



## IDENTIFICAÇÃO DA DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA DE TECIDOS BIOLÓGICOS EM TRATAMENTOS POR ABLAÇÃO A LASER

Bruna Rafaella Loiola

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

Orientadores: Helcio Rangel Barreto Orlande  
George Stevo Dulikravich

Rio de Janeiro  
Abril de 2018

IDENTIFICAÇÃO DA DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA DE TECIDOS BIOLÓGICOS EM  
TRATAMENTOS POR ABLAÇÃO A LASER

Bruna Rafaella Loiola

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

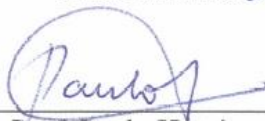
Examinada por:



Prof. Helcio Rangel Barreto Orlande, Ph. D.



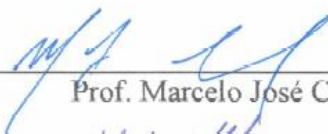
Prof. Emanuel Negrão Macêdo, D. Sc.



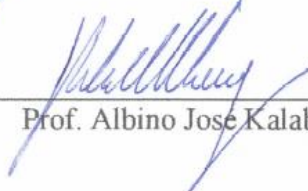
Prof. Paulo Henrique Rosado de Castro, D. Sc.



Prof. Wagner Coelho de Albuquerque Pereira, D. Sc.



Prof. Marcelo José Colaço, D. Sc.



Prof. Albino José Kalab Leiroz, Ph. D.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

ABRIL DE 2018

Loiola, Bruna Rafaella

Identificação da Decomposição Térmica de Tecidos Biológicos em Tratamentos por Ablação a Laser / Bruna Rafaella Loiola. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2018.

XXII, 152 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Helcio Rangel Barreto Orlande

George Stevo Dulikravich

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Mecânica, 2018.

Referências Bibliográficas: p. 116-129.

1. Dano Térmico. 2. Ablação. 3. Problema inverso. 4. Seleção de Modelos. I. Orlande, Helcio Rangel Barreto *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Mecânica. III. Título.

*Dedico este trabalho ao meu  
marido Ezequiel e à minha  
família.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a *Deus* pelas oportunidades que me foram concedidas e por sempre colocar excelentes pessoas em meu convívio.

À minha mãe, *Emília Maria Neta*, pelo amor, conselhos, educação e suporte em todos os momentos da minha vida. Mãe, você é meu exemplo de força e coragem. Sou eternamente grata por tudo que você faz por mim.

À minha irmã, *Camila Daniella Loiola*, pelo amor, carinho e amizade. Por juntamente com o meu cunhado, *Caio Rocha de Miranda*, me proporcionarem lindos sobrinhos: *Maria Clara Loiola de Miranda* e *Ezequiel Loiola de Miranda*.

Ao meu marido, *Ezequiel Costa Malateaux da Silva*, pelo amor e companheirismo. Por acreditar no meu potencial e sempre me incentivar a alcançar meus objetivos. Agradeço por ter você na minha vida. Seu simples sorriso transforma o meu dia.

A meu pai, *Givaldo Martins Loiola* e à minha avó, *Antônia Alves Martins*, que mesmo fisicamente ausentes se fazem eternamente presentes.

À minha sogra, *Magali de Lourdes Malateaux da Silva*, pelo amor e carinho. Pelo constante apoio e por sempre estar presente com palavras motivadoras.

À minha querida família e aos meus amigos pelo apoio e pelas alegrias vividas.

Ao Prof. Dr. *Helcio Rangel Barreto Orlande* pela orientação, acompanhamento e ensinamentos durante todo o desenvolvimento desse trabalho. Agradeço pela constante dedicação e conselhos, fatores essenciais para a conclusão desta Tese.

Ao Prof. Dr. *George Stevo Dulikravich* pela orientação e conselhos. Agradeço pelas discussões intelectuais que proporcionaram uma substancial contribuição para este trabalho.

Aos Profs. Drs. *Emanuel Negrão Macêdo*, *Wagner Coelho de Albuquerque Pereira*, *Paulo Henrique Rosado de Castro*, *Marcelo José Colaço* e *Albino José Kalab Leiroz* pelas importantes contribuições a este trabalho.

Ao Prof. Dr. da Faculdade de Engenharia Mecânica da UNICAMP *Carlos Alberto Carrasco Altemani*, pela amizade e pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. *Luiz Alberto da Silva Abreu* e ao Dr. *Henrique Massard da Fonseca* pelas colaborações.

Agradeço à família *Castellon* pelo acolhimento durante minha estadia na Florida International University.

Aos colegas de trabalho: *Anthony Abrahao, Bernard Lamien, Bruno Jaccoud, César Pacheco, Diana Santos, Diego Estumano, Gabriel Werneck, Gino Andrade, Henrique Massard, Iasmin Herzog, Inoussa Tougri, José Mir, Leonardo Bermeo, Luiz Abreu, Mabel Ramos, Marcos Curi, Mackenson Telusma, Masoud Ghanbari, Milena França, Mohsen Alaian, Nilton Pereira, Paula Falchetto, Rajesh Jha, Rafael Mendonça, Raphael Costa, Rodrigo Leite, Sohail Reddy* e aos funcionários do Laboratório de Transmissão e Tecnologia do Calor (LTTC) pela convivência agradável ao longo desses anos.

Às agências de fomento FAPERJ e CNPq pelos incentivos financeiros.

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

## IDENTIFICAÇÃO DA DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA DE TECIDOS BIOLÓGICOS EM TRATAMENTOS POR ABLAÇÃO A LASER

Bruna Rafaella Loiola

Abril/2018

Orientadores: Helcio Rangel Barreto Orlande

George Stevo Dulikravich

Programa: Engenharia Mecânica

Este trabalho apresenta uma análise computacional da decomposição térmica de tecidos biológicos aquecidos por laser. Esse fenômeno é analisado através da equação de bio-transferência de calor em sua forma entálpica. Foram considerados diferentes mecanismos de decomposição térmica na formulação do problema, como vaporização da água, coagulação e necrose dos tecidos, além da remoção destes devido à ablação térmica. O Método de Volumes Finitos foi utilizado para obter a solução numérica para o campo de temperaturas enquanto, o método *Volume of Fluid* foi utilizado para rastrear a fronteira de ablação. Alguns modelos para estimar o dano térmico dos tecidos e das células foram empregados e comparados entre si. Os resultados para o problema direto obtidos com o programa desenvolvido neste trabalho foram verificados e validados com resultados experimentais disponíveis na literatura, fornecendo uma boa indicação da área removida pelo tratamento térmico. A solução do problema inverso foi obtida com o algoritmo ABC SMC considerando medidas sintéticas intrusivas e não intrusivas do dano térmico. Para medidas não intrusivas, o algoritmo foi capaz de selecionar corretamente o modelo utilizado na geração das medidas sintéticas, dependendo da incerteza das medidas. Para medidas intrusivas, ambos os modelos de dano térmico analisados representaram adequadamente a área de decomposição térmica dependendo da calibração de seus parâmetros.

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

THERMAL DECOMPOSITION IDENTIFICATION OF BIOLOGICAL TISSUES IN  
TREATMENTS DUE TO LASER ABLATION

Bruna Rafaella Loiola

April/2018

Advisors: Helcio Rangel Barreto Orlande

George Stevo Dulikravich

Department: Mechanical Engineering

This work presents a computational analysis of the thermal decomposition of biological tissues heated by a laser. This phenomenon is analyzed in terms of the bioheat transfer equation in its enthalpy form. Different mechanisms of thermal decomposition were considered in the problem formulation, such as water vaporization, coagulation and tissue necrosis, besides tissue removal due to the thermal ablation. The Finite Volume Method was used to obtain the numerical solution of the temperature field while the Volume of Fluid method was used to track the ablation interface. Some models to estimate the thermal damage in tissues and cells were used and compared. The results of the direct problem obtained with the computational code developed in this work were verified and validated with experimental results available in the literature, providing a good indication of the region removed by the thermal treatment. The solution of the inverse problem was obtained with ABC SMC algorithm considering intrusive and non-intrusive thermal damage synthetic measured data. For non-intrusive measurements, the algorithm was capable of correctly selecting the model used to generate the simulated data, depending on the measurement uncertainty. For intrusive measurements, both models analyzed could properly represent the thermal decomposition region.



# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Motivação .....	1
1.2 Objetivos.....	2
1.3 Organização do Trabalho .....	2
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Ablação térmica de tecidos biológicos .....	4
2.1.1 Modelos de bio-transferência de calor.....	9
2.2 Dose térmica.....	12
2.3 Dano térmico .....	14
2.3.1 Desnaturação das proteínas.....	14
2.3.2 Células .....	18
2.3.3 Tecidos.....	22
2.4 Contribuição da Tese.....	27
3. PROBLEMAS INVERSOS .....	28
3.1 Abordagem Bayesiana.....	29
3.2 Seleção de Modelos.....	32
4. PROBLEMA FÍSICO E FORMULAÇÃO MATEMÁTICA.....	37
4.1 Ablação térmica de tecidos biológicos .....	37
4.1.1 Pré-ablação .....	38
4.1.2 Ablação.....	41
4.2 Modelos para a decomposição térmica dos tecidos biológicos .....	44
5. MÉTODO DE SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO .....	45
5.1 Pré-ablação .....	45
5.2 Ablação.....	49
5.3 Modelos de dano térmico .....	53

6.	VERIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO DA SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO.....	54
6.1	Verificação do código.....	54
6.1.1	Direção radial – Mudança de fase .....	54
6.1.2	Direção longitudinal – Ablação sem decomposição térmica.....	59
6.2	Verificação da solução .....	63
6.3	Validação.....	70
7.	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	73
7.1	Problema direto .....	73
7.2	Problema inverso.....	76
7.2.1	Análise de sensibilidade .....	77
7.2.2	Medidas intrusivas no tempo final de aquecimento .....	84
7.2.3	Medidas não intrusivas da superfície exposta durante o aquecimento .....	100
8.	CONCLUSÕES E PROPOSTAS DE TRABALHOS FUTUROS.....	113
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	116
	APÊNDICE A – SIMULAÇÕES COM MEDIDAS INTRUSIVAS.....	130
A.1	Medidas intrusivas geradas com Modelo 1 .....	130
A.2	Medidas intrusivas geradas com Modelo 2 .....	136
	APÊNDICE B – SIMULAÇÕES COM MEDIDAS NÃO INTRUSIVAS .....	143
B.1	Medidas não intrusivas geradas com Modelo 1 .....	143
B.2	Medidas não intrusivas geradas com Modelo 2 .....	147

## Lista de Ilustrações

<b>Figura 2.1.</b> Ablação de fígado de rato utilizando laser Nd:YAG, $\lambda = 1064$ nm (figura retirada do livro de WELCH e VAN GEMERT, 2011, referentes aos experimentos de THOMSEN <i>et al.</i> , 1994). (a) Vista superior da lesão; (b) Vista do corte perpendicular à superfície. ....	6
<b>Figura 2.2.</b> Modelo unidimensional de troca de calor em contra-corrente (figura retirada do artigo de NAKAYAMA e KUWAHARA, 2008). ....	10
<b>Figura 2.3.</b> Encolhimento axial do colágeno (figura retirada do artigo de CHEN <i>et al.</i> 1998). ....	16
<b>Figura 4.1.</b> Geometria inicial do problema direto. ....	37
<b>Figura 4.2.</b> Tecido biológico durante período de pré-ablação. ....	38
<b>Figura 4.3.</b> Composição do tecido biológico no período de ablação. ....	42
<b>Figura 5.1.</b> Malha computacional para utilização do Método dos Volumes Finitos. ....	45
<b>Figura 5.2.</b> Volumes considerados para determinar a inclinação da reta no volume central. ....	50
<b>Figura 6.1.</b> Esquema utilizado para a verificação do código na direção radial. ....	55
<b>Figura 6.2.</b> Velocidade da frente de mudança de fase. ....	58
<b>Figura 6.3.</b> Posição da interface vapor-líquido. ....	58
<b>Figura 6.4.</b> Desenho esquemático para a ablação de Teflon. ....	59
<b>Figura 6.5.</b> Velocidade adimensional da fronteira móvel. ....	62
<b>Figura 6.6.</b> Posição adimensional da fronteira móvel. ....	62
<b>Figura 6.7.</b> Temperatura em $z = H$ usando um laser de (a) $P_{ot} = 1$ W e $\sigma = 0,3$ mm; (b) $P_{ot} = 10$ W e $\sigma = 0,3$ mm; (c) $P_{ot} = 1$ W e $\sigma = 0,5$ mm; (d) $P_{ot} = 10$ W e $\sigma = 0,5$ mm. ....	66
<b>Figura 6.8.</b> Temperatura em $r = 0$ usando um laser de (a) $P_{ot} = 1$ W e $\sigma = 0,3$ mm; (b) $P_{ot} = 10$ W e $\sigma = 0,3$ mm; (c) $P_{ot} = 1$ W e $\sigma = 0,5$ mm; (d) $P_{ot} = 10$ W e $\sigma = 0,5$ mm. ....	67
<b>Figura 6.9.</b> Forma da lesão para diferentes tempos: 1 s, 3 s e 10 s, usando um laser de: (a) $P_{ot} = 1$ W e $\sigma = 0,3$ mm; (b) $P_{ot} = 10$ W e $\sigma = 0,3$ mm; (c) $P_{ot} = 1$ W e $\sigma = 0,5$ mm; (d) $P_{ot} = 10$ W e $\sigma = 0,5$ mm. ....	68
<b>Figura 6.10.</b> Contornos de dano térmico ( $\Omega = 1$ ) após aquecimento do tecido biológico por 10 s utilizando diferentes potências e raios do laser: (a) $P_{ot} = 1$ W e $\sigma = 0,3$ mm;	

(b) $P_{ot} = 10 \text{ W}$ e $\sigma = 0,3 \text{ mm}$ ; (c) $P_{ot} = 1 \text{ W}$ e $\sigma = 0,5 \text{ mm}$ ; (d) $P_{ot} = 10 \text{ W}$ e $\sigma = 0,5 \text{ mm}$ . .....	69
<b>Figura 6.11.</b> Posição da interface obtida numericamente comparada com a lesão causada pela ablação de fígado de rato (figura retirada do livro de WELCH e VAN GEMERT, 2011, referentes aos experimentos de THOMSEN <i>et al.</i> , 1994). .....	71
<b>Figura 6.12.</b> Contornos de dano térmico, $\Omega = 1$ , para três modelos distintos (Modelo 1 = perda de birrefringência; Modelo 2 e Modelo 3 = necrose dos tecidos) comparadas com a região de decomposição térmica causada pela ablação de fígado de rato (figura retirada do livro de WELCH e VAN GEMERT, 2011, referentes aos experimentos de THOMSEN <i>et al.</i> , 1994). .....	72
<b>Figura 7.1.</b> Campo de temperatura no final do período de pré-ablação. ....	74
<b>Figura 7.2.</b> Previsão da necrose do tecido ( $\Omega = 1$ ) no tempo final de pré-ablação $t_{ab}$ : (a) Modelo 1; (b) Modelo 2. ....	75
<b>Figura 7.3.</b> Previsão de necrose do tecido ( $\Omega = 1$ ) ao longo do tempo: (a) Modelo 1; (b) Modelo 2. ....	75
<b>Figura 7.4.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . ....	77
<b>Figura 7.5.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . ....	78
<b>Figura 7.6.</b> Distribuição de temperatura na superfície do tecido ( $z = H$ ) para distintas posições radiais. (a) Variação do parâmetro $\kappa$ ; (b) Variação do parâmetro $E_a$ ; (c) Variação do parâmetro $\alpha$ ; (d) Variação do parâmetro $\beta$ ; (e) Variação do parâmetro $\gamma$ . ....	80
<b>Figura 7.7.</b> Variação do dano térmico na superfície do tecido ( $z = H$ ) para $r = 0,75 \text{ mm}$ . (a) Variação do parâmetro $\kappa$ ; (b) Variação do parâmetro $E_a$ ; (c) Variação do parâmetro $\alpha$ ; (d) Variação do parâmetro $\beta$ ; (e) Variação do parâmetro $\gamma$ . ....	81
<b>Figura 7.8.</b> Variação do dano térmico na superfície do tecido ( $z = H$ ) para $r = 1,00 \text{ mm}$ . (a) Variação do parâmetro $\kappa$ ; (b) Variação do parâmetro $E_a$ ; (c) Variação do parâmetro $\alpha$ ; (d) Variação do parâmetro $\beta$ ; (e) Variação do parâmetro $\gamma$ . ....	82
<b>Figura 7.9.</b> Variação do dano térmico na superfície do tecido ( $z = H$ ) para $r = 1,25 \text{ mm}$ . (a) Variação do parâmetro $\kappa$ ; (b) Variação do parâmetro $E_a$ ; (c) Variação do parâmetro $\alpha$ ; (d) Variação do parâmetro $\beta$ ; (e) Variação do parâmetro $\gamma$ . ....	83
<b>Figura 7.10.</b> Medidas intrusivas sintéticas comparadas com medidas com desvio de 5%. .....	85
<b>Figura 7.11.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando (a) 200 partículas; (b) 500 partículas; (c) 1000 partículas. ....	86

<b>Figura 7.12.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 200 partículas..	88
<b>Figura 7.13.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 200 partículas..	88
<b>Figura 7.14.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 500 partículas..	89
<b>Figura 7.15.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 500 partículas..	90
<b>Figura 7.16.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas.	91
<b>Figura 7.17.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.	92
<b>Figura 7.18.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	92
<b>Figura 7.19.</b> Medidas simuladas comparadas com medidas com desvio de 1%. ....	93
<b>Figura 7.20.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). ....	94
<b>Figura 7.21.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas.	94
<b>Figura 7.22.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.	95
<b>Figura 7.23.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	96
<b>Figura 7.24.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). ....	97
<b>Figura 7.25.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas.	97
<b>Figura 7.26.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.	98
<b>Figura 7.27.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	99
<b>Figura 7.28.</b> Medidas simuladas comparadas com medidas com desvio de 5 %. ....	100
<b>Figura 7.29.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando (a) 200 partículas; (b) 500 partículas; (c) 1000 partículas. ....	101
<b>Figura 7.30.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 200 partículas.	102
<b>Figura 7.31.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 200 partículas.	103
<b>Figura 7.32.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 500 partículas.	104
<b>Figura 7.33.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 500 partículas.	105
<b>Figura 7.34.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas. ....	106

<b>Figura 7.35.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas. .....	106
<b>Figura 7.36.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	107
<b>Figura 7.37.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). ....	108
<b>Figura 7.38.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas. .....	109
<b>Figura 7.39.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 2. ....	109
<b>Figura 7.40.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). ....	110
<b>Figura 7.41.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas. .....	111
<b>Figura 7.42.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 1. ....	111
<b>Figura A.1.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). ....	130
<b>Figura A.2.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . ....	131
<b>Figura A.3.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . ....	131
<b>Figura A.4.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	132
<b>Figura A.5.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). ....	132
<b>Figura A.6.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . ....	133
<b>Figura A.7.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . ....	133
<b>Figura A.8.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	134
<b>Figura A.9.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). ....	134
<b>Figura A.10.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . ....	135

<b>Figura A.11.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . .....	135
<b>Figura A.12.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	136
<b>Figura A.13.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). .....	137
<b>Figura A.14.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . .....	137
<b>Figura A.15.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . .....	138
<b>Figura A.16.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	138
<b>Figura A.17.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). .....	139
<b>Figura A.18.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . .....	139
<b>Figura A.19.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . .....	140
<b>Figura A.20.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	140
<b>Figura A.21.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). .....	141
<b>Figura A.22.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . .....	141
<b>Figura A.23.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . .....	142
<b>Figura A.24.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo. ....	142
<b>Figura B.1.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). .....	143
<b>Figura B.2.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . .....	144
<b>Figura B.3.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 1. ....	144
<b>Figura B.4.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). .....	145
<b>Figura B.5.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ . .....	145
<b>Figura B.6.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 1. ....	146
<b>Figura B.7.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). .....	146

<b>Figura B.8.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a) $\kappa$ ; (b) $E_a$ .....	147
<b>Figura B.9.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 1. ....	147
<b>Figura B.10.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).....	148
<b>Figura B.11.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . ....	148
<b>Figura B.12.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 2. ....	149
<b>Figura B.13.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).....	149
<b>Figura B.14.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a) $\alpha$ ; (b) $\beta$ ; (c) $\gamma$ . ....	150
<b>Figura B.15.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 2. ....	151
<b>Figura B.16.</b> Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados). ....	151
<b>Figura B.17.</b> Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas. ....	152
<b>Figura B.18.</b> Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 2. ....	152



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 2.1.</b> Parâmetros para a perda de 50 % de birrefringência de colágeno para intestino de camundongos. ....	18
<b>Tabela 2.2.</b> Parâmetros para o modelo de três estados (O'NEILL <i>et al.</i> , 2011).....	22
<b>Tabela 2.3.</b> Parâmetros para o modelo de dano térmico de Arrhenius. ....	26
<b>Tabela 3.1.</b> Fator de Bayes. ....	34
<b>Tabela 6.1.</b> Dados utilizados para verificação do problema de Stefan. ....	57
<b>Tabela 6.2.</b> Dados utilizados na verificação do problema de ablação térmica. ....	61
<b>Tabela 6.3.</b> Dados utilizados na verificação da solução. ....	63
<b>Tabela 6.4.</b> Casos analisados para a verificação da solução. ....	64
<b>Tabela 6.5.</b> Malhas convergidas para o período de pré-ablação. ....	65
<b>Tabela 6.6.</b> Tempo computacional para cada malha considerando o período de pré-ablação. ....	66
<b>Tabela 6.7.</b> Parâmetros utilizados na análise do dano térmico. ....	68
<b>Tabela 6.8.</b> Dados utilizados na validação da metodologia. ....	70
<b>Tabela 6.9.</b> Parâmetros utilizados na análise do dano térmico. ....	71
<b>Tabela 7.1.</b> Propriedades isotrópicas do tecido biológico e do sangue e parâmetros dos termos fonte. ....	74
<b>Tabela 7.2.</b> Modelos e parâmetros utilizados na análise do dano térmico. ....	75
<b>Tabela 7.3.</b> Prioris e Kernel de transição adotados para os parâmetros. ....	77
<b>Tabela 7.4.</b> Fator de Bayes para as estimativas dos parâmetros de dano térmico no tempo final de aquecimento. ....	85
<b>Tabela 7.5.</b> Inferências para a distribuição a posteriori dos parâmetros utilizando 200 partículas e 5 % de ruído nas medidas. ....	87
<b>Tabela 7.6.</b> Inferências para os parâmetros utilizando 500 partículas. ....	89
<b>Tabela 7.7.</b> Inferências para os parâmetros utilizando 1000 partículas. ....	91
<b>Tabela 7.8.</b> Inferências para os parâmetros utilizando 1000 partículas. ....	94
<b>Tabela 7.9.</b> Valores exatos dos parâmetros considerando o Modelo 1 para gerar as medidas simuladas. ....	96
<b>Tabela 7.10.</b> Inferências para os parâmetros utilizando 1000 partículas. ....	97
<b>Tabela 7.11.</b> Tempo médio de CPU para simulações com medidas intrusivas. ....	99

<b>Tabela 7.12.</b> Fator de Bayes para as estimativas da posição radial do dano térmico durante o aquecimento.....	102
<b>Tabela 7.13.</b> Valores dos parâmetros para 200 partículas – medidas na superfície. ...	102
<b>Tabela 7.14.</b> Valores dos parâmetros para 500 partículas – medidas na superfície. ...	104
<b>Tabela 7.15.</b> Valores dos parâmetros para 1000 partículas – medidas na superfície. .	105
<b>Tabela 7.16.</b> Inferências para os parâmetros do Modelo 2 utilizando 1000 partículas.	108
<b>Tabela 7.17.</b> Inferências para os parâmetros do Modelo 1 utilizando 1000 partículas.	110
<b>Tabela 7.18.</b> Tempo médio de CPU para simulações com medidas não intrusivas. ...	112
<b>Tabela A.1.</b> Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2. ....	132
<b>Tabela A.2.</b> Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2. ....	134
<b>Tabela A.3.</b> Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2. ....	136
<b>Tabela A.4.</b> Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2. ....	137
<b>Tabela A.5.</b> Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2. ....	139
<b>Tabela A.6.</b> Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2. ....	141
<b>Tabela B.1.</b> Inferências para os parâmetros do Modelo 1. ....	144
<b>Tabela B.2.</b> Inferências para os parâmetros do Modelo 1. ....	145
<b>Tabela B.3.</b> Inferências para os parâmetros do Modelo 1. ....	146
<b>Tabela B.4.</b> Inferências para os parâmetros do Modelo 2. ....	149
<b>Tabela B.5.</b> Inferências para os parâmetros do Modelo 2. ....	150
<b>Tabela B.6.</b> Inferências para os parâmetros do Modelo 2. ....	151

## Lista de Abreviaturas e Siglas

### *Letras latinas*

$a$	Taxa da reação	$[s^{-1}]$
$A$	Constante de Arrhenius	$[s^{-1}]$
$A_s$	Área	$[m^2]$
$c_b$	Calor específico do sangue	$[J/kg-K]$
$c_p$	Calor específico à pressão constante	$[J/kg-K]$
$d$	Diâmetro	$[m]$
$E_a$	Energia de ativação	$[J/mol]$
$Fo$	Número de Fourier	
$h$	Entalpia	$[J/kg]$
$h_a$	Coeficiente convectivo do sangue arterial	$[W/m^2-K]$
$h_v$	Coeficiente convectivo do sangue venoso	$[W/m^2-K]$
$h_{lv}$	Calor de mudança de fase	$[J/kg]$
$h_{\infty}$	Coeficiente de transferência de calor	$[W/m^2-K]$
$H$	Altura	$[m]$
$H_{ab}$	Calor de ablação	$[J/kg]$
$k$	Condutividade térmica	$[W/m-K]$
$\dot{m}$	Vazão mássica	$[kg/s]$
$m_f$	Fração mássica de gordura	
$m_p$	Fração mássica de proteína	
$m_w$	Fração mássica de água	
$P$	Parâmetros	
$P_{ot}$	Potência	$[W]$
$q$	Fluxo de calor	$[W/m^2]$
$Q$	Termo fonte	$[W/m^3]$
$r$	Coordenada cilíndrica radial	$[m]$
$R$	Constante universal dos gases	$[J/mol-K]$

$R_{CEM}$	Função dependente da temperatura	
$S$	Fração de células vivas	
$T$	Temperatura	[°C]
$T_{\infty}$	Temperatura do escoamento	[°C]
$T_r$	Fluxo de energia transmitida	[W/m <sup>3</sup> ]
$t$	Tempo	[s]
$x$	Coordenada Cartesiana	[m]
$z$	Coordenada cilíndrica longitudinal	[m]

### ***Letras gregas***

$\alpha$	Parâmetro do modelo de dois estados	[s <sup>-1</sup> ]
$\beta$	Parâmetro do modelo de dois estados	
$\gamma$	Parâmetro do modelo de dois estados	[K]
$\delta$	Posição da interface	[m]
$\varepsilon$	Tolerância	
$\kappa$	Parâmetro do modelo de Arrhenius	
$\kappa_b$	Constante de Boltzmann	[eV/°C]
$\mu_{\alpha}$	Coefficiente de absorção	[m <sup>-1</sup> ]
$\mu_{eff}$	Coefficiente de atenuação	[m <sup>-1</sup> ]
$\mu_s$	Coefficiente de espalhamento	[m <sup>-1</sup> ]
$\xi$	Porcentagem de encolhimento de colágeno	
$\rho$	Massa específica	[kg/m <sup>3</sup> ]
$\tau$	Tempo adimensional	
$\varphi_0$	Fluxo de energia incidente	[W/m <sup>2</sup> ]
$\omega$	Perfusão sanguínea	[m <sup>3</sup> /m <sup>3</sup> -s]
$\omega_0$	Perfusão sanguínea basal	[m <sup>3</sup> /m <sup>3</sup> -s]
$\Omega$	Dano térmico	

### ***Subscritos***

ab	Ablação
ad	Adimensional
b	Sangue
E	Ponto nodal a leste
g	Gás
l	Laser
m	Metabólico
N	Ponto nodal ao norte
P	Ponto nodal central
S	Ponto nodal ao sul
W	Ponto nodal a oeste
0	Inicial

### ***Sobrescritos***

-	Propriedades antes da vaporização
+	Propriedades após a vaporização
k	Iteração no tempo

### ***Glossário***

**ABC:** acrônimo do inglês *Approximate Bayesian Computational*.

**Apoptose:** mecanismo natural de morte programada da célula.

**Birrefringência:** propriedade ótica de um material de possuir diferentes índices de refração para diferentes direções de propagação da luz.

**CHO:** acrônimo do inglês *chinese hamster ovary*, são células obtidas de ovário de hamster chinês.

**Clonogenicidade:** capacidade de proliferação das células.

**ECM:** acrônimo do inglês *extracellular matrix*, matriz extracelular.

**Homeostasia:** processo de regulação pelo qual um organismo mantém constante o seu equilíbrio.

**In vitro:** processos biológicos efetuados fora dos sistemas vivos.

**In vivo:** processos biológicos efetuados dentro dos sistemas vivos.

**MCMC:** Monte Carlo via Cadeia de Markov é um caso particular de processo estocástico com estados discretos na qual a distribuição de probabilidade do próximo estado depende apenas do estado atual e não da sequência de eventos que precederam.

**Mitose:** divisão celular que resulta na formação de duas células geneticamente idênticas à célula original.

**Nd:YAG:** acrônimo do inglês *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*, é um dispositivo de emissão laser de estado sólido que possui óxido de ítrio e alumínio cristalino.

**Necrose:** morte da célula ou do tecido orgânico.

**PC3:** linhagem de células tumorais da próstata.

**Tecido:** é um conjunto de células especializadas, iguais ou diferentes entre si, separadas ou não por líquidos e substâncias intercelulares, que realizam determinada função num organismo multicelular.

**Termotolerância:** refere-se à capacidade de um organismo tolerar elevadas temperaturas.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Motivação

A utilização de terapias térmicas no tratamento de tumores cancerígenos tem aumentado nas últimas décadas. Determinadas faixas de temperatura podem ser utilizadas com diversas finalidades. A criogenia, por exemplo, utiliza baixas temperaturas com o objetivo de congelar e eliminar células cancerosas. A hipertermia, por outro lado, utiliza o aquecimento do tecido biológico na faixa de temperatura entre 42 °C e 50 °C com a intenção de auxiliar tratamentos por quimioterapia e radioterapia (HABASH *et al.*, 2006). O tratamento de tumores por ablação térmica (em faixas de temperatura acima de 50°C) é utilizado como alternativa a cirurgias abertas que são contraindicadas para alguns pacientes. Em todas as terapias térmicas citadas, é de extrema importância estimar com antecedência qual será a região de decomposição térmica dos tecidos humanos envolvidos, permitindo que o tratamento seja eficaz, danificando os tecidos alvos e mantendo os tecidos saudáveis sem alterações permanentes.

Na ablação térmica de tecidos biológicos, diferentes técnicas podem ser utilizadas para o aquecimento. As terapias que utilizam as técnicas de radiofrequência, ultrassom, laser e micro-ondas são as mais comuns. Cada uma dessas técnicas possui diferentes mecanismos de entrega de energia ao tecido. Independentemente da técnica utilizada, o objetivo desejado é atingir as células anormais e preservar as normais. Dessa forma, é necessário compreender os processos pelos quais os tecidos biológicos sofrem decomposição térmica com a finalidade de desenvolver tratamentos efetivos e doses térmicas adequadas.

Na literatura são encontrados diversos modelos de danos térmicos aos tecidos considerando os processos de desnaturação das proteínas, morte das células e necrose dos tecidos. Entretanto, não há consenso sobre os modelos mais apropriados e sobre os valores de seus parâmetros, uma vez que estes são, muitas vezes, dependentes do tipo de célula ou do tecido analisado. Assim, há necessidade de entender quais modelos representam melhor um determinado caso e quais seriam os parâmetros adequados para esse modelo.

## **1.2 Objetivos**

Neste contexto, o objetivo desse trabalho é desenvolver e aplicar uma metodologia para identificar qual modelo de dano térmico é mais apropriado para representar o fenômeno de decomposição térmica, considerando o tipo de tecido e os parâmetros de aquecimento.

O presente trabalho visa investigar a decomposição térmica de tecidos biológicos em processos de ablação induzida por laser. Com essa finalidade, uma formulação matemática baseada na equação de bio-transferência de calor é realizada, considerando o movimento da fronteira de ablação. Diferentes fenômenos físicos são considerados nesta formulação, como a vaporização da água presente nos tecidos, a coagulação e a necrose dos tecidos. A técnica de problemas inversos é aplicada por meio da abordagem ABC (Cálculo Bayesiano Aproximado), com o intuito de selecionar o modelo de dano térmico que representa melhor as medidas, além de estimar os parâmetros desse modelo.

A partir dos modelos selecionados e da calibração de seus parâmetros é possível determinar a região de decomposição e, assim, determinar a dose térmica adequada para o tratamento.

## **1.3 Organização do Trabalho**

Neste capítulo inicial foram apresentados o contexto e a importância do tema estudado, assim como o objetivo da pesquisa.

No Capítulo 2 é efetuada uma revisão da literatura, mostrando a evolução dos estudos envolvendo problemas de ablação a laser, modelos de dano térmico de tecido biológico. Maior ênfase é conferida aos diferentes mecanismos de avaliação do dano térmico, os quais envolvem: desnaturação das proteínas, comprometimento das células e necrose dos tecidos. A contribuição da tese consiste na identificação da região de tecido removida e da região de decomposição térmica do tecido devido ao processo de ablação térmica.

No Capítulo 3 é apresentada a técnica de problemas inversos por meio da abordagem Bayesiana. Diferentes critérios para a seleção de modelos são apresentados. O método Cálculo Bayesiano Aproximado (ABC) é utilizado por ter a vantagem de não precisar fazer inferência para a verossimilhança.

No Capítulo 4 é apresentada a formulação matemática bidimensional em coordenadas cilíndricas, baseada na equação de bio-transferência de calor para o período de pré-ablação e



ablação de tecidos biológicos, considerando a influência da perfusão sanguínea, do metabolismo e a interação laser-tecido. É adotado o método da entalpia para resolução, com a finalidade de incluir mudanças nas propriedades térmicas do tecido devido à vaporização de água. Um balanço de energia é efetuado na fronteira de ablação com a finalidade de rastreá-la.

No Capítulo 5, apresenta-se o método de solução utilizado para resolver o problema direto. A técnica de volumes finitos é aplicada para obter a discretização da equação de conservação de energia. O método *Volume of Fluid* (VOF), através da formulação de YOUNGS (1982 e 1984), é utilizado para efetuar o rastreamento da fronteira de ablação. A rotina de programação é desenvolvida no pacote computacional *Matlab*<sup>®</sup>.

No Capítulo 6 é realizada a verificação do código por meio de soluções disponíveis na literatura. A verificação da solução foi efetuada seguindo a norma da ASME (2009) para casos testes. A validação do código foi obtida por meio de resultados disponíveis na literatura para a ablação térmica a laser em fígados de rato.

No Capítulo 7 são apresentados os resultados numéricos para a etapa de pré-ablação e ablação para o problema direto desenvolvido no Capítulo 4. A técnica de problemas inversos é aplicada para o período de pré-ablação por meio do algoritmo ABC SMC para seleção do modelo de dano térmico e calibração de parâmetros. Medidas sintéticas são utilizadas na análise inversa. Para medidas intrusivas, mais de um modelo se mostrou adequado para determinar a região de decomposição térmica. Para medidas não-intrusivas com 1 % de desvio nas medidas, o algoritmo foi capaz de selecionar o modelo de dano térmico utilizado na geração das medidas sintéticas. No caso de um desvio de 5 % nas medidas, o algoritmo não foi capaz de selecionar um modelo específico, pois, neste caso, os dois modelos estimavam adequadamente o dano térmico dentro da faixa de incerteza considerada.

No Capítulo 8 são apresentadas as conclusões e sugestões para trabalhos futuros.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Ablação térmica de tecidos biológicos

Ablação térmica de tecidos biológicos é a destruição de tecido devido ao aumento de temperatura (WELCH *et al.*, 1985; PARTOVI *et al.*, 1987; VOGEL e VENUGOPALAN, 2003; BRACE, 2011). Esse fenômeno envolve a fragmentação, vaporização e queima do tecido, resultando em uma perda de substância no tecido (THOMSEN e PEARCE, 2011). A ablação térmica é um processo complexo porque envolve diferentes fenômenos físicos, como transferência de calor, transferência de massa, mecanismos de aumento da microvascularização e mudança de fase das superfícies. Embora exija um controle da energia entregue ao tecido, o processo de ablação é considerado menos invasivo do que cirurgias abertas e, dessa forma, tem sido alvo de diversos estudos (YANG *et al.*, 2007, BREEN *et al.*, 2007, ABRAHAM e SPARROW, 2007, TANAKA e MOSTAGHIMI, 2009, ANSARI *et al.*, 2013, CHU e DUPUY, 2014, BOOTUN *et al.*, 2016).

