos, Sistema Imunológico Artificial e Otimização por Enxame de Partículas. Também abordou as principais técnicas de metamodelagem: Superfície de Resposta, Kriging, Spline de Regressão Adaptativa Multivariada, Funções de Base Radial e Redes Neurais Artificiais. O objetivo principal desse trabalho é propiciar metodologias empregando recursos de inteligência computacional para substituir métodos numéricos computacionalmente custosos.

Vakili e Gadala (2013) apresentaram um estudo sobre o uso de metamodelos na resolução de problemas inversos em condução de calor. O principal objetivo da pesquisa se constituiu em avaliar o emprego de diferentes modelos substitutos para a aceleração do custo computacional na análise inversa utilizando os métodos de Algoritmos Genéticos (AG) e Otimização por Enxame de Partículas (PSO - *Particle Swarm Optimization*). Foram testados quatro tipos de modelos substitutos: Polinomiais, Função de Base Radial, Kriging e Redes Neurais Artificiais. Todos os metamodelos investigados obtiveram um bom desempenho na previsão de casos lineares sem ruído adicionado, enquanto que em casos não-lineares com ruído, o modelo RBF se mostrou o mais adequado, sendo, portanto, o mais recomendado para problemas inversos de transferência de calor com dados reais, que são normalmente não-lineares e ruidosos.

Um método de Funções de Base Radial embasado em diferenças finitas foi utilizado por Piret et al. (2019) para resolver uma equação de fluxo de água subterrânea em um ambiente geológico. Dois casos foram abordados neste trabalho. O primeiro é relacionado a um problema homogêneo resolvido numericamente pelo Método das Linhas e comparado com a solução analítica fornecida em Chan et al. (1976). O segundo caso é relativo a um problema em um meio heterogêneo e resolvido de modo similar ao caso homogêneo e comparado ao teste realizado com o software MODFLOW². Conforme os autores, essa metodologia é tão eficiente quanto os métodos numéricos e analíticos disponíveis na literatura na resolução de tal problema.

Zhou e Lu (2020) apresentaram uma nova técnica de modelagem substituta que combina Krigagem com o método de Regressão Inversa Fatiada (SIR - *Sliced Inverse*

² MODFLOW é um software hidrológico tridimensional para simular e prever as condições da água subterrânea. Possui como base o Método de Diferenças Finitas na resolução da equação de fluxo e a versão mais recente do software permite o uso de malhas não estruturadas.

Regression) que reduz a dimensão do vetor de entrada original sem perder as informações essenciais da resposta do modelo. Uma abordagem de duas etapas é seguida para lidar com o problema de redução de alta dimensionalidade. Primeiramente, o número de entradas é reduzido por meio da SIR, posteriormente, o modelo substituto é construído diretamente no subespaço dessa redução. As informações fornecidas pela SIR são então integradas na estrutura de correlação da Krigagem para reduzir o número de parâmetros desconhecidos. A técnica proposta é aplicada a três exemplos e seu desempenho é comparado com dois métodos fundamentados na quantificação de incerteza baseada em regressão inversa (IRUQ - *Inverse Regression-Based Uncertainty Quantification*). Analisando os resultados, concluiu-se que a abordagem oferecida produz resultados melhores tanto em termos de precisão quanto de robustez.

1.5 Problemas inversos em tecidos biológicos

Luna et al. (2012) desenvolveram uma metodologia para detectar tumores subcutâneos da pele. O modelo bidimensional de Pennes foi resolvido numericamente pelo Método dos Elementos de Contorno (MEC) com dupla reciprocidade para o regime em estado estacionário. O problema inverso de estimação de parâmetros foi solucionado empregando o método de otimização *Simulated Annealing* (SA) considerando as distribuições de temperatura da superfície da pele (LUNA et al., 2014). O procedimento baseia-se na estimativa simultânea do tamanho, da localização, da taxa de perfusão sanguínea e da geração de calor metabólico do tumor. Além de obter estimativas acuradas das propriedades termofísicas e geométricas do tumor, esse procedimento objetiva trabalhar em conjunto com a termografia infravermelha para o diagnóstico clínico do tumor de pele de forma não invasiva.

Das e Mishra (2014) apresentaram um estudo sobre a estimativa simultânea do tamanho e localização de um tumor na mama. O problema direto, com base na equação bidimensional de Pennes, foi resolvido usando o Método de Volumes Finitos para obter a distribuição da temperatura na superfície da pele em regime estacionário para um tecido saudável e tumoral. Quando surge um tumor, algumas propriedades termofísicas, como a geração de calor metabólico e a taxa de perfusão sanguínea são alteradas. Essas alterações nos parâmetros resultam no aumento de temperatura na superfície da pele (DAS e MISHRA, 2013). Um tecido com um tumor de tamanho e localização particulares produz um perfil de temperatura na superfície da pele que permanece único para essas características. A estimativa do tamanho e localização de um tumor na mama é realizada empregando a técnica de ajuste de curvas. As estimativas foram realizadas para diversos valores de tamanho e localização e os resultados demonstraram que essa metodologia possui uma boa precisão, além da redução do tempo computacional quando comparado

com a estimativa desses parâmetros usando o Algoritmo Genético.

Rojczyk et al. (2015) realizaram um estudo sobre a detecção de um tumor em uma única camada de pele saudável e tumoral. O problema direto abordou o uso do modelo unidimensional de biotransferência de calor de Pennes onde o Método de Volumes Finitos foi empregado para solucioná-lo. A metodologia de solução direta utilizou as soluções estacionária e de resfriamento para a solução do problema de reaquecimento. O reaquecimento ocorreu de forma natural provocada pela perfusão sanguínea, pela geração de calor metabólico e pela troca de calor por convecção entre a superfície da pele e o meio envolvente. O problema inverso de estimação de parâmetros foi solucionado utilizando o Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings, no qual as propriedades presentes no modelo foram estimadas. Medições de temperatura transientes foram tomadas na superfície da pele e os resultados se basearam em dois casos: as estimativas dos parâmetros para o tecido saudável e as estimativas dos parâmetros para o tecido tumoral partindo-se da premissa de que trata de um tecido saudável. De acordo com os resultados, os autores concluíram que a metodologia empregada é adequada para detectar um tumor.

Bhowmik e Repaka (2016) apresentaram um estudo não invasivo na caracterização do câncer em um modelo 3-D de pele humana com base na resposta térmica da superfície da pele obtidos a partir de imagens termográficas. A simulação numérica do problema direto foi realizada pelo Método dos Elementos Finitos no software COMSOL Multiphysics e validado com os dados térmicos experimentais medidos em Çetingül e Herman (2011). O estudo apresentou uma abordagem flexível no problema inverso na estimativa conjunta do diâmetro do tumor, profundidade de penetração, taxa de perfusão sanguínea e geração de calor metabólico na plataforma MATLAB. Dois algoritmos estocásticos foram usados, o Algoritmo Genético e Simulated Annealing e o desempenho do SA foi melhor em relação ao AG, pois os parâmetros estimados demonstraram uma boa precisão além do tempo computacional inferior.

Bazán et al. (2017) apresentaram uma técnica para estimar o coeficiente de perfusão sanguínea dependente do espaço em um modelo de Pennes bidimensional de biotransferência de calor. O problema direto foi resolvido pelo Método das Linhas, baseado em uma abordagem pseudo espectral, a qual converte a equação diferencial parcial em um sistema de equações diferenciais ordinárias via matriz de diferenciação de Chebyshev. O sistema de equações é então solucionado usando os métodos preditor-corretor de segunda ordem e Runge-Kutta de quarta ordem. O coeficiente de perfusão foi estimado utilizando o método regularizado de Gauss-Newton juntamente com a técnica de ponto fixo que foi usada na escolha do parâmetro de regularização. O desempenho do método proposto foi ilustrado em vários exemplos de problemas testes envolvendo casos unidimensional e bidimensional.

Loiola (2018) apresentou o processo de ablação térmica por meio da equação de biotransferência de calor. O modelo foi resolvido pelo Método de Volumes Finitos para obtenção do campo de temperatura e a técnica *Volume of Fluid* (VOF) foi aplicada no rastreamento da fronteira de ablação. Os resultados numéricos foram comparados e validados com os resultados experimentais encontrados na literatura para a ablação em fígado de rato e evidenciam uma boa concordância entre eles. O algoritmo de Computação Bayesiana Aproximada (ABC - *Approximate Bayesian Computation*) baseado no método Sequencial de Monte Carlo (SMC) foi utilizado na solução do problema inverso para a seleção síncrona do modelo de dano térmico e calibração dos seus respectivos parâmetros, proporcionando assim, um prognóstico preciso das zonas afetadas termicamente durante os tratamentos de ablação a laser.

Iljaž et al. (2020) realizaram um estudo em um modelo de tecido biológico 3-D com múltiplas camadas no qual incluíram na equação coeficientes de termorregulação e o problema direto foi resolvido pelo Método dos Elementos de Contorno. O algoritmo de Levenberg–Marquardt foi empregado na estimativa simultânea de quatro parâmetros tumorais (diâmetro, espessura, perfusão sanguínea e coeficiente de termorregulação) com base na resposta da temperatura da pele durante o período de reaquecimento no processo da termografia dinâmica. Os resultados apontaram que o diâmetro do tumor e a resposta de termorregulação podem ser estimados com precisão, independentemente do ruído e estágio, enquanto a perfusão sanguínea e a espessura do tumor só podem ser estimadas com precisão para baixo nível de ruído.

2 FORMULAÇÃO E SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO DE CONDUÇÃO DE CALOR EM UM TECIDO BIOLÓGICO

2.1 Formulação matemática

Neste trabalho é considerado o modelo de biotransferência de calor de Pennes para um problema de condução de calor em um sistema biológico no qual o campo de temperatura, $T(x, t)$, é modelado por uma equação diferencial parcial com propriedades espacialmente variáveis e definido por Cotta et al. (2010) como:

$$w(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} \right] + P(x, T), \quad 0 < x < L, \quad t > 0 \quad (9)$$

$$T(x, t) = T_E(x), \quad 0 < x < L, \quad t = 0 \quad (10)$$

$$-k(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} = q(t) + h[T_\infty - T(x, t)], \quad x = 0, \quad t > 0 \quad (11)$$

$$\frac{\partial T(x, t)}{\partial x} = 0, \quad x = L, \quad t > 0 \quad (12)$$

em que

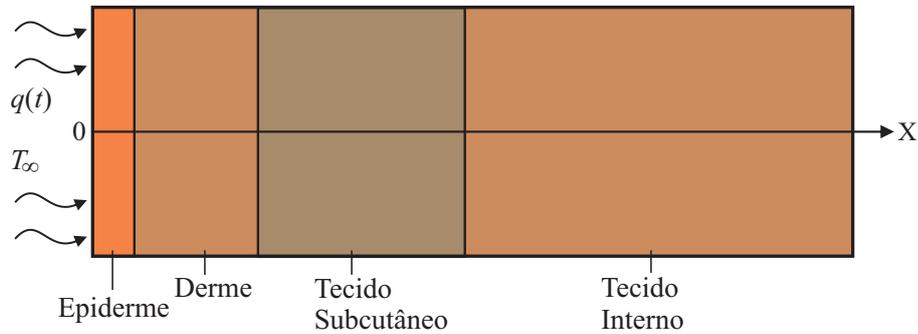
$$w(x) = \rho(x)c_p(x), \quad (13)$$

$$P(x, T) = \omega(x, T)\rho_b c_b [T_a - T(x, t)] + q_m(x), \quad (14)$$

onde L é a espessura total da pele, $w(x)$ é a capacidade térmica do tecido, $\rho(x)$ é a massa específica do tecido, $c_p(x)$ é o calor específico do tecido, $k(x)$ é a condutividade térmica do tecido, $q(t)$ é o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido, h é o coeficiente de transferência de calor por convecção, T_∞ é a temperatura ambiente, $\omega(x, T)$ é o termo relacionado à perfusão sanguínea, ρ_b é a massa específica do sangue, c_b é o calor específico do sangue, $q_m(x)$ é a geração de calor metabólico, T_a é a temperatura do sangue arterial, $T_E(x)$ é a solução estacionária e $P(x, T)$ é o termo fonte.

A Figura 1 representa um esquema de tecido heterogêneo para um problema característico de biotransferência de calor transiente e unidimensional. A condição inicial, Eq. (10), é obtida a partir da solução estacionária na ausência do fluxo de calor externo, isto é, para $q(t) = 0$ e temperatura ambiente constante.

Figura 1 - Esquema de tecido heterogêneo



Fonte: Adaptado de Cotta et al. (2010).

2.2 Técnica da Transformada Integral Generalizada

Primeiramente, uma solução filtro é empregada a fim de melhorar o comportamento de convergência das expansões das autofunções. Esse procedimento torna as condições de contorno homogêneas no problema diferencial parcial filtrado para ser integral transformado. Assim, a filtragem é dada da seguinte forma:

$$T(x, t) = T_f(x; t) + T^*(x, t), \quad (15)$$

em que $T_f(x; t)$ é a solução do problema filtro e $T^*(x, t)$ é a solução do potencial filtrado.

A solução do problema filtro é uma função linear que satisfaz, simultaneamente, ambas as condições de contorno, Eqs. (11)-(12), e é definida por:

$$T_f(x; t) = T_\infty + \frac{q(t)}{h}, \quad (16)$$

onde a variável t é um parâmetro na proposição do filtro, $T_f(x; t)$.

A formulação do problema filtrado é então escrita como:

$$w(x) \frac{\partial T^*(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k(x) \frac{\partial T^*(x, t)}{\partial x} \right] + P^*(x, t, T), \quad 0 < x < L, \quad t > 0 \quad (17)$$

$$T^*(x, t) = f(x) \equiv T_E(x) - T_f(x; t), \quad 0 < x < L, \quad t = 0 \quad (18)$$

$$-k(x)\frac{\partial T^*(x, t)}{\partial x} + hT^*(x, t) = 0, \quad x = 0, \quad t > 0 \quad (19)$$

$$\frac{\partial T^*(x, t)}{\partial x} = 0, \quad x = L, \quad t > 0 \quad (20)$$

onde o termo fonte filtrado é dado por:

$$P^*(x, t, T) = -\omega(x, T)\rho_b c_b T^*(x, t) + \omega(x, T)\rho_b c_b [T_a - T_f(x; t)] + q_m(x) - w(x)\frac{\partial T_f(x; t)}{\partial t} \quad (21)$$

A solução formal do problema (17)-(21) é obtida com a Técnica da Transformada Integral Generalizada, e é escrita com a fórmula inversa abaixo (COTTA, 1998):

$$T^*(x, t) = \sum_{i=1}^{N_T^*} \tilde{\Psi}_i(x) \bar{T}_i(t), \quad (22)$$

sendo N_T^* o número de termos na expansão da solução e os potenciais transformados são definidos com a transformação integral dada por:

$$\bar{T}_i(t) = \int_0^L w(x) \tilde{\Psi}_i(x) T^*(x, t) dx, \quad (23)$$

em que $\tilde{\Psi}_i(x)$ são as i -ésimas autofunções normalizadas e N_i são as i -ésimas integrais de normalização:

$$\tilde{\Psi}_i(x) = \frac{\Psi_i(x)}{\sqrt{N_i}}, \quad (24)$$

$$N_i = \int_0^L w(x) \Psi_i^2(x) dx \quad (25)$$

Os i -ésimos autovalores μ_i e suas correspondentes autofunções $\Psi_i(x)$ são obtidos a partir do problema de autovalor considerando os coeficientes espacialmente variáveis, como em Knupp et al. (2012), adquirido diretamente da separação de variáveis da versão homogênea da Eq. (17):

$$\frac{d}{dx} \left[k(x) \frac{d\Psi_i(x)}{dx} \right] + \mu_i^2 w(x) \Psi_i(x) = 0, \quad x \in [0, L] \quad (26)$$

e as condições de contorno são definidas como:

$$-k(x)\frac{d\Psi_i(x)}{dx} + h\Psi_i(x) = 0, \quad x = 0 \quad (27)$$

$$\frac{d\Psi_i(x)}{dx} = 0, \quad x = L \quad (28)$$

O problema de autovalor (26)-(28) não permite uma solução de forma fechada, sendo assim, a GITT é aplicada para fornecer um problema de autovalor auxiliar mais simples de modo a permitir uma implementação completamente analítica da matriz dos coeficientes no sistema transformado (NAVEIRA-COTTA et al., 2009). O problema de autovalor auxiliar simplificado é representado da seguinte forma:

$$\frac{d}{dx} \left[\hat{k}(x) \frac{d\Omega_n(x)}{dx} \right] + \lambda_n^2 \hat{w}(x) \Omega_n(x) = 0, \quad x \in [0, L] \quad (29)$$

e as condições de contorno são definidas como:

$$-\hat{k}(x) \frac{d\Omega_n(x)}{dx} + \hat{h}\Omega_n(x) = 0, \quad x = 0 \quad (30)$$

$$\frac{d\Omega_n(x)}{dx} = 0, \quad x = L \quad (31)$$

onde os coeficientes $\hat{k}(x)$, $\hat{w}(x)$ e \hat{h} são escolhidos de maneira a admitir uma solução analítica do problema auxiliar.

A solução do problema (29)-(31) é resolvida em termos dos n -ésimos autovalores auxiliares, λ_n , e suas correspondentes autofunções auxiliares, $\Omega_n(x)$, que proporciona uma base para a expansão das autofunções originais, $\Psi_i(x)$. A expansão da autofunção original é então proposta pela fórmula da inversa como:

$$\Psi_i(x) = \sum_{n=1}^{N_T} \tilde{\Omega}_n(x) \bar{\Psi}_{i,n}, \quad (32)$$

$$\bar{\Psi}_{i,n} = \int_0^L \hat{w}(x) \tilde{\Omega}_n(x) \Psi_i(x) dx, \quad (33)$$

sendo N_T o número de termos na expansão da autofunção original e as autofunções normalizadas auxiliares, $\tilde{\Omega}_n(x)$, e as integrais de normalização auxiliares, N_{Ω_n} , são dadas, respectivamente, por:

$$\tilde{\Omega}_n(x) = \frac{\Omega_n(x)}{\sqrt{N_{\Omega_n}}}, \quad (34)$$

$$N_{\Omega_n} = \int_0^L \hat{w}(x) \Omega_n^2(x) dx \quad (35)$$

No presente trabalho, a opção mais simples possível para os valores dos coeficientes no problema de autovalor auxiliar são: $\hat{k}(x) = 1$, $\hat{w}(x) = 1$ e $\hat{h} = h/k(0)$. A transformação integral do problema de autovalor com coeficientes espacialmente variáveis é então desenvolvida operando a Eq. (26) com $\int_0^L \tilde{\Omega}_m(x)(\cdot) dx$ para obter um problema algébrico na forma matricial (KNUPP et al., 2015):

$$(\mathbf{A} - \mu \mathbf{B}) \bar{\Psi} = 0, \quad (36)$$

onde as matrizes \mathbf{A} e \mathbf{B} são determinadas por:

$$\mathbf{A} = \{A_{n,m}\}, \quad A_{n,m} = - \left[k(x) \tilde{\Omega}_m(x) \frac{d\tilde{\Omega}_n(x)}{dx} \right]_{x=0} - \int_0^L k(x) \frac{d\tilde{\Omega}_n(x)}{dx} \frac{d\tilde{\Omega}_m(x)}{dx} dx \quad (37)$$

$$\bar{\Psi} = \{\bar{\Psi}_{n,m}\}, \quad \mathbf{B} = \{B_{n,m}\}, \quad B_{n,m} = \int_0^L w(x) \tilde{\Omega}_n(x) \tilde{\Omega}_m(x) dx \quad (38)$$

Resolvendo-se numericamente o problema algébrico, Eq. (36), obtém-se os autovalores, μ^2 , e seus respectivos autovetores, $\bar{\Psi}$, que combinados com a fórmula da inversa, Eq. (32), resulta na obtenção das i -ésimas autofunções originais, $\Psi_i(x)$.

A transformação integral é, agora, executada na Eq. (17) operando-a com $\int_0^L \tilde{\Psi}_i(x)(\cdot) dx$, obtendo-se assim, um sistema diferencial ordinário transformado:

$$\frac{d\bar{T}_i(t)}{dt} + \mu_i^2 \bar{T}_i(t) = \bar{g}_i(t, \bar{T}_j), \quad i, j = 1, 2, \dots, N_T^* \quad (39)$$

em que o termo fonte transformado é:

$$\bar{g}_i(t, \bar{T}_j) = \int_0^L \tilde{\Psi}_i(x) P^*(x, t, T) dx \quad (40)$$

A condição inicial transformada é obtida operando a Eq. (18) com $\int_0^L w(x) \tilde{\Psi}_i(x)(\cdot) dx$:

$$\bar{T}_i(0) = \int_0^L w(x) f(x) \tilde{\Psi}_i(x) dx, \quad i = 1, 2, \dots, N_T^* \quad (41)$$

O sistema de equações diferenciais ordinárias transformado, Eq. (39), é truncado em N_T^* termos e resolvido numericamente com a rotina NDSolve da plataforma *Mathematica* que combinado com a fórmula inversa, Eq. (22), proporciona o campo de temperatura, $T^*(x, t)$. O campo de temperatura original, $T(x, t)$, é obtido por meio da Eq. (15).

3 FORMULAÇÃO E SOLUÇÃO DO PROBLEMA INVERSO DE ESTIMATIVA DO TERMO DE PERFUSÃO

Problemas inversos em biotransferência de calor consistem em determinar uma ou mais propriedades presentes em seus modelos, como por exemplo: a condutividade térmica do tecido, a capacidade térmica volumétrica do tecido, o fluxo de calor presente nas condições de contorno, o termo de perfusão sanguínea e a geração de calor metabólico. Essa determinação baseia-se na estimativa de parâmetros ou funções desconhecidas na análise do problema em estudo.

Os problemas inversos são denominados mal-postos sobre o prisma matemático. Para ser considerado um problema bem-posto, a solução de uma equação diferencial, seja ordinária ou parcial, precisa satisfazer três condições: a solução deve existir, ser única e ser estável (ÖZİŞİK e ORLANDE, 2000). Em certos casos, a solução do problema inverso existe, contudo, a sua unicidade é demonstrada matematicamente para alguns casos específicos. Além disso, a solução do problema inverso é vulnerável a erros nos dados de entrada medidos, exigindo técnicas especiais para sua resolução, a fim de satisfazer a condição de estabilidade.

Existem, de modo geral, três abordagens para a estimativa de parâmetros/funções: a determinística, a estocástica e a Bayesiana (KAPIO e SOMERSALO, 2004; SILVA NETO et al., 2016). Os procedimentos determinístico e estocástico fundamentam-se no problema de otimização de uma função objetivo em que o valor do parâmetro pode ser definido obtendo-se o mínimo do resíduo provocado pelo somatório das diferenças quadráticas entre os resultados experimentais e os resultados adquiridos por meio do modelo. Na abordagem Bayesiana, os dados, o modelo e o objeto a ser estimado já estão discretizados e são usadas ferramentas probabilísticas, permitindo a introdução, se necessária, de uma informação *a priori* para determinar a densidade de probabilidade marginal das soluções.

O objetivo de se empregar a abordagem Bayesiana é de propor uma alternativa na análise do problema inverso de estimação de parâmetros em modelos de biotransferência de calor. Primeiramente é abordada a solução do problema de biotransferência de calor linear em que o termo de perfusão é uma função constante. Em seguida, é mostrado o modelo não-linear no qual o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura. Ambos os casos são relacionados a um tecido saudável e o valor desse termo é único para todas as camadas. Posteriormente são apresentados três modelos de biotransferência de calor relacionados a um tecido tumoral. O primeiro caso é referente ao modelo onde o termo de perfusão é uma função constante, em segundo, é relativo ao modelo em que o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura e por último, é o caso onde o termo de perfusão é uma função quadrática dependente da temperatura.

O problema inverso de estimação de parâmetros é tratado utilizando dados de medição não invasivos de temperatura na superfície da pele tanto para tecido saudável quanto para tecido tumoral. São dados experimentos sintéticos gerados com a solução do problema direto adicionando ruído controlado. Todos os procedimentos expostos neste trabalho têm por finalidade a estimativa do termo de perfusão sanguínea por meio do Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings.

O capítulo de formulação e solução do problema inverso está organizado da seguinte forma: a Seção 3.1 expõe o conceito de inferência Bayesiana. A Seção 3.2 descreve a definição de Máxima Verossimilhança. A Seção 3.3 explica o método heurístico de Evolução Diferencial. Por fim, a Seção 3.4 apresenta a ideia do Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov juntamente com a descrição do algoritmo de Metropolis-Hastings.

3.1 Inferência Bayesiana

Na abordagem Bayesiana são utilizadas as informações disponíveis para reduzir a quantidade de incerteza presente em um determinado problema inferencial. À medida que novas informações são obtidas, elas são acrescentadas com a informação anterior existente para formar a base para os procedimentos estatísticos. O mecanismo formal empregado para combinar as novas informações com as informações previamente disponíveis é conhecido como o teorema de Bayes. Desse modo, o termo Bayesiano é aplicado para descrever a abordagem de inversão estatística, que é baseada nos seguintes princípios (KAIPPIO e SOMERSALO, 2004; KAIPPIO e FOX, 2011):

1. Os parâmetros incluídos na formulação matemática podem ser modelados como variáveis aleatórias;
2. O conhecimento *a priori* das variáveis aleatórias podem ser incorporados em distribuições de probabilidade;
3. A solução do problema inverso é a distribuição de probabilidade *a posteriori* dos parâmetros de interesse.

O teorema de Bayes pode então ser escrito como:

$$\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) = \frac{\pi(\mathbf{P})\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})}{\pi(\mathbf{Y})}, \quad (42)$$

onde $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$ é uma função densidade de probabilidade *a posteriori* dos parâmetros de interesse, $\pi(\mathbf{P})$ é uma função densidade de probabilidade *a priori* dos parâmetros contidos no vetor \mathbf{P} , $\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})$ é uma função de verossimilhança e $\pi(\mathbf{Y})$ é uma densidade de probabilidade marginal das medições (desempenha o papel de uma constante de normalização).

Desse modo, a densidade de probabilidade *a posteriori* pode ser descrito em uma relação proporcional ao produto da densidade de probabilidade *a priori* e da verossimilhança:

$$\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) \propto \pi(\mathbf{P})\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P}) \quad (43)$$

O conhecimento preliminar a respeito dos parâmetros é caracterizado pela função densidade de probabilidade *a priori* e a função de verossimilhança associa os dados experimentais ao modelo juntamente com as incertezas. Essas incertezas são provenientes, por exemplo, dos erros de medição contidos nos dados experimentais e também do próprio modelo em questão. A inferência Bayesiana pode ser compreendida como um processo de aprendizagem acerca dos parâmetros desconhecidos do modelo e sobre os dados experimentais conhecidos (BORGES, 2008).

Existem situações na qual há pouca informação *a priori* em relação aos parâmetros do modelo, nesse caso, a distribuição *a priori* é conceituada como não informativa. A inferência Bayesiana estabelece o uso da densidade *a priori*, seja informativa ou não informativa, e da função de verossimilhança. Ressalta-se que, no caso da *priori* não informativa, pode-se usar o pseudo fator de Bayes, que está fundamentado nas distribuições de densidade preditiva de validação cruzada dos dados (GELFAND, 1996).

3.2 Máxima Verossimilhança

Problemas relacionados a estimativa de parâmetros são solucionados, usualmente, por meio da minimização de uma função objetivo e nesse processo não existe nenhuma informação prévia em relação ao valor e a imprecisão dos parâmetros. A abordagem de Máxima Verossimilhança considera essas incertezas na identificação dos parâmetros e tem por finalidade maximizar a probabilidade de se obter os dados experimentais.

Neste trabalho, assume-se por questão de simplicidade, que os erros nas variáveis medidas são aditivos, não correlacionados e descritos por uma distribuição normal. Assim, a função de verossimilhança pode ser definida como (KAPIO e SOMERSALO, 2004; ORLANDE, 2012; ABREU et al., 2014):

$$\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^{N_m}}} \frac{1}{\sqrt{\det(\mathbf{W})}} \exp\left\{-\frac{1}{2}[\mathbf{Y} - \mathbf{T}(\mathbf{P})]^T \mathbf{W}^{-1}[\mathbf{Y} - \mathbf{T}(\mathbf{P})]\right\}, \quad (44)$$

em que N_m é o número de dados experimentais, $\mathbf{T}(\mathbf{P})$ é o vetor de temperaturas calculadas, obtido a partir da solução do problema direto com estimativa para os parâmetros contidos no vetor \mathbf{P} , e \mathbf{W} é a matriz de covariância dos erros de medição (também denominado de matriz de ponderação) dada por:

$$\mathbf{W} = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \sigma_{N_m}^2 \end{bmatrix}, \quad \forall \sigma \in \mathbb{R}_+ \setminus \{0\} \quad (45)$$

onde σ é o desvio padrão dos erros de medição.

A maximização da função de verossimilhança é análoga a minimização do argumento da exponencial na Eq. (44). Obtendo-se assim, uma função objetivo denominada de mínimos quadrados ponderados definida como:

$$S_{ML}(\mathbf{P}) = [\mathbf{Y} - \mathbf{T}(\mathbf{P})]^T \mathbf{W}^{-1} [\mathbf{Y} - \mathbf{T}(\mathbf{P})] \quad (46)$$

A minimização da Eq. (46) resulta em estimativas de máxima verossimilhança. Admitindo que os erros possuem uma distribuição normal, com média zero e desvio padrão constante e são não correlacionados, o problema inverso de estimação de parâmetro passa a ser definido pela seguinte função objetivo:

$$S_{ML}(\mathbf{P}) = [\mathbf{Y} - \mathbf{T}(\mathbf{P})]^T [\mathbf{Y} - \mathbf{T}(\mathbf{P})] = \sum_{i=1}^{N_m} [Y_i - T_i(\mathbf{P})]^2, \quad (47)$$

em que o vetor de parâmetros \mathbf{P} a serem estimados e o vetor de medidas experimentais \mathbf{Y} são definidos, respectivamente, como:

$$\mathbf{P} \equiv [P_1, P_2, \dots, P_{N_p}]^T, \quad (48)$$

$$\mathbf{Y} \equiv [Y_1, Y_2, \dots, Y_{N_m}]^T, \quad (49)$$

onde N_p é o número de parâmetros.

3.3 Evolução Diferencial

O algoritmo estocástico de Evolução Diferencial (DE - *Differential Evolution*) foi proposto por Storn e Price (1997) com a finalidade de estimar os parâmetros do Polinômio de Chebychev. A técnica emprega uma estratégia evolutiva que se fundamenta nos mecanismos de seleção natural e genética de populações, fazendo uso dos operadores de mutação, cruzamento e seleção para gerar novos indivíduos em busca do mais adaptado.

Dentre suas principais vantagens destacam-se o fato de o método se mostrar eficaz para funções objetivo que não são diferenciáveis ou descontínuas, possuir facilidade na busca de ótimo global com populações pequenas, sua simplicidade conceitual, robustez

e tempo de processamento satisfatório (CHENG e HWANG, 2001; PRICE et al., 2005). A função objetivo a ser minimizada pelo algoritmo de Evolução Diferencial é a Eq. (47). Essa minimização gera uma estimativa a ser aplicada como estado inicial no Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov visto, a seguir, na Seção 3.4.

A Evolução Diferencial é empregado em diversos campos da ciência e na solução de problemas inversos é possível encontrar aplicações na determinação de propriedades radiativas em que é aplicado o método de evolução diferencial híbrida (PARWANI et al., 2013), na estimativa de parâmetros em um modelo eletroquímico no qual é utilizado um algoritmo de evolução diferencial adaptativo (GONG et al., 2014), na determinação dos parâmetros elétricos e mecânicos de motores de indução trifásicos (GUEDES et al., 2018), na estimativa de parâmetros de modelos fotovoltaicos (LI et al., 2019) e na estimativa de parâmetros em um modelo cinético para a produção de etanol (BIAZI et al., 2020).

O processo de inicialização do algoritmo de DE consiste na geração de indivíduos que representam as soluções candidatas. Para tanto, necessita-se identificar somente o domínio de cada parâmetro, assim, geram-se números aleatórios que serão aplicados nesse intervalo, obtendo-se um vetor de indivíduos da população, como descrito a seguir:

$$x_{i,j} = x_{i,I} + rand(x_{i,S} - x_{i,I}), \quad i = 1, 2, \dots, n_{pa}, \quad j = 1, 2, \dots, n_{po} \quad (50)$$

em que $x_{i,I}$ e $x_{i,S}$ são os limites inferiores e superiores das i -ésimas variáveis do problema, respectivamente, n_{pa} é a quantidade de parâmetros, n_{po} é o número da população e $rand$ é um gerador de números aleatórios distribuídos uniformemente entre $(0, 1)$. Existem outros mecanismos de inicialização da população como, por exemplo, a distribuição gaussiana, que pode ser empregada quando se conhece a localização do ótimo, mas a distribuição uniforme é comumente usada, pois reflete melhor a falta de conhecimento sobre a localização do ótimo (PRICE et al., 2005).

- Operador de mutação

Após o início do processo evolutivo, o algoritmo de Evolução Diferencial efetua as operações de mutação para a geração de uma nova população com n_{po} indivíduos. O operador de mutação diferencial adiciona um vetor referência a diferença ponderada de dois outros vetores de população, salientando que esses vetores são escolhidos de modo aleatório (PRICE et al., 2005; WU et al., 2016; LIANG et al., 2020). A Eq. (51) expressa como essa combinação é realizada para gerar o novo vetor (candidato) modificado, \mathbf{v}_i^g :

$$\mathbf{v}_i^g = \mathbf{x}_{r_0}^g + F_m(\mathbf{x}_{r_1}^g - \mathbf{x}_{r_2}^g), \quad r_0, r_1 \text{ e } r_2 \in \{1, 2, \dots, n_{po}\} \quad (51)$$

onde $F_m \in \mathbb{R}_+$ é o fator de mutação (taxa de perturbação) que determina a ponderação da

diferença entre os vetores $\mathbf{x}_{r_1}^g - \mathbf{x}_{r_2}^g$. Os subscritos r_0 , r_1 e r_2 são índices mutuamente distintos para identificar indivíduos escolhidos randomicamente na população e o sobrescrito g indica a geração à qual pertence um vetor.

- Operador de cruzamento

O operador de cruzamento é introduzido na população para aumentar a diversidade dos indivíduos que sofreram a mutação. Nessa operação, o vetor $\mathbf{v}_{i,j}^g$, gerado na etapa de mutação, pode ou não ser aceito na geração seguinte de acordo com a relação:

$$\mathbf{u}_{i,j}^g = \begin{cases} \mathbf{v}_{i,j}^g, & rand \leq CR \text{ ou } j = j_{rand} \\ \mathbf{x}_{i,j}^g, & rand > CR \text{ ou } j \neq j_{rand} \end{cases} \quad (52)$$

em que $CR \in [0, 1]$ é a taxa de cruzamento, definida pelo usuário para determinar quando um parâmetro deve ser substituído ou não. O processo ocorre por meio de uma comparação entre a taxa de cruzamento e o gerador de números aleatórios uniformes $rand$ onde, se o número randômico for menor ou igual a CR , o vetor $\mathbf{v}_{i,j}^g$ (com posição j_{rand} é aceito), caso contrário, o vetor $\mathbf{x}_{i,j}^g$ é mantido na população atual.

- Operador de seleção

A finalidade do operador de seleção é definir os melhores indivíduos a serem preservados para a próxima geração. Se o valor da função objetivo (f_{obj}) do vetor \mathbf{u}_i^g for menor ou igual ao valor da função objetivo do vetor \mathbf{x}_i^g , o vetor \mathbf{u}_i^g será substituído por \mathbf{x}_i^{g+1} , caso contrário, o \mathbf{x}_i^g será mantido na população por mais uma geração como descrito a seguir:

$$\mathbf{x}_i^{g+1} = \begin{cases} \mathbf{u}_i^g, & f_{obj}(\mathbf{u}_i^g) \leq f_{obj}(\mathbf{x}_i^g) \\ \mathbf{x}_i^g, & f_{obj}(\mathbf{u}_i^g) > f_{obj}(\mathbf{x}_i^g) \end{cases} \quad (53)$$

Uma vez que a nova população é instalada, o processo de mutação, recombinação e seleção é repetido até que o ótimo seja localizado, ou um critério de parada pré-especificado seja satisfeito. Um critério de parada regularmente usado em métodos evolutivos é o número máximo de gerações, definido preliminarmente pelo usuário. No entanto, outros artifícios podem ser empregados, tais como: o tempo de processamento e o valor da função objetivo for menor ou igual a um valor predeterminado.

- Variantes do algoritmo DE

O modo como os indivíduos são selecionados, a forma como são aplicadas as diferenças e o tipo de cruzamento usado para a geração do candidato determinam as variantes desse algoritmo. A convenção normalmente usada é a $DE/x/y/z$ onde (SILVA NETO et al., 2016):

- x especifica qual a forma que os vetores são selecionados. Por exemplo, *rand* (um vetor de população escolhido randomicamente) ou *best* (vetor que contém a melhor solução até a geração atual);
- y indica o número de pares de vetores utilizados na diferença ponderada;
- z denota como o operador de cruzamento é aplicado. A título de exemplo têm-se, exponencial (*exp*) ou binomial (*bin*).

A versão tradicional é escolhida baseando-se na estratégia $DE/rand/1/bin$ onde o passo a passo desse algoritmo evolutivo é descrito a seguir.

- Etapas do algoritmo DE

Com base nas descrições contidas nas subseções anteriores, pode-se delinear o algoritmo de Evolução Diferencial da seguinte forma:

1. Determine o tamanho da população inicial (n_{po}) e gere-o aleatoriamente no interior do espaço de busca especificado;
2. Calcule a função objetivo para todos os indivíduos da população;
3. Suspende o procedimento iterativo se todos os critérios forem satisfeitos;
4. Escolhe aleatoriamente três números inteiros distintos r_0 , r_1 e r_2 ;
5. Execute o operador de mutação que consiste na geração de candidatos à solução do problema de otimização. Utilize a taxa de perturbação (F_m) para ponderar as diferenças vetoriais;
6. Empregue o operador de cruzamento para realizar a aceitação ou não do candidato gerado na etapa de mutação. O processo ocorre através de uma comparação entre a taxa de cruzamento (CR) e o gerador de números aleatórios uniformes *rand* onde, se o número randômico for menor ou igual a CR , o candidato gerado é aceito, caso contrário, o candidato condizente a essa posição é mantido na população atual;

7. Avalie a função objetivo para todos os novos indivíduos da população;
8. Utilize o operador de seleção para avaliar os melhores indivíduos segundo o valor da função objetivo. Os candidatos que possuem as melhores características serão mantidos em gerações futuras;
9. Retorne ao Passo (3).

3.4 Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov

Um ponto essencial do problema inverso fundamentado no teorema de Bayes consiste em selecionar quais metodologias são adequadas para a exploração da distribuição de densidade de probabilidade *a posteriori* (KAÍPIO e SOMERSALO, 2004; GAMERMAN e LOPES, 2006). Essas metodologias permitem, além da amostragem da $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$, calcular a média, a moda, a mediana, a covariância condicional e o intervalo de credibilidade dos parâmetros amostrais (KAÍPIO e SOMERSALO, 2004).

O Método de Monte Carlo é baseado em uma grande amostra da função densidade de probabilidade *a posteriori* que é um procedimento numérico para explorar o espaço amostral de \mathbf{P} . O Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov (MCMC) é um dos mecanismos de amostragem mais comum e o seu propósito é simular um passeio aleatório no espaço de \mathbf{P} que converge para uma região de solução (GAMERMAN e LOPES, 2006). O MCMC é uma versão iterativa dos Métodos de Monte Carlo convencionais. A concepção desse método é que conforme o número de iterações amplie, a cadeia gradativamente converge para uma distribuição estacionária (uma distribuição de interesse). A ideia é obter uma amostra da distribuição $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$ utilizando técnica de simulação iterativa. Os algoritmos frequentemente empregados para a geração das cadeias de Markov são: Metropolis-Hastings e o Amostrador de Gibbs.

3.4.1 Algoritmo de Metropolis-Hastings

Com a finalidade de se obter uma aproximação da distribuição *a posteriori* para os parâmetros de interesse, será utilizado o Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov dentro da análise inversa, de acordo com o algoritmo de Metropolis-Hastings, considerando a função densidade de transição, $q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^{(i-1)})$, como uma distribuição uniforme (METROPOLIS et al., 1953; HASTINGS, 1970). As etapas desse algoritmo são (FUDYM et al., 2008; FONSECA et al., 2014; ORLANDE e FUDYM, 2017; ABREU et al., 2018):

1. Inicia-se a cadeia com o estado inicial \mathbf{P}^0 e define $i = 1$;
2. Selecione um candidato \mathbf{P}^* a partir do estado atual, $\mathbf{P}^{(i-1)}$, utilizando a densidade de transição $q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^{(i-1)})$;
3. Calcule o fator de aceitação;

$$\beta = \min \left[1, \frac{\pi(\mathbf{P}^*|\mathbf{Y})q(\mathbf{P}^{(i-1)}|\mathbf{P}^*)}{\pi(\mathbf{P}^{(i-1)}|\mathbf{Y})q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^{(i-1)})} \right] \quad (54)$$

4. Gera-se um número aleatório U com distribuição uniforme entre $(0, 1)$;
5. Se $U \leq \beta$, defina $\mathbf{P}^{(i)} = \mathbf{P}^*$, caso contrário, defina $\mathbf{P}^{(i)} = \mathbf{P}^{(i-1)}$;
6. Faça $i = i + 1$ e volta-se ao Passo (2).

