



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciência

Instituto Politécnico

Adson Rodrigo Braga Nogueira

**Identificação de parâmetros e funções via abordagem bayesiana
para detecção de melanomas**

Nova Friburgo

2023

Adson Rodrigo Braga Nogueira

**Identificação de parâmetros e funções via abordagem bayesiana para
detecção de melanomas**



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

Orientador: Prof. Luiz Alberto da Silva Abreu, D.Sc.
Orientador: Prof. Leonardo Antonio Bermeo Varon, D.Sc

Nova Friburgo

2023

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

N778 Nogueira, Adson Rodrigo Braga.
Identificação de parâmetros e funções via abordagem bayesiana
para detecção de melanomas / Adson Rodrigo Braga Nogueira. -
2023.
98 f. : il.

Orientadores: Luiz Alberto da Silva Abreu.

Leonardo Antonio Bermeo Varon.

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

1. Problemas inversos – Teses. 2. Teoria bayesiana de decisão
estatística – Teses. 3. Melanoma – Teses. I. Abreu, Luiz Alberto da
Silva. II. Varon, Leonardo Antonio Bermeo III.. Universidade do
Estado do Rio de Janeiro. Instituto Politécnico. IV. Título.

CDU 517.972.7

Bibliotecária Pâmela Lisboa CRB7/ 5965

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

Assinatura

16/01/2024

Data

Adson Rodrigo Braga Nogueira

Identificação de parâmetros e funções via abordagem bayesiana para detecção de melanomas

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

Aprovada em 26 de dezembro de 2023.

Banca examinadora:

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

Prof. Leonardo Antonio Bermeo Varon, D.Sc. (Orientador)
Universidad Santiago de Cali

Prof. Grazione Souza Boy, D.Sc.
Instituto Politécnico - UERJ

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

Nova Friburgo

2023

RESUMO

NOGUEIRA, Adson Rodrigo Braga . *Identificação de parâmetros e funções via abordagem bayesiana para detecção de melanomas*. 2023. 98 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional) – Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2023.

Este trabalho é dedicado à resolução de problemas inversos em transferência de calor, explorando a sua aplicação na estimativa de parâmetros e funções para a detecção de tumores de pele tipo melanoma. A pesquisa é fundamentada nas metodologias bayesianas (*Monte Carlo Markov Chain*, MCMC), que têm desempenhado um papel crucial no avanço da engenharia, abrindo novas possibilidades para a identificação e tratamento de tumores por meio da equação clássica de biotransferência de calor. A transferência de calor em tecidos vivos, especialmente na detecção de tumores, é um desafio multidisciplinar de grande relevância. O uso do modelo clássico de Pennes associado com métodos de solução de problemas inversos destaca-se nesse cenário, especificamente visando estimar propriedades térmicas distintivas entre células saudáveis e não saudáveis. No entanto, a implementação computacional desses modelos enfrenta desafios devido à sua complexidade, resultando em custos computacionais consideráveis. Diante desse cenário, esta dissertação propõe a formulação de um problema inverso bidimensional para a caracterização térmica de tumores de pele, por exemplo, melanomas. O uso de abordagens Bayesianas é explorado devido à sua capacidade de lidar eficazmente com incertezas, oferecendo uma perspectiva robusta para a análise. Na conclusão deste estudo, destaca-se a relevância e consistência das abordagens adotadas, evidenciando a convergência de resultados obtidos por meio de diferentes ferramentas computacionais, como o *Wolfram Mathematica* e o *COMSOL Multiphysics*. O método MCMC mostrou-se consistente ao longo da dissertação, conseguindo detectar regiões tumorais e fornecendo informações sobre a geometria do tecido afetado. O refinamento das malhas e a análise sobre incertezas revelaram-se fundamentais para a obtenção de estimativas confiáveis, cujas distribuições resultantes forneceram apontamentos valiosos sobre os parâmetros em domínios saudáveis e tumorais.

Palavras-chave: MCMC; problemas inversos; melanoma; biotransferência de calor.

ABSTRACT

NOGUEIRA, Adson Rodrigo Braga . *Parameter and function identification via bayesian approach for melanoma detection* . 2023. 98 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Computacional) – Instituto Politécnico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Nova Friburgo, 2023.

This work focuses on solving inverse problems in heat transfer, exploring their application in estimating parameters and functions for detecting melanoma skin tumors. Grounded in Bayesian methodologies, specifically Markov Chain Monte Carlo (MCMC), which has played a crucial role in advancing engineering, it opens new possibilities for tumor identification and treatment using the classical heat biotransfer equation. Heat transfer in living tissues, particularly in tumor detection, poses a multidisciplinary challenge. The classical Pennes model stands out, allowing for the estimation of distinctive thermal properties between healthy and unhealthy cells. However, the computational implementation of these models faces challenges due to their complexity, resulting in considerable computational costs. In response, this dissertation proposes a two-dimensional inverse problem for the thermal characterization of melanoma tumors. The focus is on considering realistic geometries and applying methodologies aimed at reducing computational costs. The use of Bayesian approaches is explored for their effective handling of uncertainties, providing a robust perspective for analysis. In conclusion, the relevance and consistency of the adopted approaches are highlighted, demonstrating the convergence of results obtained through different computational techniques, such as Wolfram Mathematica and COMSOL Multiphysics. The MCMC method proved consistent throughout the dissertation, successfully detecting tumor regions and providing information about the affected tissue's geometry. Mesh refinement and uncertainty analysis proved essential for obtaining reliable estimates. The resulting distributions, mainly Gaussian and Gamma, offered valuable insights into parameters in healthy and tumor domains.

Keywords: MCMC; inverse problems; melanoma; bioheat transfer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais (Elayne Braga e Francisco Nogueira) e minha irmã (Amanda Braga), que foram responsáveis por todo suporte e apoio ao longo desses árduos anos, incentivando, amando e se sacrificando para que eu pudesse ter as melhores condições e oportunidades. Essa conquista também é de vocês, pois são responsáveis pela construção do indivíduo que me tornei, sou extremamente grato e privilegiado por tudo isso.

À minha companheira de vida, Brenda Fernandez, que nunca deixou de me incentivar e me apoiar nos momentos mais complexos, dispondo de toda paciência, cuidado e carinho.

Aos meus companheiros de graduação, que mesmo após o encerrar do ciclo, ainda são primordiais no suporte e estudo, dentre os quais cito Enzo Giustina, Guilherme Souza e Pedro Mendes.

Aos meus companheiros de pós-graduação, que foram primordiais na construção do meu conhecimento, fruto das diversas horas que passamos juntos, virando noite e dia, deixando todo esse desafio mais leve e prazeroso. Dentre eles, cito Paola Soares, Sávio Baxter, Lucas Asth e Eduardo Classe.

Aos meus orientadores Luiz Alberto da Silva Abreu e Leonardo Bermeo pela disposição em me auxiliar nesta dissertação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES, pelo apoio financeiro, que foi de suma importância para viabilizar esta pesquisa.

Aos responsáveis pela expansão do sistema educacional, principalmente na rede federal e estadual de ensino, que possibilitaram o acesso daqueles que se encontram em situações desiguais, abrindo oportunidades que eu jamais teria, tendo orgulho da minha caminhada.

Toda conquista individual é fruto de uma luta coletiva

João Diamante

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Camadas da pele	31
Figura 2 - Estrutura da pele	33
Figura 3 - Condições de Contorno: Estacionário	38
Figura 4 - Condições de Contorno: Resfriamento	39
Figura 5 - Condições de Contorno: Reaquecimento	40
Figura 6 - Caso saudável estacionário	44
Figura 7 - Caso 1: Tumor em toda a papilar derme	45
Figura 8 - Estacionário (caso 1): Variação da temperatura na superfície da pele .	45
Figura 9 - Resfriamento (caso 1): Temperatura no ponto central da papilar derme	46
Figura 10 - Reaquecimento: temperatura no ponto central da superfície da pele . .	46
Figura 11 - Casos 2 e 3: tumor em parte da papilar derme - $\omega(x)$	47
Figura 12 - Perfil de temperatura bidimensional - casos 2 e 3	47
Figura 13 - Estacionário (casos 2 e 3): Variação da temperatura na superfície da pele	48
Figura 14 - Resfriamento (casos 2 e 3): temperatura no ponto central da papilar derme	48
Figura 15 - Reaquecimento (casos 2 e 3): temperatura no ponto central da super- fície da pele	49
Figura 16 - Caso 4: Tumor em parte da papilar derme - $\omega(x, y)$	49
Figura 17 - Perfil de temperatura bidimensional - caso 4	50
Figura 18 - Estacionário (caso 4) - Variação de temperatura da superfície	50
Figura 19 - Resfriamento (caso 4): Temperatura no ponto central da papilar derme	51
Figura 20 - Reaquecimento (caso 4): Temperatura no ponto central da superfície da pele	51
Figura 21 - Dois tumores na papilar derme - $\omega(x, y)$	52
Figura 22 - Perfil de temperatura bidimensional - caso 5	52
Figura 23 - Variação de temperatura da superfície	53
Figura 24 - Resfriamento (caso 5): temperatura no ponto central da papilar derme	53
Figura 25 - Reaquecimento (caso 5): temperatura no ponto central da superfície da pele	54
Figura 26 - Temperatura superficial para diferentes melanomas (estacionário) . . .	54
Figura 27 - Variação da temperatura corporal para diferentes melanomas (resfria- mento)	55
Figura 28 - Variação da temperatura corporal para diferentes melanomas (reaque- cimento)	56
Figura 29 - Representação do Problema Inverso	57

Figura 30 - Malhas	62
Figura 31 - Solução do caso estacionário para diferentes malhas	63
Figura 32 - Estacionário - gradiente de temperatura em $x = 6$ mm	64
Figura 33 - Solução para resfriamento para diferentes malhas	65
Figura 34 - Resfriamento - gradiente de temperatura em $x = 6$ mm	65
Figura 35 - Solução para reaquecimento para diferentes malhas	66
Figura 36 - Reaquecimento - gradiente de temperatura em $x = 6$ mm	67
Figura 37 - Comparação Comsol e Mathematica - estacionário (3D)	68
Figura 38 - Verificação (estacionário): gradiente de temperatura em $x = 6$ mm . .	69
Figura 39 - Verificação (estacionário): gradiente de temperatura na superfície da pele	69
Figura 40 - Erro (estacionário) em $x = 6$ mm	70
Figura 41 - Comparação Comsol e Mathematica - resfriamento 3D	71
Figura 42 - Verificação (resfriamento): gradiente de temperatura em $x = 6$ mm . .	71
Figura 43 - Verificação (resfriamento): gradiente de temperatura na superfície da pele	72
Figura 44 - Erro (resfriamento) em $x = 6$ mm	72
Figura 45 - Comparação Comsol e Mathematica - Reaquecimento 3D	73
Figura 46 - Verificação (reaquecimento): gradiente de temperatura em $x = 6$ mm .	73
Figura 47 - Verificação, caso transiente ($x = 6mm$) - $0s \leq t \leq 600s$	74
Figura 48 - Verificação, caso transiente ($x = 6mm$) - $100s \leq t \leq 300s$	74
Figura 49 - Verificação, caso transiente ($x = 6mm$) - $500s \leq t \leq 600s$	75
Figura 50 - Erro (reaquecimento) em $x = 6$ mm	75
Figura 51 - Medições	76
Figura 52 - Evolução da cadeia de Markov - caso 1	77
Figura 53 - Histograma - caso 1	78
Figura 54 - Evolução da cadeia de Markov - caso 2	79
Figura 55 - Histograma - caso 2	79
Figura 56 - Evolução da cadeia de Markov - caso 3	80
Figura 57 - $\omega(x)$ estimado - caso 3	81
Figura 58 - Histograma (parâmetro central)- caso 3	81
Figura 59 - Histograma (parâmetro extremidade)- caso 3	82
Figura 60 - Evolução da cadeia de Markov - caso 4	83
Figura 61 - $\omega(x)$ estimado - caso 4	83
Figura 62 - Histograma (parâmetro central) - caso 4	84
Figura 63 - Histograma (parâmetro extremidade)- caso 4	84
Figura 64 - Evolução da cadeia de Markov - caso 5	85
Figura 65 - $\omega(x)$ estimado - caso 5	86
Figura 66 - Histograma parâmetro central do tumor	86

Figura 67 - Histograma (parâmetro extremidade)- caso 5	87
Figura 68 - Evolução da cadeia de Markov - incertezas	88
Figura 69 - $\omega(x)$ estimado - Incerteza	88
Figura 70 - $\omega(x)$ Comparação Incerteza	89
Figura 71 - Histograma - Incerteza	89
Figura 72 - Histograma (parâmetro extremidade) Incerteza	90
Figura 73 - Histograma - ρ_b	90
Figura 74 - Intervalo de credibilidade de 99%	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Óbitos por câncer de 2015 a 2020	16
Tabela 2 - Óbitos por câncer de pele melanoma e não melanoma de 2015 a 2020 .	16
Tabela 3 - Propriedades do tecido biológico	42
Tabela 4 - Erro entre as malhas - regime estacionário	64
Tabela 5 - Erro entre as malhas - regime transiente/resfriamento	66
Tabela 6 - Erro entre as malhas - regime transiente/reaquecimento	67
Tabela 7 - Erro entre o Comsol e Mathematica	76

LISTA DE SIGLAS

MCMC	Monte Carlo Markov Chain
EDP	Equação diferencial parcial
CI	Condição Inicial
CC	Condição de contorno
PD	Problema direto
PI	Problema inverso
NTIRE	Eletroporação irreversível não térmica
IRE	Eletroporação irreversível
DTI	Imagem térmica dinâmica
DRBEM	Dual Reciprocity Boundary Element Method
BEM	Método dos Elementos de Contorno
DOE	Design de Experimentos
FFNN	Rede Neural Feedforward
RMSE	Root Mean Square Error
GITT	Técnica de Transformação Integral Generalizada
AEM	Erro de aproximação

LISTA DE SÍMBOLOS

t	Tempo
L_x	Dimensão na direção x
L_y	Dimensão na direção y
ρ	Densidade efetiva do tecido
ρ_b	Densidade do sangue
c_p	Calor específico
$c_{p,b}$	Calor específico do sangue
λ	Condutividade térmica
ω_b	Taxa de perfusão sanguínea
T_∞	Temperatura ambiente
T_a	Temperatura do sangue arterial
T	Temperatura do tecido
T_{cool}	Temperatura prescrita de resfriamento
q_m	Fonte de calor devido ao metabolismo celular
h	Coeficiente de transferência térmica por convecção
$\mathbf{P}$	Vetor de Parâmetros
$\mathbf{Y}$	Conjunto de medições de temperatura realizadas na superfície da pele
$T(\mathbf{P})$	Solução do problema direto relacionado ao modelo
$\pi(\mathbf{P})$	Função densidade de probabilidade a priori
$\pi(\mathbf{Y} \mathbf{P})$	Verossimilhança
$\pi(\mathbf{Y})$	Densidade de probabilidade marginal das medições
$\pi(\mathbf{P} \mathbf{Y})$	Densidade de probabilidade a posteriori dos parâmetros
$\mathbf{W}$	Matriz de covariância
$\mathbf{P}^*$	Novo estado candidato
P_t	Estado atual da cadeia
α	Fator de aceitação
μ	Média
σ	Desvio Padrão

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1	Transferência de calor e necrose celular	19
1.2	Deteção de melanomas e problemas inversos	21
1.3	Problemas inversos via inferência bayesiana	25
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	30
2.1	Estrutura da pele e suas funções	30
2.2	Técnicas utilizadas na identificação de melanoma	31
2.3	Termografia	32
2.4	Modelos de Biotransferência de calor	34
2.4.1	<u>Modelo de Pennes</u>	34
2.4.2	<u>Modelo de Wissler</u>	34
2.4.3	<u>Modelo de Stolwijk</u>	35
2.4.4	<u>Modelo de Weinbaum - Jiji (W-J)</u>	35
3	MODELO FÍSICO MATEMÁTICO DE BIOTRANSFERÊNCIA DE CALOR	36
3.1	Formulação matemática e condições de contorno	37
3.1.1	<u>Caso Estacionário</u>	38
3.1.2	<u>Resfriamento</u>	39
3.1.3	<u>Reaquecimento</u>	40
4	SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO	41
4.1	Implementação computacional	41
4.2	Propriedades termofísicas	41
4.3	Análise de tecidos tumorais	42
4.3.1	<u>Cenários analisados</u>	42
4.3.2	<u>Base de referência</u>	43
4.3.3	<u>Cenário 1 - tumor em toda a papilar derme</u>	44
4.3.4	<u>Cenários 2 e 3: tumor em parte da papilar derme - $\omega(x)$</u>	47
4.3.5	<u>Cenário 4: tumor em parte da papilar derme - $\omega(x, y)$</u>	49
4.3.6	<u>Cenário 5: dois tumores na papilar derme - $\omega(x, y)$</u>	51
4.4	Comparação entre os padrões de crescimento de tumores	54
5	FORMULAÇÃO DO PROBLEMA INVERSO	57
5.1	Definição de problemas inversos	57
5.2	Inferência bayesiana, Monte Carlo e cadeias de Markov	58
6	RESULTADOS	62
6.1	Análise de convergência de malha	62

6.1.1	<u>Análise de malha - estacionário</u>	63
6.1.2	<u>Análise de malha - resfriamento</u>	64
6.1.3	<u>Análise de malha - reaquecimento</u>	66
6.1.4	<u>Conclusão do refinamento de malha</u>	67
6.2	Verificação - COMSOL Multiphysics e Wolfram Mathematica . .	68
6.2.1	<u>Estacionário</u>	68
6.2.2	<u>Resfriamento</u>	70
6.2.3	<u>Reaquecimento</u>	73
6.2.4	<u>Conclusão da verificação</u>	75
6.3	Solução do problema inverso	76
6.3.1	<u>Cenário 1 - tumor em toda a papilar derme, ω constante</u>	77
6.3.2	<u>Cenário 2 - tumor em parte da papilar derme, $\omega(x)$</u>	78
6.3.3	<u>Cenário 3 - tumor em parte na papilar derme, $\omega(x)$</u>	80
6.3.4	<u>Cenário 4 - tumor em parte da papilar derme, $\omega(x, y)$</u>	82
6.3.5	<u>Cenário 5 - dois tumores na papilar derme, $\omega(x, y)$</u>	85
6.4	Análise sob incertezas nas estimativas - ρ_b	87
	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	92
	REFERÊNCIAS	95

INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo, os seres humanos, como seres racionais, sempre se interessaram pelo conhecimento e exploração dos aspectos fisiológicos e biológicos do corpo humano, mesmo que esses termos não fossem usados na época. Diversas civilizações antigas, como a Antiga Grécia, Mesopotâmia, Egito, China, Índia e Extremo Oriente, desempenharam papéis significativos no desenvolvimento da Medicina. Por exemplo, a Antiga Mesopotâmia e o Egito possuíam textos médicos datados que precediam as tradições gregas, enquanto a China, a Índia e o Extremo Oriente reivindicam uma longa tradição na Medicina. Cada civilização tinha sua própria forma particular de observar e estudar a saúde humana, deixando um legado diversificado e rico na história da Medicina (Poter, 2008).

A história da Medicina desempenha um papel fundamental no seu desenvolvimento e aprimoramento contínuos. No entanto, ela é marcada por práticas controversas, como as sangrias e purgações, que envolviam a aplicação de infusões de diferentes plantas e soluções contendo metais variados. Muitas vezes, tais práticas eram baseadas em causas imaginárias e sobrenaturais. Felizmente, à medida que o tempo passou, métodos mais seguros e técnicas avançadas foram desenvolvidos, priorizando a saúde e o bem-estar dos pacientes. Essa transformação impulsionou a comunidade médica para um novo patamar, permitindo o tratamento de doenças que antes eram fatais, como tuberculose, meningite e pneumonia, de forma mais eficaz e eficiente (Poter, 2008).

Apesar do avanço exponencial das técnicas na área da saúde, ainda nos deparamos com enfermidades que representam desafios significativos em termos de cura e tratamento. Um exemplo marcante/notável é o câncer, uma doença que persiste, desde os primórdios, em afetar consideravelmente a sociedade moderna. No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), estima-se que ocorrerão cerca de 704 mil novos casos de câncer por ano até 2025. Essa estatística alarmante tem o potencial de resultar em um número significativo de óbitos. Como exemplo, apenas no período de 2015 a 2020, foram registradas 694.162 mortes relacionadas ao câncer no Brasil (conforme demonstrado na tabela 1).

Tabela 1 - Óbitos por câncer de 2015 a 2020

Ano	Óbitos
2015	109.659
2016	112.771
2017	115.057
2018	117.477
2019	121.686
2020	117.512
Total	694.162

Fonte: INCA, 2023

O câncer de pele é o tipo mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Entre esses casos, o melanoma¹ representa 3% das neoplasias malignas do órgão e é considerado o mais fatal, devido à sua alta probabilidade de metástase, ou seja, disseminação do câncer para outros órgãos. Segundo dados apresentados na tabela 2, mais de 25 mil vidas foram perdidas devido ao câncer de pele em um período de 5 anos no Brasil (INCA, 2022).

Tabela 2 - Óbitos por câncer de pele melanoma e não melanoma de 2015 a 2020

Ano	Melanoma	Não Melanoma
2015	1.794	1.958
2016	1.773	2.112
2017	1.835	2.250
2018	1.791	2.329
2019	1.978	2.616
2020	1.923	2.653
Total	11.094	13.918

Fonte: INCA, 2023

Segundo Iljaž et al. (2019) as técnicas frequentemente utilizadas para a detecção de câncer de pele são baseadas em análises qualitativas, que podem acarretar em resultados falso positivo ou falso negativo. Este trabalho visa introduzir novas técnicas de diagnóstico por meio da termometria, com o intuito de diferenciar de forma direta células saudáveis e células não saudáveis, reduzindo os riscos de diagnósticos errôneos.

¹ Segundo INCA (2022), "O câncer de pele melanoma tem origem nos melanócitos (células produtoras de melanina, substância que determina a cor da pele)"

Objetivos

Portanto, o objetivo geral desta dissertação é realizar a estimativa não invasiva da dimensão e de parâmetros fisiológicos de tumores por intermédio da resolução de um problema inverso de biotransferência de calor. Além disso, mais especificamente, o trabalho concentra-se na análise da influência de diferentes estágios de crescimento de tumores, verificando quais são os impactos térmicos na obtenção da solução do problema inverso. Neste modelo, as propriedades térmicas, incluindo o termo de perfusão sanguínea, são observadas como até 50 vezes maiores em regiões tumorais em comparação aos valores esperados em tecidos saudáveis (Rojczyk, 2017; Iljaz, 2020; Luna et al., 2014).

A originalidade desta dissertação reside na abordagem adotada para a resolução do problema inverso de biotransferência de calor. Até o presente momento, a aplicação do *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) em um contexto bidimensional e multicamadas não foi explorada na literatura, destacando este trabalho como pioneiro neste nível de complexidade do tema.

Devido à presença de incertezas significativas nas propriedades termofísicas dos tecidos, optou-se por uma abordagem bayesiana (MCMC), que é adequada quando se necessita lidar com as incertezas inerentes ao problema, bem como com a presença de mínimos locais e ruídos de medição.

Organização do Trabalho

Revisão bibliográfica, na qual apresenta-se uma revisão abrangente da literatura relacionada à transferência de calor em tecidos biológicos, em que se destaca as contribuições de diversos autores que exploraram esse campo, examinando as diferentes abordagens, modelos e técnicas utilizados ao longo dos anos. A revisão bibliográfica destaca a evolução do conhecimento nesta área e identifica lacunas que motivaram a abordagem adotada nesta dissertação.

Fundamentação teórica, na qual explora-se a importância da pele como principal barreira entre o corpo e o ambiente externo, desempenhando um papel crucial na regulação térmica e proteção contra agentes externos; além de discorrer sobre a sua complexidade e a não homogeneidade do tecido cutâneo, justificando a necessidade de uma simplificação multicamadas eficiente para modelar adequadamente os processos de transferência de calor.

Modelo físico-matemático de biotransferência de calor, capítulo no qual é apresentado o modelo baseado na equação de Pennes, destacando as simplificações adotadas e as equações fundamentais necessárias para descrever o fenômeno, o que estabelece a base teórica para a compreensão do problema direto de biotransferência de calor.

Solução do problema direto, na qual utiliza-se o *software Wolfram Mathematica*, explorando a resolução do problema direto para diferentes cenários, incluindo situações estacionárias, transientes de resfriamento e reaquecimento.

Formulação do problema inverso, na qual destaca-se a base teórica da formulação do problema inverso, explicando o método MCMC e Metropolis-Hastings. Explica-se como essas abordagens são utilizadas para estimar parâmetros e funções desconhecidos, levando em consideração as incertezas inerentes ao problema.

Resultados, capítulo no qual é apresentado a verificação dos resultados obtidos por meio de comparações entre *Wolfram Mathematica* e *COMSOL Multiphysics*. Além disso, descreve-se sobre o refinamento da malha e sua influência nos resultados. Por fim, apresenta-se os resultados do problema inverso para diferentes estágios de melanoma, destacando a eficácia da abordagem proposta na estimativa de parâmetros fisiológicos em tumores cutâneos.

Conclusões, capítulo no qual são apresentadas as conclusões obtidas a partir dos diferentes cenários e resultados obtidos, que indicam soluções promissoras na identificação de melanomas. Além disso, há também a indicação de trabalhos futuros que agregariam ainda mais a pesquisa desenvolvida nesta dissertação.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O presente capítulo propõe uma imersão na literatura que permeia a interseção entre a transferência de calor em tecidos biológicos, melanomas e a resolução de problemas inversos com o objetivo de fornecer uma compreensão abrangente dos avanços, desafios e abordagens que têm pautado a pesquisa no campo da caracterização térmica de melanomas, oferecendo uma base sólida para o desenvolvimento e contextualização do presente trabalho.

A termoterapia, caracterizada pelo intercâmbio controlado de energia térmica nos tecidos biológicos, representa uma ferramenta promissora no tratamento de diversas condições médicas, principalmente por conta do aprimoramento das técnicas e dos modelos de transferência de calor em tecidos biológicos (*Bioheat*). A equação de Pennes, amplamente conhecida na área de bio-transferência de calor, tem sido frequentemente empregada devido à sua simplicidade. O modelo teórico desta abordagem estabelece uma relação entre a taxa de transferência de calor, a taxa de perfusão sanguínea e a diferença de temperatura. Em particular, a análise do comportamento térmico em melanomas torna-se crucial, dada a agressividade desse tipo de câncer de pele e sua propensão à metastatização. Portanto, com entendimento aprofundado do tema, é possível identificar os tumores e suas dimensões, além de determinar a potência e energia adequadas a serem aplicadas nos casos de destruição de tecidos tumorais, minimizando a necrose de células saudáveis e direcionando a ação terapêutica especificamente ao tecido cancerígeno (RW Bansal, Alhafid, 2006; Habash, 2007).

1.1 Transferência de calor e necrose celular

O estudo das trocas térmicas desempenha um papel crucial na investigação de métodos inovadores para a indução controlada de necrose celular em tecidos tumorais. Compreender como o calor é transferido e distribuído nos tecidos é essencial para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes, especialmente na busca por tratamentos não invasivos para o câncer. O interesse nesse campo decorre da busca por abordagens que possam seletivamente danificar células cancerígenas, minimizando o impacto nos tecidos circundantes saudáveis. Dessa forma, estudos sobre bioaquecimento, modelos de transferência de calor e métodos de termoterapia desempenham um papel fundamental na exploração de técnicas que visam otimizar a eficácia do tratamento térmico, representando uma promissora linha de pesquisa no avanço das terapias oncológicas.

O estudo liderado por Mandel e Rubinsky (2012) teve como objetivos principais desenvolver a eletroporação irreversível não térmica (*nonthermal irreversible electropora-*

tion, NTIRE) como um tratamento minimamente invasivo para melanoma uveal e outras doenças malignas oculares, ao mesmo tempo em que buscava otimizar o protocolo de tratamento NTIRE, avaliando sua eficácia e segurança. Para alcançar esses objetivos, os pesquisadores desenvolveram um modelo 3D de simulação matemática do olho, proporcionando uma previsão detalhada do campo elétrico e do aumento de temperatura ocular em resposta a pulsos elétricos de alta potência. Além disso, conduziram um estudo paramétrico exploratório para avaliar o impacto da condutividade elétrica do tumor na eficiência do tratamento, utilizando a equação do biocalor de Pennes para calcular a energia gerada durante o processo de eletroporação. As conclusões ressaltaram a importância da eficácia e segurança como critérios para a otimização do protocolo de tratamento NTIRE, destacando a necessidade de ajustes precisos na configuração do eletrodo e nos parâmetros de pulso para o planejamento eficaz do tratamento NTIRE no olho. Ademais, os autores apontaram a necessidade de modelos mais avançados e dados experimentais para adaptar as aplicações clínicas do NTIRE no tratamento do melanoma uveal.

O estudo conduzido por Soni e Sinha (2016) teve como principais objetivos investigar os parâmetros terapêuticos controláveis para a ablação fototérmica plasmônica de tumores, especificando a intensidade da irradiação, duração da irradiação e concentração de nanopartículas com base na distribuição espacial e no acúmulo dessas partículas em melanomas circundados por tecido saudável. Utilizando o método de Monte Carlo, a lei de Beer e a equação do biocalor de Pennes, os pesquisadores calcularam zonas de ablação térmica espaço-temporais. As conclusões destacaram que diferentes zonas de ablação foram obtidas dentro de um tumor, dependendo da extensão espacial da região carregada de nanopartículas e da concentração dessas partículas. Foi identificado que uma concentração de nanopartículas de 0,0001%, incorporada em uma periferia tumoral de 2-3 mm de espessura, juntamente com uma intensidade de irradiação de 1 W/cm^2 por 110s, é necessária para alcançar a ablação térmica em tumores de 20-40 mm de diâmetro. Concluiu-se ainda que a extensão espacial da região vascularizada do tumor desempenha um papel crucial no acúmulo de nanopartículas na concentração desejada para a ablação térmica.