O objetivo da ablação térmica na área médica é a elevação de temperatura para destruição de tecidos anormais sem afetar irreversivelmente os tecidos normais (CHU e DUPUY, 2014). O resultado do processo de ablação deve-se a: temperatura de aplicação, tempo de exposição e área atingida (WALSH *et al.*, 1989). Dessa forma, a eficiência do tratamento por ablação depende da temperatura alcançada, do tempo de aplicação e das características do tecido (WELCH e VAN GEMERT, 2011). Diferentes técnicas para garantir que a temperatura de tratamento requerida seja atingida são empregadas com a utilização de equipamentos externos. Para regiões mais profundas, o aquecimento das áreas afetadas pode ser realizado por ondas eletromagnéticas na faixa de radiofrequência, por exemplo, as quais são utilizadas na ablação de arritmias cardíacas (MORADY, 1999); ou por ablação percutânea, na qual agulhas são inseridas através da pele na região a ser destruída e tecnologias de ablação a laser, ablação por micro-ondas e ultrassom focado de alta intensidade (HIFU) podem ser aplicadas (ROSSMANN e HAEMMERICH, 2014). Esse processo de ablação é efetuado por meio de uma orientação por imagem, através de tomografia computadorizada, ultrassom ou ressonância magnética para controlar a localização dos dispositivos e a aplicação de energia.

A utilização de uma determinada tecnologia é definida de acordo com o tamanho e a localização da região a sofrer o processo de ablação. Lasers são normalmente selecionados por sua compatibilidade com dispositivos de ressonância magnética para ablação térmica

superficiais, como no tratamento da hiperplasia prostática benigna, que atinge mais de 75 % dos homens com mais de 80 anos (HABASH *et al.*, 2007). Para tratamentos de tumores no fígado, na mama e no pulmão, a utilização de ultrassom focado é mais recorrente (ZHOU, 2011). Entretanto, a utilização de laser em tratamento de tumores tem ganhado aceitação como uma alternativa a cirurgias abertas (SCHENA *et al.*, 2017).

O laser (*luz amplificada pela emissão estimulada de radiação*) foi inventado na década de 1960 e foi aperfeiçoado com o tempo com as opções de comprimento de onda, potência e tamanho do feixe. Basicamente, eles são compostos por uma fonte, que pode ser sólida, líquida ou gasosa, confinada em uma cavidade por um conjunto de espelhos. Algumas dessas fontes são resfriadas devido às perdas de calor do sistema de amplificação ótica. Uma fonte de energia eletromagnética interage com a fonte do laser gerando excitação dos átomos, emissão de fótons e, devido às reflexões, uma amplificação da intensidade luminosa. Ao sair da cavidade, o feixe de laser passa através de um conjunto de controles para ajuste da direção e da concentração da energia direta (DICKKEY *et al.* 2005). Assim, o laser fornece uma luz monocromática associada a um comprimento de onda, cujas propriedades serão responsáveis pela interação com o tecido biológico (SCHENA *et al.*, 2017).

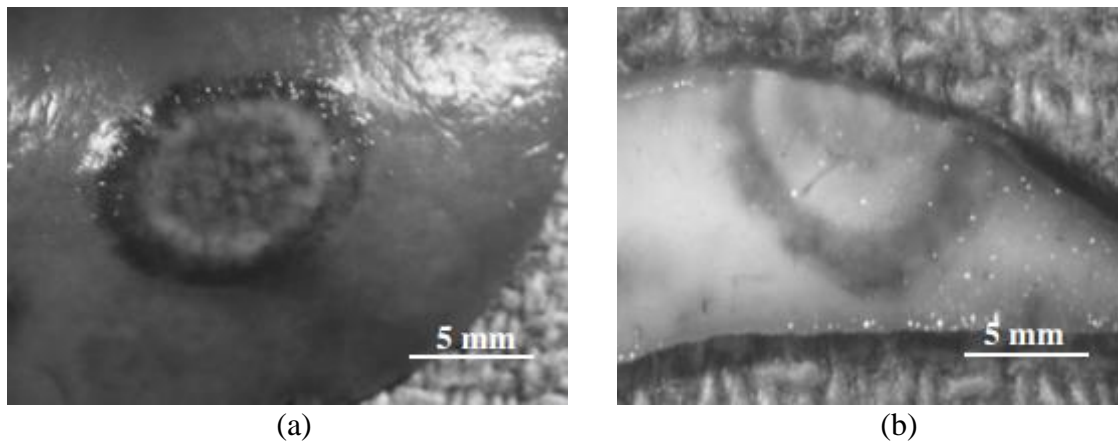
Em 1984, WELCH (1984) descreveu o comportamento da resposta térmica do tecido biológico ao ser irradiado por um laser. Ele apresentou uma formulação matemática para o processo de aquecimento de tecidos por um laser. A análise considerou as propriedades óticas e as propriedades térmicas dos tecidos variando com a composição dos tecidos. Os autores propuseram uma forma de análise matemática como alternativa para auxiliar e guiar experimentos.

WELCH *et al.* (1985) efetuaram uma das primeiras análises termográficas e histológicas utilizando laser de argônio para ablação de tecido humanos post-mortem. Durante 5 segundos, 6 espécimes de aorta normais e 5 espécimes de aorta com aterosclerose foram aquecidas por um laser com 4 W de potência e 2 mm de diâmetro do feixe. Eles obtiveram as imagens termográficas por meio de câmeras térmicas e concluíram que a ablação de tecidos humanos ocorre em uma temperatura próxima de 180 °C (WELCH *et al.*, 1987). Além da lesão por ablação, foram observadas regiões de coagulação do tecido, formação de vacúolos e regiões de carbonização.

PEARCE *et al.* (1994) efetuaram o aquecimento de intestino de rato *in vivo* com diferentes tipos de laser após a exposição do intestino por meio de uma incisão na linha alba. A temperatura da superfície foi analisada via uma câmera térmica e a análise da região afetada foi efetuada através da perda de birrefringência do colágeno, uma forma de dano térmico ao tecido.

Os autores conseguiram uma boa concordância entre o modelo numérico e as verificações experimentais.

THOMSEN *et al.* (1994) efetuaram a ablação a laser em fígado de ratos anestesiados por meio de um laser Nd: YAG,  $\lambda = 1064$  nm. Foram utilizados oito ratos, sendo que, em cada um, foram efetuadas duas lesões, com potência entre 3,2 W e 10 W, tempos de exposição entre 3 e 10 segundos e diâmetros do feixe do laser entre 0,7 e 2,0 mm. A temperatura da superfície foi acompanhada por uma câmera termográfica. Após sacrificar os animais, os autores analisaram a região de dano térmico que demonstrava marcas concêntricas relativas à perda de birrefringência do colágeno, coagulação e necrose do tecido. Os autores associaram a temperatura de  $68 \pm 5$  °C à faixa branca de coagulação e  $55 \pm 2,7$  °C à faixa vermelha de hemostasia e hemorragia.



**Figura 2.1.** Ablação de fígado de rato utilizando laser Nd:YAG,  $\lambda = 1064$  nm (figura retirada do livro de WELCH e VAN GEMERT, 2011, referentes aos experimentos de THOMSEN *et al.*, 1994). (a) Vista superior da lesão; (b) Vista do corte perpendicular à superfície.

THOMSEN (1999) estudou o mapeamento da região termicamente afetada durante tratamentos térmicos através de técnicas patológicas qualitativas. Ele definiu as zonas térmicas separadas por fronteiras concêntricas do centro mais quente para a periferia mais fria do tecido que representam os efeitos do tratamento térmico: fragmentação do tecido biológico (ablação), carbonização, vaporização, desnaturação estrutural das proteínas (coagulação do tecido), rompimento da membrana plasmática, hemostasia e hemorragia, necrose do tecido e região de cura das feridas. As zonas de decomposição do tecido são detectáveis em lesões produzidas *in vitro* e em *in vivo*. Entretanto, algumas zonas térmicas somente podem ser observadas *in vivo*: zona de dano vermelha que se forma periféricamente à zona branca de coagulação devido ao

dano aos vasos sanguíneos; zona de necrose que compreende a região afetada de forma letal e que não pode ser determinada até que todas as células afetadas estejam mortas; e a região de cura das feridas que envolvem a cicatrização e a regeneração do tecido biológico.

Em 2002, DOWLATSHAHI *et al.* (2002) reportaram a utilização de terapias com laser para pequenos tumores mamários. O tratamento utilizando um laser via uma fibra ótica foi aplicado a 54 pacientes com idade entre 42 e 80 anos. Os tumores com diâmetros entre 5 mm e 23 mm foram tratados com laser na faixa de energia de 2500 J a 14000 J durante 25 minutos a 30 minutos. Após oito semanas, os tumores de 52 pacientes foram removidos cirurgicamente. As análises dos tecidos retirados indicaram uma região de necrose entre 10 mm e 32 mm. A ablação completa dos tumores foi obtida para 70 % dos casos, sendo que os tumores que atingiram uma temperatura superior a 60 °C foram completamente destruídos.

YUN e KWOK (2017) fizeram uma revisão do uso da luz em diagnósticos, terapias e cirurgias com o uso de laser nas áreas de oftalmologia, dermatologia, cardiologia e cirurgia vascular. Os autores concluíram que os avanços no entendimento da interação laser-tecido e uso de nanotecnologias irão acelerar a imersão clínica dessas tecnologias.

Para a compreensão dos processos físicos que envolvem o tratamento por ablação a laser, é necessária uma análise quantitativa das interações entre o laser e o tecido biológico. A determinação das propriedades óticas (coeficiente de absorção e coeficiente de espalhamento), das propriedades termofísicas (condutividade térmica, massa específica e calor específico) e a constituição dos tecidos biológicos são de fundamental importância para caracterizar a distribuição de energia volumétrica no tecido. A região de decomposição devido à ablação térmica pode ser identificada de acordo com a mudança nessas propriedades do tecido e a consequente mudança em sua estrutura.

De acordo com VOGEL e VENUGOPALAN (2003), a maioria dos tecidos biológicos é constituída por água (55% a 99%) e colágeno (0 a 35%). Os tecidos biológicos podem ser vistos como um conjunto de células envoltas por uma matriz extracelular (ECM). Essa matriz extracelular é composta principalmente por água, colágeno, elastina e outras proteínas e sua principal função é manter a integridade estrutural do tecido e inibir a vaporização e remoção de material (objetivos da ablação). A composição dos tecidos influencia suas propriedades termofísicas. Dessa forma, alterações nessa composição (ocasionadas, por exemplo, devido ao aumento de temperatura), resultam em alterações significativas nas propriedades térmicas do tecido. ROSSMANN e HAEMMERICH (2014) fizeram uma revisão a respeito da influência da temperatura sobre as propriedades elétricas e térmicas dos tecidos, além de alterações na perfusão sanguínea dos mesmos.

As propriedades óticas influenciam a energia absorvida pelo tecido (VOGEL e VENUGOPALAN, 2011). Para a maioria dos comprimentos de onda, somente um componente do tecido absorve a radiação proveniente do laser (água ou colágeno). Para os tratamentos envolvendo ablação térmica a laser, utilizam-se tipicamente comprimentos de onda nos quais os coeficientes de absorção são superiores ao coeficiente de espalhamento ( $\mu_a \gg \mu_s$ ), como lasers XeCl excimer ( $\lambda = 308 \text{ nm}$ ), Tu: YAG ( $\lambda = 2,0 \text{ }\mu\text{m}$ ) e Ho:YAG ( $\lambda = 2,1 \text{ }\mu\text{m}$ ).

No caso em que a absorção é dominante em relação ao espalhamento, a lei de Beer-Lambert (LAMBERT, 2001) pode ser aplicada apropriadamente para determinar a distribuição espacial da radiação absorvida. O fluxo de energia transmitida,  $T_r$  nesse caso é dado por:

$$T_r(z) = \mu_{eff} \varphi_0 \exp(-\mu_{eff} z) \quad (2.1)$$

Na Equação (2.1),  $z$  é a direção de propagação,  $\varphi_0$  indica o fluxo radiante incidente e  $\mu_{eff}$  representa o coeficiente de atenuação do tecido. Esse coeficiente depende do coeficiente de absorção  $\mu_a$ , do coeficiente de espalhamento  $\mu_s$  e do coeficiente de anisotropia do tecido  $g$ , através da correlação (JACQUES e PRAHL, 1987):

$$\mu_{eff} = \left\{ 3\mu_a \left[ \mu_a + \mu_s (1 - g) \right] \right\}^{0.5} \quad (2.2)$$

Para o caso no qual o feixe pode ser considerado Gaussiano na direção radial  $r$ , o fluxo transmitido de energia é dado por:

$$T_r(z) = \mu_{eff} \varphi_0 \exp(-\mu_{eff} z) \exp\left(-\frac{2r^2}{r_l^2}\right) \quad (2.3)$$

É possível reescrever a Equação (2.3) na forma tradicional Gaussiana, considerando o raio do feixe do laser igual a duas vezes o parâmetro da Gaussiana  $\sigma$ , ( $r_l = 2\sigma$ ).

$$T_r(z) = \mu_{eff} \varphi_0 \exp(-\mu_{eff} z) \exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2}\right) \quad (2.4)$$

A potência do laser é resultado da energia absorvida na superfície considerando a área de atuação do laser.

$$P_{ot} = \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} \varphi_0 \exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2}\right) r dr d\theta \quad (2.5)$$

Assim, o fluxo no centro do feixe pode ser relacionado com a potência do laser e com a dimensão do feixe, na seguinte forma:

$$\varphi_0 = \frac{P_{ot}}{2\pi\sigma^2} \quad (2.6)$$

A ablação a laser pode ser efetuada em modo contínuo, com potências na faixa entre 1 W e 30 W durante minutos ou segundos; ou em modo por pulsos na faixa de femtossegundos a nanossegundos com uma potência maior que 100 W (SCHENA *et al.* 2017).

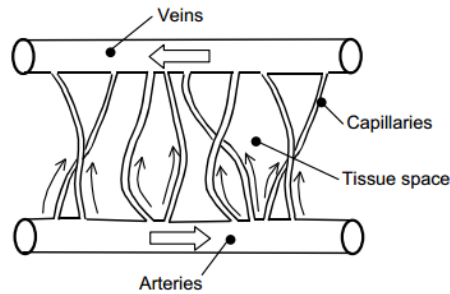
### 2.1.1 Modelos de bio-transferência de calor

Para compreender a relação entre a energia aplicada e a resposta do tecido biológico, PENNES (1948) efetuou experimentos para medir a temperatura de diferentes tecidos do antebraço humano. Por meio da análise do perfil de temperatura foi possível verificar que o sangue arterial funciona como um agente aquecedor e, dessa forma, essa transferência de calor deveria ser incluída na equação de conservação de energia. Essa equação proposta por PENNES (1948) ficou conhecida como equação de bio-transferência de calor e é dada por:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + \dot{Q}_m + \dot{Q}_r \quad (2.7)$$

Na Equação (2.7), o termo do lado esquerdo representa o transiente de temperatura. O primeiro termo do lado direito indica a difusão de calor no tecido. O segundo termo do lado direito representa o aporte de energia devido à interação entre o tecido biológico e o sangue arterial. O parâmetro  $\omega_b$  representa a taxa volumétrica de perfusão do sangue no tecido,  $\rho_b$  a massa específica do sangue e  $c_b$  o calor específico do sangue. A temperatura do sangue arterial está representada por  $T_b$  e a taxa metabólica do tecido por  $\dot{Q}_m$ . O termo  $\dot{Q}_r$  compreende a taxa de calor fornecida pela fonte térmica externa. As propriedades do tecido, consideradas nessa análise isotrópicas, estão representadas pela massa específica ( $\rho$ ), calor específico ( $c_p$ ) e condutividade térmica ( $k$ ).

KELLER e SEILER (1971) propuseram um modelo de bio-transferência de calor baseado na troca de calor em contracorrente entre os fluxos de sangue arterial e venoso, como ilustrado na Figura 2.2.



**Figura 2.2.** Modelo unidimensional de troca de calor em contracorrente (figura retirada do artigo de NAKAYAMA e KUWAHARA, 2008).

O equacionamento proposto pelos autores foi realizado para uma geometria unidimensional em regime permanente e está apresentado na Equação (2.8). Nesta equação, o parâmetro  $h$  representa o coeficiente convectivo de troca de calor e o parâmetro  $a$  [ $\text{m}^2/\text{m}^3$ ], a área de transferência de calor volumétrica entre o tecido e o sangue, tanto para o fluxo sanguíneo arterial (subscrito  $a$ ) quanto para o fluxo sanguíneo venoso (subscrito  $v$ ).

$$k \frac{d^2 T}{dx^2} + a_a h_a (T_a - T) + a_v h_v (T_v - T) + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + \dot{Q}_m = 0 \quad (2.8)$$

CHEN e HOLMES (1980) propuseram um modelo de bio-transferência de calor incorporando o termo de troca de calor convectiva entre os microvasos sanguíneos e o tecido, além de incorporar uma condutividade térmica efetiva ( $k_{ef}$ ), sendo dado por:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho_b c_b \mathbf{u} \cdot \nabla T = \nabla \cdot (k_{ef} \nabla T) + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + \dot{Q}_m + \dot{Q}_r \quad (2.9)$$

ABRAHAM e SPARROW (2007) adaptaram o modelo de bio-transferência de calor de PENNES (1948) para considerar a mudança de fase da água presente nos tecidos. Para isso, eles consideraram a equação de bio-transferência de calor na forma entálpica, como:

$$\rho \frac{\partial h}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + \dot{Q}_m + \dot{Q}_r \quad (2.10)$$



Além disso, os autores consideraram a perfusão sanguínea ( $\omega_b$ ) dependente do dano térmico ( $\Omega$ ) devido ao aquecimento do tecido baseados nos experimentos de HENRIQUES e MORITZ (1947), como descrito pela Equação (2.11). Valores de dano térmico até  $\Omega \leq 0,1$  representam um aumento da perfusão devido à vasodilatação do tecido aquecido, enquanto valores de dano térmico entre  $0,1 \leq \Omega \leq 1$  representam a diminuição da perfusão sanguínea devido à coagulação do sangue. Assim, para o tecido coagulado ( $\Omega > 1$ ), a perfusão é considerada nula. O termo  $\omega_0$  representa a perfusão sanguínea para um tecido saudável.

$$\omega_b = \begin{cases} (1 + 25\Omega - 260\Omega^2)\omega_0 & \Omega \leq 0,1 \\ (1 - \Omega)\omega_0 & 0,1 < \Omega \leq 1 \\ 0 & 1 < \Omega \end{cases} \quad (2.11)$$

XU *et al.* (2008) propuseram um modelo de bio-transferência de calor baseado no modelo de condução de calor em duplo retardo. Nesse modelo, dois tempos de relaxação são considerados: um para o gradiente de temperatura ( $\tau_T$ ) e outro para o fluxo de calor ( $\tau_q$ ). Assim, o fluxo de calor é relacionado com o gradiente de temperatura por:

$$\mathbf{q}(r, t + \tau_q) = k\nabla T(r, t + \tau_T) \quad (2.12)$$

Desta forma, a equação de bio-transferência de calor considerando o modelo de duplo retardo possui a forma da Equação (2.13). Usualmente, uma linearização da Equação (2.12) é efetuada para permitir sua incorporação no equacionamento.

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{q} + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + \dot{Q}_m + \dot{Q}_r \quad (2.13)$$

Diversos outros modelos para a bio-transferência de calor foram propostos (CHATO, 1980, WEINBAUM *et al.*, 1984, WEINBAUM e JIJI, 1985, NAKAYAMA e KUWAHARA, 2008), porém o modelo de PENNES (1948) ainda é o mais utilizado devido a sua simplicidade e bons resultados. Como a inclusão da vaporização de água é um dos meios de decomposição térmica do tecido biológico, a equação do modelo de bio-transferência de calor proposta por ABRAHAM e SPARROW (2007), que é uma adaptação do modelo de PENNES (1948), será considerada neste trabalho.

## 2.2 Dose térmica

O termo dose térmica em hipertermia surgiu para quantificar os efeitos dependentes do tempo de exposição e da temperatura, representando uma medida de eficácia do tratamento. A partir dessa análise seria possível administrar as dosagens de certo tratamento aos pacientes e determinar o dano térmico sofrido pelas células e tecidos. A dose no tratamento por hipertermia depende de inúmeros fatores, como: energia transferida para o tecido biológico, tempo de exposição a certa temperatura, temperaturas máxima e mínima atingidas no tratamento, nível de potência administrada, etc. (PEARCE, 2012).

ATKINSON (1977) propôs uma forma de analisar a dose térmica a partir do número de células mortas em uma amostra induzida por um aquecimento arbitrário. Esta definição se mostrou importante para avaliar a eficiência e a toxicidade dos processos de hipertermia. De acordo com ATKINSON (1977), a porcentagem de células vivas pode ser descrita por uma função exponencial dependente do tempo, onde a taxa de reação é dada por:

$$a \approx \exp\left(\frac{E_a}{\kappa_b T}\right) \quad (2.14)$$

Na Equação (2.14),  $E_a$  representa a energia de ativação do processo e  $\kappa_b$  é a constante de Boltzmann igual a  $8,617 \times 10^{-5}$  eV/K. Dessa forma, a dose térmica pode ser representada por:

$$D(T, t) = 100 - 100 \exp\left[-\int_{t'=0}^t a(t') dt'\right] \quad (2.15)$$

Para um tempo longo de tratamento e/ou elevadas temperaturas, a dose  $D$  tende ao máximo de 100 unidades, e, para tempos curtos de tratamento e/ou baixas temperaturas, a dose  $D$  tende a zero. A Equação (2.15) pode ser usada como unidade de dosagem por hipertermia e interpretada como a porcentagem de células mortas pelo tratamento. Entretanto, tal expressão foi desenvolvida para experimentos *in vitro*, não considerando o termo de perfusão que há em tratamentos *in vivo*.

DEWEY *et al.* (1977) analisaram, em sistemas *in vitro*, o processo de hipertermia e radioterapia no tratamento de células mamárias em camundongos. Eles verificaram que, nos processos de hipertermia de células *in vitro*, a relação entre temperatura e tempo é exponencial e foi descrita pelos autores conforme indicado na Equação (2.16), na qual  $t$  indica tempo e  $T$  temperatura.

$$t_1 = t_2 R_m^{(T_1 - T_2)} \quad (2.16)$$

Na Equação (2.16),  $R_m$  representa uma função da temperatura. A escolha do valor da função  $R_m$  pode afetar consideravelmente a dose térmica. Os autores observaram uma mudança de resposta ao tratamento térmico na temperatura de 43 °C. Para um aumento de 1 °C na temperatura de tratamento de células de mamíferos *in vitro* acima do patamar de 43 °C, o tempo requerido para alcançar o mesmo efeito do tratamento a 43 °C se reduz pela metade. E para cada 1 °C abaixo da temperatura de tratamento de 43 °C, o tempo de tratamento para a obtenção do mesmo efeito é multiplicado por 3 a 4 vezes.

SAPARETO e DEWEY (1984) consideraram importante a comparação de diferentes tratamentos clinicamente. Assim, eles criaram o conceito de dose térmica na forma de minutos equivalentes cumulativos (CEM). Nesse método, a temperatura de 43 °C é utilizada como referência e a exposição térmica a outras temperaturas ou tempos é convertida em minutos-equivalentes para essa temperatura, como:

$$CEM = \sum_{i=1}^N [R_{CEM}]^{(43-T_i)} t_i = \int_0^t [R_{CEM}]^{(43-T_i)} dt' \quad (2.17)$$

Na Equação (2.17), a temperatura  $T_i$  é a média de temperatura durante o intervalo de tempo  $t_i$ . O parâmetro  $R_{CEM}$  é análogo ao parâmetro  $R_m$ , porém especificado para a temperatura de referência de 43°C. O valor  $R_{CEM} = 0,5$  é adotado para temperaturas acima de 43°C e o valor de  $R_{CEM} = 0,25$  é adotado para temperaturas abaixo de 43°C. O cálculo da dose térmica utilizando o critério CEM é o método típico utilizado em problemas de hipertermia. Nesse critério, o tratamento a uma temperatura de 43°C por 60 minutos seria equivalente ao tratamento a temperatura de 44°C por 30 minutos ou a temperatura de 45°C por 15 minutos.

Esses valores são tomados como base em experimentos *in vitro* em mamíferos, principalmente roedores (DEWEY, 1994). Porém, as células humanas diferem em dois aspectos em relação às células dos roedores: a temperatura de mudança de comportamento nos humanos é por volta de 43,5 °C e são necessários tempos mais elevados para matar células humanas do que no caso dos roedores para uma determinada temperatura. Isto ocorre devido à existência da termotolerância se desenvolver em temperaturas mais elevadas nos humanos (DEWHIRST *et al.*, 2003). Assim, a dose térmica calculada utilizando o critério CEM pode mascarar a diferença entre os tipos de células e a cinética de resposta para tratamentos térmicos

a elevadas temperaturas (PEARCE, 2012). Por esse motivo, o conceito de minutos equivalentes cumulativos é geralmente utilizado para tratamentos de hipertermia entre 40 °C e 46 °C. Para tratamentos térmicos envolvendo o fenômeno de ablação térmica, a dose térmica é calculada com base nos danos térmicos: necrose ou coagulação do tecido maligno, para assim determinar a efetividade do tratamento (HARRIS *et al.*, 2011; RHOON, 2016).

### **2.3 Dano térmico**

O tratamento de tecidos biológicos por terapias térmicas induz a desnaturação das proteínas, o rompimento das membranas das células, a apoptose, a coagulação e a necrose dos tecidos. (THOMSEN e PEARCE, 2011). Esses efeitos podem ser compreendidos como dano térmico. Dependendo da dose térmica aplicada nos tratamentos térmicos, o dano térmico pode ocorrer de diversas formas, sendo que a maioria das análises para estimá-lo considera que apenas um único processo está ativo. Assim, diferentes avaliações para o dano térmico podem ser efetuadas, seja em nível das proteínas, das células ou do próprio tecido biológico. Dessa forma, neste trabalho, o dano térmico será avaliado de acordo com a desnaturação das proteínas, morte das células e necrose dos tecidos.

#### **2.3.1 Desnaturação das proteínas**

As proteínas são estruturas formadas por aminoácidos, podendo ser globulares, fibrosas ou comporem a membrana celular (WRIGHT, 2015). As proteínas globulares são estruturas tridimensionais com forma globular (ex: hemoglobina). As proteínas fibrosas (ou escleroproteína) são estruturas na forma de fibras como o colágeno, a queratina e a fibrina. Por ser uma estrutura primária (nível mais básico da organização estrutural de proteínas) em muitos órgãos e tecidos, o colágeno é uma das principais proteínas estudadas. O colágeno possui diversos tipos que diferem tanto em estruturas quanto em função. A estrutura básica do colágeno é constituída por três cadeias polipeptídicas, formando uma hélice tripla. Essa estrutura é insolúvel em água com fibras resistentes ao estiramento. Assim, uma forma de estudar a desnaturação das proteínas é analisar a contração dessas fibras do colágeno durante o aquecimento por alguma terapia térmica (DANIELSEN, 1981).

WEIR (1949) analisou a taxa de encolhimento de colágeno em tendões de canguru. Ele modelou a contração de colágeno como uma reação de primeira ordem (equação de Arrhenius)

e determinou a porcentagem de encolhimento do colágeno. Também identificou que a contração axial ocorre mais lentamente quando a amostra de tecido está desidratada.

Por ser um importante indicador de desnaturação das proteínas, o índice de contração do colágeno devido ao aquecimento foi estudado por CHEN *et al.* (1997). Eles mediram a contração axial de tendão de coração bovino a partir de amostras com 7 mm de diâmetro e 10 mm de comprimento, utilizando 17 diferentes protocolos. Os experimentos envolviam aquecimento isotérmico para temperaturas ( $T$ ) entre 65 °C e 90 °C e cargas isotônicas ( $P$ ) entre 100 kPa e 650 kPa. Os experimentos foram efetuados para tempos entre 120 s e 3600 s. Após o aquecimento, as amostras de tendão foram mantidas à temperatura corpórea ( $T = 37$  °C) e sem carga ( $P = 0$  kPa) por 20 ou 60 minutos, para análise da recuperação dessas amostras. A contração do colágeno ( $\xi$ ) foi medida por meio da Equação (2.18), na qual  $L_0$  é o comprimento inicial e  $l(t)$  o comprimento no tempo  $t$ .

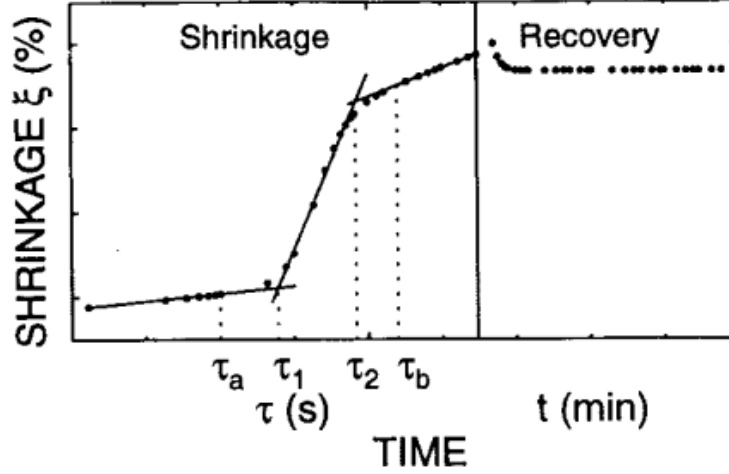
$$\xi(t, T) = \frac{L_0 - l(t)}{L_0} \quad (2.18)$$

A dependência da contração do colágeno com relação à temperatura e a carga foi expressa por meio de um tempo característico  $\tau_2$ , como indicado na Equação (2.19).

$$\tau_2 = e^{\left(\alpha_m + \beta_m P_m + \frac{M_m}{T}\right)} \quad (2.19)$$

Nessa equação, os parâmetros  $\alpha_m$ ,  $\beta_m$  e  $M_m$  são constantes do material,  $P_m$  representa a primeira tensão de Piola-Kirchhoff (tensores com deformações finitas usados na teoria da elasticidade) e  $T$  a temperatura de aquecimento.

Com o intuito de medir a contração durante uma variação de tempo e temperatura, CHEN *et al.* (1998) apresentaram um modelo matemático dependente do tempo para o dano térmico em um tecido uniaxial, com alto teor de colágeno. O encolhimento do colágeno durante o aquecimento era dado em três fases: regime inicial linear, regime de transição e, após essa fase, um longo período linear, como ilustrado na Figura 2.3.



**Figura 2.3.** Encolhimento axial do colágeno (figura retirada do artigo de CHEN *et al.* 1998).

Para o período inicial  $I(v)$  foi assumida a correlação da Equação (2.20), na qual  $v$  é dado por  $\ln(\tau/\tau_2)$ . Para o período após o regime de transição  $L(v)$  foi assumida a correlação expressa na Equação (2.21).

$$\xi(v) \equiv I(v) = A_0 + A_1 v \quad v \leq \ln(\tau_a/\tau_2) \quad (2.20)$$

$$\xi(v) \equiv L(v) = a_0 + a_1 v \quad v \leq \ln(\tau_b/\tau_2) \quad (2.21)$$

Para o regime de transição foi adotada uma combinação linear do regime inicial e do regime de longo período, expressa por:

$$\xi(v) \equiv [1 - f_c(v)](A_0 + A_1 v) + [f_c(v)](a_0 + a_1 v) \quad (2.22)$$

Os parâmetros  $A_0, A_1, a_0$  e  $a_1$  são constantes do material determinadas por regressão linear. A função de combinação ( $f_c$ ) entre as proteínas em sua forma natural e as proteínas desnaturadas é expressa pela formulação empírica indicada na Equação (2.23), na qual  $v_m$  é dado por  $\ln(\tau_1/\tau_2)$  e  $a$  é uma constante do material.

$$f_c(v) = \frac{e^{a(v-v_m)}}{1 + e^{a(v-v_m)}} \quad (2.23)$$

Na Figura 2.3 é possível verificar que uma parte do colágeno que sofreu contração se recupera. Essa recuperação parcial é descrita de acordo com a Equação (2.24), na qual  $B_0$  é o valor da contração ( $\xi$ ) no tempo igual a 0 e  $(B_0 - B_1)$  é o valor de equilíbrio de  $\xi$  após a recuperação.

$$\xi(t) = B_0 - B_1(1 - e^{-t/t_c}) \quad (2.24)$$

WALL *et al.* (1999) estudaram o encolhimento de tecidos colagenosos devido a alterações da temperatura e tempo de aquecimento. Os autores determinaram as propriedades mecânicas dos tecidos com base nesse encolhimento. Os experimentos foram efetuados para tendões extensores bovinos que se encontravam na temperatura ambiente e foram submergidos em banhos quentes com temperaturas entre 59,5 °C e 65,5 °C. Eles representaram a porcentagem de encolhimento do tecido por meio de uma correlação, indicada na Equação (2.25) em função da temperatura (em °C) e do tempo (em minutos).

$$\xi(T, t) = \frac{(0,53T - 70,09)}{\left\{ 1 + \left[ \frac{t}{4,0e^{(29,76 - 0,48T)}} \right]^{(0,38T - 21,31)} \right\}} + 35,35 \quad (2.25)$$

PEARCE (2009) comparou um modelo numérico para o aquecimento de tecidos de intestino de rato por um laser com resultados experimentais. Nesse trabalho, o modelo de dano térmico utilizado se baseava na perda de birrefringência de colágeno. Colágenos são birrefringentes, isto é, a luz polarizada ao atravessar uma fibra de colágeno terá sua polarização rotacionada. Dessa forma, ao se analisar tecidos em um filtro com rotação de 90°, tecidos birrefringentes aparecem brilhantes e tecidos não-birrefringentes aparecem escuros (PEARCE *et al.*, 1994). Com o aquecimento, colágenos tendem a perder sua birrefringência e essa perda se torna uma quantificação do dano térmico, sendo útil na análise clínica para a determinação da região de coagulação do tecido. Seguindo a abordagem de CHEN *et al.* (1998), os autores definiram os seguintes parâmetros para o tecido de intestino de rato (mostrados na Tabela 2.1). A comparação com resultados experimentais indica erro inferior a 10%.

**Tabela 2.1.** Parâmetros para a perda de 50 % de birrefringência de colágeno para intestino de camundongos.

Parâmetros	Valores
$\alpha_m$	-152,35
$\beta_m$	0,0109 kPa <sup>-1</sup>
$M_m$	53,256 K
$P_m$	0
$A_0$	1,80 %
$A_1$	0,983 %
$a_0$	42,4 %
$a_1$	3,17 %
$a$	2,48
$v_m$	-0,77

### 2.3.2 Células

O dano térmico pode ser avaliado de acordo com a morte das células. Devido ao aquecimento, a matriz celular pode colapsar e provocar a necrose dos tecidos, ou até mesmos dos órgãos, se exposta a altas doses térmicas. A necrose compreende a morte da célula devido à perda da integridade da membrana e à liberação do seu conteúdo. Considerando baixas doses térmicas, as células podem morrer por apoptose, porém a matriz celular continua intacta. O processo de apoptose é caracterizado pela morte programada das células. A necroptose compreende a morte da célula devido aos efeitos de necrose e apoptose simultaneamente.

O modelo de cinética química de reação de primeira ordem é um modelo padrão utilizado por diversos autores para descrever a taxa de sobrevivência das células (WRIGHT, 2015). Esse modelo padrão pode ser escrito como:

$$S(t) = e^{-k_1 t} \quad (2.26)$$

Na Equação (2.26), o termo  $S$  representa a fração de células vivas,  $t$  a duração do tratamento e  $k_1$  o parâmetro de dependência entre o tempo ( $t$ ) e a temperatura ( $T$ ). Para  $S = 1$ , não há aquecimento, compreendendo assim o estado inicial ( $t = 0$ ) e para  $S = 0$  compreende um tempo de aquecimento muito longo ( $t \rightarrow \infty$ ), sendo que esse tempo decresce com o aumento da temperatura de tratamento.