Obtém-se assim, uma sequência que representa a distribuição *a posteriori* adquirida a partir das amostras $\{\mathbf{P}^{(1)}, \mathbf{P}^{(2)}, \dots, \mathbf{P}^{(t_{max})}\}$, onde t_{max} representa o tamanho da cadeia. Observa-se que os valores iniciais de $\mathbf{P}^{(i)}$, gerados antes da convergência da cadeia, são denominados de amostras de aquecimento (*burn-in states*). Os estados iniciais da cadeia até o momento de seu equilíbrio é caracterizado de *burn-in period* e são excluídos para se realizar a inferência estatística.

No presente trabalho optou-se por usar uma distribuição auxiliar simétrica, ou seja, $q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^{(i-1)}) = q(\mathbf{P}^{(i-1)}|\mathbf{P}^*)$. Assim, a Eq. (54) presente no Passo (3) do algoritmo de Metropolis-Hastings, é reescrita de maneira simplificada como:

$$\beta = \min \left[1, \frac{\pi(\mathbf{P}^*|\mathbf{Y})}{\pi(\mathbf{P}^{(i-1)}|\mathbf{Y})} \right] \quad (55)$$

4 FUNÇÕES DE BASE RADIAL

O método de interpolação baseado em Funções de Base Radial (RBFs - *Radial Basis Functions*) consiste em obter uma função $\mathbf{F}(\bar{\omega})$ que possui a seguinte forma (POWELL, 2001; FORNBERG et al., 2006):

$$\mathbf{F}(\bar{\omega}) = \sum_{k=1}^n p_k \varphi(\|\bar{\omega} - \bar{\omega}_k\|), \quad (56)$$

onde $\mathbf{F}(\bar{\omega})$ corresponde à função de interpolação construída, n é o número total de pontos empregados na interpolação, p_k são os k -ésimos pesos (são os coeficientes a serem determinados), φ é um conjunto de n Funções de Base Radial, $\|\cdot\|$ denota uma norma (neste trabalho, utiliza-se a distância Euclidiana), $\bar{\omega}$ são os parâmetros de entrada da função (são parâmetros com valores aleatórios), $\bar{\omega}_k$ representa o k -ésimo valor central conhecido da função associada.

A eficiência de uma RBF depende da função de base selecionada para um determinado conjunto de amostras de dados. Para isso, existem diversas classes de Funções de Base Radial para a interpolação de dados e os itens abaixo exemplificam as principais delas (FORNBERG et al., 2006):

- Multiquadrática;

$$\varphi(\|\bar{\omega} - \bar{\omega}_k\|) = \sqrt{(\bar{\omega} - \bar{\omega}_k)^2 + \eta_k^2} \quad \forall (\bar{\omega} - \bar{\omega}_k) \in \mathbb{R} \text{ e } \eta > 0 \quad (57)$$

- Multiquadrática inversa;

$$\varphi(\|\bar{\omega} - \bar{\omega}_k\|) = \frac{1}{\sqrt{(\bar{\omega} - \bar{\omega}_k)^2 + \eta_k^2}} \quad \forall (\bar{\omega} - \bar{\omega}_k) \in \mathbb{R} \text{ e } \eta > 0 \quad (58)$$

- Gaussiana;

$$\varphi(\|\bar{\omega} - \bar{\omega}_k\|) = \exp[-\alpha_k^2(\bar{\omega} - \bar{\omega}_k)^2] \quad \forall (\bar{\omega} - \bar{\omega}_k) \in \mathbb{R} \text{ e } \alpha > 0 \quad (59)$$

em que η_k e $\alpha_k = 1/\sqrt{2}\eta_k$ simbolizam o k -ésimo valor da largura da função radial também denominado como parâmetro de forma. Neste trabalho, usa-se a RBF multiquadrática como descrito em Hardy (1971).

4.1 Função de Base Radial utilizada como metamodelo para a solução da GITT

Nesta seção descreve-se a metodologia utilizada para a construção do metamodelo empregada na interpolação da solução da GITT. Para isso, usa-se a Função de Base Radial multiquadrática, Eq. (57), para obter a função de interpolação $\mathbf{F}(\bar{\omega})$ dada por:

$$\mathbf{F}(\bar{\omega}) = \sum_{k=1}^n p_k \sqrt{(\bar{\omega} - \bar{\omega}_k)^2 + \eta_k^2}, \quad \forall (\bar{\omega} - \bar{\omega}_k) \in \mathbb{R} \text{ e } \eta > 0 \quad (60)$$

onde $\mathbf{F}(\bar{\omega})$ é o vetor resposta contendo a solução da GITT interpolada e $\bar{\omega}$ é o vetor dos parâmetros de entrada que representam o valor da perfusão ou os valores dos coeficientes do termo de perfusão sanguínea.

Os pesos são determinados impondo-se uma condição de interpolação³ dada por (HAYKIN, 2008):

$$\mathbf{F}(\bar{\omega}_k) = T_k, \quad k = 1, 2, \dots, n \quad (61)$$

em que T_k é o k -ésimo valor interpolado correspondente ao $\bar{\omega}_k$.

Incluindo a Eq. (60) na Eq. (61) adquire-se um conjunto de n equações lineares simultâneas dados por:

$$\begin{bmatrix} \varphi_{11} & \varphi_{12} & \dots & \varphi_{1n} \\ \varphi_{21} & \varphi_{22} & \dots & \varphi_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{n1} & \varphi_{n2} & \dots & \varphi_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ \vdots \\ p_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} T_1 \\ T_2 \\ \vdots \\ T_n \end{bmatrix}, \quad (62)$$

onde

$$\Phi_{\mathbf{G}} = \{\varphi_{ik}\}_{i,k=1}^n, \quad \varphi_{ik} = \varphi(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_k\|), \quad i, k = 1, 2, \dots, n \quad (63, 64)$$

$$\mathbf{p}_{\mathbf{G}} = [p_1, p_2, \dots, p_n]^T, \quad (65)$$

$$\hat{\mathbf{T}} = [T_1, T_2, \dots, T_n]^T, \quad (66)$$

em que $\Phi_{\mathbf{G}}$ é a matriz de interpolação, $\mathbf{p}_{\mathbf{G}}$ representa o vetor de peso linear e $\hat{\mathbf{T}}$ o vetor de temperatura. Cada elemento do vetor $\hat{\mathbf{T}}$ é constituído por uma temperatura obtida pela

³ Dado um conjunto de n pontos distintos $\{\bar{\omega}_k \in \mathbb{R}^n | k = 1, 2, \dots, n\}$ e um conjunto correspondente de n números reais $\{T_k \in \mathbb{R} | k = 1, 2, \dots, n\}$, encontre uma função $F: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ que satisfaça a condição de interpolação definida na Eq. (61).

GITT, vide Eq. (15), onde possui um sensor localizado na posição $x = x_S$ para todos os tempos t_j escrito como:

$$T_k^j = T_k(x_S, t_j), \quad k = 1, 2, \dots, n, \quad j = 1, 2, \dots, M \quad (67)$$

Reescreve-se a Eq. (62) na sua forma compacta

$$\Phi_G \mathbf{p}_G = \hat{\mathbf{T}} \quad (68)$$

Supondo que a matriz de interpolação, Φ_G , seja não-singular, assume-se então, que exista uma matriz inversa, Φ_G^{-1} , onde a resolução da Eq. (68) é obtida para o vetor de peso como:

$$\mathbf{p}_G = \Phi_G^{-1} \hat{\mathbf{T}} \quad (69)$$

As condições que garantem a não-singularidade⁴ de Φ_G são demonstradas e provadas em Micchelli (1986).

4.2 Função de Base Radial utilizada como metamodelo para a função de verossimilhança

A construção do metamodelo empregado na interpolação da função de verossimilhança é similar a estrutura utilizada na construção da interpolação da solução da GITT. Usando a Função de Base Radial multiquadrática, obtém-se a seguinte equação:

$$\mathbf{F}(\bar{\omega}) = \sum_{k=1}^n p_k \sqrt{(\bar{\omega} - \bar{\omega}_k)^2 + \eta_k^2}, \quad \forall (\bar{\omega} - \bar{\omega}_k) \in \mathbb{R} \text{ e } \eta > 0 \quad (70)$$

onde $\mathbf{F}(\bar{\omega})$ é o vetor resposta contendo a interpolação da função de verossimilhança e $\bar{\omega}$ é o vetor dos parâmetros de entrada que representam o valor da perfusão ou os valores dos coeficientes do termo de perfusão sanguínea.

Para determinar os pesos é preciso impor uma condição de interpolação escrita por:

$$\mathbf{F}(\bar{\omega}_k) = V_k, \quad k = 1, 2, \dots, n \quad (71)$$

em que V_k é o k -ésimo valor interpolado correspondente ao $\bar{\omega}_k$.

⁴ Considere que $\{\bar{\omega}_k | k = 1, 2, \dots, n\}$ seja um conjunto de pontos distintos em \mathbb{R}^n . Então, a matriz de interpolação Φ_G , cujo elemento é $\varphi_{ik} = \varphi(\|\bar{\omega}_i - \bar{\omega}_k\|)$, é não-singular.

Inserindo a Eq. (70) na Eq. (71) obtém-se um conjunto de n equações lineares simultâneas dados por:

$$\begin{bmatrix} \varphi_{11} & \varphi_{12} & \cdots & \varphi_{1n} \\ \varphi_{21} & \varphi_{22} & \cdots & \varphi_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{n1} & \varphi_{n2} & \cdots & \varphi_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ \vdots \\ p_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ \vdots \\ V_n \end{bmatrix}, \quad (72)$$

onde

$$\Phi_{\mathbf{V}} = \{\varphi_{ik}\}_{i,k=1}^n, \quad \varphi_{ik} = \varphi(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_k\|), \quad i, k = 1, 2, \dots, n \quad (73, 74)$$

$$\mathbf{p}_{\mathbf{V}} = [p_1, p_2, \dots, p_n]^T, \quad (75)$$

$$\hat{\mathbf{V}} = [V_1, V_2, \dots, V_n]^T, \quad (76)$$

em que $\Phi_{\mathbf{V}}$ é a matriz de interpolação, $\mathbf{p}_{\mathbf{V}}$ representa o vetor de peso linear e $\hat{\mathbf{V}}$ é o vetor contendo os valores da verossimilhança, Eq. (44). Cada elemento do vetor $\hat{\mathbf{V}}$ é expresso por:

$$V_k = \exp\left\{-\frac{1}{2}[Y - T(\mathbf{P})]^T W^{-1}[Y - T(\mathbf{P})]\right\}, \quad k = 1, 2, \dots, n \quad (77)$$

O sistema de equações lineares, Eq. (72), pode ser reescrito em sua forma reduzida como:

$$\Phi_{\mathbf{V}} \mathbf{p}_{\mathbf{V}} = \hat{\mathbf{V}} \quad (78)$$

Pressupondo que a matriz de interpolação, $\Phi_{\mathbf{V}}$, seja não-singular, assume-se então, que há uma matriz inversa, $\Phi_{\mathbf{V}}^{-1}$, onde a resolução da Eq. (78) é obtida para o vetor de peso como:

$$\mathbf{p}_{\mathbf{V}} = \Phi_{\mathbf{V}}^{-1} \hat{\mathbf{V}} \quad (79)$$

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos para os problemas direto e inverso a partir das formulações expostas nos Capítulos 2, 3 e 4. A apresentação dos resultados inicia-se com a análise sistemática de diversos casos para o problema de biotransferência de calor, considerando modelos linear e não-linear e situações em que o tecido é saudável ou tumoral. Inicialmente é abordada a solução do problema de biotransferência de calor linear, onde o termo de perfusão sanguínea é estimado. Em seguida, é exposta a solução do problema de biotransferência de calor não-linear em que o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura, onde os coeficientes dessa função são estimados. O tecido é saudável para os dois primeiros casos. Também é exposta a solução do problema de biotransferência de calor linear para um tecido tumoral e mostra-se a estimativa de seus respectivos termos de perfusão. Por fim, são exibidas as soluções do problema de biotransferência de calor não-linear nos quais os termos de perfusão são funções linear e quadrática dependentes da temperatura juntamente com as estimativas de seus respectivos coeficientes. O tecido é tumoral nesses três últimos casos. Os procedimentos são analisados e comparados a fim de verificar a qualidade na estimativa do termo de perfusão e a redução do tempo computacional. Todas as simulações foram realizadas em um computador com processador Intel Core i7-7700k CPU @ 4.20 GHz com 16 GB de RAM DDR4.

5.1 Problema direto para o caso linear

A solução do problema de biotransferência de calor abordada neste trabalho envolve a variação espacial das propriedades termofísicas ao longo da espessura total do tecido, que podem variar abruptamente através das transições de cada camada de tecido. Pelo fato de possuir essas transições é considerada a utilização de uma função de suavização, $\Theta(x)$, dada por:

$$\Theta(x) = \sum_{n=1}^{N_S} \Theta_{n-1} + (\Theta_n - \Theta_{n-1})\delta_n(x), \quad (80)$$

$$\delta_n(x) = \frac{1}{1 + e^{-\gamma_n \frac{(x-x_n)}{L}}}, \quad x_n \in [0, L] \quad (81)$$

onde N_S é o número de funções de suavização, x_n é a n -ésima posição de transição entre duas camadas de tecido adjacentes, γ_n é o n -ésimo parâmetro de ajuste das propriedades térmicas e L é a espessura total do tecido. A Tabela 1 apresenta os valores exatos dos

parâmetros empregados na solução do problema de biotransferência de calor, os dados correspondentes para os resultados foram extraídos de Jiang et al. (2002) e Cotta et al. (2010) e a Técnica da Transformada Integral Generalizada é aplicada para obter a solução.

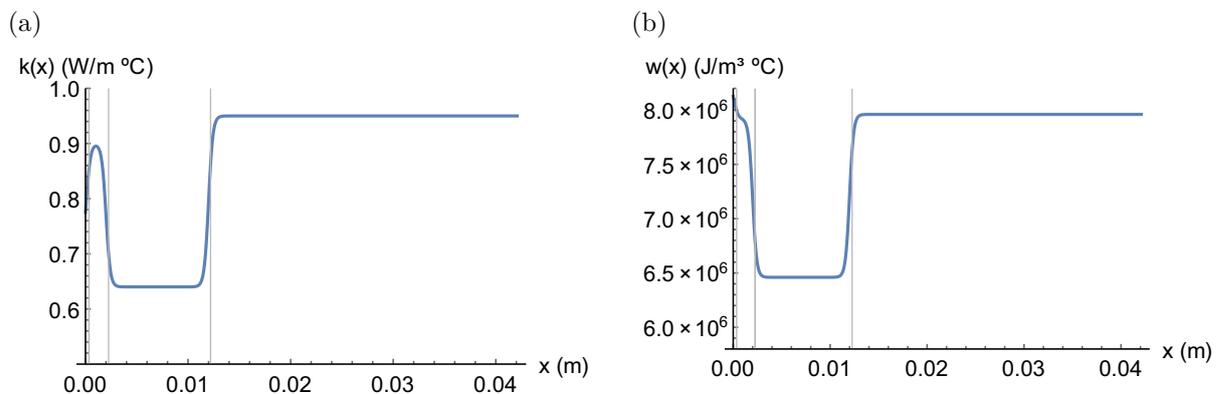
Tabela 1 - Valores exatos das propriedades termofísicas do tecido e do sangue.

Propriedades da epiderme	$\rho = 1200$ (kg/m ³) $c_p = 3590$ (J/kg °C) $k = 0.24$ (W/m °C) $l = 0.00008$ (m) $\omega = 0$ (1/s)	Propriedades da derme	$\rho = 1200$ (kg/m ³) $c_p = 3300$ (J/kg °C) $k = 0.45$ (W/m °C) $l = 0.002$ (m) $\omega = 0.00125$ (1/s)
Propriedades do tecido subcutâneo	$\rho = 1000$ (kg/m ³) $c_p = 2500$ (J/kg °C) $k = 0.19$ (W/m °C) $l = 0.01$ (m) $\omega = 0.00125$ (1/s)	Propriedades do tecido interno	$\rho = 1000$ (kg/m ³) $c_p = 4000$ (J/kg °C) $k = 0.5$ (W/m °C) $l = 0.03$ (m) $\omega = 0.00125$ (1/s)
Espessura total do tecido	$L = 0.04208$ (m)	Propriedades do sangue	$\rho_b = 1060$ (kg/m ³) $c_b = 3770$ (J/kg °C) $T_a = 37$ (°C)
Geração de calor metabólico	$q_m = 420$ (W/m ³)	Parâmetros na função de fluxo de calor	$\gamma_t = 200$ $x_t = 10$ e 110 (s) $q = 1000$ (W/m ²)
Temperatura ambiente	$T_\infty = 20$ (°C)		
Parâmetro de ajuste	$\gamma_n = 200$		
Coefficiente de transferência de calor	$h = 10$ (W/m ² °C)		

Fonte: Jiang et al. (2002) e Cotta et al. (2010).

A Figura 2a representa a variação espacial da condutividade térmica e a Figura 2b a variação espacial da capacidade térmica. Ambas as figuras ilustram o comportamento das propriedades termofísicas ao longo de todo o tecido.

Figura 2 - Variação espacial da condutividade e capacidade térmica



Legenda: (a) Variação espacial da condutividade térmica conforme dados da Tabela 1;

(b) Variação espacial da capacidade térmica conforme dados da Tabela 1.

Fonte: O autor, 2021.

5.1.1 Solução via GITT

A solução do procedimento de domínio único para o problema de autovalor com coeficientes espacialmente variáveis é examinada. Inicialmente é efetuada uma análise de convergência dos autovalores para informar o número necessário de termos na expansão da temperatura. A Tabela 2 ilustra o comportamento da convergência numérica dos autovalores associados ao problema original, Eqs. (26)-(28). Observa-se uma convergência de, praticamente, todos os dígitos significativos para $N_T = 70$ quando comparado ao $N_T = 80$.

Tabela 2 - Convergência numérica dos autovalores (μ_i) da solução do problema (26)-(28) via GITT.

μ_i^2	$N_T = 30$	$N_T = 40$	$N_T = 50$	$N_T = 60$	$N_T = 70$	$N_T = 80$
1	0.000026072	0.000026072	0.000026072	0.000026072	0.000026071	0.000026071
2	0.000750950	0.000750900	0.000750880	0.000750880	0.000750870	0.000750870
3	0.002471800	0.002471500	0.002471400	0.002471400	0.002471300	0.002471300
4	0.005558000	0.005557800	0.005557700	0.005557700	0.005557700	0.005557700
5	0.010240000	0.010239000	0.010239000	0.010239000	0.010239000	0.010239000
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
26	0.396900000	0.395700000	0.395620000	0.395560000	0.395550000	0.395550000
27	0.429050000	0.427720000	0.427610000	0.427550000	0.427540000	0.427540000
28	0.465240000	0.462380000	0.462220000	0.462160000	0.462140000	0.462140000
29	0.504310000	0.497170000	0.496950000	0.496880000	0.496840000	0.496840000
30	0.545730000	0.532630000	0.532420000	0.532350000	0.532310000	0.532300000

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 3 apresenta a convergência numérica do perfil da temperatura para distintas ordens de truncamento N_T^* , mantendo-se fixo o $N_T = 70$, com base na qualidade da convergência exposta na Tabela 2. Ressalta-se que N_T^* é o número de termos na expansão da solução do problema filtrado e N_T é o número de termos na expansão da autofunção original. Os dados para a distribuição da temperatura através do tecido são obtidos em diversos pontos do domínio para o tempo $t = 100$ s. A última coluna fornece, para fins de comparação, resultados numéricos obtidos com o Método das Linhas implementado na rotina NDSolve da plataforma *Wolfram Mathematica 11.2* com refinamento da malha suficiente para se lograr resultados acurados.

Os resultados apontados na Tabela 3 foram adquiridos por meio da GITT referente ao problema de autovalor com coeficientes espacialmente variáveis. Observa-se que para o caso em que $N_T^* = 10$ já se alcança, pelo menos, quatro dígitos significativos totalmente convergidos para o campo de temperatura ao longo de quase todo o domínio quando comparado aos resultados obtidos com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e dos resultados adquiridos por meio do NDSolve. Essa averiguação da convergência numérica da temperatura com base na solução obtida pela GITT é relevante tanto para a redução do custo computacional no problema direto quanto para a acurácia desejada dos resultados ao definir um N_T^* apropriado.

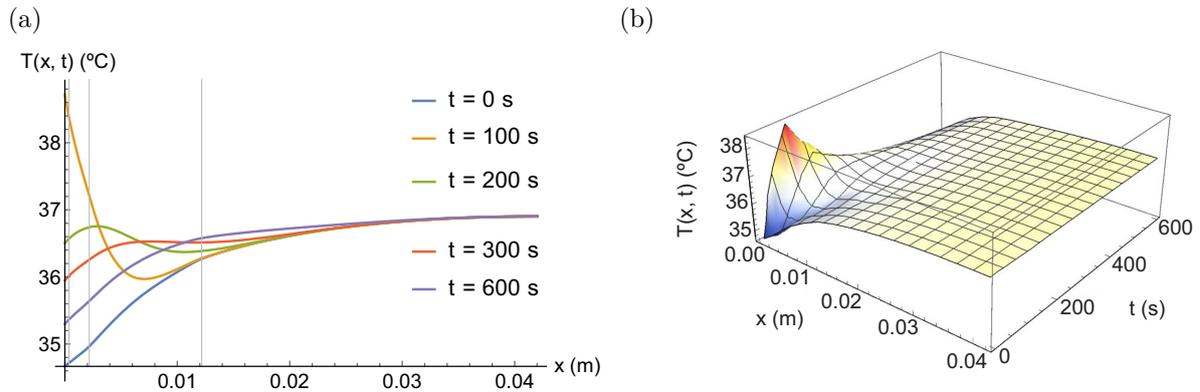
Tabela 3 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 100$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	38.848	38.706	38.712	38.715	38.717	38.718	38.716
0.004208	36.264	36.299	36.294	36.296	36.297	36.297	36.299
0.008416	35.865	36.002	36.003	36.003	36.002	36.003	36.003
0.012624	36.364	36.297	36.298	36.297	36.296	36.296	36.297
0.016832	36.570	36.494	36.494	36.494	36.494	36.494	36.494
0.021040	36.593	36.640	36.639	36.640	36.640	36.640	36.640
0.025248	36.675	36.744	36.745	36.744	36.744	36.744	36.744
0.029456	36.843	36.817	36.817	36.817	36.817	36.817	36.817
0.033664	36.932	36.864	36.864	36.864	36.864	36.864	36.864
0.037872	36.882	36.892	36.891	36.891	36.891	36.891	36.891
0.042080	36.832	36.899	36.900	36.899	36.900	36.900	36.900

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 3a exibe o comportamento transiente do perfil da temperatura ao longo da espessura total do tecido em $x \in [0, L]$. Nota-se que a região da superfície responde rapidamente ao estímulo externo, e que esta informação diminui acentuadamente dentro das três primeiras camadas da estrutura do tecido, deixando assim, a quarta camada praticamente inalterada. Esse estímulo pode ser ocasionado por um fluxo de calor aplicado na superfície externa do tecido durante um período de tempo determinado. A suscetibilidade ao estímulo externo é claramente visível na Figura 3b, para a plotagem em 3-D do campo de temperatura em relação às coordenadas espacial e temporal e são utilizadas $N_T = 70$ e $N_T^* = 10$ termos para a obtenção de ambas as figuras.

Figura 3 - Comportamento transiente do campo de temperatura através do tecido e representação da solução em 3-D



Legenda: (a) Comportamento transitório do campo de temperatura ao longo da espessura total do tecido; (b) Representação da solução numérica em 3-D.

Fonte: O autor, 2021.

5.1.2 Solução do problema direto aproximada por metamodelo

Verifica-se na literatura que a RBF multiquadrática possui uma boa efetividade na interpolação dos dados e o seu uso decorre da simplicidade e acurácia (FRANKE, 1982; CARLSON e FOLEY, 1992). Os pontos usados para a construção da Função de Base Radial são gerados randomicamente em intervalos distintos, como será visto posteriormente. O parâmetro de forma η possui um papel importante, pois controla a suavidade da RBF e auxilia na eficiência da interpolação. A medida que o valor de η aumenta, a RBF se torna mais suave e a solução se torna melhor, porém o sistema de equações lineares resultante, passa a ser mal condicionado. Por isso um cuidado na sua escolha para que o sistema linear seja bem condicionado. O η é determinado de forma manual neste trabalho, mas existem métodos para selecioná-los como pode ser verificado em Hardy (1971), Fornberg et al. (2006) e Chinchapatnam et al. (2007).

A solução da Eq. (15) é interpolada por meio da Função de Base Radial multiquadrática e é usado um conjunto com 301 medidas no tempo tomadas no intervalo $0s \leq t \leq 600s$ na posição $x = 0m$. As Tabelas 4 e 5 apresentam os resultados da média do erro relativo percentual (ϵ_{rel}) entre os resultados adquiridos pela Técnica da Transformada Integral Generalizada (T^{GITT}) e os obtidos pelo metamodelo (T^{RBF}):

$$\epsilon_{rel} = \frac{|T_i^{GITT} - T_i^{RBF}|}{|T_i^{GITT}|} \times 100\%, \quad i = 1, 2, \dots, n_m \quad (82)$$

sendo n_m o número total de medidas no tempo.

A média do erro relativo é adquirida para dois intervalos distintos: para $\omega \in [0.00075, 0.00175]$, conforme Tabela 4, e para $\omega \in [0.00020, 0.00280]$, de acordo com a Tabela 5. As duas tabelas utilizam três diferentes quantidades de pontos empregados na construção da RBF e observa-se um aumento considerável da média do erro relativo percentual para os valores que estão nos extremos dos intervalos. Salienta-se que os intervalos selecionados estão de acordo com os encontrados na literatura, como pode ser verificado em Okabe et al. (2018).

Tabela 4 - Média do erro relativo percentual entre os resultados da GITT e da RBF para o intervalo de $\omega \in [0.00075, 0.00175]$.

Pontos RBF	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00075$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00095$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00115$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00135$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00155$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00175$
10	1.95590	0.65137	0.18937	0.16965	0.05724	16.8010
20	0.87654	0.66022	0.18868	0.16752	0.31325	14.0340
30	0.33862	0.65651	0.18869	0.16615	0.43437	2.71740

Fonte: O autor, 2021.

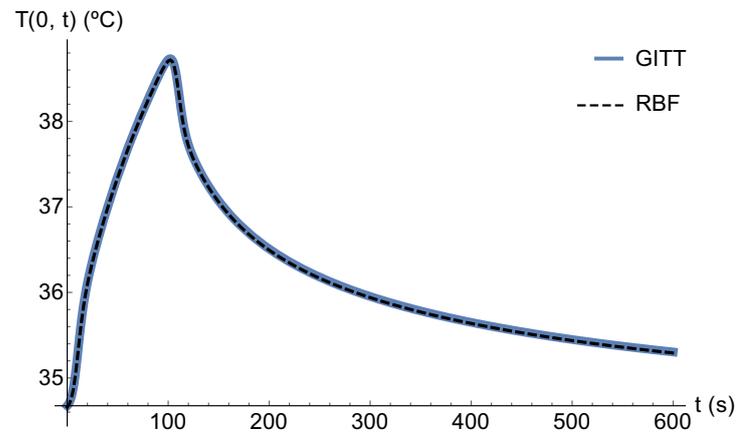
Tabela 5 - Média do erro relativo percentual entre os resultados da GITT e da RBF para o intervalo de $\omega \in [0.00020, 0.00280]$.

Pontos RBF	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00020$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00065$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00105$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00145$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00205$	$ \epsilon_{rel} $ (%) $\omega = 0.00280$
10	6.10550	1.82680	0.40475	0.31149	0.52738	4.50430
20	3.95820	1.67780	0.40492	0.31311	0.90580	14.3660
30	5.14790	1.74180	0.40494	0.31348	0.93938	4.18640

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 4 ilustra uma comparação gráfica entre a solução do problema direto obtida pela GITT e pela RBF empregando o valor exato de $\omega = 0.00125$ 1/s, na posição $x = 0$ m e para o tempo de $0 \text{ s} \leq t \leq 600 \text{ s}$. Os resultados são obtidos para 30 pontos empregados na construção da RBF, no intervalo de $[0.00075, 0.00175]$ e $\eta = 4.6 \times 10^{-5}$. Verifica-se uma boa concordância entre as soluções.

Figura 4 - Comparação entre a solução obtida pela GITT e RBF



Fonte: O autor, 2021.

5.2 Problema inverso para o caso linear

- Análise dos coeficientes de sensibilidade

Na fase de solução do problema inverso, inicialmente, é realizada uma análise de sensibilidade dos parâmetros, P_j , presentes na equação de biotransferência de calor, com o intuito de facilitar a comparação e a identificação de parâmetros não-correlacionados. Para tanto são utilizados coeficientes de sensibilidade, S_{ij} , como descrito a seguir:

$$S_{ij} = \frac{\partial T_i}{\partial P_j}, \quad i = 1, 2, \dots, n_m, \quad j = 1, 2, \dots, n_p \quad (83)$$

em que n_p é o número total de parâmetros a serem estimados e os coeficientes de sensibilidade, definido na Eq. (83), é uma medida da sensibilidade da temperatura T_i em relação às variações no parâmetro P_j .

Em problemas que abrangem parâmetros com distintas ordens de magnitude, os coeficientes de sensibilidade, no que concerne aos parâmetros, também podem diferir em diversas ordens de grandeza, gerando-se assim, dificuldades na análise e identificação da dependência linear. Essas dificuldades podem ser aliviadas por meio da análise dos coeficientes de sensibilidade modificados (normalizados), definidos como:

$$S_{P_{ij}} \equiv P_j \frac{\partial T_i}{\partial P_j}, \quad i = 1, 2, \dots, n_m, \quad j = 1, 2, \dots, n_p \quad (84)$$

Existem diversos procedimentos para o cálculo dos coeficientes de sensibilidade, como por exemplo: a solução analítica direta, o problema de valor de contorno e a aproxi-

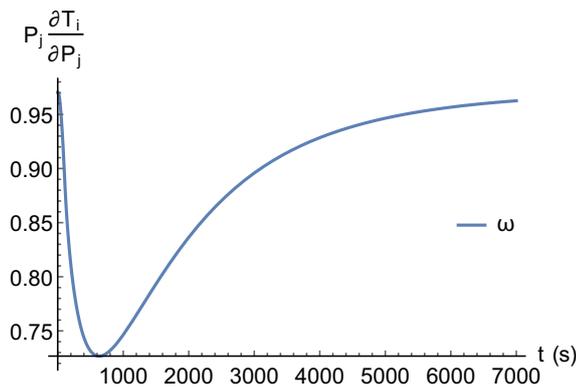
mação por diferenças finitas (ÖZIŞIK e ORLANDE, 2000). Neste trabalho os coeficientes de sensibilidade modificados são computados numericamente usando uma aproximação por diferenças centradas dada por:

$$S_{P_{ij}} \cong P_j \frac{T_i(P_1, P_2, \dots, P_j + \vartheta, \dots, P_{n_p}) - T_i(P_1, P_2, \dots, P_j - \vartheta, \dots, P_{n_p})}{2\vartheta}, \quad (85)$$

onde ϑ representa uma pequena variação no valor do parâmetro específico para os quais estão sendo calculados os coeficientes de sensibilidade.

A Figura 5 exibe a variação temporal do coeficiente de sensibilidade modificado para o termo de perfusão sanguínea disposto na Eq. (14) e é empregado um único sensor, localizado na posição $x = 0$ m. É utilizado o valor exato do parâmetro na determinação do coeficiente de sensibilidade modificado.

Figura 5 - Coeficiente de sensibilidade modificado do parâmetro



Fonte: O autor, 2021.

Neste trabalho será realizada a estimativa do termo de perfusão, ω , que é um dos parâmetros essenciais em aplicações como diagnósticos clínicos empregando a termografia por infravermelho (BOUSSELHAM et al., 2018). Ressalta-se que essa taxa é utilizada tanto na RBF quanto na sua estimativa no problema inverso.

Para a investigação da solução do problema inverso, considera-se um vetor de incógnitas, $\mathbf{P} = \{\omega\}$, e os i -ésimos dados experimentais sintéticos, Y_i , obtido através da solução do problema direto calculado com o parâmetro exato e adicionando um ruído dado por uma distribuição normal, \mathcal{N} , com média, ν , e desvio padrão, σ :

$$Y_i = T_i(\mathbf{P}_{exato}) + \varepsilon_i, \quad \varepsilon \sim \mathcal{N}(\nu, \sigma), \quad i = 1, 2, \dots, N_m \quad (86)$$

no qual $\mathbf{P}_{exato} = \{0.00125\}$, $\nu = 0$, $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$ e N_m é o número de dados experimentais.

- Estimativa do termo de perfusão sanguínea via metamodelo da solução do problema direto

As Tabelas 6, 7 e 8 apresentam dez casos, cada uma, para a estimativa do termo de perfusão sanguínea para diferentes quantidades de pontos utilizados na construção da RBF e para distintos estados iniciais no intervalo de $[0.00075, 0.00175]$. O propósito dessa análise é verificar a quantidade ideal de pontos que seja eficaz para se obter uma estimativa adequada para esse termo. Nestas tabelas são expostos os resultados para a estimativa da taxa de perfusão, o intervalo com nível de credibilidade de 95%, o tamanho máximo da cadeia na qual é realizada a inferência estatística, o *burn-in period* (ou período de aquecimento), o erro RMS (*Root Mean Square*) e o tempo computacional.

O intervalo de credibilidade (IC) descreve o nível de certeza na estimativa do parâmetro. Os procedimentos adotados para a sua elaboração são: (i) Calcule $P = \frac{(1-p)}{2} N_p$, sendo $P \in \mathbb{Z}$, $p = 0.95$ e N_p a diferença entre o tamanho da cadeia e o número de amostras de aquecimento; (ii) Exclua o período de aquecimento; (iii) Ordene a cadeia de Markov de forma crescente; (iv) Descarte os P primeiros e os P últimos estados da cadeia e (v) O menor e o maior valor da cadeia serão os limites inferior e superior do intervalo de credibilidade, respectivamente.

O erro RMS é calculado após o procedimento de estimação de parâmetros com o propósito de verificar a acurácia das estimativas e é definido como:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N_m} \sum_{n=1}^{N_m} [T_n^{exp} - T_n^{est}(\mathbf{P})]^2}, \quad (87)$$

em que T^{exp} são os dados experimentais sintéticos e T^{est} são os valores da temperatura calculados com os parâmetros estimados.

Os resultados são obtidos pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings e empregou-se uma função densidade de transição por meio de uma distribuição uniforme. Os parâmetros não estimados tiveram seus valores fixados conforme definido na Tabela 1.

Na Tabela 6 são aplicados 10 pontos na construção da RBF para a interpolação da solução obtida pela GITT. O valor da largura é de $\eta = 5.8 \times 10^{-6}$ e verifica-se que essa quantidade de pontos é insuficiente para se obter resultados acurados para a estimativa de ω em quase todos os casos.

Tabela 6 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.07594	[0.07585, 0.07602]	20000	5000	0.68219	88.125
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.085\}$	0.12654	[0.11826, 0.13436]	20000	5000	0.49697	92.250
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.13103	[0.11822, 0.15891]	20000	5000	0.49796	88.906
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.105\}$	0.12618	[0.11817, 0.13499]	20000	5000	0.49696	88.969
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.14470	[0.12044, 0.16549]	20000	5000	0.50838	89.609
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.14594	[0.12096, 0.16474]	20000	5000	0.50975	93.609
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.145\}$	0.13677	[0.11833, 0.16395]	20000	5000	0.50117	89.203
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.155\}$	0.13978	[0.11896, 0.16452]	20000	5000	0.50357	89.672
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.165\}$	0.13917	[0.11887, 0.16424]	20000	5000	0.50304	90.938
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.175\}$	0.13793	[0.11906, 0.16480]	20000	5000	0.50204	90.813

Fonte: O autor, 2021.

Na Tabela 7 são empregados 20 pontos para a estruturação do metamodelo usando o parâmetro de forma $\eta = 3 \times 10^{-5}$. O objetivo de se aumentar a quantidade de pontos na construção da RBF é de verificar uma quantidade ideal de pontos que seja eficaz para se obter uma estimativa adequada do termo de perfusão sanguínea. Observa-se que para esse total de pontos há uma eficiência em seis casos (2, 3, 4, 5, 6 e 7) e uma ineficiência em quatro casos (1, 8, 9 e 10) na obtenção da estimativa do termo de perfusão. Também são adotados 20000 estados para o tamanho total da cadeia e efetuados as exclusões de 5000 amostras de aquecimento para todos os casos.

Tabela 7 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

20 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.07559	[0.07548, 0.07572]	20000	5000	0.68541	190.19
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.085\}$	0.12643	[0.11823, 0.13386]	20000	5000	0.49697	182.97
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12563	[0.11810, 0.13344]	20000	5000	0.49696	181.95
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.105\}$	0.12616	[0.11879, 0.13498]	20000	5000	0.49695	191.11
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12577	[0.11797, 0.13418]	20000	5000	0.49696	194.33
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12583	[0.11728, 0.13470]	20000	5000	0.49695	185.16
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.145\}$	0.12571	[0.11770, 0.13472]	20000	5000	0.49696	191.69
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.155\}$	0.15697	[0.15594, 0.15792]	20000	5000	0.52393	185.55
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.165\}$	0.16658	[0.16632, 0.16680]	20000	5000	0.53835	184.77
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.175\}$	0.16657	[0.16630, 0.16680]	20000	5000	0.53835	175.75

Fonte: O autor, 2021.

São aplicados 30 pontos para a interpolação da Função de Base Radial multiquadrática com o valor da largura $\eta = 4.6 \times 10^{-5}$ e os resultados são expostos na Tabela 8. Todos os casos apresentam uma boa qualidade em suas estimativas, exceto os casos (1 e 2), que não convergiram para um valor aproximado do termo de perfusão. Ressalta-se que foram testados outros valores acima de 20000 para o tamanho da cadeia, nos casos (1 e 2), a fim de verificar a convergência para o termo de perfusão, porém não houve êxito porquê a cadeia ficou oscilando em torno da estimativa inicial.

Nota-se um aumento considerável no tempo computacional nas Tabelas 6, 7 e 8 de acordo com a ampliação dos pontos usados na construção da RBF. É um aspecto a ser observado nos próximos resultados onde não há a necessidade de se utilizar uma quantidade maior de pontos na elaboração do modelo substituto, pois uma quantidade menor de pontos pode oferecer um tratamento adequado na estimativa do parâmetro e conseqüentemente uma redução no custo computacional. Outro aspecto a ser observado é a quantidade de pontos usados na construção do metamodelo. Quanto maior for a quantidade de pontos empregados em sua construção, maior é a probabilidade de se obter estimativas próximas do termo de perfusão.