No trabalho de Agnass et al. (2020), a revisão sistemática foi conduzida com o propósito de avaliar a contribuição dos efeitos térmicos na ablação tecidual durante a eletroporação irreversível (*irreversible electroporation*, IRE) no tratamento de cânceres irressecáveis. Para realizar essa análise, uma busca sistemática foi realizada em bancos de dados médicos e técnicos, visando estudos originais que relatassem simulações numéricas de IRE. Equações, como a equação de Laplace para o cálculo da distribuição do campo elétrico, a equação do Biocalor de Pennes para transferência de calor e o modelo de Arrhenius para danos térmicos, foram aplicadas em diferentes modelos de eletrodos e tecidos. Os parâmetros e equações utilizados para a análise do IRE e seus efeitos geradores de calor foram extraídos dos estudos incluídos. Os resultados das simulações indicaram que efeitos hipertérmicos leves são significativos em grande parte da região tratada com IRE,

enquanto a ablação térmica direta ocorre em áreas comparativamente menores. A duração média dos efeitos combinados de hipertermia leve e termicamente ablativa corresponde a aproximadamente 20% do tempo total de tratamento. Como conclusão, sugere-se que estudos futuros busquem otimizar os protocolos clínicos de IRE, buscando maximizar a região permeabilizada irreversível com efeitos termicamente ablativos mínimos.

No artigo de Ferreira et al. (2023), o foco recai sobre o design ideal para tratamento de ablação térmica em câncer de pele, levando em consideração as incertezas nos parâmetros do modelo. Para atingir esse objetivo, foi empregado o método Monte Carlo via cadeia de Markov, mais especificamente uma versão modificada do algoritmo Metropolis-Hastings com amostragem por blocos de parâmetros. O modelo Arrhenius foi adotado para o parâmetro de dano térmico, enquanto os problemas de transferência de biocalor e propagação a laser foram solucionados por meio do Método dos Volumes Finitos via formulação implícita. As conclusões derivadas das simulações estocásticas indicaram danos térmicos ideais com pequenas incertezas, alinhando-se de perto com as funções de distribuição estatística desejadas. Além disso, as soluções numéricas obtidas para os problemas de transferência de biocalor e propagação a laser demonstraram uma boa concordância com soluções analíticas e de referência, validando assim a abordagem computacional adotada no estudo.

1.2 Detecção de melanomas e problemas inversos

Em termos matemáticos, os problemas inversos são frequentemente classificados como mal-condicionados, uma vez que podem não atender aos requisitos de existência, unicidade e estabilidade em relação aos dados de entrada. Por essa razão, muitas técnicas de solução envolvem a aplicação de métodos de regularização, a fim de transformá-los em problemas bem-condicionados (Rojczyk, 2017).

O melanoma é conhecido por sua alta capacidade de metastatizar para outros tecidos moles, como pulmão e fígado. Portanto, identificar os sintomas precocemente desempenha um papel crucial na sobrevida do indivíduo. Nesse contexto, diversos artigos científicos têm se concentrado na detecção rápida, precisa e não invasiva desse tipo de tumor. A termografia surge como uma técnica amplamente utilizada para essa finalidade, devido a duas indicações importantes: primeiro, a mudança na temperatura superficial causada pelo aumento da atividade metabólica no local afetado; segundo, a perfusão sanguínea, que se apresenta significativamente superior em relação aos tecidos normais (Bhowmik; Repaka; Mishra, 2014; Iljaz, 2017).

O artigo de Bhowmik, Repaka e Mishra (2014) tem como objetivo principal desenvolver um método computacional utilizando a imagem térmica dinâmica (*dynamic thermal imaging*, DTI) para prever os resultados do melanoma e estabelecer critérios de avaliação

para detecção precoce. O estudo emprega uma abordagem teórica, desenvolvendo um modelo de pele vascularizada para antecipar os critérios de avaliação térmica do melanoma precoce por meio da termografia dinâmica. Os autores integram o modelo de biocalor para a pele multicamada com as equações de conservação de momentum e energia para o fluxo sanguíneo, a fim de avaliar as respostas térmicas do melanoma. As conclusões do artigo destacam que a resposta térmica devido ao fluxo sanguíneo subcutâneo supera a resposta do melanoma precoce, indicando que a quantificação do diagnóstico precoce do melanoma por meio da termografia ainda não atingiu um estágio maduro. O esforço abrangente de modelagem realizado na pesquisa contribui para a previsão dos resultados da doença, relacionando a resposta térmica com variações nos parâmetros fisiopatológicos, térmicos e geométricos.

O estudo conduzido por Luna et al. (2014) teve como objetivo principal resolver o problema inverso de transferência de biocalor em uma aplicação dermatológica simplificada (apenas uma camada), especificamente para o câncer de pele. A pesquisa concentrou-se na estimativa de parâmetros termofísicos e geométricos para pequenos tumores hipotéticos no tecido cutâneo, com profundidades inferiores a 3 mm. Os métodos empregados incluíram uma técnica numérica que combinou o método do elemento limite com o recozimento simulado. Essa abordagem visava minimizar uma função objetivo que comparava as temperaturas medidas e computadas na superfície da pele, utilizando a solução direta do problema e o método Dual Reciprocity Boundary Element Method (DRBEM) para estimar quantidades desconhecidas. As conclusões do estudo destacam a aplicabilidade geral da técnica em diversos casos de estudo, evidenciando sua eficácia na estimativa precisa de parâmetros desconhecidos relacionados ao câncer de pele. O método demonstrou sua capacidade de estimar com precisão a espessura e a taxa de perfusão sanguínea em regiões cancerosas da pele, mesmo na presença de ruído nos dados de entrada. No entanto, ressalta-se a necessidade de pesquisas adicionais para aplicar essa metodologia em situações clínicas realistas, considerando propriedades dependentes da temperatura e explorando casos 3D e multicamadas para detectar tumores cutâneos não uniformes.

O estudo conduzido por Iljaž et al. (2017) tem como principal objetivo desenvolver solucionadores eficientes do Método dos Elementos de Contorno (*Boundary Element Method*, BEM) de subdomínio para resolver problemas bidimensionais de bioaquecimento em tecidos biológicos, especialmente em melanomas de diferentes tamanhos, como Clark II e IV. O trabalho explora vários esquemas numéricos para otimizar a acurácia e eficiência na solução desses problemas. Os resultados indicam que o uso de elementos quadráticos mantém alta precisão mesmo com malhas mais grossas, demonstrando uma eficiência computacional superior. Para problemas transitórios, a abordagem BEM com a solução fundamental dependente do tempo da equação de difusão é preferível à solução da equação de Laplace com um esquema de discretização temporal de diferenças finitas, per-

mitindo a utilização de intervalos de tempo maiores sem comprometer a precisão. A proposta do estudo é adotar o BEM de subdomínio com elementos quadráticos e uma solução fundamental dependente do tempo para análise inversa de problemas de bioaquecimento, proporcionando uma melhor distinção do tecido saudável e tumoral, sendo particularmente adequada para resolver problemas relacionados à detecção de melanoma. A pesquisa ressalta a viabilidade de discretizações mais grosseiras com o mesmo nível de precisão em comparação com elementos lineares e formulações elípticas.

Em seguida, Iljaž et al. (2019) resolveu o problema bidimensional (2D), cujo objetivo é investigar dois problemas distintos de bioaquecimento inverso, utilizando medições de temperatura da pele em estado estacionário e transitório para estimar com acurácia a taxa de perfusão sanguínea, a geração metabólica de calor, o diâmetro e a espessura do tumor simultaneamente. A pesquisa busca determinar qual abordagem (termografia estática ou termografia dinâmica) é mais adequada para detectar tumores de pele em seus estágios iniciais. Para alcançar esses objetivos, foi empregado um modelo numérico baseado na equação do biocalor de Pennes em um tecido multicamada. A técnica de Design de Experimentos (*design of experiments*, DOE) foi utilizada para resolver e analisar os problemas inversos, conduzindo uma quantidade substancial de avaliações de modelos numéricos. Exemplos de testes foram gerados, considerando diferentes tamanhos de tumor (Clark II e Clark IV), e a abordagem fatorial completa do DOE foi empregada para analisar o espaço da solução e observar a superfície de resposta da função objetivo. As conclusões destacam que a termografia dinâmica é superior à termografia estática para detectar tumores em seus estágios iniciais. Além disso, os parâmetros tumorais, como taxa de perfusão sanguínea, espessura e diâmetro, podem ser determinados simultaneamente usando termografia dinâmica, mesmo com altos níveis de ruído nos dados de medição. No entanto, o sucesso da estimativa de parâmetros depende da precisão do modelo numérico e do ruído de medição. São sugeridos trabalhos futuros que incluem o desenvolvimento de um modelo numérico 3D mais apropriado e o teste de diferentes algoritmos de otimização para aprimorar o tempo computacional.

Por último, Iljaž et al. (2020) aprofundou seu estudo, resolvendo um caso tridimensional (3D), em que se buscava resolver problemas inversos de bioaquecimento relacionados à identificação simultânea do diâmetro, espessura, taxa de perfusão sanguínea e coeficiente de termorregulação do tumor. Essa identificação foi baseada na diferença de temperatura da superfície entre a pele saudável e a lesão durante o período de reaquecimento da termografia dinâmica. Para atingir esses objetivos, o estudo empregou um modelo numérico 3D, composto por diferentes camadas representando a resposta de termorregulação da pele, do tumor e do tecido circundante. Os pesquisadores utilizaram um algoritmo de otimização determinístico de Levenberg-Marquardt para resolver o problema inverso, gerando dados de medição simulados numericamente para tumores Clark II e Clark IV, adicionando ruído para simular dados reais de medição. As conclusões des-

tacaram a acurácia na estimativa do diâmetro do tumor e da resposta de termorregulação, independentemente do ruído e do estágio. No entanto, a perfusão sanguínea e a espessura do tumor só puderam ser estimadas com precisão para baixos níveis de ruído ou estágios tumorais posteriores. A sensibilidade da solução a parâmetros como geração metabólica de calor, espessura, taxa de perfusão sanguínea e coeficiente de termorregulação da pele e gordura foi considerada baixa. Os autores enfatizaram a importância de determinar com precisão as propriedades térmicas da pele e do tumor no modelo numérico para avaliar com acurácia todos os quatro parâmetros tumorais.

O artigo de Rocha et al. (2019) tem como propósito a análise de um problema inverso voltado para a estimativa da localização geométrica e da forma de um tumor composto por dois círculos agrupados, utilizando como base a temperatura da superfície da pele. No que concerne aos métodos empregados, os autores utilizaram o método das diferenças finitas generalizadas, o que possibilita a geração de grades irregulares com refinamentos locais, para resolver numericamente os diversos problemas diretos modelados pela equação de Pennes. A formulação do problema inverso assume a forma de um problema de otimização, sendo resolvida por meio de um algoritmo genético de código binário (AGB). A robustez do algoritmo foi testada pela introdução de ruído nos dados de referência sintéticos, simulando erros de medição experimental. Além disso, as equações de Pennes foram utilizadas para modelar tecidos saudáveis e cancerosos em um domínio ôhmico, permitindo o cálculo da temperatura estimada para diferentes vetores variáveis de projeto. As conclusões destacam que o algoritmo conseguiu identificar o centro e o raio dos dois círculos, mesmo na presença de ruído nos dados de referência, evidenciando sua eficácia na detecção de tumores próximos à superfície da pele.

O trabalho desenvolvido por Majdoubi et al. (2021) teve como objetivo propor um método de estimativa inversa para determinar o tamanho e a localização de tumores na mama, empregando um modelo de Rede Neural direta (*Forward Neural Network*, FFNN). Para alcançar esse propósito, os pesquisadores utilizaram um modelo 3D da mama, incluindo tumores de diversos tamanhos e localizações, resolvido por meio da equação de Pennes, para obter dados de treinamento da rede neural. A otimização da arquitetura da rede neural envolveu a variação do número de neurônios na camada oculta, estabelecendo uma relação entre o perfil de temperatura e os parâmetros tumorais. As validações do modelo foram realizadas utilizando o método *Root Mean Square Error* (RMSE) para quantificar e minimizar o erro de predição. As simulações resultaram em um perfil de distribuição de temperatura que possibilita a localização e determinação dos parâmetros do tumor canceroso na mama. A FFNN treinada demonstrou boa precisão na predição dos parâmetros tumorais desconhecidos, dentro de uma faixa aceitável de erro. O estudo propôs, assim, um método não intrusivo para o diagnóstico do câncer de mama, fornecendo resultados conclusivos para a estimativa dos parâmetros tumorais.

O estudo conduzido por Barros e Figueiredo (2023) tem como principal objetivo

analisar o contraste térmico em diferentes estágios e profundidades de tumores mamários durante o tratamento de hipotermia, utilizando análise termográfica ativa. Além disso, busca-se investigar a influência da variação na geração metabólica de calor e na composição do tecido adiposo nos contrastes térmicos, visando compreender a relação entre os estágios e profundidades dos tumores e a terapia térmica apropriada para aprimorar a detecção precoce do câncer de mama. Para atingir esses objetivos, foram simulados modelos tridimensionais de mama utilizando o *software* COMSOL Multiphysics, analisando contrastes térmicos em estágios estacionários, de hipotermia e de recuperação térmica. Diferentes temperaturas de resfriamento foram aplicadas, variando de 0 a 15 °C, com tempos de exposição variáveis para simular condições de hipotermia. A resolução da equação de Pennes foi realizada para determinar a distribuição da temperatura na mama, considerando a presença ou ausência de tumores. As conclusões apontam que a hipotermia pode aumentar os contrastes térmicos em tumores superficiais, especialmente com longos tempos de exposição a 0 °C, melhorando significativamente o contraste térmico em tumores maiores. No entanto, tumores mais profundos apresentam contrastes térmicos pequenos, representando um desafio para a detecção, e avaliações experimentais são consideradas necessárias para confirmar o potencial real do procedimento térmico.

1.3 Problemas inversos via inferência bayesiana

O artigo conduzido por Rojczyk et al. (2017) busca aplicar o método Monte Carlo da cadeia de Markov (MCMC) na estimativa de parâmetros, utilizando a formulação de Pennes da equação de transferência de biocalor. Os objetivos da pesquisa envolvem explorar as capacidades do MCMC em problemas unidimensionais com apenas uma única camada, com foco especial na detecção de tumores cutâneos por meio de medições superficiais de temperatura. Os métodos adotados incluem o uso do MCMC para a estimativa de parâmetros, utilizando medições simuladas de temperatura transiente para resolver o problema inverso. A análise dos coeficientes de sensibilidade foi conduzida para examinar a dependência linear e a baixa sensibilidade dos parâmetros do modelo, sendo confirmada pela solução do problema direto por meio do MATLAB e verificada pelo ANSYS. As conclusões destacam a eficácia da análise inversa de transferência de calor na detecção de tumores cutâneos, com ênfase na baixa sensibilidade dos parâmetros A (ρc), B (k) e D(q_m) em comparação com o parâmetro C ($\rho_b c_p, b \omega_b$), tanto em tecidos saudáveis quanto tumorais.

No trabalho de Nunes et al. (2020), o enfoque está na utilização do filtro bayesiano sequencial ideal para abordar problemas de estimativa de estado em contextos de transferência de biocalor. O objetivo principal é empregar esse filtro para estimar o termo da fonte de energia derivado da atividade metabólica renal no sistema de regulação da tem-

peratura corporal. O método envolve a utilização de medições simuladas da temperatura da urina para avaliar a contribuição renal na termorregulação corporal. Adicionalmente, a geração de energia para um dado consumo renal de glicose e oxigênio é quantificada por meio do pacote de ferramentas COBRA no MATLAB. Os resultados obtidos com medições simuladas destacam a eficácia do filtro bayesiano sequencial ideal na estimativa de estado da regulação da temperatura corporal. Isso sugere que o filtro bayesiano sequencial ideal é uma ferramenta eficiente para abordar problemas de estimativa de estado em aplicações específicas de transferência de biocalor.

No estudo realizado por Abreu, Pereira e Knupp (2022), a pesquisa teve como objetivo a estimativa da função limite do fluxo de calor em um problema inverso de transferência de biocalor, utilizando um modelo reduzido fundamentado na equação clássica de condução de calor e técnicas de inferência bayesiana. Os pesquisadores empregaram um modelo reduzido baseado na equação clássica de condução de calor, juntamente com um modelo de erro de aproximação (*model error approach*, AEM) para corrigir possíveis erros de modelagem. A resolução do problema direto e a estimativa da função de fluxo de calor do limite temporal foram alcançadas por meio do método MCMC em conjunto com a Técnica de Transformação Integral Generalizada (*generalized integral transform technique*, GITT). No contexto do problema inverso, a equação clássica de condução de calor foi utilizada, incorporando os efeitos do erro do modelo por meio do AEM. Os resultados obtidos demonstraram que a técnica empregada no estudo proporcionou resultados precisos, viabilizando a estimativa do fluxo de calor em um problema biológico mediante o uso de um modelo com custo computacional reduzido baseado na equação clássica de condução de calor. A abordagem apresentada na pesquisa revela-se promissora para a estimativa de parâmetros e funções em problemas relacionados à transferência de biocalor.

O trabalho conduzido por Silva et al. (2021) teve como objetivo a estimação dos parâmetros de um modelo para o aquecimento a laser de diodo em uma cultura de células cancerosas sob os efeitos de um medicamento quimioterápico. A pesquisa visou otimizar o tratamento combinado de quimioterapia e hipertermia, considerando o número e a duração das sessões de aquecimento, bem como a massa aplicada do medicamento, para promover a redução das células cancerosas. Utilizando modelos matemáticos de alta e baixa fidelidade, que consideram a convecção natural durante o aquecimento, a abordagem bayesiana com o método MCMC, implementada pelo algoritmo Metropolis-Hastings, foi empregada para a estimação dos parâmetros do modelo. A técnica do Modelo de Erro de Aproximação (*model error approach*, AEM) foi adotada para acelerar os cálculos da solução inversa do problema. Simulações diretas de Monte Carlo foram realizadas para calcular a variação transitória do número de células antes e depois do aquecimento. As conclusões destacam a precisa estimação dos parâmetros do modelo durante o aquecimento a laser de diodo, evidenciando que o tratamento combinado resultou em uma redução significativa do número de células cancerosas em comparação com os tratamentos de

controle, incluindo somente quimioterapia e somente hipertermia.

No trabalho conduzido por Deng e Liu (2002), o foco recai sobre a implementação do método Monte Carlo para enfrentar desafios na transferência direta de biocalor, particularmente no âmbito do planejamento de tratamento de hipertermia em casos de câncer. Os objetivos incluem o desenvolvimento de algoritmos capazes de resolver transientes de temperatura em corpos biológicos, considerando variadas condições de contorno, perfusão sanguínea, taxa metabólica e fontes volumétricas de calor. A validação do código computacional é realizada mediante comparação com soluções teóricas, enquanto cálculos paramétricos são executados para avaliar a adaptabilidade técnica dos algoritmos de Monte Carlo. O artigo proporciona uma abordagem abrangente para a solução de problemas complexos relacionados à transferência de biocalor, explorando aplicações práticas do método Monte Carlo em contextos tridimensionais. Além disso, são discutidas questões matemáticas suscitadas durante a implementação dos algoritmos, contribuindo para uma compreensão mais profunda da estratégia numérica adotada.

O estudo conduzido por Varon, Orlande e Eliçabe (2015) visa a estimativa das variáveis de estado, especificamente a distribuição de temperatura nos tecidos durante a terapia de hipertermia do câncer com ondas eletromagnéticas de radiofrequência. Utilizando simulações numéricas sob incertezas, o trabalho aborda o problema inverso de estimar a fonte de calor elétrico e os campos de temperatura transitória em uma região bidimensional, empregando o método de filtro de partículas com o algoritmo Sampling Importance Resampling (SIR). As conclusões destacam a acurácia das estimativas mesmo com um número limitado de partículas, ressaltando a concordância com valores exatos diante de consideráveis incertezas no modelo e nos dados medidos simulados. A constatação de que o aumento do número de partículas melhora os resultados tem implicações significativas para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos e estratégias de controle na hipertermia do câncer, indicando avanços promissores na área.

O estudo conduzido por Pacheco et al. (2020) tem como objetivo principal a estimativa da temperatura nos tecidos biológicos durante a terapia de hipertermia, incorporando as incertezas inerentes ao problema de transferência de biocalor e às medidas disponíveis. Focando na melhoria da resolução espacial da variação estimada de temperatura e na redução de incertezas associadas, o trabalho visa fornecer uma estimativa em tempo real do campo de temperatura em regiões submetidas ao tratamento, superando as limitações da inversão direta dos dados de ressonância magnética. Os métodos empregados incluem o uso do filtro Kalman de estado estacionário para a estimativa de estado, com o modelo de transferência de biocalor de Pennes como modelo de evolução e a termometria de ressonância magnética PRF-Shift como modelo de observação. O estudo realiza medições sintéticas em uma região do antebraço humano, considerando fontes de calor de radiofrequência e diodo laser na terapia de hipertermia, com foco na Região de Interesse (ROI) que engloba o tumor. As conclusões destacam que o filtro Kalman proporciona

estimativas estáveis e acuradas da temperatura em toda a região, permitindo a estimativa em tempo real do campo de temperatura durante o tratamento simulado de hipertermia. A abordagem resulta em erros de estimativa menores e mais suaves em comparação com a inversão direta dos dados de ressonância magnética, para ambas as técnicas de radiofrequência e aquecimento a laser.

O trabalho conduzido por Varon, Orlande e Eliçabe (2016) tem como objetivo principal abordar o problema combinado de estimativa de parâmetros e estados no tratamento da hipertermia por radiofrequência utilizando nanopartículas em um domínio complexo. Utilizando métodos de filtro de partículas com inferência bayesiana sequencial em modelos dinâmicos, o estudo emprega esses métodos para aproximar sequências de distribuições de probabilidade, considerando as incertezas no modelo, nas medições e nos parâmetros. O algoritmo de filtro de partículas é aplicado para estimar o campo de temperatura na hipertermia por radiofrequência com nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em uma geometria complexa 2D. Destaca-se a capacidade do algoritmo em estimar parâmetros e variáveis de estado mesmo em locais sem medições disponíveis, demonstrando excelentes concordâncias entre os valores estimados e exatos. A precisão da estimativa melhora com o aumento do número de partículas, proporcionando conhecimentos valiosos para o controle futuro da temperatura no tratamento da hipertermia.

O estudo realizado por Lamien, Orlande e Eliçabe (2017) tem como foco a estimativa inversa da distribuição transitória da temperatura e da distribuição da taxa de fluência na terapia de hipertermia induzida por laser do câncer aprimorada com nanopartículas fotoabsorventes. O artigo utiliza o método de filtro de partículas, especialmente o algoritmo *Auxiliary Sampling Importance Resampling* (ASIR), para abordar o problema de estimativa de estado nessa terapia. Adotando medições de temperatura transitória simuladas em uma única posição dentro do meio, o estudo analisa incertezas na formulação matemática e nos dados medidos, representando o problema no espaço de estados em uma estrutura bayesiana. Os resultados indicam que o filtro de partículas ASIR foi aplicado com sucesso, proporcionando estimativas precisas das distribuições de temperatura e demonstrando a capacidade do algoritmo em lidar com as incertezas nos modelos de evolução e observação. A metodologia proposta apresenta potencial para o planejamento do tratamento de hipertermia, sendo potencialmente acoplada a algoritmos de controle para lidar com incertezas práticas.

Os diversos autores mencionados ao longo desta revisão bibliográfica constituem a base essencial para a elaboração desta dissertação, uma vez que seus estudos oferecem informações, métodos e resultados cruciais para o desenvolvimento da pesquisa, delineando o caminho a ser seguido.

Os autores da seção 1.1 demonstravam interesse nas trocas térmicas com o propósito de induzir a necrose celular em tecidos tumorais, procurando maneiras de maximizar o aumento de temperatura em células cancerígenas, ao mesmo tempo preservando os tecidos

saudáveis circundantes.

Já os autores da seções 1.2 e 1.3 direcionavam seus estudos para a estimativa de parâmetros termofísicos nos tecidos biológicos, visando possibilitar diagnósticos precoces do câncer em estágios iniciais para facilitar o tratamento o mais rapidamente possível. Observa-se que a complexidade da estimativa estava diretamente relacionada à dimensão do problema. Além disso, ressalta-se que o problema direto foi predominantemente abordado em dois cenários distintos: estacionário e transiente. O cenário transiente, potencialmente mais vantajoso, maximiza as discrepâncias no perfil de temperatura, facilitando a resolução do problema inverso. Nesse contexto, os autores empregaram tanto técnicas determinísticas quanto estocásticas para a estimativas de parâmetros termofísicos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

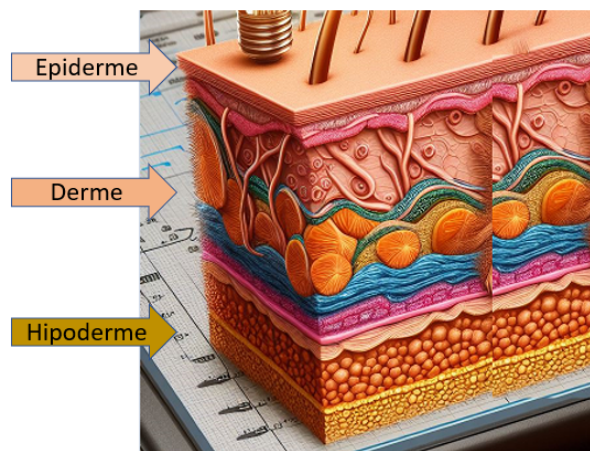
Este capítulo se propõe a explorar a histologia da pele, destacando suas camadas e suas funções fisiológicas. Além disso, examina-se as técnicas qualitativas (critério ABCDE) de identificação de melanoma. Dentro desse espectro, a termografia emerge como uma ferramenta promissora, proporcionando uma perspectiva inovadora na detecção precoce e diferenciação de lesões malignas, reduzindo a ocorrência de falsos positivos e negativos. Ademais, para complementar essa discussão, explora-se também os modelos de biotransferência de calor, destacando sua aplicabilidade na compreensão dos processos térmicos envolvidos nas alterações cutâneas. Ao amalgamar esses elementos, este capítulo busca oferecer uma visão abrangente e integrada das abordagens estruturais e tecnológicas que moldam a pesquisa sobre melanoma e suas técnicas de identificação.

2.1 Estrutura da pele e suas funções

A pele desempenha um papel crucial no organismo, sendo o maior órgão do corpo humano, responsável por diversas funções essenciais, como proteção contra agentes externos, regulação da temperatura corporal, absorção de nutrientes, pigmentação, transpiração e defesa imunológica. Além disso, a pele é responsável por aproximadamente 20% do peso corporal. Sua estrutura histológica é composta por várias camadas, incluindo a epiderme, a derme e o tecido subcutâneo. Cada camada desempenha um papel específico na funcionalidade da pele. Portanto, compreender as funções e a estrutura histológica da pele é fundamental para a identificação precoce e o estudo do câncer de pele melanoma (Tofetti; Oliveira, 2006).

Uma classificação típica da estrutura da pele humana é a divisão em três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme, em que cada camada possui sua própria subdivisões. A epiderme, por exemplo, é composta pelas camadas basal, espinhosa, granulosa e córnea. Na camada basal, estão localizados os melanócitos, que são responsáveis pela produção de melanina, pigmento que é posteriormente distribuído aos queratinócitos. A derme é subdividida em derme papilar e derme reticular. A derme papilar é composta por fibras de tecido conjuntivo e elástico, com uma organização delicada. Já a derme reticular, localizada em níveis mais profundos, é constituída por feixes de fibras de colágeno e elastina, com uma organização mais grossa. A terceira camada da pele, chamada de hipoderme, é composta principalmente por tecido adiposo, que desempenha funções como isolamento térmico, armazenamento de energia e proteção contra impactos (Frange; Arruda; Daldon, 2009).

Figura 1 - Camadas da pele



Fonte: Autor, 2023.

2.2 Técnicas utilizadas na identificação de melanoma

De acordo com Iljaž et al. (2019), as técnicas amplamente utilizadas na identificação de melanoma são a inspeção visual e a dermatoscopia baseadas nos critérios de assimetria, borda, cor, diâmetro, evolução (ABCDE). A inspeção visual permite uma avaliação inicial das lesões com base em características visíveis a olho nu. Por sua vez, a dermatoscopia utiliza um instrumento que amplia as lesões, permitindo a observação de estruturas da epiderme, da junção dermoepidérmica e das camadas superficiais da derme papilar e reticular, que não são visíveis a olho nu. Essas técnicas são importantes para identificar possíveis sinais de malignidade em lesões cutâneas, sendo úteis na detecção precoce do melanoma. Ao avaliar os critérios ABCDE e realizar a dermatoscopia, os profissionais de saúde podem obter informações mais detalhadas sobre a forma, cor, tamanho e evolução das lesões, auxiliando no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas. Essas abordagens são complementares e desempenham um papel fundamental na triagem e encaminhamento adequado dos pacientes para investigações adicionais ou tratamento especializado (Frange; Arruda; Daldon, 2009).

No entanto, é importante ressaltar que esses métodos baseados na inspeção visual e dermatoscopia realizam uma análise qualitativa da região, o que pode levar a altas taxas de falsos positivos ou falsos negativos na identificação do melanoma. Especificamente para melanomas finos e em estágios iniciais, que possuem um formato regular e coloração homogênea, a aplicação dos critérios ABCDE pode ser desafiadora e menos confiável. Diante dessa limitação, surge a necessidade de desenvolver novas técnicas que ofereçam uma abordagem mais quantitativa para o problema. Essas técnicas devem ter o compromisso

de fornecer uma base de dados mais precisa e objetiva, a fim de evitar análises precipitadas ou erros de detecção. A busca por abordagens mais avançadas e precisas na identificação do melanoma é fundamental para melhorar a eficácia do diagnóstico precoce, aumentando a sensibilidade e especificidade na detecção da doença. Dessa forma, é possível reduzir o número de diagnósticos incorretos e garantir um tratamento adequado e oportuno para os pacientes afetados (Frange; Arruda; Daldon, 2009; Iljaz, 2019).

2.3 Termografia

A regulação da temperatura no tecido biológico é primariamente influenciada pela taxa de perfusão sanguínea, geração metabólica e transferência de calor com o ambiente circundante. Nesse contexto, as propriedades termofísicas divergentes entre os tecidos saudáveis e tumorais conduzem a uma modificação no gradiente de temperatura, como discutido por Ventura et al. (2021) em seu estudo sobre modelagem térmica.