A fração de células vivas em células de mamíferos é geralmente descrita pela Equação (2.27), na qual  $t_0$  representa o tempo para morte de 63% da população de células se o



número de extrapolação ( $n$ ) for igual à unidade. Diversos autores também desenvolveram modelos nesse contexto (JOHNSON e PAVELEC, 1972; DEWEY *et al.*, 1977; ROTI e HENLE, 1980; HAHN, 1982).

$$S(t) = 1 - (1 - e^{-t/t_0})^n \quad (2.27)$$

JUNG (1986) separou o dano térmico às células de ovário de hamster chinês (CHO) em dois processos. O primeiro representava o dano sofrido pela célula que não era suficiente para ocasionar sua morte e o segundo considerava a morte da célula. Para o tratamento a uma temperatura especificada, a Equação (2.28) considera estes efeitos, sendo o processo não letal descrito pelo coeficiente  $p$  e o processo letal descrito pelo coeficiente  $c$ .

$$S(t) = \exp\left\{\frac{p}{c}[1 - ct - e^{-ct}]\right\} \quad (2.28)$$

No mesmo trabalho, JUNG (1986) descreveu o processo de aquecimento em duas etapas por meio da Equação (2.29). Primeiramente ocorre o aquecimento das células até uma temperatura  $T_1$  durante certo tempo  $t_1$ . Em seguida, ocorre o aquecimento das células até uma temperatura  $T$  durante um tempo  $t$ . O primeiro processo de aquecimento é descrito pelos parâmetros  $p_1$  e  $c_1$ , não letal e letal, respectivamente. O segundo processo é descrito pelos parâmetros  $p$  e  $c$ . JUNG (1991) adicionou, posteriormente, termos a essa equação para incluir o termo de termotolerância.

$$S(t, t_1) = \exp\left\{\frac{p_1}{c_1} \exp(-c_1 t_1) [1 - c_1 t_1 e^{c_1 t_1} - e^{-c_1 t_1}] + \frac{p}{c} [1 - ct - e^{-ct}]\right\} \quad (2.29)$$

MACKEY e ROTI (1992) desenvolveram um modelo probabilístico para a perda de clonogenicidade das células. Nesse caso não há mortes das células, porém as células perdem a capacidade de se proliferar. Eles propuseram uma distribuição normal, Equação (2.30), para a população de células sem perda de clonogenicidade descrita por um parâmetro  $\varepsilon$  dependente da temperatura de tratamento.

$$f(\varepsilon) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\varepsilon - \bar{\varepsilon})^2}{2}\right] \quad (2.30)$$

onde a média do parâmetro pode ser escrita como:

$$\bar{\varepsilon} = \bar{\varepsilon}_f(1 - e^{-k_m t}) + \bar{\varepsilon}_0 e^{-k_m t} \quad (2.31)$$

Na Equação (2.31),  $\bar{\varepsilon}_0$  indica o valor inicial do parâmetro  $\varepsilon$ , considerado nulo pelos autores e  $\bar{\varepsilon}_f$  indica o valor assintótico no caso de uma mudança abrupta de temperatura. Nesse modelo, é considerado que abaixo de um valor mínimo desse parâmetro ( $\varepsilon_{min}$ ), a célula perde a capacidade de produzir clones. A fração de células sem dano pode então ser calculada de acordo com a Equação (2.32), considerando  $\bar{\varepsilon}_0$  nulo.

$$S = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{\varepsilon_{min}}^{\infty} e^{-\left[\frac{\varepsilon - \bar{\varepsilon}_f(1 - e^{-k_m t})}{2}\right]^2} d\varepsilon \quad (2.32)$$

Os autores aplicaram esse modelo para os experimentos com células de ovário de hamster chinês (CHO) efetuados utilizando um banho de água com temperaturas entre 41,5 °C e 45,5 °C (MACKEY e DEWEY, 1988). Os experimentos foram feitos para duas fases diferentes da interfase (parte do ciclo celular entre a meiose/mitose responsável por criar condições para a célula se dividir e se reproduzir): fase G1 (síntese proteica) e fase S (duplicação do DNA). Eles concluíram que a fase S é mais sensível ao aquecimento do que a fase G1.

FENG *et al.* (2008) desenvolveram um modelo de dois estados (células vivas e células mortas) para a curva de sobrevivência das células. A fração de células sobreviventes nesse modelo é representada de acordo com a Equação (2.33).

$$S(t, T) = \frac{1}{1 + e^{-\left[\frac{\gamma}{T} - \beta - \alpha t\right]}} \quad (2.33)$$

Esse modelo possui parâmetros derivados de uma análise termodinâmica e foram encontrados para experimentos com células cancerosas da próstata (PC3) com alta taxa de metástase. Os frascos contendo as células PC3 foram imersos em um banho de água com temperaturas na faixa entre 44°C e 60°C por cerca de 1 a 30 minutos. Após os frascos de cultura de células permanecerem por 72 horas em uma incubadora a 37 °C, foi efetuada uma análise da fração de células vivas por meio da técnica de fluorescência (que indica se há presença de atividade metabólica nas células). Os parâmetros encontrados  $\alpha = 0,00493 \text{ s}^{-1}$ ,  $\beta = 215,64$  e  $\gamma = 70031 \text{ K}$  se ajustaram bem aos experimentos de hipertermia efetuados pelos autores e

representaram adequadamente a região na qual a morte das células é mais lenta (região de *shoulder*) quando comparada com o ajuste efetuado com a formulação de Arrhenius.

Nessa mesma linha de raciocínio, O'NEILL *et al.* (2011) propuseram um modelo de três estados, considerando células vivas  $S$ , células vulneráveis  $V$  e células mortas  $D$ , como indicado na Equação (2.34). O coeficiente  $k_b$  indica a taxa de conversão das células vulneráveis para células sãs. O coeficiente  $k_f$  representa a taxa de conversão das células sãs para as células vulneráveis e das células vulneráveis para as células mortas.



A soma da fração de todas as células corresponde à unidade ( $S + V + D = 1$ ). Assim, as Equações (2.35) e (2.36) foram definidas considerando as populações normalizadas das células, onde  $V = 1 - S - D$ .

$$\frac{dS}{dt} = -k_f S + k_b(1 - S - D) \quad (2.35)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_f(1 - S - D) \quad (2.36)$$

O coeficiente  $k_f$  foi modelado como indicado na Equação (2.37), na qual  $\bar{k}_f$  e  $T_k$  são os parâmetros de ajuste de curva.

$$k_f = \bar{k}_f e^{T/T_k}(1 - S) \quad (2.37)$$

Assim, para cada experimento a uma temperatura especificada durante um tempo determinado, há três parâmetros dinâmicos a serem encontrados:  $k_b$ ,  $\bar{k}_f$  e  $T_k$ . O'NEILL *et al.* (2011) encontraram esses parâmetros para experimentos com células de hepatoma humano (Hep G2) e células de fibroblasto de pulmão humano (MRC-5). Os experimentos foram efetuados utilizando temperaturas constantes de 55 °C, 65 °C, 75 °C, 85 °C e 100 °C para tempos de 300 s, 600 s e 900 s. Os parâmetros encontrados para a cultura de células investigadas encontram-se na Tabela 2.2.

**Tabela 2.2.** Parâmetros para o modelo de três estados (O'NEILL *et al.*, 2011).

Parâmetros	Hep G2	MRC-5
$k_b$	$0,25 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	$19,2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
$\bar{k}_f$	$0,80 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$	$9,07 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
$T_k$	$24,6^\circ\text{C}$	$63,5^\circ\text{C}$

Essa modelagem corresponde ao período em que as células estão sendo aquecidas e analisadas após 2 horas de permanência em uma incubadora a  $37^\circ\text{C}$ . Devido à fração de células vivas continuarem a decair após esse tempo, os autores também propuseram um modelo para estimar a fração de células mortas 26 horas e 50 horas após o aquecimento, dado por:

$$(1 - D) \xrightarrow{k_s} D \quad (2.38)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_s(1 - D) \quad (2.39)$$

A população normalizada das células mortas possuía uma taxa  $k_s$  de decaimento. O melhor ajuste com os experimentos que os autores encontraram para essa taxa de conversão está expresso na Equação (2.40). O valor encontrado para os parâmetros desse ajuste foram:  $\bar{k}_s = 0,316 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  e  $D_\tau = 0,208$ .

$$k_s = \bar{k}_s D(1 - D)(D - D_\tau)^2 \quad (2.40)$$

Os autores concluíram que células com uma viabilidade maior que 80% após duas horas na incubadora permanecem com uma fração de células acima de 80% ao final das 50 horas de análise. Porém, para uma cultura de células com menos de 80% de viabilidade das células após duas horas do fim do tratamento térmico, a fração de células vivas após 50 horas da análise era praticamente nula. Assim, essa fração de células vivas após duas horas na incubadora a  $37^\circ\text{C}$  poderia ser usada no planejamento de tratamentos por hipertermia e ablação.

### 2.3.3 Tecidos

No âmbito dos tecidos biológicos, os processos de dano por coagulação e necrose tipicamente seguem o modelo de primeira ordem de reação unimolecular, descrita pela equação diferencial de Bernoulli (PEARCE, 2013):

$$\frac{dC}{dt} = -k_t C \quad (2.41)$$

Na Equação (2.41),  $C$  representa a concentração do reagente (barreira de energia para formar um complexo ativado em quase-equilíbrio com o estado normal inativado) e  $k_t$  a taxa de velocidade da reação. A solução analítica da Equação (2.41) é dada por:

$$C(t) = C(0)e^{-\int_0^t k_t dt'} \quad (2.42)$$

A taxa de velocidade de reação pode ser calculada termodinamicamente pela energia livre de Gibbs ( $G^*$ ), na forma:

$$k_t = e^{\left[-\frac{G^*}{RT}\right]} \quad (2.43)$$

A energia livre de Gibbs inclui tanto o termo da entropia de ativação ( $S^*$ ) quanto o termo de entalpia de ativação ( $H^*$ ). A taxa de velocidade de reação é dada pela equação de Eyring-Polyani (PEARCE, 2012):

$$k_t = \left(\frac{RT}{Nh_p}\right) e^{\left[\frac{S^*}{R}\right]} e^{\left[-\frac{H}{RT}\right]} \quad (2.44)$$

Para processos de primeira ordem, a entalpia de ativação pode ser aproximada por:

$$H^* = E_a - RT \quad (2.45)$$

Assim, a Equação (2.44) pode ser reescrita como:

$$k_t = \left(\frac{RT}{Nh_p}\right) e^{\left[\frac{S^*}{R}+1\right]} e^{\left[-\frac{E_a}{RT}\right]} \quad (2.46)$$

Na Equação (2.46),  $N$  representa o número de Avogadro,  $6,023 \times 10^{23}$  átomos/mol,  $h_p$  indica a constante de Planck, igual a  $6,625 \times 10^{-34}$  Js e  $R$  é a constante universal dos gases, dada por,  $8,314$  J/mol-K. O termo que precede a segunda exponencial é usualmente aproximado por

uma constante  $A$  (THOMSEN e PEARCE, 2011). Dessa forma a Equação (2.46) pode ser simplificada por:

$$k_t = Ae^{\left[-\frac{E_a}{RT}\right]} \quad (2.47)$$

Dessa forma a solução analítica dada na Equação (2.42) pode ser reescrita utilizando:

$$C(t) = C(0)e^{\left[-\int_0^t Ae^{\left[-\frac{E_a}{RT}\right]} dt'\right]} \quad (2.48)$$

O modelo de Arrhenius, baseado no modelo cinético apresentado, considera a reação de primeira ordem para o dano térmico irreversível do tecido biológico, tendo sido introduzido pela primeira vez em 1947 (HENRIQUES e MORITZ, 1947; MORITZ e HENRIQUES, 1947; MORITZ, 1947; HENRIQUES, 1947). Os autores quantificaram as queimaduras na pele de porco devido à aplicação de água corrente a temperatura constante, a partir de um parâmetro adimensional  $\Omega$ , denominado integral do dano e indicado na Equação (2.49).

$$\Omega = \int_{t'=0}^t Ae^{\left[-\frac{E_a}{RT}\right]} dt' \quad (2.49)$$

Nessa equação,  $A$  indica um fator de frequência,  $E_a$  a energia de ativação,  $R$  a constante universal dos gases,  $T$  a temperatura e  $t$  o tempo. A integral do dano ( $\Omega$ ) representa a história térmica do dano irreversível. De acordo com os autores, um valor de  $\Omega = 0,53$  indica uma queimadura de primeiro grau e um valor de  $\Omega = 1$  representa uma queimadura de segundo grau. TAKATA (1974) extrapolou os resultados e sugeriu um valor de  $10^4$  para queimaduras de terceiro grau. O valor  $\Omega = 1$  é comumente utilizado como referência e muitas vezes denominado limiar. Utilizando esse valor como referência, a temperatura limiar, correspondente ao dano térmico  $\Omega = 1$  em um tratamento a temperatura constante, pode ser expressa por:

$$T_{TH} = \frac{E_a}{R [\ln(A) + \ln(t)]} \quad (2.50)$$

Caso a referência de nível de dano seja outra,  $\Omega_{ref}$ , a temperatura limiar para o dano térmico pode ser calculada como:

$$T_{TH} = \frac{E_a}{R [\ln(A) + \ln(t) - \ln(\Omega_{ref})]} \quad (2.51)$$

THOMSEN e PEARCE (1995) definiram uma temperatura crítica  $T_{crit}$  (K) considerando a taxa de dano  $d\Omega/dt = 1 \text{ s}^{-1}$  para processos a temperaturas mais elevadas.

$$T_{crit} = \frac{E_a}{R \ln(A)} \quad (2.52)$$

É possível relacionar o modelo de Arrhenius desenvolvido para o dano térmico irreversível com a solução analítica da equação diferencial de Bernoulli conforme a Equação (2.53). A concentração  $C$  pode, por exemplo, representar a fração de células vivas ( $S$ ) ou a taxa de encolhimento de colágeno ( $\zeta$ ). Dessa forma, a formulação de Arrhenius pode ser utilizada para relacionar o dano térmico do tecido com a fração de células vivas ou com a desnaturação das proteínas.

$$\Omega = \ln \left\{ \frac{C(0)}{C(t)} \right\} = \int_0^t A e^{\left[ -\frac{E_a}{RT'} \right]} dt' \quad (2.53)$$

Na Tabela 2.3 encontram-se valores para os parâmetros do modelo de Arrhenius, obtidos por diversos autores, para diferentes tecidos, células e proteínas. PEARCE (2013) fez uma análise comparativa dos modelos de dano dos tecidos utilizando diferentes valores para os parâmetros  $A$  e  $E_a$  aplicados aos experimentos de PEARCE *et al.* (1994). Ele concluiu que a capacidade de incluir múltiplos processos de dano em paralelo é uma vantagem dos modelos de Arrhenius e dos modelos para  $C(t)$ .

**Tabela 2.3.** Parâmetros para o modelo de dano térmico de Arrhenius.

Processo	Parâmetros do processo		Observações
	A [s <sup>-1</sup> ]	E <sub>a</sub> [J/mol]	
<b>Morte da célula</b>			
SAPARETO <i>et al.</i> (1978)	2,84 x 10 <sup>99</sup>	6,18 x 10 <sup>5</sup>	Células CHO, T > 43°C
BECKHAM <i>et al.</i> (2008)	6,9 x 10 <sup>116</sup>	7,3 x 10 <sup>5</sup>	Sem produção de Hsp 70
	3,7 x 10 <sup>157</sup>	9,8 x 10 <sup>5</sup>	Com produção de Hsp 70
BHOWMICK <i>et al.</i> (2004)	7,78 x 10 <sup>22</sup>	1,61 x 10 <sup>5</sup>	BPH apoptose e necrose
BHOWMICK <i>et al.</i> (2000)	1,66 x 10 <sup>91</sup>	5,68 x 10 <sup>5</sup>	Células AT-1, T < 50°C
	173,5	1,97 x 10 <sup>4</sup>	Células AT-1, T > 50°C
BORELLI <i>et al.</i> (1990)	2,984 x 10 <sup>80</sup>	5,064 x 10 <sup>5</sup>	Células BhK
HE <i>et al.</i> (2009)	4,362 x 10 <sup>43</sup>	2,875 x 10 <sup>5</sup>	Células SN12, suspensas
	3,153 x 10 <sup>47</sup>	3,149 x 10 <sup>5</sup>	Células SN12, aderentes
MACKEY e ROTI ROTI (1992)	4,33 x 10 <sup>91</sup>	5,48 x 10 <sup>5</sup>	Células CHO, fase S
	1,96 x 10 <sup>87</sup>	5,24 x 10 <sup>5</sup>	Células CHO, fase G1
FENG <i>et al.</i> (2008)	1,19 x 10 <sup>35</sup>	2,318 x 10 <sup>5</sup>	Células PC3
<b>Queimadura</b>			
HENRIQUES (1947)	3,1 x 10 <sup>98</sup>	6,28 x 10 <sup>5</sup>	Não recomendável
DILLER <i>et al.</i> (2000)	8,82 x 10 <sup>94</sup>	6,03 x 10 <sup>5</sup>	T ≤ 53°C
	1,297 x 10 <sup>31</sup>	2,04 x 10 <sup>5</sup>	T > 53°C
WEAVER e STOLL (1967)	2,19 x 10 <sup>124</sup>	7,82 x 10 <sup>5</sup>	T ≤ 50°C
	1,82 x 10 <sup>51</sup>	3,27 x 10 <sup>5</sup>	T > 50°C
BROWN <i>et al.</i> (1992)	1,98 x 10 <sup>106</sup>	6,67 x 10 <sup>5</sup>	Microvasos em músculos
<b>Alterações no colágeno</b>			
MAITLAND e WALSH (1997)	1,77 x 10 <sup>56</sup>	3,676 x 10 <sup>5</sup>	Birrefringência em cauda de rato
PEARCE <i>et al.</i> (1993)	1,61 x 10 <sup>45</sup>	3,06 x 10 <sup>5</sup>	Birrefringência em pele de rato
AKSAN <i>et al.</i> (2005)	1,136 x 10 <sup>86</sup>	5,623 x 10 <sup>5</sup>	Tendão patelar de coelho
MILES (1993)	6,658 x 10 <sup>79</sup>	5,21 x 10 <sup>5</sup>	Tendão de cauda de rato
CHEN <i>et al.</i> (1997, 1998)	1,46 x 10 <sup>66</sup>	4,428 x 10 <sup>5</sup>	Encolhimento, tendão de rato
<b>Músculo</b>			
JACQUES e GAEENI (1989)	2,94 x 10 <sup>39</sup>	2,596 x 10 <sup>5</sup>	Miocárdio
<b>Fígado</b>			
JACQUES <i>et al.</i> (1991)	5,51 x 10 <sup>41</sup>	2,769 x 10 <sup>5</sup>	Fígado de porco



## 2.4 Contribuição da Tese

Devido à existência de diversos modelos para analisar o dano térmico, é difícil definir qual modelo melhor representa a decomposição térmica que, de fato, ocorre nos tecidos durante o processo de ablação térmica. Assim, o presente trabalho visa estudar a decomposição térmica de tecidos biológicos em processos de ablação térmica a laser com o intuito de identificar a região de decomposição térmica afetada e, assim, permitir a elaboração de protocolos de tratamento com níveis de potência e duração. A técnica de problemas inversos é utilizada com o intuito de selecionar o modelo de dano térmico mais apropriado e estimar seus parâmetros.

Resumidamente, o trabalho desenvolvido ao longo da presente tese contribuirá para:

- Permitir a determinação da área removida durante o tratamento de ablação de tecidos biológicos a laser, através da rotina computacional desenvolvida para este problema direto (solução que foi validada com base em experimentos disponíveis na literatura);
- Permitir a identificação da região que sofrerá o processo de decomposição térmica decorrente do tratamento por ablação a laser, através da rotina computacional desenvolvida com o uso da técnica de problemas inversos para a obtenção dos parâmetros dos diversos modelos de dano térmico;
- Selecionar o modelo de dano térmico e calibrar os parâmetros desse modelo por meio do algoritmo ABC SMC ao se utilizar medidas não intrusivas de dano térmico na superfície do tecido biológico aquecido por um laser.

### 3. PROBLEMAS INVERSOS

Problemas inversos são aqueles que utilizam informações de variáveis medidas para estimar outras variáveis que são desconhecidas e aparecem na formulação de problemas matemáticos. Esse tipo de problema é matematicamente considerado mal posto, pois uma pequena perturbação nas variáveis medidas pode causar uma grande alteração nas variáveis estimadas (KAPIO e SOMERSALO, 2004). Matematicamente, problemas inversos não têm garantidas a existência, a unicidade e a estabilidade da solução (HADAMARD, 1902).

Problemas inversos em transferência de calor envolvem a estimativa de parâmetros ou de funções desconhecidas com base nas medidas de temperatura ou fluxo de calor (OZISIK e ORLANDE, 2000). Conforme explicação de VELHO (2001), na abordagem clássica, os problemas inversos podem ser resolvidos por meio de técnicas de otimização determinísticas (métodos de Newton-Gauss, Levenberg-Marquardt, Gradiente Conjugado, Simplex, etc.), estocásticas (enxame de partículas, colônia de formigas, algoritmos genéticos, recozimento simulado, etc.) ou híbridas (GAPlex, SAPlex, GACG, etc). Muitas técnicas foram empregadas no passado para a estimativa dos parâmetros a partir da resposta medida e computacional do sistema de interesse, através de análises inversas (SABATIER, 1978; DULIKRAVICH, 1984; DULIKRAVICH, 1987; TARANTOLA, 1987; DULIKRAVICH, 1991; HENSEL, 1991; DULIKRAVICH, 1992; MURIO, 1993; DULIKRAVICH, 1995; KURPISZ e NOWAK, 1995; DULIKRAVICH, 1997; TRUJILLO e BUSBY, 1997; BERTERO e BOCCACCI, 1998; DENISOV, 1999; YAGOLA *et al.*, 1999; OZISIK e ORLANDE, 2000; WOODBURY, 2002; KAPOIO e SOMERSALO, 2004; COLAÇO *et al.*, 2006; TAN *et al.*, 2006; CALVETTI e SOMERSALO, 2007; ORLANDE *et al.*, 2010). Devido à característica mal posta dos problemas inversos, uma grande gama desses problemas necessita de técnicas de regularização (BECK e ARNOLD, 1977, TIKHONOV e ARSENIN, 1977; MOROZOV, 1984; BECK *et al.*, 1985; ALIFANOV, 1994; ALIFANOV *et al.*, 1995). Na abordagem clássica para solução de problemas inversos não são consideradas as informações que se tem a priori sobre os parâmetros ou funções a serem estimadas. Uma forma de incluir tais informações é a utilização da abordagem de inferência Bayesiana (MOHAMMAD-DJAFARI, 2001).

### 3.1 Abordagem Bayesiana

Na abordagem Bayesiana utilizam-se as informações que se tem a priori dos parâmetros ou funções a serem estimados para fazer inferência sobre a densidade de probabilidade a posteriori desses parâmetros ou funções. Assim, na solução de problemas inversos via abordagem Bayesiana, tem-se uma distribuição com base estatística para a variável que se quer estimar e não um valor determinístico. Para fazer inferência a posteriori é utilizado como base o teorema de Bayes, indicado na Equação (3.1). Nessa expressão, a densidade de probabilidade a priori dos parâmetros,  $\pi(\mathbf{P})$ , contém informações iniciais com relação às variáveis que se pretende estimar. A função de verossimilhança,  $\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})$ , contém a distribuição das variáveis medidas,  $\mathbf{Y}$ , em relação àquelas que se queira estimar,  $\mathbf{P}$ . O denominador do teorema de Bayes corresponde à densidade de probabilidade marginal das medidas,  $\pi(\mathbf{Y})$ .

$$\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y}) = \frac{\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P})\pi(\mathbf{P})}{\pi(\mathbf{Y})} \quad (3.1)$$

As inferências a posteriori podem ser realizadas com algoritmos de aceitação/rejeição. Para modelos altamente estruturados e complexos, Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC) é um dos métodos comumente utilizados para fazer inferência Bayesiana sobre a posteriori. As cadeias de Markov são sequências de variáveis aleatórias que podem ser pensadas como se evoluíssem no tempo. Essas cadeias possuem certas propriedades que tornam a distribuição de probabilidade dependente somente do estado atual e não da sequência de eventos precedentes (GAMERMAN e LOPES, 2006). O método MCMC permite por meio do algoritmo de Metropolis-Hasting (METROPOLIS *et. al.*, 1953 e HASTING, 1970) estimar a distribuição da posteriori utilizando cadeias de Markov cuja distribuição estacionária é  $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$ . O algoritmo de Metropolis-Hasting pode ser resumido como:

1. Inicializar a cadeia  $\mathbf{P}^k$
2. Gerar candidato  $\mathbf{P}^*$  com distribuição  $q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^k)$
3. Avaliar probabilidade de aceitação do movimento proposto

$$\alpha = \min \left\{ 1, \frac{\pi(\mathbf{P}^*)q(\mathbf{P}^k|\mathbf{P}^*)}{\pi(\mathbf{P}^k)q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^k)} \right\}$$

4. Gerar  $u$  da distribuição uniforme  $U(0,1)$
5. Se  $\alpha \geq u$ , aceita  $\mathbf{P}^*$  e faz  $\mathbf{P}^{k+1} = \mathbf{P}^*$ . Caso contrário, descarta  $\mathbf{P}^*$  e faz  $\mathbf{P}^{k+1} = \mathbf{P}^k$ .
6. Voltar para o passo 2 e repetir o processo até que os estados da cadeia caracterizem adequadamente a distribuição a posteriori  $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$ .

Nesse algoritmo, um candidato é gerado a cada iteração, de acordo com a densidade da proposta ( $q$ ). A sua escolha é crucial para a implementação do algoritmo de Metropolis-Hasting, pois dela e da densidade objetivo  $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$  depende o movimento da cadeia. As propostas mais utilizadas são de passeio aleatório, isto é, considera-se uma exploração da vizinhança em torno do valor atual da cadeia. Pode-se considerar, por exemplo, a geração do ponto candidato como:

$$\mathbf{P}^p = \mathbf{P}^k + \varepsilon_k \quad (3.2)$$

Nesse caso a probabilidade de aceitação é dada pela Equação (3.3) e nota-se que para  $\pi(\mathbf{P}^p) > \pi(\mathbf{P}^k)$ , a proposta é automaticamente aceita.

$$\alpha = \min \left\{ 1, \frac{\pi(\mathbf{P}^p)}{\pi(\mathbf{P}^k)} \right\} \quad (3.3)$$

No método de Monte Carlo via cadeia de Markov é necessário ter informação sobre a função de verossimilhança para avaliar a densidade objetivo  $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$ . Nos casos em que essa função é desconhecida ou computacionalmente intratável, é possível utilizar métodos que, ao invés de usar a verossimilhança, utilizam a comparação entre os dados simulados e os dados observados. PRITCHARD *et al.* (1999) desenvolveram o método de Cálculo Bayesiano Aproximado (ABC) utilizando um algoritmo de aceitação e rejeição. O algoritmo ABC está explicitado a seguir:

1. Amostrar  $\mathbf{P}^*$  de  $\pi(\mathbf{P})$ .
2. Simular  $\mathbf{Y}^*$  de  $f(\mathbf{Y}|\mathbf{P}^*)$ .
3. Se  $d(\mathbf{Y}, \mathbf{Y}^*) \leq \varepsilon$ , aceite  $\mathbf{P}^*$ . Caso contrário, rejeite  $\mathbf{P}^*$ .
4. Retorne ao passo 1 até que  $N$  seja satisfeito.

Nesse método, geram-se amostras candidatas a partir da priori. Com essas amostras candidatas, simula-se a variável  $\mathbf{Y}^*$  a partir do modelo descrito por  $f(\mathbf{Y}|\mathbf{P}^*)$ . Caso a distância entre as variáveis simuladas e as variáveis medidas seja menor que uma tolerância especificada, a amostra candidata é aceita, caso contrário, ela é rejeitada. Após um número  $N$  de partículas  $\mathbf{P}^*$  serem aceitas para uma tolerância suficientemente pequena, a distribuição  $\pi(\mathbf{P} | d(\mathbf{Y}, \mathbf{Y}^*) \leq \varepsilon)$  será próxima da posteriori  $\pi(\mathbf{P}|\mathbf{Y})$  (TONI e STUMPF, 2010b). Esse método possui problemas quando a posteriori é muito diferente da priori, por ter uma baixa taxa de aceitação. Assim, MARJORAM *et al.* (2003) propuseram o método ABC baseado no método de Monte Carlo via Cadeia de Markov (MCMC). O método ABC MCMC pode ser resumido como:

1. Inicialize  $\mathbf{P}^k$ .
2. Amostra  $\mathbf{P}^*$  de  $q(\mathbf{P}|\mathbf{P}^k)$ .
3. Simular  $\mathbf{Y}^*$  de  $f(\mathbf{Y}|\mathbf{P}^*)$ .
4. Se  $d(\mathbf{Y}, \mathbf{Y}^*) \leq \varepsilon$ , seguir para o passo 5. Caso contrário, defina  $\mathbf{P}^{k+1} = \mathbf{P}^k$  e siga para o passo 6.
5. Definir  $\mathbf{P}^{k+1} = \mathbf{P}^*$  com probabilidade

$$\alpha = \min \left( 1, \frac{\pi(\mathbf{P}^*)q(\mathbf{P}^k|\mathbf{P}^*)}{\pi(\mathbf{P}^k)q(\mathbf{P}^*|\mathbf{P}^k)} \right)$$

E  $\mathbf{P}^{k+1} = \mathbf{P}^k$  com probabilidade  $(1 - \alpha)$ .

6. Definir  $k = k + 1$  e retornar ao passo 2 até que  $N$  seja satisfeito.

Nesse método, as partículas aceitas têm sua probabilidade de aceitação associada à razão de Metropolis-Hasting. O método ABC MCMC possui vantagens em relação ao algoritmo de aceitação e rejeição por garantir a convergência para a posteriori. Porém, por possuir amostras correlacionadas, as cadeias podem ser muito longas e podem permanecer um longo período em regiões de baixa probabilidade. Dessa forma, o método ABC baseado no método Sequencial de Monte Carlo (SMC) é utilizado na tentativa de evitar essas desvantagens (SISSON *et al.*, 2007). TONI *et al.* (2009) desenvolveram o método ABC SMC utilizando amostragem por importância sequencial. Nesse método, distribuições intermediárias convergem para tolerâncias especificadas. O método ABC SMC proposto por TONI *et al.* (2009) é dado por:

1. Inicialize  $\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_T$ .  
Definir indicador da população,  $t = 0$ .
2. Definir indicador da partícula,  $i = 0$ .
3. Se  $t = 0$ , amostrar  $\mathbf{P}^{**}$  de  $\pi(\mathbf{P})$ .  
Caso contrário, amostrar  $\mathbf{P}^*$  da população anterior  $\{\mathbf{P}_{t-1}^{(i)}\}$  com peso  $w_{t-1}$  e perturbar a partícula com um Kernel de perturbação  $K_T$  para obter  $\mathbf{P}^{**}$ .  
Se  $\pi(\mathbf{P}^{**}) = 0$ , retornar ao passo 3.  
Simular um candidato  $\mathbf{Y}^*$  de  $f(\mathbf{Y}|\mathbf{P}^{**})$ .  
Se  $d(\mathbf{Y}^*, \mathbf{Y}) \geq \varepsilon$ , retornar ao passo 3.
4. Definir  $\mathbf{P}_t^{(i)} = \mathbf{P}^{**}$ , com pesos

$$w_t^{(i)} = \begin{cases} 1, & \text{se } t = 0 \\ \left( \frac{\pi(\mathbf{P}_t^{(i)})}{\sum_{j=1}^N [w_{t-1}^{(j)} K_T(\mathbf{P}_{t-1}^{(j)}, \mathbf{P}_t^{(i)})]} \right), & \text{se } t > 0 \end{cases}$$

Se  $i < N$ , definir  $i = i+1$ . Retornar ao passo 3.

5. Normalizar os pesos  
Se  $t < T$ , definir  $t = t+1$ . Retornar ao passo 2.

Nesse método, as tolerâncias são especificadas no início da simulação, sendo que  $\varepsilon_1 > \varepsilon_2 > \dots > \varepsilon_T$ . Amostras são geradas da distribuição a priori até que  $N$  partículas sejam aceitas (distância menor que  $\varepsilon_1$ ). Para as partículas aceitas (População 1) são calculados os respectivos pesos. A partir dessa população são geradas amostras de  $\mathbf{P}^*$  de acordo com os seus pesos (método sequencial de amostragem por importância - SIS). Essas amostras são perturbadas com um Kernel de transição (Gaussiano ou uniforme, por exemplo) para obter  $\mathbf{P}^{**}$ . Um conjunto de dados  $\mathbf{Y}^*$  são simulados a partir de  $f(\mathbf{Y}|\mathbf{P}^{**})$ . Se a distância entre esse conjunto de dados e as medidas for menor que a tolerância especificada, a partícula é aceita. Esse processo é feito até que  $N$  partículas sejam aceitas e, dessa forma, obtém-se a População 2. Os pesos para as partículas dessa população são calculados e o procedimento é repetido até que a última População  $T$  seja aceita e seus pesos calculados. A população  $T$  representa uma aproximação para a distribuição a posteriori (TONI e STUMPF, 2010b).

Em muitos casos, como neste estudo, não se conhece o modelo que represente melhor os dados observados. Nesses casos, é necessário utilizar um método de seleção para encontrar o modelo mais apropriado. Técnicas de seleção de modelos são descritas na sequência:

### 3.2 Seleção de Modelos

O problema de seleção de modelo pode ser visto, de acordo com a abordagem Bayesiana, como a posteriori do modelo  $\mathbf{M}$  dadas as observações  $\mathbf{Y}$ . De acordo com o Teorema de Bayes, a inferência para a posteriori é dada por:

$$\pi(\mathbf{M}|\mathbf{Y}) = \frac{\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{M})\pi(\mathbf{M})}{\pi(\mathbf{Y})} \quad (3.4)$$

A densidade preditiva pode ser vista como a “verossimilhança” do modelo  $\mathbf{M}$ , como:

$$\pi(\mathbf{Y}|\mathbf{M}) = \int \pi(\mathbf{Y}|\mathbf{P}, \mathbf{M})\pi(\mathbf{P}|\mathbf{M}) dP \quad (3.5)$$

Devido à complexidade da integral acima, muitas vezes não é possível obter uma solução analítica. Nesses casos, é necessário utilizar métodos aproximados, como o método de Monte Carlo, no qual amostras da posteriori são utilizadas para fazer inferência sobre a preditiva

(NEWTON e RAFTERY, 1994; GREEN, 1995; GNEITING e RAFTERY, 2007; ODEN *et al.*, 2013; LIMA *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2017) ou utilizar algum critério com princípios científicos (BURNHAM e ANDERSON, 2002), como: critério de informação de Akaike (AIC), Akaike corrigido (AICc), Bayesiano (BIC), fator de Bayes ou Computação Bayesiana Aproximada (ABC).

AKAIKE (1974) propôs o Critério de Informação Akaike (AIC), Equação (3.6), que escolhe o modelo que minimiza a divergência de Kullback-Leibler (K-L). Nesse critério, o máximo do logaritmo natural da função de verossimilhança  $L$  é penalizado de acordo com o número de parâmetros  $N_P$ . O modelo com o menor valor AIC é considerado o modelo com melhor ajuste.

$$AIC = -2\ln L(\mathbf{Y}|\mathbf{P}) + 2(N_P) \quad (3.6)$$

Esse critério não considera o número de observações de amostras ( $n$ ). Assim BOZDOGAN (1987) acrescentou uma correção ao critério de Akaike, conhecido como Critério de Informação Akaike corrigido (AICc), dado por:

$$AIC_c = AIC + \frac{2N_P(N_P + 1)}{n - N_P - 1} \quad (3.7)$$

SCHWARZ (1978) criou o Critério de Informação Bayesiano (BIC) que é similar ao critério de Akaike, porém com uma penalidade diferente em relação ao número de parâmetros e ao número de observações da amostra ( $n$ ), isto é,

$$BIC = -2\ln L(\mathbf{Y}|\mathbf{P}) + N_P \ln(n) \quad (3.8)$$

A problemática de selecionar modelos pode ser associada a testes de hipótese, como o fator de Bayes proposto por KASS e RAFTERY (1995). Nessa abordagem, dois modelos  $M_1$  e  $M_2$  são comparados de acordo com a probabilidade a posteriori de cada modelo com relação aos dados, ou seja,

$$B_{21} = \frac{\pi(\mathbf{Y}|M_2)}{\pi(\mathbf{Y}|M_1)} \quad (3.9)$$

O fator de Bayes indica a evidência do modelo 2 contra o modelo 1. É usual considerar 2 vezes o logaritmo natural do fator de Bayes para ter a mesma escala estatística do teste de razão de verossimilhança. O guia apresentado por KASS e RAFTERY (1995) para interpretar o fator de Bayes encontra-se na Tabela 3.1.

**Tabela 3.1.** Fator de Bayes.

$B_{21}$	$2\ln(B_{21})$	Evidência contra Modelo 1
1 - 3	0 - 2	Não há
3 - 20	2 - 6	Positiva
20 - 150	6 - 10	Forte
>150	>10	Muito forte

FARRELL *et al.* (2015) apresentaram uma abordagem abrangente para seleção de modelo, calibração e validação dentro da estrutura Bayesiana. Por outro lado, existem situações onde a probabilidade não é exatamente conhecida, analiticamente intratável ou quando o custo computacional da real probabilidade é o fator limitante. Para tais casos, a metodologia do Cálculo Bayesiano Aproximado (ABC) foi desenvolvida, onde a probabilidade não é calculada para quantificar o desajuste entre o resultado do modelo matemático e as variáveis dependentes experimentais (DEL MORAL *et al.*, 2007; SISSON *et al.*, 2007; TONI *et al.*, 2009; TONI e STUMPF, 2010a; TONI e STUMPF, 2010b; Del Moral *et al.*, 2012).