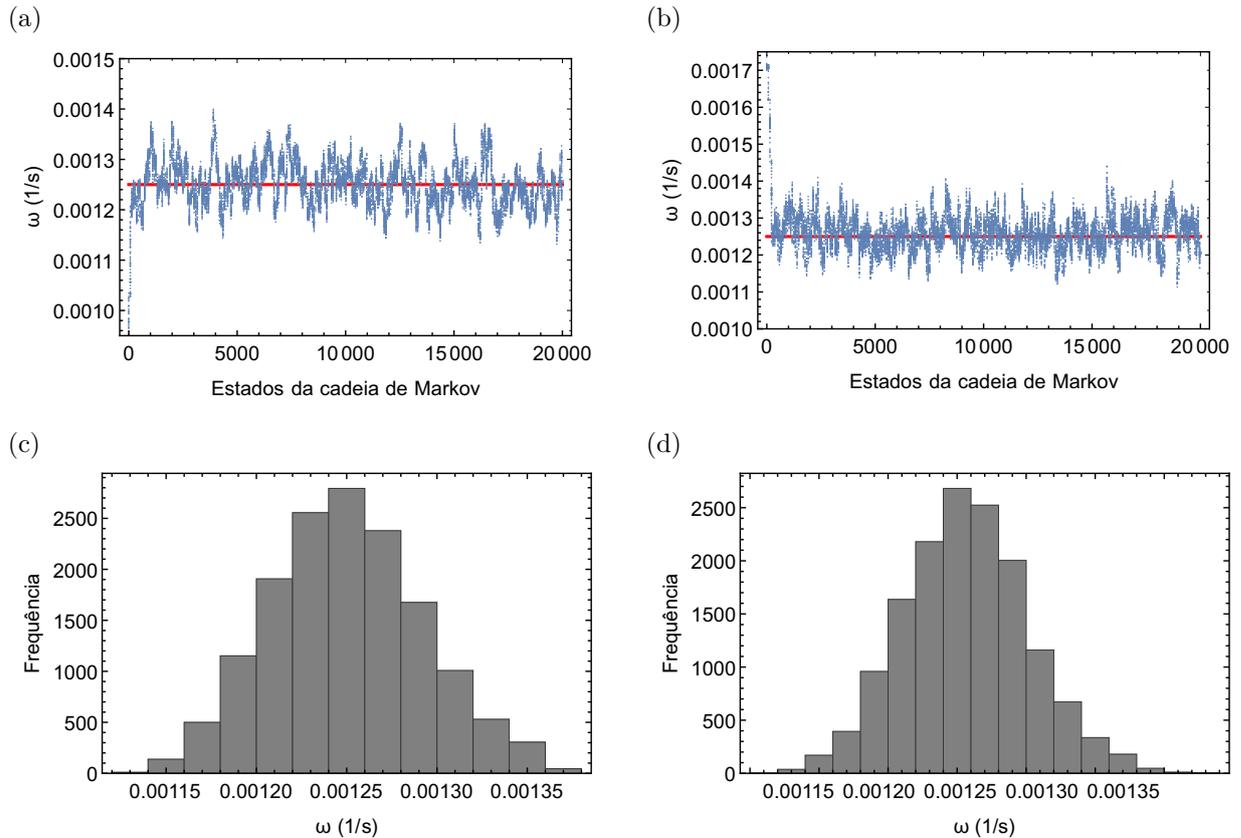
Tabela 8 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

30 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.07459	[0.07443, 0.07476]	20000	5000	0.69531	276.28
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.085\}$	0.08386	[0.08280, 0.08509]	20000	5000	0.61678	261.31
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12564	[0.11817, 0.13352]	20000	5000	0.49696	289.95
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.105\}$	0.12616	[0.11880, 0.13468]	20000	5000	0.49695	291.11
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12594	[0.11728, 0.13601]	20000	5000	0.49696	298.25
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12584	[0.11807, 0.13390]	20000	5000	0.49696	284.22
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.145\}$	0.12593	[0.11775, 0.13558]	20000	5000	0.49697	283.81
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.155\}$	0.12583	[0.11762, 0.13436]	20000	5000	0.49696	277.30
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.165\}$	0.12579	[0.11761, 0.13472]	20000	5000	0.49696	280.91
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.175\}$	0.12596	[0.11763, 0.13454]	20000	5000	0.49696	281.98

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 6a e 6c têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 3 da Tabela 8, respectivamente. Os gráficos das Figuras 6b e 6d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o caso 10 da Tabela 8, respectivamente. A linha horizontal, na cor vermelha, indica o valor exato do termo de perfusão. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo e os histogramas apresentam um comportamento similar ao de uma distribuição normal.

Figura 6 - Análise da evolução das cadeias de Markov e os histogramas de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov e (c) histograma de frequência relativo ao caso 3 da Tabela 8;
 (b) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência relativo ao caso 10 da Tabela 8.
 Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 9 apresenta resultados numéricos adquiridos por meio da amostragem da distribuição *a posteriori*, $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$. São expostos doze casos para a estimativa do termo de perfusão sanguínea empregando 10 pontos na construção do metamodelo e é usado um intervalo maior, variando de $[0.00020, 0.00280]$, para a interpolação. Ressalta-se que os pontos são gerados randomicamente dentro do intervalo especificado anteriormente e o valor da largura é de $\eta = 7.3 \times 10^{-4}$. Verifica-se que para 10 pontos existe uma ineficiência em quatro casos (9, 10, 11 e 12) para a estimativa de tal termo e no caso 1, limite inferior do intervalo, são necessários 40 mil estados da cadeia para se obter uma estimativa próxima ao termo de perfusão com *burn-in* de 10 mil estados.

Tabela 9 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.020\}$	0.12615	[0.12276, 0.13008]	40000	10000	0.49696	199.14
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.035\}$	0.12509	[0.11797, 0.13021]	20000	5000	0.49698	87.375
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.055\}$	0.12605	[0.11715, 0.13371]	20000	5000	0.49696	84.250
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.12565	[0.11818, 0.13311]	20000	5000	0.49696	85.359
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12576	[0.11726, 0.13607]	20000	5000	0.49696	82.313
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12574	[0.11795, 0.13396]	20000	5000	0.49696	86.156
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12598	[0.11774, 0.13579]	20000	5000	0.49696	88.922
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.160\}$	0.12581	[0.11760, 0.13421]	20000	5000	0.49696	89.832
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.190\}$	0.23153	[0.22003, 0.24246]	20000	5000	0.64256	87.531
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.220\}$	0.23008	[0.22027, 0.24139]	20000	5000	0.64041	84.922
11	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.23061	[0.22011, 0.24210]	20000	5000	0.64041	84.281
12	$\mathbf{P}^0 = \{0.280\}$	0.23097	[0.22042, 0.24229]	20000	5000	0.64172	83.500

Fonte: O autor, 2021.

As Tabelas 10 e 11 mostram doze resultados numéricos para a estimativa do termo de perfusão sanguínea onde os estados iniciais, presentes nestas simulações, são iguais aos estados iniciais expostos na tabela precedente. São aplicados 20 pontos na elaboração da RBF na Tabela 10 com o valor do parâmetro de forma de $\eta = 8 \times 10^{-5}$ e 30 pontos na estruturação da Função de Base Radial multiquadrática na Tabela 11 com o valor da largura de $\eta = 9 \times 10^{-5}$. Ambas as tabelas foram interpoladas no intervalo de [0.00020, 0.00280] e observa-se, novamente, um crescimento no custo computacional de acordo com o aumento de pontos usados na construção do metamodelo.

Todos os casos apresentam uma boa qualidade em suas estimativas além do tamanho razoável da cadeia e um baixo custo computacional. Os casos (1, 11 e 12) da Tabela 10 e os casos (1 e 12) da Tabela 11 não convergiram para o valor aproximado da taxa de perfusão. Vale enfatizar que os casos de não convergência ocorrem em situações em que os estados iniciais estão incluídos nos extremos dos intervalos.

Tabela 10 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

20 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.020\}$	0.01370	[0.01348, 0.01392]	20000	5000	3.46020	168.08
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.035\}$	0.12592	[0.12020, 0.13168]	20000	5000	0.49696	169.09
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.055\}$	0.12534	[0.11825, 0.13174]	20000	5000	0.49697	170.61
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.12602	[0.11906, 0.13383]	20000	5000	0.49696	167.63
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12580	[0.11722, 0.13624]	20000	5000	0.49696	170.30
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12572	[0.11794, 0.13394]	20000	5000	0.49696	172.14
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12595	[0.11770, 0.13568]	20000	5000	0.49696	168.31
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.160\}$	0.12582	[0.11758, 0.13427]	20000	5000	0.49696	168.44
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.190\}$	0.12584	[0.11758, 0.13474]	20000	5000	0.49696	175.98
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.220\}$	0.12597	[0.11754, 0.13517]	20000	5000	0.49696	184.16
11	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.24786	[0.24213, 0.25425]	20000	5000	0.66580	171.17
12	$\mathbf{P}^0 = \{0.280\}$	0.24780	[0.24223, 0.25435]	20000	5000	0.66573	182.16

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 11 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

30 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.020\}$	0.01005	[0.00980, 0.01029]	20000	5000	4.29570	249.41
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.035\}$	0.12600	[0.11823, 0.13165]	20000	5000	0.49696	253.79
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.055\}$	0.12535	[0.11830, 0.13175]	20000	5000	0.49697	261.27
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.12573	[0.11708, 0.13585]	20000	5000	0.49696	262.58
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12565	[0.11774, 0.13435]	20000	5000	0.49696	265.91
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12587	[0.11840, 0.13414]	20000	5000	0.49696	261.88
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12594	[0.11766, 0.13559]	20000	5000	0.49696	274.44
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.160\}$	0.12590	[0.11761, 0.13437]	20000	5000	0.49696	259.75
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.190\}$	0.12608	[0.11770, 0.13603]	20000	5000	0.49696	260.08
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.220\}$	0.12599	[0.11757, 0.13466]	20000	5000	0.49696	278.45
11	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.12596	[0.11756, 0.13483]	20000	5000	0.49696	281.34
12	$\mathbf{P}^0 = \{0.280\}$	0.26938	[0.26852, 0.27017]	20000	5000	0.69386	264.95

Fonte: O autor, 2021.

Todas as estimativas, apresentadas nas tabelas antecedentes, que convergiram para valores próximos do termo de perfusão, estão incluídos no intervalo de credibilidade de 95%. Nota-se, também, nas Tabelas 6 a 11 que há situações de não convergência para o termo de perfusão sanguínea e o erro RMS está em torno de 0.49°C para os casos de convergência. Para diminuir a quantidade de casos de não convergência é preciso aumentar o número de pontos usados na construção do modelo substituto e por consequência há um aumento no tempo computacional. É apresentado, a seguir, um procedimento de hibridização dos Métodos de Evolução Diferencial com o Monte Carlo via Cadeias de Markov com a finalidade de suprir a não convergência em determinadas circunstâncias.

- Resultados da hibridização entre os Métodos de Evolução Diferencial - Monte Carlo com Cadeias de Markov

O algoritmo de Evolução Diferencial é empregado para gerar uma estimativa a ser aplicada como estado inicial no Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov,

tendo-se o número máximo de gerações como critério de parada. Todos os resultados apresentados aqui possuem um nível de ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$, com 301 medidas no tempo tomadas no intervalo de $0\text{ s} \leq t \leq 600\text{ s}$ na posição $x = 0\text{ m}$. Os resultados são obtidos através da amostragem da distribuição densidade de probabilidade *a posteriori*, $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$, considerando a função densidade de transição como uma distribuição uniforme.

Para as propriedades do DE, são usadas uma quantidade de população de $n_{po} = 5$, fator de mutação de $F_m = 0.8$, taxa de cruzamento de $CR = 0.5$ e geração de $g = 10$. Esses valores são iguais para todos os resultados apresentados nesta etapa.

A Tabela 12 apresenta dez resultados numéricos para a estimativa do termo de perfusão sanguínea e são referentes a abordagem empregando a interpolação da solução obtida pela GITT para o intervalo de $[0.00075, 0.00175]$. São empregados 10 pontos na construção da RBF multiquadrática com o valor do parâmetro de forma de $\eta = 5.8 \times 10^{-6}$. Observa-se que para quase todos os casos a estimativa inicial otimizada pelo DE é próxima ao valor exato do termo de perfusão. Na situação de 10 pontos, por mais que o estado inicial seja próximo ao valor exato, a estimativa final adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings diverge para valores distantes do exato. A razão para isso acontecer, se deve pelo fato de usar os mesmos 10 pontos empregados na construção do metamodelo como pode ser visto na Tabela 6.

Tabela 12 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.

Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.12629\}$	0.13977	[0.11885, 0.16437]	20000	5000	0.50356	81.375
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.12608\}$	0.13962	[0.11920, 0.16477]	20000	5000	0.50343	86.516
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.12649\}$	0.14630	[0.11962, 0.16521]	20000	5000	0.51015	80.375
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.12653\}$	0.12708	[0.11689, 0.15296]	20000	5000	0.49701	82.703
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.15774\}$	0.15419	[0.12708, 0.16558]	20000	5000	0.52007	81.375
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.12683\}$	0.14268	[0.12079, 0.16375]	20000	5000	0.50629	81.453
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.12611\}$	0.12753	[0.11742, 0.15055]	20000	5000	0.49706	82.172
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.12597\}$	0.14993	[0.12067, 0.16519]	20000	5000	0.51450	90.297
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.12607\}$	0.15464	[0.13698, 0.16577]	20000	5000	0.52069	86.125
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.12596\}$	0.14052	[0.11908, 0.16488]	20000	5000	0.50423	86.248

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 13 apresenta dez casos distintos dos casos apresentados na Tabela 12 e é utilizado o $\eta = 3 \times 10^{-5}$ na construção do metamodelo. Os resultados são adquiridos para 20 pontos na elaboração da RBF multiquadrática, uma vez que com 10 pontos, todas as estimativas divergiram do valor do termo de perfusão. Tanto o estado inicial oferecido pelo DE quanto a estimativa proporcionada pelo MCMC são valores próximos ao valor exato. É usado um tamanho da cadeia de 20 mil estados e *burn-in* de 5 mil estados. Observa-se um baixo custo computacional e estimativas acuradas para a taxa de perfusão dentro dos intervalos de credibilidade.

Tabela 13 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

20 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.12593\}$	0.12608	[0.11736, 0.13952]	20000	5000	0.49696	163.91
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.12578\}$	0.12546	[0.11701, 0.13403]	20000	5000	0.49696	167.81
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.12549\}$	0.12495	[0.11723, 0.13456]	20000	5000	0.49699	164.98
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.12538\}$	0.12550	[0.11737, 0.13416]	20000	5000	0.49696	169.09
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.12573\}$	0.12549	[0.11861, 0.13320]	20000	5000	0.49696	169.67
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.12589\}$	0.12587	[0.11678, 0.13454]	20000	5000	0.49696	171.72
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.12673\}$	0.12604	[0.11689, 0.13682]	20000	5000	0.49696	169.33
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.12590\}$	0.12605	[0.11661, 0.13491]	20000	5000	0.49696	172.11
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.12613\}$	0.12582	[0.11676, 0.13561]	20000	5000	0.49696	187.61
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.12575\}$	0.12549	[0.11711, 0.13411]	20000	5000	0.49696	190.95

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 14 mostra dez resultados distintos dos casos apresentados nas Tabelas 12 e 13 e é utilizado o $\eta = 4.6 \times 10^{-5}$ na construção do metamodelo. Os resultados são adquiridos para 30 pontos na elaboração da RBF no intervalo de [0.00075, 0.00175]. Tanto os estados iniciais oferecidos pelo algoritmo de Evolução Diferencial quanto as estimativas proporcionadas pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings são valores próximos ao valor exato do termo de perfusão. É usado um tamanho da cadeia de 20 mil estados e *burn-in* de 5 mil estados para todos os casos. Observa-se um aumento no custo computacional de acordo com a ampliação dos pontos aplicados na RBF e estimativas acuradas dentro dos intervalos de credibilidade.

Nota-se, nas Tabelas 13 e 14 que, em 100 % dos casos, as estimativas são próximas ao valor exato do termo de perfusão sanguínea o que mostra que a estratégia de se utilizar a hibridização é eficaz.

Tabela 14 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.

Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

30 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.12593\}$	0.12590	[0.11737, 0.13672]	20000	5000	0.49696	243.61
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.12597\}$	0.12537	[0.11737, 0.13432]	20000	5000	0.49697	249.23
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.12576\}$	0.12580	[0.11777, 0.13393]	20000	5000	0.49696	242.33
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.12609\}$	0.12578	[0.11779, 0.13424]	20000	5000	0.49696	248.09
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.12589\}$	0.12587	[0.11792, 0.13463]	20000	5000	0.49696	258.86
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.12590\}$	0.12591	[0.11709, 0.13542]	20000	5000	0.49696	243.34
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.12582\}$	0.12560	[0.11685, 0.13398]	20000	5000	0.49696	250.56
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.12556\}$	0.12591	[0.11749, 0.13518]	20000	5000	0.49696	279.41
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.12589\}$	0.12596	[0.11729, 0.13554]	20000	5000	0.49696	261.27
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.12580\}$	0.12608	[0.11721, 0.13442]	20000	5000	0.49696	272.25

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 15 apresenta os resultados obtidos no intervalo de $[0.00020, 0.00280]$ para a interpolação da solução da GITT. São aplicados 10 pontos na construção da RBF com o valor do parâmetro de forma $\eta = 7.3 \times 10^{-4}$. Observa-se, novamente, uma similaridade dos estados iniciais, otimizado pelo DE, quando comparado com as estimativas proporcionadas pelo MCMC em todos os casos.

O método de Evolução Diferencial tem demonstrado ser eficiente em gerar bons estados iniciais na abordagem de interpolação da solução obtida pela GITT. No caso 5 não houve uma convergência para o termo de perfusão, pois o valor do estado inicial presente nesta situação está englobado numa região de não convergência, como pode ser verificada na Tabela 9 nos casos 10 e 11. Ressalta-se que os pontos e o valor da largura da RBF empregados na construção do metamodelo na Tabela 15 são os mesmos usados na elaboração do modelo substituto da Tabela 9.

Tabela 15 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.12579\}$	0.12591	[0.11747, 0.13685]	20000	5000	0.49696	84.328
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.12578\}$	0.12538	[0.11742, 0.13440]	20000	5000	0.49697	84.281
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.12937\}$	0.12585	[0.11778, 0.13391]	20000	5000	0.49696	82.984
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.12444\}$	0.12584	[0.11797, 0.13410]	20000	5000	0.49696	91.828
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.22825\}$	0.23042	[0.22045, 0.24161]	20000	5000	0.49696	82.016
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.13261\}$	0.12595	[0.11721, 0.13535]	20000	5000	0.49696	86.469
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.13352\}$	0.12598	[0.11750, 0.13517]	20000	5000	0.49696	82.203
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.12590\}$	0.12601	[0.11722, 0.13566]	20000	5000	0.49696	81.938
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.12439\}$	0.12519	[0.11678, 0.13487]	20000	5000	0.49698	81.547
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.12359\}$	0.12592	[0.11776, 0.13401]	20000	5000	0.49696	91.266

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 16 lista os resultados obtidos para 20 pontos aplicados na construção do metamodelo com o parâmetro de forma de $\eta = 8 \times 10^{-5}$. Observa-se um aumento no tempo computacional quando comparado ao tempo da Tabela 15. Como mencionado anteriormente, esse aumento no custo computacional é referente a ampliação na quantidade de pontos empregados na construção do metamodelo. Ressalta-se que os tempos computacionais calculados nesta etapa de hibridização dos Métodos de Evolução Diferencial com o Monte Carlo via Cadeias de Markov contabilizam somente o tempo do MCMC. É constatado, em determinados resultados, que os valores dos estados iniciais são próximos ao valor do termo de perfusão. No caso 7 não houve uma convergência para o valor da taxa de perfusão, pois o valor designado do estado inicial se encontra próximo de uma zona de não convergência, como pode ser verificado na Tabela 10, caso 11.

Tabela 16 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

20 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.13067\}$	0.12586	[0.11743, 0.13652]	20000	5000	0.49696	162.67
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.12581\}$	0.12540	[0.11738, 0.13430]	20000	5000	0.49697	164.09
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.12681\}$	0.12585	[0.11757, 0.13398]	20000	5000	0.49696	172.28
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.12582\}$	0.12577	[0.11776, 0.13418]	20000	5000	0.49696	177.92
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.13992\}$	0.12579	[0.11762, 0.13457]	20000	5000	0.49696	162.91
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.12607\}$	0.12591	[0.11721, 0.13554]	20000	5000	0.49696	170.66
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.24505\}$	0.24756	[0.24214, 0.25428]	20000	5000	0.66540	176.25
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.12612\}$	0.12592	[0.11750, 0.13516]	20000	5000	0.49696	174.77
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.12649\}$	0.12562	[0.11648, 0.13464]	20000	5000	0.49696	165.28
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.12589\}$	0.12582	[0.11761, 0.13536]	20000	5000	0.49696	165.67

Fonte: O autor, 2021.

Na Tabela 17 é mostrado os resultados adquiridos no intervalo de [0.00020, 0.00280] para a interpolação da solução obtida pela GITT. São aplicados 30 pontos na construção da RBF multiquadrática com o valor do parâmetro de forma $\eta = 9 \times 10^{-5}$. Observa-se uma similaridade dos estados iniciais, otimizado pelo DE, quando comparado com as estimativas proporcionadas pelo MCMC em todos os casos. Todas as estimativas convergem para valores próximos do termo de perfusão sanguínea e estão inseridos nos intervalos de credibilidade.

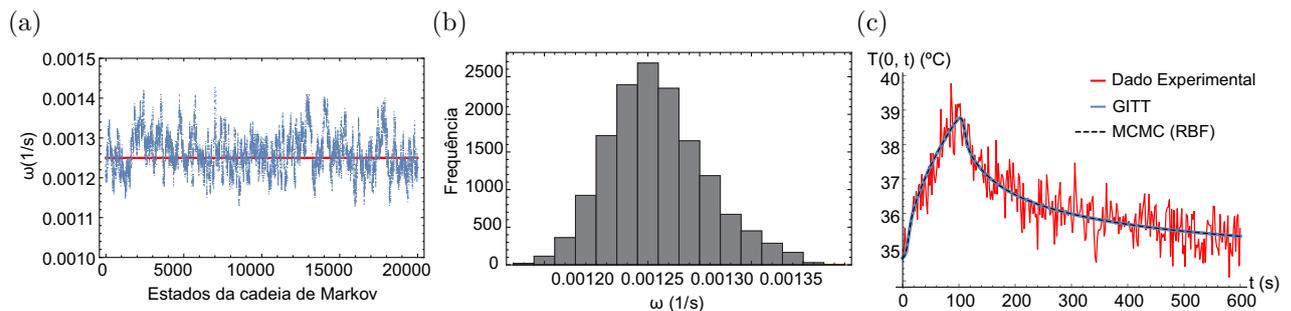
As Figuras 7a e 7b apresentam a evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência para a estimativa da taxa de perfusão referente ao caso 1 da Tabela 17. Na Figura 7c é ilustrada uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto obtida pela GITT empregando o valor exato do termo de perfusão e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC de $\omega^* = 0.0012587$. É possível observar, apesar do ruído empregado nos dados experimentais sintéticos, uma boa concordância entre as curvas.

Tabela 17 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

30 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.12552\}$	0.12587	[0.11751, 0.13675]	20000	5000	0.49696	244.41
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.12581\}$	0.12541	[0.11742, 0.13424]	20000	5000	0.49697	270.23
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.12303\}$	0.12583	[0.11766, 0.13386]	20000	5000	0.49696	244.72
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.12582\}$	0.12577	[0.11776, 0.13418]	20000	5000	0.49696	242.16
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.13992\}$	0.12581	[0.11768, 0.13459]	20000	5000	0.49696	239.23
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.12607\}$	0.12591	[0.11721, 0.13554]	20000	5000	0.49696	243.45
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.12450\}$	0.12566	[0.11690, 0.13415]	20000	5000	0.49696	257.23
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.12612\}$	0.12593	[0.11746, 0.13515]	20000	5000	0.49696	247.36
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.12590\}$	0.12598	[0.11728, 0.13555]	20000	5000	0.49696	247.06
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.12505\}$	0.12514	[0.11659, 0.13482]	20000	5000	0.49698	256.67

Fonte: O autor, 2021.

Figura 7 - Análise da evolução das cadeias de Markov, histograma de frequência e comparação dos dados experimentais, da solução da GITT e da solução do modelo completo



Legenda: (a) Evolução das cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência - caso 1 da Tabela 17; (c) Comparação entre o dado experimental, a GITT e o modelo completo.

Fonte: O autor, 2021.

- Estimativa do termo de perfusão sanguínea via metamodelo da função de verossimilhança

Nesta subseção apresentam-se os resultados da estimativa do termo de perfusão sanguínea tendo como procedimento a interpolação da função de verossimilhança, Eq. (44). O modelo de RBF usado nesse processo é semelhante ao utilizado na interpolação da solução da GITT. Observa-se uma relação entre as distribuições *a posteriori* para $\mathbf{P}^{(*)}$ e $\mathbf{P}^{(i-1)}$ na Eq. (54) e devido a manipulação algébrica, apenas o termo exponencial que aparece na verossimilhança precisa ser computado na implementação do algoritmo Metropolis-Hastings. Por consequência dessa manipulação, somente o termo exponencial é empregado na interpolação.

A Tabela 18 mostra dez simulações para a estimativa do termo de perfusão em um intervalo de $[0.00075, 0.00175]$. São usados 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do metamodelo e os valores dos estados iniciais são escolhidos de forma manual dentro do intervalo supracitado. O valor do parâmetro de forma, $\eta = 1 \times 10^{-7}$, é igual para todos os resultados apresentados nesta subseção. Nota-se uma boa qualidade na aproximação do valor do termo de perfusão para todos os casos estimados, além do baixo custo computacional.

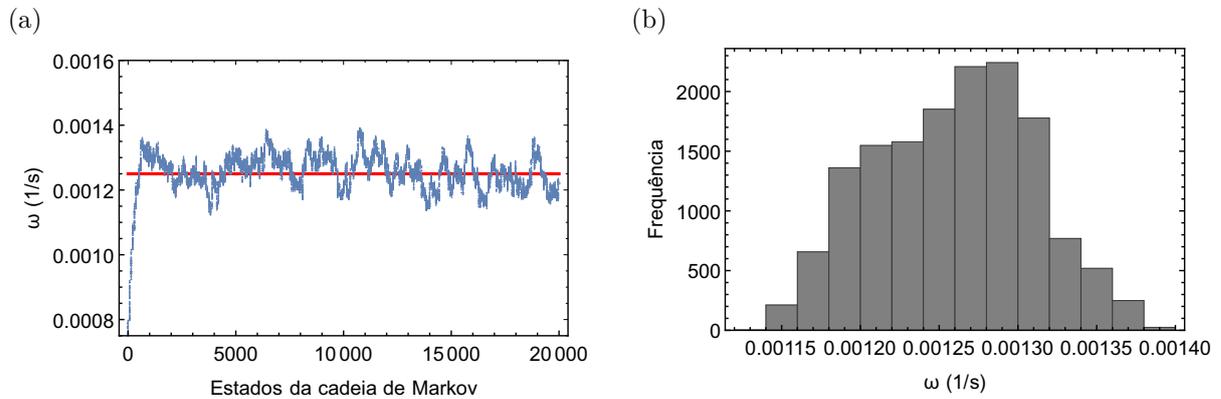
Tabela 18 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável. Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.12591	[0.11673, 0.13552]	20000	5000	0.49696	1.468
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.085\}$	0.12582	[0.11746, 0.13464]	20000	5000	0.49696	1.546
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12568	[0.11730, 0.13515]	20000	5000	0.49696	1.578
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.105\}$	0.12576	[0.11708, 0.13475]	20000	5000	0.49696	1.765
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12563	[0.11692, 0.13410]	20000	5000	0.49696	1.579
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12570	[0.11676, 0.13451]	20000	5000	0.49696	1.609
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.145\}$	0.12601	[0.11709, 0.13573]	20000	5000	0.49696	1.484
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.155\}$	0.12581	[0.11691, 0.13474]	20000	5000	0.49696	1.609
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.165\}$	0.12592	[0.11691, 0.13482]	20000	5000	0.49696	1.593
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.175\}$	0.12605	[0.11708, 0.13485]	20000	5000	0.49699	1.718

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 8a e 8b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência relativo ao caso 1 da Tabela 18, respectivamente. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 8 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 1 da Tabela 18.
Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 19 exhibe dez resultados numéricos para a estimativa do termo de perfusão sanguínea para diferentes estados iniciais. São aplicados 20 pontos na estruturação do metamodelo no intervalo de $[0.00075, 0.00175]$. O ponto principal dessa estratégia é a redução do tempo computacional sem a perda significativa na precisão da estimativa. Comparando a Tabela 19 com a Tabela 7 (casos 2 a 7) a redução no custo computacional pode chegar até 99%.

Constata-se também, um pequeno aumento no tempo computacional ao se comparar a Tabela 18 com a Tabela 19. Além de todas as estimativas estarem dentro do intervalo de 95% de credibilidade.

Tabela 19 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

20 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.12564	[0.11789, 0.13284]	20000	5000	0.49696	2.234
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.085\}$	0.12579	[0.11705, 0.13573]	20000	5000	0.49696	2.125
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12596	[0.11804, 0.13424]	20000	5000	0.49696	2.218
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.105\}$	0.12586	[0.11761, 0.13422]	20000	5000	0.49696	2.062
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12580	[0.11772, 0.13446]	20000	5000	0.49696	1.937
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12605	[0.11771, 0.13546]	20000	5000	0.49696	2.156
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.145\}$	0.12577	[0.11693, 0.13468]	20000	5000	0.49696	2.284
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.155\}$	0.12560	[0.11718, 0.13459]	20000	5000	0.49696	2.109
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.165\}$	0.12611	[0.11770, 0.13455]	20000	5000	0.49696	2.078
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.175\}$	0.12595	[0.11756, 0.13440]	20000	5000	0.49696	2.187

Fonte: O autor, 2021.

São representados na Tabela 20, doze simulações para a estimativa do termo de perfusão para diferentes estados iniciais no intervalo de [0.00020, 0.00280]. Todos os casos apresentam certa convergência para a taxa de perfusão e fazendo uma análise cuidadosa nos resultados, observa-se uma tendência da estimativa a ficar oscilando na faixa de 0.00125 a 0.00127, enquanto nas Tabelas 18 e 19 a tendência da estimativa é ficar na faixa de 0.00125 a 0.00126 para o intervalo de [0.00075, 0.00175].

Verifica-se um aumento no tamanho da cadeia para 60 mil estados e *burn-in* de 20 mil estados no caso 1. O que é uma característica quando se obtém um valor de estado inicial próximo ao extremo esquerdo nesse intervalo. Comparando a Tabela 20 com a Tabela 9 (casos 1 a 8) a redução no custo computacional pode chegar até 98.38%. Destaca-se, novamente, um baixo custo computacional e estimativas incluídas no intervalo de 95% de credibilidade.

Tabela 20 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.020\}$	0.12685	[0.11895, 0.13440]	60000	20000	0.49699	9.468
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.035\}$	0.12537	[0.11692, 0.13434]	20000	5000	0.49697	1.484
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.055\}$	0.12551	[0.11530, 0.13478]	20000	5000	0.49696	1.468
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.12599	[0.11659, 0.13356]	20000	5000	0.49696	1.758
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12667	[0.11649, 0.13518]	20000	5000	0.49703	1.593
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12676	[0.11662, 0.13537]	20000	5000	0.49698	1.640
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12648	[0.11642, 0.13440]	20000	5000	0.49697	1.734
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.160\}$	0.12660	[0.11677, 0.13463]	20000	5000	0.49697	1.453
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.190\}$	0.12673	[0.11664, 0.13501]	20000	5000	0.49700	1.515
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.220\}$	0.12696	[0.11678, 0.13480]	20000	5000	0.49699	1.546
11	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.12690	[0.11672, 0.13481]	20000	5000	0.49699	1.774
12	$\mathbf{P}^0 = \{0.280\}$	0.12705	[0.11679, 0.13504]	20000	5000	0.49701	1.640

Fonte: O autor, 2021.

Na Tabela 21 são expostas doze simulações para o termo de perfusão para o mesmo intervalo empregado na tabela anterior, com 20 pontos na construção da RBF. Há um aumento no tamanho da cadeia no caso 1 e por consequência um pequeno aumento no tempo computacional. Novamente, constata-se uma propensão no valor da taxa em ficar no entorno de 0.00125 e 0.00127.

Tabela 21 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido saudável.
 Valor exato de $\omega = 0.125 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

20 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.020\}$	0.12675	[0.11881, 0.13438]	60000	20000	0.49698	9.812
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.035\}$	0.12549	[0.11705, 0.13474]	20000	5000	0.49696	2.171
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.055\}$	0.12559	[0.11565, 0.13467]	20000	5000	0.49696	1.921
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.075\}$	0.12586	[0.11622, 0.13354]	20000	5000	0.49696	2.015
5	$\mathbf{P}^0 = \{0.095\}$	0.12678	[0.11674, 0.13460]	20000	5000	0.49699	2.031
6	$\mathbf{P}^0 = \{0.115\}$	0.12666	[0.11698, 0.13476]	20000	5000	0.49698	2.016
7	$\mathbf{P}^0 = \{0.135\}$	0.12690	[0.11705, 0.13546]	20000	5000	0.49699	2.140
8	$\mathbf{P}^0 = \{0.160\}$	0.12661	[0.11672, 0.13522]	20000	5000	0.49697	2.353
9	$\mathbf{P}^0 = \{0.190\}$	0.12681	[0.11673, 0.13549]	20000	5000	0.49699	2.078
10	$\mathbf{P}^0 = \{0.220\}$	0.12684	[0.11665, 0.13524]	20000	5000	0.49699	1.984
11	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.12731	[0.11705, 0.13578]	20000	5000	0.49703	2.171
12	$\mathbf{P}^0 = \{0.280\}$	0.12736	[0.11730, 0.13475]	20000	5000	0.49704	1.890

Fonte: O autor, 2021.

Fazendo uma análise dos procedimentos de interpolação adotados neste trabalho, verifica-se que a interpolação realizada na solução obtida pela GITT proporciona uma melhor qualidade na precisão da estimativa, porém uma ineficiência na convergência das cadeias em determinadas quantidades de pontos usados na construção do metamodelo e um aumento no custo computacional. No procedimento de interpolação da verossimilhança observam-se algumas vantagens como, uma probabilidade maior de não cair em uma região de não convergência e um baixo custo computacional, no entanto há uma pequena perda na precisão da estimativa no intervalo [0.00020, 0.00280]. Outro benefício da interpolação da verossimilhança é o fato de poder usar poucos pontos na interpolação, ou seja, com 10 pontos usados na construção da RBF multiquadrática já se obtém estimativas acuradas dentro dos intervalos de credibilidade.

Os resultados apresentados até aqui são relativos ao modelo de biotransferência de calor linear para um tecido saudável onde o termo de perfusão sanguínea é representado por uma função constante. Na Seção 5.3 são expostos resultados para o modelo de biotransferência de calor não-linear também para um tecido saudável onde o termo de perfusão sanguínea é representado por uma função linear dependente da temperatura.

5.3 Problema direto para o caso não-linear

A atual seção aborda o problema de biotransferência de calor não-linear para um tecido saudável onde o termo de perfusão sanguínea é representado por uma função linear dependente da temperatura, sendo definida como:

$$\omega(x, T) = aT(x, t) + b \quad (88)$$

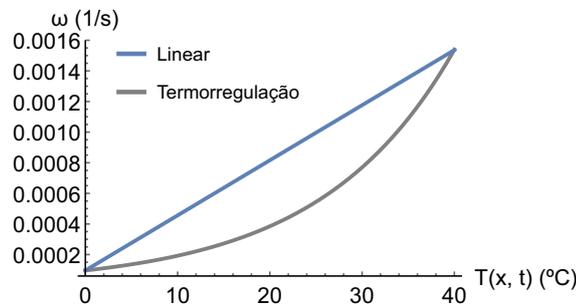
A Eq. (89) mostra a função de termorregulação local sendo definida como (FIALA et al., 2012; ILJAŽ et al., 2019):

$$\omega(x, T) = \omega_{basal} Q_{10}^{\left[\frac{T(x, t) - T_0}{10} \right]}, \quad (89)$$

em que ω_{basal} representa a taxa de perfusão sanguínea basal, Q_{10} o coeficiente da taxa de perfusão sanguínea e T_0 a temperatura de equilíbrio do corpo.

A Figura 9 representa o gráfico linear do termo de perfusão sanguínea juntamente com o comportamento exponencial da função de termorregulação.

Figura 9 - Gráfico da função linear e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

Os valores exatos dos parâmetros e dos coeficientes presentes nas Eqs. (88) e (89) são: $a = 0.000036$, $b = 0.000096$, $\omega_{basal} = 0.00125$ 1/s, $Q_{10} = 2$ e $T_0 = 37^\circ\text{C}$.

A solução do problema direto para o caso não-linear é obtida pela GITT, no entanto é realizada uma análise de convergência dos autovalores para indicar o número necessário de termos na expansão da temperatura. Essa análise é semelhante a investigação efetuada na Tabela 2, pois o problema de autovalor é o mesmo para todos os resultados deste trabalho. A Tabela 22 apresenta a convergência numérica do perfil de temperatura para diferentes ordens de truncamento N_T^* , mantendo-se fixo o $N_T = 70$ termos. Os dados para a distribuição de temperatura através do tecido são obtidos em diferentes pontos do domínio para o tempo $t = 100$ s e a última coluna fornece, para fins de comparação,

resultados numéricos obtidos com o Método das Linhas implementado na rotina NDSolve.

Observa-se, na Tabela 22, que para o caso em que $N_T^* = 10$ já se alcança, pelo menos, quatro dígitos significativos convergidos para o campo de temperatura ao longo de quase todo o domínio quando comparado aos resultados obtidos com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e dos resultados adquiridos por meio do NDSolve.

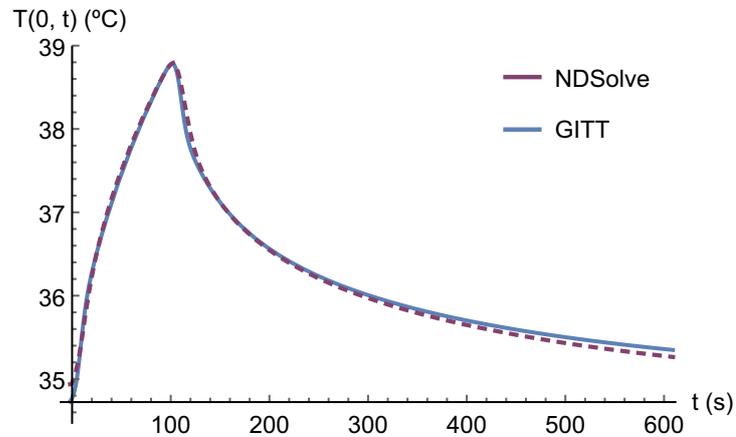
Tabela 22 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 100$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	38.890	38.762	38.767	38.771	38.773	38.773	38.710
0.004208	36.316	36.357	36.352	36.354	36.356	36.355	36.337
0.008416	35.933	36.050	36.050	36.051	36.050	36.051	36.048
0.012624	36.330	36.277	36.278	36.277	36.277	36.277	36.278
0.016832	36.537	36.466	36.466	36.466	36.466	36.466	36.466
0.021040	36.568	36.605	36.604	36.604	36.604	36.604	36.604
0.025248	36.640	36.701	36.702	36.701	36.702	36.702	36.702
0.029456	36.789	36.769	36.768	36.768	36.768	36.768	36.768
0.033664	36.870	36.811	36.811	36.811	36.811	36.811	36.811
0.037872	36.829	36.836	36.835	36.835	36.835	36.836	36.835
0.042080	36.786	36.843	36.844	36.843	36.843	36.843	36.843

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 10 ilustra uma comparação gráfica entre a solução do problema direto obtida pela GITT e pelo NDSolve empregando os valores exatos dos coeficientes a e b , na posição $x = 0$ m e para o tempo de $0 \text{ s} \leq t \leq 600 \text{ s}$. Os resultados são obtidos para $N_T = 70$ e $N_T^* = 10$ e verifica-se uma boa concordância entre as soluções.

Figura 10 - Comparação entre a solução obtida pela GITT e NDSolve



Fonte: O autor, 2021.

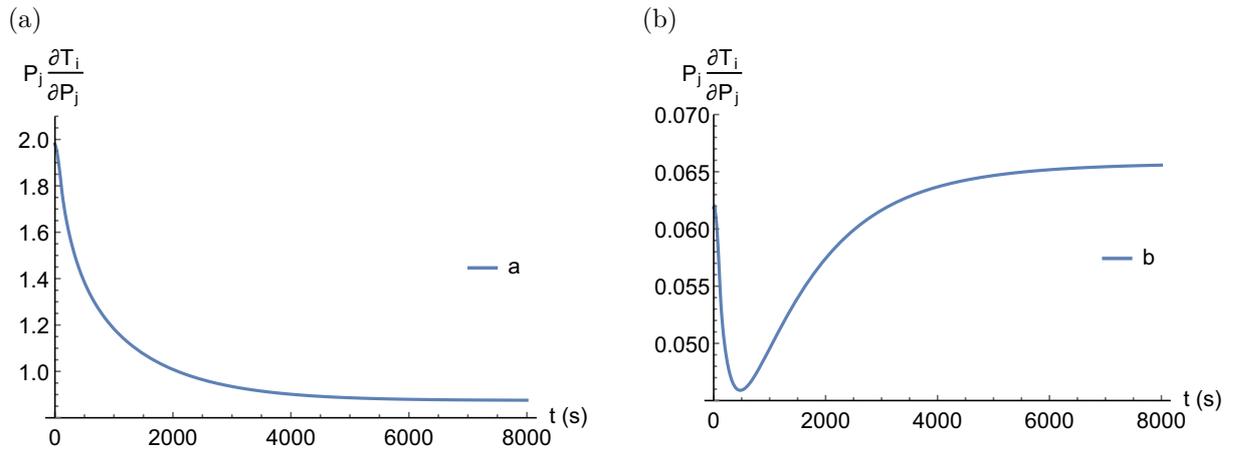
5.4 Problema inverso para o caso não-linear

Nesta seção apresentam-se os resultados da estimativa dos coeficientes do termo de perfusão sanguínea tendo como procedimento a interpolação da função de verossimilhança, visto que esse procedimento se apresentou eficiente e com um baixo custo computacional em relação a interpolação realizada na solução obtida pela GITT.

Com a finalidade de evitar o crime inverso, os dados experimentais sintéticos são gerados por meio da rotina NDSolve. As temperaturas simuladas são adquiridas na superfície da pele para dois níveis distintos de ruído: $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ e $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

A apresentação dos resultados do problema inverso inicia-se com a análise de sensibilidade dos coeficientes contidos na Eq. (88), para isto, considera-se um vetor de incógnitas, $\mathbf{P} = \{a, b\}$. Posteriormente são expostos os resultados das estimativas desses coeficientes obtidos pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings.