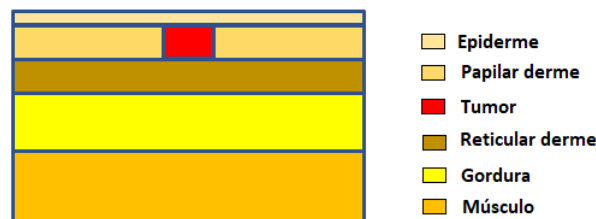
A termografia é uma técnica de diagnóstico não invasiva que usa câmeras termográficas para detectar padrões de calor emitidos pela superfície da pele. Esta técnica foi explorada para a detecção de vários tipos de câncer, incluindo câncer de pele e câncer de mama. No contexto do câncer de pele, a termografia mostrou-se promissora na distinção entre lesões benignas e malignas com base nos padrões anormais de temperatura observados na superfície da pele (Iljaz, 2020). A técnica envolve o uso de estimulação térmica externa, como aquecimento ou resfriamento, para induzir mudanças de temperatura na pele, que são então medidas e analisadas (Barros; Figueiredo, 2023). Ao avaliar as características térmicas da pele, incluindo temperatura da superfície, taxa de perfusão sanguínea e espessura do tumor, a termografia pode potencialmente auxiliar na detecção e diagnóstico precoces do câncer de pele (Luna et al, 2014; Bhowmik, A.; Repaka, R.; Mishra, 2014). No entanto, mais pesquisas são necessárias para refinar o processo de diagnóstico e avaliar a capacidade da termografia para detecção precoce.

Portando, este trabalho propõe uma abordagem para a detecção de melanoma, utilizando a termografia como ferramenta principal. A termografia consiste na observação da transferência de calor nos tecidos biológicos, por meio do uso de câmeras térmicas de infravermelho. O grande benefício dessa técnica é a sua natureza não invasiva, dispensando procedimentos desconfortáveis para o paciente. Por meio de medições termográficas estáticas e dinâmicas, pode-se obter informações valiosas para estimar parâmetros fisiológicos dos tumores, como tamanho e posição. Essas medidas termográficas são então utilizadas para resolver um problema inverso de biocondutividade, baseado no modelo numérico de Pennes. Tal modelo permite relacionar as medidas de temperatura da pele com as características do tecido biológico, possibilitando uma análise quantitativa do problema. Ao focar nas medições superficiais de temperatura da pele, a pesquisa busca identificar padrões es-

pecíficos associados ao melanoma, superando as limitações das abordagens qualitativas, como os critérios ABCDE. Essa abordagem não invasiva permite a detecção precoce do melanoma e auxilia no diagnóstico mais preciso da doença (Iljaz, 2019).

A distribuição de temperatura na pele humana apresenta uma natureza complexa, devido à sua não homogeneidade e à presença de diversos componentes, como vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas e pelos. Esses elementos podem variar tanto em sua distribuição quanto em suas características de pessoa para pessoa e de região do corpo para região do corpo. Portanto, desenvolver um modelo preciso e detalhado que leve em consideração todas essas características é uma tarefa desafiadora e de alto custo computacional. Diante dessa situação, foi necessário buscar uma abordagem que equilibrasse a representação satisfatória dos fenômenos e complexidades presentes na pele, sem comprometer a simplicidade e a praticidade do modelo. Assim, um modelo mais simples e abrangente foi desenvolvido, com o objetivo de capturar de maneira satisfatória as características essenciais da estrutura da pele e dos processos térmicos que ocorrem nela como um todo (Figura 2).

Figura 2 - Estrutura da pele



Fonte: Autor, 2023.

A Figura 2 ilustra a modelagem da pele como um sistema multicamadas heterogêneo. Nessa representação, cada camada é caracterizada por possuir propriedades termofísicas uniformes e constantes ao longo de sua extensão. Além disso, o modelo considera o contato térmico ideal entre as camadas adjacentes. Essa representação multicamadas é amplamente utilizada em estudos de termografia e transferência de calor na pele, proporcionando uma base sólida para a compreensão dos fenômenos térmicos e o desenvolvimento de técnicas e estratégias terapêuticas relacionadas à termoterapia e detecção de tumores.

Em geral, tecidos tumorais podem apresentar uma maior perfusão sanguínea e taxa metabólica em comparação com os tecidos normais devido à necessidade aumentada de oxigênio e nutrientes suficientes para sustentar o crescimento e a atividade celular intensa nos tumores. Como resultado, os tecidos cancerosos tendem a gerar mais calor devido ao aumento da perfusão sanguínea e da atividade metabólica, o que resulta em uma temperatura tecidual mais elevada em relação aos tecidos normais. No entanto, segundo Iljaz et al. (2020) a abordagem dinâmica pode estimar facilmente o tamanho e a taxa de perfusão sanguínea do tumor, enquanto a estimativa da geração de calor metabólico

do tumor é mais desafiadora devido à sua baixa sensibilidade. Assim, o foco específico desta dissertação será aprimorar as técnicas de estimativa para a perfusão sanguínea e as dimensões do tumor, contribuindo para avanços significativos na compreensão e no tratamento de patologias cancerosas.

Durante as simulações, a temperatura do sangue arterial será considerada constante e igual à temperatura central do corpo. Essa abordagem é adequada para a posição de repouso da pessoa, em que as variações da temperatura central são mínimas. Além disso, a perfusão sanguínea será tratada como constante (em relação ao tempo e a temperatura), considerando que as variações da perfusão são relativamente pequenas em condições normais (Iljaz, 2019).

2.4 Modelos de Biotransferência de calor

2.4.1 Modelo de Pennes

De acordo com o estudo Habash et al. (2007), Pennes desenvolveu um modelo cilíndrico de um membro humano para simular o antebraço, posteriormente generalizando-o para qualquer membro. O modelo abordou as propriedades essenciais relacionadas à condução, armazenamento térmico e troca ambiental, referentes ao tecido, enquanto as propriedades sanguíneas foram consideradas no sistema de perfusão sanguínea. A sugestão central de Pennes foi que a taxa de transferência de calor entre o sangue e o tecido é proporcional ao produto da taxa de perfusão volumétrica e à diferença entre a temperatura do sangue arterial e a temperatura local do tecido. Ao aplicar o modelo de Pennes, muitos pesquisadores assumem que a temperatura do sangue venoso está em equilíbrio com a temperatura local do tecido, e que a temperatura do sangue arterial (T_a) é constante. O modelo de Pennes descreve a perfusão sanguínea com precisão aceitável, especialmente na ausência de grandes vasos próximos.

2.4.2 Modelo de Wissler

Wissler realizou modificações no modelo proposto por Pennes, conforme discutido por Habash et al. (2007), para desenvolver um modelo abrangente do corpo humano. Nessa abordagem, o corpo foi dividido em seis elementos distintos: cabeça, tronco, dois braços e duas pernas. Cada um desses componentes foi assumido como possuindo características específicas, incluindo uma geração uniformemente distribuída de calor metabólico, um suprimento sanguíneo uniformemente distribuído, uma composição de materiais homogêneos e uma geometria modelada como cilindros isotrópicos. Além disso, esse modelo

foi refinado para incorporar fatores fisiológicos ativos na termorregulação, como as taxas de perfusão regional.

2.4.3 Modelo de Stolwijk

O modelo proposto por Stolwijk e Hardy (1966) era composto por três segmentos cilíndricos, representando a cabeça, o tronco e os membros. No tronco, foram identificadas três camadas concêntricas: pele, músculo e núcleo. Já na cabeça e nos membros, apenas duas camadas concêntricas foram consideradas: pele e núcleo. No contexto da modelagem térmica, os autores introduziram a ideia de conceber o corpo como uma composição entre um sistema controlado e um sistema controlador. O sistema controlado poderia ser modelado por meio de um modelo transitório de condução de calor, incorporando geração interna de calor (metabolismo) e dissipação de calor. Simultaneamente, o sistema controlador estabelecia condições térmicas de contorno fisiologicamente relevantes para preservar a homeotermia. A equação de transferência de calor, que simula esse modelo, é:

2.4.4 Modelo de Weinbaum - Jiji (W-J)

Weinbaum e Jiji (1985) modificaram o modelo de Pennes ao considerar a hipótese de que pequenas artérias e veias são paralelas, com fluxo contracorrente, resultando em efeitos contrabalanceados de aquecimento e resfriamento. Essa vascularização anisotrópica levou à negligenciabilidade do termo isotrópico de perfusão sanguínea na equação de Pennes, transformando o tecido em um meio de transferência de calor anisotrópico. A condutividade térmica foi ajustada quadraticamente à taxa de perfusão sanguínea, resultando em um aumento de 11%. Além disso, Weinbaum et al. desenvolveram um novo modelo para a transferência de calor no tecido muscular, simplificando a descrição anatômica da microvasculatura necessária no modelo W-J. A equação de fonte de perfusão resultante assemelha-se à de Pennes, com um fator de correção que considera a equilibrção térmica da veia de retorno. Esse modelo proporciona uma teoria racional para a temperatura de retorno venoso e destaca a importância do monitoramento do mapa de perfusão durante a terapia térmica (Habash et al., 2007).

3 MODELO FÍSICO MATEMÁTICO DE BIOTRANSFERÊNCIA DE CALOR

Este trabalho utilizará a modelagem matemática de Pennes para descrever a transferência de calor nos tecidos biológicos. A escolha do modelo de Pennes é fundamentada em sua simplicidade e abrangência, sendo capaz de considerar tanto a capacidade do tecido de remover calor por meio de processos de condução passiva (difusão) quanto perfusão uniforme pelo sangue.

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot (k \vec{\nabla} T) + \omega_b \rho_b c_{p,b} (T_a - T) + q_m. \quad (1)$$

No modelo proposto, a temperatura do tecido é denotada por T , e ρ , k e c_p representam, respectivamente, a densidade efetiva do tecido, a condutividade térmica e o calor específico. A taxa de perfusão sanguínea é representada por ω_b , enquanto ρ_b é a densidade do sangue e $c_{p,b}$ é o calor específico do sangue. A temperatura do sangue arterial é indicada por T_a , e t representa o tempo. A equação governante é uma equação diferencial parcial, na qual o termo do lado esquerdo representa o armazenamento de calor, enquanto os termos do lado direito representam a difusão de calor e duas fontes de calor devido à perfusão sanguínea ($\omega_b \rho_b c_{p,b} (T_a - T)$) e ao metabolismo celular (q_m) (Iljaz, 2019).

Utilizando as condições iniciais e de contorno conhecidas, é possível resolver um problema direto de biocondução, tal que a solução desse problema fornece a distribuição de temperatura em todo o domínio computacional.

Nesta dissertação foi adotada uma geometria cartesiana bidimensional em múltiplas camadas de tecido, portanto algumas propriedades da Equação 1 são dependentes de x e y . Além disso, considerou-se a condutividade térmica constante, sendo assim, é possível reescrever a Equação 1 para várias camadas adotando uma denominada formulação em domínio único (DU) (Knupp; Naveira-Cotta; Cotta, 2012; Barros, 2022):

$$\rho(x, y) c_p(x, y) \frac{\partial T}{\partial t} = k \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) + \omega_b(x, y) \rho_b c_{p,b} (T_a - T) + q_m(x, y). \quad (2)$$

A Equação 2 será utilizada como base para as deduções e simplificações a seguir.

3.1 Formulação matemática e condições de contorno

Quando o problema encontra-se em regime permanente, significa que o sistema depende apenas da posição, isso é, não é mais função do tempo. Nesta situação, a equação de biotransferência de calor é expressa por:

$$k \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) + \omega_b(x, y) \rho_b c_{p,b} (T_a - T) + q_m(x, y) = 0. \quad (3)$$

A solução obtida por meio da formulação estacionária descreverá o comportamento da pele em condições normais, isso é, sem estar sujeita a algum tipo de temperatura prescrita ou fonte de energia externa.

No estado transiente, o sistema está em constante mudança com o passar do tempo, por isso o termo de acúmulo da equação não pode ser ignorado, no entanto, é necessário que se tenha o perfil inicial (condição inicial) de temperatura para que a EDP seja resolvida. Para resolver o caso transiente utiliza-se a Equação 2, em que a CI dependerá se o caso analisado é um processo de resfriamento ou aquecimento do tecido.

A solução obtida por meio da formulação transiente descreverá o comportamento do sistema em função do tempo e das variáveis espaciais. Nesta análise dinâmica, é possível maximizar as diferenças entre os tecidos sadios e cancerígenos, o que é conveniente para auxiliar na solução do problema inverso.

As condições de contorno adotadas para a resolução do problema são as seguintes: nas laterais, foi empregada uma condição de Neumann, na qual o fluxo térmico permanece constante, mantido a 0 W/m^2 em ambos os lados e em todas as camadas. Essa escolha foi feita visando manter a estabilidade do domínio da simulação e evitar perturbações no sistema. Quanto ao contorno inferior, foi aplicada uma condição de Dirichlet, definindo a temperatura nesse ponto como igual à temperatura arterial ($T_a = 37^\circ\text{C}$). Essa decisão leva em consideração a profundidade dentro do músculo e a regularidade da homeostase no organismo humano, conforme discutido por Iljaž et al. (2019). A condição de contorno superior dependerá do cenário em análise.

$$-k \nabla T \cdot \hat{n} + q_{forn} = h(T - T_\infty) + \epsilon \sigma (T^4 - T_{env}^4). \quad (4)$$

A Equação 4 descreve as trocas térmicas na fronteira do domínio espacial, desempenhando um papel crucial na modelagem do problema em estudo. O primeiro termo à esquerda simboliza a difusão térmica, cuja magnitude é governada pela condutividade térmica do tecido. O segundo termo à esquerda representa uma fonte externa de calor, q_{forn} , que é introduzida no sistema. À direita da equação, o primeiro termo expressa a

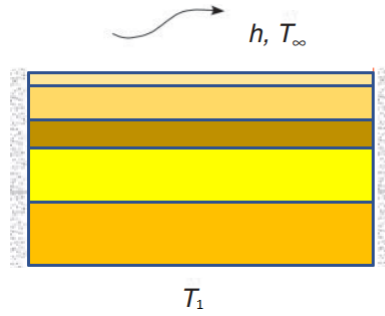
troca térmica por convecção com o ambiente, sendo influenciado pelo coeficiente convectivo (h). O segundo termo à direita considera a troca térmica devido à radiação. Desta forma, a Equação 4 desempenhará um papel fundamental na definição das condições de contorno para o problema termofísico em análise.

3.1.1 Caso Estacionário

Na figura 3, em $x = 0$ e $x = L_x$, a placa está isolada e a parcela de calor fornecido, convecção e radiação são desconsideradas. Para a camada interna adotou-se temperatura prescrita (T_a), também chamada de condição de contorno de Dirichlet.

A camada externa da pele (epiderme) possui uma condição de contorno de Robin, que considera a convecção natural na superfície externa. A temperatura ambiente é definida como T_∞ e o coeficiente de transferência térmica, h , abrange a radiação, evaporação e convecção. Essa condição de contorno simplifica a representação do ambiente externo.

Figura 3 - Condições de Contorno: Estacionário



Fonte: Autor, 2023.

Sendo assim, tem-se que o problema geral em regime estacionário pode ser escrito como:

$$\text{Caso Estacionário: } k \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) + \omega_b \rho_b c_{p,b} (T_a - T) + q_m = 0; \quad (5a)$$

$$\text{CC1: } \frac{\partial T}{\partial x}(0, y) = 0; \quad (5b)$$

$$\text{CC2: } \frac{\partial T}{\partial x}(L_x, y) = 0; \quad (5c)$$

$$\text{CC3: } T(x, 0) = T_1; \quad (5d)$$

$$\text{CC4: } k \frac{\partial T}{\partial y}(x, L_y) = h(T - T_\infty). \quad (5e)$$

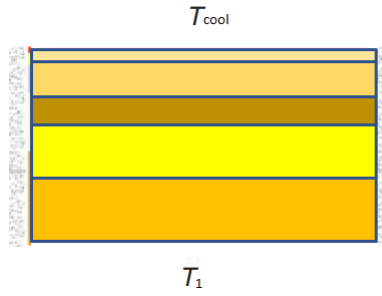
Onde as equações 5b, 5c, 5d e 5e expressam as condições de contorno do problema estacionário (equação 5a).

3.1.2 Resfriamento

No caso transiente de resfriamento (Figura 4), houve uma pequena modificação nas condições de contorno, especificamente em $y = L_y$. Nessa região, foi adotada a condição de contorno de Dirichlet, na qual uma temperatura na superfície é especificada:

$$T(x, L_y, t) = T_{cool}. \quad (6)$$

Figura 4 - Condições de Contorno: Resfriamento



Fonte: Autor, 2023.

Além da condição de contorno, é necessário estabelecer uma condição inicial para o sistema, que corresponde à solução do problema estacionário.

Sendo assim, tem-se que o problema geral pode ser escrito como:

$$\text{Caso de Resfriamento: } \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = k \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) + \omega_b \rho_b c_{p,b} (T_a - T) + q_m; \quad (7a)$$

$$\text{CC1: } \frac{\partial T}{\partial x}(0, y, t) = 0; \quad (7b)$$

$$\text{CC2: } \frac{\partial T}{\partial x}(L_x, y, t) = 0; \quad (7c)$$

$$\text{CC3: } T(x, 0, t) = T_1; \quad (7d)$$

$$\text{CC4: } T(x, L_y, t) = T_{cool}; \quad (7e)$$

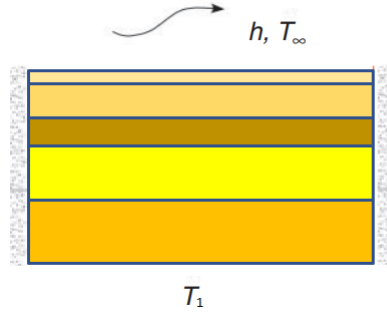
$$\text{CI: } T(x, y, 0) = T_{estacionario}. \quad (7f)$$

Onde as equações 7b, 7c, 7d, 7e e 7f expressam as condições de contorno e condição inicial respectivamente do problema de resfriamento transiente (equação 7a).

3.1.3 Reaquecimento

No caso do reaquecimento transiente (Figura 5), as condições de contorno retornam ao estado estacionário, sendo modificada apenas a condição inicial da equação, que é determinada pela solução do problema transiente de resfriamento.

Figura 5 - Condições de Contorno: Reaquecimento



Fonte: Autor, 2023.

Sendo assim, tem-se que o problema geral pode ser escrito como:

$$\text{Caso de Reaquecimento: } \rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = k \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) + \omega_b \rho_b c_{p,b} (T_a - T) + q_m; \quad (8a)$$

$$\text{CC1: } \frac{\partial T}{\partial x}(0, y) = 0, \quad (8b)$$

$$\text{CC2: } \frac{\partial T}{\partial x}(L_x, y) = 0, \quad (8c)$$

$$\text{CC3: } T(x, 0) = T_1, \quad (8d)$$

$$\text{CC4: } k \frac{\partial T}{\partial y}(x, L_y) = h(T - T_{\infty}). \quad (8e)$$

$$\text{CI: } T(x, y, 0) = T_{\text{resfriamento}}. \quad (8f)$$

Onde as equações 8b, 8c, 8d, 8e e 8f expressam as condições de contorno e condição inicial respectivamente do problema de reaquecimento transiente (equação 8a).

Os três problemas previamente discutidos servirão como alicerce para esta pesquisa, que se concentra na obtenção da solução do problema direto e subsequente desenvolvimento de uma abordagem de problemas inversos aplicados à detecção do câncer de pele melanoma.

4 SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO

4.1 Implementação computacional

Para a resolução do problema direto relacionado à biotransferência de calor, utilizou-se a ferramenta computacional *NDSolveValue*, disponível no ambiente *Wolfram Mathematica*. O *NDSolveValue* é uma biblioteca versátil que oferece uma ampla gama de recursos para solução de equações diferenciais parciais (EDPs) e modelagem de transferência de calor. Sua capacidade de lidar com problemas complexos, envolvendo geometrias realistas e condições de contorno variadas, torna-o a escolha ideal para o estudo em questão. O *NDSolveValue* opera com base em métodos numéricos avançados, dividindo o domínio do problema em elementos discretos e resolvendo as EDPs em cada um deles. Isso permite a obtenção de soluções que capturam o comportamento da transferência de calor de forma eficaz, simplificando a análise dos resultados. O *Wolfram Mathematica* não apenas permitiu obter soluções acuradas e detalhadas para o problema direto, mas também ofereceu a flexibilidade necessária para explorar uma variedade de cenários, o que se mostrou fundamental no processo de estimativa de parâmetros termofísicos no contexto de problemas inversos. Assim, a riqueza de recursos do *Wolfram Mathematica* se mostrou essencial na pesquisa de biotransferência de calor (WOLFRAM, 2023).

Os códigos adotados foram otimizados visando reduzir o esforço computacional exigido para a solução numérica do problema direto. Essa otimização permitiu a implementação bem-sucedida da metodologia MCMC no contexto de resolução de problemas inversos, garantindo tempos de cálculo viáveis para os usuários. Para alcançar esse objetivo, adotamos estratégias de simplificação, como a substituição de frações por números de ponto flutuante, simplificação de operações aritméticas de forma a consumir menos recursos do processador, além de aprimoramentos nas rotinas.

4.2 Propriedades termofísicas

Para a solução do problema do objeto de estudo, é necessário conhecer as propriedades termofísicas do tecido biológico e do sangue, bem como, as propriedades dos tecidos tumorais. Estas propriedades podem ser encontradas na Tabela 3. É importante frisar que as propriedades termofísicas podem variar de indivíduo para indivíduo (Iljaz, 2019). Os dados utilizados nesta dissertação são valores frequentemente encontrados na literatura, como nos trabalhos de Rojczyk et al. (2017), Iljaž et al. (2020), Ferreira et al. (2023).

Tabela 3 - Propriedades do tecido biológico

Material	$\Delta_x(mm)$	$\Delta_y(mm)$	$\rho(kg/m^3)$	$c_p(J/kg.K)$	$k(W/m.K)$	$\omega(1/s)$	$q_m(W/m^3)$
Epiderme	12	0,1	1200	3859	0,235	0	0
Papilar Derme	12	0.7	1200	3300	0,445	0,0002	368,1
Reticular Derme	12	0.8	1200	3300	0,445	0,0013	368,1
Gordura	12	2	1000	2674	0,185	0,0001	368,3
Músculo	12	8	1085	3800	0,510	0,0027	684,2
Sangue	-	-	1060	3770	-	-	-
Tumor	-	-	1030	3852	0,558	0,0063	3700

Fonte: Autor, 2023

Por meio da análise da tabela 3, observa-se que os valores de perfusão sanguínea e metabolismo celular nos tecidos tumorais são notavelmente elevados, atingindo medições entre 10 a 50 vezes mais altas se comparadas a tecidos saudáveis, como o caso da papilar derme, evidenciando a disparidade de valores entre os dois tipos de tecido.

Essas informações desempenharão um papel crucial tanto na resolução do problema direto quanto na abordagem do problema inverso, servindo como base para os cálculos envolvendo as equações diferenciais parciais 5, 7 e 8, juntamente com suas condições iniciais e de contorno.

4.3 Análise de tecidos tumorais

4.3.1 Cenários analisados

Este trabalho tem como objetivo avançar na área de problemas inversos em transferência de calor aplicados à caracterização de tumores de pele melanoma em um contexto bidimensional e desenvolver abordagens bayesianas eficientes e acuradas para determinar as propriedades térmicas dos tecidos tumorais. Sendo assim, para averiguar a robustez das soluções obtidas, dividiu-se a análise em 5 casos:

1. O tecido tumoral ocupa inteiramente a papilar derme, não havendo variação das propriedades ao longo de x , apenas em função da profundidade da pele (y);
2. O tumor ocupa parcialmente a papilar derme, se limitando a ocupar toda a extensão de y , portanto, as propriedades termofísicas são funções de x (estimativa da média da perfusão);
3. O tumor ocupa parcialmente a papilar derme, se limitando a ocupar toda a extensão de y , portanto, as propriedades termofísicas são funções de x (estimativa da função perfusão);

4. O tecido tumoral ocupa parcialmente a papilar derme, tanto em profundidade quanto em extensão, o que resulta em propriedades que variam em x e em y ;
5. Há dois tumores na região em análise, com tamanhos e profundidades diferentes, resultando em propriedades que variam em x e em y .

Para cada uma das situações apresentadas, resolve-se o problema direto e, subsequentemente, o problema inverso com o intuito de estimar a perfusão sanguínea em cada um dos casos analisados.

Este estudo aborda situações diferentes de crescimento de melanomas na papilar derme. Em todos os níveis de avanço do melanoma, o tecido tumoral apresenta maior atividade metabólica e taxa de perfusão, resultando em um aumento nos valores do perfil de temperatura em comparação com o caso saudável, podendo ter um comportamento heterogêneo, quando o tumor ocupa apenas uma parcela da camada, ou homogêneo (uniforme), quando o tumor ocupa a camada por um todo.

Para abordar o problema direto, a análise considera três cenários distintos:

1. Caso estacionário;
2. Caso transiente de resfriamento;
3. Caso transiente de aquecimento.

Esses diferentes cenários são fundamentais para o desenvolvimento do estudo envolvendo o problema inverso, uma vez que a termografia dinâmica, que envolve medições de temperatura em estados transientes, desempenha um papel crucial na obtenção de estimativas precisas dos parâmetros termofísicos, pois maximizam as discrepâncias entre os tecidos saudável e tumoral. Ao analisá-los, obtêm-se informações valiosas sobre a distribuição térmica no tecido, o que contribui com a capacidade de estimar com precisão os parâmetros necessários para o diagnóstico de condições médicas (Iljaz, 2020).

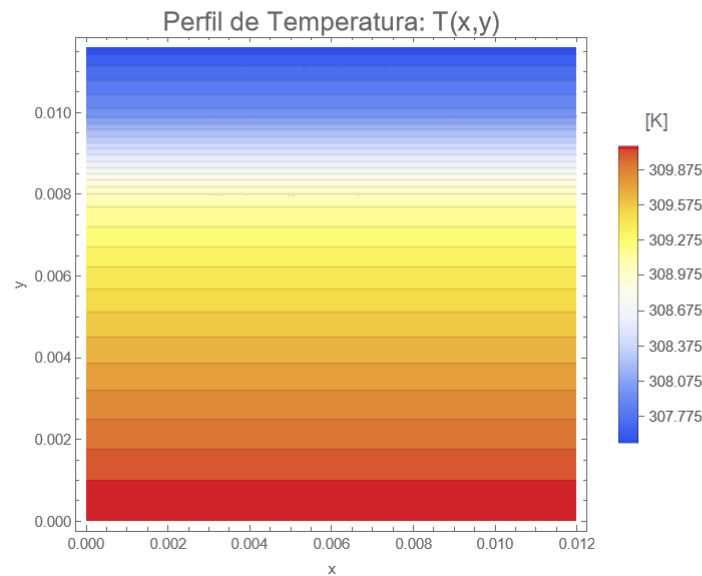
4.3.2 Base de referência

Para compreender completamente o impacto das variações nos parâmetros termofísicos de tecidos biológicos, é essencial estabelecer uma base de referência, que nesse estudo serão os dados de um tecido saudável. No caso de referência, os valores típicos das propriedades termofísicas permanecem dentro dos limites normais (Tabela 3), resultando em um perfil de temperatura característico. Esta condição de referência serve como ponto de partida para avaliar como alterações patológicas, como, por exemplo, o desenvolvimento de melanomas, afetam o comportamento térmico do tecido.

Lançando mão dos dados supracitados, é possível obter as soluções do problema direto.

Para o regime permanente (Equação 5), sem dependência temporal, tem-se que a solução EDP estacionária é representada pela Figura 6. Note que não há oscilações de temperatura numa mesma camada, com a variação ocorrendo de forma uniforme em função da profundidade do tecido.

Figura 6 - Caso saudável estacionário



Fonte: Autor, 2023.

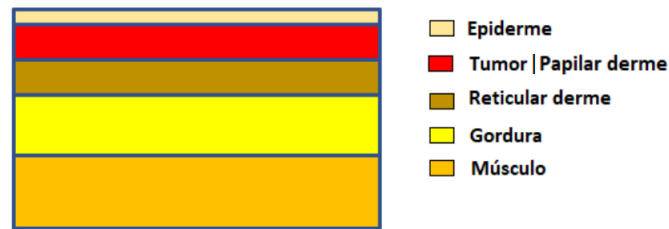
A camada interna está com uma temperatura prescrita de 37°C e o gradiente de temperatura observado é proveniente da troca por convecção na superfície da pele.

As demais soluções (transientes) do problema direto serão discutidas a seguir juntamente com variadas situações de crescimento do tumor, possibilitando comparações visuais entre o comportamento térmico de cada problema.

4.3.3 Cenário 1 - tumor em toda a papilar derme

Para o caso em questão, considera-se que o tumor se difundiu integralmente na papilar derme, conforme ilustrado na Figura 7.

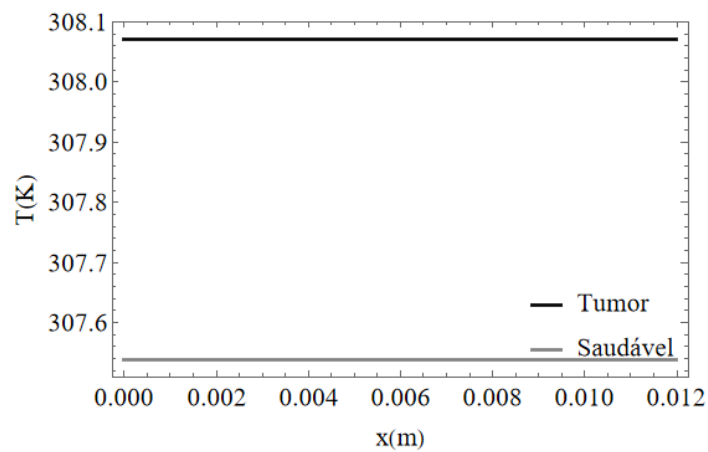
Figura 7 - Caso 1: Tumor em toda a papilar derme



Fonte: Autor, 2023.

Analisando o regime estacionário, observa-se um aumento global da temperatura superficial da pele se comparado com o caso saudável (Figura 8).