O algoritmo de Computação Bayesiana Aproximada foi adaptado por TONI *et al.* (2009) para selecionar modelos e estimar parâmetros. Nesse algoritmo, as tolerâncias são definidas no início da simulação. Seleciona-se um modelo  $\mathbf{M}^*$  da priori  $\pi(\mathbf{M})$ . A partir desse modelo, amostra-se uma partícula. Esse processo de selecionar o modelo e amostrar a partícula é feito até que  $N$  partículas sejam aceitas (distância  $\leq \epsilon_1$ ). Para essa primeira população, os pesos são calculados para cada partícula e normalizados de acordo com cada modelo. A partir dessa população, são geradas amostras de  $\mathbf{P}^*$  de  $\pi(\mathbf{M})$  e essas são perturbadas com um Kernel  $K_T$  a fim de obter  $\mathbf{P}^{**}$ . O modelo direto  $f(\mathbf{Y}|\mathbf{P}^{**}, \mathbf{M}^*)$  é então resolvido e obtém-se um candidato  $\mathbf{Y}^*$ . Se a distância entre o candidato e as medidas for menor que a tolerância especificada, o candidato  $\mathbf{Y}^*$  é aceito. Caso contrário, o processo é feito. Depois de obtida a nova população, os pesos são normalizados para cada modelo. Esse processo é resolvido até a última tolerância  $\epsilon_T$  ser atingida. O algoritmo ABC SMC (TONI *et al.*, 2009) é dado por:



1. Inicialize  $\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_T$ .  
Definir indicador da população,  $t = 0$ .
2. Definir indicador da partícula,  $i = 0$ .
3. Amostrar  $\mathbf{M}^*$  de  $\pi(\mathbf{M})$   
Se  $t = 0$ , amostrar  $\mathbf{P}^{**}$  independente de  $\pi(\mathbf{P}(\mathbf{M}^*))$ .  
Caso contrário, amostrar  $\mathbf{P}^*$  da população anterior  $\{\mathbf{P}(\mathbf{M}^*)_{t-1}\}$  com peso  $\mathbf{w}(\mathbf{M})_{t-1}$ .  
Perturbar a partícula com um Kernel de transição  $K_T$  para obter  $\mathbf{P}^{**}$ .  
Se  $\pi(\mathbf{P}^{**}) = 0$ , retornar ao passo 3.  
Simular um candidato  $\mathbf{Y}^*$  de  $f(\mathbf{Y}|\mathbf{P}^{**}, \mathbf{M}^*)$ . Se  $d(\mathbf{Y}^*, \mathbf{Y}) \geq \varepsilon$ , retornar ao passo 3.
4. Definir  $\mathbf{M}_t^{(i)} = \mathbf{M}^*$  e adicionar  $\mathbf{P}^{**}$  a população  $\{\mathbf{P}(\mathbf{M}^*)_t\}$  com peso

$$w_t^{(i)} = \begin{cases} 1, & \text{se } t = 0 \\ \left( \frac{\pi(\mathbf{P}_t^{**})}{\sum_{j=1}^N [\mathbf{w}_{t-1}^{(j)} K_T(\mathbf{P}_{t-1}^{(j)}, \mathbf{P}_t^{**})]} \right), & \text{se } t > 0 \end{cases}$$

Se  $i < N$ , definir  $i = i+1$ . Retornar ao passo 3.

5. Para cada modelo, normalizar os pesos. Se  $t < T$ , definir  $t = t+1$ . Retornar ao passo 2.

TONI *et al.* (2009) propuseram o algoritmo ABC SMC e o aplicaram a sistemas dinâmicos: modelos presa-predador (Modelo *Lotka-Volterra*); transcrição de proteínas repressoras entre genes (Modelo *Repressilator*) e doenças infecciosas (Modelo *SIR*: suscetível, infectado e recuperado). O algoritmo se mostrou adequado para selecionar modelos e calibrar parâmetros. Em 2010, TONI e STUMPF (2010b) aplicaram o algoritmo a sistemas dinâmicos em populações biológicas que se tornou a base para um protocolo da revista *Nature* de estimativa de parâmetros e seleção de modelos em sistemas biológicos (LIEPE *et al.*, 2014).

COSTA (2015) aplicou o algoritmo de TONI *et al.* (2009) para selecionar modelos e calibrar parâmetros para a dinâmica de crescimento de tumores sólidos com e sem tratamentos quimioterápicos. O algoritmo foi aplicado utilizando medidas de testes *in vitro* e se mostrou adequado em selecionar um modelo entre os concorrentes.

ESTUMANO (2016) aplicou o algoritmo de TONI *et al.* (2009) para casos de epilepsia, a fim de selecionar o modelo mais adequado para prever as correntes transmembrânicas. Através do algoritmo juntamente com medidas experimentais, o autor concluiu que o modelo que apresentava o fenômeno de autoindução de cálcio era mais pertinente e que esse importante fenômeno devia ser considerado na eletrofisiologia dos neurônios citomegálicos.

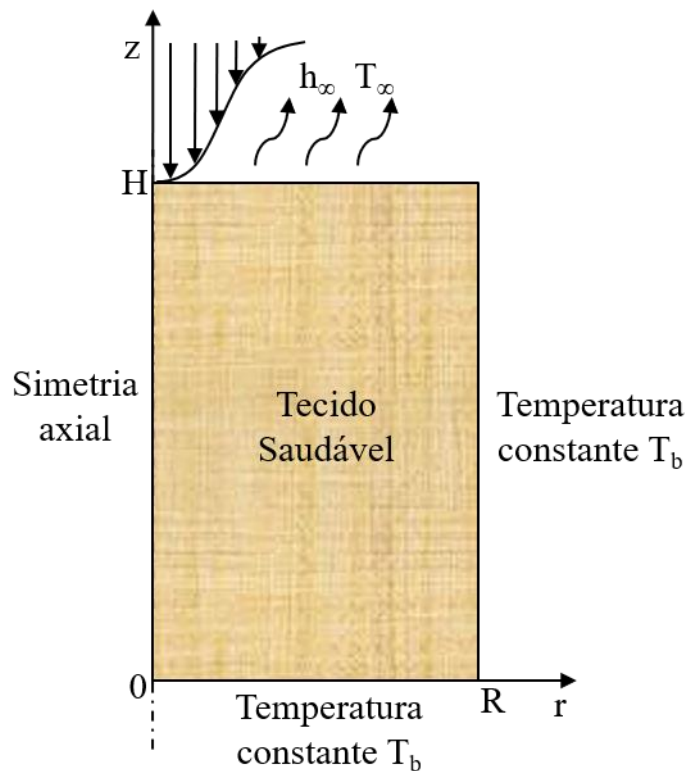
Devido à existência de diversos modelos para a análise do dano térmico, é difícil prever qual modelo melhor representa a decomposição térmica que, de fato, está acontecendo nos tecidos. Assim, há dificuldade em seguir um protocolo de tratamento que assegure qual região está realmente sendo tratada. Assim, a técnica de problemas inversos será aplicada por meio do algoritmo ABC SMC para selecionar modelos de dano térmico e calibrar os seus parâmetros de acordo com a decomposição térmica do tecido biológico em processos de ablação térmica utilizando laser como forma de aquecimento.

## 4. PROBLEMA FÍSICO E FORMULAÇÃO MATEMÁTICA

Nesse capítulo é apresentada a formulação matemática para o período de pré-ablação e ablação de tecidos biológicos aquecidos por um laser. Os modelos de dano térmicos utilizados na investigação da decomposição térmica são apresentados.

### 4.1 Ablação térmica de tecidos biológicos

Nesta tese é estudado o processo de ablação e decomposição térmica de tecidos biológicos. O aquecimento do tecido biológico é analisado no regime transiente. O tecido é considerado como uma geometria bidimensional em coordenadas cilíndricas ( $r, z$ ) com simetria axial, como ilustrado na Figura 4.1.

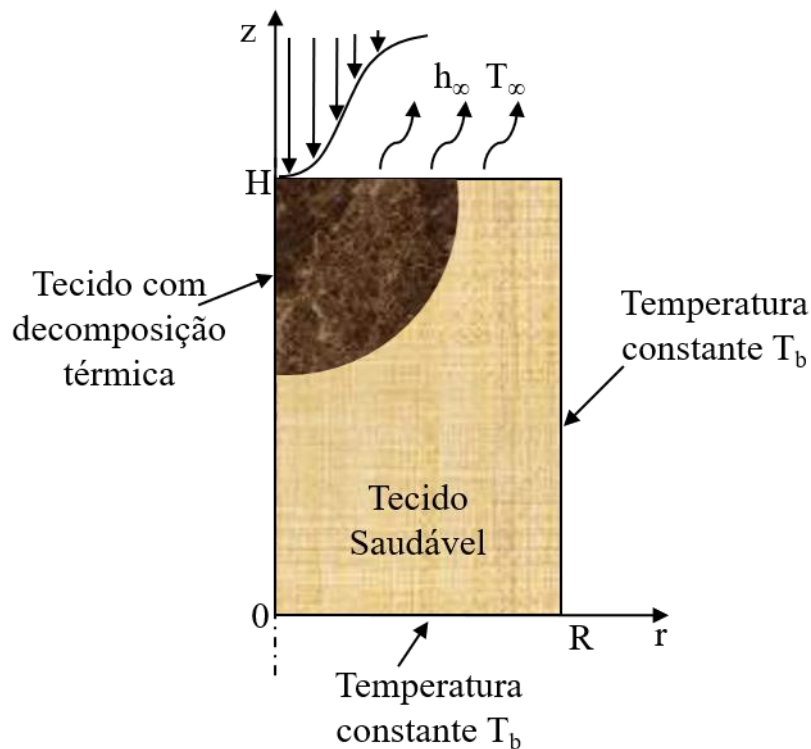


**Figura 4.1.** Geometria inicial do problema direto.

O aquecimento do tecido é efetuado por irradiação proveniente de um laser (em  $z = H$ ), modelado como um feixe Gaussiano. A elevação de temperatura do tecido é analisada em dois momentos, considerados como pré-ablação (sem retirada de material) e ablação (com retirada de material).

### 4.1.1 Pré-ablação

No primeiro período, o tecido biológico é exposto ao aquecimento por um laser e inicia-se seu processo de aumento de temperatura. Com essa elevação da temperatura, o tecido começa a sofrer o processo de decomposição térmica devido à desnaturação das proteínas, vaporização da água, coagulação e necrose do tecido. Assim, no período de pré-ablação haverá uma parte do tecido com decomposição térmica e outra parte de tecido saudável, como mostrado na Figura 4.2.



**Figura 4.2.** Tecido biológico durante período de pré-ablação.

Para o período de pré-ablação é utilizada a equação de conservação de energia de bio-transferência de calor desenvolvida por PENNES (1948), salvo o termo transiente que será considerado na forma entálpica (ABRAHAM e SPARROW, 2007) com o intuito de contabilizar a vaporização da água, como indicado na Equação (4.1).

$$\rho(r, z) \frac{\partial h(r, z, t)}{\partial t} = \nabla \cdot [k(r, z) \nabla T(r, z, t)] + \dot{Q}(r, z) \quad 0 < r < R, \quad 0 < z < H, \quad (4.1)$$

$$0 < t < t_{ab}$$

A condição inicial e as condições de contorno estão expressas nas Equações de (4.2) a (4.6). A temperatura inicial é considerada a temperatura média corpórea ( $T_b$ ). Considera-se que há simetria em relação ao eixo central e que há troca de calor por convecção e radiação linearizada em  $z = H$ . Os outros contornos são considerados na temperatura corpórea. Nesta formulação, o aquecimento pelo laser é considerado como um fenômeno volumétrico, contabilizado no termo-fonte da Equação (4.1),  $\dot{Q}(r, z)$ .

$$T(r, z, t) = T_b \quad 0 < r < R \quad 0 < z < H \quad \text{para } t = 0 \quad (4.2)$$

$$\frac{\partial T(r, z, t)}{\partial r} = 0 \quad r = 0 \quad 0 < z < H \quad \text{para } t > 0 \quad (4.3)$$

$$T(r, z, t) = T_b \quad r = R \quad 0 < z < H \quad \text{para } t > 0 \quad (4.4)$$

$$T(r, z, t) = T_b \quad 0 < r < R \quad z = 0 \quad \text{para } t > 0 \quad (4.5)$$

$$-k(r, z) \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial z} = h_\infty(T - T_\infty) \quad 0 < r < R \quad z = H \quad \text{para } t > 0 \quad (4.6)$$

As propriedades térmicas do tecido: massa específica ( $\rho$ ), calor específico ( $c_p$ ) e condutividade térmica ( $k$ ) são consideradas função da fração mássica de água ( $m_w$ ), fração mássica de proteína ( $m_p$ ) e fração mássica de gordura ( $m_f$ ) presentes no tecido, de acordo com as Equações (4.7) a (4.9), que foram propostas por COOPER e TREZEK (1971):

$$\rho = \frac{1}{m_w + 0,649m_p + 1,227m_f} \quad (4.7)$$

$$c_p = 4,2m_w + 1,09m_p + 2,3m_f \quad (4.8)$$

$$k = 6,28m_w + 1,17m_p + 2,31m_f \quad (4.9)$$

O termo do lado esquerdo da Equação (4.1) representa a energia devida ao calor sensível e latente do tecido, contabilizados pela entalpia ( $h$ ). Considera-se que a mudança de fase da água presente no tecido para a fase de vapor ocorre na faixa entre 99°C e 100°C. A relação entre entalpia ( $h$ ) e temperatura ( $T$ ) é dada por (ABRAHAM e SPARROW, 2007):

$$h = \begin{cases} [c_p(r, z)]_t^- [T(r, z, t) - T_b] & 37^\circ\text{C} \leq T \leq 99^\circ\text{C} \\ h(99) + h_{lv} m_w \frac{[T(r, z, t) - 99]}{(100 - 99)} & 99^\circ\text{C} < T \leq 100^\circ\text{C} \\ h(100) + [c_p(r, z)]_t^+ (T(r, z, t) - 100) & 100^\circ\text{C} < T \end{cases} \quad (4.10)$$

Nessa equação, o termo  $h_{lv}$  representa o calor latente de vaporização, os sobrescritos  $-$  e  $+$  representam o valor da propriedade antes e após a vaporização da água, respectivamente.

O primeiro termo do lado direito da Equação (4.1) representa o termo de difusão de calor no tecido, expressa pela lei de Fourier para problemas de condução parabólicos. O segundo termo representa os termos fonte referentes à perfusão sanguínea, à taxa metabólica do tecido e à energia proveniente do laser, ou seja,

$$\dot{Q}(r, z) = \rho_b c_b \omega_b(\Omega) [T_b - T(r, z)] + \dot{Q}_m(\Omega) + \dot{Q}_l(r, z) \quad (4.11)$$

O termo  $T_b$  representa a temperatura do sangue arterial,  $\rho_b$  a massa específica e  $c_b$  o calor específico do sangue. O coeficiente de perfusão  $\omega_b$ , presente na energia trocada entre o tecido e o sangue, é considerado dependente do dano térmico (ABRAHAM e SPARROW, 2007), sendo dado por:

$$\omega_b = \begin{cases} (1 + 25\Omega - 260\Omega^2)\omega_0 & \Omega \leq 0,1 \\ (1 - \Omega)\omega_0 & 0,1 < \Omega \leq 1 \\ 0 & 1 < \Omega \end{cases} \quad (4.12)$$

Na Equação (4.12),  $\omega_0$  representa o valor basal para a perfusão sanguínea e  $\Omega$  representa o dano térmico analisado por meio dos modelos para a decomposição térmica do tecido. Assume-se que para um valor unitário do dano térmico ( $\Omega = 1$ ) ocorre a necrose do tecido (HENRIQUES e MORITZ, 1947; MORITZ e HENRIQUES, 1947; MORITZ, 1947; HENRIQUES, 1947), não havendo mais perfusão sanguínea ( $\omega_b = 0$ ). O termo correspondente a taxa metabólica do tecido  $\dot{Q}_m$  é considerado uniforme no tecido, porém, após a necrose do tecido, esse termo se torna nulo.

A energia proveniente do laser é contabilizada por meio da formulação de Beer-Lambert (LAMBERT, 2001), indicada na Equação (4.13). Considera-se que o feixe do laser é Gaussiano aplicado em  $z = H$ , possui raio  $2\sigma$ , fluência  $\varphi_0$  e coeficiente de atenuação  $\mu_{eff}$ .

$$\dot{Q}_l = \mu_{eff} \varphi_0 \exp[-\mu_{eff}(H - z)] \exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2}\right) \quad (4.13)$$

A fluência é obtida da potência do laser e da dimensão do feixe, como (PEARCE *et al.*, 1994):

$$\varphi_0 = \frac{P_{ot}}{2\pi\sigma^2} \quad (4.14)$$

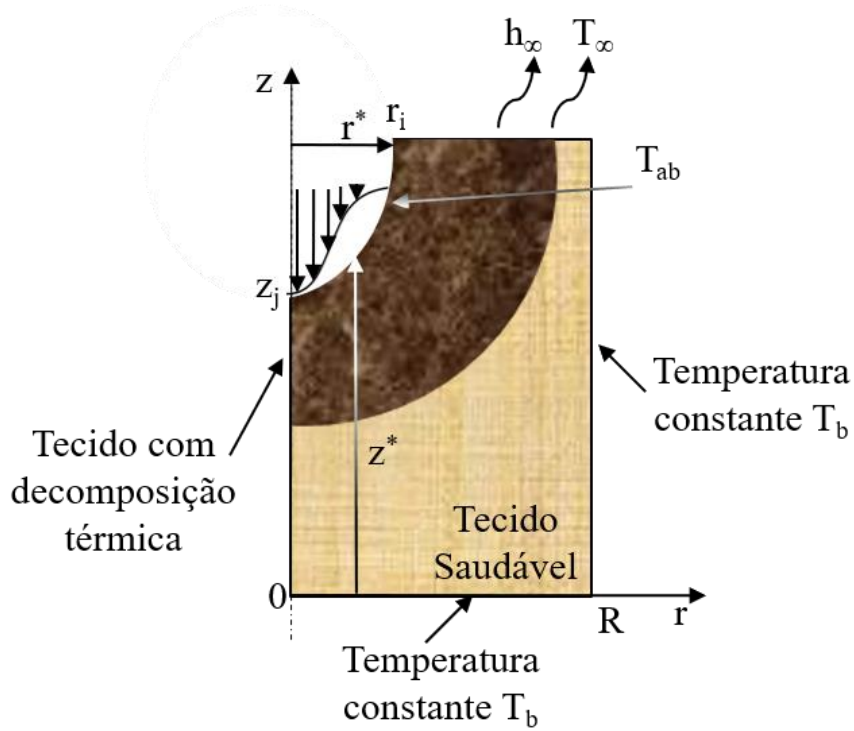
O coeficiente de atenuação é calculado a partir dos coeficientes de absorção e de espalhamento e do índice de anisotropia, como (JACQUES e PRAHL, 1987):

$$\mu_{eff} = \left\{3\mu_a [\mu_a + \mu_s (1 - g)]\right\}^{0.5} \quad (4.15)$$

A partir desse equacionamento é possível obter o campo de temperatura no tecido para as condições de contornos especificadas. Esse modelo é utilizado desde o início do aquecimento até que a fronteira que sofre a irradiação pelo laser alcance a temperatura de ablação,  $T_{ab}$ .

#### 4.1.2 Ablação

No processo de ablação, uma determinada região da fronteira na qual o laser está sendo aplicado começa a sofrer o processo de retirada de material devido à elevada temperatura de seu domínio. Para que ocorra a remoção de material é considerado que a fronteira livre se desloca com o tempo com uma temperatura constante (temperatura de ablação,  $T_{ab}$ ) e que, para retirar o material, é necessário o fornecimento de energia referente ao calor de ablação do tecido biológico ( $H_{ab}$ ). Assim, no período de ablação haverá parte do tecido apresentando decomposição térmica e parte do tecido saudável. Entretanto, nesse caso uma parte do tecido que sofreu decomposição térmica terá sido removida (Figura 4.3).



**Figura 4.3.** Composição do tecido biológico no período de ablação.

A equação governante para o processo de ablação é considerada a mesma do processo de pré-ablação, porém o seu domínio é alterado à medida que a interface muda de posição, como indicado na Equação (4.16).

$$\rho(r, z) \frac{\partial h(r, z, t)}{\partial t} = \nabla \cdot [k(r, z) \nabla T(r, z, t)] + \dot{Q}(r, z) \quad (4.16)$$

$$r^*(z, t) < r < R, \quad 0 < z < z^*(r, t), \quad t_{ab} < t$$

A condição inicial para o processo de ablação é o campo de temperatura  $T_{pre}(r, z)$  calculado para o tempo final do período de pré-ablação ( $t_{ab}$ ), Equação (4.17). As condições de contorno são de simetria axial, Equação (4.18), e temperatura constante  $T_b$  em  $r = R$  e  $z = 0$ , indicadas nas Equações (4.19) e (4.20), respectivamente. Para a fronteira livre, há duas condições de contorno: temperatura constante de ablação ( $T_{ab}$ ) para a fronteira móvel, dada pela Equação (4.21), e troca de calor por convecção e radiação linearizada com o ambiente para a fronteira estática, indicada na Equação (4.22).

$$T(r, z, t) = T_{pre}(r, z) \quad 0 < r < R \quad 0 < z < H \quad \text{para } t = t_{ab} \quad (4.17)$$

$$\frac{\partial T(r, z, t)}{\partial r} = 0 \quad r = 0 \quad 0 < z < z_j(t) \quad \text{para } t > t_{ab} \quad (4.18)$$



$$T(r, z, t) = T_b \quad r = R \quad 0 < z < H \quad \text{para } t > t_{ab} \quad (4.19)$$

$$T(r, z, t) = T_b \quad 0 < r < R \quad z = 0 \quad \text{para } t > t_{ab} \quad (4.20)$$

$$T(r, z, t) = T_{ab} \quad r = r^*(z, t) \quad z = z^*(r, t) \quad \text{para } t > t_{ab} \quad (4.21)$$

$$-k(r, z) \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial z} = h_\infty (T - T_\infty) \quad r_i(t) < r < R \quad z = H \quad \text{para } t > t_{ab} \quad (4.22)$$

A perda de calor por convecção e radiação linearizada e os termos fontes provenientes da perfusão sanguínea, da taxa metabólica do tecido e da energia fornecida pelo laser são calculados da mesma forma que no período de pré-ablação.

Durante o processo de ablação, o balanço de energia no contorno é dado pela Equação (4.23). A energia para retirada de massa na fronteira móvel, contabilizada por meio do calor de ablação ( $H_{ab}$ ), está relacionada à difusão de calor no tecido e à energia proveniente do laser. É considerado que, na fronteira móvel, todo o fluxo de calor proveniente do laser é absorvido na superfície, representado no contorno por  $q_{ab}$ . Essa é uma equação não-linear, pois a velocidade de movimento da frente de ablação  $\mathbf{U}$  depende do gradiente de temperatura que, por sua vez, é função da posição dessa frente.

$$\rho^+ [r^*(z, t), z^*(r, t)] H_{ab} \mathbf{U} [r^*(z, t), z^*(r, t)] = q_{ab} \mathbf{n} - k^+ \nabla T [r^*(z, t), z^*(r, t), t] \quad (4.23)$$

Nas Equações (4.16) a (4.23),  $r^*(z, t)$  e  $z^*(r, t)$  definem as posições radial e longitudinal do limite da superfície de ablação, respectivamente (ver Figura 4.3). As propriedades térmicas do tecido para a fronteira móvel são consideradas as propriedades do tecido após a mudança de fase (sobrescrito +), uma vez que a temperatura de ablação é superior a temperatura de vaporização da água. Decompondo a Equação (4.23) nas direções radial e longitudinal são obtidas as Equações (4.24) e (4.25) para as velocidades em cada direção.

$$V_r = \frac{1}{\rho^+ H_{ab}} \left( q_{ab} n_r - k^+ \frac{\partial T(r^*, z^*)}{\partial r} \right) \quad (4.24)$$

$$V_z = \frac{1}{\rho^+ H_{ab}} \left( q_{ab} n_z - k^+ \frac{\partial T(r^*, z^*)}{\partial z} \right) \quad (4.25)$$

onde  $n_r$  e  $n_z$  são as componentes do vetor normal unitário,  $\mathbf{n}$ , nas direções  $r$  e  $z$ , respectivamente.

## 4.2 Modelos para a decomposição térmica dos tecidos biológicos

Os modelos de dano térmico, utilizados neste trabalho para prever a decomposição térmica dos tecidos biológicos, incluem a perda de birrefringência do colágeno, morte das células e necrose dos tecidos. O dano térmico associado à necrose do tecido ( $\Omega$ ) é dado pela correlação de Arrhenius que envolve a constante de frequência ( $A$ ) e a energia de ativação ( $E_a$ ) como parâmetros:

$$\Omega = \int_0^t A e^{\left[-\frac{E_a}{RT}\right]} dt' \quad (4.26)$$

O valor  $\Omega = 1$  é comumente usado para indicar a necrose do tecido que representa uma queimadura de segundo grau. Esse dano pode ser correlacionado com a perda de birrefringência do colágeno ou com a fração de células vivas por (THOMSEN e PEARCE, 2011; PEARCE, 2013; WRIGHT, 2015):

$$\Omega = \ln \left\{ \frac{I_b(0)}{I_b(t)} \right\} = \ln \left\{ \frac{S(0)}{S(t)} \right\} \quad (4.27)$$

A intensidade de birrefringência ( $I_b$ ) pode ser analisada por meio de medidas com um microscópio de transmissão polarizado. No trabalho de PEARCE *et al.* (1993), os autores utilizaram os resultados experimentais e compararam-nos com a Equação de Arrhenius, obtendo os parâmetros  $A = 1,606 \times 10^{45} \text{ s}^{-1}$  e  $E_a = 3,06 \times 10^5 \text{ J/mol}$ . Neste caso, o valor de  $\Omega = 1$  indica a desnaturação das proteínas e, assim, a região de coagulação do tecido.

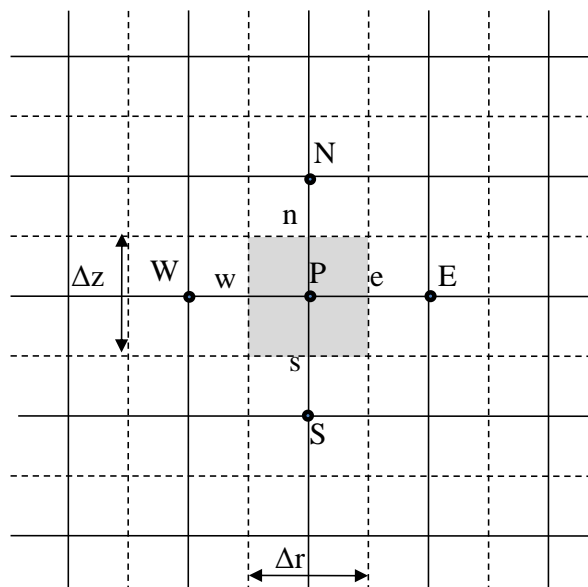
A fração de células vivas ( $S$ ) pode ser calculada por inúmeros modelos. O modelo de dois estados desenvolvido por FENG *et al.* (2008) possui a vantagem de ter uma base termodinâmica. Por meio de experimentos *in vitro*, os autores obtiveram o seguinte ajuste para a curva de sobrevivência das células:

$$S(t, T) = \frac{1}{1 + e^{-\left[\frac{\gamma}{T} - \beta - \alpha t\right]}} \quad (4.28)$$

com os parâmetros  $\alpha = 0,00493 \text{ s}^{-1}$ ,  $\beta = 215,64$  e  $\gamma = 70031 \text{ K}$ . Por meio do uso da Equação (4.27), os autores encontraram os parâmetros correspondentes à correlação de Arrhenius, dados por:  $A = 1,19 \times 10^{35} \text{ s}^{-1}$  e  $E_a = 2,318 \times 10^5 \text{ J/mol}$ . Nesse caso, o valor de  $\Omega = 1$  indicaria a morte de 63,2 % das células.

## 5. MÉTODO DE SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO

Para solução numérica do problema direto visando obter o campo de temperatura, tanto no período de pré-ablação quanto no período de ablação, foi utilizado o Método de Volumes Finitos (MVF) desenvolvido por PATANKAR (1980). Nesse método, o domínio é dividido em volumes de controle, com um ponto nodal associado a cada volume. O conjunto desses volumes compõe a malha computacional, ilustrada na Figura 5.1. O objetivo desse método é transformar a equação diferencial em uma equação algébrica que relacione o valor da variável dependente com os valores dos seus vizinhos. Os pontos centrais de cada volume da malha são representados através dos subscritos  $P$  (*point*),  $E$  (*east*),  $W$  (*west*),  $N$  (*north*) e  $S$  (*south*).



**Figura 5.1.** Malha computacional para utilização do Método dos Volumes Finitos.

### 5.1 Pré-ablação

Para encontrar a solução numérica para o período de pré-ablação, foi utilizado o Método de Volumes Finitos. Porém, como a equação diferencial encontra-se na forma entálpica, o campo de temperatura foi obtido de forma explícita. Para obter a transformação da equação diferencial em uma equação algébrica, é necessário efetuar a integração espacial e temporal da Equação (4.1) para um volume de controle interno da malha, isto é,

$$\begin{aligned}
& \int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \frac{\partial[\rho(r, z)h(r, z, T)]}{\partial t} r dr dz dt \\
&= \int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \nabla[k(r, z)\nabla T(r, z, t)] r dr dz dt + \int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \dot{Q}(r, z) r dr dz dt
\end{aligned} \tag{5.1}$$

Para efetuar a integração de cada termo são assumidos valores médios para a massa específica e para os calores específicos do tecido e do sangue em cada volume. Os termos fonte também são considerados como valores médios. A integração para cada termo está expressa nas Equações de (5.2) a (5.7). Na integração temporal dos termos transiente, difusivos e de perfusão, foi adotado o esquema explícito de integração, no qual o sobrescrito  $k$  representa o número de iterações no tempo.

$$\int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \frac{\partial[\rho(r, z)h(r, z, T)]}{\partial t} r dr dz dt = \rho_p (h_p^{k+1} - h_p^k) r_p \Delta r \Delta z \tag{5.2}$$

Os fluxos de calor difusivos em  $r$  e  $z$  são aproximados por diferenças finitas centradas, como:

$$\int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[ k(r, z) r \frac{\partial T}{\partial r} \right] r dr dz dt = \frac{k_e r_e (T_E^k - T_P^k)}{\delta r_{E-P}} \Delta z \Delta t - \frac{k_w r_w (T_P^k - T_W^k)}{\delta r_{P-W}} \Delta z \Delta t \tag{5.3}$$

$$\int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \frac{\partial}{\partial z} \left[ k(r, z) \frac{\partial T}{\partial z} \right] r dr dz dt = \frac{k_n (T_N^k - T_P^k)}{\delta z_{N-P}} r_p \Delta r \Delta t - \frac{k_s (T_P^k - T_S^k)}{\delta z_{P-S}} r_p \Delta r \Delta t \tag{5.4}$$

A integração do termo de perfusão resulta em:

$$\int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \rho_b c_b \omega_b [T_b - T] r dr dz dt = \rho_b c_b \omega_b (T_b - T_P^k) r_p \Delta r \Delta z \Delta t \tag{5.5}$$

A integração do termo fonte associado ao metabolismo do tecido no volume e no tempo torna-se:

$$\int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \dot{Q}_m r dr dz dt = \dot{Q}_m r_P \Delta r \Delta z \Delta t \quad (5.6)$$

A integração do termo fonte devido ao laser é dada por:

$$\begin{aligned} Q_{laser} &= \int_{\tau}^{\tau+\Delta\tau} \int_S^N \int_W^E \dot{Q}_l r dr dz dt \\ &= -\varphi_0 \sigma^2 \{ \exp[-\mu_{eff}(H - z_n)] \\ &\quad - \exp[-\mu_{eff}(H - z_s)] \} \left[ \exp\left(-\frac{r_e^2}{2\sigma^2}\right) - \exp\left(-\frac{r_w^2}{2\sigma^2}\right) \right] \Delta t \end{aligned} \quad (5.7)$$

Substituindo os resultados das integrações das Equações (5.2) a (5.7) na Equação (5.1) e dividindo todos os termos por  $\Delta t$ , obtém-se a seguinte equação algébrica:

$$\begin{aligned} a_P^0 h_P^{k+1} &= a_E T_E^k + a_W T_W^k + a_N T_N^k + a_S T_S^k + a_b T_b^k + a_P^0 h_P^k \\ &\quad - (a_E + a_W + a_N + a_S + a_b) T_P^k + S_u \end{aligned} \quad (5.8)$$

Na qual os coeficientes da Equação (5.8) são dados por:

$$a_E = \frac{k_e r_e \Delta z}{\delta r_{E-P}} \quad (5.9)$$

$$a_W = \frac{k_w r_w \Delta z}{\delta r_{P-W}} \quad (5.9b)$$

$$a_N = \frac{k_n r_P \Delta r}{\delta z_{N-P}} \quad (5.9c)$$

$$a_S = \frac{k_s r_P \Delta r}{\delta z_{P-S}} \quad (5.9d)$$

$$a_b = \rho_b c_b \omega_{bP} r_P \Delta r \Delta z \quad (5.9e)$$

$$a_P^0 = \frac{\rho_P r_P \Delta r \Delta z}{\Delta t} \quad (5.9f)$$

$$S_u = \dot{Q}_m r_P \Delta r \Delta z + \frac{Q_{laser}}{\Delta t} + S_{AD} \quad (5.9g)$$

As condições de contorno para os volumes de controle das fronteiras são associadas a termos fontes adicionais ( $S_{AD}$ ), representados na forma linearizada como indicada na Equação (5.10). Para os volumes de controle interno do domínio,  $S_{AD}$  é considerado nulo.

$$S_{AD} = S_{CW} + S_{CE} + S_{CS} + S_{CN} + (S_{PW} + S_{PE} + S_{PS} + S_{PN}) T_P^k \quad (5.10)$$

Nos volumes de controle pertencentes à fronteira em  $r = 0$ , considera-se  $a_w$  nulo e a condição de contorno de segundo tipo dessa fronteira é incorporada aos termos fontes adicionais. Devido à simetria axial, o fluxo de calor nessa fronteira é nulo, assim os termos  $S_{CW}$  e  $S_{PW}$  também são nulos.

$$S_{CW} = 0 \quad (5.11)$$

$$S_{PW} = 0 \quad (5.12)$$

Nos volumes de controle pertencentes à fronteira em  $r = R$ , considera-se  $a_E$  nulo. Nessa fronteira, a condição de contorno é de primeiro tipo e assim, os termos fontes adicionais são dados por:

$$S_{CE} = \frac{k_e r_e \Delta z}{\Delta r / 2} T_b \quad (5.13)$$

$$S_{PE} = -\frac{k_e r_e \Delta z}{\Delta r / 2} \quad (5.14)$$

Nos volumes de controle pertencentes à fronteira em  $z = 0$ , considera-se  $a_S$  nulo. Nessa fronteira, a condição de contorno também é de temperatura prescrita e os termos fontes adicionais são considerados como:

$$S_{CS} = \frac{k_s r_p \Delta r}{\Delta z / 2} T_b \quad (5.15)$$

$$S_{PS} = -\frac{k_s r_p \Delta r}{\Delta z / 2} \quad (5.16)$$

Nos volumes de controle pertencentes à fronteira em  $z = H$ , considera-se  $a_N$  nulo. Nessa fronteira, a condição de contorno é de terceiro tipo e os termos fontes adicionais incorporam as informações da troca térmica por convecção e radiação, através de:

$$S_{CN} = \left( \frac{r_p \Delta r}{\frac{1}{h_\infty} + \frac{\Delta z}{2k_n}} \right) T_\infty \quad (5.17)$$

$$S_{PN} = -\left( \frac{r_p \Delta r}{\frac{1}{h_\infty} + \frac{\Delta z}{2k_n}} \right) \quad (5.18)$$

Assim, a partir da solução da equação algébrica (5.8), é possível obter o valor da entalpia para cada ponto nodal da malha. A temperatura para cada volume de controle é obtida de acordo com a Equação (5.19), proveniente da Equação (4.10).

$$T_p^{k+1} = \begin{cases} T_b + \frac{h_p^{k+1}}{c_p^-} & h_p^{k+1} \leq h(99) \\ 99 + \frac{[h_p^{k+1} - h(99)]}{h_{lv}m_w} & h(99) < h_p^{k+1} \leq h(100) \\ 100 + \frac{[h_p^{k+1} - h(100)]}{c_p^+} & h(100) < h_p^{k+1} \end{cases} \quad (5.19)$$

As temperaturas nos pontos nodais pertencentes ao contorno com simetria ( $r = 0$ ) são consideradas as mesmas temperaturas dos pontos nodais vizinhos, devido ao fluxo de calor nulo entre esses pontos nodais. Para os pontos nodais pertencentes aos contornos em  $r = R$  e  $z = 0$ , as temperaturas são prescritas com valores uniformes ( $T_b$ ). As temperaturas dos pontos nodais associados ao contorno  $z = H$  são obtidas numericamente por meio da Equação (5.20).

$$T_{contorno} = \frac{T_p + \frac{h_{\infty}T_{\infty}\Delta z}{2k_p}}{\frac{h_{\infty}\Delta z}{2k_p} + 1} \quad (5.20)$$

## 5.2 Ablação

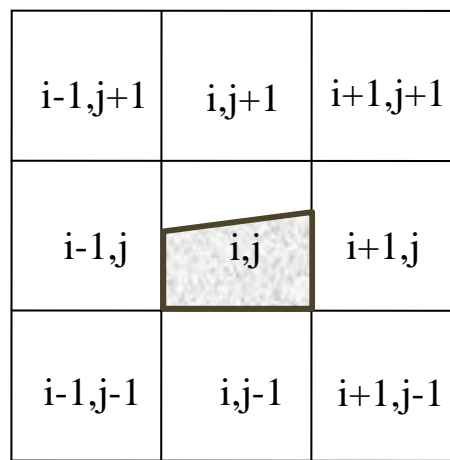
A equação de conservação de energia para o período de ablação é a mesma do período de pré-ablação. Dessa forma, o método por volumes finitos para obter a discretização das equações pode ser utilizado da mesma forma que explicado na seção anterior. Por outro lado, no problema de ablação é necessário fazer o rastreamento da fronteira para conhecer a posição do domínio na qual as equações de conservação são válidas. Para efetuar o rastreamento da fronteira foi utilizado o método *Volume of Fluid* - VOF (HIRT e NICHOLS, 1981) baseado no esquema de Youngs (YOUNGS, 1982). Nesse método, cada volume de controle possui um valor  $f$  associado à fração de volume ocupado. Volumes completamente preenchidos pelo material são considerados com frações unitárias e volumes vazios são considerados com frações nulas. Volumes com a presença de uma fronteira livre são considerados com uma fração entre 0 e 1. Para esses volumes, a interface é aproximada como uma reta. Dessa maneira, é necessário

encontrar os coeficientes angulares e lineares da reta para cada volume de controle com  $f$  entre 0 e 1.