A Figura 11 exhibe as curvas para os coeficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a e b . São usados os valores exatos desses parâmetros empregando um único sensor, localizado na posição $x = 0$ m.

Figura 11 - Coeficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a e b 

Fonte: O autor, 2021.

O modelo de RBF multiquadrática adotado nesse processo é semelhante ao utilizado ao longo de todo os resultados. A Tabela 23 mostra quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.000007, 0.000154]$, $b \in [0.00004, 0.000324]$ e são usados 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do metamodelo. O valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$, o nível de ruído é de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ e é empregado um conjunto com 301 medidas no tempo tomadas no intervalo $0 \text{ s} \leq t \leq 600 \text{ s}$ na posição $x = 0 \text{ m}$. Os valores dos estados iniciais são escolhidos de forma manual dentro dos intervalos supracitados e o valor do parâmetro de forma é único para todos os resultados expostos daqui em diante.

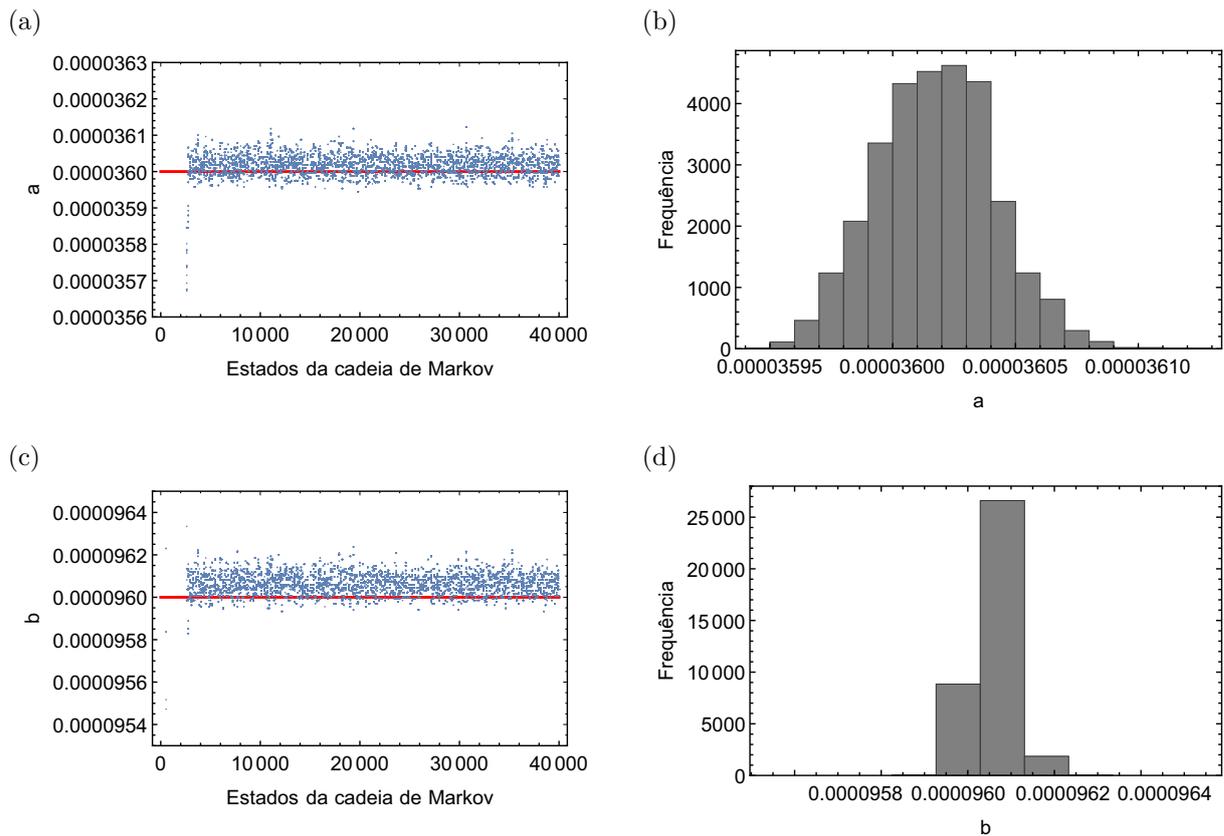
Tabela 23 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido saudável. Valores exatos de $a = 0.36 \times 10^{-4}$, $b = 0.96 \times 10^{-4}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-4}$)	IC (95%) ($\times 10^{-4}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0007\}$	$a = 0.36018$	$[0.3597, 0.3607]$	40000	10000	0.24398	4.921
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0040\}$	$b = 0.96062$	$[0.9598, 0.9616]$				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.0009\}$	$a = 0.36017$	$[0.3596, 0.3607]$	40000	10000	0.24401	5.001
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0060\}$	$b = 0.96061$	$[0.9599, 0.9615]$				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.0100\}$	$a = 0.36013$	$[0.3595, 0.3605]$	40000	10000	0.24393	5.265
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0250\}$	$b = 0.96062$	$[0.9599, 0.9611]$				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0154\}$	$a = 0.36023$	$[0.3597, 0.3606]$	40000	10000	0.24408	4.984
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0324\}$	$b = 0.96079$	$[0.9599, 0.9614]$				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 12a e 12b apresentam-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a do caso 1 da Tabela 23, respectivamente. Os gráficos das Figuras 12c e 12d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b do caso 1 da Tabela 23, respectivamente. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 12 - Análise da evolução das cadeias de Markov e os histogramas de frequência



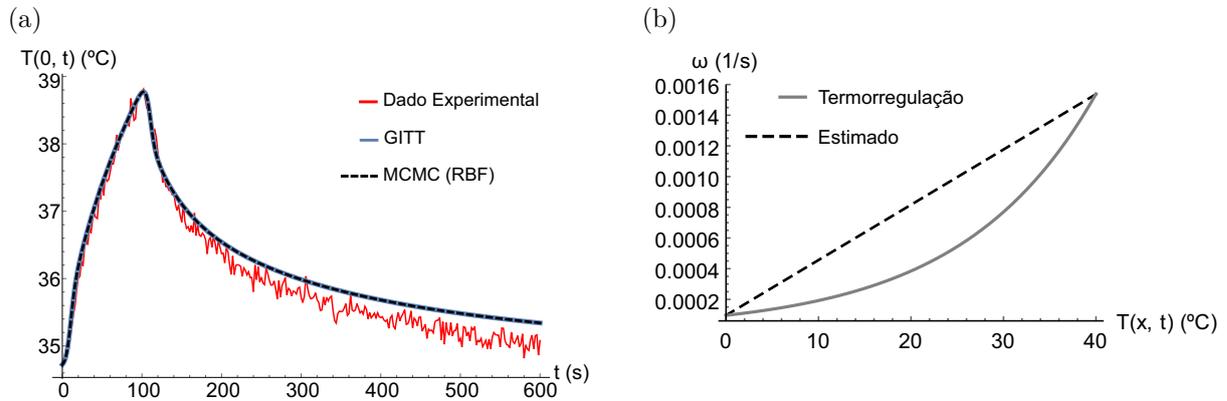
Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;

(c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b .

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 13a exibe uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a e b , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings. Na Figura 13b ilustra a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função linear) e a função exponencial de termorregulação. Os resultados apresentados nessas figuras são referentes as estimativas obtidas no caso 1 da Tabela 23.

Figura 13 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 24 mostra quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.000007, 0.0001534]$, $b \in [0.00004, 0.0003226]$ e são usados 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do metamodelo. É empregado um nível de ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$ e observa-se um aumento no erro RMS quando comparado ao erro RMS da Tabela 23 com um nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$.

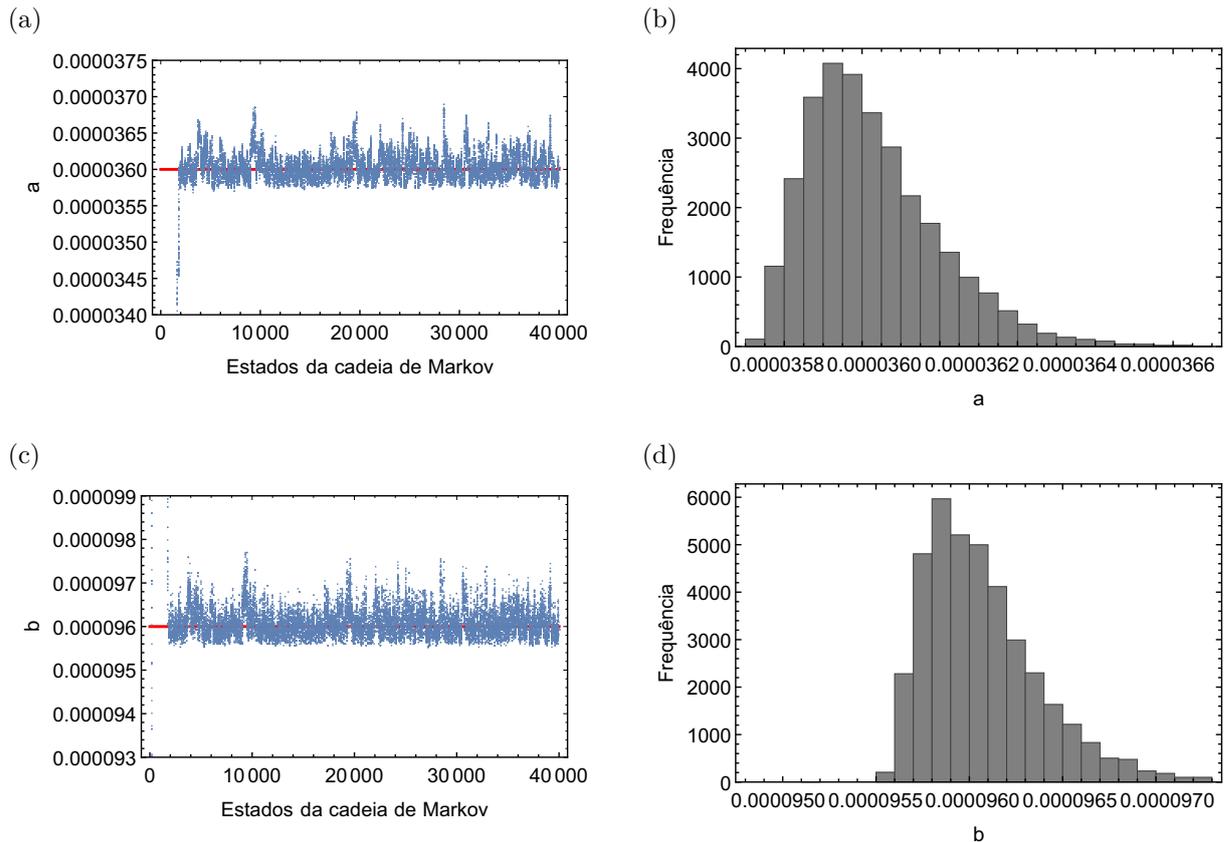
Tabela 24 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido saudável. Valores exatos de $a = 0.36 \times 10^{-4}$, $b = 0.96 \times 10^{-4}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-4}$)	IC (95%) ($\times 10^{-4}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0007\}$	$a = 0.36029$	[0.3578, 0.3649]	40000	10000	0.54284	4.671
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0040\}$	$b = 0.96041$	[0.9560, 0.9689]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.0009\}$	$a = 0.36022$	[0.3577, 0.3642]	40000	10000	0.54278	4.953
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0060\}$	$b = 0.96026$	[0.9560, 0.9677]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.0100\}$	$a = 0.36038$	[0.3578, 0.3648]	40000	10000	0.54290	4.765
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0250\}$	$b = 0.96056$	[0.9558, 0.9694]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.01534\}$	$a = 0.36044$	[0.3577, 0.3654]	40000	10000	0.54294	4.875
	$\mathbf{P}^0 = \{0.03226\}$	$b = 0.96067$	[0.9563, 0.9695]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 14a e 14b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência relativo ao coeficiente a do caso 2 da Tabela 24, respectivamente. Os gráficos das Figuras 14c e 14d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b do caso 2 da Tabela 24, respectivamente. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 14 - Análise da evolução das cadeias de Markov e os histogramas de frequência



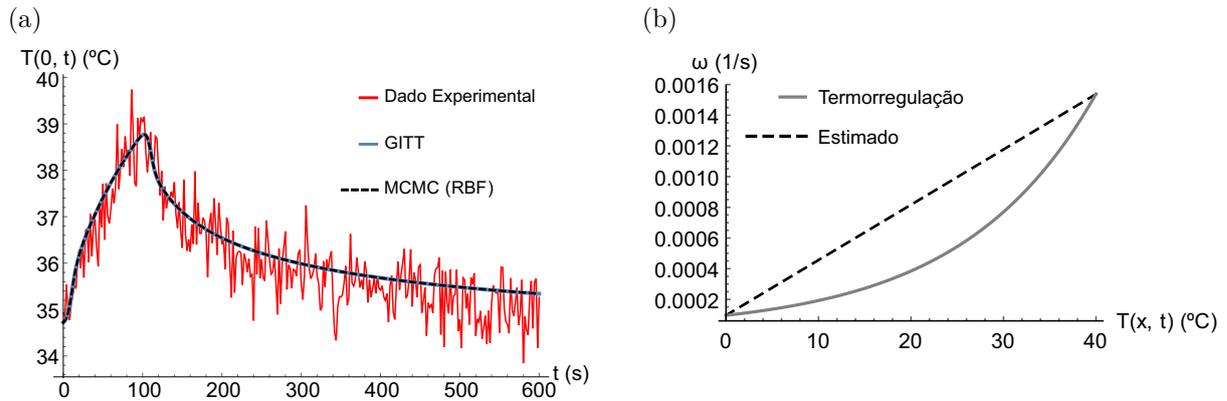
Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;

(c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b .

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 15a exibe uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a e b , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings. Na Figura 15b ilustra a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função linear) e a função exponencial de termorregulação. Os resultados apresentados nessas figuras são referentes as estimativas obtidas no caso 2 da Tabela 24 e observa-se, apesar dos ruídos empregados nos dados experimentais sintéticos, uma boa concordância entre as curvas.

Figura 15 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 25 apresenta os resultados referente ao nível de ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$ e usa-se a função exponencial de termorregulação, Eq. (89), para gerar os dados experimentais sintéticos com o NDSolve ao invés da função linear do termo de perfusão sanguínea, Eq. (88). Nota-se estimativas acuradas dentro dos intervalos de credibilidade, porém com um aumento do erro RMS em torno de 1°C .

Tabela 25 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido saudável. Valores exatos de $a = 0.36 \times 10^{-4}$, $b = 0.96 \times 10^{-4}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

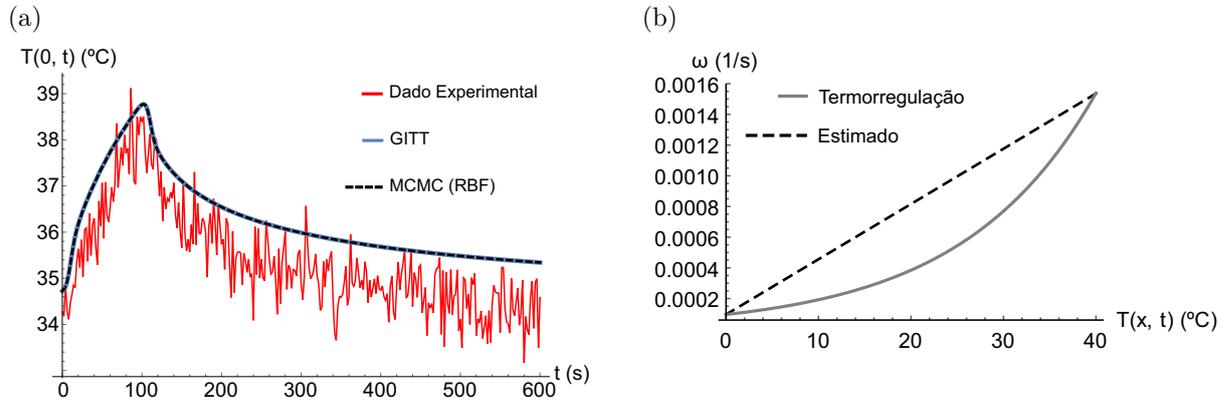
10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-4}$)	IC (95%) ($\times 10^{-4}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0007\}$	$a = 0.36006$	[0.3587, 0.3622]	40000	10000	1.00400	4.562
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0040\}$	$b = 0.96008$	[0.9581, 0.9634]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.0009\}$	$a = 0.36010$	[0.3586, 0.3621]	40000	10000	1.00410	4.546
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0060\}$	$b = 0.96013$	[0.9581, 0.9634]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.0100\}$	$a = 0.36014$	[0.3589, 0.3619]	40000	10000	1.00420	5.078
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0250\}$	$b = 0.96021$	[0.9582, 0.9634]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.01542\}$	$a = 0.36002$	[0.3588, 0.3621]	40000	10000	1.00400	5.328
	$\mathbf{P}^0 = \{0.03242\}$	$b = 0.96010$	[0.9579, 0.9635]				

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 16a exibe uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a e b , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 4 da Tabela 25. Na Figura 16b ilustra

a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função linear) em conjunto com a função exponencial de termorregulação.

Figura 16 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação

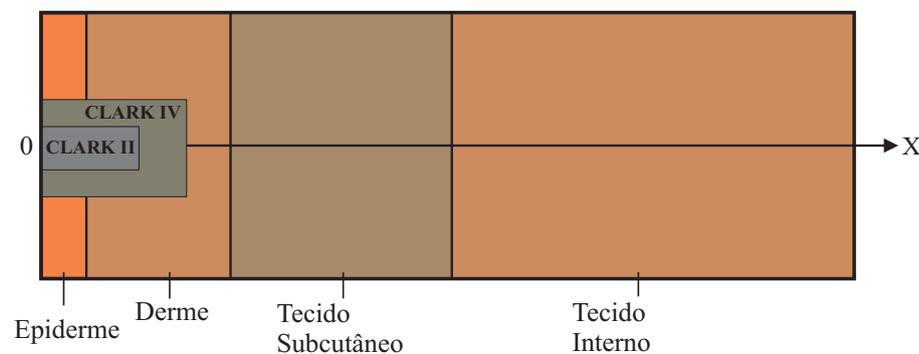


Fonte: O autor, 2021.

5.5 Problema direto - Termo de perfusão é uma função constante

O problema direto, exposto nesta seção, é resolvido numericamente empregando a Técnica da Transformada Integral Generalizada para adquirir a resposta térmica na superfície da pele. Para isso, são considerados dois estágios diferentes do melanoma cutâneo, denominados de Clark II e Clark IV. Esses tumores são tipificados de acordo com a invasão/penetração anatômica do melanoma nas camadas da epiderme e da derme (CLARK et al., 1969; BHOWMIK e REPAKA, 2016; ILJAŽ et al., 2019). A Figura 17 representa um esquema de tecido heterogêneo composto pelos tumores citados anteriormente.

Figura 17 - Esquema de tecido tumoral

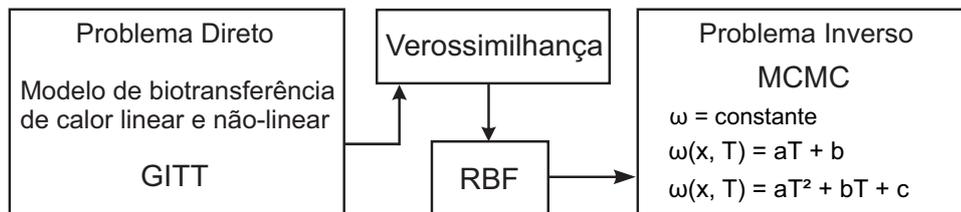


Fonte: O autor, 2021.

A Figura 18 apresenta um fluxograma mostrando que o problema direto relativo aos modelos de biotransferência de calor linear e não-linear, tanto para tecido saudável

quanto para tecido tumoral, são solucionados pela GITT. A solução obtida pela GITT é então incluída na função de verossimilhança e posteriormente interpolada pela RBF multi-quadrática. Na análise do problema inverso, para permitir uma amostragem mais rápida das densidades de probabilidade *a posteriori*, é empregada a RBF. Uma das contribuições deste trabalho é o uso do termo de perfusão sanguínea sendo representado por uma função quadrática como um meio alternativo ao uso do modelo exponencial de termorregulação. É então realizado um processo gradativo de aproximação a esse modelo exponencial até alcançar o nível quadrático. Inicia-se com o problema de biotransferência de calor linear com o termo de perfusão sendo uma função constante, em seguida, dois problemas de biotransferência de calor não-linear, um com o termo de perfusão sendo representado por uma função linear e o outro com o termo de perfusão como uma função quadrática.

Figura 18 - Fluxograma mostrando as etapas do problema direto, da interpolação e do problema inverso



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 26 apresenta os valores exatos das propriedades termofísicas do tecido tumoral empregados na solução do problema de biotransferência de calor. Enfatiza-se que cada camada de tecido possui um valor específico do termo de perfusão sanguínea, exceto a camada da epiderme, e que os demais valores ocultos nesta tabela estão expostos na Tabela 1. Os dados correspondentes para os resultados foram extraídos de Çetingül e Herman (2011), Bhowmik e Repaka (2016) e Iljaž et al. (2019).

Tabela 26 - Valores exatos das propriedades termofísicas do tecido tumoral.

Material	l (m)	ρ (kg/m ³)	c_p (J/kg °C)	k (W/m °C)	ω_{basal} (1/s)	q_m (W/m ³)
Epiderme	---	---	---	---	---	---
Derme	---	---	---	---	0.00130	---
Tecido Subcutâneo	---	---	---	---	0.00010	---
Tecido Interno	---	---	---	---	0.00270	---
Tumor Clark II	0.00044	1030	3852	0.558	0.00630	3680
Tumor Clark IV	0.00110	1030	3852	0.558	0.00630	3680

Fonte: Çetingül e Herman (2011), Bhowmik e Repaka (2016) e Iljaž et al. (2019).

A termografia ou imagem térmica infravermelha é uma técnica usada na medição não invasiva da temperatura com base na radiação térmica emitida por uma superfície e capturada por meio de uma câmera infravermelha. A termografia dinâmica induz um estresse térmico ao aquecer ou resfriar o tecido observado e, em seguida, mede a resposta térmica durante a fase de recuperação. O problema direto, apresentado neste trabalho, desempenha o papel da termografia dinâmica para obter a distribuição térmica da superfície. No entanto, são realizados três procedimentos distintos: a solução estacionária, a solução de resfriamento e a solução de aquecimento. O mapeamento ou o rastreamento em busca de células tumorais é efetuado no final ou durante a recuperação térmica.

► Solução Estacionária

No regime estacionário o tecido é avaliado em suas condições normais, ou seja, sem a variação da temperatura no tempo e sem o fluxo de calor aplicado na face externa. A solução obtida nesta etapa será utilizada, como condição inicial, na etapa de solução de resfriamento. As equações que modelam o regime estacionário são dadas por:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[k(x) \frac{\partial T(x)}{\partial x} \right] + \omega(x, T) \rho_b c_b [T_a - T(x)] + q_m(x) = 0, \quad 0 < x < L \quad (90)$$

$$-k(x) \frac{\partial T(x)}{\partial x} = h[T_\infty - T(x)], \quad x = 0 \quad (91)$$

$$\frac{\partial T(x)}{\partial x} = 0, \quad x = L \quad (92)$$

► Solução de Resfriamento

A superfície externa do tecido é resfriada por meio de um reservatório térmico a uma temperatura constante durante um determinado tempo. É realizada uma suposição de contato perfeito entre o elemento de resfriamento e a pele, não incluindo a resistência de contato que pode afetar o contraste térmico durante o processo de aquecimento. No decorrer do processo de resfriamento, é necessário resfriar a lesão e parte da pele saudável circundante, sobre a qual a diferença de temperatura é avaliada. Vários autores prescreveram diferentes tempos e temperaturas de resfriamento (ÇETİNGÜL e HERMAN, 2010; CHENG e HERMAN, 2014; STRAKOWSKA et al., 2016). Para este trabalho, a temperatura e a duração do resfriamento foram obtidas de Çetingül e Herman (2011), Bhowmik e Repaka (2016) e Iljaž et al. (2019), devido a uma boa profundidade de penetração e resposta térmica. Após o período de resfriamento é obtida a distribuição de temperatura que será utilizada como condição inicial no processo de aquecimento do tecido.

$$w(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} \right] + \omega(x, T) \rho_b c_b [T_a - T(x, t)] + q_m(x), \quad (93)$$

$$0 < x < L, \quad 0 < t \leq t_R$$

$$T(x, t) = T_{Est}(x), \quad 0 < x < L, \quad t = 0 \quad (94)$$

$$T(x, t) = T_R, \quad x = 0, \quad 0 < t \leq t_R \quad (95)$$

$$\frac{\partial T(x, t)}{\partial x} = 0, \quad x = L, \quad 0 < t \leq t_R \quad (96)$$

onde $T_{Est}(x)$ é a solução estacionária obtida no processo anterior, $T_R = 13^\circ\text{C}$ é a temperatura de resfriamento aplicada na superfície da pele e $t_R = 60\text{ s}$ é o tempo total de resfriamento.

► Solução de Reaquecimento

Neste processo de reaquecimento, a superfície da pele é aquecida por meio de dois fatores: o primeiro, é o aquecimento induzido pelo fluxo de calor e o segundo, é o aquecimento natural durante o período de $t = 600\text{ s}$. O tempo total de resfriamento e de reaquecimento é de $t_A = 660\text{ s}$, tempo suficiente para se obter temperaturas confiáveis.

$$w(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[k(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} \right] + \omega(x, T) \rho_b c_b [T_a - T(x, t)] + q_m(x), \quad (97)$$

$$0 < x < L, \quad t_R < t \leq t_A$$

$$T(x, t) = T_{Res}(x, t), \quad 0 < x < L, \quad t = 0 \quad (98)$$

$$-k(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} = q(t) + h[T_\infty - T(x, t)], \quad x = 0, \quad t_R < t \leq t_A \quad (99)$$

$$\frac{\partial T(x, t)}{\partial x} = 0, \quad x = L, \quad t_R < t \leq t_A \quad (100)$$

em que $T_{Res}(x, t)$ é a solução de resfriamento.

Os resultados expostos a seguir são referentes ao modelo de biotransferência de calor com o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. As Tabelas 27 e 28 apresentam a convergência numérica do perfil de temperatura para diferentes ordens de truncamento, N_T^* , da expansão da solução do problema filtrado, mantendo-se fixo o $N_T = 70$ termos

para todos os resultados expostos no decorrer desta Seção 5.5. Nota-se para o caso onde $N_T^* = 30$ já se alcança, praticamente, três dígitos significativos convergidos para o campo de temperatura quando comparado aos resultados obtidos com $N_T^* = 40$ até $N_T^* = 60$ e dos resultados adquiridos por meio do NDSolve.

Tabela 27 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 30$	$N_T^* = 40$	$N_T^* = 50$	$N_T^* = 60$	NDSolve
0.000000	34.269	34.281	34.284	34.285	34.285	34.285	34.293
0.004208	34.920	34.914	34.915	34.915	34.915	34.915	34.919
0.008416	35.661	35.660	35.660	35.660	35.660	35.660	35.662
0.012624	36.244	36.244	36.244	36.244	36.244	36.244	36.245
0.016832	36.611	36.612	36.612	36.612	36.612	36.612	36.612
0.021040	36.867	36.866	36.866	36.866	36.866	36.866	36.866
0.025248	37.028	37.029	37.029	37.029	37.029	37.029	37.029
0.029456	37.127	37.126	37.126	37.126	37.126	37.126	37.126
0.033664	37.176	37.177	37.177	37.177	37.177	37.177	37.177
0.037872	37.203	37.201	37.201	37.201	37.201	37.201	37.201
0.042080	37.207	37.208	37.208	37.208	37.208	37.208	37.208

Fonte: O autor, 2021.

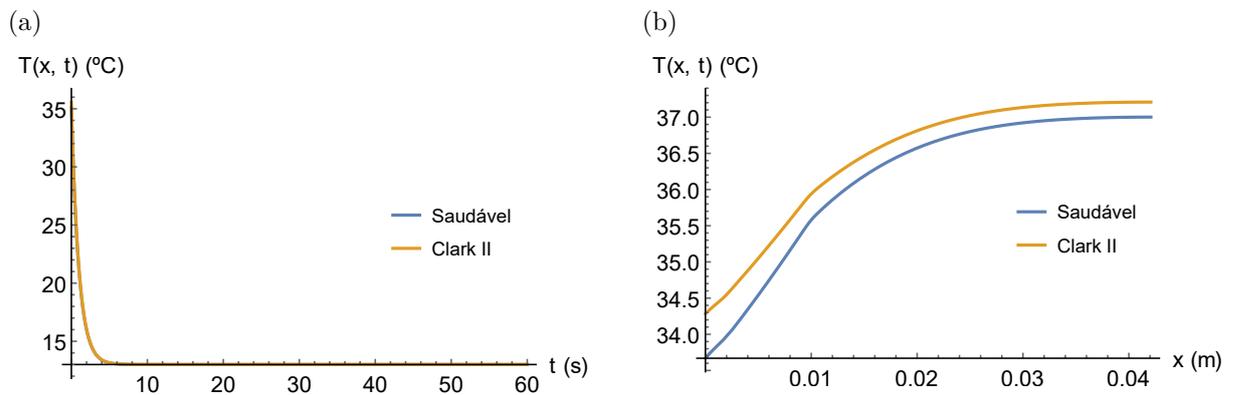
Tabela 28 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 30$	$N_T^* = 40$	$N_T^* = 50$	$N_T^* = 60$	NDSolve
60	27.497	27.535	27.547	27.550	27.551	27.552	27.550
120	30.579	30.760	30.781	30.786	30.787	30.788	30.803
180	31.200	31.230	31.237	31.239	31.240	31.240	31.253
240	31.894	31.918	31.924	31.926	31.927	31.927	31.938
300	32.465	32.486	32.491	32.492	32.493	32.493	32.503
360	32.926	32.944	32.949	32.950	32.951	32.951	32.960
420	33.301	33.317	33.322	33.323	33.323	33.324	33.332
480	33.610	33.625	33.629	33.630	33.631	33.631	33.638
540	33.868	33.882	33.885	33.886	33.887	33.887	33.894
600	34.085	34.098	34.101	34.102	34.102	34.103	34.110
660	34.269	34.281	34.284	34.285	34.285	34.285	34.293

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 19 exibe a comparação do perfil das temperaturas entre células saudáveis e tumorais. Os gráficos são obtidos a partir da solução do problema direto via GITT empregando valores exatos dos parâmetros. A Figura 19a mostra o perfil de temperatura durante o processo de resfriamento e nota-se uma discrepância mínima de temperatura entre elas. A Figura 19b exibe o perfil das temperaturas durante o processo de aquecimento. A maior diferença de temperatura entre o tumor e o tecido saudável circundante aparece até $t = 60$ s após o término do processo de resfriamento e, em seguida, diminui para uma condição de estado estacionário como mostra a Figura 19b (CHENG e HERMAN, 2014). Ressalta-se que esse aquecimento é induzido pelo fluxo de calor, no intervalo de tempo de $10 \text{ s} \leq t \leq 110 \text{ s}$ (vide Tabela 1), juntamente com o aquecimento natural do corpo. Alguns dos fatores que provocam esse aquecimento natural é a geração de calor metabólico e a perfusão sanguínea. O maior contraste de temperatura ocorre na superfície da pele, no entanto, essa diferença não traz informações seguras para um diagnóstico, pois essa dissemelhança pode ocorrer por incertezas de medição. Vale salientar que os resultados obtidos para o problema direto é referente a $N_T = 70$ e $N_T^* = 30$ termos.

Figura 19 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0 \text{ m}$ e de aquecimento em $t = 660 \text{ s}$



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o aquecimento natural e induzido.

Fonte: O autor, 2021.

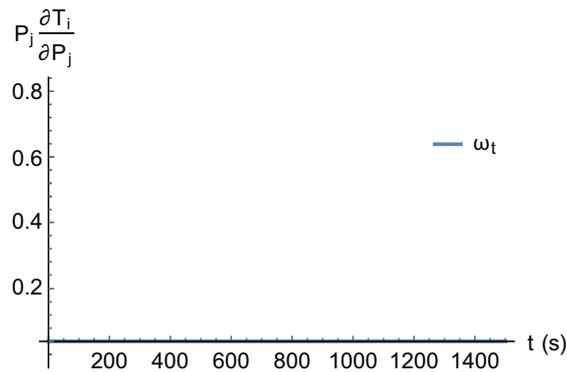
5.6 Problema inverso - Termo de perfusão é uma função constante

Nesta seção apresentam-se os resultados da estimativa do termo de perfusão tendo como procedimento a interpolação da função de verossimilhança. É realizada, na etapa do problema inverso, uma análise de sensibilidade dos coeficientes, para isto, considera-se um vetor de incógnitas, $\mathbf{P} = \{\omega_t\}$. Adiante, são expostos os resultados das estimativas desse coeficiente obtidos pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings. O problema é tratado usando dados de medição gerados nume-

ricamente para tumores Clark II e Clark IV, adicionando ruídos para simular dados de medição reais com a finalidade de analisar como a solução do problema inverso é afetada pelo ruído. Os dados experimentais sintéticos são gerados por meio da rotina NDSolve em que as temperaturas simuladas são obtidas na superfície da pele para dois níveis de ruído: $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$ e $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$. Geram-se quatro casos diferentes para cada nível de ruído e analisa-se os resultados de cada caso para fazer uma conclusão sobre como o nível de ruído afeta a solução inversa de estimação de parâmetros.

A Figura 20 exibe o comportamento do coeficiente de sensibilidade modificado para o termo de perfusão sanguínea relativo ao tecido tumoral obtido, numericamente, por meio de uma aproximação por diferenças finitas centradas e é utilizado um único sensor, localizado na posição $x = 0\text{ m}$. É empregado o valor exato do parâmetro na determinação do coeficiente de sensibilidade e devido a sua baixa sensibilidade são usados valores de ruído menores que $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$ como descrito anteriormente.

Figura 20 - Coeficiente de sensibilidade modificado do parâmetro tumoral ω_t



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 29 mostra quatro simulações numéricas para a estimativa do termo de perfusão sanguínea referente ao tumor Clark II. O valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$ e é igual para todos os resultados expostos aqui. O nível de ruído é de $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$ e é empregado um conjunto com 331 medidas no tempo tomadas no intervalo de $0\text{ s} \leq t \leq 660\text{ s}$ na posição $x = 0\text{ m}$.

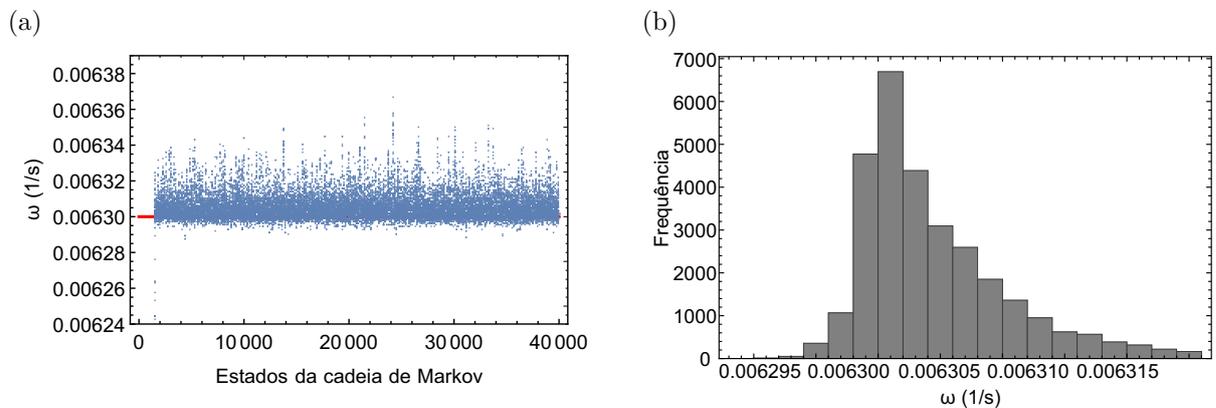
Tabela 29 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.
 Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63049	[0.62968, 0.63228]	40000	10000	0.08549	4.000
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63050	[0.62969, 0.63231]	40000	10000	0.08548	3.875
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63051	[0.62969, 0.63232]	40000	10000	0.08548	3.828
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.735\}$	0.63054	[0.62967, 0.63241]	40000	10000	0.08547	3.765

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 21a e 21b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 1 da Tabela 29, respectivamente. Observa-se a convergência das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo para 40 mil estados.

Figura 21 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 1 da Tabela 29.

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 30 é relativo ao nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ para as estimativas do termo de perfusão para o tumor Clark II. Observa-se estimativas acuradas dentro dos intervalos de credibilidade e um pequeno aumento no erro RMS quando comparado com os resultados da Tabela 29.

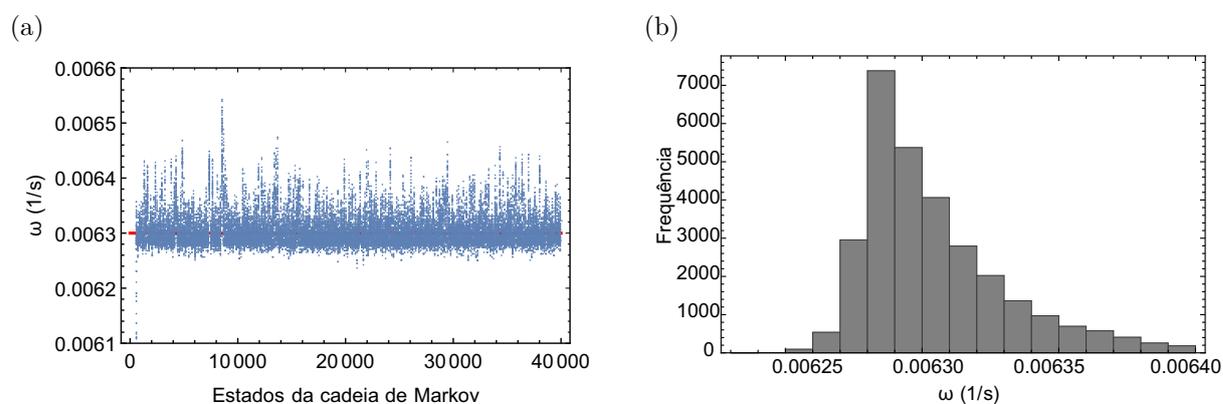
Tabela 30 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.
Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63056	[0.62709, 0.63860]	40000	10000	0.12073	4.234
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63050	[0.62708, 0.63801]	40000	10000	0.12074	4.601
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63074	[0.62712, 0.63951]	40000	10000	0.12072	4.250
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.7328\}$	0.63063	[0.62711, 0.63873]	40000	10000	0.12074	4.509

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 22a e 22b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 2 da Tabela 30, respectivamente. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 22 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 2 da Tabela 30.
Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados a seguir é referente ao modelo de biotransferência de calor na ausência do fluxo de calor aplicado na face externa da pele, isto é, $q(t) = 0$. As Tabelas 31 e 32 mostram a convergência numérica do perfil de temperatura para distintas ordens de truncamento, N_T^* , mantendo-se fixo o $N_T = 70$ termos. Estas temperaturas são obtidas após o processo de aquecimento natural e observa-se, novamente, três dígitos convergidos para o caso onde $N_T^* = 30$ quando comparado aos resultados obtidos com $N_T^* = 40$ até $N_T^* = 60$ e dos resultados adquiridos por meio do NDSolve.

Tabela 31 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 30$	$N_T^* = 40$	$N_T^* = 50$	$N_T^* = 60$	NDSolve
0.000000	33.873	33.886	33.890	33.891	33.891	33.892	33.901
0.004208	34.531	34.525	34.525	34.525	34.525	34.525	34.530
0.008416	35.364	35.363	35.363	35.363	35.363	35.363	35.364
0.012624	36.054	36.055	36.054	36.054	36.054	36.054	36.055
0.016832	36.497	36.498	36.498	36.498	36.498	36.498	36.498
0.021040	36.806	36.805	36.805	36.805	36.805	36.805	36.805
0.025248	36.999	37.000	37.000	37.000	37.000	37.000	37.000
0.029456	37.115	37.113	37.113	37.113	37.113	37.113	37.113
0.033664	37.171	37.172	37.173	37.173	37.173	37.173	37.173
0.037872	37.201	37.199	37.200	37.200	37.200	37.200	37.200
0.042080	37.206	37.207	37.207	37.207	37.207	37.207	37.207

Fonte: O autor, 2021.