Figura 8 - Estacionário (caso 1): Variação da temperatura na superfície da pele

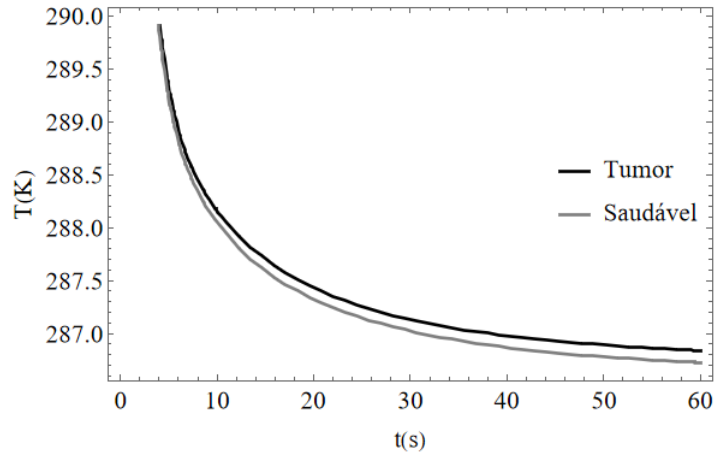


Fonte: Autor, 2023.

É importante notar que esse aumento ocorre de maneira uniforme, sem a presença de oscilações de temperatura ao longo da superfície da pele (coordenada espacial x). Nota-se também que a diferença de temperatura entre os tecidos tem magnitude decimal (aproximadamente 0,5 K).

Para situação de resfriamento transiente, a pele foi submetida a uma temperatura prescrita de 286 K (condição de contorno de Dirichlet) durante o período de 60 s com intuito de gerar um resfriamento do tecido após o tempo determinado. Com o auxílio das ferramentas computacionais do *Wolfram Mathematica*, é possível analisar o processo de diminuição de temperatura, tanto para o tecido saudável, quanto para o tumoral. As curvas da Figura 9 foram obtidas a partir de um ponto central da papilar derme.

Figura 9 - Resfriamento (caso 1): Temperatura no ponto central da papilar derme

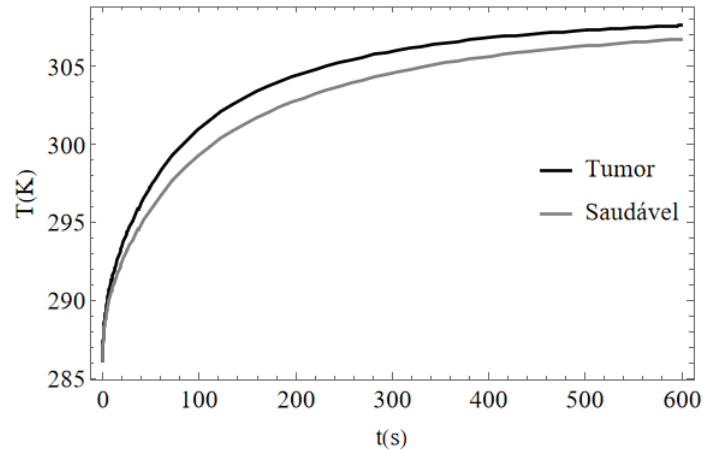


Fonte: Autor, 2023.

A Figura 9 evidencia que o tecido tumoral tem maior dificuldade de resfriamento devido à alta atividade metabólica do melanoma. A solução final do problema direto de resfriamento será utilizada como condição inicial para o processo de reaquecimento.

Na etapa de reaquecimento do tecido, retirou-se a condição de contorno de Dirichlet, deixando ocorrer a troca térmica da pele com meio por convecção (condição de contorno de Robin) durante 600 s. o comportamento do tecido saudável e tumoral durante o período de reaquecimento pode ser observado na Figura 10:

Figura 10 - Reaquecimento: temperatura no ponto central da superfície da pele



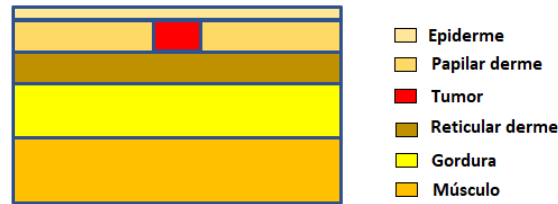
Fonte: Autor, 2023.

Como esperado, o tecido tumoral adquire maior variação de temperatura, uma vez que a perfusão sanguínea e atividade metabólica do tumor possuem magnitudes maiores (Tabela 3). A etapa de reaquecimento destaca a diferença de comportamento da variação de temperatura entre os casos saudável e tumoral, o que contribui para as análises de problemas inversos.

4.3.4 Cenários 2 e 3: tumor em parte da papilar derme - $\omega(x)$

No cenário do caso 2, simula-se que o tumor ocupa parte da papilar derme, com extensão vertical por toda a camada, conforme ilustrado na Figura 11. Nesse cenário, a perfusão sanguínea é função de x .

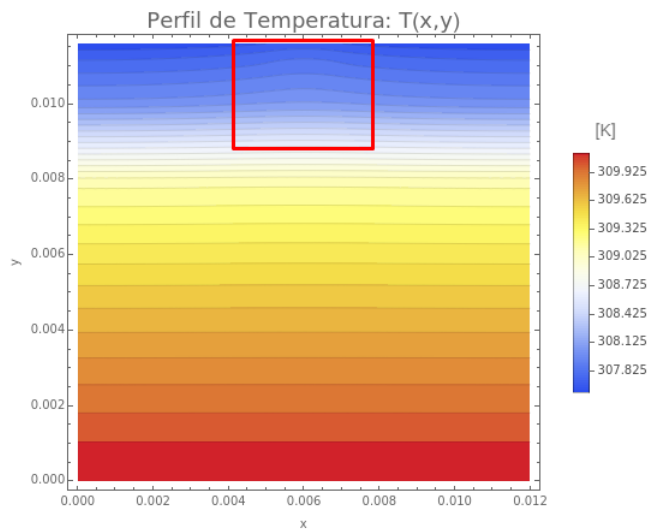
Figura 11 - Casos 2 e 3: tumor em parte da papilar derme - $\omega(x)$



Fonte: Autor, 2023.

Pelo fato do tumor abranger apenas uma parte da camada, nota-se uma oscilação de temperatura mais acentuada na região do tumor, como ilustra a Figura 12.

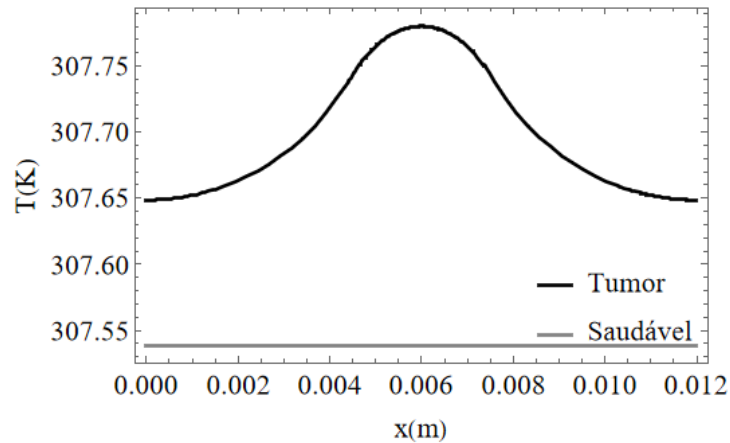
Figura 12 - Perfil de temperatura bidimensional - casos 2 e 3



Fonte: Autor, 2023.

Esta oscilação no espaço bidimensional em análise, pode ser observada na superfície da pele, gerando um aumento da temperatura em todo o entorno, com maior magnitude na região central do tumor (Figura 13).

Figura 13 - Estacionário (casos 2 e 3): Variação da temperatura na superfície da pele

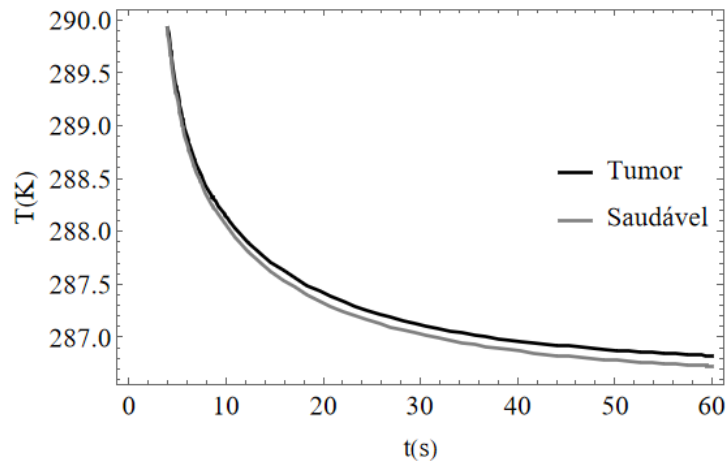


Fonte: Autor, 2023.

Para a situação em que o tumor ocupa parte da papilar derme, nota-se que a variação de temperatura possui magnitude centesimal, com variação menor que o caso 1, dificultando a identificação do tecido tumoral nessas condições.

A Figura 14 ilustra o caso em que o tecido é submetido ao resfriamento, por meio da condição de contorno de Dirichlet (temperatura prescrita).

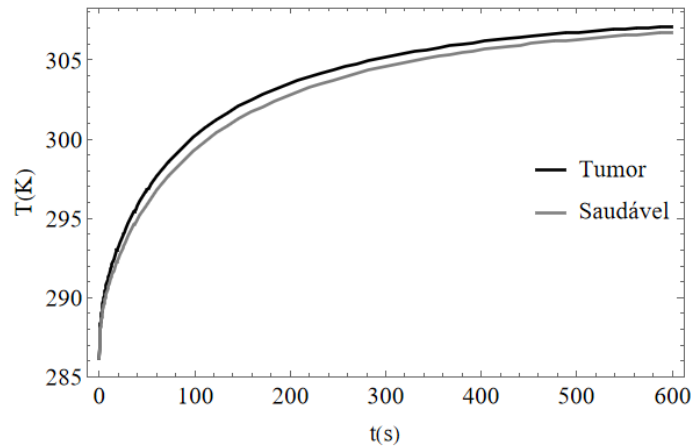
Figura 14 - Resfriamento (casos 2 e 3): temperatura no ponto central da papilar derme



Fonte: Autor, 2023.

Na etapa de aquecimento do tecido, retirou-se a condição de contorno de Dirichlet, deixando ocorrer a troca térmica da pele com meio por convecção (condição de contorno de Robin) durante 600 s. O comportamento do tecido saudável e tumoral durante o período de aquecimento pode ser observado na Figura 15:

Figura 15 - Reaquecimento (casos 2 e 3): temperatura no ponto central da superfície da pele



Fonte: Autor, 2023.

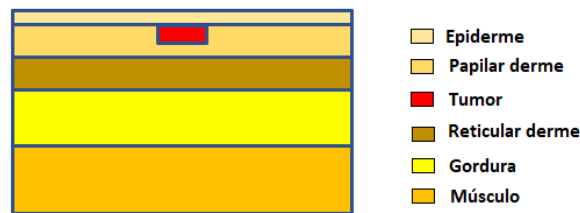
O fato da região tumoral ser consideravelmente menor, resulta em variações de temperatura bem menores, de forma que a curva de reaquecimento do tecido tumoral está relativamente próxima à curva de reaquecimento do tecido saudável. No entanto, a diferença observada em regime transiente é consideravelmente maior do que a observada em regime permanente, o que corrobora com o uso da abordagem transiente para a resolução dos problemas inversos.

A metodologia empregada para obter a solução do problema direto nos casos 2 e 3 é idêntica. No entanto, esses se distinguem na abordagem adotada para resolução do problema inverso.

4.3.5 Cenário 4: tumor em parte da papilar derme - $\omega(x, y)$

No cenário em análise (Figura 16), o tumor está localizado em parte da papilar derme, tanto em relação à direção horizontal (x) quanto à direção vertical (y), consequentemente a perfusão é função das variáveis espaciais - $\omega(x, y)$.

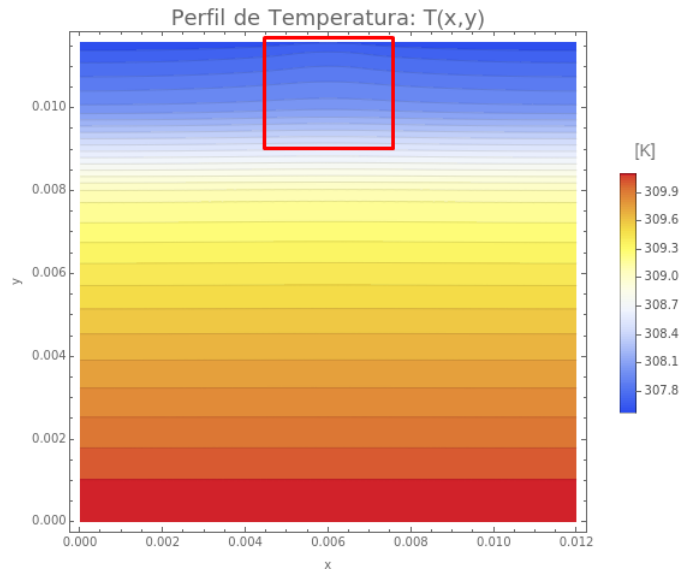
Figura 16 - Caso 4: Tumor em parte da papilar derme - $\omega(x, y)$



Fonte: Autor, 2023.

Assim como no caso anterior, constata-se a presença de oscilações de temperatura mais acentuadas na área ocupada pelo tumor, como pode ser observado na Figura 17.

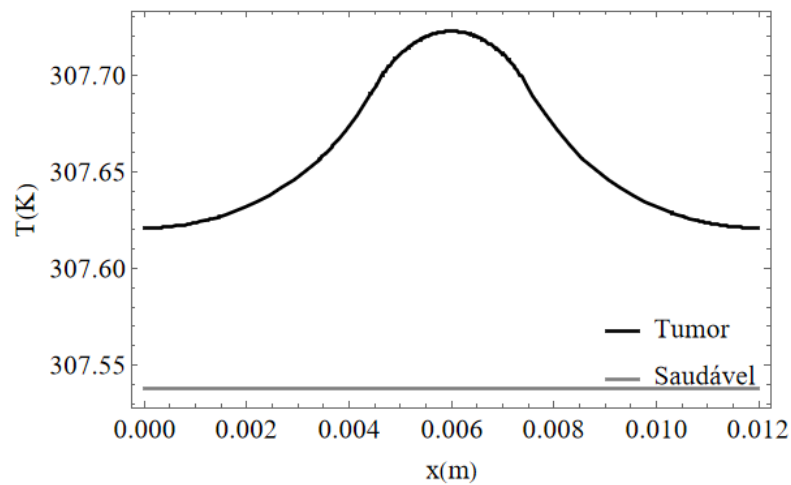
Figura 17 - Perfil de temperatura bidimensional - caso 4



Fonte: Autor, 2023.

A Figura 18 evidencia oscilação de temperatura na superfície da pele, gerando um aumento no entorno de todo o espaço em análise, principalmente na região em que o tecido tumoral se localiza.

Figura 18 - Estacionário (caso 4) - Variação de temperatura da superfície

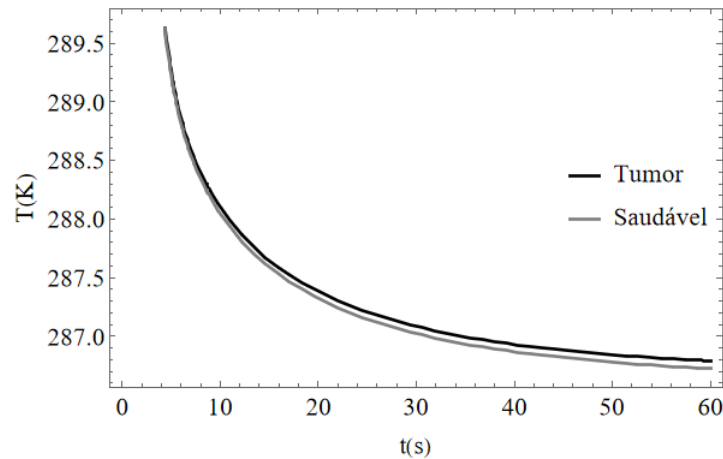


Fonte: Autor, 2023.

Para a situação em que o tumor ocupa parte da papilar derme, nota-se que a variação de temperatura possui magnitude centesimal, com variação mais ajustada que o caso 1, dificultando a identificação do tecido tumoral nessas condições.

A Figura 19 ilustra o caso em que o tecido é submetido ao resfriamento, por meio da condição de contorno de Dirichlet (temperatura prescrita).

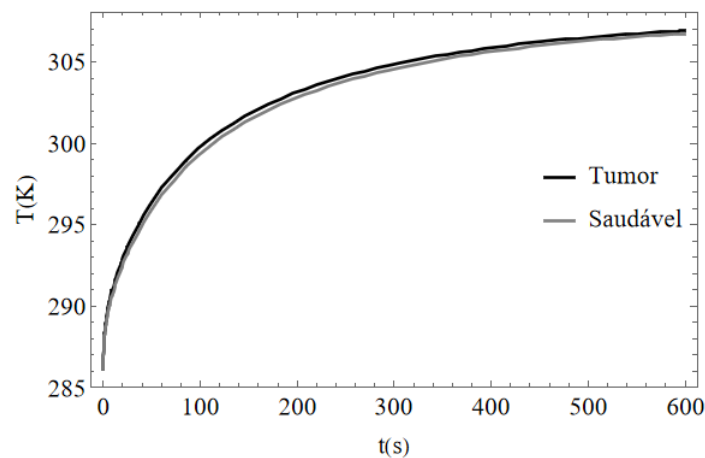
Figura 19 - Resfriamento (caso 4): Temperatura no ponto central da papilar derme



Fonte: Autor, 2023.

Na etapa de reaquecimento do tecido, retirou-se a condição de contorno de Dirichlet, deixando ocorrer a troca térmica da pele com meio por convecção (condição de contorno de Robin) durante 600 s. O comportamento do tecido saudável e tumoral durante o período de reaquecimento pode ser observado na Figura 20:

Figura 20 - Reaquecimento (caso 4): Temperatura no ponto central da superfície da pele



Fonte: Autor, 2023.

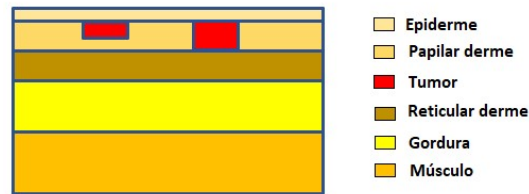
Assim como no casos 2 e 3, o fato do tecido tumoral ser consideravelmente menor resulta em variações de temperatura menores, tal que a curva de reaquecimento tumoral e saudável estão relativamente ajustadas. A proximidade observada já indica a potencial dificuldade que pode surgir para a estimativa de melanomas em estágios iniciais.

4.3.6 Cenário 5: dois tumores na papilar derme - $\omega(x, y)$

No cenário em análise (Figura 21), há dois tumores localizados na papilar derme, em que cada tumor possui sua própria dimensão e profundidade, tanto em relação à direção

horizontal (x) quanto à direção vertical (y), consequentemente a perfusão é função das variáveis espaciais x e y - $\omega(x, y)$.

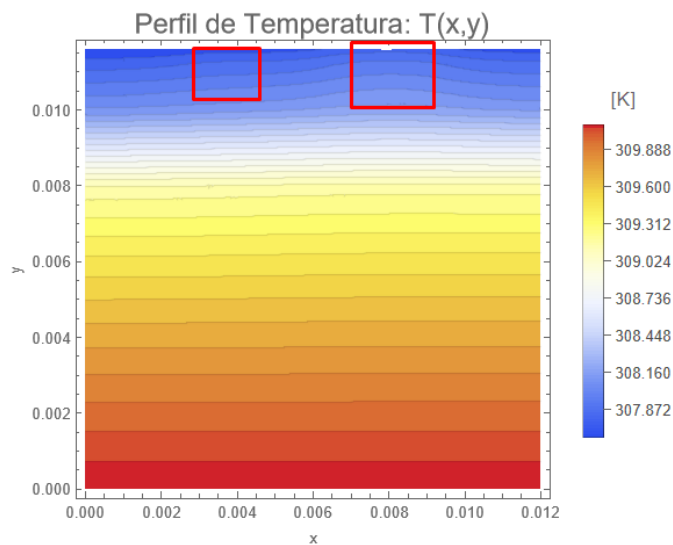
Figura 21 - Dois tumores na papilar derme - $\omega(x, y)$



Fonte: Autor, 2023.

Assim como nos casos anteriores em que o tecido tumoral ocupava apenas uma parcela da papilar derme, constata-se a presença de oscilações mais acentuadas de temperatura exatamente nas áreas ocupadas pelos tumores, como pode ser visto na Figura 22.

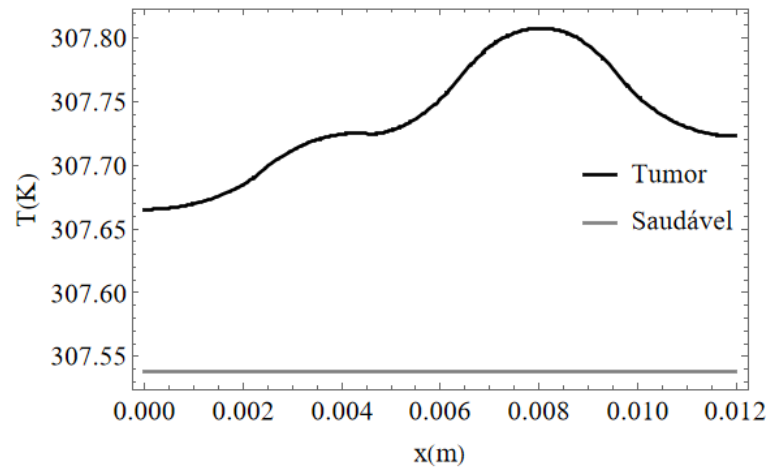
Figura 22 - Perfil de temperatura bidimensional - caso 5



Fonte: Autor, 2023.

Na Figura 23 verifica-se que esta oscilação no espaço bidimensional pode ser observada na superfície da pele, gerando um aumento global da temperatura, principalmente nas regiões em que os tumores estão localizados.

Figura 23 - Variação de temperatura da superfície

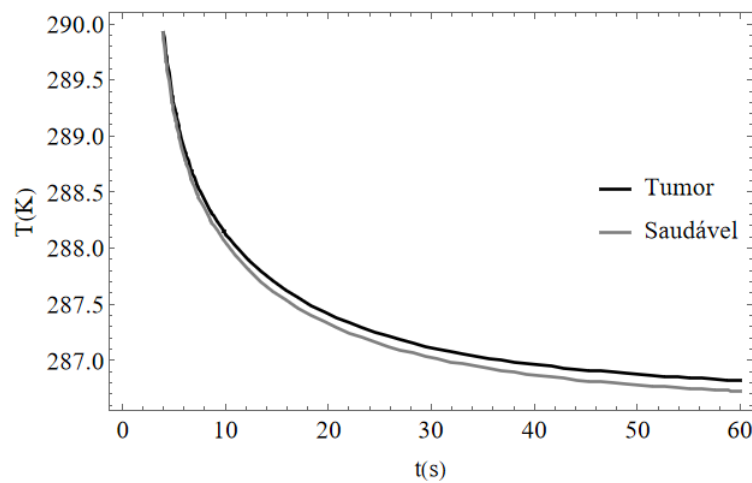


Fonte: Autor, 2023.

Na Figura 23, é evidente a presença de duas oscilações de temperatura na superfície da pele, em que a magnitude da oscilação está intimamente ligada às dimensões do tecido tumoral. De maneira geral, observa-se uma variação de temperatura de ordem centesimal.

A Figura 24 ilustra o caso em que o tecido é submetido ao resfriamento, por meio da condição de contorno de Dirichlet (temperatura prescrita).

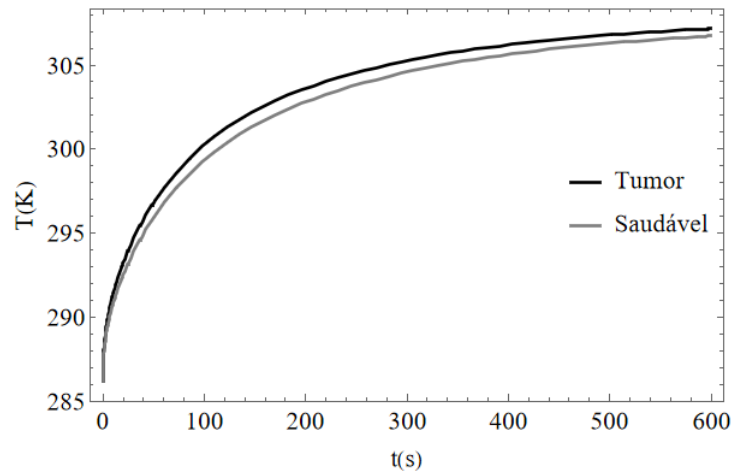
Figura 24 - Resfriamento (caso 5): temperatura no ponto central da papilar derme



Fonte: Autor, 2023.

Na etapa de aquecimento do tecido, retirou-se a condição de contorno de Dirichlet, deixando ocorrer a troca térmica da pele com meio por convecção (condição de contorno de Robin) durante 600 s. O comportamento do tecido saudável e tumoral durante o período de aquecimento pode ser observado na Figura 25:

Figura 25 - Reaquecimento (caso 5): temperatura no ponto central da superfície da pele



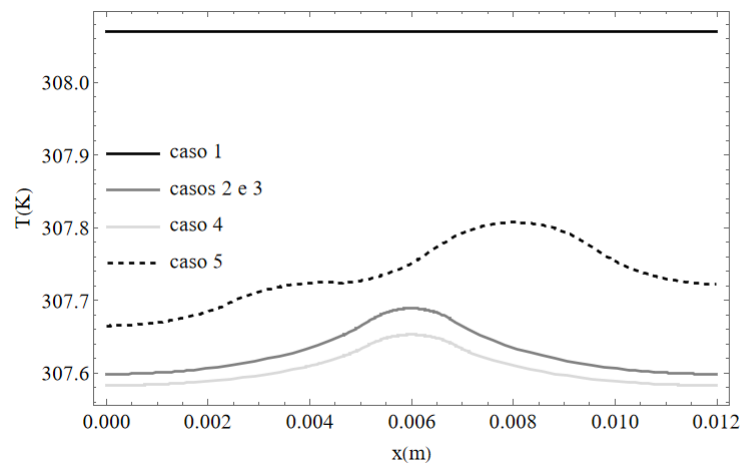
Fonte: Autor, 2023.

O fato do cenário em análise possuir duas regiões tumorais resulta em variações de temperatura maiores, de forma a possibilitar uma maior distinção entre as curvas de reaquecimento tumoral e saudável.

4.4 Comparação entre os padrões de crescimento de tumores

Nas subseções anteriores, pode-se inferir que diferentes padrões de crescimento de melanomas podem ter um impacto significativo na temperatura corporal. Cada tipo de câncer de pele, com sua própria taxa de crescimento e profundidade, influencia o organismo de maneira única. Consequentemente, a resposta da temperatura corporal pode variar consideravelmente entre os indivíduos afetados. A compreensão dessas variações é essencial para o diagnóstico e o tratamento eficaz dessas condições de saúde.

Figura 26 - Temperatura superficial para diferentes melanomas (estacionário)

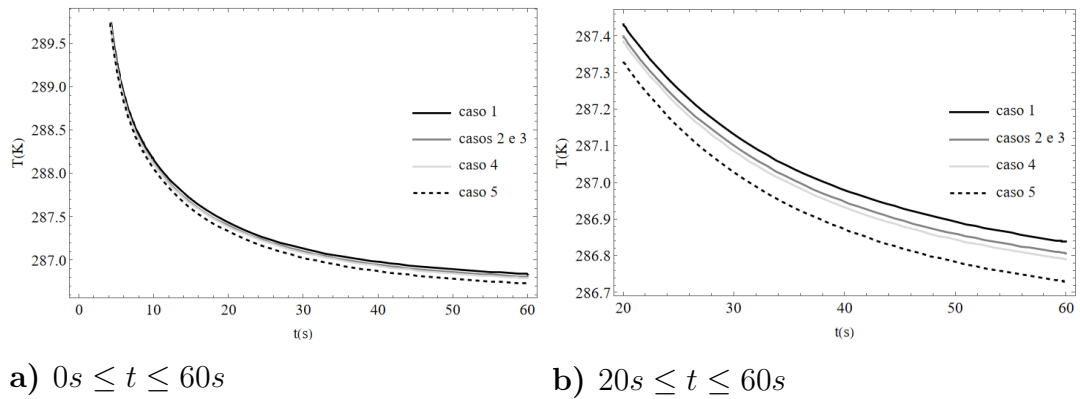


Fonte: Autor, 2023.

Pela Figura 26, que descreve o comportamento superficial da pele em regime estacionário, nota-se que quando a papilar derme está completamente tomada pelo tumor (caso 1), a temperatura superficial da pele é consideravelmente maior quando comparada com as situações em que o tumor está parcialmente instalado (casos 2, 3, 4 e 5). Observa-se também que para o caso em que há mais de uma região tumoral (caso 5), o entorno do espaço analisado é significativamente afetado. Sendo assim, infere-se que quanto maior for a região afetada pelos tecidos tumorais, maior é o aumento na temperatura superficial da pele. Ademais, os efeitos do tamanho do tumor não só incidem em situações de regime estacionário, influenciando também no regime transiente do problema.

Na Figura 27a, nota-se que para efeitos de resfriamento, a dimensão do tumor não resulta em valores discrepantes de temperatura, no entanto, as diferenças podem ser vistas com maiores detalhes quando a curva começa a encontrar seu ponto de equilíbrio, isto é, a partir de 20 s (Figura 27b). Ainda assim, as diferenças de temperatura possuem magnitude decimal.