A normal da reta em cada volume de controle pode ser obtida pelo gradiente da fração de volume:

$$\mathbf{n} = \frac{\nabla f}{|\nabla f|} \quad (5.21)$$

Para obter o gradiente de  $f$ , são utilizados os oito volumes ao redor do volume no qual se deseja calcular a normal da reta, como ilustrado na Figura 5.2.



**Figura 5.2.** Volumes considerados para determinar a inclinação da reta no volume central.

O gradiente de  $f$  em cada direção é aproximado por diferenças finitas centradas, como indicado nas Equações (5.22) e (5.23).

$$\frac{\partial f}{\partial r} = \frac{f_E - f_W}{2\Delta r} \quad (5.22)$$

$$\frac{\partial f}{\partial z} = \frac{f_N - f_S}{2\Delta z} \quad (5.23)$$

No qual as frações  $f_E$ ,  $f_W$ ,  $f_N$  e  $f_S$  para uma malha uniforme são dadas por (YOUNGS, 1984):

$$f_E = \frac{f_{(i+1,j-1)} + 2f_{(i+1,j)} + f_{(i+1,j+1)}}{4} \quad (5.24)$$



$$f_W = \frac{f_{(i-1,j-1)} + 2f_{(i-1,j)} + f_{(i-1,j+1)}}{4} \quad (5.25)$$

$$f_N = \frac{f_{(i-1,j+1)} + 2f_{(i,j+1)} + f_{(i+1,j+1)}}{4} \quad (5.26)$$

$$f_S = \frac{f_{(i-1,j-1)} + 2f_{(i,j-1)} + f_{(i+1,j-1)}}{4} \quad (5.27)$$

A norma do gradiente de  $f$  pode ser aproximada de acordo com:

$$|\nabla f| = \sqrt{\left(\frac{\partial f}{\partial r}\right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial z}\right)^2} \quad (5.28)$$

Os valores das componentes do vetor normal unitário nas direções radial e longitudinal,  $n_r$  e  $n_z$ , podem ser calculados respectivamente por:

$$n_r = \frac{\left(\frac{\partial f}{\partial r}\right)}{|\nabla f|} \quad (5.29)$$

$$n_z = \frac{\left(\frac{\partial f}{\partial z}\right)}{|\nabla f|} \quad (5.30)$$

Assim, é possível obter o coeficiente angular da reta que aproxima a interface no volume, como:

$$m = -\frac{n_r}{n_z} \quad (5.31)$$

Após determinar o coeficiente angular de cada reta presente nos volumes contendo a frente móvel, é necessário obter os pontos nos quais essa reta intercepta o volume de controle. Para isso, é efetuada a conservação de material no volume de acordo com a fração  $f$ , isto é,

$$\int_{Z_1}^{Z_2} \int_{R_1}^{R_2} r dr dz = fV_0 \quad (5.32)$$

Nessa expressão,  $V_0$  representa o volume total da célula e os pontos  $(R_1, Z_1)$  e  $(R_2, Z_2)$  indicam as posições em que a reta intercepta o volume de controle. Esse equacionamento é efetuado para todos os volumes nos quais a fração de material está entre 0 e 1. Dessa forma, é obtida uma reta para cada volume de controle que possui uma fronteira livre, determinando, assim, a interface de ablação.

A partir desse equacionamento foi possível identificar a posição da fronteira. Com a localização da fronteira, foi resolvido o campo de temperatura para os volumes de controle com  $f = 1$ . Os volumes de controle que possuíam a frente móvel de ablação foram considerados na temperatura de ablação ( $T_{ab}$ ).

Para evoluir no tempo, foi necessário calcular a nova fração de material em cada volume de controle situado na fronteira de ablação. Esse processo foi feito através da equação de transporte para  $f$  (HIRT e NICHOLS, 1981):

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \mathbf{U} \cdot \nabla f = 0 \quad (5.33)$$

A equação de advecção para  $f$  em coordenadas cilíndricas na forma bidimensional se torna:

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \frac{V_r}{r} \frac{\partial(rf)}{\partial r} + V_z \frac{\partial f}{\partial z} = 0 \quad (5.34)$$

A discretização da Equação (5.34) foi efetuada por diferenças finitas, como indicado na Equação (5.35).

$$f^{k+1} = f^k - f^k \frac{V_r^k}{r} \Delta t - \frac{V_r^k \Delta t}{\Delta r} (f_e^k - f_w^k) - \frac{V_z^k \Delta t}{\Delta z} (f_n^k - f_s^k) \quad (5.35)$$

Para avaliar o valor  $f$  nas interfaces foi adotado o esquema *Upwind* de primeira ordem para discretização, no qual:

$$f_e = f_P \quad \text{e} \quad f_w = f_W \quad \text{se} \quad V_r > 0 \quad (5.36)$$

$$f_e = f_E \quad \text{e} \quad f_w = f_P \quad \text{se} \quad V_r < 0 \quad (5.37)$$

$$f_n = f_P \quad \text{e} \quad f_s = f_S \quad \text{se} \quad V_z > 0 \quad (5.38)$$

$$f_n = f_N \quad \text{e} \quad f_s = f_P \quad \text{se} \quad V_z < 0 \quad (5.39)$$

Nessas equações, os valores das velocidades nas direções  $r$  e  $z$  foram obtidos do balanço de energia para a fronteira móvel, dado por:

$$V_r = \frac{1}{\rho_p H_{ab}} \left( q_{(i,j)} n_r - k_p \frac{T_{(i,j)} - T_{(i+1,j)}}{\Delta r} \right) \quad (5.40)$$

$$V_z = \frac{1}{\rho_p H_{ab}} \left( q_{(i,j)} n_z - k_p \frac{T_{(i,j)} - T_{(i,j-1)}}{\Delta z} \right) \quad (5.41)$$

### 5.3 Modelos de dano térmico

Os modelos de dano térmico foram discretizados de modo a incorporar as informações da temperatura e do tempo em suas formulações, uma vez que o processo de decomposição térmica é um fenômeno cumulativo. A discretização do dano térmico para o modelo de Arrhenius foi obtida por diferenças finitas, como:

$$\Omega^{k+1} = \Omega^k + A e^{\left[ -\frac{E_a}{R(T_P + 273,15)} \right]} \Delta t \quad (5.42)$$

O dano acumulado pelo modelo de dois estados pode ser obtido com:

$$\Omega = \ln \left\{ \frac{S(0)}{S(t)} \right\} \quad (5.43)$$

A discretização da Equação (5.43) é dada por:

$$\Omega^{k+1} = \Omega^k + \ln \left( \frac{S^k}{S^{k+1}} \right) \quad (5.44)$$

No qual, a fração do número de células vivas para o modelo de dois estados é dada por:

$$S^{k+1} = \frac{1}{1 + e^{\left[ \frac{\gamma}{(T_P + 273,15)} - \beta - \alpha \Delta t \right]}} \quad (5.45)$$

Para ambos os modelos foi considerado dano térmico inicial nulo. Para o modelo de dois estados foi assumido que a fração de células vivas no início era de 100 % ( $S = 1$ ).

## 6. VERIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO DA SOLUÇÃO DO PROBLEMA DIRETO

O código de volumes finitos desenvolvido nesta tese utiliza o método *Volume of Fluid* para rastrear a superfície que sofre o processo de ablação. Tal código foi verificado por meio de soluções disponíveis na literatura. Após a verificação do código, foi efetuada a verificação da solução seguindo a norma da ASME (2009) para casos testes envolvendo diferentes potências e diâmetros do feixe do laser. Por fim, o código foi validado por meio de resultados disponíveis na literatura para a ablação térmica de fígado de rato utilizando um laser Nd: YAG ( $\lambda = 1064$  nm). Os códigos numéricos para as verificações e validação foram implementados na plataforma comercial MATLAB® e simulados em um computador com 64 bits, Windows 10, processador Intel® Core™ i7-7500U, CPU@ 2,70 Ghz-2,90 Ghz, com 16 Gb de memória RAM.

### 6.1 Verificação do código

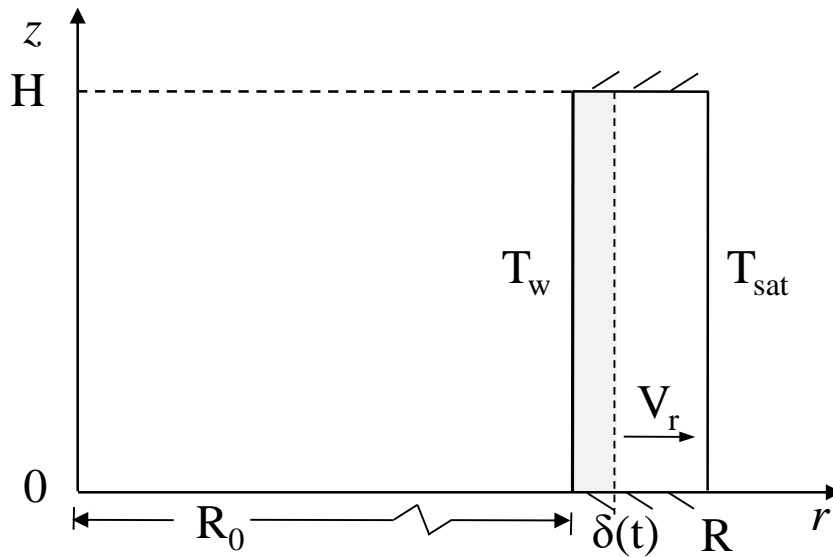
Dois casos limite foram utilizados para a verificação do código numérico. Para a verificação do código na direção radial foi usado o trabalho de mudança de fase de WELCH e WILSON (2000) e para a verificação do código na direção longitudinal foi utilizada a dissertação de RUPERTI (1991).

#### 6.1.1 Direção radial – Mudança de fase

O artigo de WELCH e WILSON (2000) foi utilizado para comparação do método de rastreamento da fronteira aplicado a problemas de mudança de fase. Nesse artigo, um problema de mudança da água da fase líquida para vapor é considerado na forma unidimensional em coordenadas cartesianas (conhecido como problema de *Stefan*). A água é considerada na temperatura de saturação ( $T_{sat}$ ) à pressão atmosférica e entra em contato com uma parede que é mantida a uma temperatura ( $T_w$ ) superior à temperatura de saturação. Logo, a formação de vapor é iniciada na proximidade da parede e a interface entre o vapor e o líquido se move na direção do líquido, com temperatura  $T_{sat}$ . WELCH e WILSON (2000) resolveram o campo de temperatura com o método de volumes finitos para este problema, considerando um domínio unidimensional em coordenadas cartesianas e utilizaram o método *Volume of Fluid* para rastrear

a interface líquido - vapor. Eles compararam a solução encontrada com a solução analítica para este problema e obtiveram bons resultados.

Para a comparação do código desenvolvido nesse trabalho com os resultados apresentados por WELCH e WILSON (2000), o problema de mudança de fase descrito foi resolvido para um domínio bidimensional em coordenadas cilíndricas, considerando um cilindro oco, Figura 6.1, com raio interno ( $R_0$ ) muito maior que a espessura ( $R-R_0$ ), reduzindo, assim, os efeitos da curvatura sobre o campo de temperatura.



**Figura 6.1.** Esquema utilizado para a verificação do código na direção radial.

A equação de conservação de energia dada pela Equação 4.1 foi aplicada para a geometria da Figura 6.1, considerando o termo fonte nulo. A superfície interna em  $r = R_0$  foi considerada com uma temperatura uniforme  $T_w$ , enquanto a superfície externa em  $r = R$  foi considerada na temperatura de saturação  $T_{sat}$ . As superfícies superior e inferior foram consideradas termicamente isoladas a fim de comparar os resultados na direção radial com os resultados na forma unidimensional. A formulação para este problema é dada por:

$$\rho(r, z) \frac{\partial h(r, z, t)}{\partial t} = \nabla \cdot [k(r, z) \nabla T(r, z, t)] \quad R_0 < r < R \quad 0 < z < H \quad \text{para } t > 0 \quad (6.1)$$

$$T(r, z, t) = T_{sat} \quad R_0 < r < R \quad 0 < z < H \quad \text{para } t = 0 \quad (6.2)$$

$$T(r, z, t) = T_w \quad r = R_0 \quad 0 < z < H \quad \text{para } t > 0 \quad (6.3)$$

$$T(r, z, t) = T_{sat} \quad r = R \quad 0 < z < H \quad \text{para } t > 0 \quad (6.4)$$

$$\frac{\partial T(r,z,t)}{\partial z} = 0 \quad R_0 < r < R \quad z = 0 \quad \text{para } t > 0 \quad (6.5)$$

$$\frac{\partial T(r,z,t)}{\partial z} = 0 \quad R_0 < r < R \quad z = H \quad \text{para } t > 0 \quad (6.6)$$

A velocidade de movimento da frente de mudança de fase é dependente do gradiente de temperatura na frente móvel, do calor de mudança de fase ( $h_{lv}$ ) e das massas específicas do vapor ( $\rho_v$ ) e do líquido ( $\rho_l$ ), como:

$$U[r, z] = \frac{1}{h_{lv}} \left( \frac{1}{\rho_v} - \frac{1}{\rho_l} \right) [-k \nabla T(r, z, t)] \quad (6.7)$$

As velocidades nas direções radial e longitudinal em função da posição da interface  $\delta(t)$  são dadas por:

$$V_r = \frac{1}{h_{lv}} \left( \frac{1}{\rho_v} - \frac{1}{\rho_l} \right) \left( -k_v \frac{\partial T}{\partial r} \Big|_{r=r_\delta} \right) \quad (6.8)$$

$$V_z = \frac{1}{h_{lv}} \left( \frac{1}{\rho_v} - \frac{1}{\rho_l} \right) \left( -k_v \frac{\partial T}{\partial z} \Big|_{z=z_\delta} \right) \quad (6.9)$$

Devido às condições de contorno de isolamento na direção longitudinal, não há gradiente de temperatura nessa direção e, portanto, a velocidade ( $V_z$ ) calculada é nula. Dessa forma, a velocidade radial ( $V_r$ ) foi comparada com a solução numérica de WELCH e WILSON (2000) e com a solução analítica para este problema de *Stefan*. Para a condição inicial da velocidade  $V_r$ , foi considerada a formulação da Equação (6.8) com o gradiente de temperatura calculado em  $r = R_0$ .

A solução analítica para o campo de temperatura é dada por (OZISIK, 1993):

$$T(r, t) = T_w + \left[ \frac{T_{sat} - T_w}{erf(\lambda_m)} \right] erf \left( \frac{r}{2\sqrt{\alpha_v \lambda_m}} \right) \quad (6.10)$$

O valor do parâmetro  $\lambda_m$  pode ser obtido pela solução da equação transcendental (OZISIK, 1993):

$$\lambda_m \exp(\lambda_m^2) erf(\lambda_m) = \frac{cp_v(T_w - T_{sat})}{h_{lv}\sqrt{\pi}} \quad (6.11)$$

e assim, a posição da interface vapor-líquido é fornecida por (OZISIK, 1993):

$$\delta(t) = 2\lambda_m\sqrt{\alpha_v t} \quad (6.12)$$

A velocidade pode ser obtida derivando-se a Equação (6.12) em relação ao tempo, isto é:

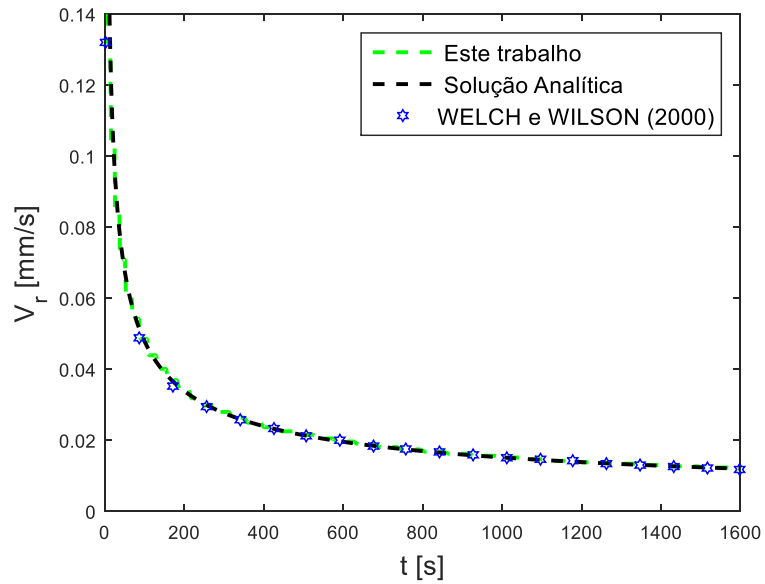
$$V_r(t) = \lambda_m\sqrt{\frac{\alpha_v}{t}} \quad (6.13)$$

A solução para o problema de Stefan foi encontrada para uma espessura do cilindro de 40 mm utilizando as propriedades termofísicas da água para pressão de 101,3 kPa. O líquido foi considerado na temperatura de saturação enquanto a parede foi considerada em temperatura 25 K acima da temperatura de saturação. Os dados utilizados para verificação do código encontram-se na Tabela 6.1. Foi considerada uma malha com 40 volumes em cada direção e um passo de tempo de 0,01 s.

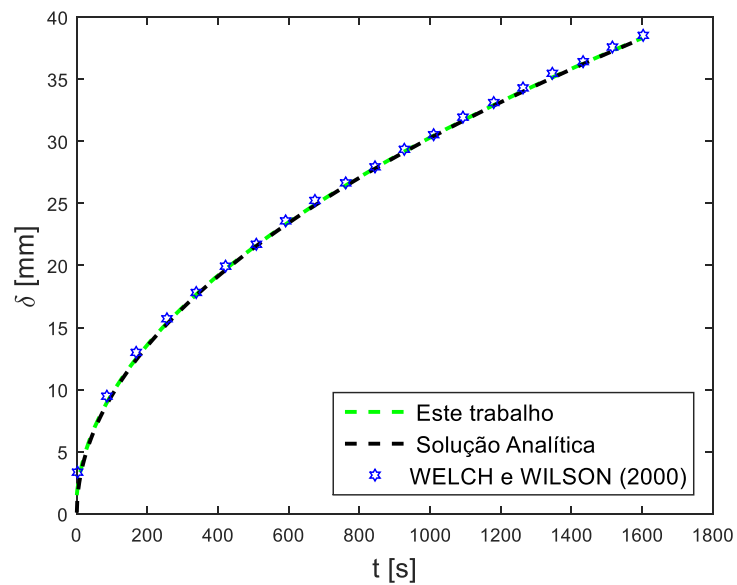
**Tabela 6.1.** Dados utilizados para verificação do problema de Stefan.

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores
$\rho_l$	957,854 kg/m <sup>3</sup>	$T_{sat}$	373,15 K
$c_{pl}$	4214 J/(kg.K)	$T_w$	398,15 K
$k_l$	0,68 W/(m.K)	$h_{lv}$	2257 kJ/kg
$\rho_v$	0,5956 kg/m <sup>3</sup>	$R_0$	100 m
$c_{pv}$	2017 J/(kg.K)	$R-R_0$	0,040 m
$k_v$	0,0248 W/(m.K)	$H$	0,040 m
$\alpha_v$	2,0644x10 <sup>-5</sup> m <sup>2</sup> /s	$t_{max}$	1600 s

A velocidade radial ( $V_r$ ) da frente e a posição da interface ( $\delta_i$ ) foram encontradas para um período de tempo de mudança de fase de 1600 s. A velocidade na direção radial ( $V_r$ ) foi comparada com a solução analítica e com a solução numérica de WELCH e WILSON (2000), como ilustrado na Figura 6.2. A posição para a fronteira móvel líquido-vapor foi comparada com as soluções numérica e analítica e se encontra na Figura 6.3.



**Figura 6.2.** Velocidade da frente de mudança de fase.



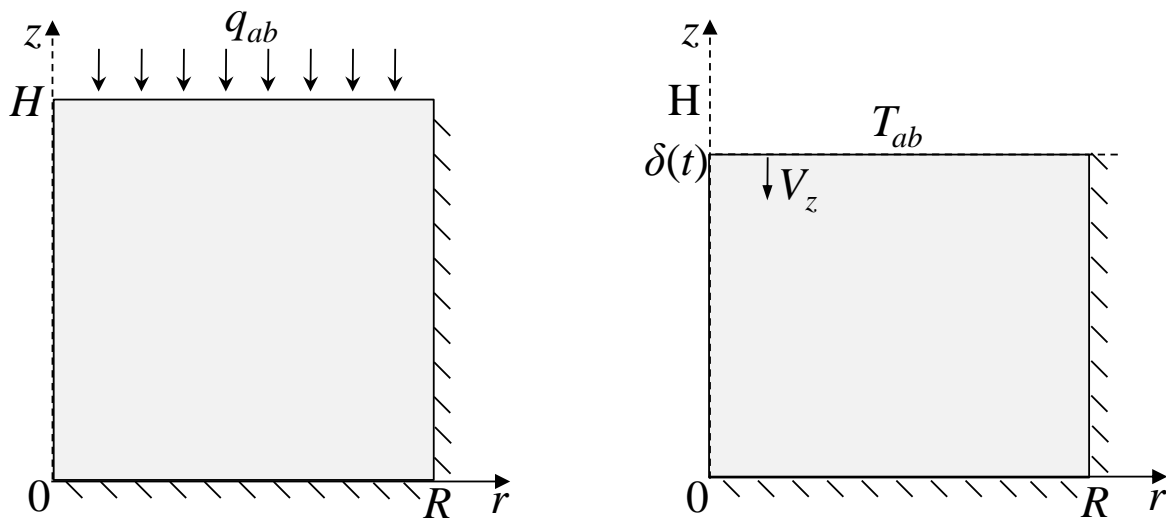
**Figura 6.3.** Posição da interface vapor-líquido.

A concordância entre a solução numérica por volumes finitos e a solução analítica se mostrou excelente com erro relativo máximo de 0,0014% para o intervalo de tempo considerado e se mostrou mais próxima desta do que a solução numérica obtida por WELCH e WILSON (2000) (ver Figuras 6.2 e 6.3). Para a obtenção destes resultados, a simulação teve um tempo computacional de 45 minutos.



### 6.1.2 Direção longitudinal – Ablação sem decomposição térmica

A dissertação de RUPERTI (1991) foi utilizada para a comparação do método de rastreamento da fronteira aplicado a problemas de ablação. No trabalho de RUPERTI (1991), é obtida a solução analítica do problema de ablação de teflon por meio da Técnica da Transformada Integral Generalizada (GIT) para um problema unidimensional com influxo de calor em uma fronteira, mantendo a outra fronteira isolada termicamente. Assim, a verificação do código numérico foi efetuada considerando a ablação de teflon com condições de isolamento nas superfícies em  $r = 0$  e em  $r = R$  a fim de obter a solução na direção longitudinal comparável com a solução de RUPERTI (1991). A superfície inferior em  $z = 0$  foi considerada isolada termicamente enquanto a superfície em  $z = H$  estava sujeita a um fluxo constante de calor  $q_{ab}$ . A temperatura inicial ( $T_0$ ) da região foi considerada uniforme. O processo de ablação térmica foi iniciado quando a superfície superior em  $z = H$  atingiu a temperatura de ablação ( $T_{ab}$ ), iniciando, também, a solução do problema de movimento da fronteira. O desenho esquemático desse problema está ilustrado na Figura 6.4.



**Figura 6.4.** Desenho esquemático para a ablação de Teflon.

A formulação deste problema é dada por:

$$\rho(r, z) \frac{\partial h(r, z, t)}{\partial t} = \nabla \cdot [k(r, z) \nabla T(r, z, t)] \quad 0 < r < R \quad 0 < z < H \quad t > 0 \quad (6.14)$$

$$T(r, z, t) = T_0 \quad 0 < r < R \quad 0 < z < H \quad t = 0 \quad (6.15)$$

$$\frac{\partial T(r,z,t)}{\partial r} = 0 \quad r = 0 \quad 0 < z < H \quad t > 0 \quad (6.16)$$

$$\frac{\partial T(r,z,t)}{\partial r} = 0 \quad r = R \quad 0 < z < H \quad t > 0 \quad (6.17)$$

$$\frac{\partial T(r,z,t)}{\partial z} = 0 \quad 0 < r < R \quad z = 0 \quad t > 0 \quad (6.18)$$

$$-k \frac{\partial T(r,z,t)}{\partial z} = -q_{ab} \quad 0 < r < R \quad z = H \quad 0 < t < t_{ab} \quad (6.19)$$

$$T(r, z, t) = T_{ab} \quad 0 < r < R \quad z = H \quad t > t_{ab} \quad (6.20)$$

Nestas equações,  $k$  representa a condutividade térmica do material,  $t_{ab}$  representa o tempo necessário até o início da ablação e  $T$  indica a temperatura para cada posição  $(r,z)$  em cada instante de tempo  $t$ . A posição da fronteira a cada instante de tempo após o início da ablação é representada por  $\delta(t)$ . Os parâmetros  $T_{ab}$  e  $q_{ab}$  representam, respectivamente, a temperatura de início da ablação e o fluxo de calor recebido pelo material na fronteira ( $z = H$ ). Para a condição inicial,  $T_0$  representa a temperatura no início do processo de aquecimento. A solução numérica do problema de ablação foi obtida pela discretização da Equação (6.14) por meio da técnica de volumes finitos (PATANKAR, 1980; MALISKA, 2013). Para a fronteira que está sofrendo ablação, é efetuado um balanço de energia no contorno, conforme descrito na Equação (6.21) com o intuito de obter o vetor de velocidade ( $\mathbf{U}$ ) de recessão da superfície. Analogamente ao problema de mudança de fase, é considerado que para iniciar o processo de ablação é necessário vencer a energia para retirada do material. Nesse caso, foi assumido que essa energia poderia ser representada pelo calor de ablação ( $H_{ab}$ ).

$$\rho H_{ab} \mathbf{U} = q_{ab} \mathbf{n} - k \nabla T[r, z, t] \quad (6.21)$$

As velocidades nas direções radial e longitudinal são dadas por:

$$V_r = \frac{1}{\rho H_{ab}} \left( q_{ab} n_r - k \frac{\partial T(r, z)}{\partial r} \right) \quad (6.22)$$

$$V_z = \frac{1}{\rho H_{ab}} \left( q_{ab} n_z - k \frac{\partial T(r, z)}{\partial z} \right) \quad (6.23)$$

A solução numérica foi encontrada para um problema bidimensional com dimensão de 40 mm em cada direção com uma malha de 40 volumes, passo de tempo de 0,01 s e tempo de simulação de 1064 s utilizando as propriedades termofísicas do teflon.

As propriedades termofísicas, assim como o calor e temperatura de ablação para o teflon estão apresentados na Tabela 6.2.

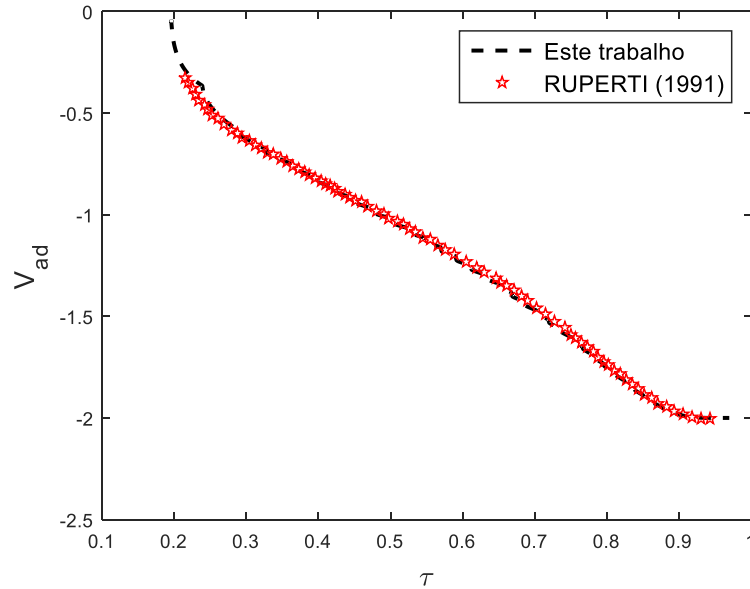
**Tabela 6.2.** Dados utilizados na verificação do problema de ablação térmica.

Parâmetros	Valores
$\rho$	1922 kg/m <sup>3</sup>
$c_p$	1256 J/(kg.K)
$k$	0,22 W/(m.K)
$q_{ab}$	23540 W/m <sup>2</sup>
$T_0$	25 °C
$T_{ab}$	560 °C
$H_{ab}$	671960 J/kg
$R$	0,040 m
$H$	0,040 m

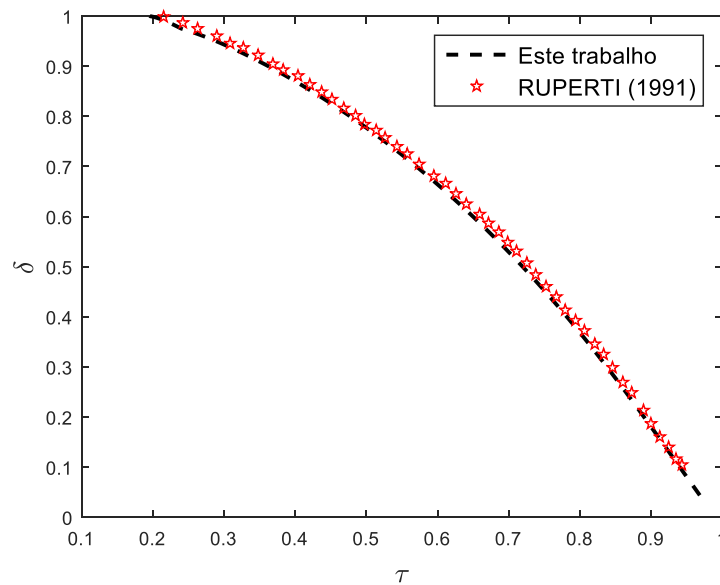
A velocidade na direção  $z$  foi comparada com a solução de RUPERTI (1991), uma vez que o gradiente de temperatura em  $r$  é nulo, e assim não há velocidade radial  $V_r$ . Para comparar os resultados, a posição e a velocidade da fronteira móvel, assim como o tempo foram colocados na forma adimensional, como:

$$Z_{ad} = \frac{\delta}{H} \quad V_{ad} = V_z \frac{\rho c_p H}{k} \quad \tau = t \frac{k}{\rho c_p H^2} \quad (6.24)$$

A velocidade adimensional na direção  $z$  é representada pela Figura 6.5, enquanto a posição adimensional da fronteira móvel é comparada com a solução de RUPERTI (1991) na Figura 6.6.



**Figura 6.5.** Velocidade adimensional da fronteira móvel.



**Figura 6.6.** Posição adimensional da fronteira móvel.

O tempo computacional para a solução deste problema teve duração de 14 minutos. Os resultados possuem boa concordância com os dados presentes na Dissertação de RUPERTI (1991). Os dados de RUPERTI (1991) foram retirados manualmente do gráfico. Por esta razão, o erro relativo não foi calculado.

O método de rastreamento da fronteira demonstrou ser adequado para utilização em problemas de identificação da posição da frente de ablação.

## 6.2 Verificação da solução

Após a verificação do código, foi efetuada a verificação da solução utilizando a norma da ASME (2009) por meio da solução de casos de interesse prático. Assim, a solução numérica para a formulação apresentada no Capítulo 4 foi aplicada para diferentes malhas, utilizando os dados da Tabela 6.3. O tecido biológico considerado foi a pele humana com 65 % de água e 35 % de proteínas (MITCHELL *et al.*, 1945). As propriedades térmicas antes e depois da vaporização de água foram calculadas utilizando a formulação de COOPER e TREZEK (1971), (Equações (4.7) a (4.9)). As propriedades do sangue foram retiradas do trabalho de ABRAHAM e SPARROW (2007), enquanto as propriedades óticas foram retiradas dos trabalhos de PEARCE (1994, 2013). A temperatura de ablação foi adotada de acordo com o trabalho de WELCH *et al.* (1987), enquanto o calor de ablação para essa temperatura foi retirado de MORAN e SHAPIRO (2006).

**Tabela 6.3.** Dados utilizados na verificação da solução.

Parâmetros	Valores	Unidade	Parâmetros	Valores	Unidade
$\rho^-$	1140	kg/m <sup>3</sup>	$T_b$	37	°C
$\rho^+$	4400	kg/m <sup>3</sup>	$T_{ab}$	180	°C
$c_p^-$	3110	J/(kg-K)	$H_{ab}$	2015	kJ/kg
$c_p^+$	382	J/(kg-K)	$h_{lv}$	2257	kJ/kg
$k^-$	0,512	W/(m-K)	$m_w$	0,65	
$k^+$	0,180	W/(m-K)	$Q_m$	170	W/m <sup>3</sup>
$\rho_b$	1000	kg/m <sup>3</sup>	$h_\infty$	10	W/(m <sup>2</sup> -K)
$c_b$	4100	J/(kg-K)	$T_\infty$	25	°C
$\omega_0$	0,0028	s <sup>-1</sup>	$R$	0,007	m
$\mu_{eff}$	4060	m <sup>-1</sup>	$H$	0,007	m

Duas potências para o laser foram consideradas:  $P_{ot} = 1$  W e  $P_{ot} = 10$  W. A intensidade máxima do fluxo no centro do feixe foi calculada de acordo com a Equação (4.14). Além disso, os efeitos do raio do laser ( $r_l = 2\sigma$ ) foram analisados considerando diferentes tamanhos do feixe:  $\sigma = 0,3$  mm e  $\sigma = 0,5$  mm. Dessa forma, quatro casos foram investigados, conforme explicitado na Tabela 6.4.

**Tabela 6.4.** Casos analisados para a verificação da solução.

Caso	Potência [W]	$\sigma$ [mm]
1	1	0,3
2	1	0,5
3	10	0,3
4	10	0,5

A discrepância entre as malhas foi calculada com a finalidade de identificar um comportamento assintótico do erro de discretização para os quatro casos investigados. Com o refinamento da malha foi possível obter a ordem do erro de discretização ( $p$ ) e a solução extrapolada ( $T_{ext}$ ), assim como seu índice de convergência ( $CGI$ ) considerando as três malhas mais refinadas. O tamanho da malha  $\sqrt{\Delta r \Delta z}$  foi sucessivamente refinado por um fator de 1,5 (maior que 1,3, conforme recomendado pela norma da ASME, 2009).

A ordem do erro de discretização ( $p$ ) foi calculada de acordo com as Equações (6.25) a (6.27), na qual o índice de refinamento entre as malhas 1 e 2 é dado por  $r_{21}$  e entre as malhas 2 e 3 por  $r_{32}$  (ASME, 2009).

$$p = \frac{1}{\ln(r_{21})} \left[ \ln \left( \frac{T_3 - T_2}{T_2 - T_1} \right) + q(p) \right] \quad (6.25)$$

$$q(p) = \ln \left( \frac{r_{21}^p - s}{r_{32}^p - s} \right) \quad (6.26)$$

$$s = 1 * \text{sign} \left( \frac{T_3 - T_2}{T_2 - T_1} \right) \quad (6.27)$$

Foi utilizado o mesmo fator de refinamento entre as malhas ( $r_{21} = r_{32}$ ), e assim o valor de  $q(p)$  na Equação (6.26) é nulo, não precisando assim efetuar um método iterativo para calcular a ordem do erro de discretização (OZISIK *et al.*, 2017).