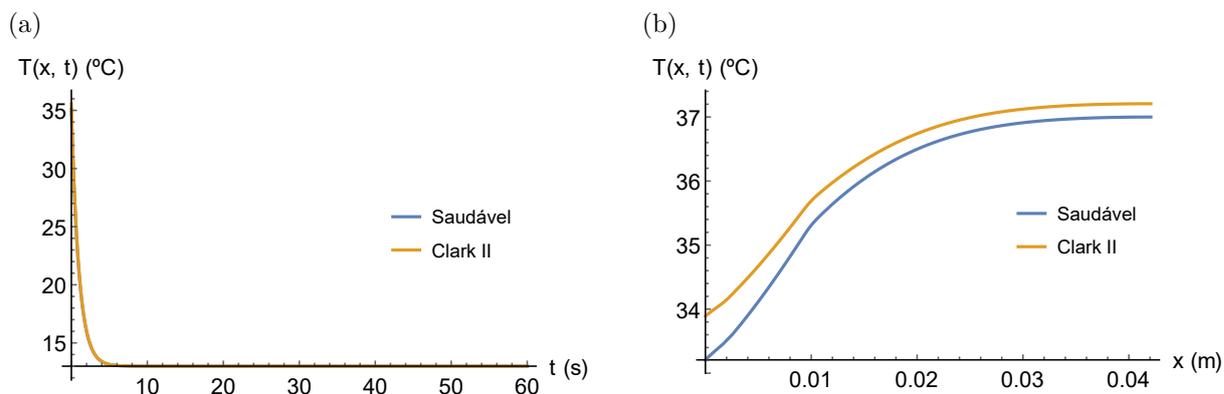
Tabela 32 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 30$	$N_T^* = 40$	$N_T^* = 50$	$N_T^* = 60$	NDSolve
60	24.537	24.594	24.610	24.614	24.616	24.617	24.623
120	27.582	27.631	27.643	27.646	27.647	27.648	27.659
180	29.332	29.370	29.379	29.382	29.383	29.383	29.394
240	30.510	30.541	30.549	30.551	30.552	30.552	30.562
300	31.372	31.398	31.405	31.407	31.407	31.408	31.417
360	32.034	32.056	32.062	32.064	32.065	32.065	32.075
420	32.559	32.578	32.584	32.585	32.586	32.586	32.596
480	32.984	33.002	33.006	33.008	33.008	33.008	33.018
540	33.335	33.350	33.354	33.356	33.356	33.356	33.366
600	33.627	33.641	33.645	33.646	33.647	33.647	33.656
660	33.873	33.886	33.890	33.891	33.891	33.892	33.901

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 23a exibe o perfil de temperatura entre as células saudáveis e tumorais no período de tempo de 60 s, a uma temperatura constante de 13°C , durante o processo de resfriamento. A Figura 23b mostra o perfil de temperatura durante o processo de aquecimento, no período de tempo de 660 s, em que o aquecimento ocorre de forma natural.

Figura 23 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o reaquecimento natural.

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 33 é referente ao nível de ruído de $\sigma = 0.05$ °C para as estimativas do termo de perfusão para o tumor Clark II.

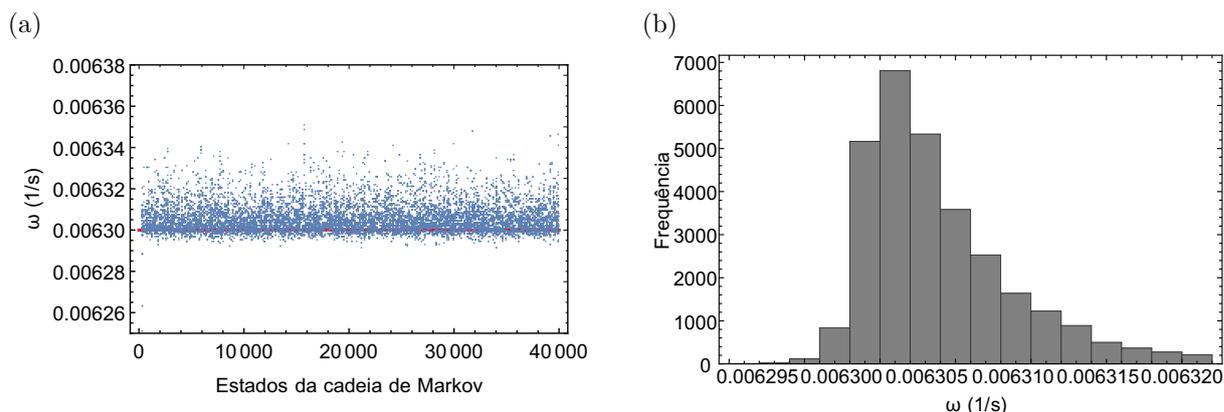
Tabela 33 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral. Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.05$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63041	[0.62976, 0.63189]	40000	10000	0.08501	3.796
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63040	[0.62975, 0.63188]	40000	10000	0.08500	3.625
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63042	[0.62978, 0.63195]	40000	10000	0.08501	3.875
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.735\}$	0.63046	[0.62978, 0.63203]	40000	10000	0.08500	3.828

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 24a e 24b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 3 da Tabela 33, respectivamente. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 24 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 3 da Tabela 33.

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 34 é referente ao nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ para as estimativas do termo de perfusão para o tumor Clark II.

Tabela 34 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.

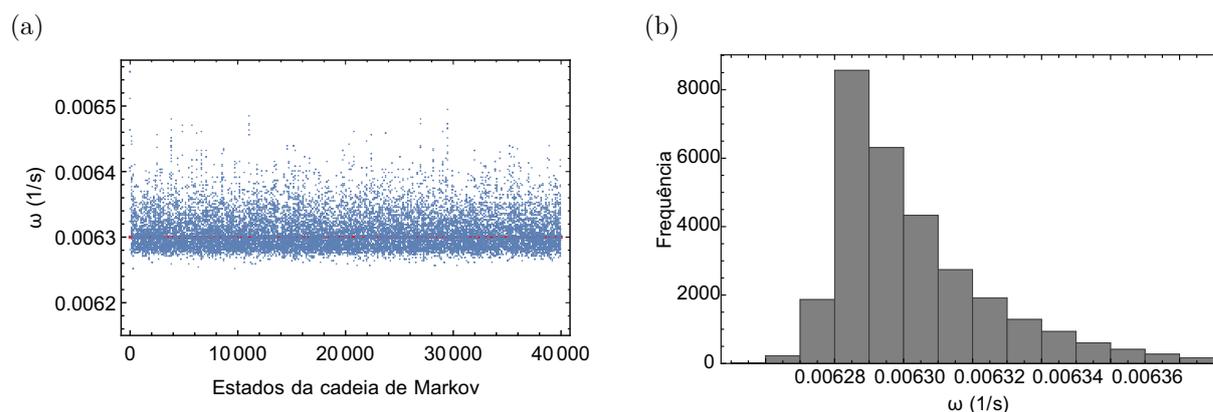
Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63030	[0.62750, 0.63648]	40000	10000	0.12034	4.078
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63043	[0.62758, 0.63742]	40000	10000	0.12033	4.031
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63048	[0.62749, 0.63745]	40000	10000	0.12032	4.359
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.733\}$	0.63038	[0.62754, 0.63709]	40000	10000	0.12033	3.937

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 25a e 25b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 4 da Tabela 34, respectivamente. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 25 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 4 da Tabela 34.
 Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 35 refere-se aos resultados com o nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ e utiliza-se a função de termorregulação para gerar os dados experimentais sintéticos com o NDSolve. Os resultados são relativos ao tumor Clark II para o modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido.

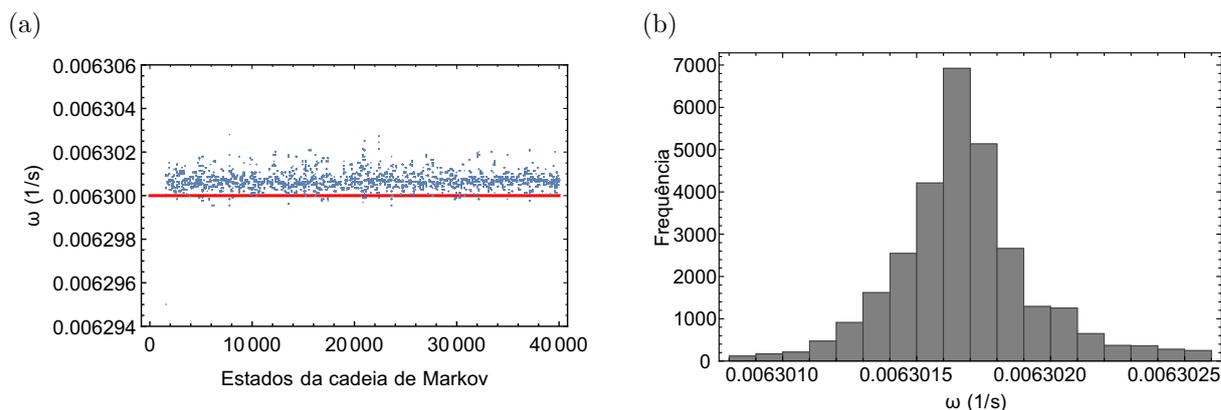
Tabela 35 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.
 Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-1}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0130\}$	0.63017	[0.63011, 0.63025]	40000	10000	1.54910	4.265
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.2250\}$	0.63018	[0.63012, 0.63024]	40000	10000	1.54911	4.390
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.6500\}$	0.63016	[0.63003, 0.63025]	40000	10000	1.54910	4.437
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.9118\}$	0.63017	[0.63010, 0.63025]	40000	10000	1.54910	4.484

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 26a e 26b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 1 da Tabela 35, respectivamente.

Figura 26 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 1 da Tabela 35.
Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados a seguir são relativos ao modelo de biotransferência de calor com o fluxo de calor aplicado na face externa da pele. Esses resultados são referentes ao tumor Clark IV. As Tabelas 36 e 37 mostram a convergência numérica do perfil de temperatura para distintas ordens de truncamento, N_T^* , mantendo-se fixo o $N_T = 70$ termos. Estas temperaturas são obtidas após o processo de reaquecimento natural e induzido e observa-se, novamente, três dígitos convergidos para o caso onde $N_T^* = 30$ termos quando comparado aos resultados obtidos com $N_T^* = 40$ até $N_T^* = 60$ e dos resultados adquiridos por meio do NDSolve.

Tabela 36 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 30$	$N_T^* = 40$	$N_T^* = 50$	$N_T^* = 60$	NDSolve
0.000000	34.635	34.651	34.654	34.654	34.654	34.654	34.658
0.004208	35.229	35.220	35.221	35.221	35.221	35.221	35.225
0.008416	35.851	35.851	35.851	35.851	35.851	35.851	35.854
0.012624	36.351	36.351	36.350	36.351	36.351	36.351	36.352
0.016832	36.670	36.672	36.672	36.672	36.672	36.672	36.673
0.021040	36.900	36.898	36.898	36.898	36.898	36.898	36.898
0.025248	37.043	37.045	37.045	37.045	37.045	37.045	37.046
0.029456	37.136	37.133	37.134	37.133	37.133	37.133	37.134
0.033664	37.179	37.181	37.181	37.181	37.181	37.181	37.181
0.037872	37.206	37.203	37.204	37.203	37.203	37.203	37.203
0.042080	37.207	37.209	37.210	37.210	37.210	37.210	37.210

Fonte: O autor, 2021.

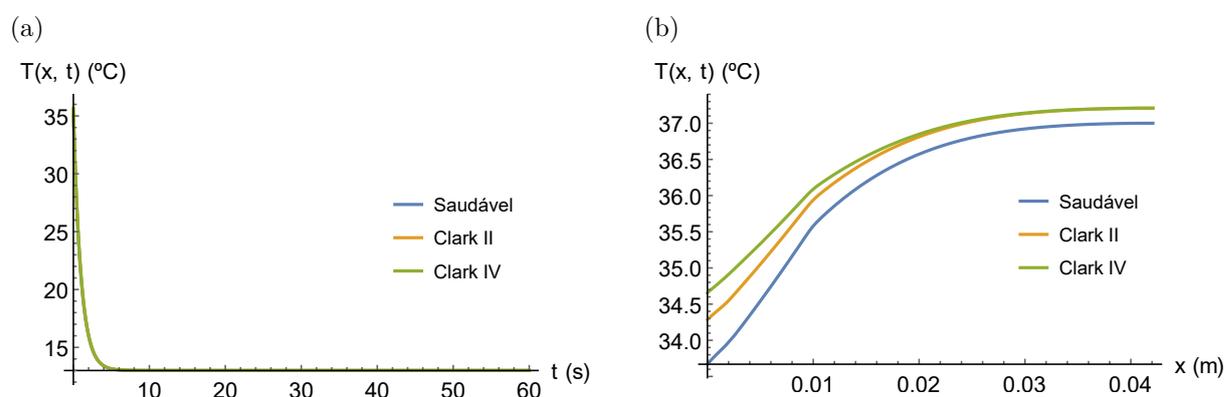
Tabela 37 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 30$	$N_T^* = 40$	$N_T^* = 50$	$N_T^* = 60$	NDSolve
60	28.208	28.283	28.295	28.297	28.296	28.296	28.320
120	31.355	31.564	31.581	31.585	31.585	31.585	31.607
180	31.867	31.911	31.918	31.919	31.919	31.918	31.931
240	32.506	32.542	32.548	32.549	32.548	32.548	32.559
300	33.031	33.062	33.067	33.068	33.068	33.068	33.076
360	33.451	33.478	33.482	33.483	33.483	33.483	33.490
420	33.789	33.812	33.816	33.817	33.817	33.817	33.823
480	34.063	34.085	34.088	34.089	34.089	34.089	34.093
540	34.289	34.309	34.312	34.312	34.312	34.312	34.316
600	34.477	34.495	34.498	34.498	34.498	34.498	34.502
660	34.635	34.651	34.654	34.654	34.654	34.654	34.658

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 27 exibe a comparação do perfil das temperaturas obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais. A Figura 27a mostra o perfil das temperaturas durante o processo de resfriamento a uma temperatura constante de 13°C no período de tempo de 60 s. A Figura 27b mostra o perfil de temperatura no decorrer do processo de aquecimento natural e induzido. Como pode ser observado essa diferença de temperatura é mínima no processo de resfriamento, em que só no processo de aquecimento pode ser verificado esse contraste.

Figura 27 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de aquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o aquecimento natural e induzido.

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 38 exibe os resultados para o nível de ruído de $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$ e a Tabela 39 para um nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$. As duas tabelas apresentam quatro resultados cada uma para a estimativa do termo de perfusão sanguínea referente ao tumor Clark IV.

Tabela 38 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.

Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63006	[0.62989, 0.63037]	40000	10000	0.09111	4.101
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63005	[0.62989, 0.63038]	40000	10000	0.09110	3.859
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63005	[0.62989, 0.63039]	40000	10000	0.09111	4.328
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.735\}$	0.63006	[0.62989, 0.63041]	40000	10000	0.09112	4.031

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 39 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.

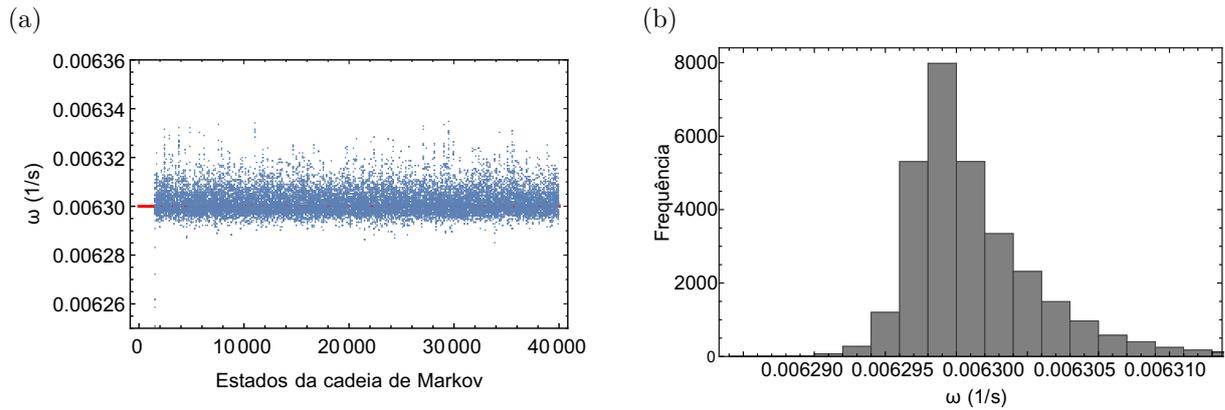
Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63013	[0.62950, 0.63137]	40000	10000	0.12439	4.046
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63012	[0.62948, 0.63136]	40000	10000	0.12438	3.828
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63015	[0.62950, 0.63142]	40000	10000	0.12438	3.671
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.7348\}$	0.63013	[0.62949, 0.63141]	40000	10000	0.12439	3.781

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 28a e 28b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 1 da Tabela 39, respectivamente.

Figura 28 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 1 da Tabela 39.
Fonte: O autor, 2021.

As Tabelas 40 e 41 mostram a convergência numérica do perfil de temperatura obtidas durante o processo de aquecimento para o tumor Clark IV. Esses resultados são obtidos para o modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido, contando somente com o aquecimento natural da pele. Observa-se uma convergência de, praticamente, quatro dígitos significativos na Tabela 40 e de, pelo menos, três dígitos significativos na Tabela 41 para o caso $N_T^* = 30$ termos quando comparado aos resultados obtidos com $N_T^* = 40$ até $N_T^* = 60$ e com os resultados adquiridos por meio do NDSolve.

Tabela 40 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 30$	$N_T^* = 40$	$N_T^* = 50$	$N_T^* = 60$	NDSolve
0.000000	34.304	34.323	34.326	34.327	34.326	34.326	34.331
0.004208	34.892	34.881	34.882	34.882	34.882	34.882	34.887
0.008416	35.584	35.584	35.583	35.583	35.583	35.583	35.586
0.012624	36.177	36.176	36.176	36.176	36.176	36.176	36.177
0.016832	36.564	36.565	36.565	36.565	36.565	36.565	36.566
0.021040	36.842	36.840	36.840	36.840	36.840	36.840	36.840
0.025248	37.015	37.017	37.017	37.017	37.017	37.017	37.018
0.029456	37.124	37.121	37.122	37.122	37.122	37.122	37.122
0.033664	37.174	37.176	37.176	37.177	37.177	37.177	37.177
0.037872	37.204	37.201	37.202	37.202	37.202	37.202	37.202
0.042080	37.206	37.209	37.209	37.209	37.209	37.209	37.209

Fonte: O autor, 2021.

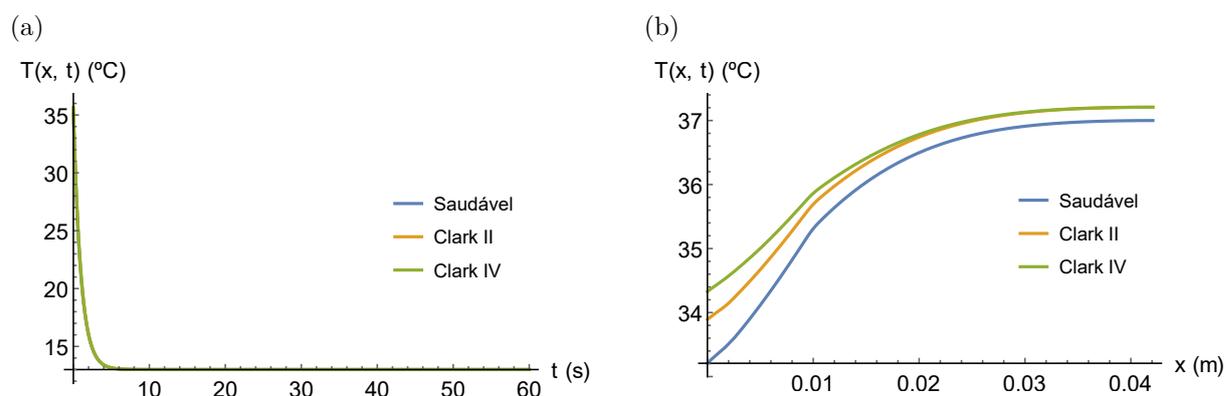
Tabela 41 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 30$	$N_T^* = 40$	$N_T^* = 50$	$N_T^* = 60$	NDSolve
60	25.169	25.270	25.287	25.289	25.289	25.288	25.306
120	28.324	28.401	28.413	28.415	28.414	28.414	28.427
180	30.072	30.130	30.139	30.140	30.140	30.140	30.151
240	31.218	31.264	31.271	31.272	31.272	31.272	31.283
300	32.038	32.076	32.082	32.083	32.083	32.083	32.092
360	32.656	32.688	32.693	32.694	32.694	32.694	32.702
420	33.137	33.165	33.170	33.171	33.171	33.170	33.178
480	33.521	33.546	33.550	33.551	33.551	33.551	33.557
540	33.834	33.856	33.859	33.860	33.860	33.860	33.865
600	34.090	34.110	34.114	34.115	34.115	34.114	34.119
660	34.304	34.323	34.326	34.327	34.326	34.326	34.331

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 29 exibe a comparação do perfil das temperaturas obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais. A Figura 29a mostra a diferença entre as temperaturas durante o processo de resfriamento no tempo de 60 s. A Figura 29b expõem os perfis de temperatura durante o processo de aquecimento, no tempo total de 660 s, onde o aquecimento é realizado de forma natural. Como pode ser observado essa diferença de temperatura é mínima no processo de resfriamento, onde só no processo de aquecimento pode ser verificado essa diferença.

Figura 29 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de aquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o aquecimento natural.

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 42 exhibe os resultados para o nível de ruído de $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$ e a Tabela 43 para um nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$. As duas tabelas apresentam quatro resultados cada uma para a estimativa do termo de perfusão sanguínea referente ao tumor Clark IV.

Tabela 42 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.

Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.05^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63002	[0.62992, 0.63022]	40000	10000	0.09033	4.125
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63003	[0.62991, 0.63026]	40000	10000	0.09032	3.921
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63003	[0.62992, 0.63024]	40000	10000	0.09032	3.958
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.735\}$	0.63002	[0.62991, 0.63025]	40000	10000	0.09033	4.078

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 43 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.

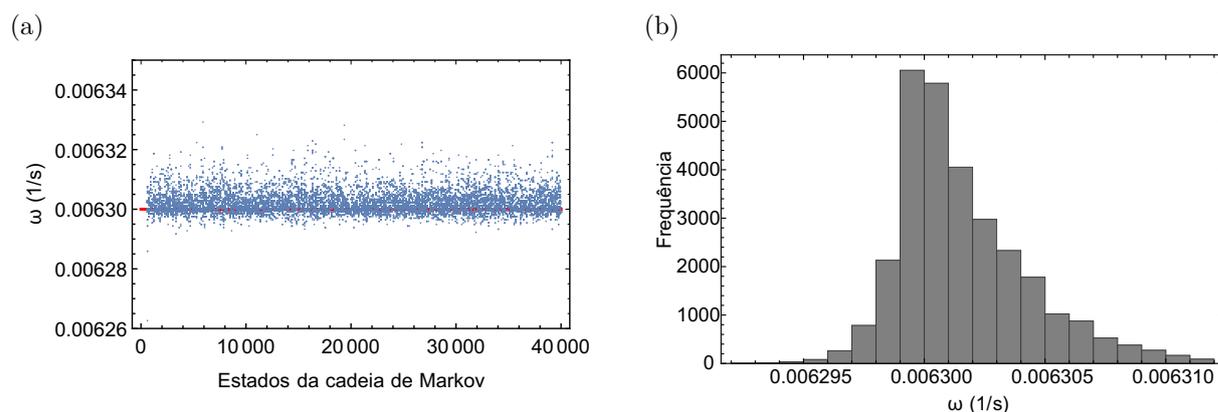
Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63017	[0.62976, 0.63102]	40000	10000	0.12383	3.828
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63017	[0.62976, 0.63099]	40000	10000	0.12383	3.734
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63018	[0.62976, 0.63098]	40000	10000	0.12382	3.765
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.735\}$	0.63019	[0.62977, 0.63098]	40000	10000	0.12382	3.820

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 30a e 30b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 2 da Tabela 43, respectivamente.

Figura 30 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 2 da Tabela 43.
Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 44 é relativo aos resultados com o nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ e utiliza-se a função de termostatização para gerar os dados experimentais sintéticos com o NDSolve. Os resultados são referentes ao tumor Clark IV para o modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido.

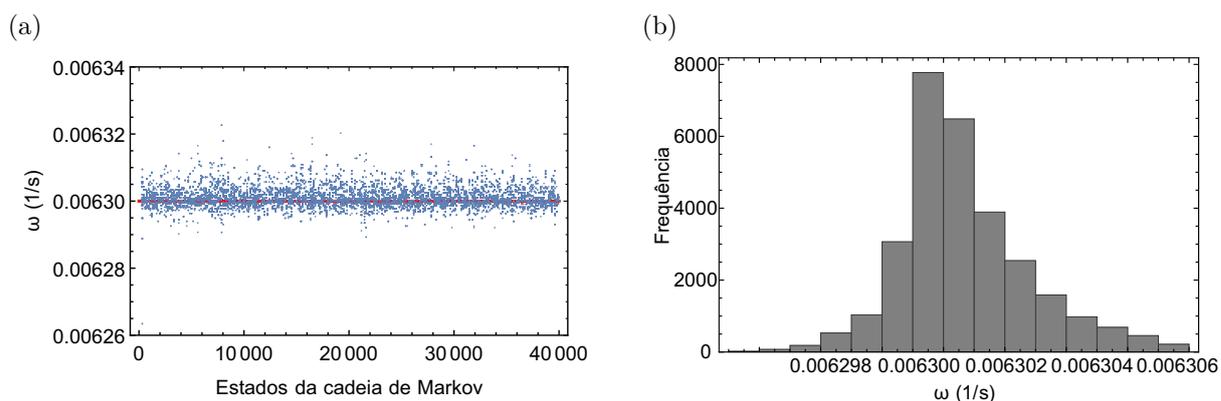
Tabela 44 - Resultados do problema inverso referente ao modelo linear para tecido tumoral.
Valor exato de $\omega_t = 0.630 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.130\}$	0.63007	[0.62968, 0.63068]	40000	10000	0.13884	3.765
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	0.63008	[0.62967, 0.63066]	40000	10000	0.13884	4.687
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.370\}$	0.63008	[0.62969, 0.63067]	40000	10000	0.13884	4.131
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.735\}$	0.63007	[0.62969, 0.63066]	40000	10000	0.13884	4.488

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 31a e 31b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao caso 3 da Tabela 44, respectivamente.

Figura 31 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov; (b) Histograma de frequência relativo ao caso 3 da Tabela 44.

Fonte: O autor, 2021.

5.7 Problema direto - Termo de perfusão é uma função linear

O problema direto, tratado nesta seção, é referente ao problema de biotransferência de calor não-linear onde o termo de perfusão sanguínea é uma função linear dependente da temperatura como definido na Eq. (88). A diferença desse caso, para o caso visto na Seção 5.3 é que cada camada de tecido possui uma função linear específica, exceto a camada da epiderme, pois é uma região avascular. Ressalta-se que o problema abordado aqui é relativo ao modelo tumoral composto por dois tipos distintos de melanoma cutâneo. A Tabela 45 apresenta os valores exatos dos coeficientes tumorais empregados na solução do problema direto de biotransferência de calor.

O valor do coeficiente da taxa de perfusão é de $Q_{10} = 2$ para o tecido saudável (vide Seção 5.3) enquanto o valor é de $Q_{10} = 1.5$ para o tecido tumoral. A justificativa para esses valores é que a mudança de temperatura da taxa de perfusão sanguínea para o tumor não é tão distante quanto para a pele saudável. O valor da taxa de perfusão para o tumor é maior do que o valor da pele saudável, como pode ser observado em Rojczyk et al. (2015) e, portanto, não é tão afetado pela mudança de temperatura quanto o tecido saudável. Em outras palavras, o termo de termorregulação representa um comportamento exponencial para o tecido saudável enquanto para o tecido tumoral ele apresenta uma forma mais linear. Em Iljaž et al. (2019) encontram-se mais detalhes sobre o comportamento gráfico de Q_{10} .

Tabela 45 - Valores exatos dos coeficientes para o tecido tumoral.

Material	a	b
Epiderme	-----	-----
Derme	0.380×10^{-4}	0.1000×10^{-3}
Tecido Subcutâneo	0.288×10^{-5}	0.7690×10^{-5}
Tecido Interno	0.779×10^{-4}	0.2077×10^{-3}
Tumor Clark II	0.140×10^{-3}	0.1400×10^{-2}
Tumor Clark IV	0.140×10^{-3}	0.1400×10^{-2}
Q_{10}	1.5	

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados numéricos expostos a seguir é relativo ao modelo de biotransferência de calor com o fluxo de calor aplicado na face externa da pele. A metodologia de solução é semelhante ao processo empregado na Seção 5.5 onde é preciso adotar três modos de solução: a estacionária, o resfriamento e o aquecimento. As Tabelas 46 e 47 apresentam a convergência numérica do perfil de temperatura para diferentes ordens de truncamento, N_T^* , da expansão do problema filtrado, mantendo-se fixo o $N_T = 70$ termos para todos os resultados expostos aqui. Estas temperaturas são adquiridas após o processo de aquecimento natural e induzido, na Tabela 46, e durante o processo de aquecimento, na Tabela 47, para o tumor Clark II e nota-se três dígitos convergidos para o caso em que $N_T^* = 10$ termos.

Tabela 46 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	35.896	35.935	35.939	35.940	35.940	35.939	35.762
0.004208	36.515	36.491	36.486	36.486	36.486	36.487	36.408
0.008416	36.811	36.785	36.787	36.787	36.787	36.787	36.758
0.012624	36.912	36.926	36.926	36.926	36.926	36.926	36.916
0.016832	36.983	36.995	36.995	36.995	36.995	36.995	36.992
0.021040	37.047	37.040	37.039	37.039	37.039	37.039	37.038
0.025248	37.076	37.064	37.065	37.065	37.065	37.065	37.065
0.029456	37.075	37.081	37.080	37.080	37.080	37.080	37.080
0.033664	37.077	37.087	37.088	37.088	37.088	37.088	37.088
0.037872	37.092	37.092	37.091	37.091	37.091	37.091	37.091
0.042080	37.103	37.091	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092

Fonte: O autor, 2021.

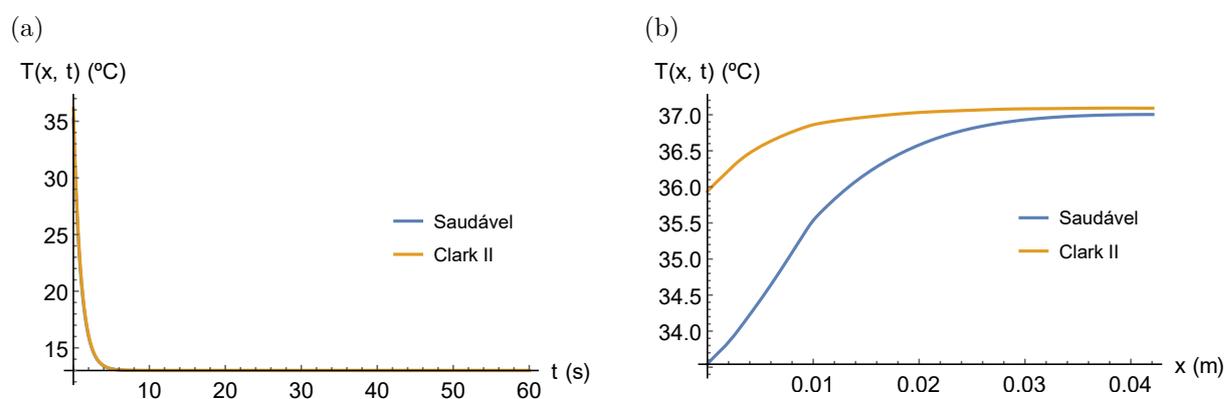
Tabela 47 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
60	29.242	27.560	27.549	27.549	27.544	27.539	27.501
120	31.448	31.781	31.906	31.936	31.944	31.944	31.906
180	32.854	32.956	32.967	32.968	32.967	32.964	32.842
240	33.859	33.924	33.932	33.933	33.932	33.930	33.790
300	34.541	34.596	34.603	34.604	34.603	34.602	34.451
360	35.007	35.058	35.064	35.065	35.064	35.063	34.901
420	35.329	35.376	35.381	35.382	35.382	35.381	35.211
480	35.552	35.596	35.601	35.602	35.602	35.601	35.428
540	35.708	35.750	35.755	35.756	35.755	35.755	35.579
600	35.818	35.859	35.863	35.864	35.863	35.863	35.686
660	35.896	35.935	35.939	35.940	35.940	35.939	35.762

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 32 exibe a comparação do perfil de temperatura obtida, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais (Clark II). A Figura 32a mostra a temperatura durante o processo de resfriamento, a uma temperatura constante de 13°C aplicada na superfície da pele no tempo de 60s. A Figura 32b exibe a comparação no decorrer do processo de aquecimento e é perceptível que a maior temperatura se encontra na posição $x = 0$ m. Salienta-se que o aquecimento é induzido pelo fluxo de calor aplicado na face externa em conjunto com o aquecimento natural provocado pela perfusão sanguínea e pela geração de calor metabólico. Os resultados obtidos para o problema direto são relativos a $N_T = 70$ e $N_T^* = 10$ termos.

Figura 32 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de aquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o aquecimento natural e induzido.

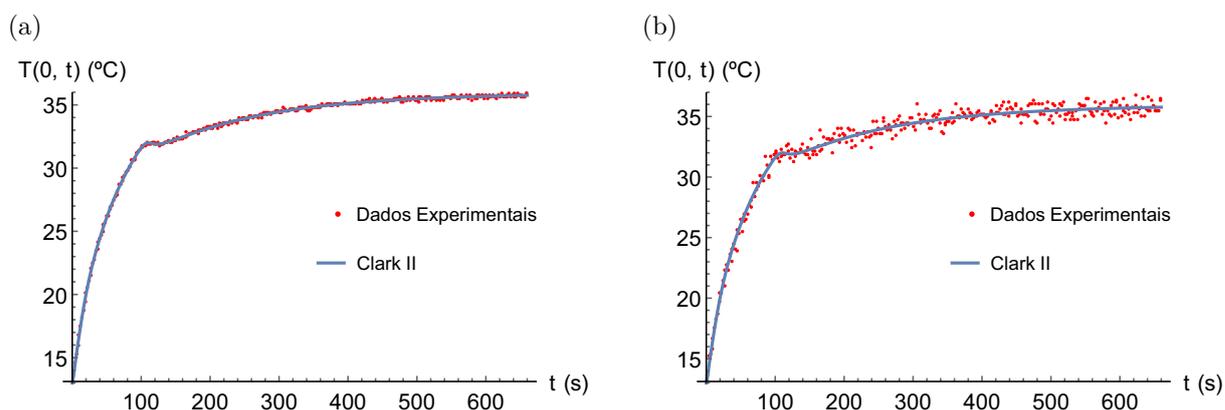
Fonte: O autor, 2021.

5.8 Problema inverso - Termo de perfusão é uma função linear

A apresentação dos resultados do problema inverso inicializa-se com a análise de sensibilidade dos coeficientes contidos na Eq. (88), para isto, considera-se um vetor de incógnitas, $\mathbf{P} = \{a, b\}$. Posteriormente são expostos os resultados das estimativas desses coeficientes obtidos pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings. Os dados experimentais sintéticos são gerados por meio da rotina NDSolve e as temperaturas simuladas são adquiridas na superfície da pele para dois níveis de ruído: $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ e $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

As Figuras 33a e 33b apresentam uma comparação entre a solução do problema direto obtida pela GITT (relativo ao tumor Clark II) e os dados experimentais sintéticos para os níveis de ruído: $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ e $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$, respectivamente. Com o propósito de evitar o crime inverso, os dados experimentais são gerados usando a rotina NDSolve.

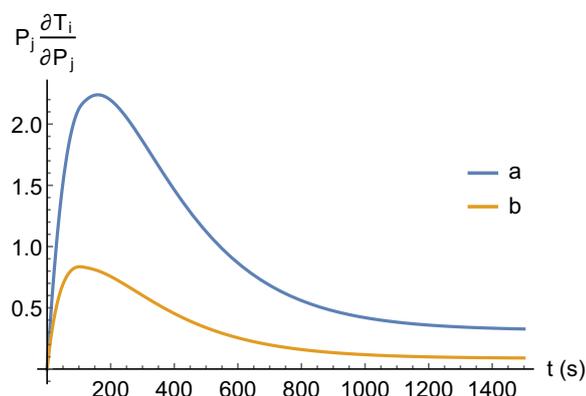
Figura 33 - Comparação entre as soluções obtidas pela GITT e dos dados experimentais



Fonte: O autor, 2021.

A Figura 34 exhibe o comportamento dos coeficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a e b e é usado um único sensor localizado na posição $x = 0$ m.

Figura 34 - Coeficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a e b



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 48 exibe quatro simulações numéricas para a estimativa dos coeficientes de perfusão para os intervalos de $a \in [0.00007, 0.000392]$ e $b \in [0.00060, 0.004280]$ com nível de ruído de $\sigma = 0.1$ °C. A Tabela 49 apresenta quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.00007, 0.000394]$ e $b \in [0.00050, 0.004680]$ com nível de ruído $\sigma = 0.5$ °C. São empregados 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do modelo substituto em ambas as tabelas. O valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$ e é igual para todos os resultados aqui apresentados. É usado um conjunto com 331 medidas no tempo tomadas no intervalo de $0 \text{ s} \leq t \leq 660 \text{ s}$ na posição $x = 0 \text{ m}$.

Tabela 48 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.007\}$	$a = 0.014007$	$[0.013949, 0.014057]$	40000	10000	0.25694	5.240
	$\mathbf{P}^0 = \{0.060\}$	$b = 0.140090$	$[0.140010, 0.140140]$				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.009\}$	$a = 0.014008$	$[0.013943, 0.014061]$	40000	10000	0.25699	4.937
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090\}$	$b = 0.140090$	$[0.140010, 0.140140]$				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.025\}$	$a = 0.014006$	$[0.013953, 0.014058]$	40000	10000	0.25689	5.203
	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	$b = 0.140090$	$[0.140020, 0.140140]$				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0392\}$	$a = 0.014008$	$[0.013955, 0.014056]$	40000	10000	0.25701	5.343
	$\mathbf{P}^0 = \{0.4280\}$	$b = 0.140100$	$[0.140020, 0.140150]$				

Fonte: O autor, 2021.

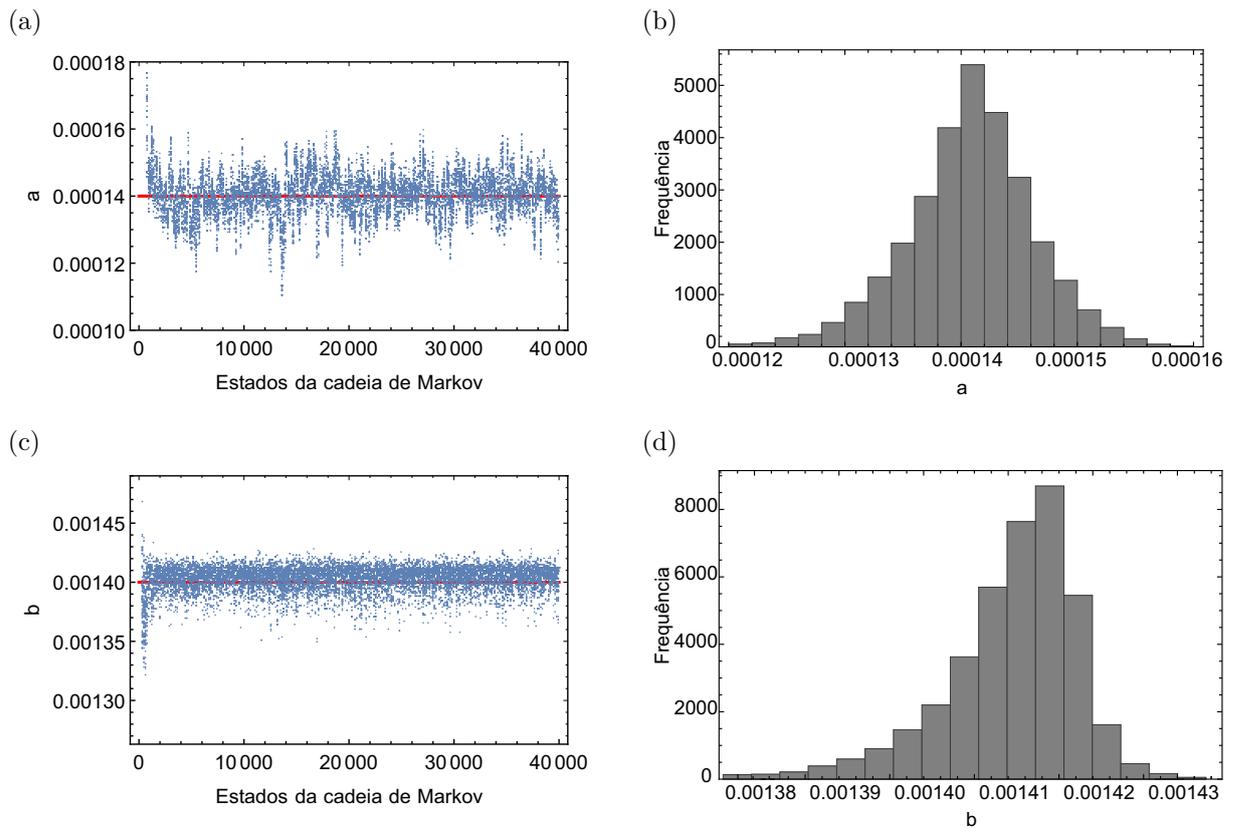
Tabela 49 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.007\}$	$a = 0.014022$	[0.012985, 0.014933]	40000	10000	0.54508	6.062
	$\mathbf{P}^0 = \{0.050\}$	$b = 0.140460$	[0.138330, 0.141710]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.009\}$	$a = 0.014056$	[0.012597, 0.015528]	40000	10000	0.54586	6.203
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090\}$	$b = 0.140410$	[0.138320, 0.141630]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.025\}$	$a = 0.014029$	[0.012692, 0.015348]	40000	10000	0.54522	4.987
	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	$b = 0.140420$	[0.138320, 0.141640]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0394\}$	$a = 0.014073$	[0.012866, 0.015141]	40000	10000	0.54632	4.421
	$\mathbf{P}^0 = \{0.4680\}$	$b = 0.140450$	[0.138420, 0.141640]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 35a e 35b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a do caso 4 da Tabela 49, respectivamente. As Figuras 35c e 35d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b do caso 4 da Tabela 49, respectivamente. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 35 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;

(c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b .