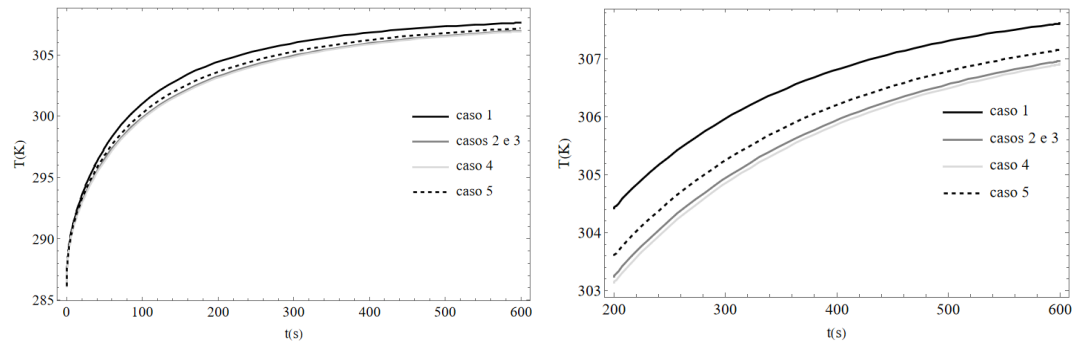
Figura 27 - Variação da temperatura corporal para diferentes melanomas (resfriamento)



Fonte: Autor, 2023.

Diferentemente do caso de resfriamento, na situação de aquecimento do tecido, nota-se, pela Figura 28, maiores discrepâncias dos valores de temperatura, principalmente para os casos em que o tumor encontra-se totalmente na papilar derme e o caso em que há duas regiões tumorais, resultando em um aumento significativo durante o processo aquecimento.

Figura 28 - Variação da temperatura corporal para diferentes melanomas (reaquecimento)



a) $0s \leq t \leq 600s$

b) $200s \leq t \leq 600s$

Fonte: Autor, 2023.

A partir das respostas obtidas, pode-se inferir que o tamanho da área tumoral é diretamente proporcional com o aumento da temperatura superficial da pele.

5 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA INVERSO

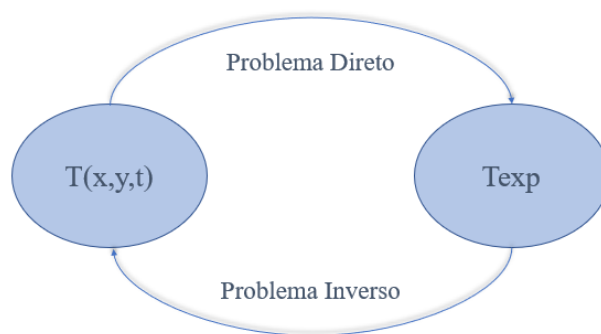
5.1 Definição de problemas inversos

O livro escrito por Engl, Hanke e Neubauer (1996) afirma que "resolver um problema inverso é determinar causas desconhecidas a partir de efeitos desejados ou observados". A caracterização de sistemas ou fenômenos é essencial, mas nem sempre as características desejadas podem ser medidas diretamente. Para contornar essa situação, os problemas inversos surgem para determinar parâmetros desconhecidos por meio das medições disponíveis no problema físico, envolvendo a estimativa indireta de parâmetros ou funções nas equações que descrevem os sistemas. No entanto, em geral, as observações são imprecisas, com dados contaminados por ruídos ou erros experimentais, e muitas vezes incompletas. Por outro lado, problemas diretos exigem um conhecimento completo e detalhado das causas para determinar os efeitos. (Watanabe et al 2022; Velho, 2001).

De uma forma abrangente e simplificada, pode-se dizer que a resolução de problemas inversos é baseada na determinação de causas desconhecidas (parâmetros do problema direto) a partir de efeitos observados (medidas experimentais), conforme ilustrado na Figura 29.

É importante destacar que o tipo de “causa” a ser determinada possui diversas classificações, por exemplo: quanto à natureza matemática do método; quanto à natureza estatística do método; quanto à natureza da propriedade estimada; quanto à natureza da solução; entre outras (Velho, 2001).

Figura 29 - Representação do Problema Inverso



Fonte: Autor, 2023.

Matematicamente, os problemas inversos (PI) são classificados como sendo problemas mal-postos, pois não satisfazem simultaneamente as condições de existência, unicidade e dependência suave em relação aos dados de entrada (Sanches et al. 2019).

Neste estudo, a abordagem de problemas inversos está relacionada à estimativa

indireta de parâmetros ou funções que estão presentes na equação diferencial de biotransferência de calor. Esse processo é realizado por meio de medições de temperatura em regiões superficiais obtidas a partir da termometria dinâmica, pois o caso transiente potencializa as diferenças entre tecidos saudáveis e tumorais. Especificamente, no contexto da detecção de tumores de pele, o parâmetro que se busca estimar é a taxa de perfusão sanguínea, uma vez que a perfusão sofre alterações significativas quando o tecido é afetado por um tumor maligno, como pôde ser observado na Tabela 3. O parâmetro associado a geração metabólica não é objeto de estimativa por conta da sua baixa sensibilidade, fenômeno constatado no trabalho de Rojczyk et al. (2017).

5.2 Inferência bayesiana, Monte Carlo e cadeias de Markov

Na abordagem estatística bayesiana, busca-se incorporar todas as informações disponíveis para reduzir a incerteza em problemas inferenciais ou de tomada de decisão. À medida que novas informações são adquiridas, elas são combinadas com dados anteriores, formando a base para os procedimentos estatísticos. Diferentemente das abordagens tradicionais de problemas inversos, a solução da inversão estatística é representada pela distribuição de probabilidade a posteriori do parâmetro desejado condicionado às medições. Esta abordagem trata as variáveis do modelo como aleatórias, refletindo a incerteza em relação aos seus valores reais, o que é especialmente útil para lidar com problemas inversos complexos e incertezas associadas. Outrossim, quando as funções de verossimilhança não possuem soluções analíticas diretas, a inferência bayesiana se torna uma ferramenta poderosa, possibilitando a obtenção das distribuições preditivas e a posteriori, desempenhando um papel fundamental na inferência dos parâmetros de interesse (Kaipio et al., 2000; Orlande; Colaço; Dulikravich, 2008; Hinojosa; Milanés, 2011).

A pesquisa atual envolve a análise de um processo estocástico conhecido como cadeia de Markov em tempo discreto. Uma cadeia de Markov é um tipo de processo estocástico que é amplamente utilizado na modelagem de sistemas nos quais o estado evolui ao longo do tempo em etapas discretas. O sistema pode existir em diferentes estados, representando configurações ou situações específicas, e as transições entre esses estados ocorrem de acordo com probabilidades bem definidas. Essas transições são governadas pela propriedade de Markov, o que significa que a probabilidade de transição depende apenas do estado atual e não é influenciada pela sequência completa de estados anteriores. Esta abordagem é amplamente usada quando se assume diferentes densidades de probabilidade a priori para os parâmetros, a distribuição de probabilidade posterior não viabiliza um tratamento analítico. Nessa situação, recorre-se aos métodos de Monte Carlo via Cadeia de Markov para gerar amostras, abrangendo todos os possíveis parâmetros, possibilitando, assim, a inferência a partir dessas amostras (Hinojosa; Milanés, 2011;

Orlande; Colaço; Dulikravich, 2008).

O método utilizado para resolver o problema inverso é o algoritmo de Metropolis-Hastings², aplicado mediante o método MCMC. A partir das medidas disponíveis, a solução do problema inverso é obtida por meio da densidade de probabilidade a posteriori, que representa a distribuição de probabilidade condicional dos parâmetros desconhecidos. Essa abordagem bayesiana permite considerar de forma natural as incertezas presentes nos parâmetros e funções (Hinojosa; Milanés, 2011).

Em termos gerais, os parâmetros a serem estimados são representados pelo vetor $\mathbf{P}$, em que N indica o número total de parâmetros (Equação 9). Vale ressaltar que a quantidade específica de parâmetros a ser considerada não é abordada neste trabalho, pois isso é feito com o intuito de manter a generalização do problema (Orlande; Colaço; Dulikravich, 2008).

$$\mathbf{P}^T = [P_1, P_2, P_3, \dots, P_N]. \quad (9)$$

Para obter os parâmetros desejados, é fundamental contar com um conjunto de medições de temperatura realizadas na superfície da pele, conforme expresso pelo vetor $\mathbf{Y}$ na Equação 10.

$$\mathbf{Y}^T = [Y_1, Y_2, Y_3, \dots, Y_i]. \quad (10)$$

O valor de i é determinado pelo total de medições efetuadas. Dessa forma, o campo de temperaturas resultante da resolução do problema direto, somado ao erro, que é adicionado à solução, coincide com as temperaturas medidas, logo:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{T}(\mathbf{P}) + \epsilon. \quad (11)$$

A diferença entre a solução e o valor medido é identificada como o erro ϵ . A expressão que descreve o valor da solução para a equação diferencial do problema pode ser formulada da seguinte maneira.

$$\mathbf{T}(\mathbf{P})^T = [T_1(P), T_2(P), T_3(P), \dots, T_i(P)]. \quad (12)$$

² Mais informações sobre o Metropolis-Hastings podem ser encontradas no livro de Kaipio e Somersalo (2006).

Na abordagem bayesiana adotada nesta dissertação, toda a informação prévia disponível sobre os parâmetros é incorporada através de uma densidade de probabilidade a priori, denotada por $\pi(\mathbf{P})$. Essa informação é combinada com os dados experimentais de temperatura, que são modelados por meio da função de verossimilhança, representada por $\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})$, a fim de obter a densidade de probabilidade a posteriori dos parâmetros, $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$. Esse processo é realizado utilizando o teorema de Bayes (Rojczyk et al, 2017):

$$\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) = \frac{\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})\pi(\mathbf{P})}{\pi(\mathbf{Y})}. \quad (13)$$

$$\pi(\mathbf{Y}) = \int \pi(\mathbf{P}, \mathbf{Y}) d\mathbf{P}. \quad (14)$$

No qual $\pi(\mathbf{Y})$ é a densidade de probabilidade marginal das medições (também conhecido como termo de normalização ou distribuição preditiva), dada pela integral da Equação 14. Uma vez que o cálculo de $\pi(\mathbf{Y})$ é geralmente complicado e não necessário para cálculos práticos, o teorema de Bayes é comumente expresso como (Rojczyk et al, 2017):

$$\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) \propto \pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})\pi(\mathbf{P}). \quad (15)$$

Assumindo erros de medição aditivos e independentes dos parâmetros, modelados como variáveis aleatórias gaussianas com média zero e matriz de covariância conhecida $\mathbf{W}$, a função de verossimilhança pode ser representada como (Watababe et al., 2022):

$$\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P}) = (2\pi)^{-\frac{i}{2}} |\mathbf{W}|^{\frac{1}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} (\mathbf{Y} - T(\mathbf{P}))^T \mathbf{W}^{-1} (\mathbf{Y} - T(\mathbf{P})) \right\} \quad (16)$$

Em que i representa o número total de medidas e $T(\mathbf{P})$ é a solução do problema direto dados os parâmetros relacionados ao modelo.

Um dos problemas recorrentes do método MCMC é seu alto custo computacional, que requer grande volume de iterações para a convergência da solução, característica essa que é inerente a natureza estocástica de sua abordagem. A aplicação do algoritmo Metropolis-Hastings tem início com a escolha de uma distribuição de candidatos, também chamada de distribuição de proposta, $p(P^*, P_t)$, que é utilizada para gerar um novo estado candidato, representado por P^* , com base no estado atual da cadeia de Markov, P_t . A condição de equilíbrio, conhecida como reversibilidade, da cadeia de Markov de interesse é expressa por (Rojczyk et al, 2017):

$$\pi(P^t)p(P^*|P^t) = \pi(P^*)p(P^t|P^*). \quad (17)$$

Com o objetivo de evitar cenários nos quais $\pi(P^t)p(P^*|P^t) > \pi(P^*)p(P^t|P^*)$, ou seja, a transição de $P(t)$ para P^* ocorre com mais frequência do que o oposto, uma probabilidade $\alpha(P^*|P^t)$ é introduzida na Equação 17, conforme descrito em:

$$\alpha(P^*|P^t)\pi(P^t)p(P^*|P^t) = \pi(P^*)p(P^t|P^*). \quad (18)$$

Portanto,

$$\alpha(P^*|P^t) = \min \left[1, \frac{\pi(P^*)p(P^t|P^*)}{\pi(P^t)p(P^*|P^t)} \right]. \quad (19)$$

Nesse contexto, podemos notar que o cálculo da Equação 19, também conhecida como a razão de Metropolis-Hastings, não requer o conhecimento da constante de normalização a presente na definição da distribuição posteriori (veja Equação 13). A condição de equilíbrio (reversibilidade) é satisfeita quando $\alpha(P^*|P^t) = 1$, garantindo que o processo não se mova de $P(t)$ para P^* com maior frequência do que o contrário (Rojczyk et al, 2017).

Pode-se resumir o algoritmo de Metropolis-Hastings nos seguintes passos (Abreu et al., 2014):

1. Amostrar um ponto candidato P^* a partir da distribuição de proposta $p(P^*, P^t)$
2. Calcular o fator de aceitação (α).

$$\alpha = \min \left[1, \frac{\pi(P^*)p(P^t|P^*)}{\pi(P^t)p(P^*|P^t)} \right]$$

3. Gerar um valor aleatório U que segue uma distribuição uniforme no intervalo $(0, 1)$.
4. Se $U \leq \alpha$, faça $P^t = P^*$. Caso contrário, faça $P^t = P^{t-1}$
5. Retorne ao passo 1

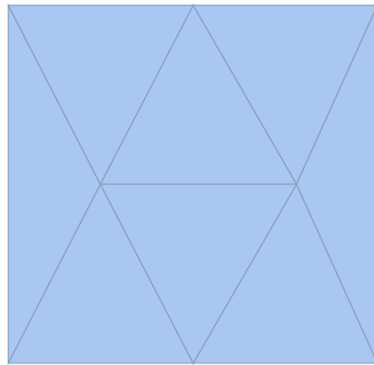
Dessa forma, uma sequência de amostras aleatórias é gerada para representar a distribuição a posteriori, e a inferência sobre essa distribuição é obtida a partir da inferência nas amostras $[P^1, P^2, \dots, P^N]$. Ressalta-se que os valores de P^i devem ser ignorados enquanto a cadeia não convergir ao equilíbrio (período de "burn-in")

6 RESULTADOS

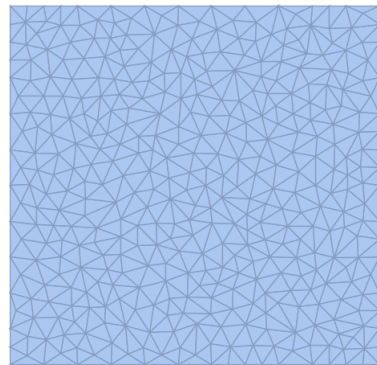
6.1 Análise de convergência de malha

A análise de convergência de malha desempenha um papel fundamental na modelagem numérica, especialmente em problemas governados por equações diferenciais. A qualidade da malha utilizada em uma simulação numérica pode ter um impacto significativo na acurácia dos resultados obtidos. Esta seção explorará a importância da seleção apropriada da malha ao investigar fenômenos físicos e sua influência na resolução de equações diferenciais. A convergência, que se refere à capacidade de a solução numérica se aproximar da solução exata à medida que a densidade da malha aumenta, é essencial para garantir resultados confiáveis. Ao longo desta seção, examinou-se estratégias para avaliar o refinamento da malha, destacando as considerações práticas na escolha e ajuste de malhas para garantir resultados robustos e eficazes em simulações numéricas.

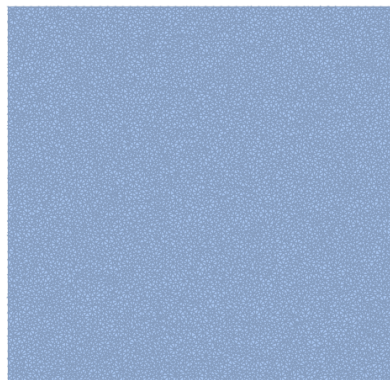
Figura 30 - Malhas



a) Malha 1 ($L = 12$ mm)



b) Malha 2 ($L = 1,2$ mm)



c) Malha 3 ($L = 0,24$ mm)

Fonte: Autor, 2023

Com o objetivo de avaliar o impacto do refinamento da malha na solução, foram criadas três malhas distintas (Figura 30), cujo o elemento possui formato triangular. Nesse

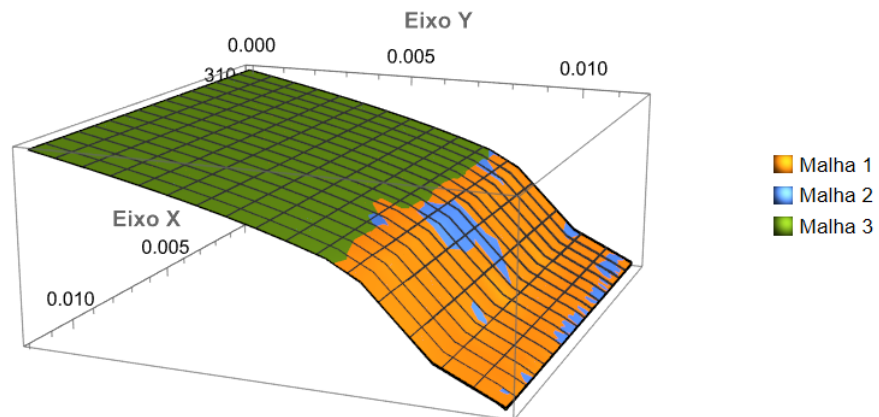
processo, variou-se o valor máximo do segmento de linha de cada elemento que compõe a região analisada. As soluções obtidas com cada malha será comparada com a solução gerada com a malha *default* do *NDSolveValue*.

Uma vez determinado o refinamento do elemento em cada malha, torna-se crucial resolver o problema direto para as três condições específicas (estacionário, resfriamento e reaquecimento). Essas soluções estabelecerão o fundamento necessário para a abordagem subsequente do problema inverso. Pois quanto melhor for a acurácia da solução, melhor será a estimativa do problema inverso.

6.1.1 Análise de malha - estacionário

Por meio do *Wolfram Mathematica* resolveu-se o problema estacionário para cada uma das malhas, construindo os gráficos para as soluções conjuntamente, como pode ser observado na Figura 31

Figura 31 - Solução do caso estacionário para diferentes malhas



Fonte: Autor, 2023

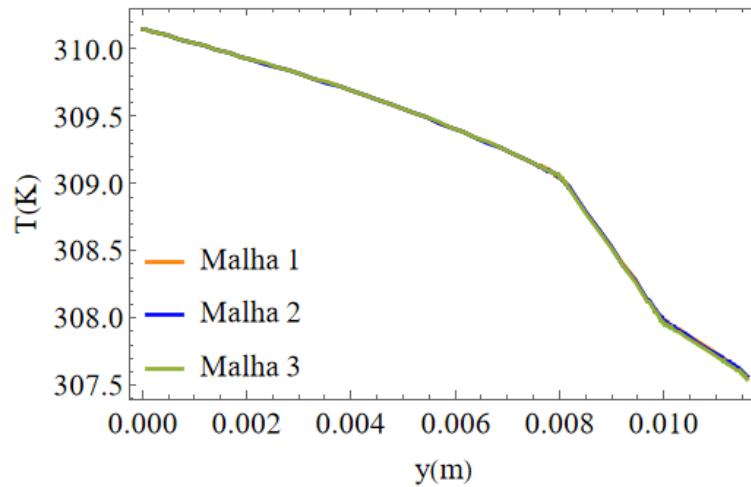
Em uma análise visual da Figura 31, nota-se que a malha 3 está sujeita a maior influência das condições de contorno devido a existirem pontos de cálculo mais próximos da fronteira, pelo menor tamanho dos volumes da malha. Na região onde há temperatura prescrita, a malha 3 preserva a influência dessa temperatura em quase todo domínio, no entanto, à medida que se aproxima da superfície da pele, o termo convectivo começa a prevalecer (diminuindo a temperatura na outra extremidade), fazendo com que os valores de temperatura fiquem abaixo dos resultados obtidos na malhas 1 e 2.

Para analisar com mais clareza os resultados obtidos por cada malha, realizou-se um corte central na superfície, variando a coordenada do eixo y, analisando dessa forma o gradiente de temperatura ao longo da profundidade do tecido biológico.

Com base na Figura 32, é evidente que as soluções obtidas apresentam uma pro-

ximidade notável, chegando a uma sobreposição das curvas.

Figura 32 - Estacionário - gradiente de temperatura em $x = 6$ mm



Fonte: Autor, 2023

Tabela 4 - Erro entre as malhas - regime estacionário

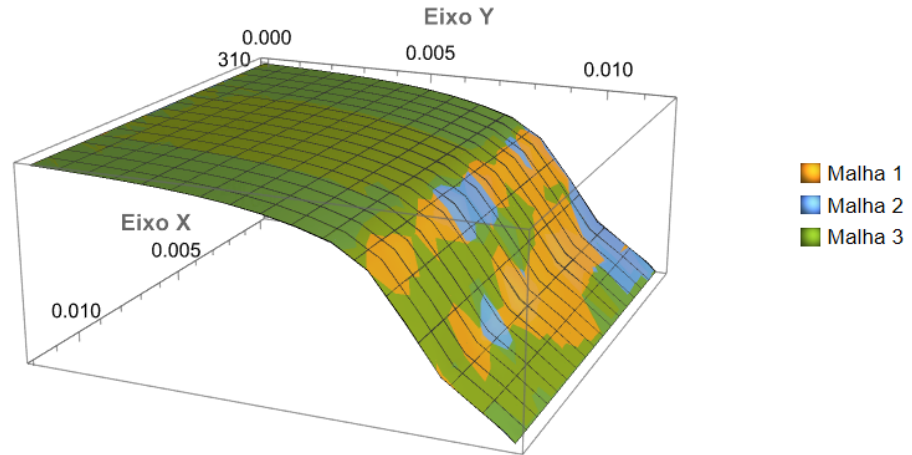
	Erro médio (K)	Erro máximo (K)
Malha 1	0,00499	0,03805
Malha 2	0,00337	0,02926
Malha 3	0,00195	0,01916

A Tabela 4 oferece uma visão clara do erro associado a cada malha em comparação com a malha padrão do *NDSolveValue*. É notável que, conforme as dimensões dos elementos diminuem, o erro tende a reduzir-se. Mesmo com a malha mais grossa, observa-se que o erro médio permanece na ordem da terceira casa decimal.

6.1.2 Análise de malha - resfriamento

Por meio do *Wolfram Mathematica* resolveu-se o problema de resfriamento para cada malha, construindo os gráficos para as soluções conjuntamente, como pode ser observado na Figura 33.

Figura 33 - Solução para resfriamento para diferentes malhas

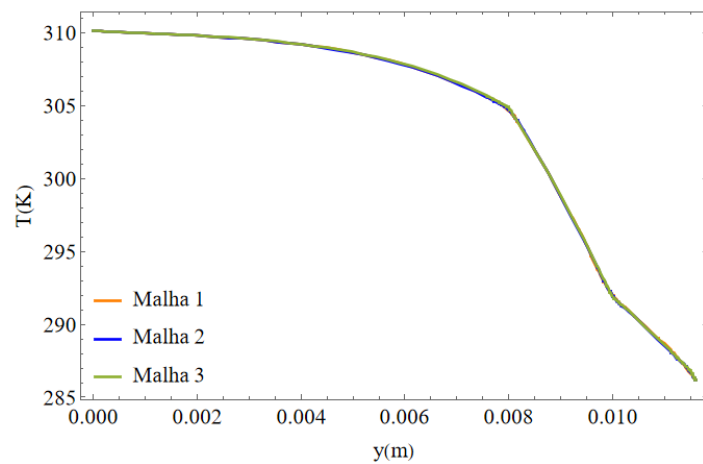


Fonte: Autor, 2023

A Figura 33 apresenta a solução do problema de resfriamento de forma tridimensional, em que há uma sobreposição das superfícies devido à proximidade dos resultados.

Realizando um corte central no domínio e variando a coordenada do eixo y, obtém-se a Figura 34, que é o gradiente de temperatura ao longo da profundidade do tecido biológico.

Figura 34 - Resfriamento - gradiente de temperatura em $x = 6$ mm



Fonte: Autor, 2023

Assim como no regime estacionário, é evidente pela Figura 34 que há uma convergência entre as curvas, em que as diferenças entre as soluções são mínimas, quase não perceptíveis.

Tabela 5 - Erro entre as malhas - regime transiente/resfriamento

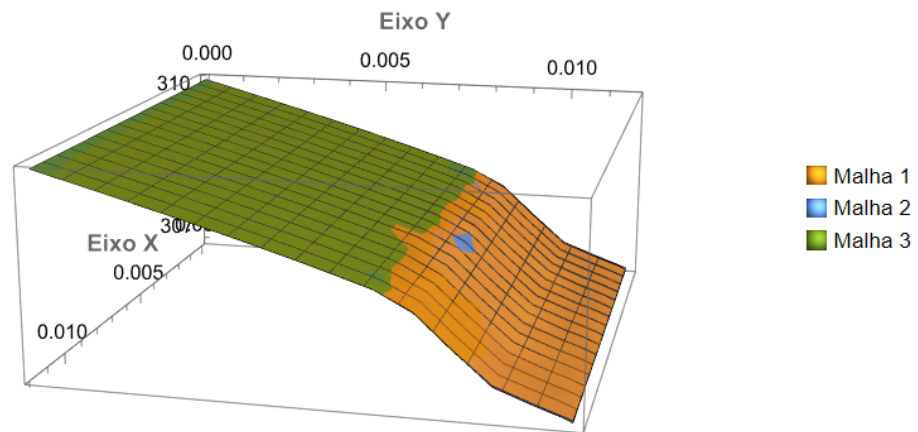
	Erro médio K	Erro máximo K
Malha 1	0,05495	0,46251
Malha 2	0,06345	0,44667
Malha 3	0,03118	0,29645

A tabela 5 oferece uma visão clara do erro associado a cada malha em comparação com a malha padrão do *NDSolveValue*. Para o caso de resfriamento, ocorreu algo incomum, a malha 2 obteve o pior desempenho quando comparada com as demais. No entanto, ainda assim, as soluções possuem proximidades pertinentes, o que reforça a estabilidade da solução.

6.1.3 Análise de malha - reaquecimento

Por meio do *Wolfram Mathematica* resolveu-se o problema de reaquecimento para cada malha, construindo os gráficos para as soluções conjuntamente, como pode ser observado na Figura 35:

Figura 35 - Solução para reaquecimento para diferentes malhas

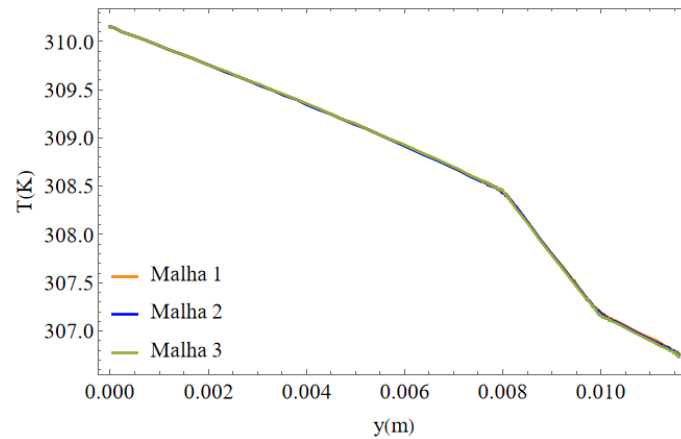


Fonte: Autor, 2023

A Figura 35 apresenta a solução do problema de reaquecimento de forma tridimensional. Para o caso em questão, nota-se que a malha 3 é a que sofre maior influência da temperatura corporal, entretanto, essa influência vai atenuando à medida que se aproxima da superfície da pele.

Realizando um corte central no domínio e variando a coordenada do eixo y, obtém-se a Figura 36, que é o gradiente de temperatura ao longo da profundidade do tecido biológico.

Figura 36 - Reaquecimento - gradiente de temperatura em $x = 6$ mm



Fonte: Autor, 2023

Novamente, percebe-se que todas as malhas geram resultados extremamente próximos, o que pode ser verificado pela Tabela 6, que expõe o erro associado a cada malha em comparação com a malha padrão do *NDSolveValue*.

Tabela 6 - Erro entre as malhas - regime transiente/reaquecimento

	Erro médio K	Erro máximo K
Malha 1	0,00603	0,46251
Malha 2	0,00442	0,44667
Malha 3	0,00267	0,02322

6.1.4 Conclusão do refinamento de malha

A análise de refinamento de malha para os três casos estudados (estacionário, transiente resfriamento e transiente reaquecimento) revelou resultados notavelmente próximos entre si. Embora tenha sido observada uma ligeira divergência nos resultados do caso de resfriamento, ainda assim, essas variações mantiveram-se dentro de padrões aceitáveis.

O refinamento de malha foi conduzido com o propósito de avaliar a confiabilidade da malha empregada nos estudos. A proximidade significativa entre os resultados obtidos reforça a consistência do método na resolução do problema direto. Essa uniformidade aumenta a confiabilidade da abordagem, proporcionando uma base sólida para futuras investigações relacionadas ao problema inverso.

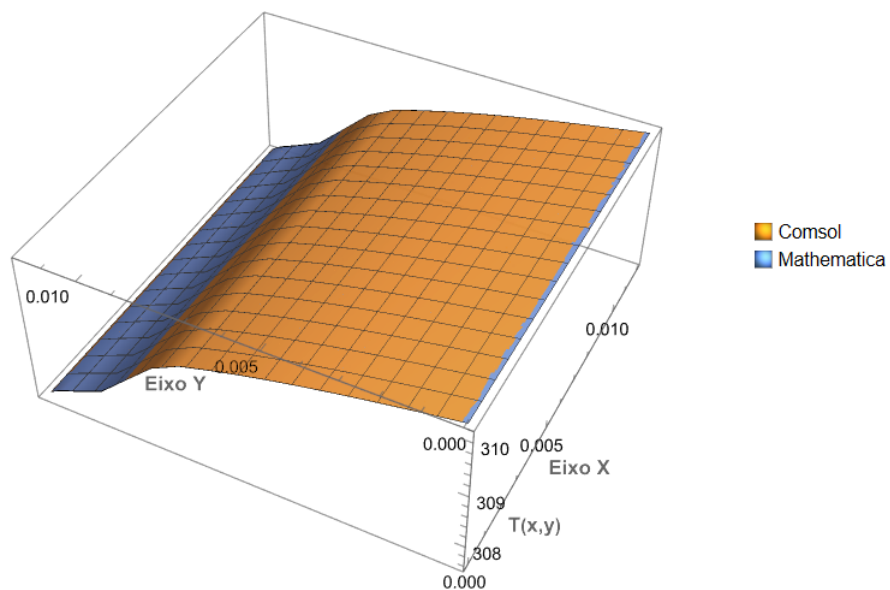
6.2 Verificação - COMSOL Multiphysics e Wolfram Mathematica

Uma etapa crucial na verificação das soluções obtidas para o problema de *bioheat* multicamadas é a comparação entre os resultados fornecidos por diferentes *softwares* de simulação. Nesse contexto, as soluções foram analisadas utilizando duas ferramentas amplamente reconhecidas: *COMSOL Multiphysics* e *Wolfram Mathematica*. Ambos os *softwares* foram empregados para calcular a distribuição de temperatura ao longo das camadas do tecido biológico, levando em consideração as condições específicas do problema em estudo. A utilização de diferentes abordagens computacionais permite uma avaliação abrangente da consistência das soluções obtidas. Ao comparar as saídas geradas pelos dois *softwares*, busca-se identificar concordâncias e divergências, fornecendo assim *insights* valiosos sobre a confiabilidade e precisão das simulações realizadas. Essa análise comparativa desempenha um papel fundamental na verificação do modelo proposto, assegurando a robustez dos resultados obtidos diante de diferentes plataformas de simulação.