Com o valor da ordem aparente do erro de discretização ( $p$ ), é possível obter o valor da temperatura extrapolada ( $T_{ext}$ ), de acordo com (ASME, 2009):

$$T_{ext} = \frac{(r_{21}^p T_1 - T_2)}{r_{21}^p - 1} \quad (6.28)$$

O índice de convergência da malha extrapolada (CGI) foi calculado utilizando a Equação (6.29), considerando o fator de segurança  $F_s = 1,25$ , como recomendado pela norma (ASME, 2009).

$$CGI = \frac{F_s * |T_2 - T_1|}{r_{21}^p - 1} \quad (6.29)$$

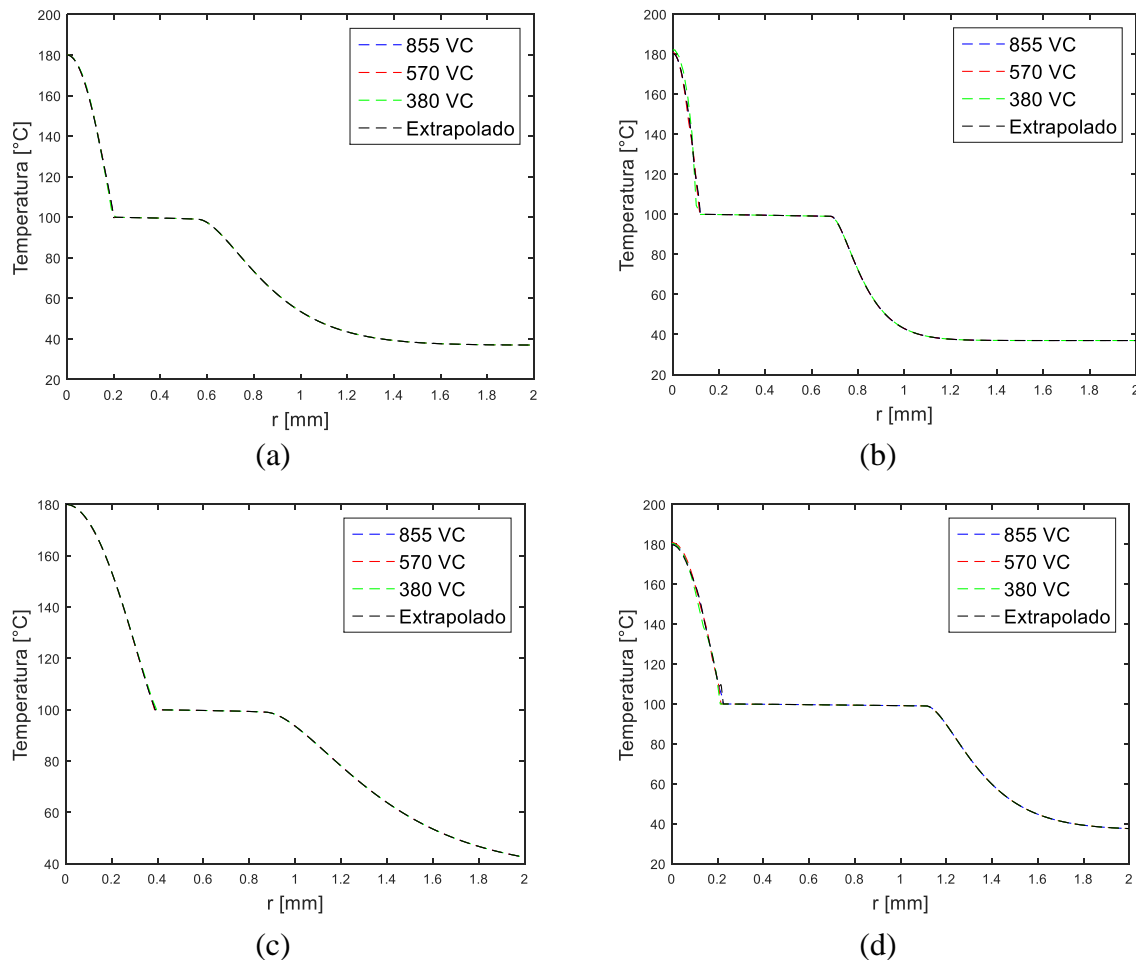
A solução numérica foi obtida para três malhas distintas, apresentadas na Tabela 6.5 e consideradas com um comportamento assintótico no período de pré-ablação.

**Tabela 6.5.** Malhas convergidas para o período de pré-ablação.

Malha	Volumes em $r$	Volumes em $z$
1	855	855
2	570	570
3	380	380

O passo de tempo para cada malha foi escolhido com base nos pré-requisitos de estabilidade ( $Fo \leq 0,25$ ). Sendo assim, foi escolhido um passo de tempo de  $200 \mu s$  para as malhas 2 e 3 e  $50 \mu s$  para a malha mais refinada. Para a análise de convergência de malha, as temperaturas foram analisadas para o período de pré-ablação nas superfícies em  $z = H$  e  $r = 0$ , devido ao fato de tais regiões envolverem elevados gradientes de temperatura. Baseado no valor de temperatura para as três distintas malhas, a ordem de convergência média foi calculada como  $p = 3,55$ , e, com esse valor, foram calculadas as temperaturas extrapoladas.

A solução para as temperaturas em  $z = H$  utilizando as três malhas para os quatro casos da Tabela 6.4, juntamente com a temperatura extrapolada calculada com a Equação 6.28 estão ilustradas na Figura 6.7.



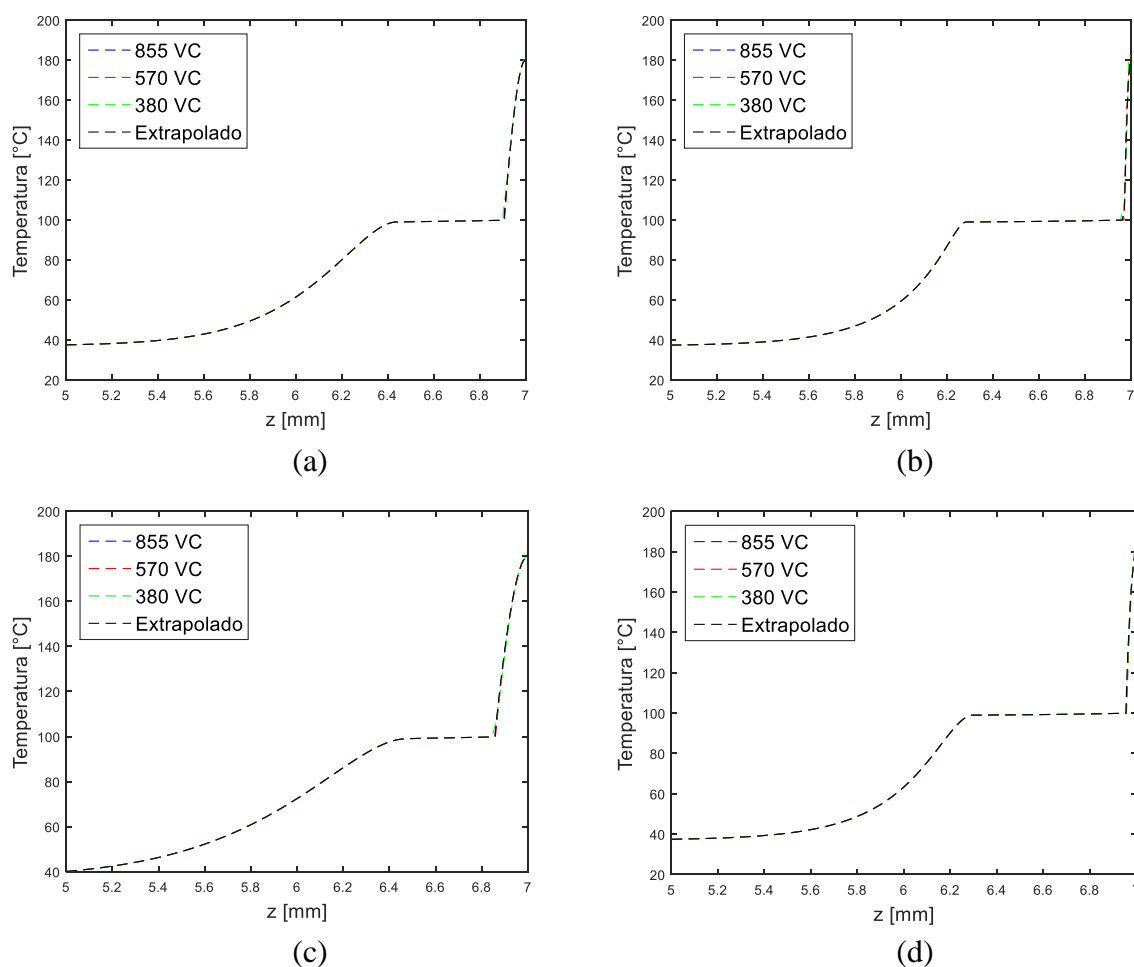
**Figura 6.7.** Temperatura em  $z = H$  usando um laser de (a)  $P_{ot} = 1 \text{ W}$  e  $\sigma = 0,3 \text{ mm}$ ; (b)  $P_{ot} = 10 \text{ W}$  e  $\sigma = 0,3 \text{ mm}$ ; (c)  $P_{ot} = 1 \text{ W}$  e  $\sigma = 0,5 \text{ mm}$ ; (d)  $P_{ot} = 10 \text{ W}$  e  $\sigma = 0,5 \text{ mm}$ .

A solução para as temperaturas em  $r = 0$  utilizando as três malhas para os quatro casos da Tabela 6.4 está ilustrada na Figura 6.8. Como pode ser observado na Tabela 6.6, o índice de convergência foi máximo para o caso 4, com um valor de  $0,05 \text{ }^\circ\text{C}$ . Esse valor é da mesma ordem que o valor máximo de discrepância entre as malhas 2 e 3, de  $0,06 \text{ }^\circ\text{C}$ . Assim a malha 3 com 380 volumes de controle em cada direção foi escolhida para efetuar as simulações do período de ablação, uma vez que esta apresenta os menores tempos computacionais para cada caso.

**Tabela 6.6.** Tempo computacional para cada malha considerando o período de pré-ablação.

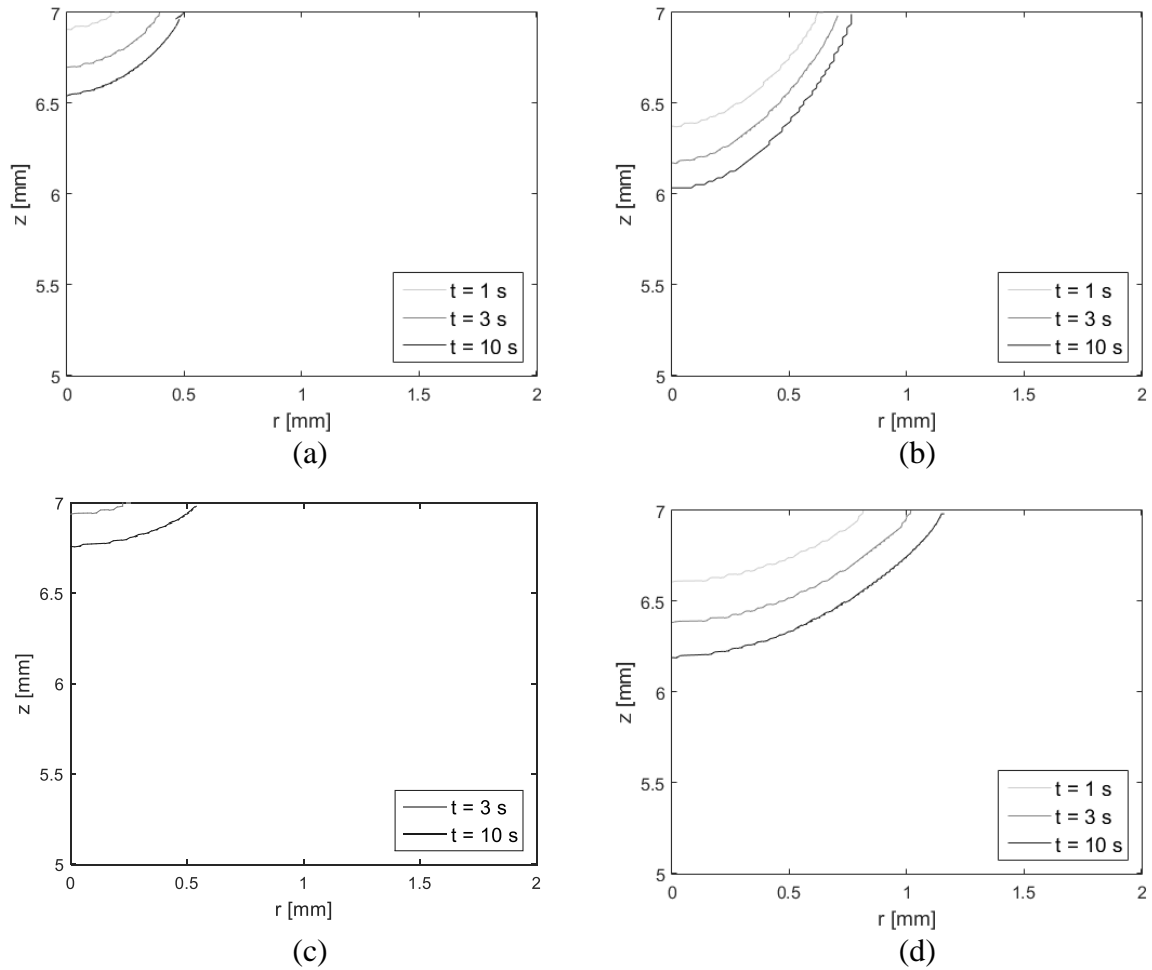
Caso	$CGI_{21} [^\circ\text{C}]$	$CGI_{32} [^\circ\text{C}]$	Malha 1	Malha 2	Malha 3
1	0,0111	0,0366	3,64 horas	16,7 minutos	8,5 minutos
2	0,0089	0,0246	9,57 horas	55,2 minutos	25,5 minutos
3	0,0023	0,0636	13,2 minutos	1,22 minutos	42,9 segundos
4	0,0500	0,0561	38,35 minutos	4,1 minutos	2,16 minutos





**Figura 6.8.** Temperatura em  $r = 0$  usando um laser de (a)  $P_{ot} = 1$  W e  $\sigma = 0,3$  mm; (b)  $P_{ot} = 10$  W e  $\sigma = 0,3$  mm; (c)  $P_{ot} = 1$  W e  $\sigma = 0,5$  mm; (d)  $P_{ot} = 10$  W e  $\sigma = 0,5$  mm.

As lesões de ablação foram analisadas com a malha 3 para os 4 casos indicados na Tabela 6.4. Na Figura 6.9 está apresentada a posição da frente de ablação para os tempos de 1 s, 3 s e 10 s assumindo diferentes combinações de potência do laser e diâmetro do feixe. Para a mesma potência, a profundidade de penetração aumenta com a redução do diâmetro de feixe devido ao aumento na intensidade máxima do fluxo, como pode ser visto nas Figuras 6.9.a e 6.9c, para a potência de 1 W; e também nas Figuras 6.9.b e 6.9d, para a potência de 10 W. Na Figura 6.9 também é possível observar que o tamanho das lesões aumenta com a potência do laser.



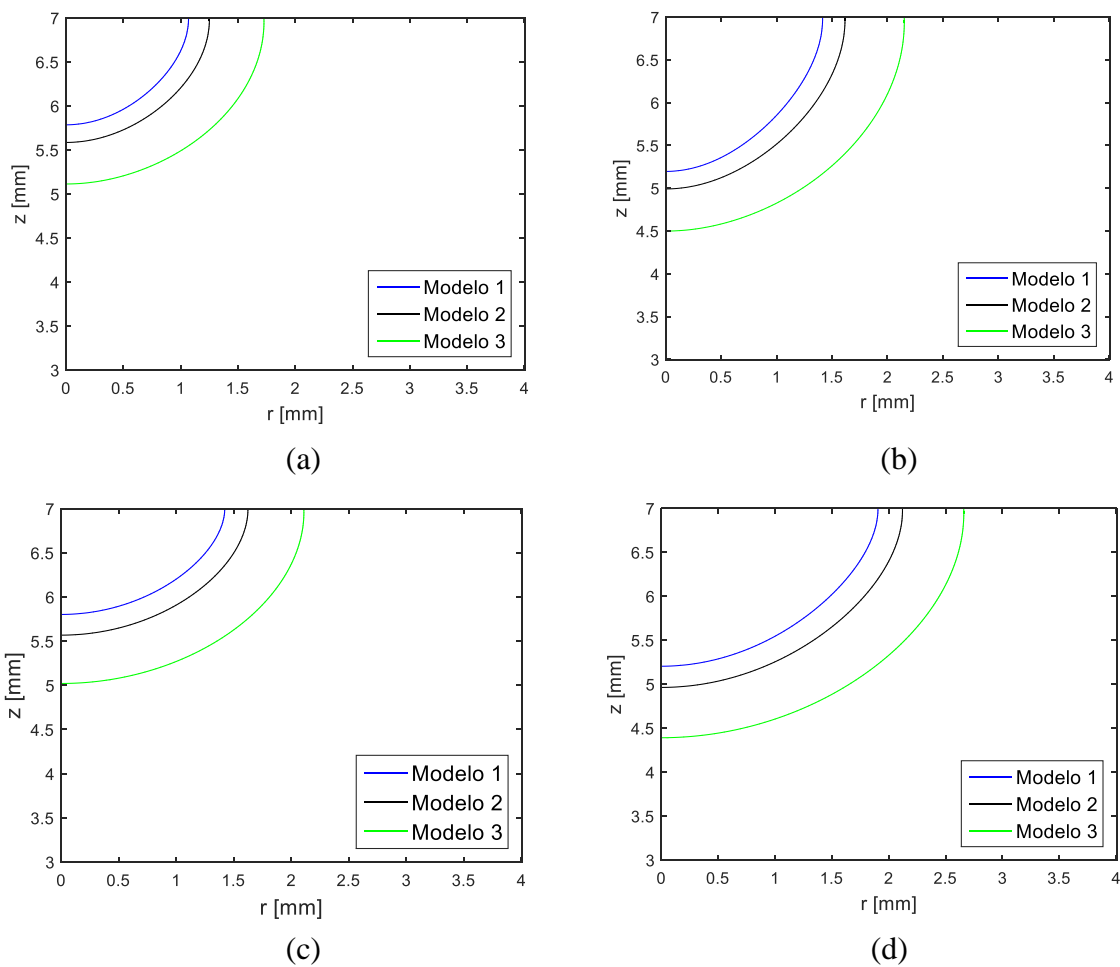
**Figura 6.9.** Forma da lesão para diferentes tempos: 1 s, 3 s e 10 s, usando um laser de: (a)  $P_{ot} = 1 \text{ W}$  e  $\sigma = 0,3 \text{ mm}$ ; (b)  $P_{ot} = 10 \text{ W}$  e  $\sigma = 0,3 \text{ mm}$ ; (c)  $P_{ot} = 1 \text{ W}$  e  $\sigma = 0,5 \text{ mm}$ ; (d)  $P_{ot} = 10 \text{ W}$  e  $\sigma = 0,5 \text{ mm}$ .

Uma análise da decomposição térmica também foi efetuada para os quatro casos, utilizando diferentes modelos de dano térmico, dados na Tabela 6.7.

**Tabela 6.7.** Parâmetros utilizados na análise do dano térmico.

Número	Modelo	Parâmetros	Referência
1	Perda de birrefringência	$A = 1,606 \times 10^{45} \text{ s}^{-1}$ ; $E_a = 3,06 \times 10^5 \text{ J/mol}$	PEARCE <i>et al.</i> (1993)
2	Necrose do tecido	$A = 1,19 \times 10^{35} \text{ s}^{-1}$ ; $E_a = 2,318 \times 10^5 \text{ J/mol}$	FENG <i>et al.</i> (2008)
3	Morte das células	$A = 0,00493 \text{ s}^{-1}$ ; $\beta = 215,64$ ; $\gamma = 70031 \text{ K}$	FENG <i>et al.</i> (2008)

O valor da integral do dano  $\Omega = 1$  foi usado para determinar a região de dano térmico no tecido (HENRIQUES e MORITZ, 1947). Os contornos para  $\Omega = 1$ , que separam a região necrosada da região saudável, estão apresentados na Figura 6.10 para o tempo de  $t = 10$  s. Esta figura mostra que a profundidade da região danificada termicamente em  $r = 0$ , para a mesma potência do laser, não foi significativamente afetada pelo diâmetro do feixe. No entanto, a largura da região necrosada aumenta tanto com o diâmetro do feixe laser quanto com a potência do laser. Os resultados apresentados pela Figura 6.10 também revelam que a região termicamente danificada prevista com o Modelo 3 é a maior, seguida daquela prevista com os Modelos 2 e 1.



**Figura 6.10.** Contornos de dano térmico ( $\Omega = 1$ ) após aquecimento do tecido biológico por 10 s utilizando diferentes potências e raios do laser: (a)  $P_{ot} = 1$  W e  $\sigma = 0,3$  mm; (b)  $P_{ot} = 10$  W e  $\sigma = 0,3$  mm; (c)  $P_{ot} = 1$  W e  $\sigma = 0,5$  mm; (d)  $P_{ot} = 10$  W e  $\sigma = 0,5$  mm.

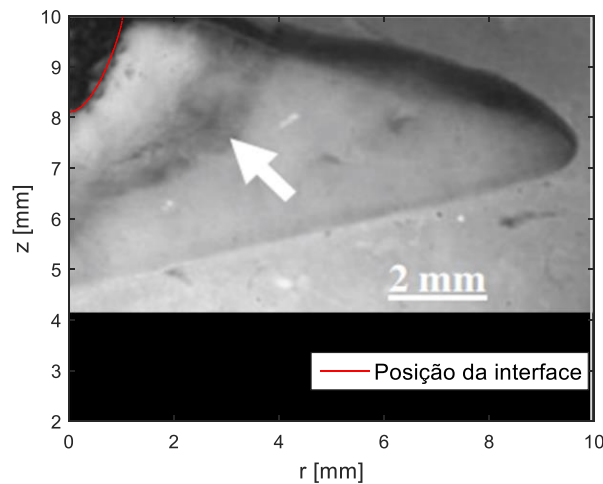
### 6.3 Validação

Para a validação da metodologia foi efetuada uma comparação entre as simulações e resultados experimentais disponíveis na literatura. No trabalho de THOMSEN *et al.* (1994), um fígado de rato *in vivo* é aquecido por um laser Nd:YAG ( $\lambda = 1064$  nm) com 9 W de potência durante 10 s para um diâmetro do feixe do laser de 2 mm ( $\sigma = 0,5$  mm). As propriedades óticas de fígado de rato foram retiradas do trabalho de PARSA *et al.* (1989). As propriedades térmicas do fígado de rato foram calculadas por meio da formulação de COOPER e TREZEK (1971), Equações (4.7) a (4.9), considerando que esse tecido biológico contém 80% de água e 20 % de proteínas (THOMSEN, 1999). As propriedades do sangue foram retiradas do trabalho de ABRAHAM e SPARROW (2007). A geometria foi considerada cilíndrica com 10 mm de raio e 10 mm de altura, e foi discretizada em cada direção com 543 volumes de controle ( $\Delta r = \Delta z = 0,0184$  mm). A solução numérica foi obtida para esses dados considerando um passo de tempo de 200  $\mu$ s. Os valores dos dados de entrada usados na simulação estão presentes na Tabela 6.8.

**Tabela 6.8.** Dados utilizados na validação da metodologia.

Dados	Valores	Unidade	Dados	Valores	Unidade
$\rho^-$	1076	kg/m <sup>3</sup>	$h_{lv}$	2257	kJ/kg
$\rho^+$	1541	kg/m <sup>3</sup>	$m_w$	0,80	-
$c_p^-$	3578	J/(kg-K)	$Q_m$	170	W/m <sup>3</sup>
$c_p^+$	1090	J/(kg-K)	$\mu_{eff}$	1380	m <sup>-1</sup>
$k^-$	0,565	W/(m-K)	$h_{\infty}$	10	W/(m <sup>2</sup> -K)
$k^+$	0,180	W/(m-K)	$T_{\infty}$	25	°C
$\rho_b$	1000	kg/m <sup>3</sup>	$P_{ot}$	9	W
$c_b$	4100	J/(kg-K)	$\sigma$	0,5	mm
$\omega_0$	0,0028	s <sup>-1</sup>	$\varphi_0$	573	W/cm <sup>2</sup>
$T_b$	37	°C	$R$	0,010	m
$T_{ab}$	180	°C	$H$	0,010	m
$H_{ab}$	2015	kJ/kg	$t$	10	s

A solução numérica obtida neste trabalho para a frente de ablação térmica foi superposta aos resultados experimentais obtidos por THOMSEN *et al.* (1994) e disponíveis em THOMSEN e PEARCE (2011), conforme mostra a Figura 6.11. Apesar da geometria original de um fígado de rato não ser cilíndrica, como considerado na solução numérica, a frente de ablação calculada com o código numérico desenvolvido neste trabalho representou adequadamente a lesão causada pelo processo de ablação. Na Figura 6.11 pode ser visto que tanto a posição da fronteira quanto a forma desta foram previstas com precisão pelo código numérico.

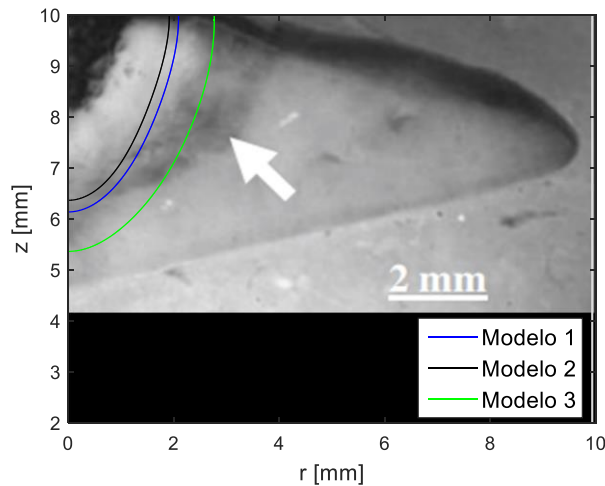


**Figura 6.11.** Posição da interface obtida numericamente comparada com a lesão causada pela ablação de fígado de rato (figura retirada do livro de WELCH e VAN GEMERT, 2011, referentes aos experimentos de THOMSEN *et al.*, 1994).

Os contornos de dano térmico para o tecido biológico de fígado de rato foram obtidos para três modelos de dano, considerando os parâmetros indicados na Tabela 6.9. Esses contornos foram superpostos aos resultados experimentais obtidos por THOMSEN e PEARCE (2011), como indicado na Figura 6.12.

**Tabela 6.9.** Parâmetros utilizados na análise do dano térmico.

Número	Modelo	Parâmetros	Referência
1	Arrhenius, Eq. (4.26)	$A = 1,606 \times 10^{45} \text{ s}^{-1}; E_a = 306 \text{ kJ/mol}$	PEARCE <i>et al.</i> (1993)
2	Arrhenius, Eq. (4.26)	$A = 2,09 \times 10^{45} \text{ s}^{-1}; E_a = 221,9 \text{ kJ/mol}$	MATTHEWSON <i>et al.</i> (1987)
3	Dois estados, Eq. (4.27)	$\alpha = 0,00493 \text{ s}^{-1}; \beta = 215,64; \gamma = 70031 \text{ K}$	FENG <i>et al.</i> (2008)



**Figura 6.12.** Contornos de dano térmico,  $\Omega = 1$ , para três modelos distintos (Modelo 1 = perda de birrefringência; Modelo 2 e Modelo 3 = necrose dos tecidos) comparadas com a região de decomposição térmica causada pela ablação de fígado de rato (figura retirada do livro de WELCH e VAN GEMERT, 2011, referentes aos experimentos de THOMSEN *et al.*, 1994).

Os contornos de danos térmicos do tecido, obtidos com  $\Omega = 1$  e com os três modelos utilizados neste trabalho, foram superpostos aos resultados experimentais apresentado por THOMSEN e PEARCE (2011) na Figura 6.12. Esperava-se que o modelo 1 representasse mais adequadamente a zona de coagulação branca, enquanto os modelos 2 e 3 representassem mais adequadamente a zona necrótica (região escura) (THOMSEN, 1999), devido às temperaturas associadas aos contornos  $\Omega = 1$  para cada modelo. Estas temperaturas foram de  $78^\circ\text{C}$ ,  $70^\circ\text{C}$  e  $52,5^\circ\text{C}$ , para os modelos 1, 2 e 3, respectivamente. Embora o modelo 1 faça a previsão da zona de coagulação branca de forma satisfatória, os modelos 2 e 3 preveem uma largura menor da zona necrótica. Por outro lado, a Figura 6.12 mostra que o modelo 3 prevê adequadamente a profundidade da zona necrótica na linha central ( $r = 0$ ), mas a forma real da zona necrótica é diferente da prevista com este modelo.

As Figuras 6.11 e 6.12 revelam que o código numérico desenvolvido neste trabalho é capaz de prever com precisão a cratera de ablação, mas os modelos de danos térmicos examinados não conseguem prever com precisão as áreas danificadas termicamente, especialmente a zona necrótica. Assim, fica evidente que a seleção do modelo e a calibração dos parâmetros são necessárias, a fim de obter uma representação mais precisa dos fenômenos envolvidos no dano térmico dos tecidos biológicos durante o processo de ablação.

## 7. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com o intuito de analisar o modelo de dano que melhor representa a decomposição térmica sofrida pelo tecido biológico em processos de ablação a laser, simulou-se computacionalmente um problema de interesse clínico e fez-se uso da técnica de problemas inversos, por meio do algoritmo ABC SMC, para seleção e calibração de modelo. A rotina de programação para o problema direto e inverso foi desenvolvida na plataforma MATLAB® R2015a e as simulações foram feitas em um computador com 64 bits, Windows 7, processador Intel® Core™ i7-5930K, CPU@ 3,50 Ghz-3,50 Ghz, com 48 Gb de memória RAM.

### 7.1 Problema direto

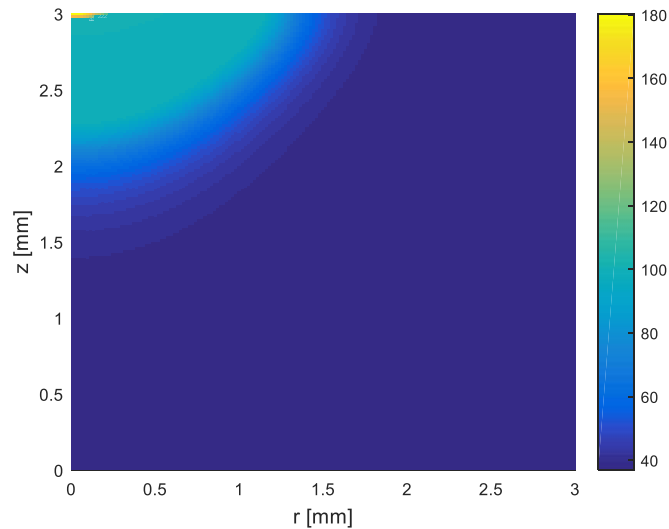
O problema clínico escolhido foi a pré-ablação de um tecido biológico com 65 % de água e 35 % de proteína, adotando os mesmos parâmetros utilizados no caso 4 da verificação da solução, onde foi efetuada uma análise da convergência de malha. O problema direto para esse caso foi então resolvido numericamente pelo método dos volumes finitos. A geometria de simulação foi reduzida a um raio  $r = 3$  mm e altura  $H = 3$  mm, de modo a retirar parte do domínio em que não havia alteração de temperatura e, assim, diminuir o tempo computacional (uma vez que, durante a solução do problema inverso, o problema direto é resolvido inúmeras vezes). A duração do aquecimento foi efetuada até o início da ablação do tecido, ou seja, até que a superfície do tecido alcançasse a temperatura de ablação,  $T_{ab}$ . As propriedades do tecido biológico e do sangue foram consideradas constantes. Os parâmetros para a troca térmica por convecção e radiação na fronteira estão apresentados na Tabela 7.1, assim como os termos fonte da taxa metabólica do tecido e do laser.

O passo de tempo foi considerado igual a 200  $\mu$ s. A temperatura inicial foi considerada igual à temperatura sanguínea de 37 °C. A fim de gerar medidas simuladas para o problema inverso, o problema direto foi simulado com uma malha com 245 volumes de controle na direção radial e longitudinal. Essa malha é equivalente à malha 2 da análise de convergência de malha, porém considerando uma geometria de 3 mm.

**Tabela 7.1.** Propriedades isotrópicas do tecido biológico e do sangue e parâmetros dos termos fonte.

Dados	Valores	Unidade	Dados	Valores	Unidade
$\rho^-$	1140	kg/m <sup>3</sup>	$h_{lv}$	2257	kJ/kg
$\rho^+$	4400	kg/m <sup>3</sup>	$m_w$	0,65	-
$c_p^-$	3110	J/(kg-K)	$Q_m$	170	W/m <sup>3</sup>
$c_p^+$	382	J/(kg-K)	$\mu_{eff}$	4060	m <sup>-1</sup>
$k^-$	0,512	W/(m-K)	$h_\infty$	10	W/(m <sup>2</sup> -K)
$k^+$	0,180	W/(m-K)	$T_\infty$	25	°C
$\rho_b$	1000	kg/m <sup>3</sup>	$P_{ot}$	10	W
$c_b$	4100	J/(kg-K)	$\sigma$	0,5	mm
$\omega_0$	0,0028	s <sup>-1</sup>	$\varphi_0$	636,62	W/cm <sup>2</sup>
$T_b$	37	°C	$R$	0,003	m
$T_{ab}$	180	°C	$H$	0,003	m

Na Figura 7.1 encontra-se o campo de temperatura até o início da ablação, com  $t_{ab} = 0,187$  s. Observa-se que o campo de temperatura respeita as condições de contorno, possuindo simetria em relação ao eixo radial e com temperatura corpórea de 37 °C em  $z = 0$  e  $r = R$ . A região do tecido biológico correspondente ao centro do feixe do laser,  $r = 0$  e  $z = 3$  mm, possui a temperatura de início da ablação,  $T = 180$  °C.



**Figura 7.1.** Campo de temperatura no final do período de pré-ablação.

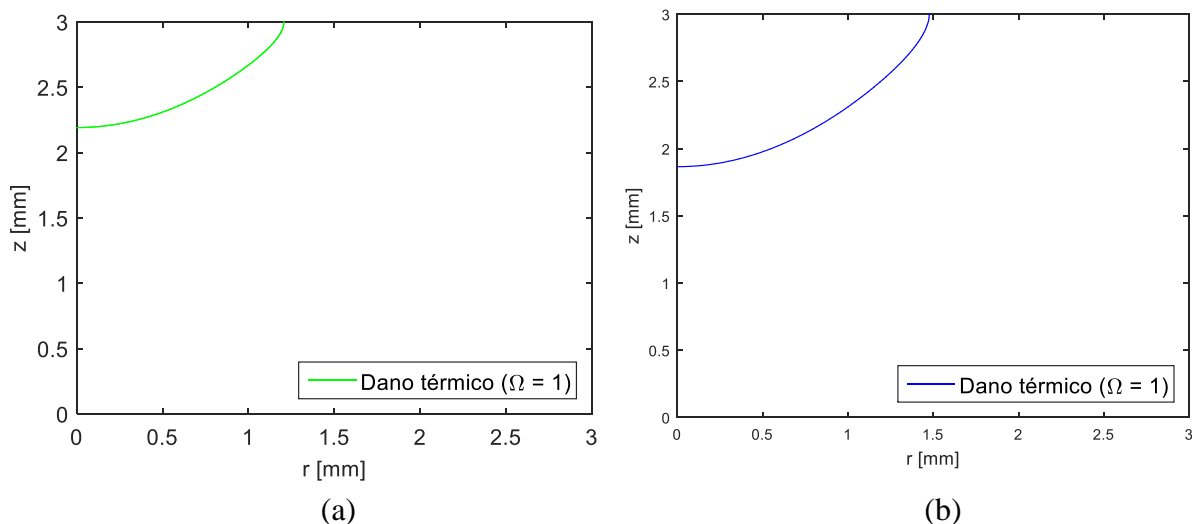
A região do tecido necrosado ( $\Omega = 1$ ), na qual não há mais perfusão sanguínea e a ação do metabolismo, foi calculada por meio do modelo de Arrhenius (Modelo 1) e do modelo de dois estados (Modelo 2) com os parâmetros descritos na Tabela 7.2.



**Tabela 7.2.** Modelos e parâmetros utilizados na análise do dano térmico.

Número	Modelo	Parâmetros	Parâmetros
1	Arrhenius	$A = 1,19 \times 10^{35} \text{ s}^{-1}; E_a = 231,8 \text{ kJ/mol}$	FENG <i>et al.</i> (2008)
2	Dois estados	$\alpha = 0,00493 \text{ s}^{-1}; \beta = 215,64; \gamma = 70031 \text{ K}$	FENG <i>et al.</i> (2008)

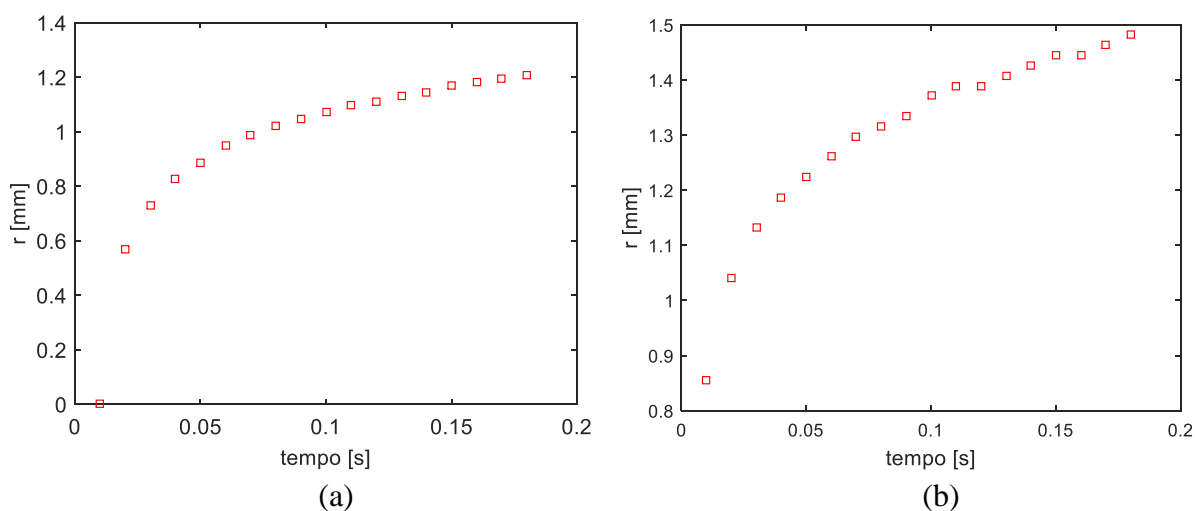
A região necrosada é apresentada na Figura 7.2 para ambos os modelos analisados.