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados expostos nas Tabelas 50 e 51 são referentes ao modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. Os resultados são obtidos após o processo de reaquecimento natural para o tumor Clark II. Nota-se uma convergência numérica do perfil de temperatura de, aproximadamente, três dígitos significativos para $N_T^* = 10$ quando comparado com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e do NDSolve.

Tabela 50 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	35.825	35.865	35.870	35.870	35.870	35.870	35.856
0.004208	36.448	36.422	36.417	36.417	36.417	36.418	36.411
0.008416	36.759	36.732	36.734	36.733	36.734	36.733	36.731
0.012624	36.876	36.891	36.891	36.890	36.890	36.890	36.890
0.016832	36.962	36.973	36.974	36.974	36.974	36.974	36.974
0.021040	37.036	37.028	37.027	37.027	37.027	37.027	37.027
0.025248	37.071	37.059	37.060	37.060	37.060	37.060	37.060
0.029456	37.073	37.079	37.078	37.078	37.078	37.078	37.078
0.033664	37.075	37.086	37.087	37.087	37.087	37.087	37.087
0.037872	37.092	37.092	37.091	37.091	37.091	37.091	37.091
0.042080	37.103	37.091	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092

Fonte: O autor, 2021.

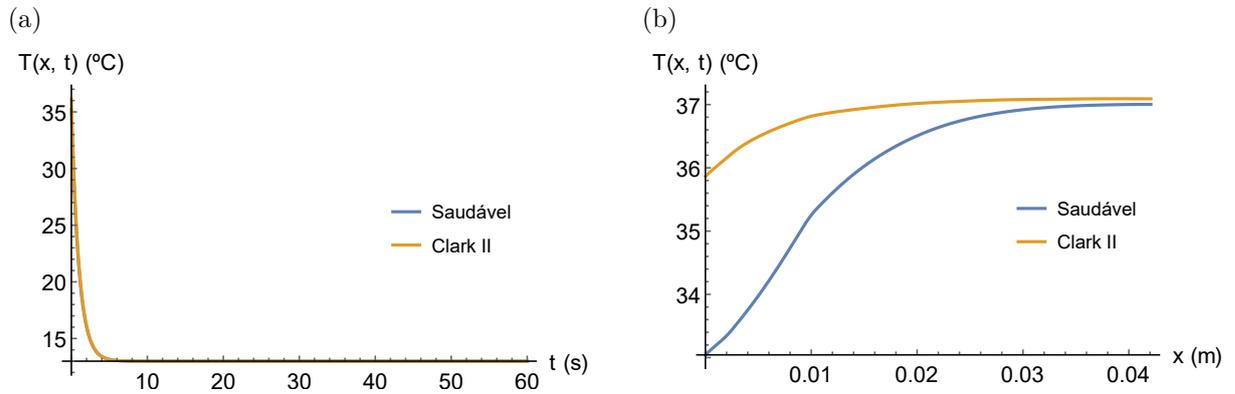
Tabela 51 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
60	25.922	24.618	24.621	24.623	24.619	24.614	24.594
120	29.290	29.003	29.021	29.023	29.020	29.016	28.997
180	31.493	31.464	31.478	31.479	31.477	31.474	31.457
240	32.951	32.990	33.000	33.001	33.000	32.998	32.981
300	33.927	33.981	33.989	33.990	33.989	33.987	33.971
360	34.588	34.641	34.648	34.649	34.649	34.647	34.632
420	35.039	35.090	35.096	35.097	35.096	35.095	35.079
480	35.351	35.398	35.403	35.404	35.403	35.403	35.386
540	35.567	35.611	35.616	35.617	35.616	35.616	35.601
600	35.719	35.760	35.765	35.766	35.765	35.765	35.750
660	35.825	35.865	35.870	35.870	35.870	35.870	35.856

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 36 exibe a comparação do perfil de temperaturas obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais (Clark II). A Figura 36a mostra o contraste de temperaturas durante o processo de resfriamento, a uma temperatura constante de 13°C , aplicado na superfície da pele no tempo de 60 s. A Figura 36b apresenta a comparação do perfil de temperatura no decorrer do processo de aquecimento no tempo total de 660 s e é perceptível que a maior temperatura se encontra na posição $x = 0$ m. Salienta-se que o aquecimento é natural, sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido.

Figura 36 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o reaquecimento natural.

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 52 exhibe quatro simulações numéricas para a estimativa dos coeficientes de perfusão para os intervalos de $a \in [0.00007, 0.000392]$ e $b \in [0.00060, 0.004280]$ com nível de ruído de $\sigma = 0.1$ °C. A Tabela 53 apresenta quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.00007, 0.000394]$ e $b \in [0.00050, 0.004650]$ com nível de ruído $\sigma = 0.5$ °C. São usados 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do modelo substituto em ambas as tabelas. O valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$ e é igual para todos os resultados aqui apresentados.

Tabela 52 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.007\}$	$a = 0.014012$	[0.013981, 0.014044]	40000	10000	0.19533	5.109
	$\mathbf{P}^0 = \{0.060\}$	$b = 0.140130$	[0.140090, 0.140170]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.009\}$	$a = 0.014056$	[0.012597, 0.015528]	40000	10000	0.19608	5.609
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090\}$	$b = 0.140410$	[0.138320, 0.141630]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.025\}$	$a = 0.014012$	[0.013990, 0.014036]	40000	10000	0.19533	5.203
	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	$b = 0.140130$	[0.140090, 0.140160]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0392\}$	$a = 0.014005$	[0.013966, 0.014066]	40000	10000	0.19525	5.203
	$\mathbf{P}^0 = \{0.4280\}$	$b = 0.140130$	[0.140090, 0.140190]				

Fonte: O autor, 2021.

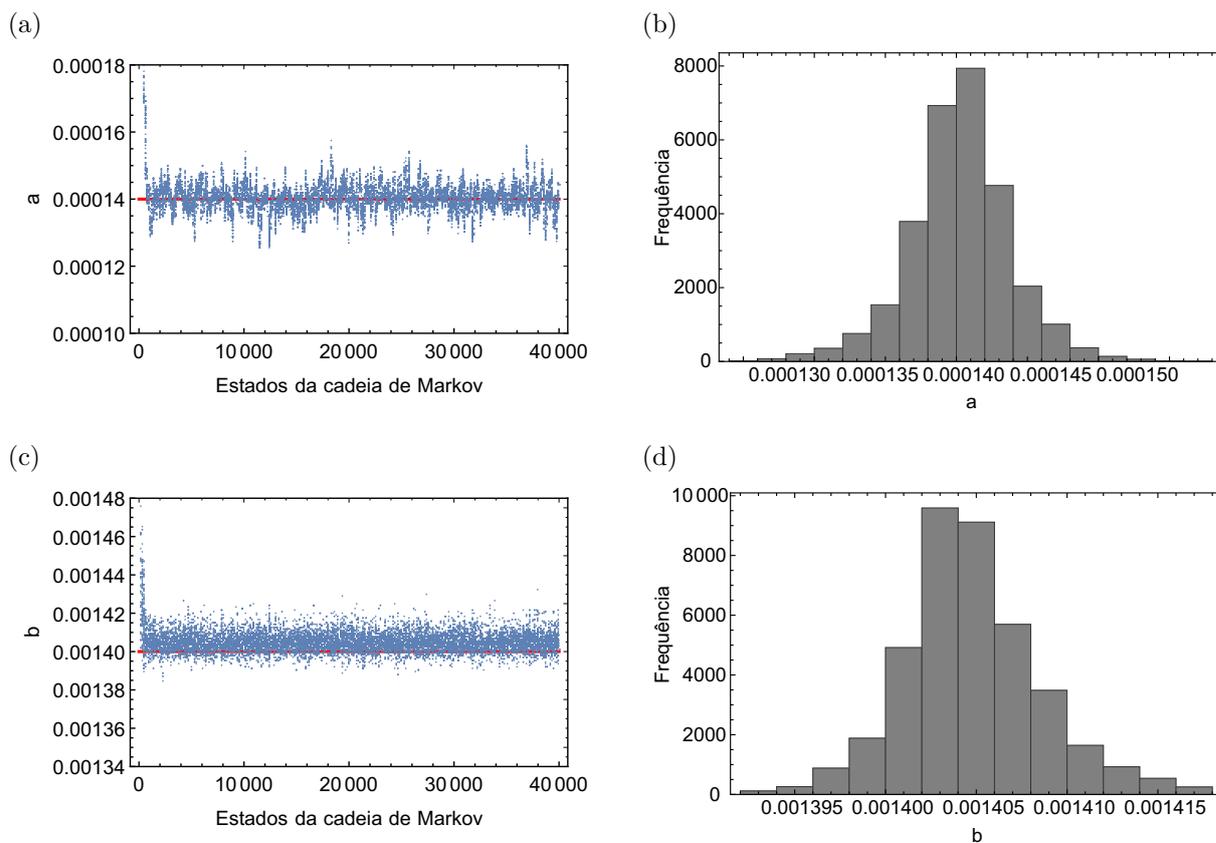
Tabela 53 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.007\}$	$a = 0.014023$	[0.013343, 0.014686]	40000	10000	0.51856	5.859
	$\mathbf{P}^0 = \{0.050\}$	$b = 0.140480$	[0.139750, 0.141430]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.009\}$	$a = 0.014076$	[0.013320, 0.014839]	40000	10000	0.51874	5.046
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090\}$	$b = 0.140480$	[0.139740, 0.141410]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.025\}$	$a = 0.014025$	[0.013245, 0.014731]	40000	10000	0.51857	4.609
	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	$b = 0.140480$	[0.139750, 0.141380]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0394\}$	$a = 0.014079$	[0.013305, 0.014918]	40000	10000	0.51875	5.203
	$\mathbf{P}^0 = \{0.4650\}$	$b = 0.140480$	[0.139750, 0.141380]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 37a e 37b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a do caso 3 da Tabela 53, respectivamente. Os gráficos 37c e 37d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b do caso 3 da Tabela 53, respectivamente. Observa-se uma boa evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 37 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência

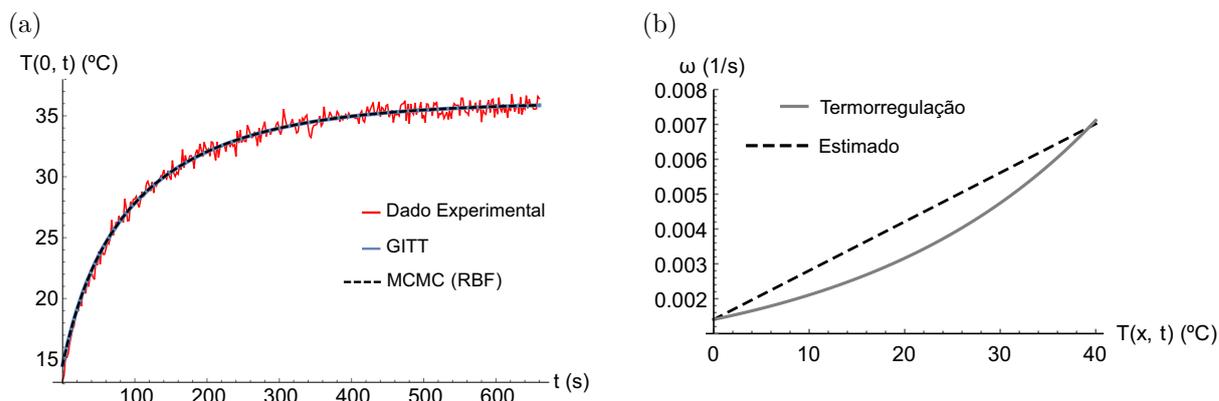


Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;
 (c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b .

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 38a apresenta uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto, obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a e b , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 3 da Tabela 53. Na Figura 38b é exibida a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função linear) e a função exponencial de termorregulação.

Figura 38 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 54 é relativo aos resultados com o nível de ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$ e utiliza-se a função de termorregulação para gerar os dados experimentais sintéticos com o NDSolve. Os resultados são referentes ao tumor Clark II para o modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido.

Tabela 54 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

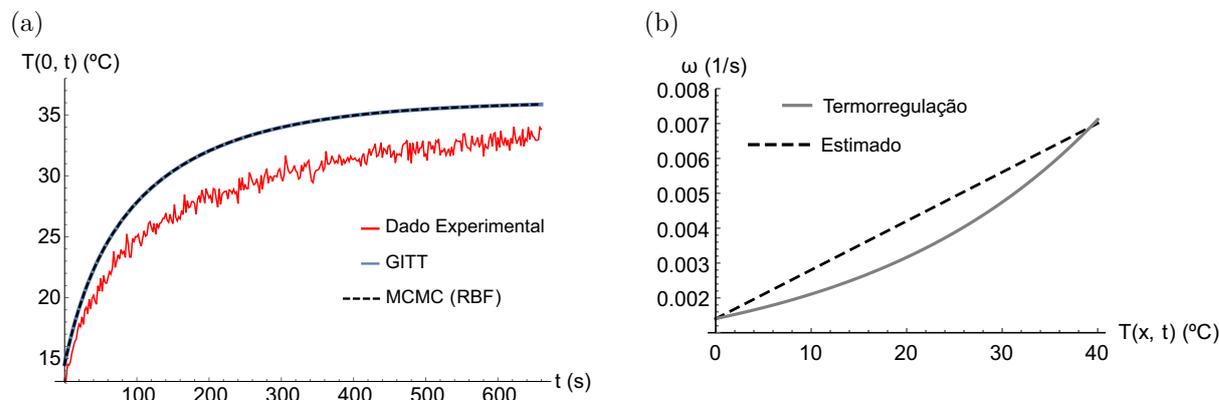
10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-1}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0007\}$	$a = 0.014009$	$[0.013918, 0.014091]$	40000	10000	3.37210	4.953
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0050\}$	$b = 0.140130$	$[0.140020, 0.140210]$				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.0009\}$	$a = 0.014008$	$[0.013922, 0.014090]$	40000	10000	3.37200	4.828
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0090\}$	$b = 0.140130$	$[0.140020, 0.140200]$				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.0025\}$	$a = 0.014017$	$[0.013924, 0.014118]$	40000	10000	3.37310	5.068
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0250\}$	$b = 0.140120$	$[0.140010, 0.140210]$				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0133\}$	$a = 0.014016$	$[0.013989, 0.014032]$	40000	10000	3.37320	5.265
	$\mathbf{P}^0 = \{0.1670\}$	$b = 0.140160$	$[0.140060, 0.140180]$				

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 39a ilustra uma comparação entre os dados de medição, da solução do problema direto, obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a e b , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 1 da Tabela 54. Na Figura 39b é exibida a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função linear)

e a função exponencial de termorregulação.

Figura 39 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados nas Tabelas 55 e 56 são referentes ao modelo de bi-otransferência de calor com o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. Os resultados são obtidos após o processo de reaquecimento natural e induzido para o tumor Clark IV. Os dados para a distribuição de temperatura através do tecido são obtidos em diversos pontos do domínio espacial e temporal mantendo-se fixo o $N_T = 70$ termos. Nota-se uma convergência numérica do perfil de temperatura de, aproximadamente, três dígitos significativos para $N_T^* = 10$ termos quando comparado com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e do NDSolve.

Tabela 55 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	35.758	35.777	35.776	35.776	35.776	35.776	36.025
0.004208	36.433	36.423	36.423	36.422	36.422	36.422	36.533
0.008416	36.793	36.778	36.778	36.778	36.778	36.778	36.819
0.012624	36.928	36.934	36.934	36.934	36.934	36.934	36.949
0.016832	36.998	37.005	37.005	37.005	37.005	37.005	37.011
0.021040	37.051	37.047	37.047	37.046	37.046	37.046	37.049
0.025248	37.076	37.070	37.070	37.070	37.070	37.070	37.071
0.029456	37.080	37.083	37.082	37.083	37.083	37.082	37.083
0.033664	37.082	37.089	37.089	37.089	37.089	37.089	37.089
0.037872	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092
0.042080	37.099	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092

Fonte: O autor, 2021.

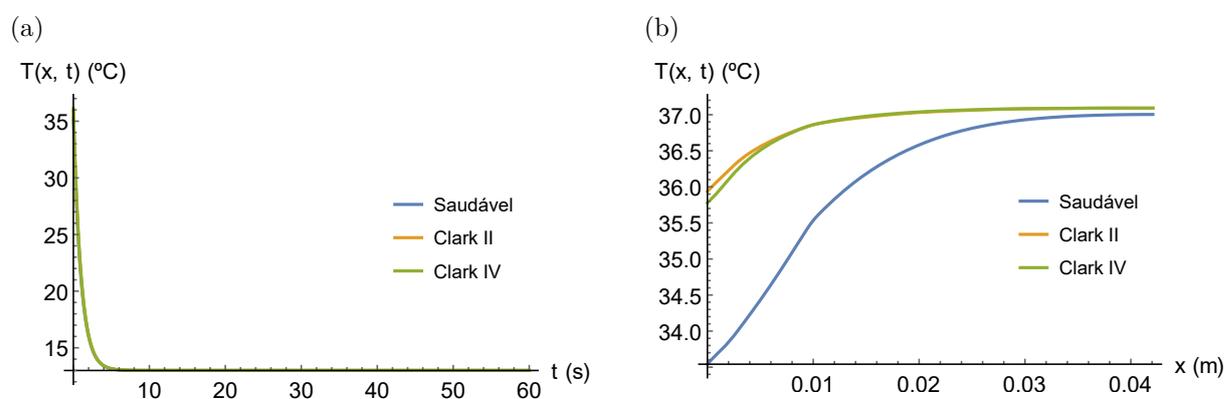
Tabela 56 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
60	31.227	29.421	29.360	29.353	29.351	29.350	29.419
120	32.585	32.859	32.973	32.997	33.003	33.006	33.179
180	33.482	33.487	33.480	33.478	33.478	33.477	33.671
240	34.179	34.157	34.151	34.150	34.149	34.149	34.363
300	34.673	34.659	34.655	34.654	34.653	34.653	34.883
360	35.025	35.021	35.018	35.017	35.017	35.017	35.255
420	35.277	35.282	35.280	35.279	35.279	35.278	35.520
480	35.460	35.469	35.468	35.467	35.467	35.467	35.711
540	35.592	35.605	35.604	35.604	35.604	35.604	35.849
600	35.688	35.704	35.704	35.703	35.703	35.703	35.951
660	35.758	35.777	35.776	35.776	35.776	35.776	36.025

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 40 exibe a comparação do perfil de temperaturas obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais (Clark II e Clark IV). A Figura 40a mostra o comportamento das temperaturas durante o processo de resfriamento, a uma temperatura constante de 13°C , aplicado na superfície da pele no tempo de 60s. A Figuras 40b mostra a comparação do perfil de temperatura no decorrer do processo de aquecimento e é perceptível que a maior temperatura é na posição $x = 0$ m. Salienta-se que o aquecimento é composto pelo fluxo de calor aplicado na face externa do tecido e pelo aquecimento natural.

Figura 40 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de aquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o aquecimento natural e induzido.

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 57 exhibe quatro simulações numéricas para a estimativa dos coeficientes de perfusão para os intervalos de $a \in [0.00008, 0.000324]$ e $b \in [0.00080, 0.003240]$ com nível de ruído de $\sigma = 0.1$ °C. A Tabela 58 apresenta quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.00007, 0.000280]$ e $b \in [0.00060, 0.003100]$ com nível de ruído $\sigma = 0.5$ °C. São usados 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do modelo substituto em ambas as tabelas. O valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$ e é igual para todos os resultados aqui apresentados.

Tabela 57 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.007\}$	$a = 0.014379$	[0.014113, 0.014746]	40000	10000	0.41127	5.093
	$\mathbf{P}^0 = \{0.060\}$	$b = 0.141820$	[0.140830, 0.001440]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.009\}$	$a = 0.014390$	[0.014121, 0.014787]	40000	10000	0.41090	4.796
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090\}$	$b = 0.141870$	[0.140830, 0.144240]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.025\}$	$a = 0.014394$	[0.014133, 0.014777]	40000	10000	0.41077	4.609
	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	$b = 0.141880$	[0.140830, 0.144290]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0275\}$	$a = 0.014393$	[0.014144, 0.014778]	40000	10000	0.41083	4.640
	$\mathbf{P}^0 = \{0.2870\}$	$b = 0.141850$	[0.140820, 0.144280]				

Fonte: O autor, 2021.

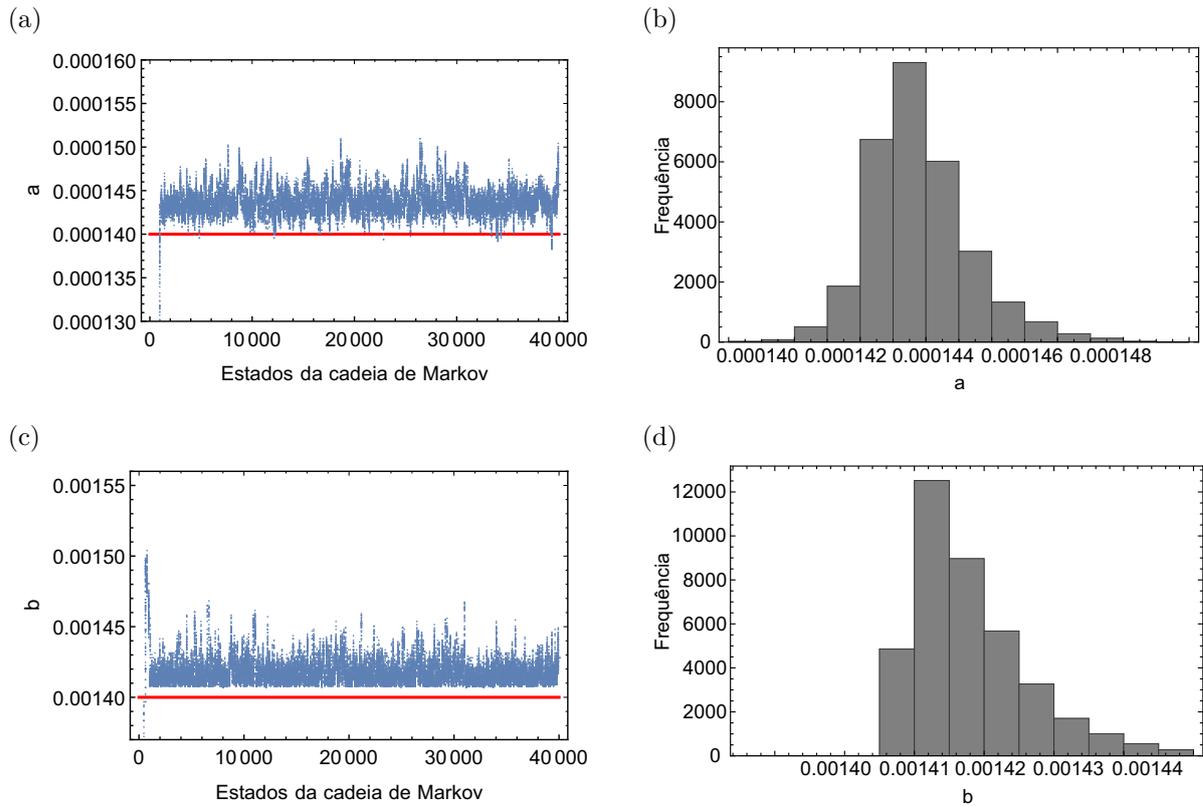
Tabela 58 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.007\}$	$a = 0.014380$	[0.012162, 0.016000]	40000	10000	0.62551	5.151
	$\mathbf{P}^0 = \{0.060\}$	$b = 0.151390$	[0.148460, 0.157780]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.009\}$	$a = 0.014502$	[0.012397, 0.016434]	40000	10000	0.62362	4.875
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090\}$	$b = 0.151250$	[0.148480, 0.157330]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.025\}$	$a = 0.014771$	[0.012873, 0.017553]	40000	10000	0.61984	4.734
	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	$b = 0.151480$	[0.148460, 0.158220]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0280\}$	$a = 0.014770$	[0.012669, 0.017267]	40000	10000	0.61987	4.718
	$\mathbf{P}^0 = \{0.3100\}$	$b = 0.151440$	[0.148470, 0.157600]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 41a e 41b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a do caso 1 da Tabela 57, respectivamente. Os gráficos das Figuras 41c e 41d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b do caso 1 da Tabela 57, respectivamente. Observa-se uma boa evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 41 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;
 (c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b .

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados nas Tabelas 59 e 60 são referentes ao modelo de bi-otransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. Os resultados são obtidos após o processo de aquecimento natural para o tumor Clark IV. Nota-se uma convergência numérica do perfil de temperatura de, aproximadamente, três dígitos significativos para $N_T^* = 10$ quando comparado com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e do NDSolve.

Tabela 59 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	35.656	35.673	35.672	35.671	35.671	35.671	35.687
0.004208	36.338	36.328	36.328	36.328	36.328	36.328	36.334
0.008416	36.726	36.711	36.711	36.711	36.711	36.711	36.713
0.012624	36.886	36.892	36.892	36.892	36.892	36.892	36.893
0.016832	36.974	36.981	36.981	36.981	36.981	36.981	36.982
0.021040	37.038	37.034	37.033	37.033	37.033	37.033	37.034
0.025248	37.070	37.064	37.064	37.064	37.064	37.064	37.064
0.029456	37.077	37.080	37.080	37.080	37.080	37.080	37.080
0.033664	37.082	37.088	37.088	37.088	37.088	37.088	37.088
0.037872	37.092	37.091	37.091	37.091	37.091	37.091	37.091
0.042080	37.098	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092	37.092

Fonte: O autor, 2021.

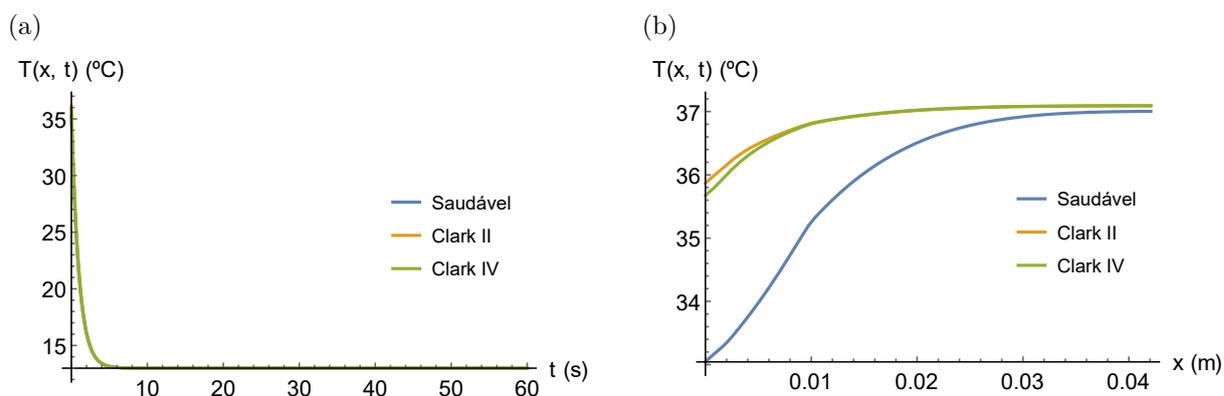
Tabela 60 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
60	27.718	26.337	26.289	26.283	26.281	26.280	26.288
120	30.285	29.835	29.816	29.812	29.811	29.810	29.821
180	31.992	31.809	31.797	31.794	31.793	31.792	31.806
240	33.151	33.066	33.057	33.055	33.054	33.054	33.068
300	33.952	33.911	33.905	33.903	33.903	33.902	33.918
360	34.514	34.496	34.491	34.490	34.489	34.489	34.504
420	34.911	34.907	34.904	34.903	34.902	34.902	34.918
480	35.196	35.200	35.197	35.197	35.196	35.196	35.212
540	35.400	35.410	35.408	35.408	35.408	35.408	35.423
600	35.549	35.562	35.561	35.560	35.560	35.560	35.576
660	35.656	35.673	35.672	35.671	35.671	35.671	35.687

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 42 exibe a comparação do perfil de temperaturas obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais (Clark II e Clark IV). A Figura 42a mostra as temperaturas durante o processo de resfriamento, a uma temperatura constante de 13°C , aplicado na superfície da pele no tempo de 60 s. A Figura 42b mostra a comparação de temperaturas no decorrer do processo de aquecimento no tempo total de 660 s e é perceptível que a maior temperatura se encontra onde $x = 0$ m. Salienta-se que o aquecimento é natural, sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido.

Figura 42 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o reaquecimento natural.

Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 61 exhibe quatro simulações numéricas para a estimativa dos coeficientes de perfusão para os intervalos de $a \in [0.00008, 0.000356]$ e $b \in [0.00080, 0.003560]$ com nível de ruído de $\sigma = 0.1$ °C. A Tabela 62 apresenta quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.00008, 0.000356]$ e $b \in [0.00080, 0.003554]$ com nível de ruído $\sigma = 0.5$ °C. São usados 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do modelo substituto em ambas as tabelas. O valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$ e é igual para todos os resultados aqui apresentados.

Tabela 61 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.008\}$	$a = 0.014010$	[0.013947, 0.014071]	40000	10000	0.35311	5.156
	$\mathbf{P}^0 = \{0.080\}$	$b = 0.140100$	[0.140040, 0.140160]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.009\}$	$a = 0.014011$	[0.013954, 0.014069]	40000	10000	0.35310	4.906
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090\}$	$b = 0.140100$	[0.140040, 0.140170]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.025\}$	$a = 0.014009$	[0.013943, 0.014074]	40000	10000	0.35311	5.234
	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	$b = 0.140100$	[0.140060, 0.140160]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0356\}$	$a = 0.014002$	[0.013968, 0.014055]	40000	10000	0.35310	5.343
	$\mathbf{P}^0 = \{0.3560\}$	$b = 0.140100$	[0.140050, 0.140150]				

Fonte: O autor, 2021.

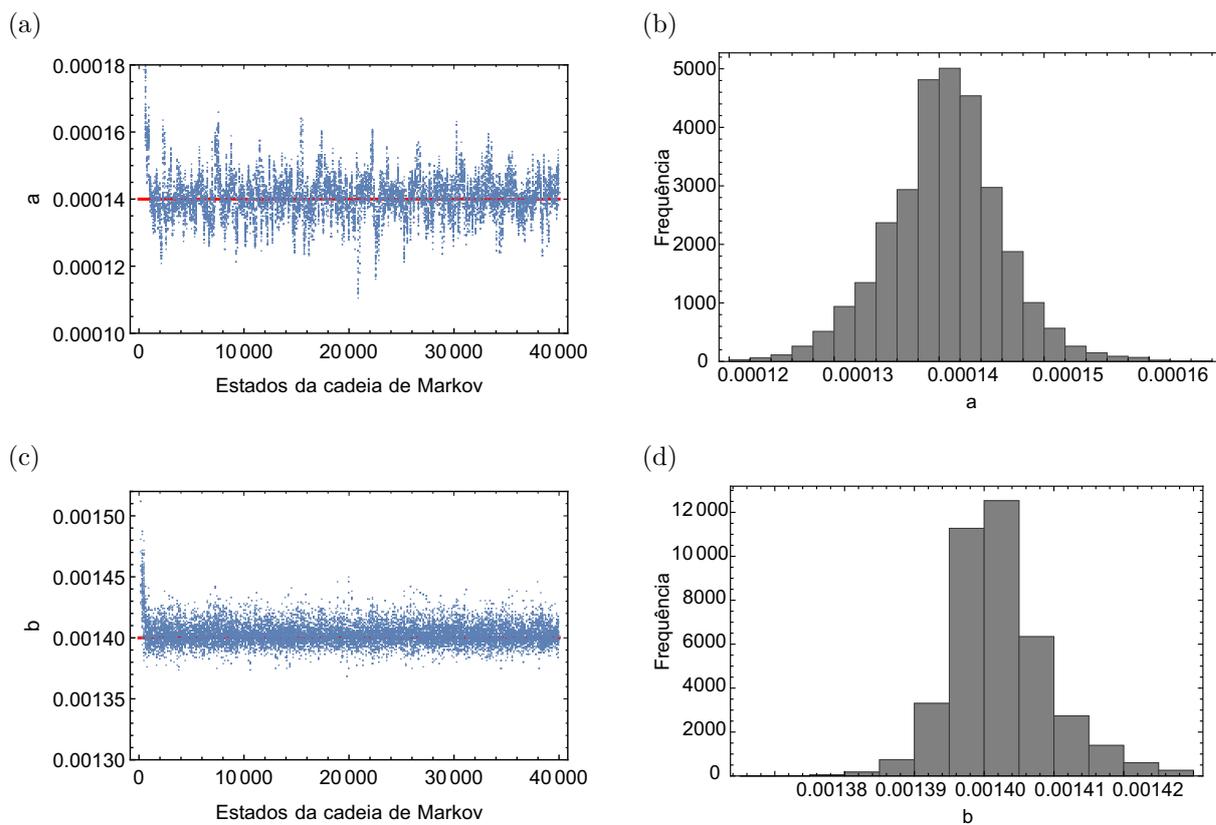
Tabela 62 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.008\}$	$a = 0.014012$	[0.013117, 0.014871]	40000	10000	0.59146	4.890
	$\mathbf{P}^0 = \{0.080\}$	$b = 0.140210$	[0.139010, 0.141790]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.009\}$	$a = 0.014001$	[0.012917, 0.015193]	40000	10000	0.59147	4.812
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090\}$	$b = 0.140260$	[0.138990, 0.142000]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.025\}$	$a = 0.014054$	[0.012810, 0.015316]	40000	10000	0.59145	4.531
	$\mathbf{P}^0 = \{0.250\}$	$b = 0.140250$	[0.139000, 0.141950]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0356\}$	$a = 0.014047$	[0.012918, 0.015140]	40000	10000	0.59145	4.390
	$\mathbf{P}^0 = \{0.3554\}$	$b = 0.140230$	[0.139020, 0.141920]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 43a e 43b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a do caso 4 da Tabela 62, respectivamente. Os gráficos das Figuras 43c e 43d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b do caso 4 da Tabela 62, respectivamente. Observa-se uma boa evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo.

Figura 43 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência

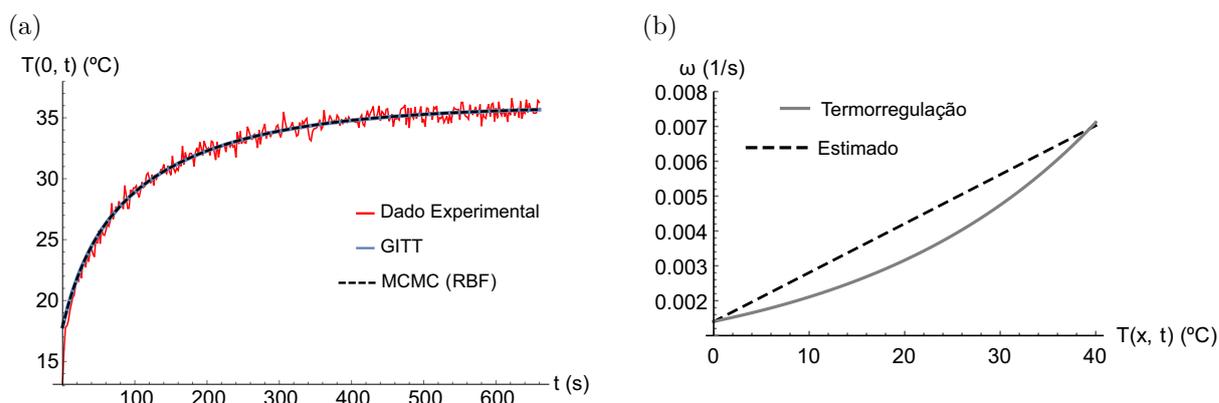


Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;
 (c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b .

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 44a apresenta uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto, obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a e b , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 4 da Tabela 62. Na Figura 44b é exibida a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função linear) e a função exponencial de termorregulação.

Figura 44 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 63 é relativo aos resultados com o nível de ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$ e utiliza-se a função de termorregulação para gerar os dados experimentais sintéticos com o NDSolve. Os resultados são referentes ao tumor Clark IV para o modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido.

Tabela 63 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.014 \times 10^{-2}$, $b = 0.14 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.5^\circ\text{C}$.

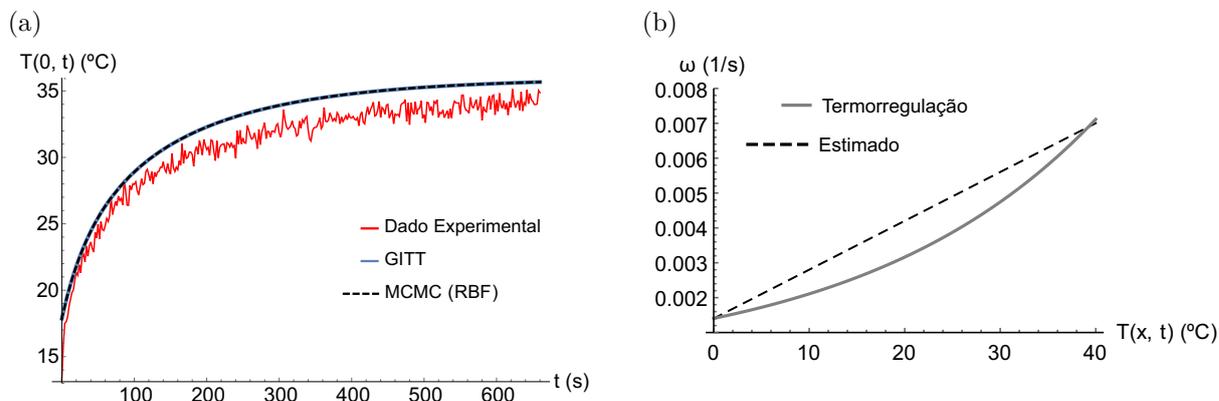
10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-1}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS ($^\circ\text{C}$)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0007\}$	$a = 0.014006$	[0.013803, 0.014196]	40000	10000	1.69510	4.906
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0050\}$	$b = 0.140110$	[0.139870, 0.140280]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.0009\}$	$a = 0.014011$	[0.013830, 0.014195]	40000	10000	1.69560	4.640
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0090\}$	$b = 0.140110$	[0.139870, 0.140270]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.0025\}$	$a = 0.013999$	[0.013796, 0.014185]	40000	10000	1.69430	4.806
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0250\}$	$b = 0.140100$	[0.139860, 0.140280]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.0133\}$	$a = 0.014025$	[0.013903, 0.014240]	40000	10000	1.69690	5.421
	$\mathbf{P}^0 = \{0.1670\}$	$b = 0.140090$	[0.139860, 0.140190]				

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 45a ilustra uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto, obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a e b , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 1 da Tabela 63. Na Figura 45b é

exibida a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função linear) e a função exponencial de termorregulação.

Figura 45 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função linear estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

5.9 Problema direto - Termo de perfusão é uma função quadrática

O problema direto, tratado nesta seção, é referente ao problema de biotransferência de calor não-linear onde o termo de perfusão é uma função quadrática dependente da temperatura definido como:

$$\omega(x, T) = aT(x, t)^2 + bT(x, t) + c \quad (101)$$

A Tabela 64 apresenta os valores exatos dos coeficientes tumorais empregados na solução do problema de biotransferência de calor.

Tabela 64 - Valores exatos dos coeficientes para o tecido tumoral.

Material	a	b	c
Epiderme	-----	-----	-----
Derme	0.11295×10^{-5}	-0.10329×10^{-4}	0.14683×10^{-3}
Tecido Subcutâneo	0.86888×10^{-7}	-0.79453×10^{-6}	0.11294×10^{-4}
Tecido Interno	0.23460×10^{-5}	-0.21452×10^{-4}	0.30495×10^{-3}
Tumor Clark II	0.27000×10^{-5}	0.29000×10^{-3}	0.15000×10^{-2}
Tumor Clark IV	0.27000×10^{-5}	0.29000×10^{-3}	0.15000×10^{-2}
Q_{10}	1.5		

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados nas Tabelas 65 e 66 são referentes ao modelo com o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. Os resultados são obtidos após o processo de reaquecimento natural e induzido para o tumor Clark II. Nota-se uma convergência numérica do perfil de temperatura de, aproximadamente, três dígitos significativos para $N_T^* = 10$ termos quando comparado aos resultados com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e do NDSolve.