6.2.1 Estacionário

Na primeira etapa de verificação, abordou-se a solução estacionária do problema direto para o tecido saudável, utilizando tanto o *Comsol Multiphysics* quanto o *Wolfram Mathematica*. Os resultados foram comparados e apresentados conjuntamente em um único gráfico, Figura 37. Essa abordagem visual permitiu uma busca de eventuais discrepâncias ou convergências entre as soluções obtidas pelos dois *softwares*.

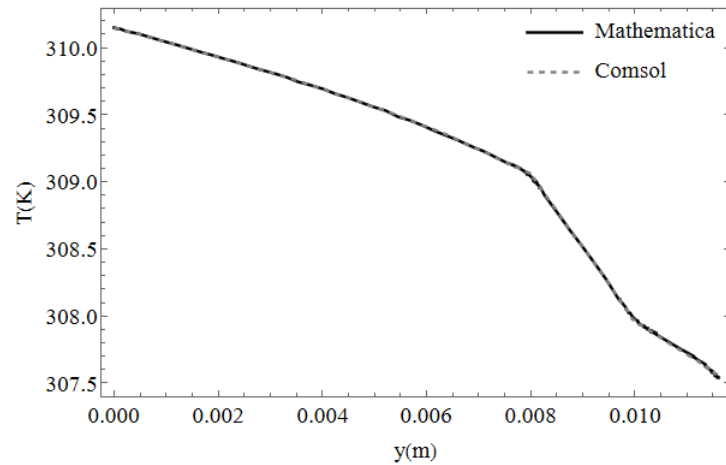
Figura 37 - Comparação Comsol e Mathematica - estacionário (3D)



Fonte: Autor, 2023

Com o intuito de observar com maior clareza a distinção entre as soluções, realizou-se um corte no domínio, analisando a evolução de temperatura numa linha central ao longo da variável y (Figura 38).

Figura 38 - Verificação (estacionário): gradiente de temperatura em $x = 6$ mm

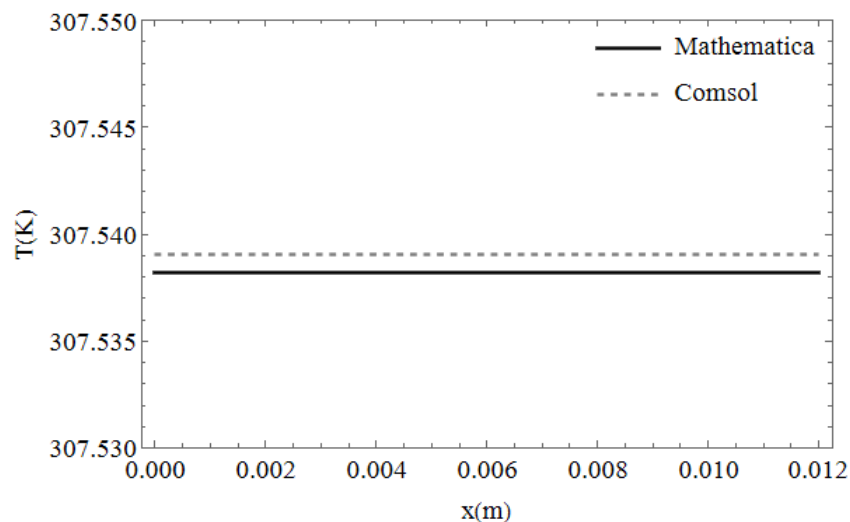


Fonte: Autor, 2023

Analisando a Figura 38, observa-se que, para o caso estacionário, ambos os métodos obtiveram comportamentos similares, em que os resultados possuem uma proximidade pertinente.

Além disso, a fim de proporcionar uma visão mais aprofundada, foi gerado o perfil de temperatura ao longo da superfície da pele, conforme ilustrado na Figura 39.

Figura 39 - Verificação (estacionário): gradiente de temperatura na superfície da pele



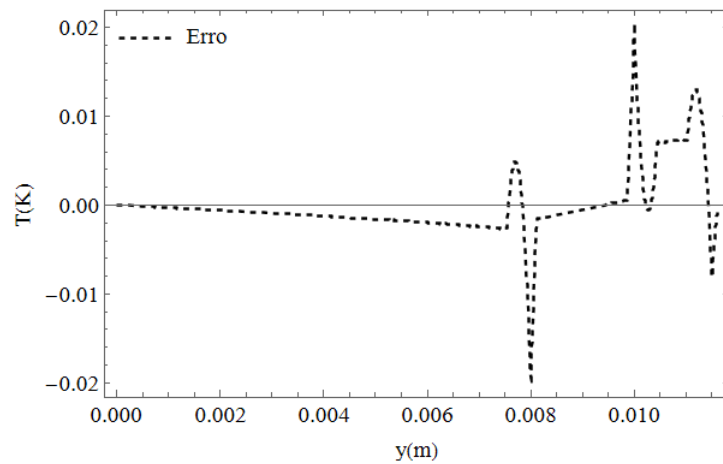
Fonte: Autor, 2023

Nota-se que a diferença entre ambos os métodos encontra-se na terceira casa decimal, basicamente desprezível. Como a simulação não contempla a presença de tecido tumoral, a superfície da pele apresenta um comportamento uniforme, sem variações sig-

nificativas na coordenada espacial x .

Com objetivo de verificar regiões que possuem maiores erros associados, construiu-se o gráfico da diferença das soluções, Figura 40. Analisando a superfície gerada, nota-se que a região onde há maiores oscilações encontra-se próxima da superfície da pele, em que há perda por convecção, entretanto, ainda assim o erro entre as soluções é baixo.

Figura 40 - Erro (estacionário) em $x = 6$ mm



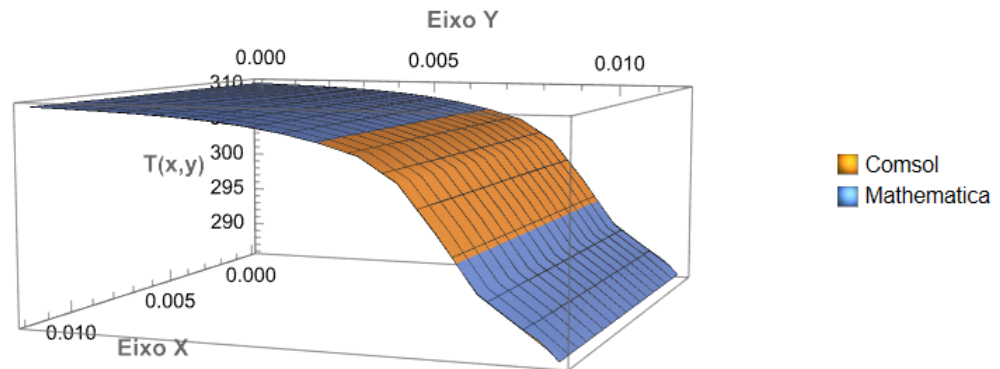
Fonte: Autor, 2023

A análise dos gráficos e curvas gerados nesta seção revela uma notável coexistência e similaridade nos resultados obtidos pelos *softwares Comsol Multiphysics* e *Wolfram Mathematica*. A sobreposição entre as soluções destaca uma consistência marcante nas abordagens adotadas por ambos os programas.

6.2.2 Resfriamento

Na segunda etapa de verificação, abordou-se a solução do caso de resfriamento do problema direto para o tecido saudável, utilizando tanto o *Comsol Multiphysics* quanto o *Wolfram Mathematica*. Os resultados foram comparados e apresentados conjuntamente em um único gráfico, como apresentado na Figura 41

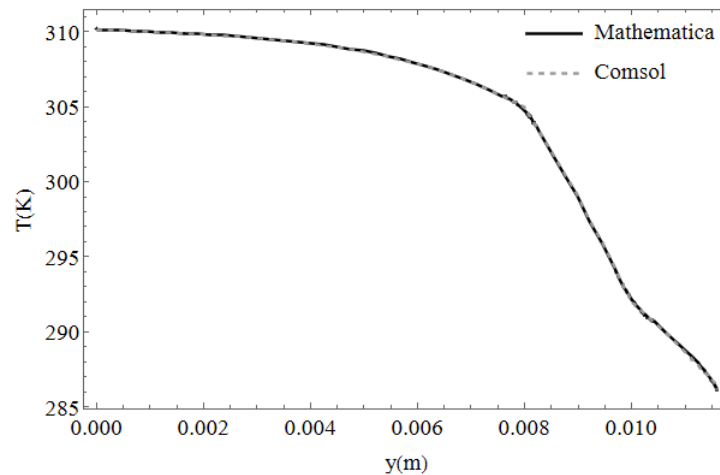
Figura 41 - Comparação Comsol e Mathematica - resfriamento 3D



Fonte: Autor, 2023

Com o intuito de observar com maior clareza a distinção entre as soluções, realizou-se um corte no domínio, analisando a evolução de temperatura numa linha central ao longo da variável y (Figura 42).

Figura 42 - Verificação (resfriamento): gradiente de temperatura em $x = 6$ mm

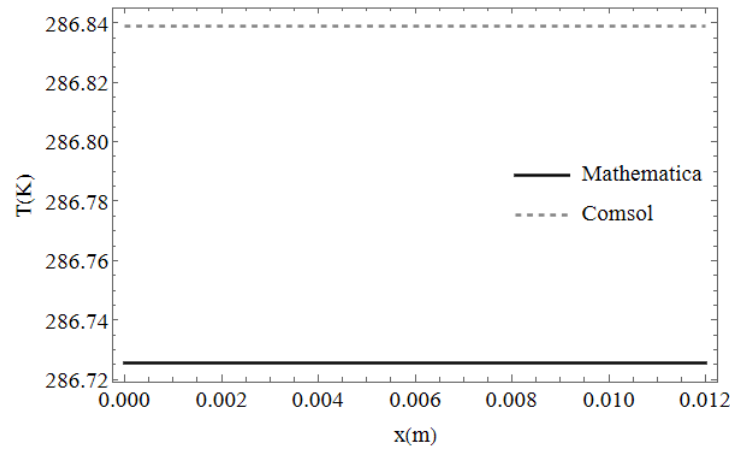


Fonte: Autor, 2023

Novamente, assim como no caso estacionário, há uma semelhança significativa no comportamento de temperatura ao longo da profundidade do tecido, como pode ser visto na Figura 42. Tal observação confere uma segurança nas soluções e métodos trabalhados no decorrer desta dissertação.

Buscando uma análise mais detalhada, traçou-se o perfil de temperatura ao longo da superfície da pele, conforme evidenciado na Figura 43. Observa-se que a discrepância entre as abordagens é verificada apenas na primeira casa decimal, uma diferença que, em termos práticos, é considerada negligenciável.

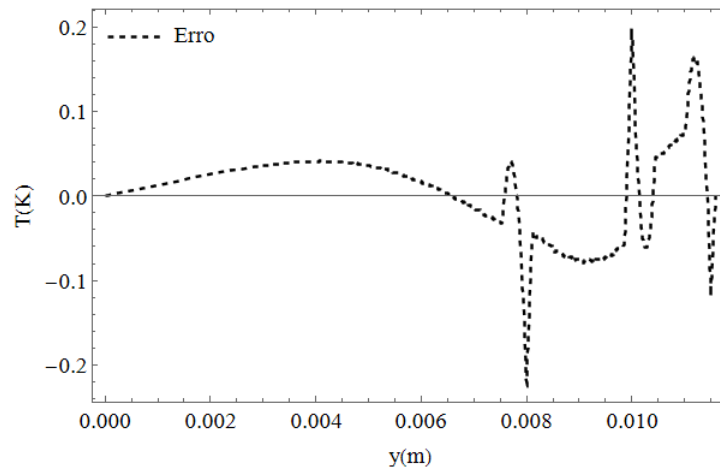
Figura 43 - Verificação (resfriamento): gradiente de temperatura na superfície da pele



Fonte: Autor, 2023

Com o objetivo de verificar regiões que possuem maiores erros associados, plotou-se a diferença das soluções numa figura tridimensional (Figura 44). Analisando a superfície gerada, nota-se que a região onde há maiores oscilações encontra-se próxima a superfície da pele, local onde se encontra o tecido tumoral.

Figura 44 - Erro (resfriamento) em $x = 6$ mm



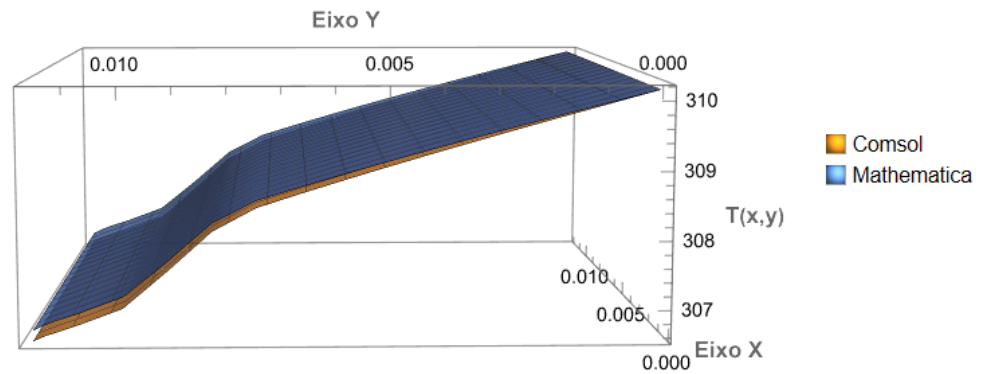
Fonte: Autor, 2023

É fundamental ressaltar que a harmonia entre os resultados não se restringe ao cenário estacionário; ela se reproduz de maneira notável durante o resfriamento transiente. Essa persistência nas semelhanças entre os casos, tanto no estado estacionário quanto no dinâmico, destaca a robustez das abordagens implementadas nos *softwares Comsol Multiphysics* e *Wolfram Mathematica*.

6.2.3 Reaquecimento

Na terceira etapa de verificação, abordou-se a solução do caso de reaquecimento do problema direto para o tecido saudável, utilizando tanto o *Comsol Multiphysics* quanto o *Wolfram Mathematica*. Os resultados foram comparados e apresentados conjuntamente em um único gráfico, Figura 45

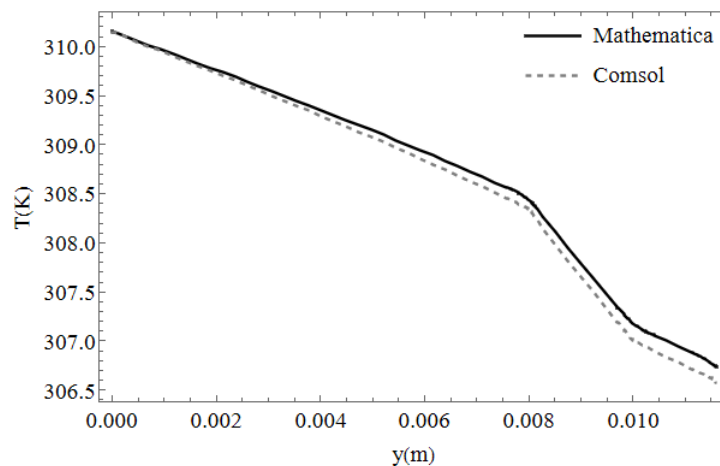
Figura 45 - Comparação Comsol e Mathematica - Reaquecimento 3D



Fonte: Autor, 2023

Com o intuito de observar com maior clareza a distinção entre as soluções, realizou-se um corte no domínio, analisando a evolução de temperatura numa linha central ao longo da variável y (Figura 46).

Figura 46 - Verificação (reaquecimento): gradiente de temperatura em $x = 6$ mm



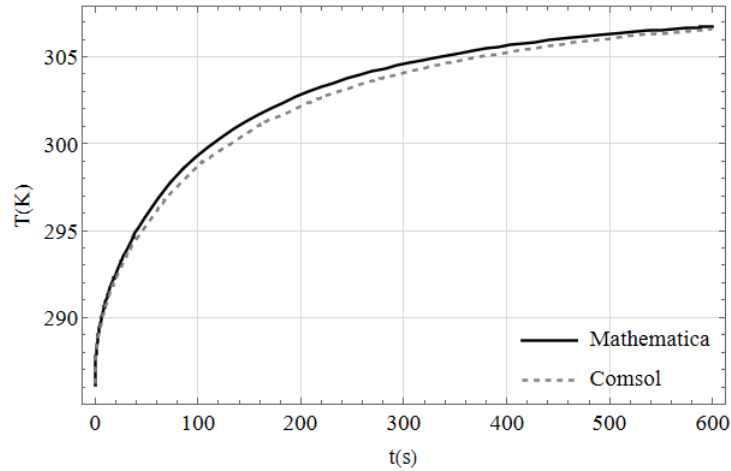
Fonte: Autor, 2023

Observa-se que, para este caso específico, há uma discrepância mais notável entre as soluções, especialmente na região superficial da pele, onde ocorre a perda por convecção. Dessa forma, torna-se imperativo uma análise mais aprofundada desse último caso, a fim de determinar se essa divergência é significativa para a resolução do problema inverso.

Com o intuito de oferecer uma perspectiva mais detalhada, foi elaborada a variação

da temperatura ao longo do tempo para o ponto central localizado na superfície da pele. O comportamento desta região pode ser observado por intermédio da Figura 47.

Figura 47 - Verificação, caso transiente ($x = 6mm$) - $0s \leq t \leq 600s$

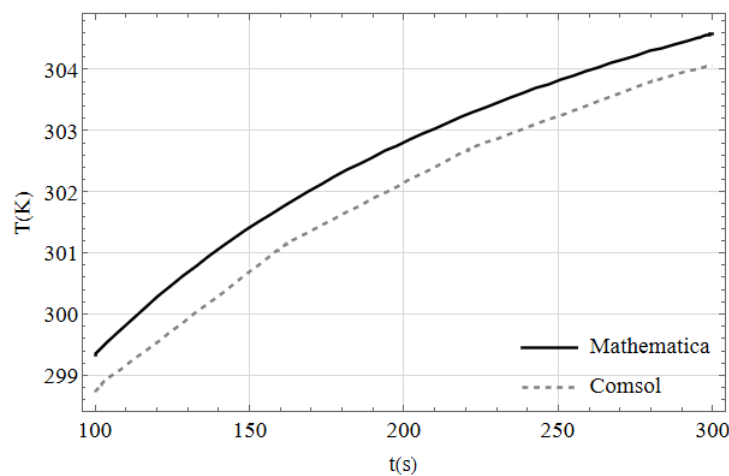


Fonte: Autor, 2023

A análise da Figura 47 revela que a maior discrepância entre os valores ocorre no intervalo de 100 s a 300 s. No entanto, ao longo do tempo, as curvas apresentam uma tendência de equilíbrio, convergindo para uma temperatura comum. Esse comportamento sugere que as divergências temporárias tendem a se dissipar à medida que a simulação progride.

A Figura 48 mostra a curva de reaquecimento no intervalo 100 a 300 segundos, região em que há a maior diferença de temperatura, mesmo assim, a diferença não ultrapassa 1 K

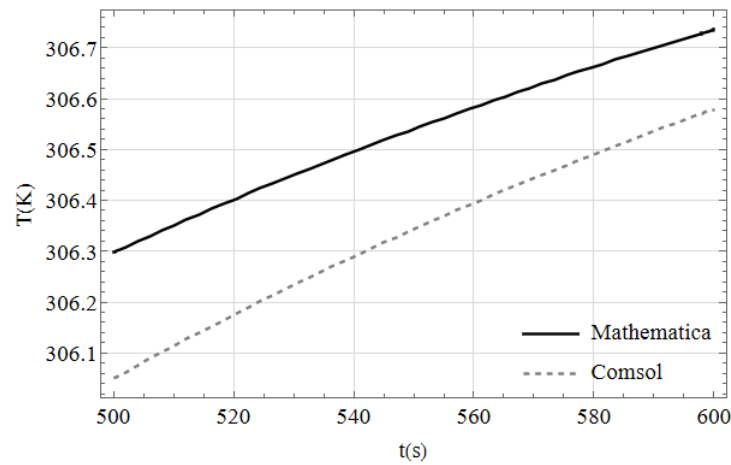
Figura 48 - Verificação, caso transiente ($x = 6mm$) - $100s \leq t \leq 300s$



Fonte: Autor, 2023

A Figura 49 mostra a curva de reaquecimento no intervalo de 500 a 600 segundos, possibilitando observar visualmente o equilíbrio entre ambos os métodos. Constata-se que a diferença entre o Comsol e o Mathematica é menor que 0,3 K

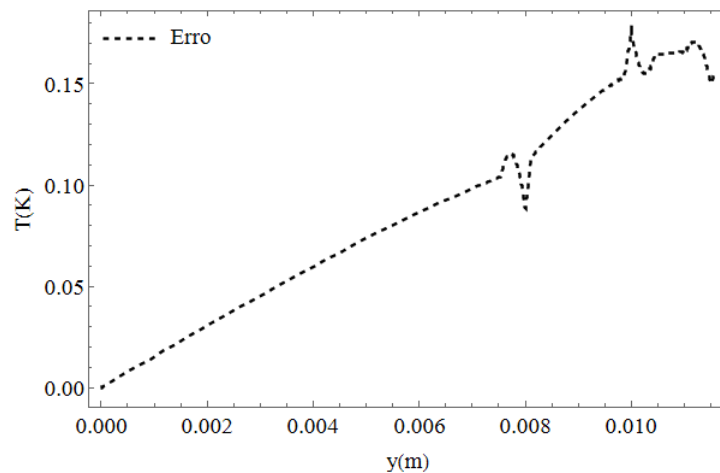
Figura 49 - Verificação, caso transiente ($x = 6mm$) - $500s \leq t \leq 600s$



Fonte: Autor, 2023

Com o objetivo de verificar regiões que possuem maiores erros associados, construiu-se o gráfico da diferença das soluções, Figura 50. Analisando a superfície gerada, nota-se que o erro vai aumentando linearmente à medida que se aproxima da superfície da pele até encontrar uma região de equilíbrio, na qual o erro se estabiliza e para de crescer.

Figura 50 - Erro (reaquecimento) em $x = 6$ mm



Fonte: Autor, 2023

6.2.4 Conclusão da verificação

Os testes de verificação realizados, comparando as soluções numéricas obtidas com as ferramentas *Comsol Multiphysics* e *Wolfram Mathematica*, revelaram uma consistência notável nos resultados para os casos estacionário e de resfriamento. A proximidade significativa entre essas soluções demonstra a eficácia e confiabilidade do método numérico empregado. No entanto, é importante observar uma ligeira discrepância nos resultados

para o caso de aquecimento. Embora essa diferença seja mais pronunciada, ela ainda se mantém dentro de margens pequenas, reforçando a validade e utilidade das soluções numéricas obtidas.

Tabela 7 - Erro entre o Comsol e Mathematica

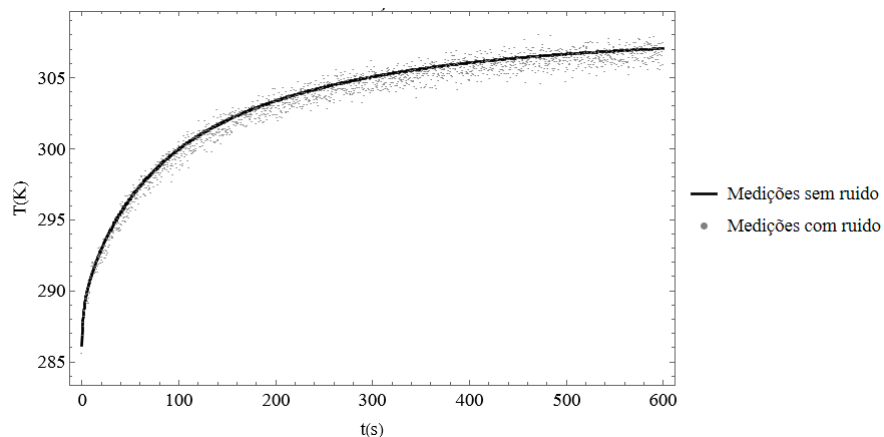
	Erro médio K	Erro máximo K
Estacionário	0.00222	0.01872
Resfriamento	0.04018	0.21462
Aquecimento	0.08559	0.17559

6.3 Solução do problema inverso

Nesta seção, serão avaliados os resultados numéricos oriundos dos códigos computacionais que fazem uso das técnicas MCMC e Metropolis-Hastings. Diferentes cenários serão explorados, considerando tanto meios homogêneos quanto heterogêneos. Durante essa análise, os resultados serão examinados em detalhes, aprofundando a compreensão e discutindo as implicações decorrentes dessas descobertas no contexto da pesquisa, o que permitirá contribuir para o avanço do conhecimento da caracterização térmica de melanomas.

Em todos os casos abordados, considerou-se um tempo de aquecimento de 600 segundos ($t = 600$ s), com uma discretização de 1800 intervalos no tempo ($dt = 1/3$ s). Para a discretização do domínio, dividiu-se a superfície da pele em 21 pontos, espaçados por $dx = 0,6$ mm. Além disso, as medições experimentais simuladas foram geradas a partir da solução do modelo completo, com a inclusão de um ruído de distribuição gaussiana, com média 0 e um desvio padrão de $0,05$ °C.

Figura 51 - Medições



Fonte: Autor, 2023

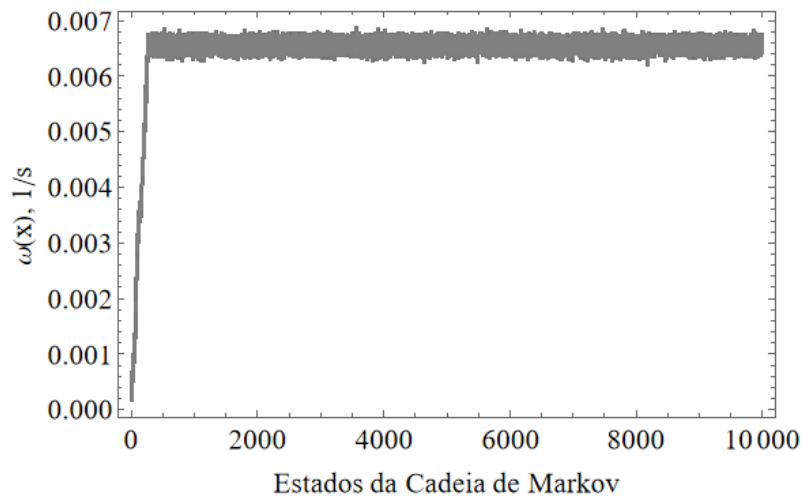
Os valores obtidos na medição simuladas serão utilizados no algoritmo MCMC, que servirão para análise de verossimilhança.

6.3.1 Cenário 1 - tumor em toda a papilar derme, ω constante

Embora o espaço analisado seja bidimensional, neste contexto específico, o problema inverso pode ser simplificado para um cenário unidimensional. Isso se deve ao fato de que, uma vez que o tumor abrange toda a papilar derme, tanto a localização quanto a dimensão específica do tumor não são pertinentes para a presente análise. Portanto, o algoritmo MCMC visa estimar a média da perfusão na segunda camada (papilar derme).

A evolução da cadeia de Markov é ilustrada na Figura 52, onde se observa que a cadeia atinge seu equilíbrio aproximadamente após 500 iterações, indicando o período de aquecimento da cadeia. Essa fase inicial é crucial para que a cadeia explore e alcance uma distribuição estacionária representativa, preparando-se para fornecer resultados mais estáveis e confiáveis nas iterações subsequentes.

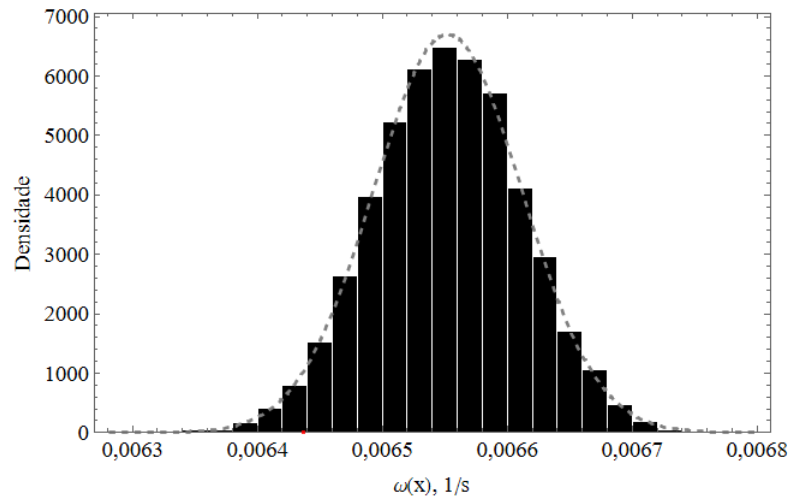
Figura 52 - Evolução da cadeia de Markov - caso 1



Fonte: Autor, 2023

Na Figura 53, apresenta-se o histograma derivado dos estados nos quais a cadeia alcança equilíbrio. É evidente que a maioria das soluções estimadas segue uma distribuição gaussiana, caracterizada por uma média $\mu = 0,006552 \text{ s}^{-1}$ e um desvio padrão $\sigma = 0,000059 \text{ s}^{-1}$. Este padrão distribucional reflete a estabilidade atingida pela cadeia de Markov, ressaltando a consistência nas estimativas e proporcionando uma compreensão visual clara da variabilidade dos resultados.