**Figura 7.2.** Previsão da necrose do tecido ( $\Omega = 1$ ) no tempo final de pré-ablação  $t_{ab}$ :

(a) Modelo 1; (b) Modelo 2.

A região necrosada ( $\Omega = 1$ ) também foi identificada na superfície do tecido ao longo do período de aquecimento como ilustrado na Figura 7.3.



**Figura 7.3.** Previsão de necrose do tecido ( $\Omega = 1$ ) ao longo do tempo: (a) Modelo 1;

(b) Modelo 2.

Nas Figuras 7.2 e 7.3 é possível identificar a região de dano térmico. Considerando o modelo de Arrhenius como o modelo representativo da decomposição térmica, a coagulação do tecido ocorre em torno da temperatura de 88 °C. A lesão, neste caso, possui uma profundidade de 0,8 mm e um raio de 1,2 mm. Considerando o modelo de dois estados como o modelo representativo, a necrose do tecido ocorre em torno da temperatura de 52,5 °C. A profundidade da região lesionada é de 1,135 mm com um raio de 1,475 mm. Para ambos os modelos de dano térmico analisados o tempo de início da ablação foi de  $t_{ab} = 0,187$  s.

## 7.2 Problema inverso

O uso da técnica de problemas inversos foi aplicado para prever qual modelo matemático representa melhor a região de decomposição térmica em problemas de ablação a laser. As medidas sintéticas foram obtidas do problema direto descrito anteriormente. Com o intuito de evitar o crime inverso, a solução do problema inverso foi efetuada com uma malha menos refinada, com 163 volumes de controle em cada direção (correspondente a malha 3 na convergência). Dois modelos de dano térmico foram testados para representar os dados experimentais simulados: modelo de Arrhenius (Modelo 1) e o modelo de dois estados (Modelo 2), dados pelas Equações de 4.26 a 4.28.

O parâmetro do Modelo 1 correspondente a constante de Arrhenius ( $A$ ) possui a forma de uma potência de base 10, como indicado na Equação 7.1. Assim, foi estimado o expoente dessa base, adotado como parâmetro  $\kappa$ .

$$A = 10^\kappa [s^{-1}] \quad (7.1)$$

Prioris e Kernel de transição com distribuição uniforme foram adotados para todos os parâmetros, conforme indicado na Tabela 7.3. Os valores limites das prioris para os parâmetros do Modelo 1 foram escolhidos com base nas informações da Tabela 2.3 enquanto os valores limites das prioris para os parâmetros do Modelo 2 foram escolhidos de modo a incluir os valores exatos dos parâmetros utilizados no problema direto dentro da faixa de análise. Essas prioris possuíam variâncias elevadas sendo, portanto, pouco informativas.

**Tabela 7.3.** Prioris e Kernel de transição adotados para os parâmetros.

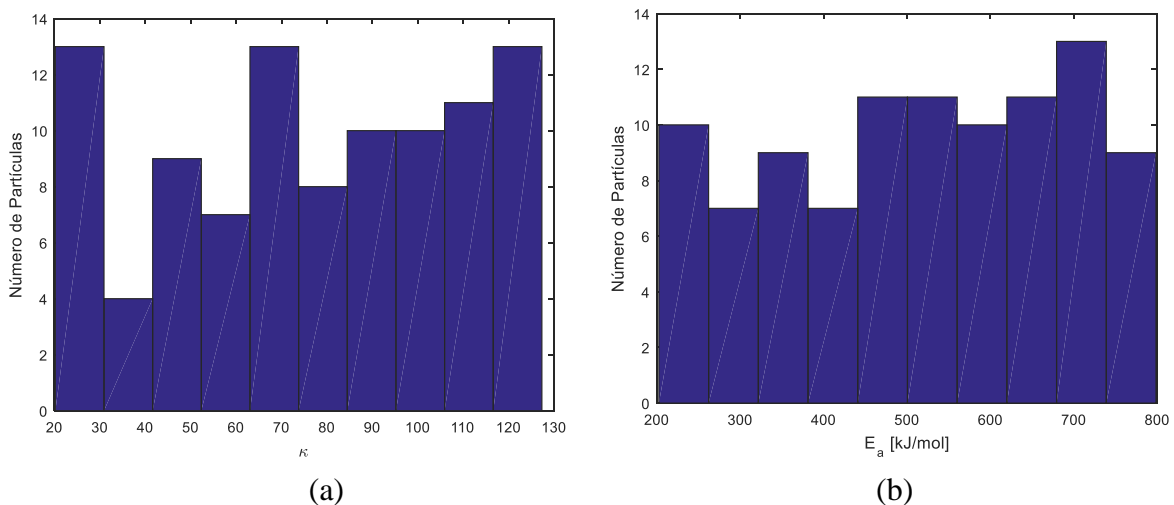
Modelo	Parâmetro	Priori	Kernel de transição
1	$\kappa$	U (20; 130)	U (-3; 3)
	$E_a$ [kJ/mol]	U (200; 800)	U (-10; 10)
	$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	U (0,001; 0,010)	U (-0,001; 0,001)
2	$\beta$	U (150; 300)	U (-3; 3)
	$\gamma$ [K]	U (60000; 80000)	U (-500; 500)

Com o intuito de encontrar o modelo de dano térmico que representa melhor a região de necrose do tecido, foi efetuada uma análise de sensibilidade das medidas de temperatura e do dano térmico em relação aos parâmetros de cada modelo de dano com a finalidade de determinar as medidas sintéticas a serem utilizadas.

### 7.2.1 Análise de sensibilidade

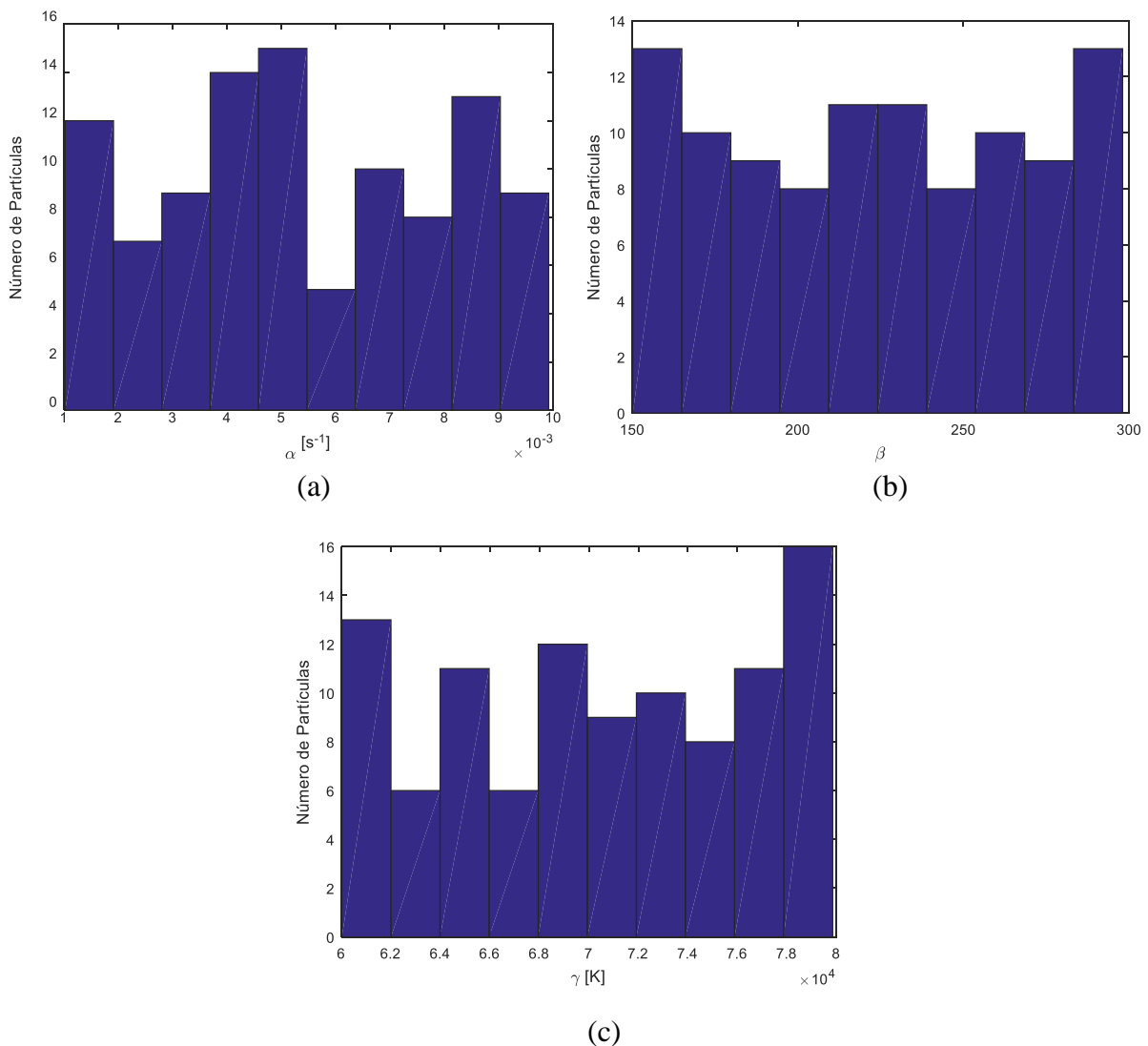
A análise de sensibilidade foi efetuada considerando 100 partículas de cada modelo com distribuição uniforme para os parâmetros, conforme os limites indicados na Tabela 7.3. Os histogramas para as prioris dos parâmetros do Modelo 1 se encontram na Figura 7.4, enquanto os histogramas para as prioris dos parâmetros do Modelo 2 estão ilustrados na Figura 7.5.

O problema direto descrito anteriormente foi simulado 200 vezes para o Modelo 1. Nas cem primeiras simulações foi considerado o parâmetro  $E_a$  fixo e foi utilizada a priori para o parâmetro  $\kappa$ , Figura 7.4a. Nas outras cem simulações, o parâmetro  $\kappa$  foi mantido fixo e todos os valores das partículas para a priori do parâmetro  $E_a$  foram empregados, Figura 7.4b.



**Figura 7.4.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .

De forma a também avaliar a influência dos parâmetros do Modelo 2, 300 simulações do problema direto foram efetuadas considerando este modelo de dano: 100 simulações considerando os parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$  fixos e avaliando a influência de  $\alpha$ , através dos valores das partículas indicadas na Figura 7.5a; 100 simulações considerando os parâmetros  $\alpha$  e  $\gamma$  fixos e avaliando  $\beta$ , por meio dos valores das partículas ilustradas na Figura 7.5b; e 100 simulações considerando os parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$  fixos e utilizando a priori mostrada na Figura 7.5c para o parâmetro  $\gamma$ .



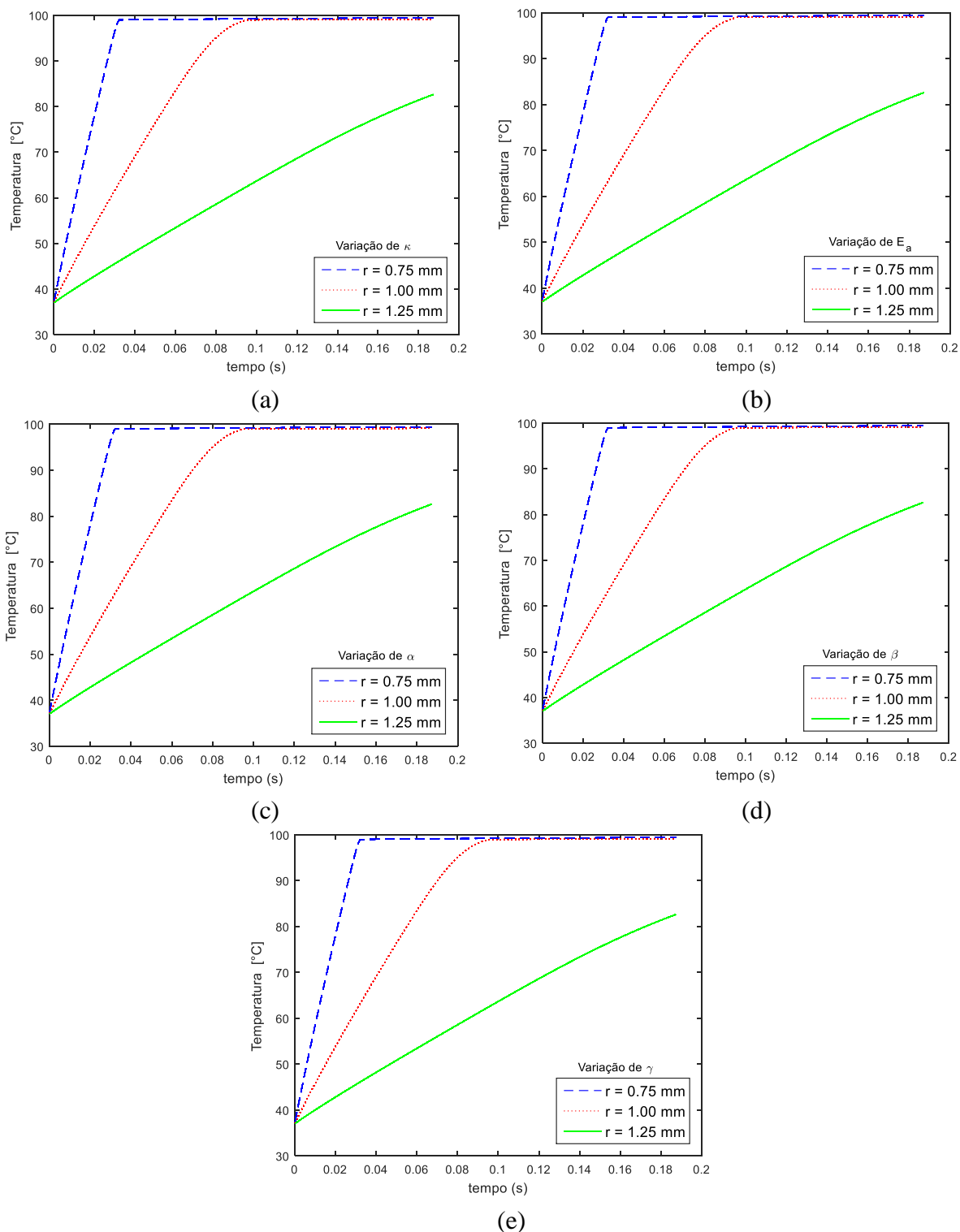
**Figura 7.5.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

Em todas as simulações foram tomadas medidas da temperatura e do dano térmico para três posições radiais distintas na superfície do tecido:  $r = 0,75$  mm;  $r = 1,00$  mm;  $r = 1,25$  mm. A variação da temperatura no tempo para essas posições está ilustrada na Figura 7.6. A análise dessa figura indica que o valor da temperatura não é sensível a variação dos parâmetros dos modelos de dano térmico. Mesmo considerando o valor do dano térmico ( $\Omega = 1$ ) na formulação matemática para indicar a necrose do tecido, anulando os termos de perfusão sanguínea e metabolismo, essa variação não é percebida no cálculo das temperaturas devido a elevada magnitude da energia entregue pelo laser. Assim, não é possível utilizar medidas de temperatura para estimar o dano térmico. A mesma análise foi efetuada considerando medidas para o dano térmico. A análise de sensibilidade do dano térmico com relação à posição foi apresentada separadamente devido à nuvem de pontos formada para cada posição.

Nas Figuras 7.7, 7.8 e 7.9 estão ilustradas a variação do dano térmico em  $z = 3,00$  mm para as posições radiais  $r = 0,75$  mm,  $r = 1,00$  mm e  $r = 1,25$  mm, respectivamente. A Figura 7.7 indica que o valor do dano térmico é sensível a variação de ambos os parâmetros do Modelo 1 e que esses são correlacionados, indicados pelas Figuras 7.7a e 7.7b. As medidas do dano térmico também se mostraram sensível a variação dos parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$  do Modelo 2, Figuras 7.7d e 7.7e. Entretanto, o dano térmico se mostrou insensível a variação do parâmetro  $\alpha$  indicado na Figura 7.7c. Observa-se uma tendência do dano térmico permanecer constante para a variação de qualquer parâmetro quando o tecido está no processo de vaporização de água com temperatura praticamente constante.

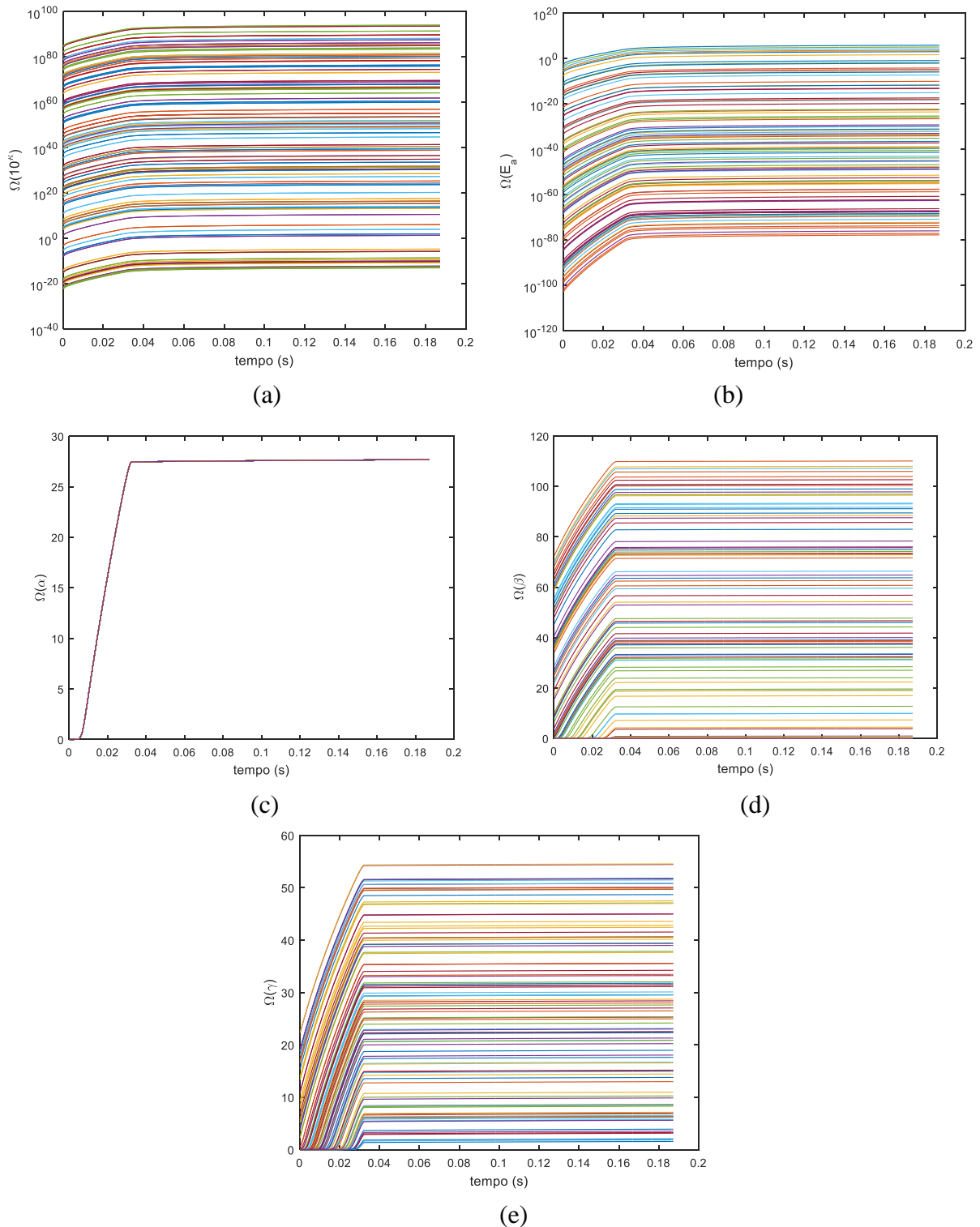
Na Figura 7.8, o valor do dano térmico também se mostra sensível a variação dos parâmetros  $\kappa$  e  $E_a$  do Modelo 1 (Figuras 7.8a e 7.8b) e  $\beta$  e  $\gamma$  do Modelo 2 (Figura 7.8d e 7.8e). O dano térmico se mostrou insensível a variação do parâmetro  $\alpha$  indicado na Figura 7.8c, porém se mostrou sensível a distintas posições radiais.

Na Figura 7.9 observa-se que os valores para o dano térmico tendem a ficar constantes no tempo para o Modelo 1 conforme a distância radial em relação ao centro aumenta, sugerindo que medidas da posição radial para o dano térmico variando com o tempo auxiliariam a distinção entre os modelos de dano térmico.



**Figura 7.6.** Distribuição de temperatura na superfície do tecido ( $z = H$ ) para distintas posições radiais. (a) Variação do parâmetro  $\kappa$ ; (b) Variação do parâmetro  $E_a$ ; (c) Variação do parâmetro  $\alpha$ ; (d) Variação do parâmetro  $\beta$ ; (e) Variação do parâmetro  $\gamma$ .

Na Figura 7.7 está ilustrada a variação do dano térmico na posição  $r = 0,75$  mm e  $z = 3,00$  mm.

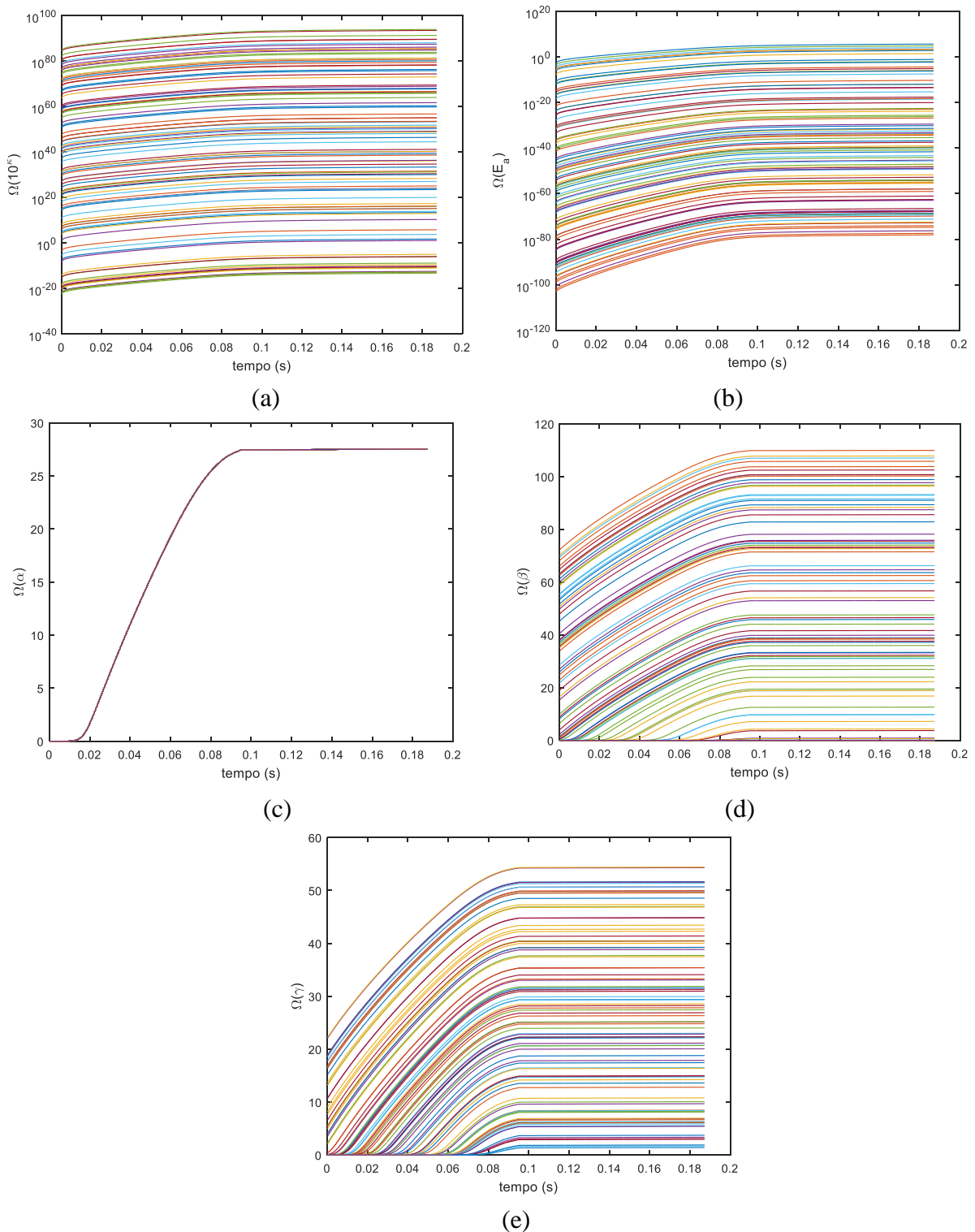


**Figura 7.7.** Variação do dano térmico na superfície do tecido ( $z = H$ ) para  $r = 0,75$  mm.

(a) Variação do parâmetro  $\kappa$ ; (b) Variação do parâmetro  $E_a$ ; (c) Variação do parâmetro  $\alpha$ ;

(d) Variação do parâmetro  $\beta$ ; (e) Variação do parâmetro  $\gamma$ .

Na Figura 7.8 encontra-se a análise de sensibilidade do dano térmico com relação aos parâmetros de cada modelo de dano para a posição  $r = 1,00$  mm e  $z = 3,00$  mm.



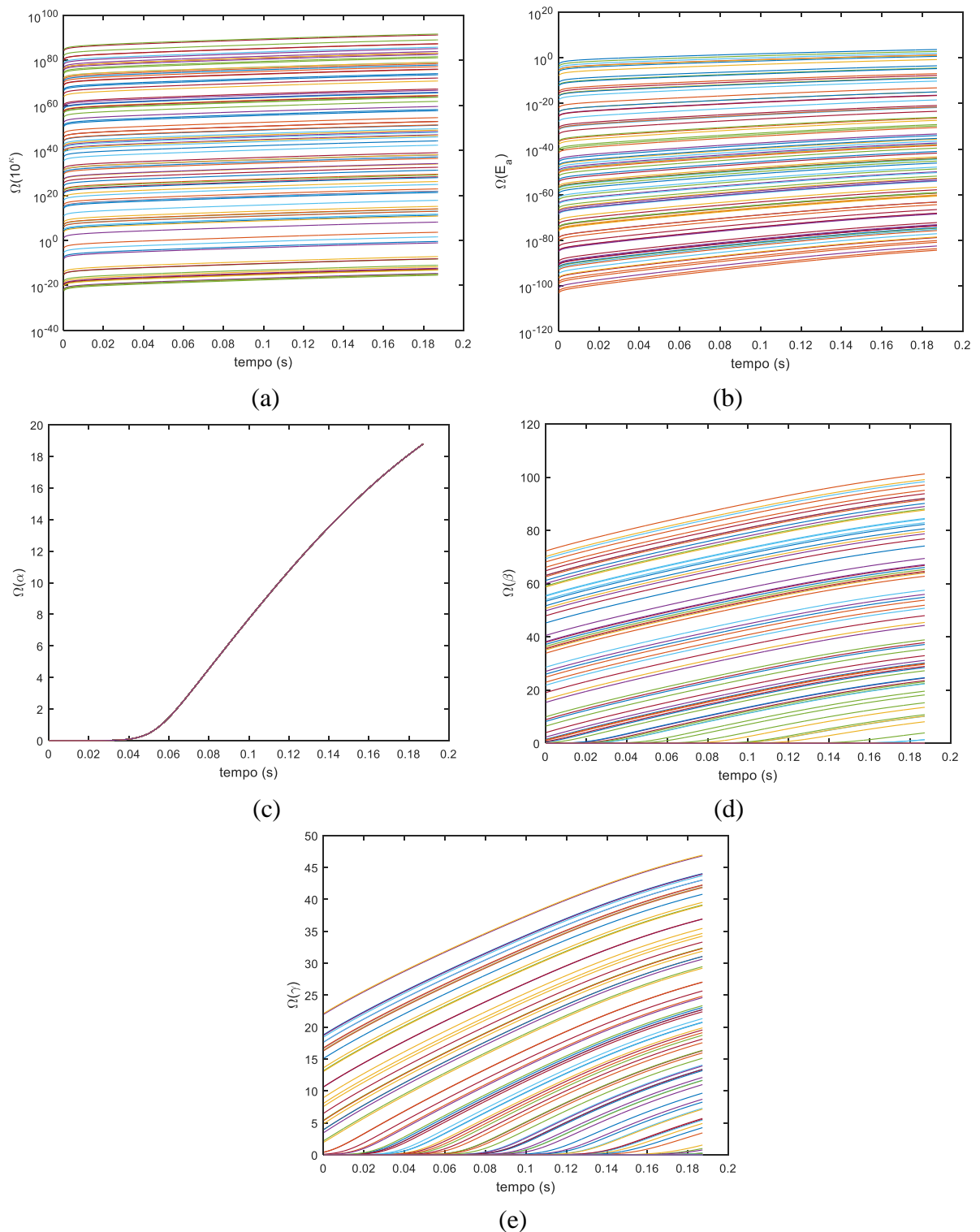
**Figura 7.8.** Variação do dano térmico na superfície do tecido ( $z = H$ ) para  $r = 1,00$  mm.

(a) Variação do parâmetro  $\kappa$ ; (b) Variação do parâmetro  $E_a$ ; (c) Variação do parâmetro  $\alpha$ ;

(d) Variação do parâmetro  $\beta$ ; (e) Variação do parâmetro  $\gamma$ .



Na Figura 7.9 encontra-se a análise de sensibilidade do dano térmico com relação aos parâmetros de cada modelo de dano para a posição  $r = 1,25$  mm e  $z = 3,00$  mm.



**Figura 7.9.** Variação do dano térmico na superfície do tecido ( $z = H$ ) para  $r = 1,25$  mm.

(a) Variação do parâmetro  $\kappa$ ; (b) Variação do parâmetro  $E_a$ ; (c) Variação do parâmetro  $\alpha$ ;

(d) Variação do parâmetro  $\beta$ ; (e) Variação do parâmetro  $\gamma$ .

Na análise de sensibilidade do dano térmico para o Modelo 2 considerando as três posições radiais, o dano térmico com relação ao parâmetro  $\beta$  teve uma amplitude de variação maior, seguido pelas variações em  $\gamma$  e  $\alpha$ . No caso do Modelo 1, o parâmetro  $\kappa$  se mostrou mais influente.

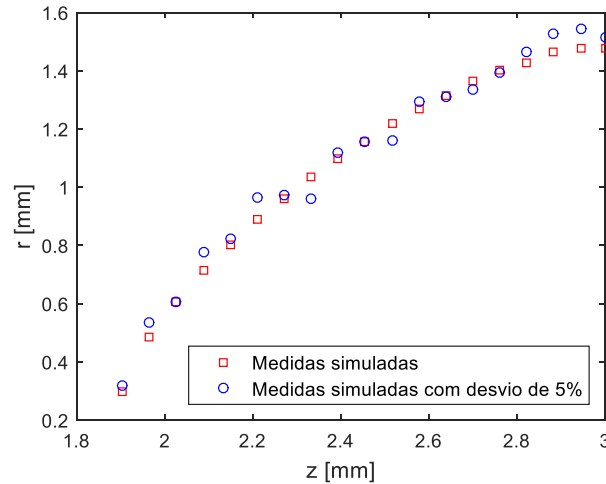
Considerando as análises efetuadas, tanto as medidas do dano térmico variando com o tempo quanto medidas do dano térmico variando com a posição podem ser utilizadas na análise inversa. Assim, a solução do problema direto será utilizada para gerar medidas simuladas para o dano térmico para o caso clínico no qual há a imagem do tecido ao final do aquecimento (medida intrusiva) e para o caso no qual é possível acompanhar a mudança de coloração do tecido na superfície durante o aquecimento (medida não intrusiva). Assim, duas abordagens serão investigadas: na primeira, a região necrosada é adotada como sendo o contorno de dano térmico igual a unidade para o tempo final de aquecimento; e na segunda, imagens da superfície do tecido exposta ao aquecimento são geradas com a evolução do tempo.

Para a solução numérica do problema inverso foram consideradas treze populações do algoritmo de Toni *et al.* (2009) com diferentes números de partículas (200, 500 e 1000). Um ruído Gaussiano foi adicionado às medidas simuladas, com média zero e desvio de 5% do valor da medida. Para efeito de comparação, também foram executadas 11 populações do algoritmo ABC SMC utilizando 1000 partículas considerando um ruído Gaussiano de 1% adicionado às medidas simuladas. A função distância usada nesta tese foi a distância Euclidiana entre o vetor de medidas e o vetor das variáveis estimadas. O vetor de tolerâncias utilizados em cada caso foi definido de modo a diminuir gradativamente o seu valor na medida em que as populações evoluem com o intuito de gerar distribuições para a posteriori adequadas. A tolerância mínima correspondente a última população possuía aproximadamente a distância baseada no Princípio de Discrepância de Morozov, no qual o método não deve produzir resultados mais acurados do que o nível de erro das medidas (MOROZOV, 1984).

### **7.2.2 Medidas intrusivas no tempo final de aquecimento**

As medidas simuladas para o dano térmico para o tempo final de aquecimento foram obtidas do problema direto utilizando os valores exatos dos parâmetros  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  (Tabela 7.2), considerando o modelo de dois estados (Modelo 2) como o modelo representativo do dano térmico.

Nesse caso, 19 medidas simuladas representam a posição do contorno  $\Omega = 1$  para o tempo final do período de pré-ablação. As medidas simuladas com desvio de 5% estão ilustradas na Figura 7.10.



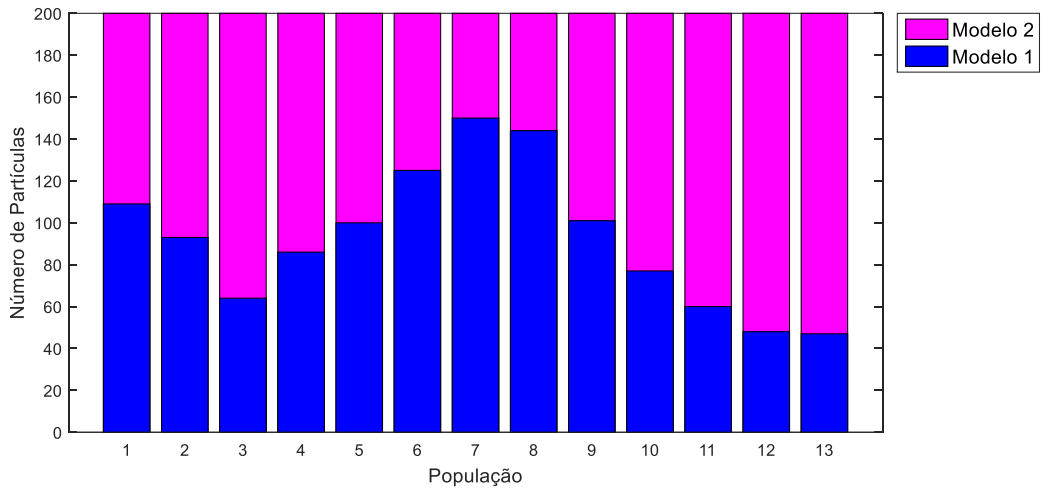
**Figura 7.10.** Medidas intrusivas sintéticas comparadas com medidas com desvio de 5%.

Para o caso das medidas simuladas com desvio de 5%, foram efetuadas simulações com 200, 500 e 1000 partículas utilizando o vetor de tolerâncias  $\varepsilon = [0,0218; 0,0054; 0,0044; 0,0035; 0,0024; 0,0019; 0,0015; 0,0010; 0,00065; 0,00044; 0,00033; 0,00026; 0,00024]$ . Como pode ser observado na Figura 7.11, o algoritmo não tem preferência por um modelo específico, mostrando que ambos os modelos são selecionados na população final.