Tabela 65 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	35.796	35.833	35.838	35.838	35.838	35.838	35.778
0.004208	36.422	36.398	36.393	36.393	36.393	36.394	36.367
0.008416	36.744	36.719	36.720	36.720	36.720	36.720	36.710
0.012624	36.869	36.884	36.883	36.883	36.883	36.883	36.880
0.016832	36.959	36.970	36.971	36.971	36.971	36.971	36.970
0.021040	37.035	37.028	37.027	37.027	37.027	37.027	37.027
0.025248	37.072	37.061	37.063	37.062	37.062	37.062	37.062
0.029456	37.077	37.083	37.082	37.082	37.082	37.082	37.082
0.033664	37.081	37.092	37.092	37.093	37.093	37.093	37.093
0.037872	37.098	37.098	37.097	37.097	37.097	37.097	37.097
0.042080	37.109	37.097	37.099	37.098	37.098	37.098	37.098

Fonte: O autor, 2021.

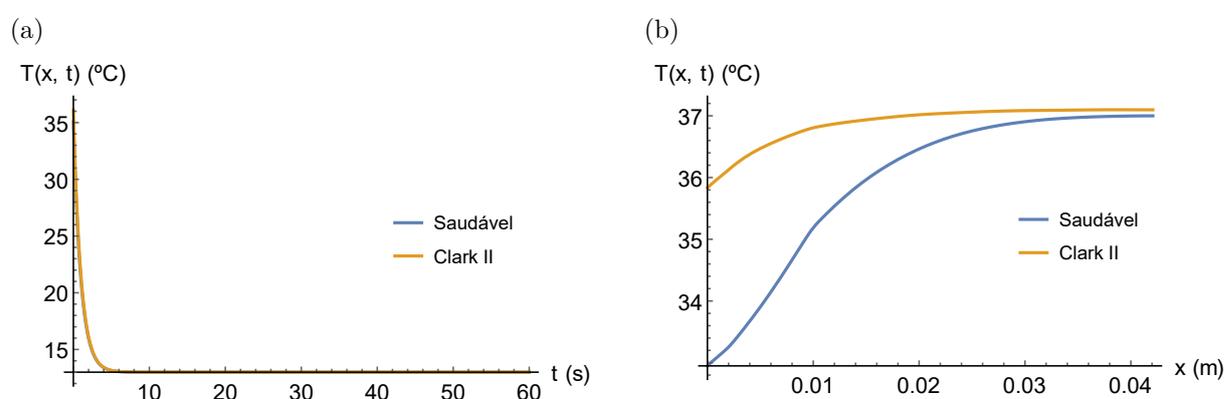
Tabela 66 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
60	28.628	26.806	26.793	26.794	26.790	26.785	26.775
120	30.802	31.060	31.188	31.219	31.226	31.227	31.233
180	32.282	32.346	32.358	32.359	32.358	32.355	32.328
240	33.381	33.424	33.433	33.434	33.433	33.431	33.394
300	34.153	34.197	34.204	34.205	34.204	34.203	34.161
360	34.698	34.742	34.748	34.749	34.748	34.747	34.699
420	35.084	35.126	35.132	35.133	35.132	35.131	35.078
480	35.358	35.399	35.404	35.405	35.405	35.404	35.347
540	35.554	35.594	35.598	35.599	35.599	35.598	35.539
600	35.695	35.733	35.737	35.738	35.738	35.737	35.678
660	35.796	35.833	35.838	35.838	35.838	35.838	35.778

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 46 exibe a comparação do perfil de temperatura obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais (Clark II). A Figura 46a mostra as temperaturas durante o processo de resfriamento, a uma temperatura constante de 13°C aplicada na superfície da pele no tempo de 60s. A Figura 46b exibe a comparação dos perfis de temperatura no decorrer do processo de reaquecimento e é perceptível que a maior temperatura se encontra na posição $x = 0\text{ m}$. Salienta-se que o reaquecimento é induzido pelo fluxo de calor aplicado na face externa juntamente com o aquecimento natural.

Figura 46 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0\text{ m}$ e de reaquecimento em $t = 660\text{ s}$



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o reaquecimento natural e induzido.

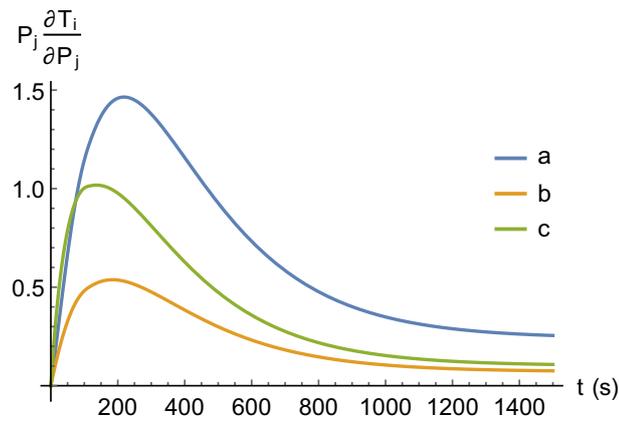
Fonte: O autor, 2021.

5.10 Problema inverso - Termo de perfusão é uma função quadrática

A apresentação dos resultados do problema inverso inicializa-se com a análise de sensibilidade dos coeficientes contidos na Eq. (101), para isto, considera-se um vetor de incógnitas, $\mathbf{P} = \{a, b, c\}$. Posteriormente são expostos os resultados das estimativas desses coeficientes obtidos pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via algoritmo de Metropolis-Hastings. Os dados experimentais sintéticos são gerados por meio da rotina NDSolve e as temperaturas simuladas são adquiridas na superfície da pele para um nível de ruído: $\sigma = 0.1^{\circ}\text{C}$.

A Figura 47 exibe o comportamento dos coeficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a , b e c e é usado um único sensor localizado na posição $x = 0\text{ m}$.

Figura 47 - Coeficientes de sensibilidade modificados dos parâmetros a , b e c



Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados a seguir são referentes a estimativa dos coeficientes do termo de perfusão tendo como procedimento a interpolação da função de verossimilhança. A Tabela 67 mostra quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.000001, 0.0000080]$, $b \in [0.000010, 0.0000794]$ e $c \in [0.000100, 0.0052100]$. Todos os resultados apresentados aqui possuem um nível de ruído de $\sigma = 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$, 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do metamodelo e o valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$.

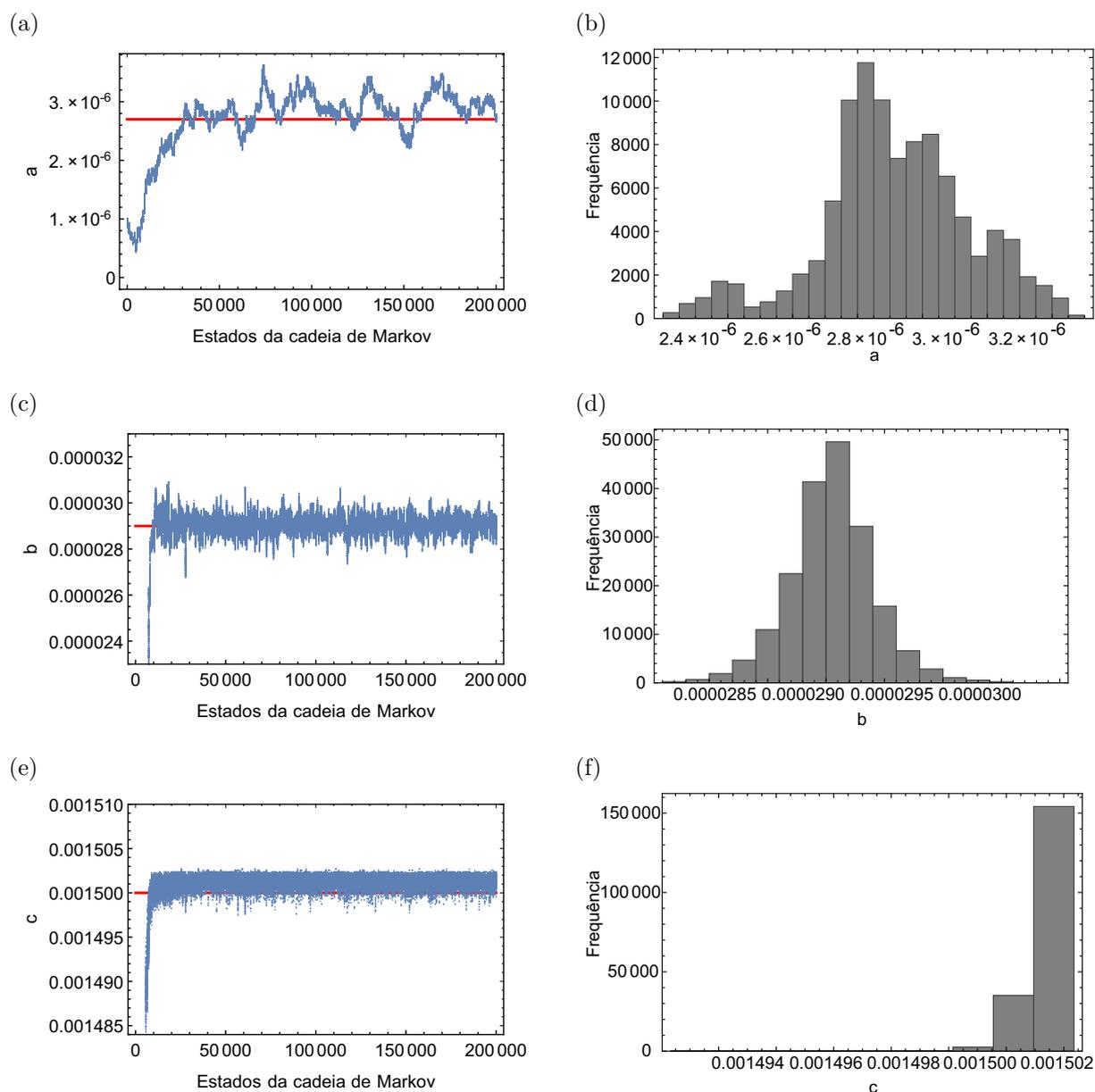
Tabela 67 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0001\}$	$a = 0.000291$	[0.000237, 0.000335]	200000	100000	0.23726	91.656
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0010\}$	$b = 0.002904$	[0.002834, 0.002970]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0100\}$	$c = 0.150140$	[0.150020, 0.150210]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.00035\}$	$a = 0.000301$	[0.000247, 0.000386]	200000	100000	0.25831	88.047
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00350\}$	$b = 0.002904$	[0.002835, 0.002974]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.25000\}$	$c = 0.150140$	[0.150010, 0.150210]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.00060\}$	$a = 0.000298$	[0.000241, 0.000354]	200000	100000	0.25143	92.422
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00600\}$	$b = 0.002902$	[0.002841, 0.002974]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.40000\}$	$c = 0.150140$	[0.150010, 0.150211]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.00080\}$	$a = 0.000293$	[0.000235, 0.000370]	200000	100000	0.24112	92.078
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00794\}$	$b = 0.002904$	[0.002831, 0.002979]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.52100\}$	$c = 0.150130$	[0.149990, 0.150210]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 48a e 48b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a , respectivamente. As Figuras 48c e 48d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b , respectivamente. Nas Figuras 48e e 48f têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente c , respectivamente. Todos os gráficos são referentes ao caso 1 da Tabela 67. Observa-se a evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo para os parâmetros b e c e verifica-se uma convergência lenta para o parâmetro a .

Figura 48 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;
 (c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b ;
 (e) Cadeias de Markov e (f) histograma de frequência referente ao coeficiente c .

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados expostos nas Tabelas 68 e 69 são referentes ao modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. Os resultados são obtidos após o processo de reaquecimento natural para o tumor Clark II. Nota-se uma convergência numérica do perfil de temperatura de, aproximadamente, três dígitos significativos para $N_T^* = 10$ quando comparado com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e do NDSolve.

Tabela 68 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	35.695	35.733	35.738	35.739	35.738	35.738	35.721
0.004208	36.326	36.300	36.295	36.296	36.295	36.296	36.287
0.008416	36.671	36.644	36.645	36.645	36.645	36.645	36.642
0.012624	36.820	36.834	36.834	36.834	36.834	36.834	36.833
0.016832	36.929	36.940	36.941	36.941	36.941	36.941	36.941
0.021040	37.020	37.012	37.011	37.011	37.011	37.011	37.012
0.025248	37.065	37.054	37.055	37.055	37.055	37.055	37.055
0.029456	37.074	37.080	37.079	37.079	37.079	37.079	37.079
0.033664	37.080	37.090	37.091	37.091	37.091	37.091	37.091
0.037872	37.098	37.098	37.097	37.097	37.097	37.097	37.097
0.042080	37.109	37.097	37.098	37.098	37.098	37.098	37.098

Fonte: O autor, 2021.

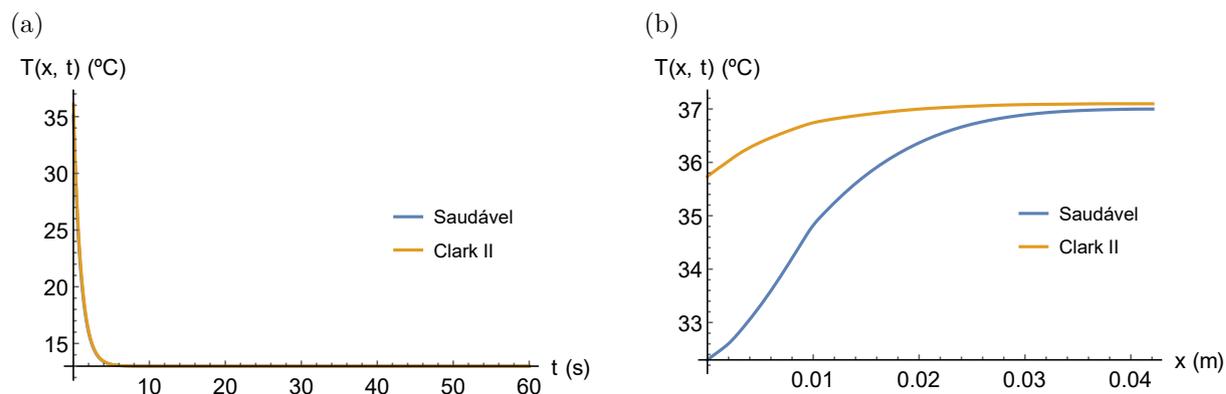
Tabela 69 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
60	25.268	23.814	23.812	23.815	23.811	23.807	23.788
120	28.517	28.122	28.138	28.140	28.137	28.133	28.113
180	30.757	30.665	30.679	30.681	30.679	30.676	30.656
240	32.315	32.318	32.330	32.331	32.329	32.327	32.308
300	33.404	33.438	33.447	33.448	33.447	33.445	33.426
360	34.168	34.211	34.218	34.219	34.218	34.217	34.198
420	34.707	34.751	34.757	34.758	34.758	34.757	34.738
480	35.089	35.132	35.137	35.138	35.138	35.137	35.119
540	35.361	35.402	35.407	35.408	35.408	35.407	35.389
600	35.556	35.595	35.600	35.600	35.600	35.600	35.581
660	35.695	35.733	35.738	35.739	35.738	35.738	35.721

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 49 exibe a comparação do perfil de temperatura obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais (Clark II). A Figura 49a mostra as temperaturas durante o processo de resfriamento, a uma temperatura constante de 13°C aplicada na superfície da pele no tempo de 60s. A Figura 49b exibe a comparação dos perfis de temperatura no decorrer do processo de aquecimento e é perceptível que a maior temperatura se encontra na posição $x = 0$ m. Salienta-se que o aquecimento é natural sem o fluxo de calor aplicado na face externa.

Figura 49 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o reaquecimento natural.

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados a seguir são referentes a estimativa dos coeficientes do termo de perfusão tendo como procedimento a interpolação da função de verossimilhança. A Tabela 70 mostra quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.000001, 0.0000080]$, $b \in [0.000010, 0.0000794]$ e $c \in [0.000100, 0.0052100]$. Todos os resultados apresentados aqui possuem um nível de ruído de $\sigma = 0.1$ $^{\circ}\text{C}$, 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do metamodelo e o valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$.

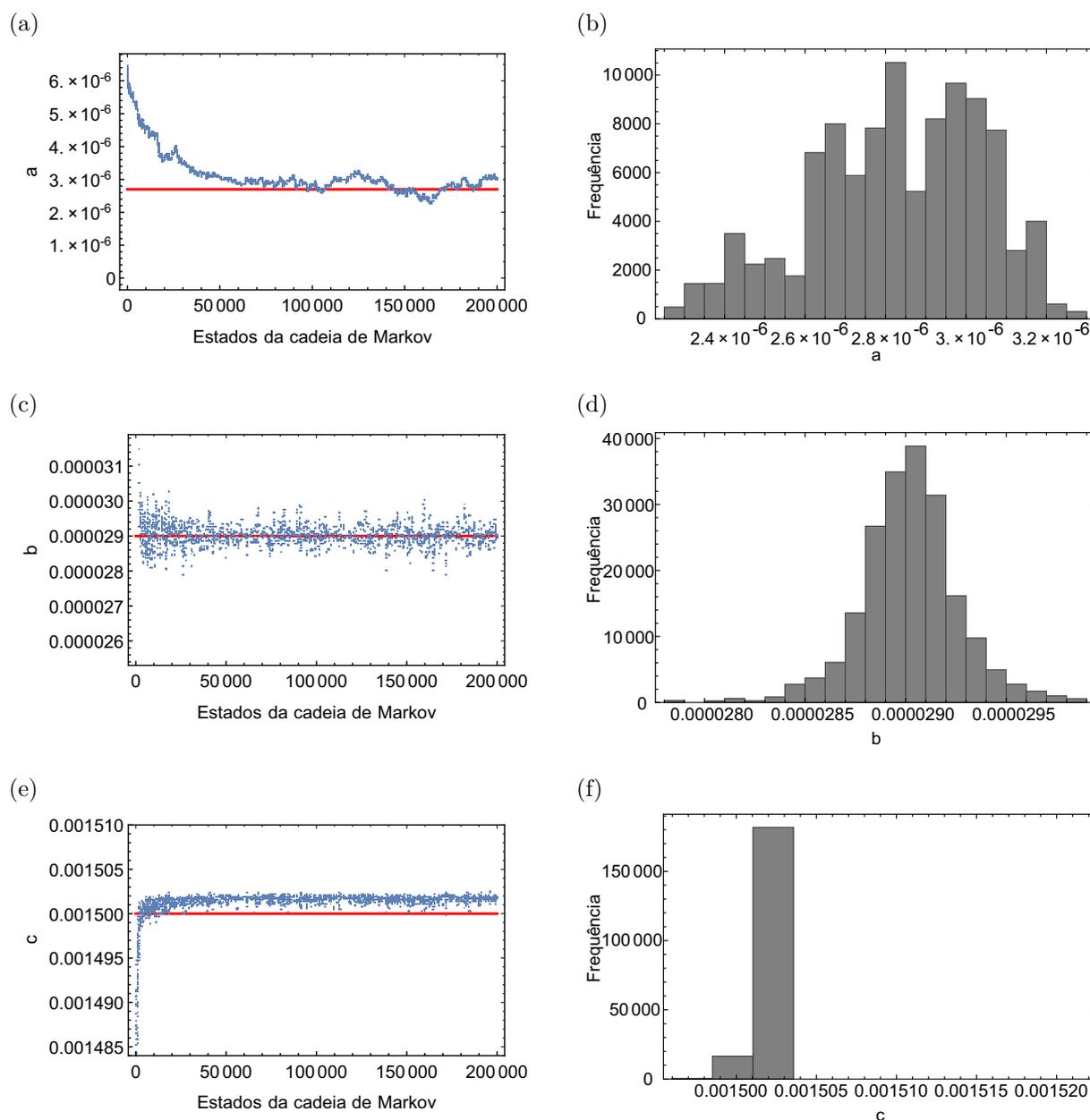
Tabela 70 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0001\}$	$a = 0.000286$	[0.000240, 0.000332]	200000	100000	0.20527	85.813
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0010\}$	$b = 0.002904$	[0.002862, 0.002949]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0100\}$	$c = 0.150170$	[0.150100, 0.150210]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.00035\}$	$a = 0.000297$	[0.000263, 0.000334]	200000	100000	0.23282	91.906
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00350\}$	$b = 0.002906$	[0.002859, 0.002951]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.25000\}$	$c = 0.150170$	[0.150120, 0.150211]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.00060\}$	$a = 0.000282$	[0.000236, 0.000316]	200000	100000	0.19754	97.752
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00600\}$	$b = 0.002902$	[0.002856, 0.002946]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.40000\}$	$c = 0.150170$	[0.150100, 0.150210]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.00080\}$	$a = 0.000289$	[0.000240, 0.000317]	200000	100000	0.21196	95.391
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00794\}$	$b = 0.002905$	[0.002865, 0.002949]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.52100\}$	$c = 0.150170$	[0.150110, 0.150210]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 50a e 50b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a , respectivamente. Os gráficos das Figuras 50c e 50d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b , respectivamente. Nas Figuras 50e e 50f têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente c , respectivamente. Todos os gráficos são referentes ao caso 3 da Tabela 70. Observa-se uma boa evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo para os coeficientes b e c . O aumento do tamanho da cadeia se deve por causa do coeficiente a , em que nota-se uma convergência lenta para as cadeias de Markov.

Figura 50 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



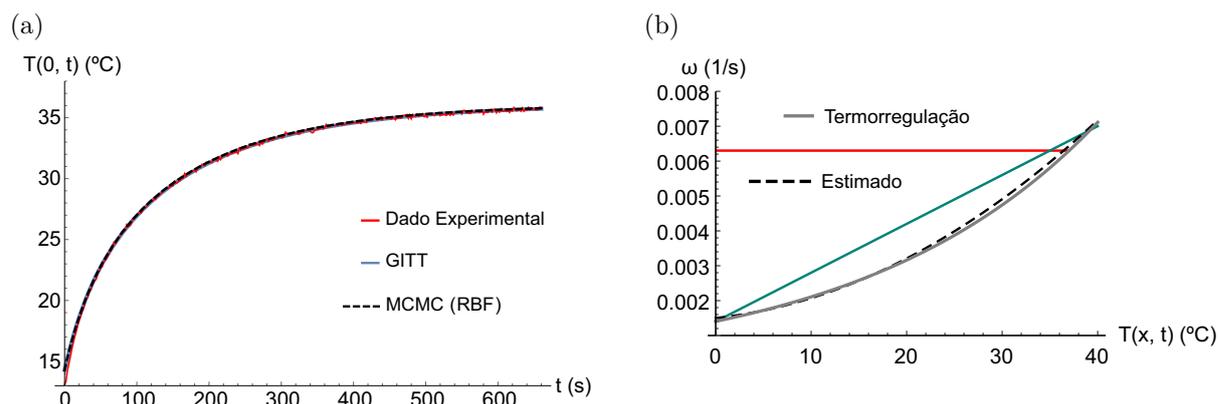
Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;
 (c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b ;
 (e) Cadeias de Markov e (f) histograma de frequência referente ao coeficiente c .

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 51a ilustra a comparação dos dados de medição, da solução do problema direto, obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a , b e c , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 3 da Tabela 70. Na Figura 51b é exibida uma comparação entre os termos de perfusão sanguínea estimado e a função de

termorregulação. Na cor vermelha, encontra-se o gráfico da função constante relativo ao caso 4 da Tabela 34, na cor verde, é o gráfico da função linear relativo ao caso 3 da Tabela 53 e por último, em pontilhado na cor preta, está o gráfico da função quadrática. Nota-se um processo gradativo de aproximação das três funções na qual a função quadrática possui uma melhor aproximação em relação a função exponencial de termorregulação.

Figura 51 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função quadrática estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 71 é relativo aos resultados com o nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ e usa-se a função de termorregulação para gerar os dados experimentais com o NDSolve. Os resultados são referentes ao tumor Clark II para o modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. Para essa situação em específico, há um aumento do tamanho da cadeia, pois a convergência do coeficiente a é mais demorada.

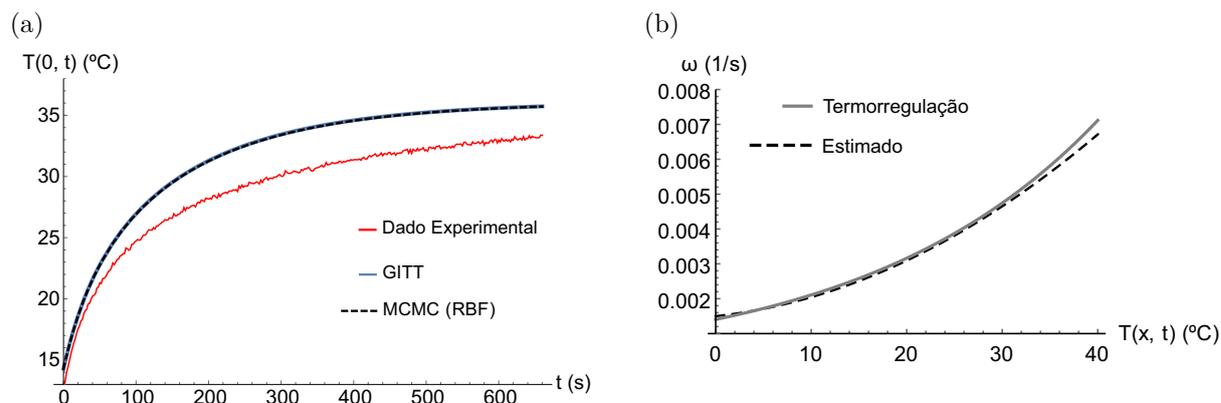
Tabela 71 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-1}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.00001\}$	$a = 0.000252$	[0.000244, 0.000260]	300000	200000	2.77450	191.67
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00010\}$	$b = 0.002901$	[0.002893, 0.002910]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00100\}$	$c = 0.150060$	[0.150050, 0.150070]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.000050\}$	$a = 0.000250$	[0.000243, 0.000253]	300000	200000	2.76460	213.44
	$\mathbf{P}^0 = \{0.000500\}$	$b = 0.002901$	[0.002898, 0.002909]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.050000\}$	$c = 0.150060$	[0.150050, 0.150080]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.000090\}$	$a = 0.000254$	[0.000247, 0.000262]	300000	200000	2.78440	216.89
	$\mathbf{P}^0 = \{0.000900\}$	$b = 0.002901$	[0.002895, 0.002908]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.090000\}$	$c = 0.150060$	[0.150050, 0.150070]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.000285\}$	$a = 0.000253$	[0.000247, 0.000264]	300000	200000	2.78090	212.82
	$\mathbf{P}^0 = \{0.003517\}$	$b = 0.002909$	[0.002908, 0.002912]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.252700\}$	$c = 0.150070$	[0.150060, 0.150070]				

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 52a ilustra uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto, obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a , b e c , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 4 da Tabela 71. Na Figura 52b é exibida a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função quadrática) e a função exponencial de termorregulação. Como mencionado no final do capítulo introdutório, uma das contribuições deste trabalho é o emprego de uma função quadrática como meio alternativo ao uso do modelo exponencial de termorregulação local. Observa-se pelos resultados que o modelo quadrático possui um comportamento similar ao modelo de termorregulação, podendo ser utilizado em substituição ao exponencial.

Figura 52 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função quadrática estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados nas Tabelas 72 e 73 são referentes ao modelo de bio-transferência de calor com o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. Os resultados são obtidos após o processo de aquecimento natural e induzido para o tumor Clark IV. Nota-se uma convergência numérica do perfil de temperatura de, aproximadamente, três dígitos significativos para $N_T^* = 10$ quando comparado com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e do NDSolve.

Tabela 72 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	35.671	35.686	35.686	35.685	35.685	35.685	35.818
0.004208	36.354	36.344	36.344	36.344	36.344	36.344	36.405
0.008416	36.740	36.726	36.726	36.726	36.726	36.726	36.750
0.012624	36.897	36.903	36.902	36.903	36.903	36.903	36.913
0.016832	36.982	36.989	36.989	36.989	36.989	36.989	36.993
0.021040	37.043	37.040	37.040	37.040	37.040	37.040	37.042
0.025248	37.075	37.070	37.070	37.070	37.070	37.070	37.070
0.029456	37.083	37.086	37.086	37.086	37.086	37.086	37.086
0.033664	37.088	37.094	37.094	37.094	37.094	37.094	37.094
0.037872	37.098	37.098	37.098	37.098	37.098	37.098	37.098
0.042080	37.104	37.099	37.099	37.099	37.099	37.099	37.099

Fonte: O autor, 2021.

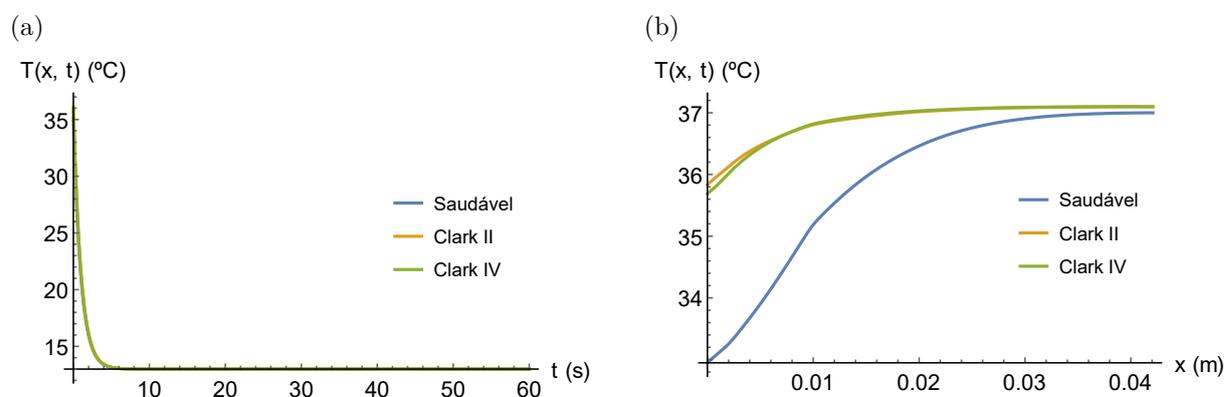
Tabela 73 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
60	30.854	28.980	28.924	28.919	28.917	28.917	28.996
120	32.192	32.434	32.551	32.575	32.582	32.585	32.745
180	33.130	33.113	33.108	33.106	33.105	33.105	33.238
240	33.874	33.837	33.831	33.830	33.829	33.829	33.963
300	34.415	34.389	34.385	34.384	34.384	34.384	34.522
360	34.810	34.797	34.794	34.793	34.792	34.792	34.933
420	35.099	35.095	35.093	35.093	35.092	35.092	35.232
480	35.311	35.315	35.314	35.313	35.313	35.313	35.449
540	35.468	35.477	35.476	35.475	35.475	35.475	35.610
600	35.585	35.597	35.596	35.596	35.596	35.596	35.729
660	35.671	35.686	35.686	35.685	35.685	35.685	35.818

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 53 exibe a comparação do perfil de temperatura obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais (Clark II e Clark IV). A Figura 53a mostra as temperaturas durante o processo de resfriamento, a uma temperatura constante de 13°C aplicada na superfície da pele no tempo de 60 s. A Figura 53b exibe a comparação no decorrer do processo de reaquecimento e é perceptível que a maior temperatura se encontra na posição $x = 0$ m. Salienta-se que o reaquecimento é induzido pelo fluxo de calor aplicado na face externa em conjunto com o aquecimento natural.

Figura 53 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o reaquecimento natural e induzido.

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados a seguir são referentes a estimativa dos coeficientes do termo de perfusão tendo como procedimento a interpolação da função de verossimilhança. A Tabela 74 mostra quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.000001, 0.0000080]$, $b \in [0.000010, 0.0000796]$ e $c \in [0.000100, 0.0052100]$. Todos os resultados apresentados aqui possuem um nível de ruído de $\sigma = 0.1$ °C, 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do metamodelo e o valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$.

Tabela 74 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral.

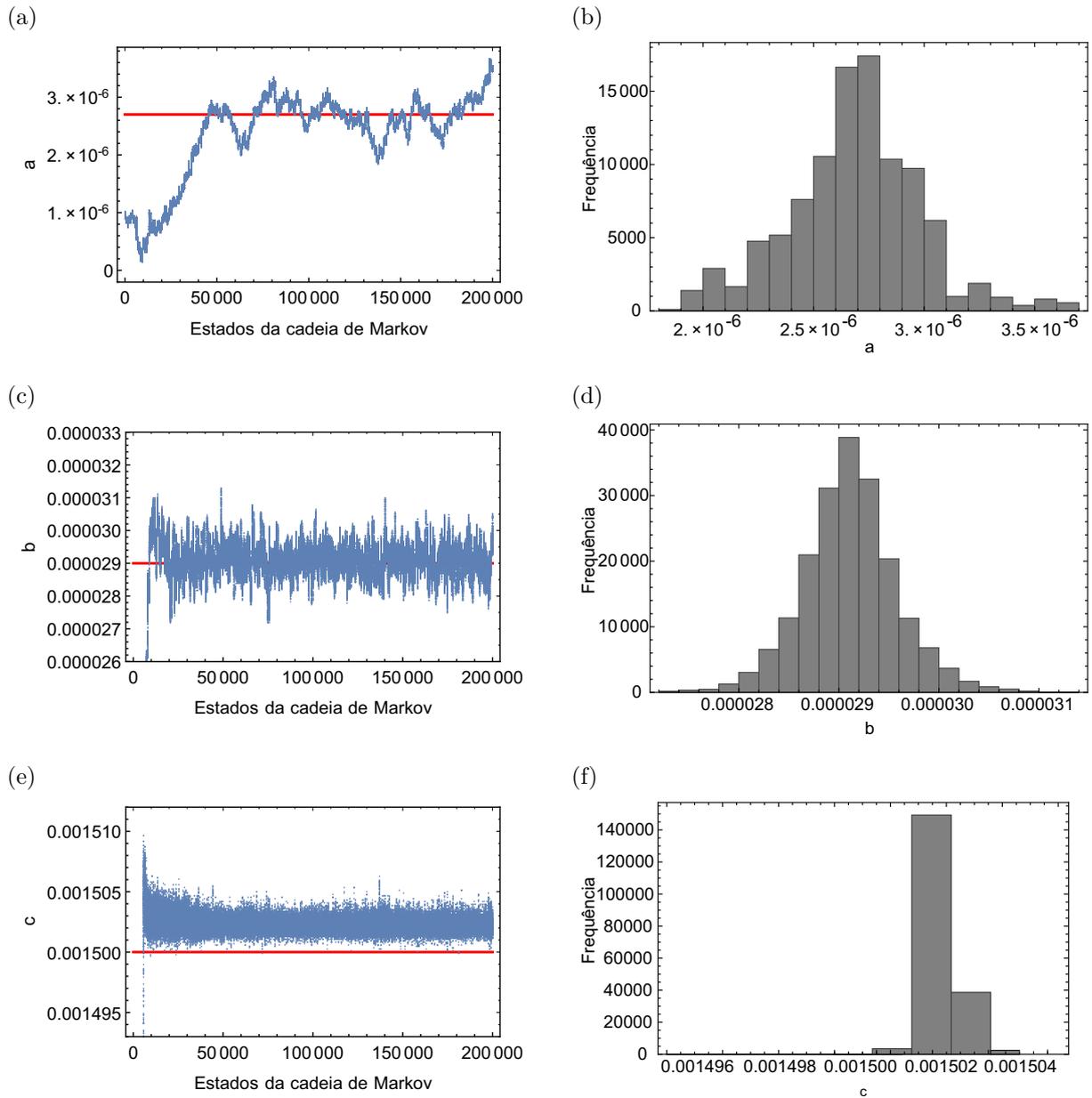
Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0001\}$	$a = 0.000268$	[0.000203, 0.000330]	200000	100000	0.38494	98.531
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0010\}$	$b = 0.002909$	[0.002827, 0.002994]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0100\}$	$c = 0.150220$	[0.150140, 0.150340]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.00035\}$	$a = 0.000272$	[0.000218, 0.000336]	200000	100000	0.38109	90.234
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00350\}$	$b = 0.002907$	[0.002810, 0.002993]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.25000\}$	$c = 0.150220$	[0.150140, 0.150340]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.00060\}$	$a = 0.000287$	[0.000228, 0.000358]	200000	100000	0.36994	89.422
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00600\}$	$b = 0.002912$	[0.002828, 0.003006]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.40000\}$	$c = 0.150220$	[0.150140, 0.150330]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.00080\}$	$a = 0.000292$	[0.000204, 0.000352]	200000	100000	0.36757	90.984
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00796\}$	$b = 0.002911$	[0.002826, 0.003012]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.52100\}$	$c = 0.150220$	[0.150140, 0.150350]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 54a e 54b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a , respectivamente. Os gráficos das Figuras 54c e 54d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b , respectivamente. Nas Figuras 54e e 54f têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente c , respectivamente. Todos os gráficos são referentes ao caso 1 da Tabela 74. Observa-se uma boa evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo para os coeficientes b e c .

Figura 54 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;
(c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b ;
(e) Cadeias de Markov e (f) histograma de frequência referente ao coeficiente c .

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados nas Tabelas 75 e 76 são referentes ao modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido. Os resultados são obtidos após o processo de aquecimento natural para o tumor Clark IV. Nota-se uma convergência numérica do perfil de temperatura de aproximadamente três dígitos significativos para $N_T^* = 10$ quando comparado com $N_T^* = 15$ até $N_T^* = 30$ e do NDSolve.

Tabela 75 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para o tempo $t = 660$ s e $N_T = 70$.

x (m)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
0.000000	35.538	35.549	35.548	35.547	35.547	35.547	35.564
0.004208	36.230	36.219	36.220	36.219	36.219	36.219	36.227
0.008416	36.653	36.637	36.637	36.637	36.637	36.637	36.640
0.012624	36.843	36.847	36.847	36.847	36.847	36.847	36.849
0.016832	36.950	36.956	36.956	36.956	36.956	36.956	36.957
0.021040	37.026	37.023	37.023	37.023	37.023	37.023	37.023
0.025248	37.067	37.062	37.062	37.062	37.062	37.062	37.062
0.029456	37.080	37.083	37.083	37.083	37.083	37.083	37.083
0.033664	37.087	37.093	37.093	37.093	37.093	37.093	37.093
0.037872	37.098	37.097	37.097	37.097	37.097	37.097	37.097
0.042080	37.104	37.099	37.099	37.099	37.099	37.099	37.099

Fonte: O autor, 2021.

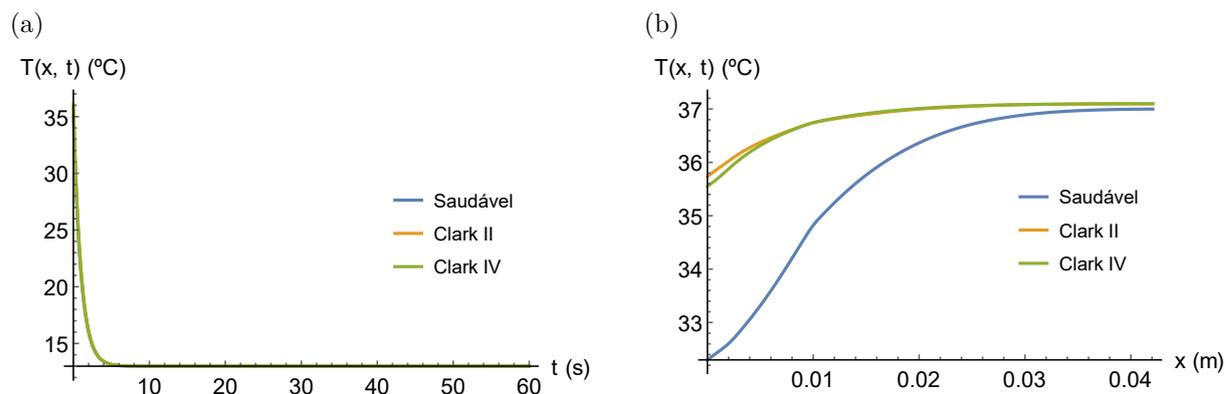
Tabela 76 - Convergência numérica da temperatura para o problema de autovalor com coeficientes variáveis para a posição $x = 0$ m e $N_T = 70$.

t (s)	$N_T^* = 5$	$N_T^* = 10$	$N_T^* = 15$	$N_T^* = 20$	$N_T^* = 25$	$N_T^* = 30$	NDSolve
60	27.318	25.859	25.815	25.810	25.808	25.808	25.814
120	29.804	29.296	29.281	29.277	29.276	29.275	29.286
180	31.519	31.298	31.287	31.284	31.283	31.283	31.296
240	32.725	32.614	32.606	32.604	32.603	32.603	32.617
300	33.585	33.525	33.519	33.517	33.517	33.517	33.532
360	34.205	34.173	34.168	34.167	34.166	34.166	34.182
420	34.656	34.640	34.636	34.635	34.635	34.635	34.651
480	34.985	34.980	34.977	34.977	34.976	34.976	34.992
540	35.227	35.229	35.227	35.227	35.226	35.226	35.242
600	35.405	35.413	35.412	35.411	35.411	35.411	35.427
660	35.538	35.549	35.548	35.547	35.547	35.547	35.564

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 55 exibe a comparação do perfil de temperatura obtidas, a partir da solução do problema direto via GITT, entre células saudáveis e tumorais (Clark II e Clark IV). A Figura 55a mostra as temperaturas durante o processo de resfriamento, a uma temperatura constante de 13°C aplicada na superfície da pele no tempo de 60 s. A Figura 55b exibe a comparação no decorrer do processo de aquecimento e é perceptível que a maior temperatura se encontra na posição $x = 0$ m. Salienta-se que o aquecimento é natural sem o fluxo de calor aplicado na face externa.