Figura 53 - Histograma - caso 1



Fonte: Autor, 2023

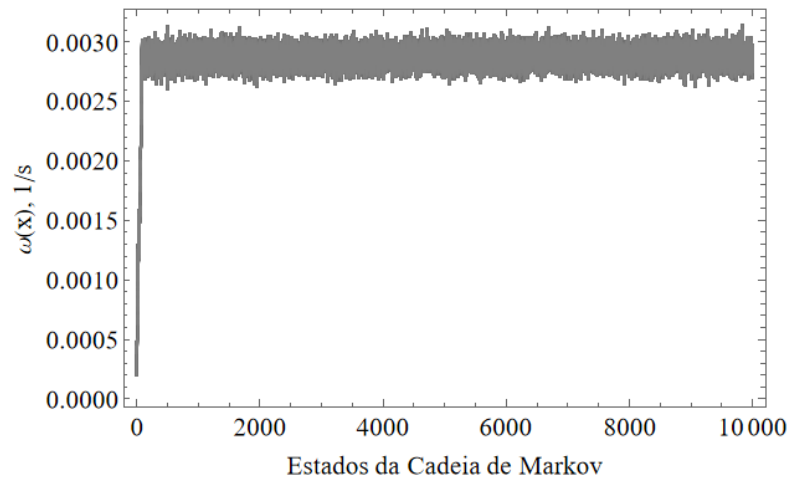
Sabe-se que o valor exato de perfusão do tecido tumoral está descrito na tabela 3, tal que $\omega = 0,0063 \text{ s}^{-1}$, logo o erro relativo entre a solução estimada e o valor de referência é aproximadamente 4,00%

6.3.2 Cenário 2 - tumor em parte da papilar derme, $\omega(x)$

Ao contrário do cenário anterior, o tumor, neste contexto, ocupa parcialmente a papilar derme. Contudo, a abordagem para o problema inverso permanece inalterada em relação ao caso 1, focando na estimativa da média da perfusão. Assim, é crucial ressaltar que não se busca, neste momento, identificar a localização e dimensão exatas do tecido tumoral. O objetivo principal é observar os impactos gerados por esse tecido específico na papilar derme.

A evolução da cadeia de Markov é ilustrada na Figura 54, onde se observa que a cadeia atinge seu equilíbrio aproximadamente após 500 iterações, indicando o período de aquecimento da cadeia.

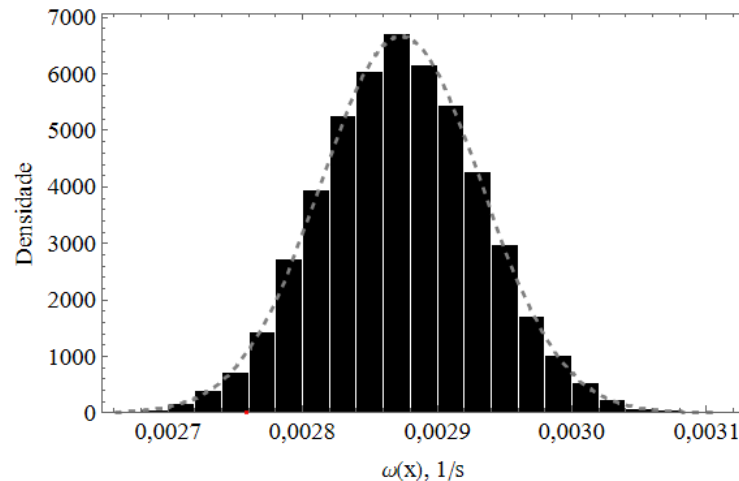
Figura 54 - Evolução da cadeia de Markov - caso 2



Fonte: Autor, 2023

Na Figura 55, apresenta-se o histograma derivado dos estados nos quais a cadeia alcança equilíbrio. É evidente que a maioria das soluções estimadas segue uma distribuição gaussiana, caracterizada por uma média $\mu = 0,002872 \text{ s}^{-1}$ e um desvio padrão $\sigma = 0,000059 \text{ s}^{-1}$. Este padrão distribucional reflete a estabilidade atingida pela cadeia de Markov, ressaltando a consistência nas estimativas e proporcionando uma compreensão visual clara da variabilidade dos resultados.

Figura 55 - Histograma - caso 2



Fonte: Autor, 2023

O erro relativo entre a solução estimada e o valor de referência é aproximadamente 54,40%. Essa discrepância substancial decorre da abordagem adotada, uma vez que a estimativa de perfusão considera a presença total de tecido tumoral, enquanto que no caso teste, apenas uma porção do tecido é afetada. Nesse contexto, a perfusão na papilar derme é calculada como uma média ponderada entre os valores saudáveis e tumorais. Nota-se que a parcela tumoral induz aumentos expressivos no valor de perfusão esperado

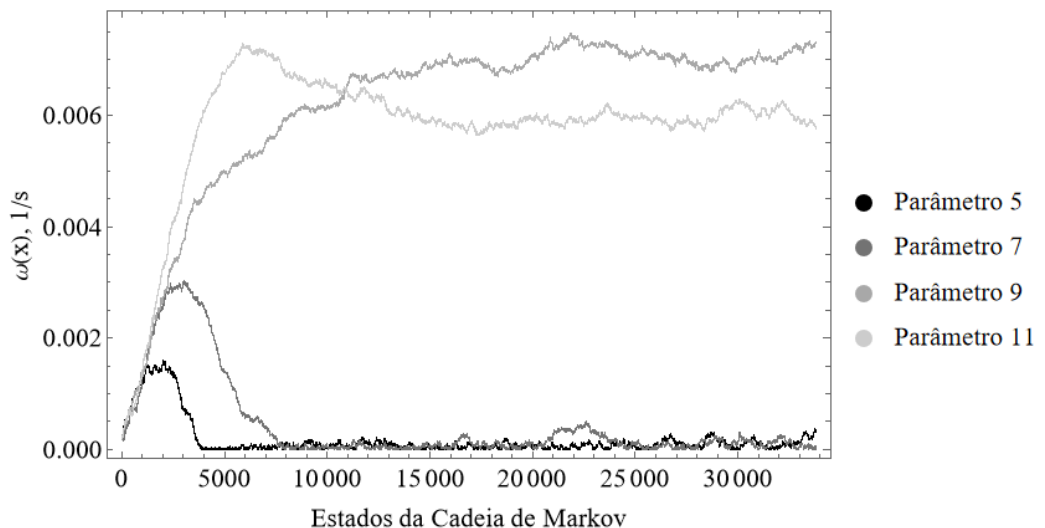
em um tecido saudável ($\omega_s = 0,0002 \text{ s}^{-1}$). O resultado estimado representa um aumento superior a 10 vezes o valor de referência da papilar derme. Tal disparidade ressalta o impacto significativo que a presença tumoral exerce na perfusão desta camada, o que pode ser considerado um indicativo para um possível risco tumoral na região.

6.3.3 Cenário 3 - tumor em parte na papilar derme, $\omega(x)$

A situação de análise assemelha-se ao caso 2, onde o tumor ocupa parcialmente a papilar derme. A principal distinção, no entanto, reside na abordagem do problema inverso. Ao contrário dos casos anteriores, em que o MCMC visava estimar a média da perfusão, neste caso específico, o objetivo é calcular os valores de perfusão ao longo da coordenada x , ou seja, estima a função $\omega(x)$.

A dinâmica da cadeia de Markov é visualizada na Figura 56, destacando que o tempo necessário para alcançar o equilíbrio pode variar dependendo do parâmetro estimado. Nota-se que, para parâmetros situados nas extremidades da região analisada (Cadeias 1 e 2), o período de aquecimento é mais breve, com o equilíbrio atingido em aproximadamente 10000 iterações. Em contraste, parâmetros próximos à região central do espaço analisado (Cadeias 3 e 4), onde o tecido tumoral está localizado, exigem mais iterações para atingir o equilíbrio, aproximadamente 15000 iterações.

Figura 56 - Evolução da cadeia de Markov - caso 3

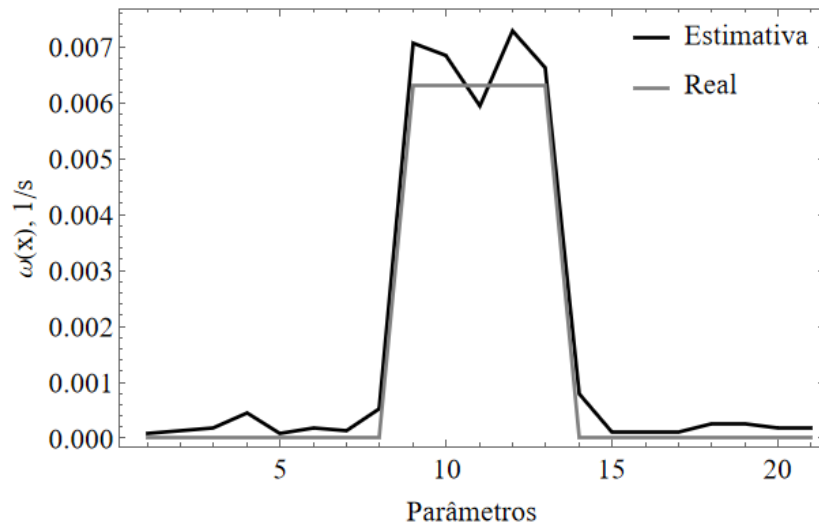


Fonte: Autor, 2023

A Figura 57 apresenta uma comparação entre os valores reais de perfusão e a função estimada utilizando o método MCMC, considerando 21 parâmetros ao longo da variável espacial x . A análise visual permite identificar claramente a região em que ocorre uma variação significativa no valor de perfusão, indicando diretamente a presença do tecido

tumoral. Dessa forma, a estimação da função $\omega(x)$ revela-se uma abordagem valiosa para a localização precisa do tecido tumoral, fornecendo informações cruciais para intervenções médicas mais eficazes nesses casos.

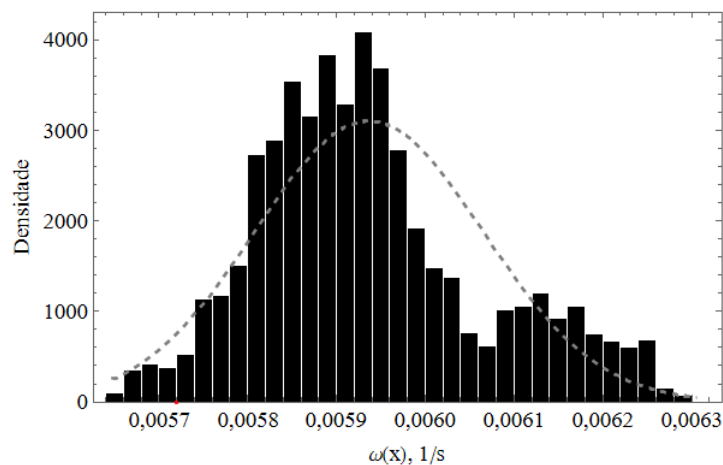
Figura 57 - $\omega(x)$ estimado - caso 3



Fonte: Autor, 2023

Na Figura 58, é exibido o histograma derivado dos estados em que a cadeia atinge o equilíbrio para o parâmetro localizado na região tumoral do domínio. A análise visual revela que a maioria das soluções estimadas assemelha-se a uma distribuição gaussiana, caracterizada por uma média $\mu = 0,005936 \text{ s}^{-1}$ e um desvio padrão $\sigma = 0,000128 \text{ s}^{-1}$. Diferentemente dos casos anteriores, observa-se que a distribuição não modela perfeitamente os dados obtidos. No entanto, ainda há uma notável similaridade entre a solução estimada e a distribuição, destacando a complexidade da modelagem de fenômenos biológicos e a necessidade de considerar características específicas para uma representação mais acurada.

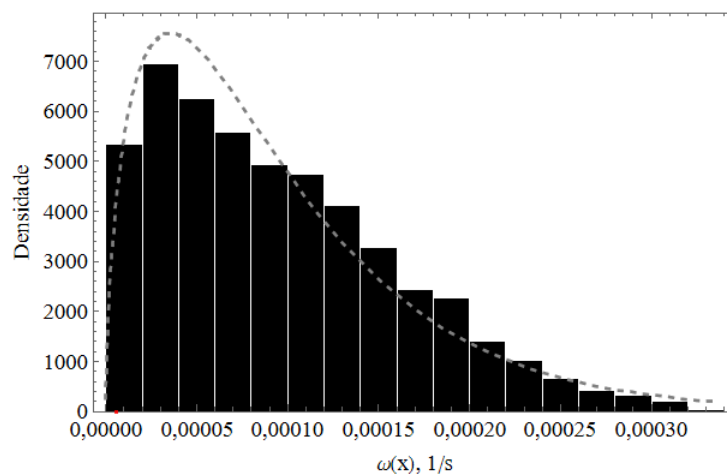
Figura 58 - Histograma (parâmetro central)- caso 3



Fonte: Autor, 2023

Na Figura 59, é apresentado o histograma derivado dos estados nos quais a cadeia atinge o equilíbrio para o parâmetro localizado na extremidade do domínio. A observação revela uma notável semelhança das soluções estimadas com uma distribuição Gamma. Esta distribuição é caracterizada por um fator de forma ($\alpha = 1,59332$) e um fator de escala inversa ($\beta = 0,0000600833$). A escolha da distribuição gama é apropriada para modelar valores de dados positivos que são assimétricos à direita e maiores que zero. Vale ressaltar que as estimativas de perfusão rejeitadas, por terem valores negativos, contribuíram para a conformação dessa distribuição particular.

Figura 59 - Histograma (parâmetro extremidade)- caso 3



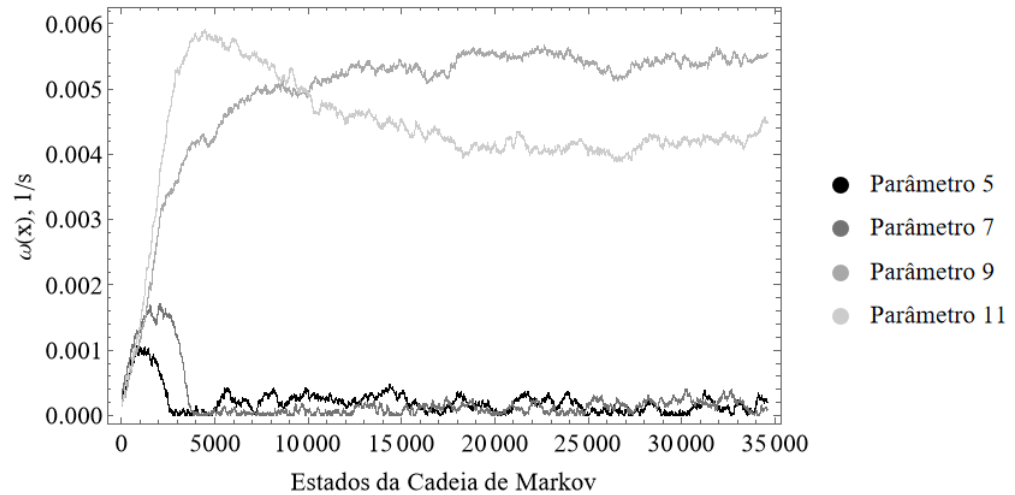
Fonte: Autor, 2023

6.3.4 Cenário 4 - tumor em parte da papilar derme, $\omega(x, y)$

Na configuração do caso 4, observa-se que o tumor ocupa parcialmente a papilar derme, tanto na direção x quanto na direção y . Semelhante ao caso 3, o MCMC tem como objetivo a estimativa da função $\omega(x)$. Contudo, em um cenário prático, a perfusão se apresenta como uma função bidimensional $\omega(x, y)$. Nesse contexto, a meta é examinar como a profundidade do tumor influencia a função de perfusão estimada.

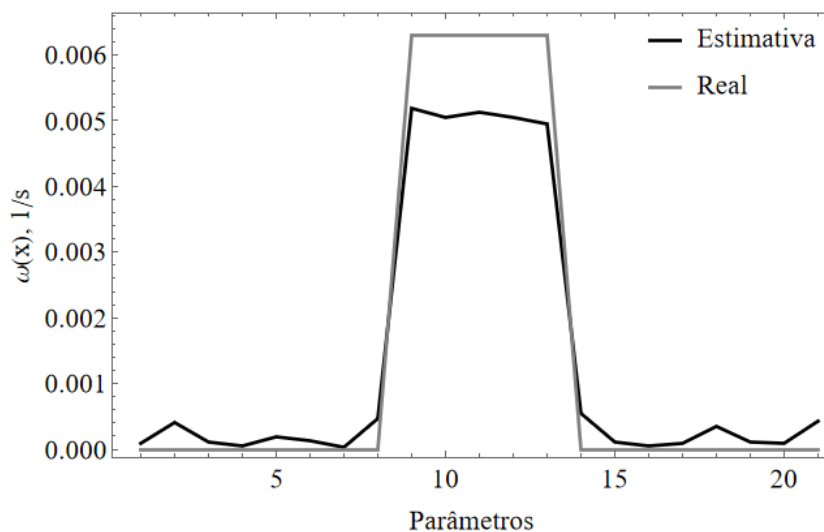
A dinâmica da cadeia de Markov é visualizada na Figura 60, destacando que o tempo necessário para alcançar o equilíbrio pode variar dependendo do parâmetro estimado. Nota-se que, para parâmetros situados nas extremidades da região analisada (Cadeias 1 e 2), o período de aquecimento é mais breve, com o equilíbrio atingido em aproximadamente 5000 iterações. Em contraste, parâmetros próximos à região central do espaço analisado (Cadeias 3 e 4), onde o tecido tumoral está localizado, exigem mais iterações para atingir o equilíbrio, aproximadamente 15000 iterações.

Figura 60 - Evolução da cadeia de Markov - caso 4



Fonte: Autor, 2023

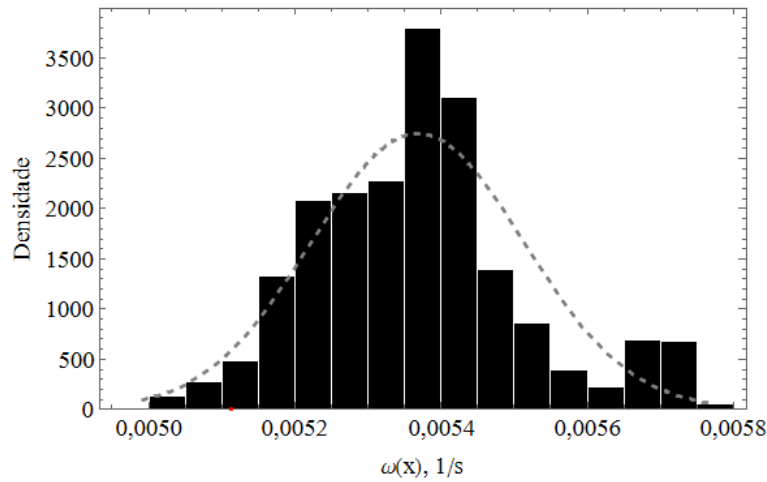
Na Figura 61, é apresentada uma comparação entre os valores reais de perfusão e a função estimada utilizando o método MCMC, considerando 21 parâmetros ao longo da variável espacial x . A análise visual permite identificar claramente a região em que ocorre uma variação significativa no valor de perfusão, indicando diretamente a presença do tecido tumoral. No entanto, observa-se que a função estimada possui valores de perfusão abaixo do valor termofísico do tumor. Esse resultado pode ser justificado pelo fato de o tumor não ocupar totalmente a papilar derme. Assim, o valor encontrado em $\omega(x)$ representa uma média do tumor na direção y , o que pode levar a uma subestimação dos valores de perfusão, especialmente nas regiões mais profundas do tecido. A subestimação observada, indica que o tecido tumoral ocupa uma parcela menor do que o previsto, isso é, o melanoma se encontra em estágios iniciais de desenvolvimento.

Figura 61 - $\omega(x)$ estimado - caso 4

Fonte: Autor, 2023

Na Figura 62, é exibido o histograma derivado dos estados em que a cadeia atinge o equilíbrio para o parâmetro localizado na região tumoral do domínio. A análise visual revela que a maioria das soluções estimadas assemelha-se a uma distribuição gaussiana, caracterizada por uma média $\mu = 0,005368 \text{ s}^{-1}$ e um desvio padrão $\sigma = 0,000145 \text{ s}^{-1}$.

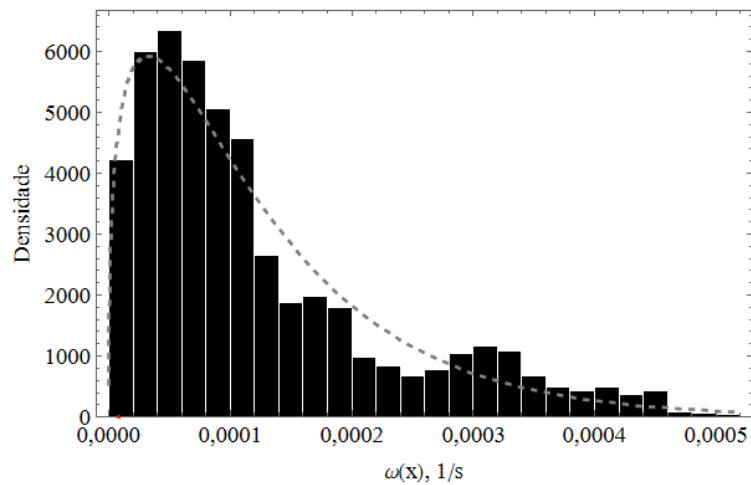
Figura 62 - Histograma (parâmetro central) - caso 4



Fonte: Autor, 2023

Na Figura 63, é apresentado o histograma derivado dos estados nos quais a cadeia atinge o equilíbrio para o parâmetro localizado na extremidade do domínio. A observação visual revela uma notável semelhança das soluções estimadas com uma distribuição Gamma. Esta distribuição é caracterizada por um fator de forma ($\alpha = 1,34919$) e um fator de escala inversa ($\beta = 0,0000924713$).

Figura 63 - Histograma (parâmetro extremidade)- caso 4



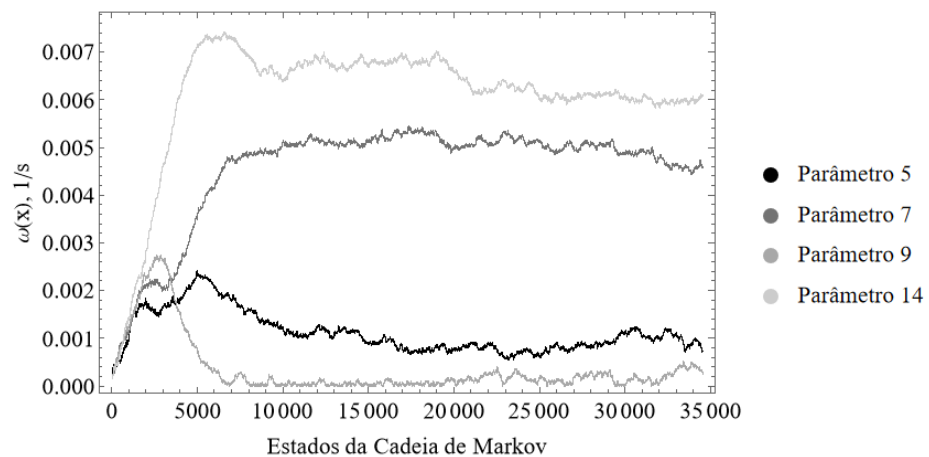
Fonte: Autor, 2023

6.3.5 Cenário 5 - dois tumores na papilar derme, $\omega(x, y)$

Na configuração do caso 5, observa-se que há duas regiões formadas por tecido tumoral, tanto na direção x quanto na direção y . Semelhante aos casos 3 e 4, o MCMC tem como objetivo a estimativa da função $\omega(x)$. Contudo, em um cenário prático, a perfusão se apresenta como uma função bidimensional $\omega(x, y)$. Nesse contexto, o objetivo é examinar como a quantidade e a profundidade do tecido tumoral influencia a função perfusão estimada.

A dinâmica da cadeia de Markov é visualizada na Figura 64, destacando que o tempo necessário para alcançar o equilíbrio pode variar dependendo do parâmetro estimado. Nota-se que, para parâmetros situados nas extremidades da região analisada (Cadeias 1 e 2), o período de aquecimento é mais breve, com o equilíbrio atingido em aproximadamente 10000 iterações. Em contraste, parâmetros próximos à região central do espaço analisado (Cadeias 3 e 4), onde o tecido tumoral está localizado, exigem mais iterações para atingir o equilíbrio, aproximadamente 20000 iterações.

Figura 64 - Evolução da cadeia de Markov - caso 5

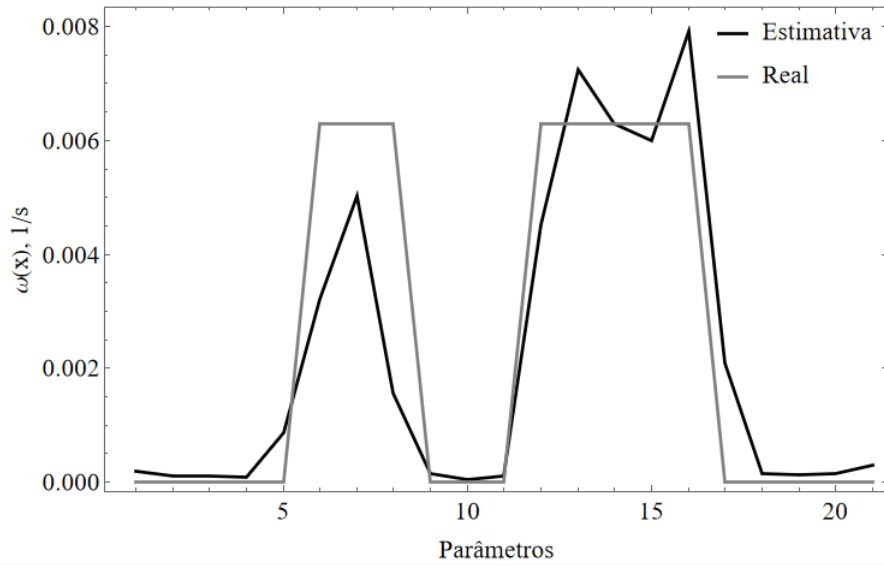


Fonte: Autor, 2023

Na Figura 65, é apresentada uma comparação entre os valores reais de perfusão e a função estimada utilizando o método MCMC, considerando 21 parâmetros ao longo da variável espacial x . A análise visual permite identificar claramente as duas regiões em que ocorre uma variação significativa no valor de perfusão, indicando diretamente a presença do tecido tumoral. No entanto, para o primeiro melanoma, nota-se-se que a função estimada possui valores de perfusão abaixo do valor termofísico do tumor. Esse resultado pode ser justificado pelo fato de o tumor 1 não ocupar totalmente a papilar derme (estágios iniciais). Assim, o valor encontrado em $\omega(x)$ representa uma média do tumor na direção y , o que pode levar a uma subestimação dos valores de perfusão, especialmente nas regiões mais profundas do tecido. Já para o segundo melanoma, nota-se-se que a função estimada possui valores próximos à função de referência, sendo um

indicativo que toda extensão em y foi tomada pelo melanoma.

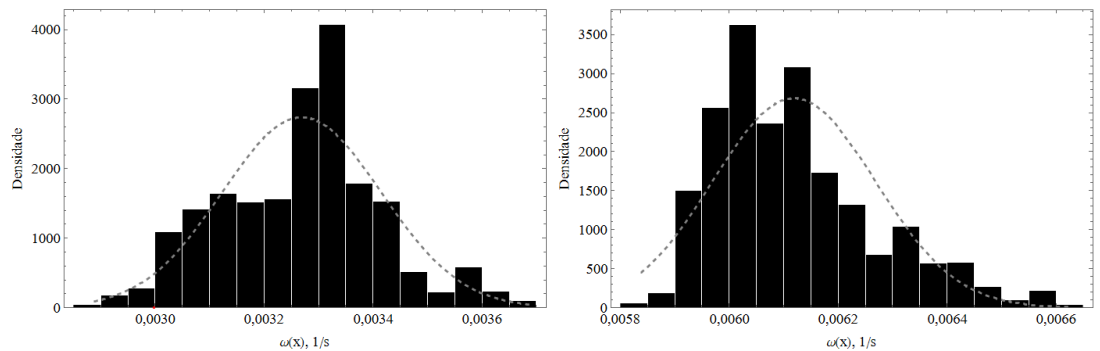
Figura 65 - $\omega(x)$ estimado - caso 5



Fonte: Autor, 2023

Na Figura 66, é exibido o histograma derivado dos estados em que a cadeia atinge o equilíbrio para o parâmetro localizado na região tumoral do domínio. A análise visual revela que para o histograma do tumor 1, a maioria das soluções estimadas assemelha-se a uma distribuição gaussiana, caracterizada por uma média $\mu = 0,00326913 \text{ s}^{-1}$ e um desvio padrão $\sigma = 0,000145796 \text{ s}^{-1}$. Já para o histograma do tumor 2, a maioria das soluções estimadas assemelha-se a uma distribuição gaussiana, caracterizada por uma média $\mu = 0,00611901 \text{ s}^{-1}$ e um desvio padrão $\sigma = 0,000148705$.

Figura 66 - Histograma parâmetro central do tumor



a) histograma tumor 1

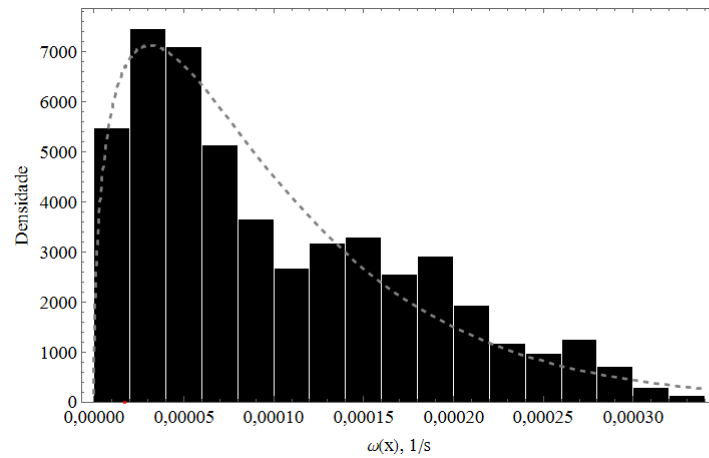
b) histograma tumor 2

Fonte: Autor, 2023

Na Figura 67, é apresentado o histograma derivado dos estados nos quais a cadeia atinge o equilíbrio para o parâmetro localizado na extremidade do domínio. A observação visual revela uma notável semelhança das soluções estimadas com uma distribuição Gamma. Esta distribuição é caracterizada por um fator de forma ($\alpha = 1,43677$) e um

fator de escala inversa ($\beta = 0,000071238$).