Figura 55 - Perfil de temperatura para o processo de resfriamento em $x = 0$ m e de reaquecimento em $t = 660$ s



Legenda: (a) Campo de temperatura durante o resfriamento; (b) Campo de temperatura durante o reaquecimento natural.

Fonte: O autor, 2021.

Os resultados apresentados a seguir são referentes a estimativa dos coeficientes do termo de perfusão tendo como procedimento a interpolação da função de verossimilhança. A Tabela 77 mostra quatro simulações para a estimativa dos coeficientes de perfusão sanguínea para os intervalos de $a \in [0.000001, 0.0000080]$, $b \in [0.000010, 0.0000796]$ e $c \in [0.000100, 0.0052100]$. Todos os resultados apresentados aqui possuem um nível de ruído de $\sigma = 0.1$ $^{\circ}\text{C}$, 10 pontos, gerados aleatoriamente, na construção do metamodelo e o valor do parâmetro de forma é de $\eta = 1 \times 10^{-7}$.

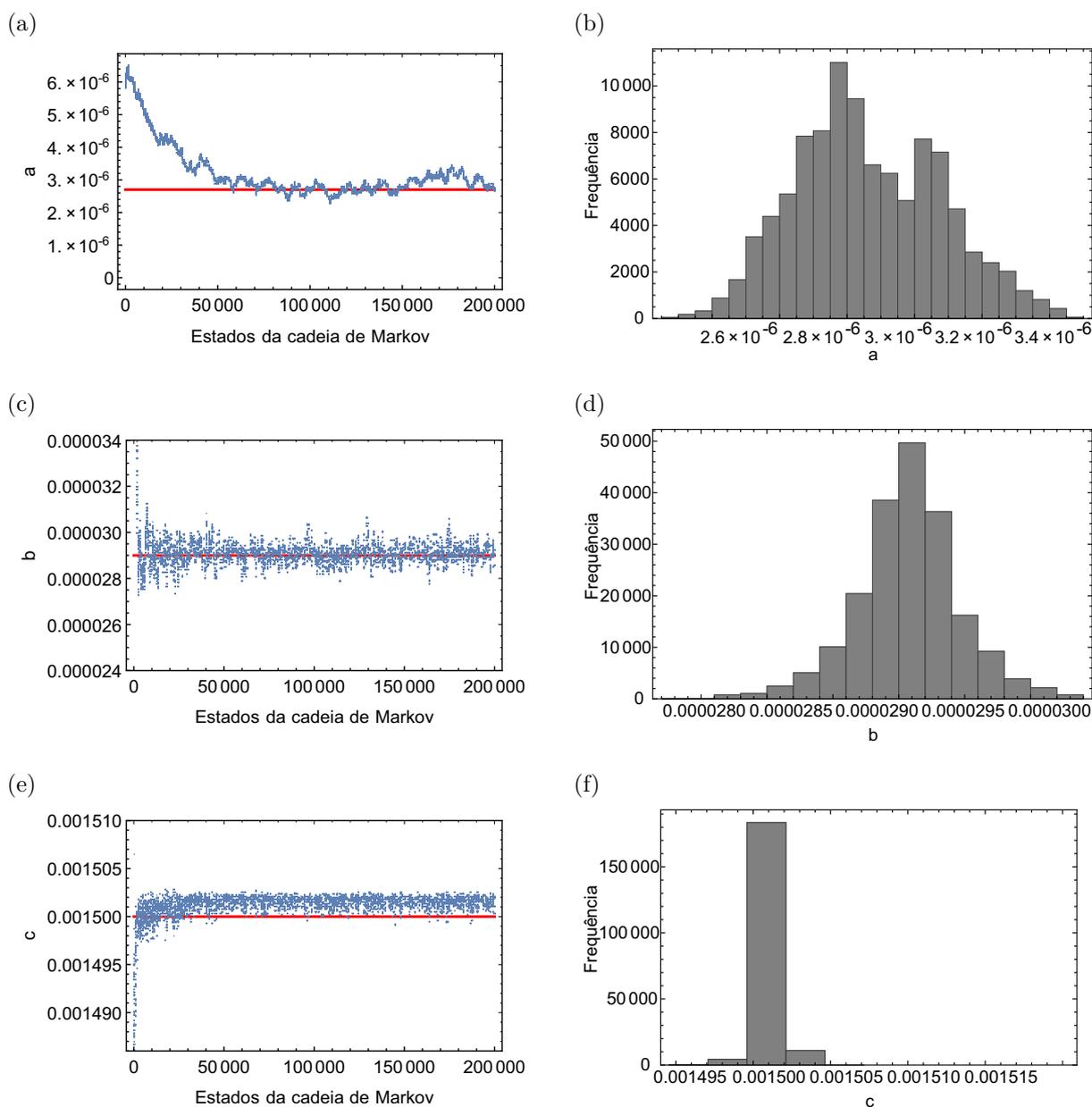
Tabela 77 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-2}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.0001\}$	$a = 0.000289$	[0.000186, 0.000342]	200000	100000	0.35200	90.391
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0010\}$	$b = 0.002909$	[0.002838, 0.002979]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.0100\}$	$c = 0.150150$	[0.150030, 0.150220]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.00035\}$	$a = 0.000294$	[0.000242, 0.000362]	200000	100000	0.35641	89.299
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00350\}$	$b = 0.002909$	[0.002836, 0.002981]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.25000\}$	$c = 0.150160$	[0.150040, 0.150230]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.00060\}$	$a = 0.000286$	[0.000248, 0.000330]	200000	100000	0.34981	92.328
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00600\}$	$b = 0.002908$	[0.002841, 0.002979]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.40000\}$	$c = 0.150160$	[0.150050, 0.150220]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.00080\}$	$a = 0.000302$	[0.000253, 0.000353]	200000	100000	0.36518	94.344
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00796\}$	$b = 0.002907$	[0.002844, 0.002977]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.52100\}$	$c = 0.150160$	[0.150060, 0.150230]				

Fonte: O autor, 2021.

Nas Figuras 56a e 56b têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente a , respectivamente. Os gráficos das Figuras 56c e 56d mostram o comportamento das cadeias de Markov e do histograma de frequência para o coeficiente b , respectivamente. Nas Figuras 56e e 56f têm-se os gráficos da evolução das cadeias de Markov e histograma de frequência referente ao coeficiente c , respectivamente. Todos os gráficos são referentes ao caso 3 da Tabela 77. Observa-se uma boa evolução das cadeias para a região de solução desde o início do processo iterativo para os coeficientes b e c .

Figura 56 - Análise da evolução das cadeias de Markov e o histograma de frequência



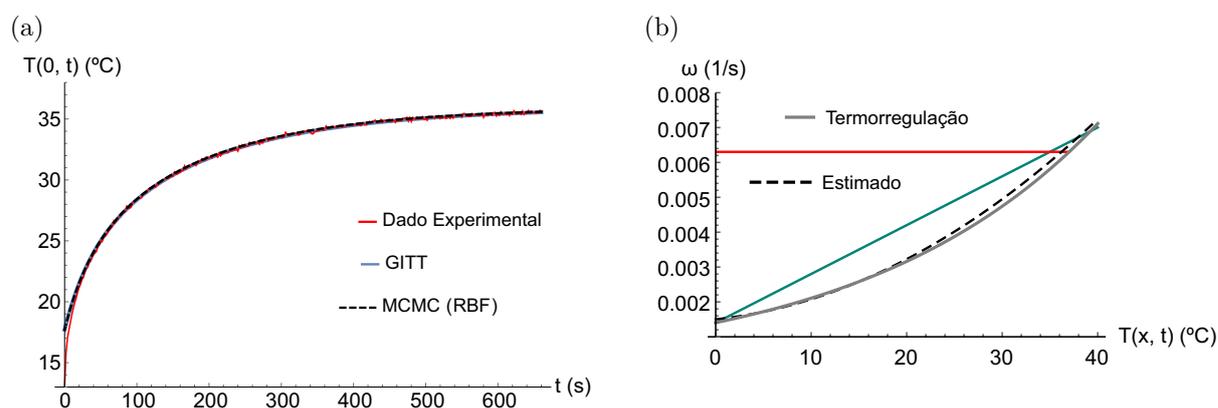
Legenda: (a) Cadeias de Markov e (b) histograma de frequência referente ao coeficiente a ;
 (c) Cadeias de Markov e (d) histograma de frequência referente ao coeficiente b ;
 (e) Cadeias de Markov e (f) histograma de frequência referente ao coeficiente c .

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 57a ilustra a comparação dos dados de medição, da solução do problema direto, obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a , b e c , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 3 da Tabela 77. A Figura 57b exibe a comparação entre os termos de perfusão sanguínea estimado e a função exponencial de termorregulação. Na cor vermelha, encontra-se o gráfico da função constante relativo

ao caso 2 da Tabela 43, na cor verde, é o gráfico da função linear relativo ao caso 4 da Tabela 62 e por último, em pontilhado na cor preta, está o gráfico da função quadrática. Observa-se que a função quadrática possui uma boa aproximação em relação a função exponencial de termorregulação.

Figura 57 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função quadrática estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 78 é relativo aos resultados com o nível de ruído de $\sigma = 0.1^\circ\text{C}$ e utiliza-se a função de termorregulação para gerar os dados experimentais sintéticos com o NDSolve. Os resultados são referentes ao tumor Clark IV para o modelo de biotransferência de calor sem o fluxo de calor aplicado na face externa do tecido.

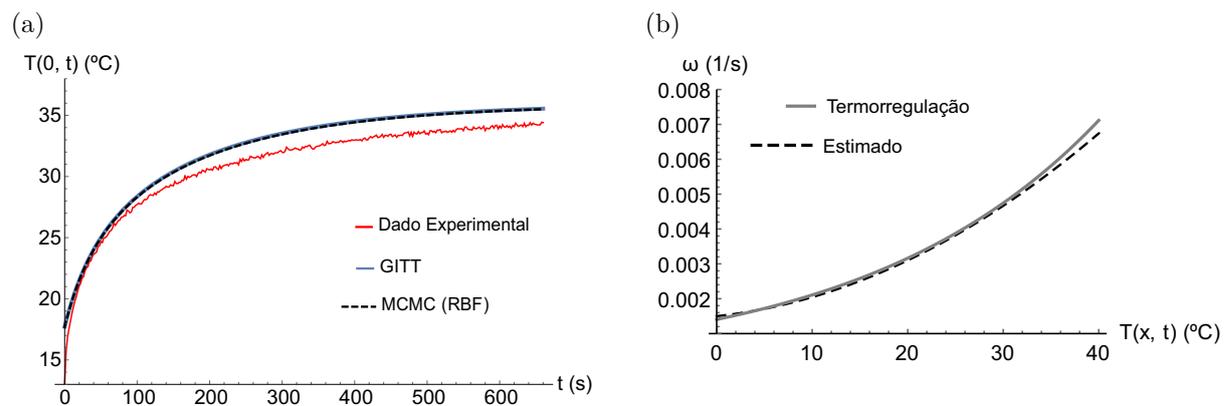
Tabela 78 - Resultados do problema inverso referente ao modelo não-linear para tecido tumoral. Valores exatos de $a = 0.00027 \times 10^{-2}$, $b = 0.0029 \times 10^{-2}$, $c = 0.15 \times 10^{-2}$ e ruído de $\sigma = 0.1$ °C.

10 Pontos utilizados na construção da RBF							
Caso	Estado inicial ($\times 10^{-1}$)	Estimativa ($\times 10^{-2}$)	IC (95%) ($\times 10^{-2}$)	Tamanho da cadeia	Burn-in period	RMS (°C)	CPU (s)
1	$\mathbf{P}^0 = \{0.00001\}$	$a = 0.000254$	[0.000240, 0.000274]	300000	200000	1.26230	187.11
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00010\}$	$b = 0.002902$	[0.002886, 0.002917]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.00100\}$	$c = 0.150060$	[0.150040, 0.150070]				
2	$\mathbf{P}^0 = \{0.000050\}$	$a = 0.000255$	[0.000245, 0.000268]	300000	200000	1.26610	212.98
	$\mathbf{P}^0 = \{0.000500\}$	$b = 0.002902$	[0.002889, 0.002913]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.050000\}$	$c = 0.150050$	[0.150000, 0.150070]				
3	$\mathbf{P}^0 = \{0.000900\}$	$a = 0.000251$	[0.000243, 0.000261]	300000	200000	1.25090	218.22
	$\mathbf{P}^0 = \{0.009000\}$	$b = 0.002902$	[0.002888, 0.002916]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.900000\}$	$c = 0.150040$	[0.150030, 0.150060]				
4	$\mathbf{P}^0 = \{0.000285\}$	$a = 0.000249$	[0.000245, 0.000267]	300000	200000	1.24370	214.31
	$\mathbf{P}^0 = \{0.003517\}$	$b = 0.002905$	[0.002893, 0.002910]				
	$\mathbf{P}^0 = \{0.252700\}$	$c = 0.150060$	[0.150040, 0.150070]				

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 58a ilustra uma comparação dos dados de medição, da solução do problema direto, obtida pela GITT empregando os valores exatos dos coeficientes a , b e c , e do modelo completo que é a solução do problema direto via GITT com a estimativa adquirida pelo MCMC via Metropolis-Hastings relativo ao caso 2 da Tabela 78. Na Figura 58b é exibida a comparação entre o termo de perfusão sanguínea estimado (função quadrática) e a função exponencial de termorregulação. Constata-se uma boa concordância entre os resultados da função quadrática com a função de termorregulação.

Figura 58 - Comparação entre os dados experimentais, da solução da GITT e do modelo completo e da função quadrática estimada e da termorregulação



Fonte: O autor, 2021.

CONCLUSÕES

A Técnica da Transformada Integral Generalizada foi utilizada para resolver o problema de transferência de calor modelado pela equação de Pennes. Destaca-se que o problema de autovalor auxiliar foi formulado aplicando-se diretamente a separação de variáveis à versão homogênea do problema original, de modo que toda a informação referente à transição entre as camadas seja representada pelos coeficientes com variação espacial do problema de autovalor que, neste caso, foi resolvido com a própria GITT. Os resultados adquiridos para o problema direto revelam que a abordagem proposta oferece soluções precisas das distribuições de temperatura em problemas de biotransferência de calor linear e não-linear e fornece resultados acurados mesmo para situações onde existam variações abruptas das propriedades termofísicas.

Foram realizadas avaliações do problema inverso de estimação de parâmetros presente na modelagem de problemas de transferência de calor em um sistema biológico. Nas fases iniciais de cada problema inverso foram efetuadas análises de sensibilidade utilizando valores exatos do termo de perfusão sanguínea e também dos coeficientes desse termo.

Um metamodelo, baseado em Funções de Base Radial multiquadrática, foi implementado para viabilizar a aplicação do Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings. Primeiramente, foi abordada a solução do problema de biotransferência de calor linear onde as estimativas do termo de perfusão sanguínea utilizando a abordagem de interpolação da solução obtida pela GITT, apresentou resultados acurados. No entanto, houve casos de não convergência para esse termo em determinadas quantidades de pontos empregados na construção da RBF. O algoritmo de Evolução Diferencial foi então implementado com o propósito de oferecer estados iniciais otimizados para o MCMC com o intuito de solucionar ou diminuir a quantidade de casos de não convergência. Houve um aumento no custo computacional de acordo com a ampliação de pontos usados na construção do metamodelo e o parâmetro de forma teve um papel relevante na eficiência da interpolação. A abordagem de interpolação da função de verossimilhança apresentou estimativas acuradas com um baixo custo computacional que pode chegar a uma redução de tempo de até 99% quando comparada com a abordagem de interpolação da solução via GITT. Em seguida, foi exposta a solução do problema de biotransferência de calor não-linear onde o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura juntamente com as estimativas dos coeficientes dessa função. Ressalta-se que o tecido é saudável para os casos anteriores e que o valor desse termo é único para todas as camadas.

Posteriormente, foi apresentada a solução do problema de biotransferência de calor linear para um tecido tumoral composto por dois tipos de tumor, denominados de Clark II e Clark IV. Subsequentemente, mostrou-se as estimativas de seus respectivos termos

de perfusão. Adiante, foi exibida a solução do problema de biotransferência de calor não-linear no qual o termo de perfusão é uma função linear dependente da temperatura juntamente com a estimativa de seus coeficientes. Por último, foi exposta a solução do problema de biotransferência de calor não-linear onde o termo de perfusão é uma função quadrática dependente da temperatura em conjunto com a estimativa dos seus respectivos coeficientes. O tecido é tumoral nesses últimos casos e o termo de perfusão possui um valor específico em cada camada.

O uso do metamodelo na predição de temperaturas e na interpolação dos dados se mostrou uma boa ferramenta tanto na qualidade dos resultados numéricos quanto no baixo custo computacional. Para quase todos os casos e pontos aplicados na estruturação da RBF as estimativas convergiram para valores próximos dos valores exatos dos parâmetros. Verificou-se também que o emprego de uma função quadrática como meio alternativo ao uso do modelo exponencial de termorregulação local é apropriado, tendo em vista que o modelo quadrático possuiu um comportamento similar ao modelo de termorregulação. Por fim, os bons resultados obtidos demonstram a viabilidade das abordagens propostas para o problema de biotransferência de calor unidimensional e transiente apresentado nesse trabalho.

Sugestões de trabalhos futuros

Estão listados, a seguir, algumas etapas para a continuidade deste trabalho:

- Subdividir a camada da derme em reticular e papilar;
- Implementar modelos bidimensionais de biotransferência de calor linear e não-linear em um meio heterogêneo tanto para tecido saudável quanto para tecido tumoral;
- Empregar o termo de perfusão sanguínea como função quadrática dependente da temperatura;
- Implementar um metamodelo baseado em Funções de Base Radial nos modelos bidimensionais mencionados anteriormente;
- Interpolar a função de verossimilhança utilizando a Função de Base Radial multi-quadrática;
- Estimar o termo de perfusão sanguínea e geração de calor metabólico pelo Método de Monte Carlo com Cadeias de Markov via Metropolis-Hastings usando a interpolação da função de verossimilhança.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, J. P.; SPARROW, E. M. A thermal-ablation bioheat 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.
- ABREU, L. A. S.; ORLANDE, H. R. B.; KAIPIO, J.; KOLEHMAINEN, V.; COTTA, R. M.; QUARESMA, J. N. N. Identification of contact failures in multilayered composites with the Markov chain Monte Carlo method, *Journal of Heat Transfer*, v. 136, 101302, 2014.
- ABREU, L. A. S.; ORLANDE, H. R. B.; COLAÇO, M. J.; KAIPIO, J.; KOLEHMAINEN, V.; PACHECO, C. C.; COTTA, R. M. 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.
- AMMER, K.; RING, E. F. *Standard procedures for infrared imaging in medicine*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 2006.
- ARKIN, H.; XU, L. X.; HOLMES, K. R. Recent developments in modeling heat transfer in blood perfused tissues, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 41 (2), p. 97–107, 1994.
- ASKARIZADEH, H.; AHMADIKIA, H. Analytical analysis of the dual-phase-lag model of bioheat transfer equation during transient heating of skin tissue, *Heat and Mass Transfer*, v. 50, p. 1673–1684, 2014.
- ASKARIZADEH, H.; AHMADIKIA, H. Analytical study on the transient heating of a two-dimensional skin tissue using parabolic and hyperbolic bioheat transfer equations, *Applied Mathematical Modelling*, v. 39, p. 3704–3720, 2015.
- BALDWIN, S. A.; PELMAN, A.; BERT, J. L. A heat transfer model of thermal balloon endometrial ablation, *Annals of Biomedical Engineering*, v. 29, p. 1009–1018, 2001.
- BAZÁN, F. S. V.; BEDIN, L.; BORGES, L. S. Space-dependent perfusion coefficient estimation in a 2-D bioheat transfer problem, *Computer Physics Communications*, v. 214, p. 18–30, 2017.
- BIAZI, L. E.; MARTÍNEZ-JIMENEZ, F. D.; BONAN, C. I. D. G.; SOARES, L. B.; MORAIS, E. R.; IENCZAK, J. L.; COSTA, A. C. A differential evolution approach to estimate parameters in a temperature-dependent kinetic model for second generation ethanol production under high cell density with *Spathaspora passalidarum*, *Biochemical Engineering Journal*, v. 161, 107586, 2020.
- BORGES, L. C. *Análise Bayesiana do modelo fatorial dinâmico para um vetor de séries temporais usando distribuições elípticas*. 91 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

- BOUSSELHAM, A.; BOUATTANE, O.; YOUSSEFI, M.; RAIHANI, A. 3-D brain tumor localization and parameter estimation using thermographic approach on GPU, *Journal of Thermal Biology*, v. 71, p. 52–61, 2018.
- BHOWMIK, A.; REPAKA, R. Estimation of growth features and thermophysical properties of melanoma within 3-D human skin using genetic algorithm and simulated annealing, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 98, p. 81–95, 2016.
- CARLSON, R. E.; FOLEY, T. A. Interpolation of track data with radial basis methods, *Computers & Mathematics with Applications*, v. 24 (12), p. 27–34, 1992.
- ÇETİNGÜL, M. P.; HERMAN, C. A heat transfer model of skin tissue for the detection of lesions: sensitivity analysis, *Physics in Medicine and Biology*, v. 55, p. 5933–5951, 2010.
- ÇETİNGÜL, M. P.; HERMAN, C. Quantification of the thermal signature of a melanoma lesion, *International Journal of Thermal Sciences*, v. 50, p. 421–431, 2011.
- CHAN, Y. K.; MULLINEUX, N.; REED, J. R. Analytic solutions for drawdowns in rectangular artesian aquifers, *Journal of Hydrology*, v. 31, p. 151–160, 1976.
- CHEN, J. -S.; CHEN, J. -T.; LIU, C. -W.; LIANG, C. -P.; LIN, C. -W. Analytical solutions to two dimensional advection-dispersion equation in cylindrical coordinates in finite domain subject to first- and third-type inlet boundary conditions, *Journal of Hydrology*, v. 405, p. 522–531, 2011.
- CHEN, M. M.; HOLMES, K. R. Microvascular contributions in tissue heat transfer, *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 335, p. 137–150, 1980.
- CHENG, T. -Y.; HERMAN, C. Analysis of skin cooling for quantitative dynamic infrared imaging of near-surface lesions, *International Journal of Thermal Sciences*, v. 86, p. 175–188, 2014.
- CHENG, K.; LU, Z. Structural reliability analysis based on ensemble learning of surrogate models, *Structural Safety*, v. 83, 101905, 2020.
- CHENG, S. -L.; HWANG, C. Optimal approximation of linear systems by a Differential Evolution algorithm, *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics - Part A: Systems and Humans*, v. 31, p. 698–707, 2001.
- CHINCHAPATNAM, P. P.; DJIDJELI, K.; NAIR, P. B. Radial basis function meshless method for the steady incompressible Navier-Stokes equations, *International Journal of Computer Mathematics*, v. 84 (10), p. 1509–1526, 2007.
- CLARK, W. H.; FROM, L.; BERNARDINO, E. A.; MIHM, M. C. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin, *Cancer Research*, v. 29, p. 705–727, 1969.
- COLAÇO, M. J.; ORLANDE, H. R. B.; ROBERTY, N. C.; ALVES, C.; LEITÃO, V. On the solution of diffusion-convection problems by means of RBF approximations, *Proceedings of the 11th Brazilian Congress of Thermal Sciences and Engineering – ENCIT*, ABCM, Curitiba, Brazil, 2006.

COTTA, R. M. Hybrid numerical-analytical approach to nonlinear diffusion problems, *Numerical Heat Transfer, Part B*, v. 127, p. 217–226, 1990.

COTTA, R. M. *Integral transforms in computational heat and fluid flow*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1993.

COTTA, R. M.; MIKHAILOV, M. D. *Heat conduction: lumped analysis, integral transforms, symbolic computation*, Wiley-Interscience, NY, 1997.

COTTA, R. M. *The integral transform method in thermal and fluids sciences and engineering*, Begell House, New York, 1998.

COTTA, R. M.; COTTA, B. P.; NAVEIRA-COTTA, C. P.; COTTA-PEREIRA, G. Hybrid integral transforms analysis of the bioheat equation with variable properties, *International Journal of Thermal Sciences*, v. 49 (9), p. 1510–1516, 2010.

COTTA, R. M.; KNUPP, D. C.; NAVEIRA-COTTA, C. P. *Analytical heat and fluid flow in microchannels and microsystems*, Mechanical Engineering Series, Springer-Verlag, Berlin, 2016.

DAS, K.; MISHRA, S. C. Estimation of tumor characteristics in a breast tissue with known skin surface temperature, *Journal of Thermal Biology*, v. 38, p. 311–317, 2013.

DAS, K.; MISHRA, S. C. Non-invasive estimation of size and location of a tumor in a human breast using a curve fitting technique, *International Communications in Heat and Mass Transfer*, v. 56, p. 63–70, 2014.

DILLER, K. R.; VALVANO, J. W.; PEARCE, J. A. *Bioheat transfer*. in: F. Kreith (Ed.), *The CRC Handbook of Thermal Engineering*. CRC Press, Boca Raton, FL, (Section 4.4), 2000.

ETEHADTAVAKOL, M.; NG, E. Y. K. Survey of numerical bioheat transfer modelling for accurate skin surface measurements, *Thermal Science and Engineering Progress*, v. 20, 100681, 2020.

FIALA, D.; HAVENITH, G.; BRÖDE, P.; KAMPMANN, B.; JENDRITZKY, G. UTCI-Fiala multi-node model of human heat transfer and temperature regulation, *International Journal of Biometeorology*, v. 56, p. 429–441, 2012.

FONSECA, H. M.; FUDYM, O.; ORLANDE, H. R. B.; SEPÚLVIDA, F. A statistical inversion approach for local thermal diffusivity and heat flux simultaneous estimation, *Quantitative InfraRed Thermography Journal*, v. 11, p. 170–189, 2014.

FORNBERG, B.; LARSSON, E.; WRIGHT, G. A new class of oscillatory radial basis functions, *Computers and Mathematics with Applications*, v. 51, p. 1209–1222, 2006.

FRANKE, R. Scattered data interpolation: tests of some methods, *Mathematics of Computation*, v. 38 (157), p. 181–200, 1982.

FRIBERG, B.; PERSSON, B. R. R.; WILLEÉN, R.; AHLGREN, A. Endometrial destruction by hyperthermia – a possible treatment for menorrhagia, *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, v. 75, p. 330–335, 1996.

FUDYM, O.; ORLANDE, H. R. B.; BAMFORD, M.; BATSALE, J. C. Bayesian approach for thermal diffusivity mapping from infrared images with spatially random heat pulse heating, *Journal of Physics: Conference Series*, v. 135, 012042, 2008.

GAMERMAN, D.; LOPES, H. F. *Markov chain Monte Carlo: Stochastic simulation for Bayesian inference*, Chapman & Hall/CRC, 2nd ed., 2006.

GELFAND, A. E. Model determination using sampling-based methods. In: GILKS, W. R.; RICHARDSON, S.; SPIEGELHALTER, D. J. (Ed.). *Markov Chain Monte Carlo in Practice*. London, UK: Chapman and Hall, p. 145–162, 1996.

GONG, W.; CAI, Z.; YANG, J.; LI, X.; JIAN, L. Parameter identification of an SOFC model with an efficient, adaptive differential evolution algorithm, *International Journal of Hydrogen Energy*, v. 39, p. 5083–5096, 2014.

GUEDES, J. J.; CASTOLDI, M. F.; GOEDEL, A.; AGULHARI, C. M.; SANCHES, D. S. Parameters estimation of three-phase induction motors using Differential Evolution, *Electric Power Systems Research*, v. 154, p. 204–212, 2018.

HARDY, R. L. Multiquadric equations of topography and other irregular surfaces, *Journal of Geophysics Research*, v. 76, p. 1905–1915, 1971.

HASTINGS, W. K. Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications, *Biometrika*, v. 57, n. 1, p. 97–109, 1970.

HAYKIN, S. *Neural networks and learning machines*. 3rd. ed. New Jersey: Prentice Hall, 2008.

HENRIQUES, F. C. Studies of thermal injury: The predictability and the significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury, *Archives of pathology*, v. 43, p. 489–502, 1947.

ILJAŽ, J.; WROBEL, L. C.; HRIBERŠEK, M.; MARN, J. Numerical modelling of skin tumour tissue with temperature-dependent properties for dynamic thermography, *Computers in Biology and Medicine*, v. 112, 103367, 2019.

ILJAŽ, J.; WROBEL, L. C.; GOMBOC, T.; HRIBERŠEK, M.; MARN, J. Solving inverse bioheat problems of skin tumour identification by dynamic thermography, *Inverse Problems*, v. 36, p. 01–29, 2020.

JIANG, S. C.; MA, N.; LI, H. J.; ZHANG, X. X. Effects of thermal properties and geometrical dimensions on skin burn injuries, *Burns*, v. 28, p. 713–717, 2002.

JIN, R.; CHEN, W.; SIMPSON, T. W. Comparative studies of metamodelling techniques under multiple modelling criteria, *Structural and Multidisciplinary Optimization*, v. 23, p. 1–13, 2001.

- KABIRI, A.; TALAEE, M. R. Theoretical investigation of thermal wave model of microwave ablation applied in prostate cancer therapy, *Heat and Mass Transfer*, v. 55, p. 2199–2208, 2019.
- KAIPIO, J.; FOX, C. The Bayesian framework for inverse problems in heat transfer, *Heat Transfer Engineering*, v. 32, p. 718–753, 2011.
- KAIPIO, J.; SOMERSALO, E. *Statistical and computational inverse problems*, Applied Mathematical Sciences, v. 160, Springer-Verlag, New York, USA, 2004.
- KELLER, K. H.; SEILER, L. JR. An analysis of peripheral heat transfer in man, *Journal of Applied Physiology*, v. 30 (5), p. 779–786, 1971.
- KNUPP, D. C.; NAVEIRA-COTTA, C. P.; COTTA, R. M. Theoretical analysis of conjugated heat transfer with a single domain formulation and integral transforms, *International Communications Heat and Mass Transfer*, v. 39 (3), p. 355–362, 2012.
- KNUPP, D. C.; COTTA, R. M.; NAVEIRA-COTTA, C. P.; KAKAÇ, S. Transient conjugated heat transfer in microchannels: Integral transforms with single domain formulation, *International Journal of Thermal Sciences*, v. 88, p. 248–257, 2015.
- KUNDU, B.; DEWANJEE, D. A new method for non-Fourier thermal response in a single layer skin tissue, *Case Studies in Thermal Engineering*, v. 5, p. 79–88, 2015.
- LI, S.; GONG, W.; YAN, X.; HU, C.; BAI, D.; WANG, L. Parameter estimation of photovoltaic models with memetic adaptive differential evolution, *Solar Energy*, v. 190, p. 465–474, 2019.
- LI, X.; LI, C.; XUE, Z.; TIAN, X. Analytical study of transient thermo-mechanical responses of dual-layer skin tissue with variable thermal material properties, *International Journal of Thermal Sciences*, v. 124, p. 459–466, 2018.
- LIANG, J.; QIAO, K.; YU, K.; GE, S.; QU, B.; XU, R.; LI, K. Parameters estimation of solar photovoltaic models via a self-adaptive ensemble-based differential evolution, *Solar Energy*, v. 207, p. 336–346, 2020.
- LIU, J.; XU, L. X. Estimation of blood perfusion using phase shift in temperature response to sinusoidal heating at the skin surface, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 46, p. 1037–1043, 1999.
- LOIOLA, B. R. *Identificação da decomposição térmica de tecidos biológicos em tratamentos por ablação a laser*. 152 f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) – COPPE/UFRJ, 2018.
- LUNA, J. M.; ROMERO-MÉNDEZ, R.; HERNÁNDEZ-GUERRERO, A.; ELIZALDE-BLANCAS, F. Procedure to estimate thermophysical and geometrical parameters of embedded cancerous lesions using thermography, *ASME Journal of Biomechanical Engineering*, v. 134, 031008–9, 2012.

- LUNA, J. M.; HERNÁNDEZ-GUERRERO, A.; ROMERO-MÉNDEZ, R.; ORTIZ, J. L. L. Solution of the inverse bio-heat transfer problem for a simplified dermatological application: case of skin cancer, *Ingeniería Mecánica Tecnología y Desarrollo*, v. 4, p. 219–228, 2014.
- MARUYAMA, S.; OKAJIMA, J.; KOMIYA, A.; TAKEDA, H. Estimation of temperature distribution in biological tissue by using solutions of bioheat transfer equation, *Heat Transfer - Asian Research*, v. 37 (6), p. 374–386, 2008.
- METROPOLIS, N.; ROSENBLUTH, A. W.; ROSENBLUTH, M. N.; TELLER, A. H. Equation of state calculations by fast computing machines, *The Journal of Chemical Physics*, v. 21, n. 6, p. 1087–1092, 1953.
- MICCHELLI, C. A. Interpolation of scattered data: Distance matrices and conditionally positive definite functions, *Constructive Approximation*, v. 2, p. 11–22, 1986.
- MIKHAILOV, M. D.; COTTA, R. M. Integral transform method for eigenvalue problems, *Communications in Numerical Methods in Engineering*, v. 10, p. 827–853, 1994.
- MIKHAILOV, M. D.; ÖZİŞİK, M. N. *Unified analysis and solution of heat and mass diffusion*, New York: John Wiley & Sons, 1984.
- MITCHELL, J. W.; GALVEZ, T. L.; HENGLE, J.; MYERS, G. E.; SIEBECKER, K. L. Thermal response of human legs during cooling, *Journal of Applied Physiology*, v. 29, p. 859–865, 1970.
- NAVEIRA-COTTA, C. P.; COTTA, R. M.; ORLANDE, H. R. B.; FUDYM, O. Eigenfunction expansions for transient diffusion in heterogeneous media, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 52, p. 5029–5039, 2009.
- OEHLER, M. K.; REES, M. C. P. Menorrhagia: an update, *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, v. 82, p. 405–422, 2003.
- OKABE, T.; FUJIMURA, T.; OKAJIMA, J.; AIBA, S.; MARUYAMA, S. Non-invasive measurement of effective thermal conductivity of human skin with a guard-heated thermistor probe, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 126, p. 625–635, 2018.
- ORLANDE, H. R. B.; COLAÇO, M. J.; DULIKRAVICH, G. S. Approximation of the likelihood function in the Bayesian technique for the solution of inverse problems, *Inverse Problems in Science and Engineering*, v. 16 (6), p. 677–692, 2008.
- ORLANDE, H. R. B. Inverse problems in heat transfer: New trends on solution methodologies and applications, *Journal of Heat Transfer*, v. 134, n. 3. ISSN 0022–1481, 2012.
- ORLANDE, H. R. B.; FUDYM, O. Thermophysical properties measurement and identification, *Handbook of Thermal Science and Engineering*. 1 ed.: Springer International Publishing, p. 01–40, 2017.

ÖZİŞİK, M. N.; ORLANDE, H. R. B. *Inverse heat transfer: fundamentals and applications*, Taylor & Francis, New York, 2000.

PARWANI, A. K.; TALUKDAR, P.; SUBBARAO, P. M. V. Performance evaluation of hybrid differential evolution approach for estimation of the strength of a heat source in a radiatively participating medium, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 56, p. 552–560, 2013.

PENNES, H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm, *Journal of Applied Physiology*, v. 1, p. 93–122, 1948.

PINA, A. A. *Metodologias de análise, síntese e otimização de sistemas para produção de petróleo offshore através de metamodelos e exame de partículas*. 176 f. Tese (Doutorado em Engenharia Civil) – COPPE/UFRJ, 2010.

PINHEIRO, I. F.; SANTOS, R. D.; SPHAIER, L. A.; ALVES, L. S. B. Improving the precision of discrete numerical solutions using the generalized integral transform technique, *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, v. 42, p. 1–14, 2020.

PIRET, C.; DISSANAYAKE, N.; GIERKE, J. S.; FORNBERG, B. The radial basis functions method for improved numerical approximations of geological processes in heterogeneous systems, *Mathematical Geosciences*, v. 52, p. 477–497, 2019.

POWELL, M. J. D. Radial basis function methods for interpolation to functions of many variables, DAMTP 2001/NA11, *Department of Applied Mathematics and Theoretical Physics*, University of Cambridge, Cambridge, England, 2001.

PRESGRAVE, A. V.; GUEDES, R. O. C.; SCOFANO NETO, F. Integral transform solution to the endometrial ablation problem, *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, v. 31, p. 117–124, 2009.

PRICE, K. V.; STORN, R. M.; LAMPINEN, J. A. *Differential Evolution - A practical approach to global optimization*. Berlin: Springer (Natural Computing Series), 2005.

ROJCZYK, M. J.; ORLANDE, H. R. B.; COLAÇO, M. J.; SZCZYGIEŁ, I.; NOWAK, A. J.; BIAŁECKI, R. A. Bayesian parameter estimation in the bioheat transfer equation, *23rd ABCM International Congress of Mechanical Engineering*, 2015.

ROJCZYK, M. J.; ORLANDE, H. R. B.; COLAÇO, M. J.; SZCZYGIEŁ, I.; NOWAK, A. J.; BIAŁECKI, R. A.; OSTROWSKI, Z. Inverse heat transfer problems: an application to bioheat transfer, *Computer Assisted Methods in Engineering and Science*, v. 22, p. 365–383, 2015.

SANTA CRUZ, G. A.; BERTOTTI, J. MARÍN, J.; GONZÁLEZ, S. J.; GOSSIO, S.; ALVAREZ, D.; ROTH, B. M. C.; MENÉNDEZ, P.; PEREIRA, M. D.; ALBERO, M.; CUBAU, L.; ORELLANO, P.; LIBERMAN, S. J. Dynamic infrared imaging of cutaneous melanoma and normal skin in patients treated with BNCT, *Applied Radiation and Isotopes*, v. 67, p. 54–58, 2009.

- SELMİ, M.; DUKHYİL, A. A. B.; BELMABROUK, H. Numerical analysis of human cancer therapy using microwave ablation, *Applied Sciences*, v. 10, p. 01–15, 2019.
- SHIH, T. -C.; YUAN, P.; LIN, W. -L.; KOU, H. -S. Analytical analysis of the Pennes bioheat transfer equation with sinusoidal heat flux condition on skin surface, *Medical Engineering & Physics*, v. 29, p. 946–953, 2007.
- SILVA NETO, A. J.; BECCENERI, J. C.; CAMPOS VELHO, H. F. *Inteligência computacional aplicada a problemas inversos em transferência radiativa*, EdUERJ, 2016.
- SIMPSON, T. W.; PEPLINSKI, J. D.; KOCH, P. N.; ALLEN, J. K. Metamodels for computer-based engineering design: Survey and recommendations, *Engineering with Computers*, v. 17, p. 129–150, 2001.
- STORN, R. M.; PRICE, K. V. Differential Evolution - A simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces, *Journal of Global Optimization*, v. 11, p. 341–359, 1997.
- STRAKOWSKA, M.; STRAKOWSKI, R.; STRZELECKI, M.; MEY, G.; WIECEK, B. Evaluation of perfusion and thermal parameters of skin tissue using cold provocation and thermographic measurements, *Metrology and Measurement Systems*, v. 23, p. 373–381, 2016.
- TORVI, D. A.; DALE, J. D. A finite element model of skin subjected to a flash fire, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 116, p. 250–255, 1994.
- VAKILI, S.; GADALA, M. S. Low cost surrogate model based evolutionary optimization solvers for inverse heat conduction problem, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 56, p. 263–273, 2013.
- WEINBAUM, S.; JIJI, L. M. A new simplified bioheat equation for the effect of blood flow on local average tissue temperature, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 107, p. 131–141, 1985.
- WEINBAUM, S.; JIJI, L. M.; LEMONS, D. E. Theory and experiment for the effect of vascular microstructure on surface tissue heat transfer - Part II: Model Formulation and Solution, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 106 (4), p. 331–341, 1984.
- WU, G.; MALLIPEDDI, R.; SUGANTHAN, P. N.; WANG, R.; CHEN, H. Differential evolution with multi-population based ensemble of mutation strategies, *Information Sciences*, v. 329, p. 329–345, 2016.
- WULFF, W. The energy conservation equation for living tissues, *IEEE Transactions-Biomedical Engineering*, v. 21, p. 494–495, 1974.
- ZHOU, Y.; LU, Z. An enhanced Kriging surrogate modeling technique for high-dimensional problems, *Mechanical Systems and Signal Processing*, v. 140, 106687, 2020.