Figura 67 - Histograma (parâmetro extremidade)- caso 5



Fonte: Autor, 2023

6.4 Análise sob incertezas nas estimativas - ρ_b

A condução de uma análise de incerteza representa uma etapa essencial na dissertação, desempenhando um papel fundamental na validação e consolidação dos resultados obtidos. Reconhece-se a importância de entender a variabilidade inerente aos dados, e a análise de incerteza fornece uma visão mais realista dessa complexidade. Essa abordagem é particularmente crucial nos contextos em que as decisões derivadas do estudo podem ter implicações significativas.

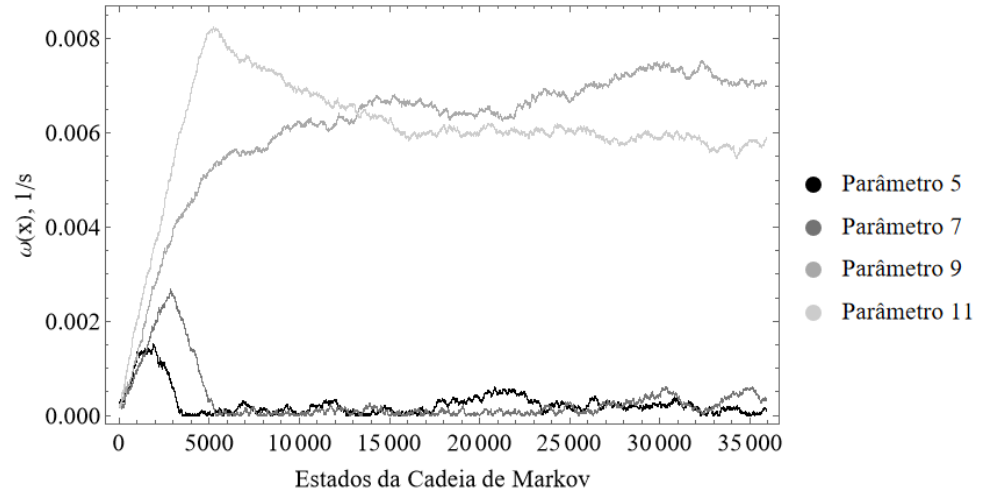
Além de validar os resultados, a análise de incerteza capacita os tomadores de decisão a realizar escolhas em bases mais sólidas, e incluir essa análise demonstra o compromisso em comunicar efetivamente as limitações e as áreas de variabilidade dos métodos e resultados.

Para análise de incerteza, considera-se que o tumor ocupa parcialmente a papilar derme (situação idêntica do caso 3). A principal distinção, no entanto, reside na abordagem do problema inverso que levará em conta incerteza relacionadas aos parâmetros, que para o caso em questão, considerou-se um desvio padrão de 1% na densidade do sangue (ρ_b). Portanto o objetivo é calcular os valores de perfusão ao longo da coordenada x , ou seja, estimar a função $\omega(x)$, além de mensurar os impactos gerados pela incerteza dos parâmetros na obtenção do problema inverso.

A dinâmica da cadeia de Markov é visualizada na Figura 68, destacando que o tempo necessário para alcançar o equilíbrio pode variar dependendo do parâmetro estimado. Nota-se que, para parâmetros situados nas extremidades da região analisada (Cadeias 1 e 2), o período de aquecimento é mais breve, com o equilíbrio atingido em

aproximadamente 5000 iterações. Em contraste, parâmetros próximos à região central do espaço analisado (Cadeias 3 e 4), onde o tecido tumoral está localizado, exigem mais iterações para atingir o equilíbrio, aproximadamente 15000 iterações.

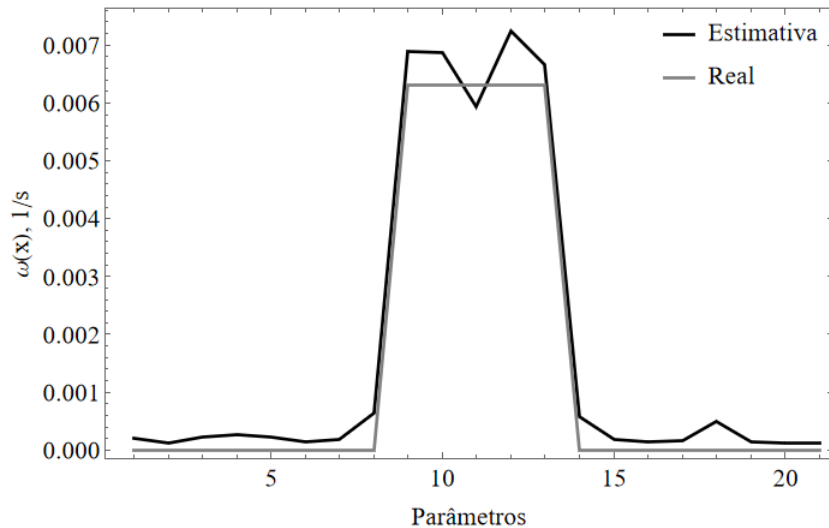
Figura 68 - Evolução da cadeia de Markov - incertezas



Fonte: Autor, 2023

A Figura 69 apresenta uma comparação entre os valores reais de perfusão e a função estimada utilizando o método MCMC, considerando 21 parâmetros ao longo da variável espacial x . A análise visual permite identificar claramente a região em que ocorre uma variação significativa no valor de perfusão, indicando diretamente a presença do tecido tumoral.

Figura 69 - $\omega(x)$ estimado - Incerteza

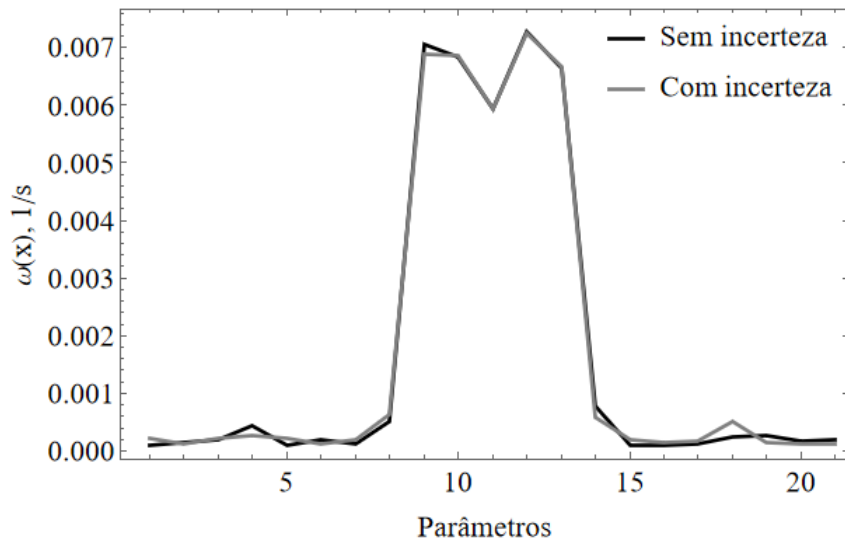


Fonte: Autor, 2023

Com o objetivo de analisar a influência da incerteza na densidade do sangue, foram gerados gráficos apresentando as estimativas de $\omega(x)$ para ambos os cenários: com e sem incerteza. Essa abordagem visa proporcionar uma visualização clara das variações nas

estimativas da perfusão sanguínea ao considerar a incerteza.

Figura 70 - $\omega(x)$ Comparação Incerteza

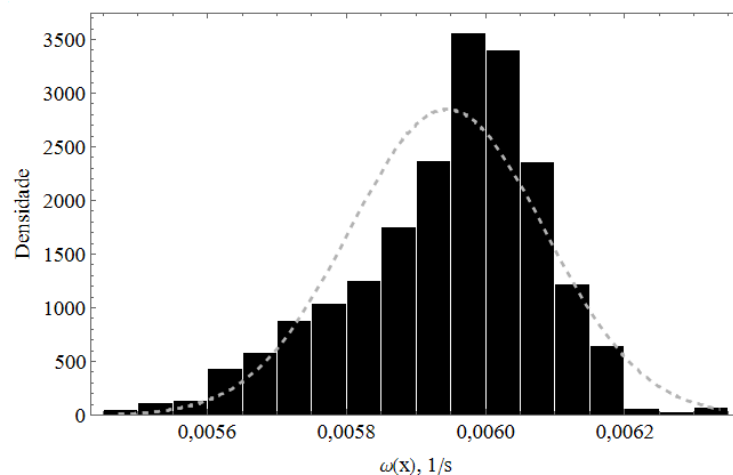


Fonte: Autor, 2023

Ao comparar as funções estimadas da perfusão sanguínea com e sem a consideração da incerteza associada à densidade do sangue, observamos uma notável convergência entre ambas. As estimativas obtidas para $\omega(x)$ apresentam uma similaridade significativa, indicando que a modelagem da incerteza não resulta em alterações substanciais, o que implica que a inclusão da incerteza não comprometeu a consistência das soluções encontradas.

Na Figura 71, é exibido o histograma derivado dos estados em que a cadeia atinge o equilíbrio para o parâmetro localizado na região tumoral do domínio. A análise visual revela que a maioria das soluções estimadas assemelha-se a uma distribuição gaussiana, caracterizada por uma média $\mu = 0,00594495 \text{ s}^{-1}$ e um desvio padrão $\sigma = 0,000140083 \text{ s}^{-1}$.

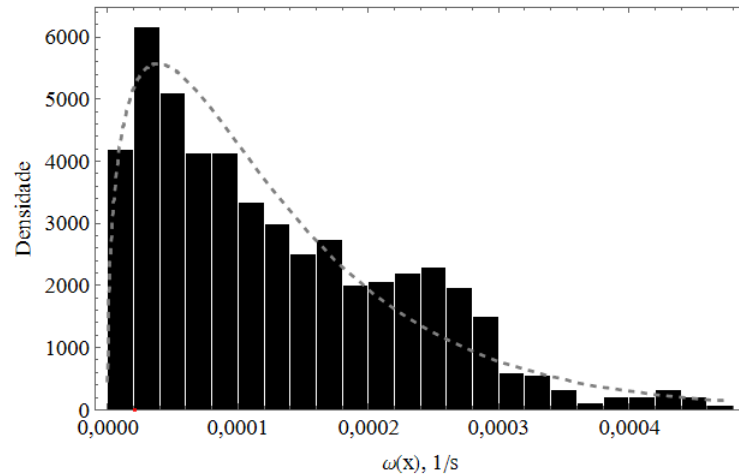
Figura 71 - Histograma - Incerteza



Fonte: Autor, 2023

Na Figura 72, é apresentado o histograma derivado dos estados nos quais a cadeia atinge o equilíbrio para o parâmetro localizado na extremidade do domínio. A observação visual revela uma notável semelhança das soluções estimadas com uma distribuição Gamma. Esta distribuição é caracterizada por um fator de forma ($\alpha = 1,41684$) e um fator de escala inversa ($\beta = 0,0000926934$).

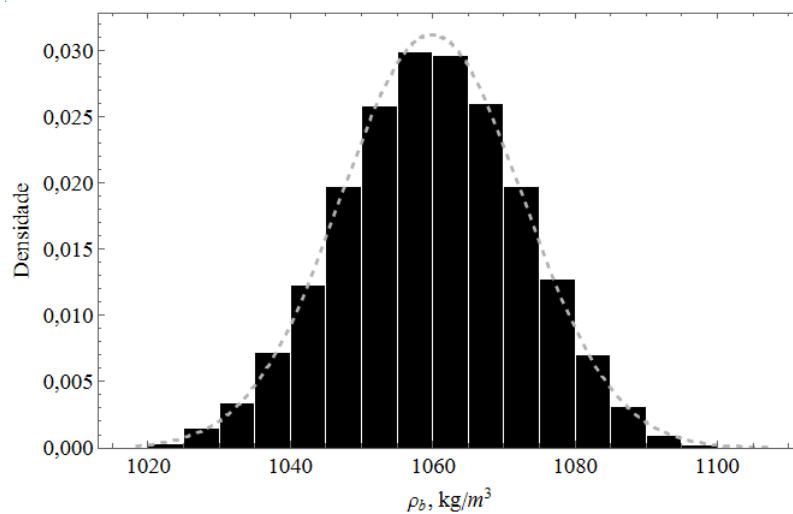
Figura 72 - Histograma (parâmetro extremidade) Incerteza



Fonte: Autor, 2023

Na Figura 73, é apresentado o histograma dos estados em que a densidade do sangue atinge o equilíbrio. A análise visual revela que a maioria das soluções estimadas assemelha-se a uma distribuição gaussiana, caracterizada por uma média $\mu = 1059,88 \text{ kg/m}^3$ e um desvio padrão $\sigma = 12,7802 \text{ kg/m}^3$.

Figura 73 - Histograma - ρ_b

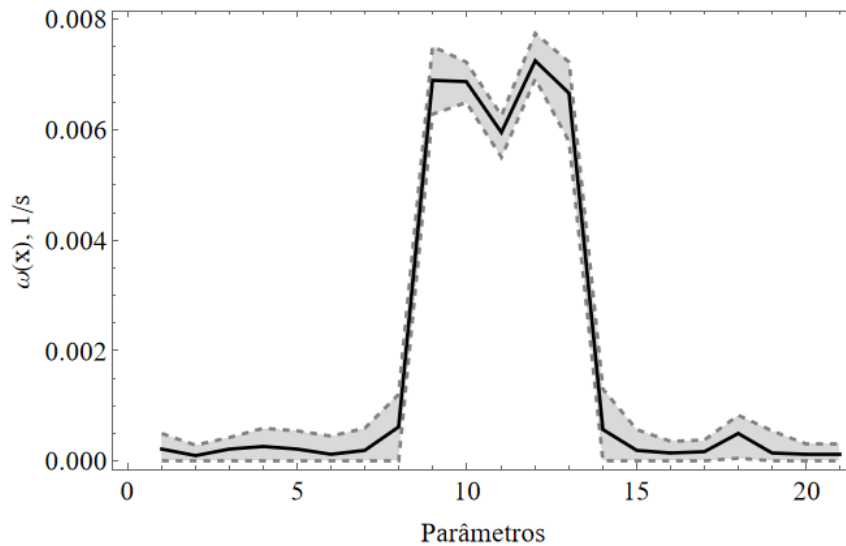


Fonte: Autor, 2023

A análise estatística frequentemente busca proporcionar uma visão mais abrangente da incerteza associada aos resultados. Nesse contexto, os intervalos de credibilidade

emergem como uma ferramenta valiosa, permitindo não apenas obter uma estimativa central, mas também avaliar a dispersão ou variabilidade possível em torno dessa estimativa. Ao fornecer limites superiores e inferiores, os intervalos de credibilidade oferecem uma compreensão mais completa da incerteza estatística, possibilitando uma interpretação mais robusta dos resultados.

Figura 74 - Intervalo de credibilidade de 99%



Fonte: Autor, 2023

A interpretação do gráfico (Figura 74) é guiada pela compreensão do intervalo de credibilidade. A curva central representa a estimativa média da função, enquanto a expansão entre as duas curvas delimita a margem de incerteza. Em termos práticos, essa faixa sugere que a verdadeira função reside dentro dessa região com uma probabilidade de 99%. Intervalos mais estreitos indicam uma maior precisão na estimativa, enquanto intervalos mais amplos indicam uma maior incerteza. Essa abordagem fornece uma representação visual poderosa da confiabilidade das estimativas em diferentes pontos do domínio, permitindo uma interpretação mais sólida dos resultados estatísticos.

CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

A pesquisa conduzida neste estudo concentrou-se na estimativa da perfusão sanguínea em tecidos com neoplasia maligna, especificamente melanoma, por meio da formulação de um problema inverso. O objetivo principal foi a caracterização térmica desses tumores, levando em consideração geometrias realísticas e empregando metodologias que visam a redução do custo computacional.

A abordagem do trabalho foi dividida em duas vertentes distintas. Na primeira, buscou-se a estimativa média da perfusão sanguínea no tecido biológico, explorando como a presença do tumor pode impactar a média da perfusão na papilar derme. A segunda vertente concentrou-se na estimativa da função de perfusão sanguínea, permitindo obter informações geométricas sobre a dimensão do tumor. Dessa forma, foi possível identificar regiões específicas com picos nos valores de perfusão na papilar derme, proporcionando uma análise detalhada das características locais do tumor.

A resolução do problema direto foi alcançada com o auxílio do *Wolfram Mathematica*, utilizando a função *NDSolve Value*. A abordagem dessa análise envolveu três cenários distintos: estacionário, resfriamento e reaquecimento. Para avaliar a convergência do método, foram empregados diversos tipos de malhas, resultando em soluções notavelmente próximas. Em todos os casos de refinamento de malha, o erro médio foi da ordem da segunda casa decimal, evidenciando a consistência do método.

A fim de garantir maior confiabilidade às soluções obtidas, foi adotado outro *software* de simulação, o *COMSOL Multiphysics*, para verificar os resultados provenientes do *Wolfram Mathematica*. As soluções obtidas em ambos os *softwares* apresentaram valores próximos, com erro médio na ordem da segunda casa decimal em termos de temperatura. Essa concordância entre os resultados contribui significativamente para a robustez do modelo adotado, fortalecendo a validade das conclusões derivadas da análise térmica.

A técnica empregada para obter a solução do problema inverso foi elaborada dentro de uma perspectiva bayesiana, com o método de Monte Carlo via Cadeias de Markov implementado com o algoritmo de Metropolis-Hastings. O problema inverso foi resolvido de duas maneiras: a primeira consiste apenas em estimar a média, a segunda, em estimar a função.

Para a primeira abordagem, verificou-se uma excelente estimativa para os casos que o tecido cancerígeno se instalara em toda a papilar derme, no entanto, para casos em que o tumor ocupava apenas uma parcela da camada, o valor estimado encontrava-se abaixo do valor referência. Entretanto, ainda assim, o resultado obtido era consideravelmente acima (cerca de 10 vezes) de uma tecido saudável, sendo um indicativo de uma possível anomalia.

Para a segunda abordagem, verificou-se resultados pertinentes, nos quais se tem

a função da perfusão sanguínea ao longo da coordenada x na papilar derme. Tal função fornece a localização e dimensão do tecido tumoral, além de um indicativo da profundidade do tumor, pois a magnitude da função estimada está diretamente relacionada com a profundidade do melanoma.

As estimativas obtidas no problema inverso caracterizaram-se por duas distribuições amplamente conhecidas: Gaussiana e Gamma. Os parâmetros situados no domínio tumoral exibiram distribuições Gaussianas, enquanto aqueles localizados na região saudável da pele apresentaram distribuições Gamma.

Trabalhos futuros

Considerando os resultados e conclusões obtidos neste estudo, diversas oportunidades para trabalhos futuros se destacam. Uma área de desenvolvimento potencial reside no aprimoramento da modelagem tumoral, explorando abordagens mais refinadas para capturar variações subtis na extensão e forma do tumor em diferentes camadas da pele. Além disso, seria valioso investigar e comparar o desempenho de outras metodologias inversas, como técnicas baseadas em redes neurais, otimização global ou métodos estatísticos alternativos, visando aprimorar a acurácia das estimativas de perfusão sanguínea.

Em perspectiva para futuras investigações, a ampliação para problemas tridimensionais na biotransferência de calor emerge como uma fase crucial do desenvolvimento. Até o momento, nossa abordagem concentrou-se principalmente em modelos bidimensionais para capturar aspectos essenciais dos fenômenos térmicos em sistemas biológicos. No entanto, a transição para problemas tridimensionais representará um avanço significativo, permitindo uma representação mais fiel da complexidade inerente à transferência de calor em ambientes biológicos. A incorporação dessa dimensão adicional não apenas enriquecerá a precisão das análises, mas também possibilitará a exploração de fenômenos térmicos em estruturas mais anatomicamente realísticas.

Uma direção promissora para trabalhos futuros é a incorporação de geometrias mais realísticas. Até o momento, as análises basearam-se em geometrias simplificadas (retangular). Entretanto, para próximas etapas, pode-se considerar formas e padrões não usuais (geralmente encontrados em situações reais). A inclusão dessas complexidades geométricas adicionais permitirá uma investigação mais aprofundada e representativa dos fenômenos térmicos.

Uma extensão natural deste trabalho seria a consideração de outros parâmetros fisiológicos relevantes, como a condutividade térmica do tecido, para obter uma compreensão mais abrangente dos processos térmicos em tecidos com neoplasia maligna. Além disso, explorar a validação experimental, por meio de experimentos *in vitro* ou *in vivo*, poderia fortalecer ainda mais a confiabilidade do modelo desenvolvido, comparando as

estimativas simuladas com dados reais.

Também é uma perspectiva desenvolver interfaces gráficas interativas para profissionais de saúde explorarem e interpretar visualmente os resultados poderia facilitar a aplicação prática do modelo. Além disso, estender o modelo para avaliar o impacto de tratamentos térmicos, como terapias de aquecimento localizado, na perfusão sanguínea tumoral seria crucial para fornecer *insights* valiosos para estratégias terapêuticas. Finalmente, considerar a variabilidade anatômica entre diferentes pacientes ao modelar o tumor, incorporando informações de imagem médica individualizada, pode aprimorar a personalização e a aplicabilidade clínica do modelo.

Essas sugestões abrem caminho para uma pesquisa futura que expandirá e aprimorará a compreensão dos processos térmicos em tecidos com neoplasia maligna, oferecendo contribuições valiosas para a área de estudos biomédicos.

REFERÊNCIAS

- ABREU, L. et al. Identification of contact failures in multilayered composites with the Markov Chain Monte Carlo Method. *Journal of Heat Transfer*, American Society of Mechanical Engineers, v. 136, n. 10, p. 101302, 2014.
- ABREU, L. A.; PEREIRA, C. R.; KNUPP, D. C. Modelo de erro de aproximação para estimativa de fluxo de calor na equação de biotransferência de calor unidimensional. *Revista Cereus*, v. 14, n. 2, p. 236–251, 2022.
- AGNASS, P. et al. Mathematical modeling of the thermal effects of irreversible electroporation for in vitro, in vivo, and clinical use: a systematic review. *International journal of hyperthermia*, Taylor & Francis, v. 37, n. 1, p. 486–505, 2020.
- BARROS, T. C.; FIGUEIREDO, A. A. A. Three-dimensional numerical evaluation of skin surface thermal contrast by application of hypothermia at different depths and sizes of the breast tumor. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Elsevier, p. 107562, 2023.
- BARROS, T. M. d. S. M. et al. Modelagem computacional de problemas de biotransferência de calor empregando transformações integrais, metamodelos e inferência bayesiana. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2022.
- BHOWMIK, A.; REPAKA, R.; MISHRA, S. C. Thermographic evaluation of early melanoma within the vascularized skin using combined non-newtonian blood flow and bioheat models. *Computers in Biology and Medicine*, Elsevier, v. 53, p. 206–219, 2014.
- DENG, Z.-S.; LIU, J. Monte Carlo method to solve multidimensional bioheat transfer problem. *Numerical Heat Transfer: Part B: Fundamentals*, Taylor & Francis, v. 42, n. 6, p. 543–567, 2002.
- ENGL, H. W.; HANKE, M.; NEUBAUER, A. *Regularization of inverse problems*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 1996. v. 375.
- FERREIRA, L. F. S. et al. Design under uncertainties of the thermal ablation treatment of skin cancer. *ASME Journal of Heat and Mass Transfer*, American Society of Mechanical Engineers, v. 145, n. 3, p. 031202, 2023.
- FRANGE, V. M. N.; ARRUDA, L. H. F.; DALDON, P. É. C. Dermatoscopia: importância para a prática clínica. *Revista de Ciências Médicas*, v. 18, n. 4, 2009.
- HABASH, R. W. et al. Thermal therapy, part iv: electromagnetic and thermal dosimetry. *Critical ReviewsTM in Biomedical Engineering*, Begel House Inc., v. 35, n. 1-2, 2007.
- HINOJOSA, A.; MILANÉS, A. Uma introdução aos processos estocásticos com aplicações. *Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais*, 2011.
- ILJAŽ, J. et al. Solving inverse bioheat problems of skin tumour identification by dynamic thermography. *Inverse Problems*, IOP Publishing, v. 36, n. 3, p. 035002, 2020.

- ILJAŽ, J. et al. Subdomain bem formulations for the solution of bio-heat problems in biological tissue with melanoma lesions. *Engineering Analysis with Boundary Elements*, Elsevier, v. 83, p. 25–42, 2017.
- ILJAŽ, J. et al. The use of design of experiments for steady-state and transient inverse melanoma detection problems. *International Journal of Thermal Sciences*, Elsevier, v. 135, p. 256–275, 2019.
- INCA, I. N. de C. Câncer de pele melanoma. 2022. Acesso em 13-07-23. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma>.
- INCA, I. N. de C. Atlas de mortalidade. 2023. Acesso em 13-07-23. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/vigilancia/mortalidade>.
- KAPIO, J.; SOMERSALO, E. *Statistical and computational inverse problems*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2006. v. 160.
- KAPIO, J. P. et al. Statistical inversion and monte carlo sampling methods in electrical impedance tomography. *Inverse problems*, IOP Publishing, v. 16, n. 5, p. 1487, 2000.
- 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 in heat and mass transfer*, Elsevier, v. 39, n. 3, p. 355–362, 2012.
- LAMIEN, B.; ORLANDE, H. R. B.; ELIÇABE, G. E. Inverse problem in the hyperthermia therapy of cancer with laser heating and plasmonic nanoparticles. *Inverse Problems in Science and Engineering*, Taylor & Francis, v. 25, n. 4, p. 608–631, 2017.
- LUNA, J. M. et al. Solution of the inverse bio-heat transfer problem for a simplified dermatological application: case of skin cancer. *Ingeniería mecánica, tecnología y desarrollo*, Sociedad Mexicana de Ingeniería Mecánica, v. 4, n. 6, p. 219–228, 2014.
- MAJDOUBI, J. et al. Estimation of tumor parameters using neural networks for inverse bioheat problem. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Elsevier, v. 205, p. 106092, 2021.
- MANDEL, Y.; RUBINSKY, B. Treatment of uveal melanoma by nonthermal irreversible electroporation: electrical and bioheat finite element model of the human eye. *Journal of heat transfer*, American Society of Mechanical Engineers Digital Collection, v. 134, n. 11, 2012.
- NUNES, F. S. et al. Enc-2020-0635 state estimation using the optimal sequential Bayesian filter in bioheat transfer applications. 2020.
- ORLANDE, H. R.; 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*, Taylor & Francis, v. 16, n. 6, p. 677–692, 2008.
- PACHECO, C. C. et al. Real-time temperature estimation with enhanced spatial resolution during MR-guided hyperthermia therapy. *Numerical Heat Transfer, Part A: Applications*, Taylor & Francis, v. 77, n. 8, p. 782–806, 2020.

- POTER, R. Cambridge - história da medicina. v. 1, p. 1–10, 2008.
- ROCHA, J. P. A. da S. et al. Um problema geométrico inverso de biotransferência de calor para detecção de tumores via algoritmo genético. 2019.
- ROJCZYK, M. et al. Inverse heat transfer problems: an application to bioheat transfer. *Computer Assisted Methods in Engineering and Science*, v. 22, n. 4, p. 365–383, 2017.
- RW BANSAL R, K. D. H.; ALHAFID. Thermal therapy, part 1: an introduction to thermal therapy. *Biomed Eng*, v. 34, p. 459–489, 2006.
- SANCHES, E. d. L. et al. Estimativa de fluxo térmico em placas finas empregando termografia por infravermelho e problemas inversos com técnicas de regularização. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2019.
- SILVA, N. P. da et al. Monte Carlo parameter estimation and direct simulation of in vitro hyperthermia-chemotherapy experiment. *Numerical Heat Transfer, Part A: Applications*, Taylor & Francis, v. 80, n. 5, p. 185–209, 2021.
- SONI, S.; SINHA, R. K. Controlling parameters for plasmonic photothermal ablation of a tumor. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, IEEE, v. 22, n. 4, p. 21–28, 2016.
- STOLWIJK, J.; HARDY, J. Temperature regulation in man—a theoretical study. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, Springer, v. 291, n. 2, p. 129–162, 1966.
- TOFETTI, M. H. d. F. C.; OLIVEIRA, V. R. de. A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. *Investigação*, v. 6, n. 1, 2006.
- VARON, L. A. B.; ORLANDE, H. R. B.; ELIÇABE, G. E. Estimation of state variables in the hyperthermia therapy of cancer with heating imposed by radiofrequency electromagnetic waves. *International Journal of Thermal Sciences*, Elsevier, v. 98, p. 228–236, 2015.
- VARON, L. B.; ORLANDE, H.; ELIÇABE, G. Combined parameter and state estimation problem in a complex domain: Rf hyperthermia treatment using nanoparticles. In: IOP PUBLISHING. *Journal of Physics: Conference Series*. [S.l.], 2016. v. 745, n. 3, p. 032014.
- VELHO, H. F. de C. Problemas inversos: conceitos básicos e aplicações. *Anais do Encontro de Modelagem Computacional. Mini-curso*, p. 63–79, 2001.
- VENTURA, I. M. et al. Modelagem computacional e estimativa de propriedade óptica via inferência bayesiana com aplicações em processos que envolvam hipertermia e ablação térmica. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2021.
- WATANABE, K. et al. Estimativa da variação temporal de condutância térmica de contato em placas termicamente finas via método MCMC. *VETOR-Revista de Ciências Exatas e Engenharias*, v. 32, n. 2, p. 21–36, 2022.
- WEINBAUM, S.; JIJI, L. A new simplified bioheat equation for the effect of blood flow on local average tissue temperature. *J Biomech Eng*, p. 107–131, 1985.

WOLFRAM. *Mathematica Online, Version 13.3*. 2023. Champaign, IL, 2023. Acesso em 22-11-23. Disponível em: <https://www.wolfram.com/mathematica>.