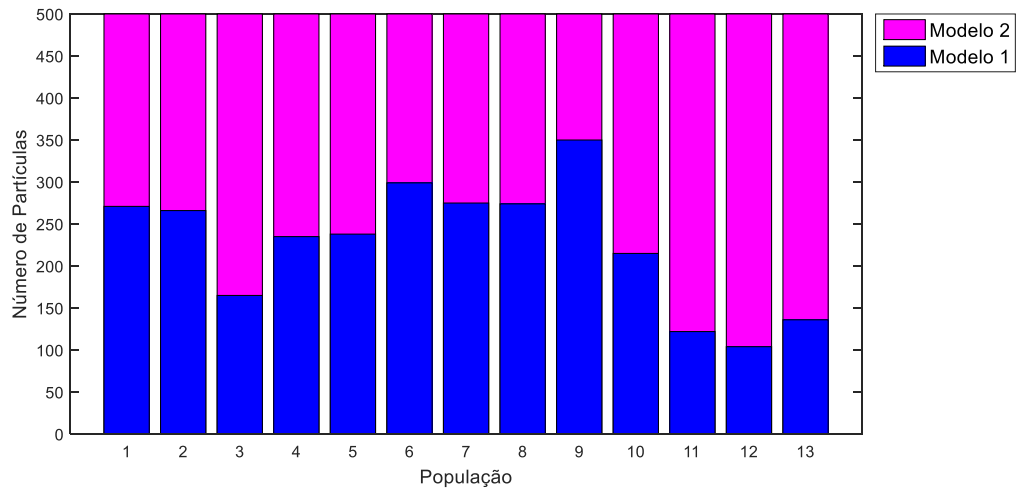
Observando o número de partículas aceitas na população 13 para cada modelo é possível calcular o fator de Bayes, através da Equação (3.9). Os resultados para o fator de Bayes encontram-se na Tabela 7.4.

**Tabela 7.4.** Fator de Bayes para as estimativas dos parâmetros de dano térmico no tempo final de aquecimento.

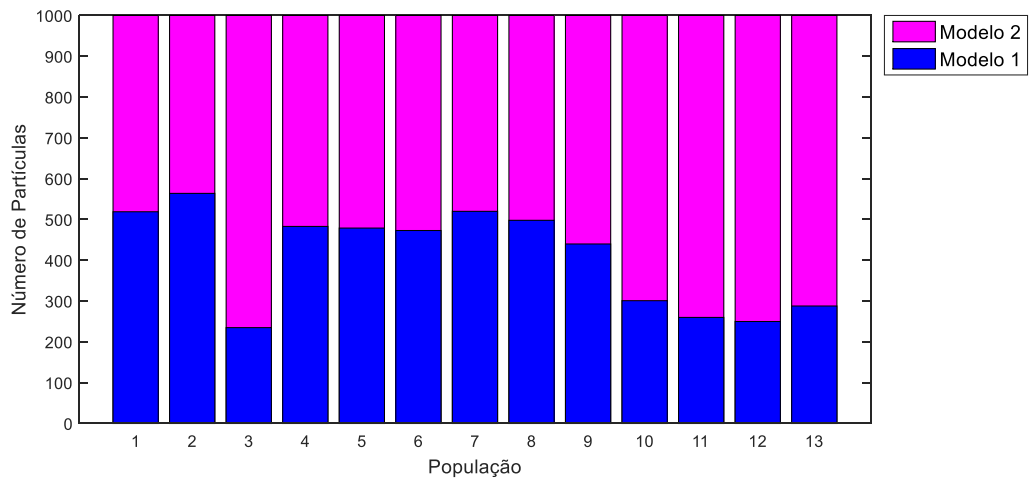
Partículas	$B_{21}$	$2\ln(B_{21})$	Evidência contra Modelo 1
200	3,25	2,36	Positiva
500	2,68	1,97	Não há
1000	2,47	1,81	Não há



(a)



(b)



(c)

**Figura 7.11.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando (a) 200 partículas; (b) 500 partículas; (c) 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

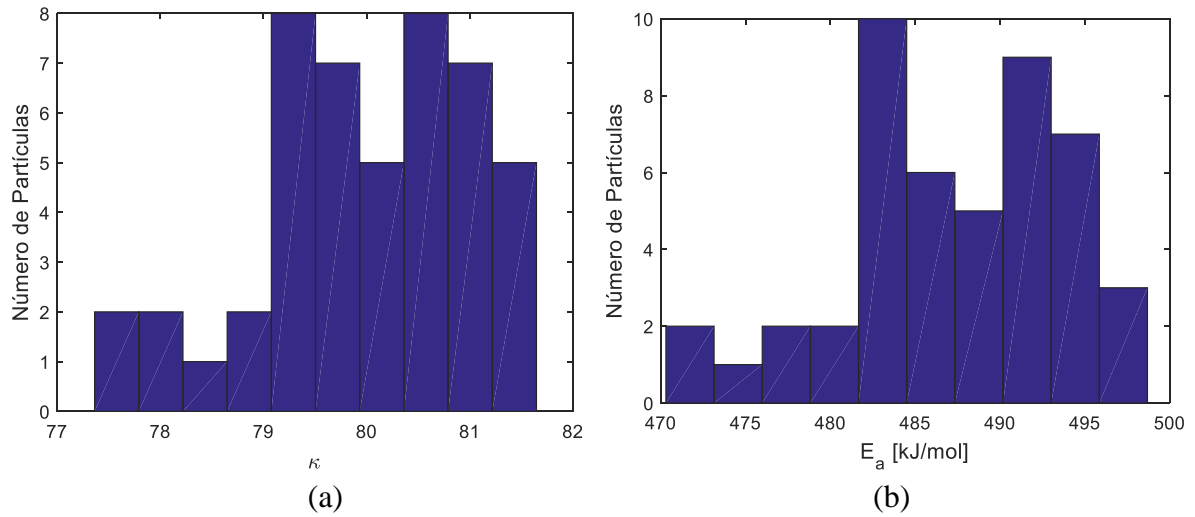
Analisando a evidência do Modelo 2 contra o Modelo 1, conclui-se que somente para o caso com 200 partículas o Modelo 2 tem uma evidência positiva em relação ao Modelo 1. À medida que o número de partículas aumenta, os dois modelos demonstram ser representativos do dano térmico e que neste caso, a dificuldade envolve a calibração dos parâmetros de cada modelo.

A partir das partículas aceitas na última população para cada modelo foi possível efetuar análises estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros. Na Tabela 7.5 encontram-se os valores médios e o intervalo de credibilidade de 95% para a distribuição dos parâmetros obtidos para cada modelo utilizando 200 partículas.

**Tabela 7.5.** Inferências para a distribuição a posteriori dos parâmetros utilizando 200 partículas e 5 % de ruído nas medidas.

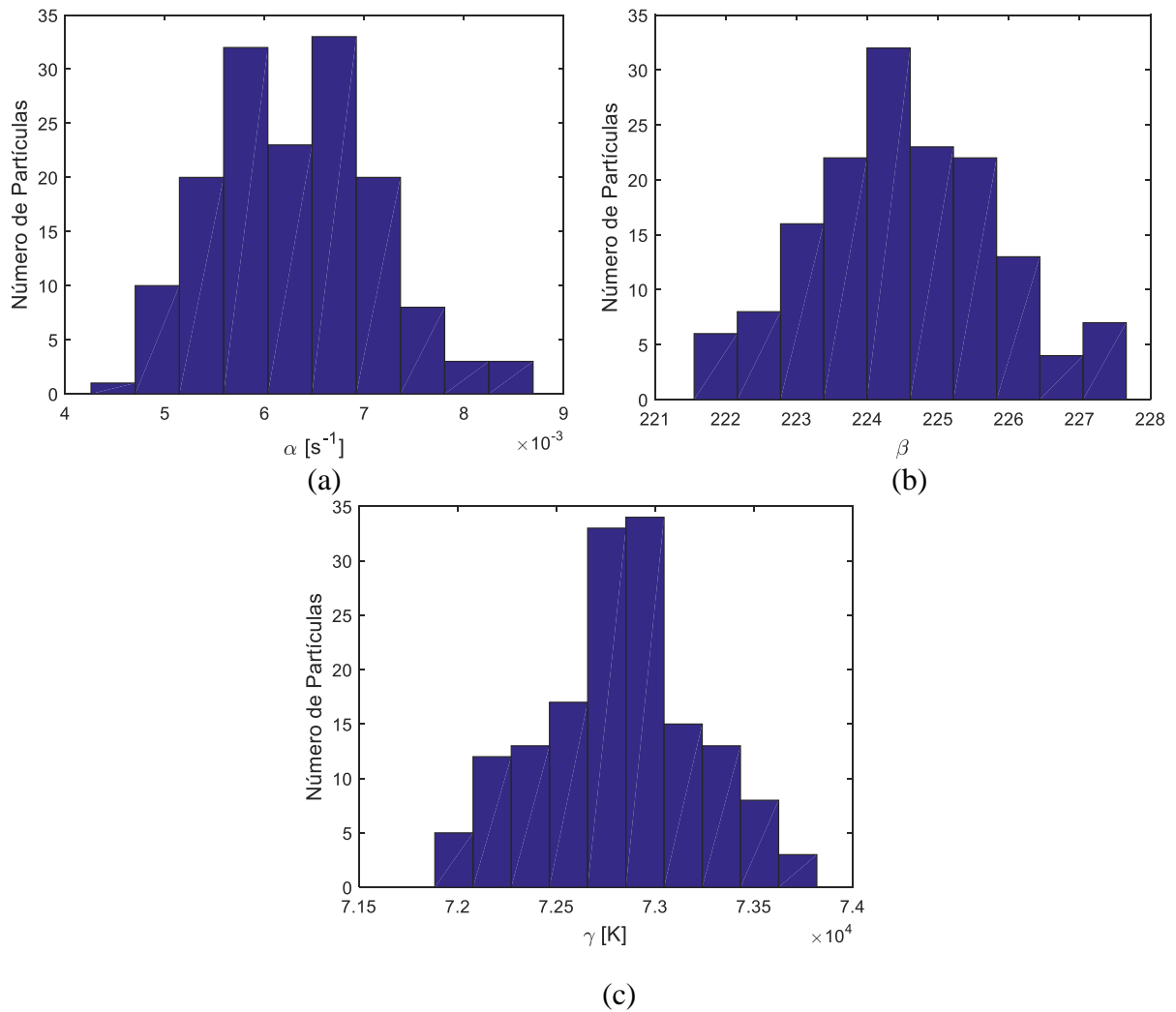
Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	79,961	1,055	77,398	81,604
$E_a$ [kJ/mol]	487,19	6,55	471,03	497,52
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0063	0,0008	0,0048	0,0082
$\beta$	224,50	1,29	221,89	227,33
$\gamma$ [K]	72819	395	72048	73532

Os histogramas para a distribuição de probabilidade da posteriori dos parâmetros do Modelo 1 e do Modelo 2 utilizando 200 partículas estão ilustrados nas Figuras 7.12 e 7.13, respectivamente. O Modelo 2 teve 153 partículas selecionadas comparadas aos parâmetros do Modelo 1, que teve somente 47 partículas aceitas. Assim, os parâmetros do Modelo 1 não possuem uma distribuição identificável. Os parâmetros do Modelo 2 sugerem uma distribuição Gaussiana devido a concentração dos valores em torno de um valor central.



**Figura 7.12.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 200 partículas.

(a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



**Figura 7.13.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 200 partículas.

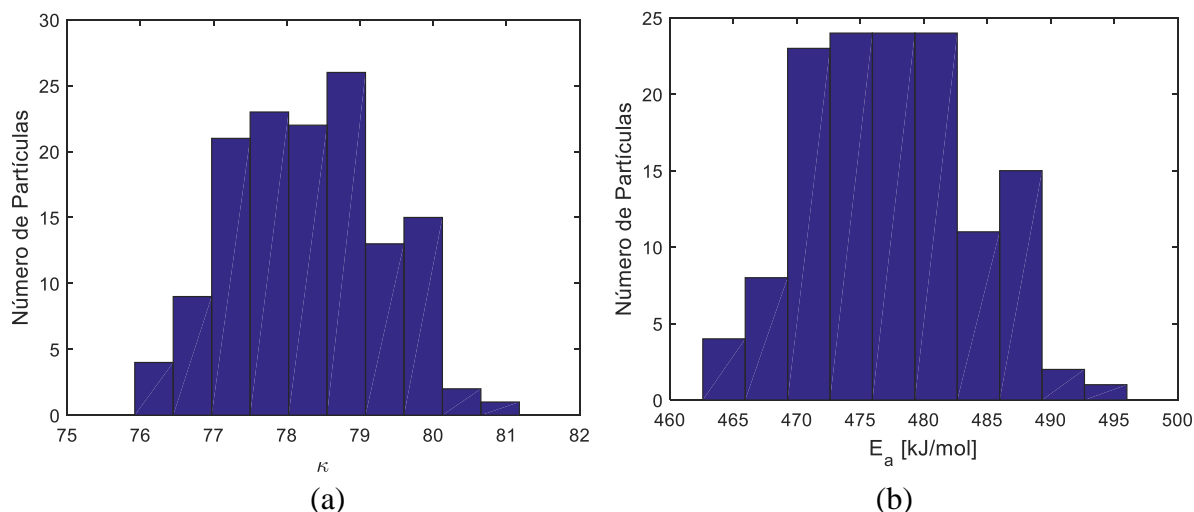
(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

Com o intuito de melhorar as inferências sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros, simulações com 500 partículas foram efetuadas. A análise estatística para essas simulações está apresentada na Tabela 7.6.

**Tabela 7.6.** Inferências para os parâmetros utilizando 500 partículas.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	78,279	1,038	76,364	80,092
$E_a$ [kJ/mol]	477,39	6,45	465,36	489,21
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0054	0,0008	0,0039	0,0071
$\beta$	220,69	1,19	218,38	222,98
$\gamma$ [K]	71700	383	70962	72439

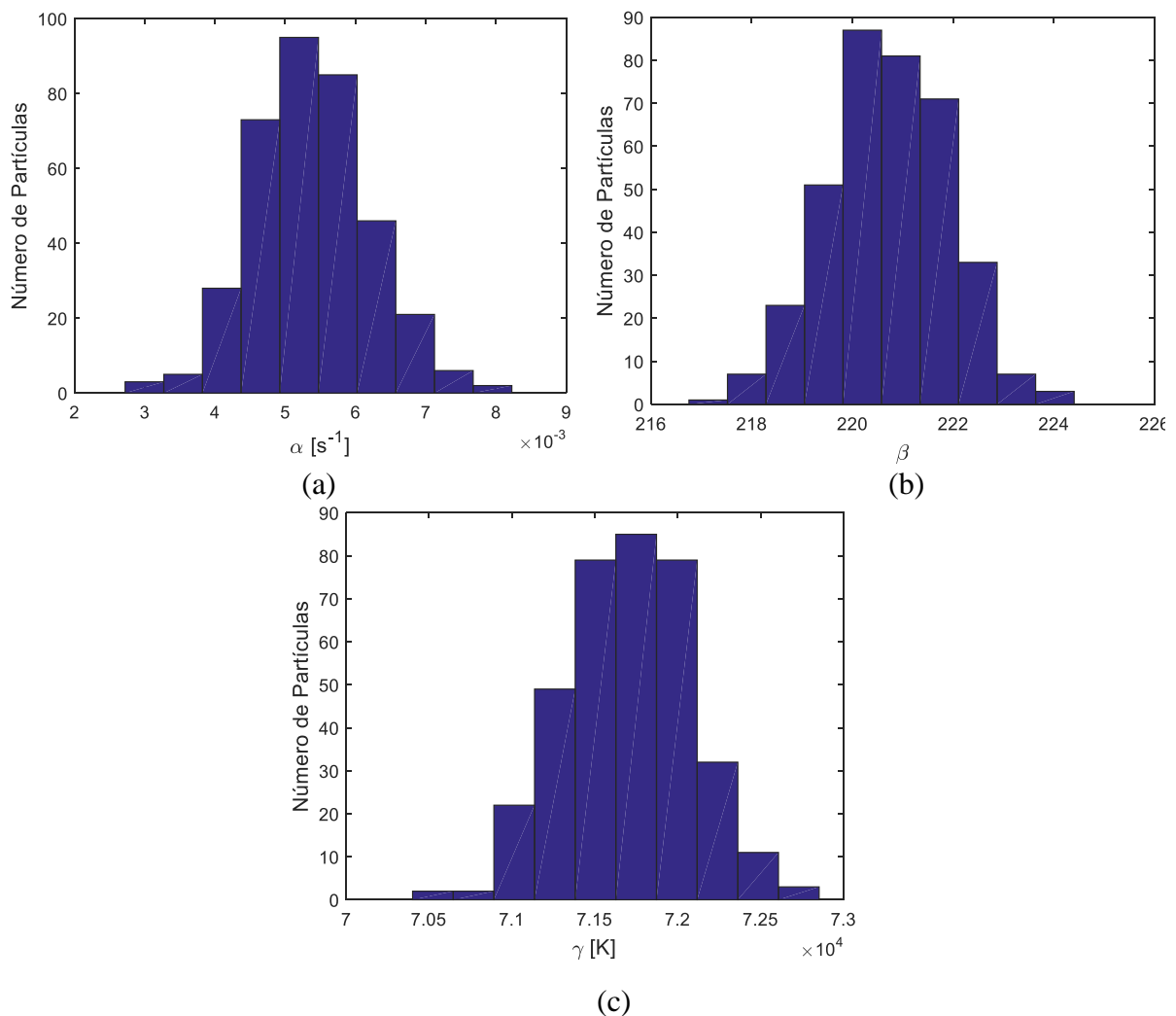
Utilizando as partículas aceitas do Modelo 1 foram efetuados histogramas para a distribuição a posteriori dos parâmetros  $\kappa$  e  $E_a$ , indicados na Figura 7.14. As partículas aceitas para o Modelo 2 foram utilizadas a fim de gerar os histogramas ilustrados na Figura 7.15 para a distribuição a posteriori dos parâmetros  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , respectivamente.



**Figura 7.14.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 500 partículas.

(a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .

Nessa análise com 500 partículas, as variâncias de todos os parâmetros diminuíram comparadas as simulações com 200 partículas. Os parâmetros do Modelo 1 apresentam uma distribuição similar a distribuição Gaussiana devido a concentração dos valores em torno da média, porém há uma falta de simetria em relação aos valores centrais. Os parâmetros estimados para o Modelo 2, ilustrados na Figura 7.15, apresentam as características de uma distribuição Gaussiana. Essa diferença pode estar no número de partículas aceitas na última população para cada modelo: 136 partículas aceitas para o Modelo 1 contra 364 partículas aceitas para o Modelo 2. Por esta razão, simulações com 1000 partículas foram efetuadas.



**Figura 7.15.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 500 partículas.

(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

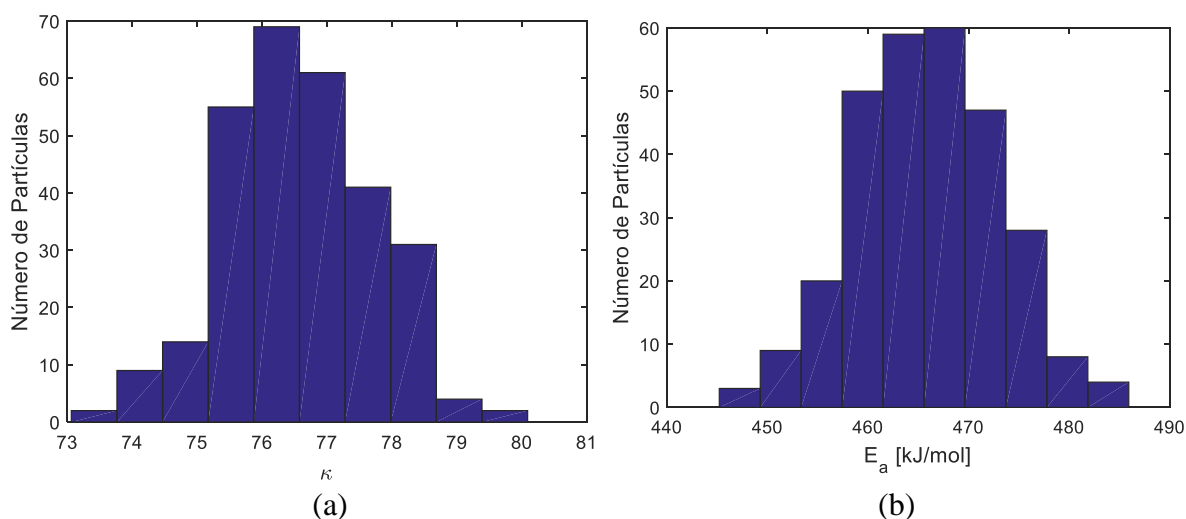
A análise estatística para a distribuição a posteriori dos parâmetros dos dois modelos para simulações com 1000 partículas está apresentada na Tabela 7.7.



**Tabela 7.7.** Inferências para os parâmetros utilizando 1000 partículas.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	76,565	1,153	74,323	78,618
$E_a$ [kJ/mol]	465,84	7,13	451,18	478,77
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0044	0,0008	0,0028	0,0058
$\beta$	212,09	1,41	209,38	214,85
$\gamma$ [K]	68711	418	67880	69431

Os histogramas dos parâmetros do Modelo 1 encontram-se na Figura 7.16, enquanto os histogramas para os parâmetros do Modelo 2 estão ilustrados na Figura 7.17.

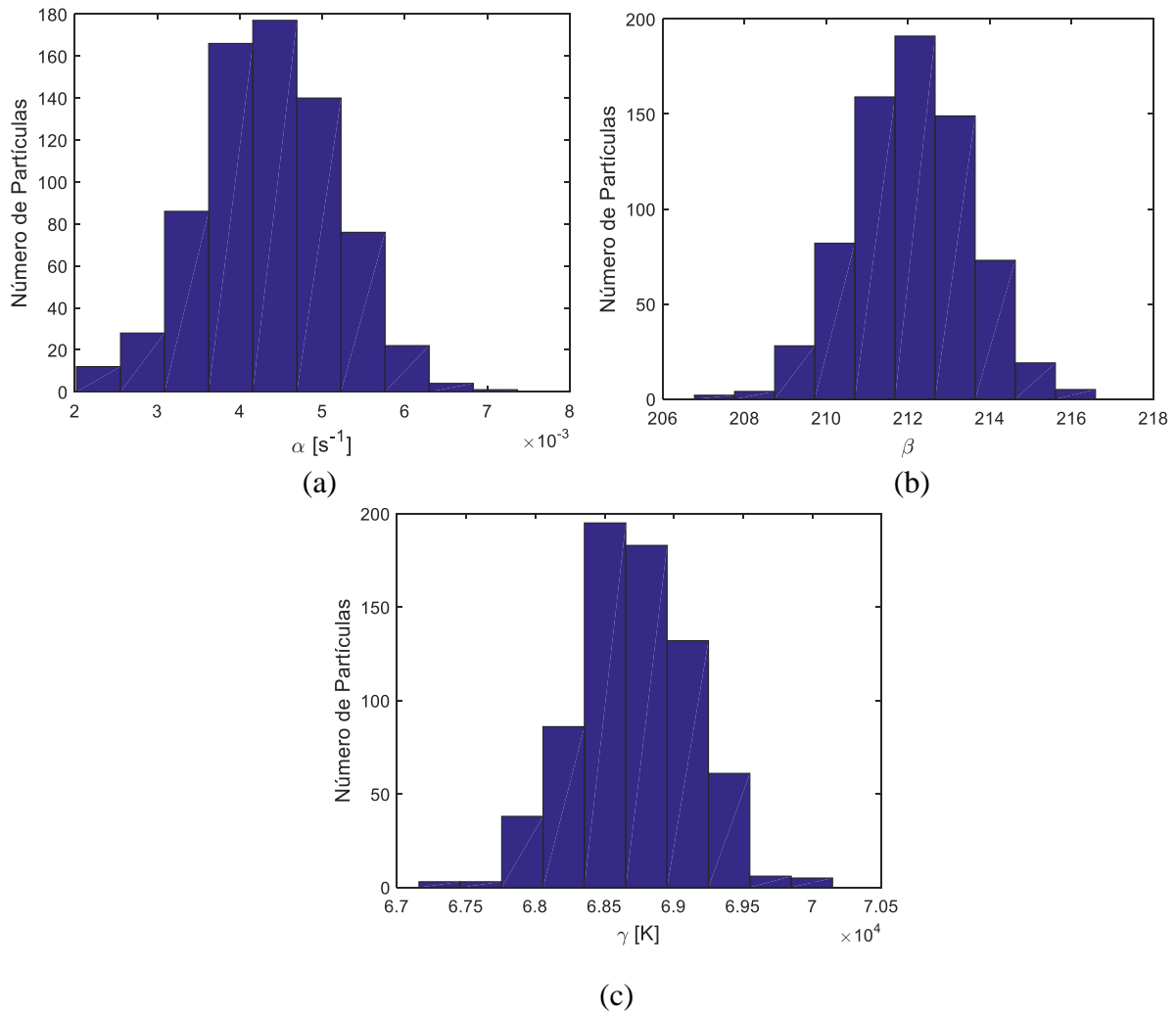


**Figura 7.16.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas.

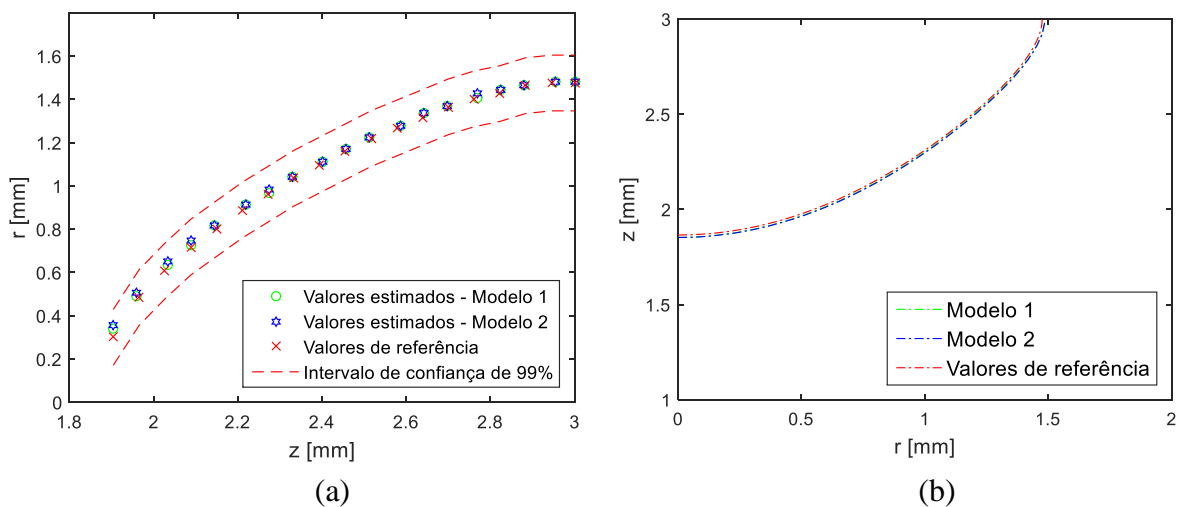
(a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .

Nessas simulações com 1000 partículas, o Modelo 1 teve 288 partículas aceitas contra 712 partículas aceitas do Modelo 2. As estimativas dos parâmetros para ambos os modelos foram aperfeiçoadas, mostrando uma distribuição Gaussiana para todos os parâmetros (simetria em relação à média e frequência baixa dos valores na extremidade).

A estimativa do dano térmico para cada modelo, com os valores médios de cada parâmetro, está comparada com a medida simulada na Figura 7.18. O erro relativo máximo entre o Modelo 1 e as medidas com ruído foi de 8,8 % enquanto o erro relativo máximo entre o Modelo 2 e as medidas com desvio de 5% foi de 12,3 %.

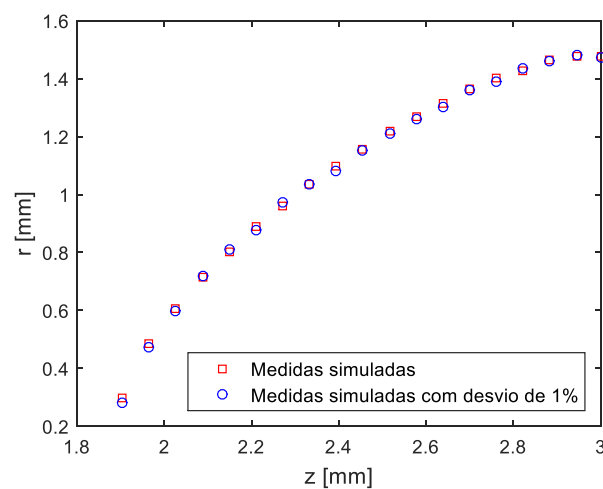


**Figura 7.17.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.  
(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .



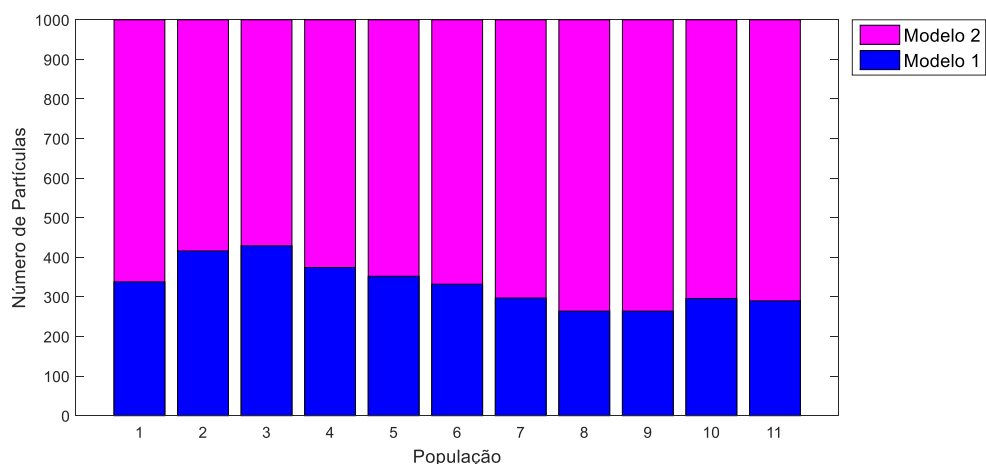
**Figura 7.18.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

Os modelos indicaram lesões com profundidade da lesão necrosada de 1,147 mm para o Modelo 1 e 1,148 mm para o Modelo 2. A posição radial da lesão foi de 1,486 mm para ambos os modelos, correspondente a temperatura de aproximadamente 51,5 °C. Os parâmetros estimados produziram bons resultados e as estimativas para os parâmetros do Modelo 2 incluem os parâmetros exatos utilizados na geração das medidas simuladas, indicados na Tabela 7.3. A fim de investigar se o desvio adicionado às medidas simuladas teve influência na seleção dos modelos, novas simulações foram efetuadas com 1000 partículas considerando 1 % de desvio adicionado as 19 medidas simuladas, conforme pode ser observado na Figura 7.19.



**Figura 7.19.** Medidas simuladas comparadas com medidas com desvio de 1%.

Nesse caso, foram utilizadas 11 populações respeitando o princípio da discrepância de Morozov, com o seguinte vetor de tolerâncias  $\epsilon = [0,004359; 0,001090; 0,000872; 0,000697; 0,000479; 0,000392; 0,000305; 0,000218; 0,000131; 0,000087; 0,000065]$ . O número de partículas aceitas para cada modelo está apresentado na Figura 7.20. Nessa simulação com 1000 partículas e 1% de desvio adicionado as medidas simuladas foram aceitas 290 partículas do Modelo 1 contra 710 partículas aceitas do Modelo 2 para a última população. O fator de Bayes nesse caso,  $B_{21} = 2,45$ , indica que não há preferência por um modelo específico.

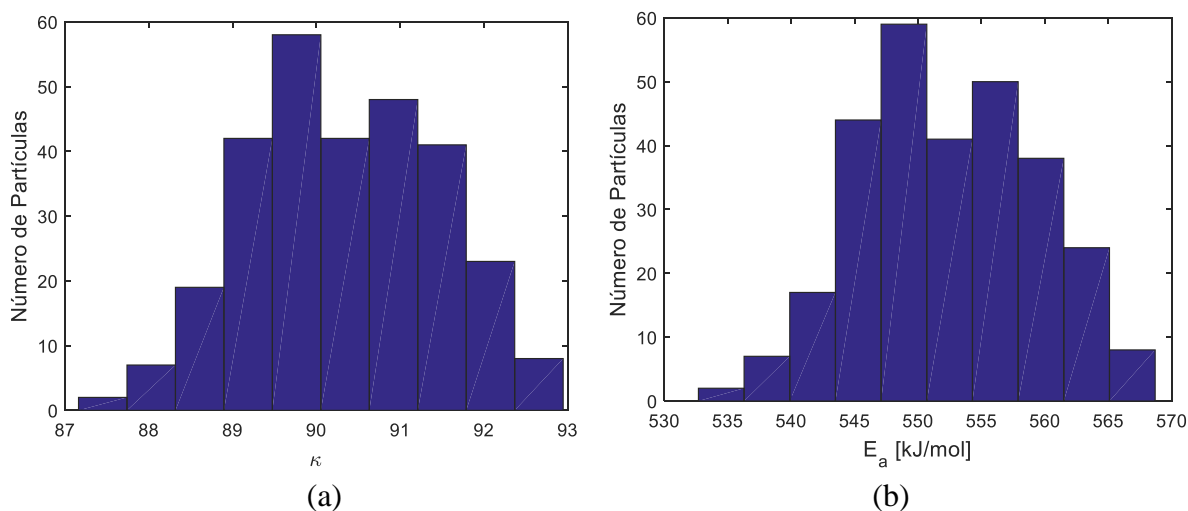


**Figura 7.20.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

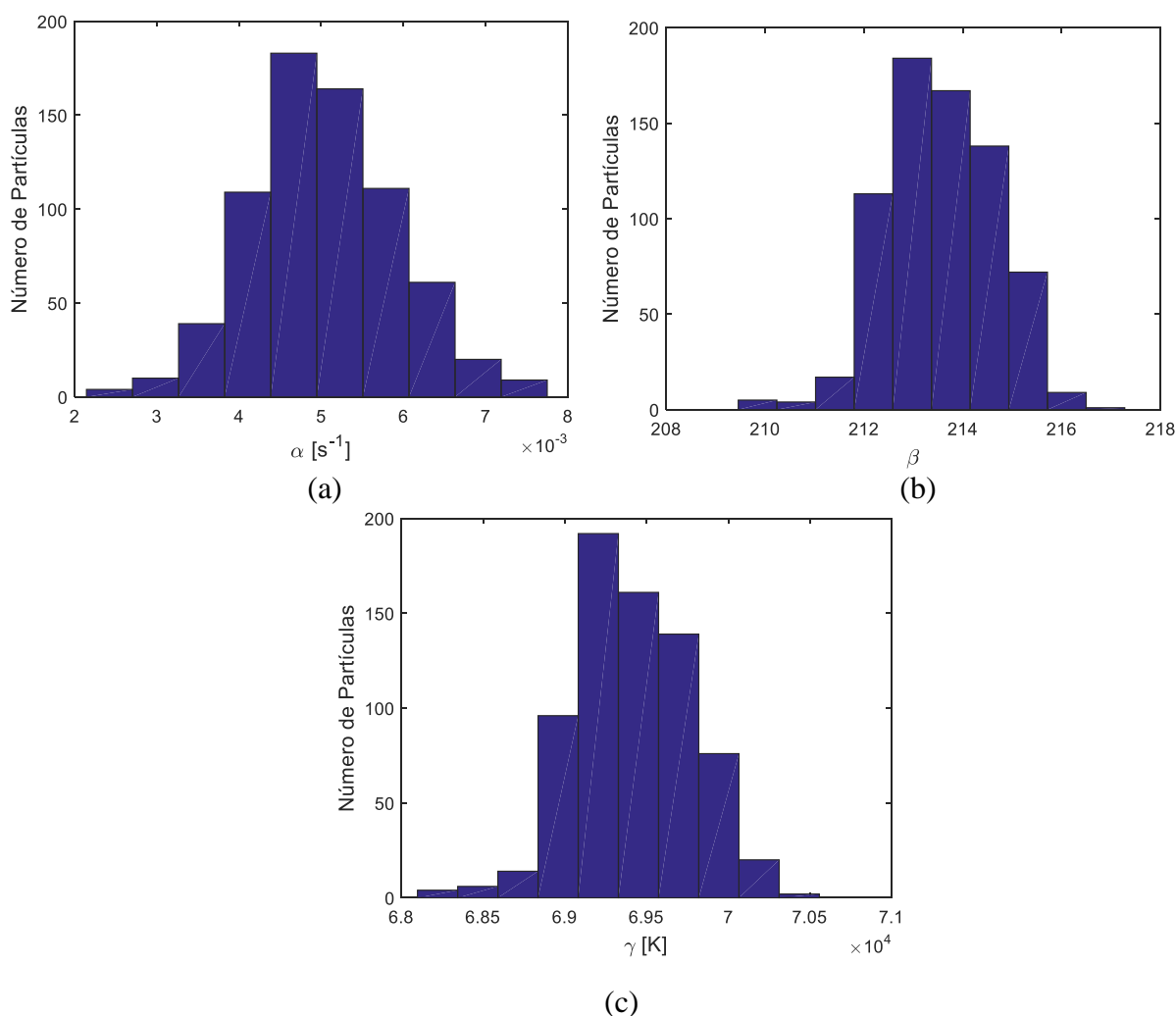
Os resultados para as inferências estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros estão apresentados na Tabela 7.8. Os histogramas para os parâmetros do Modelo 1 e do Modelo 2 encontram-se nas Figuras 7.21 e 7.22, respectivamente.

**Tabela 7.8.** Inferências para os parâmetros utilizando 1000 partículas.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	90,324	1,116	88,257	92,477
$E_a$ [kJ/mol]	552,40	6,94	539,73	565,50
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0050	0,0009	0,0033	0,0067
$\beta$	213,53	1,10	211,63	215,55
$\gamma$ [K]	69414	355	68786	70080



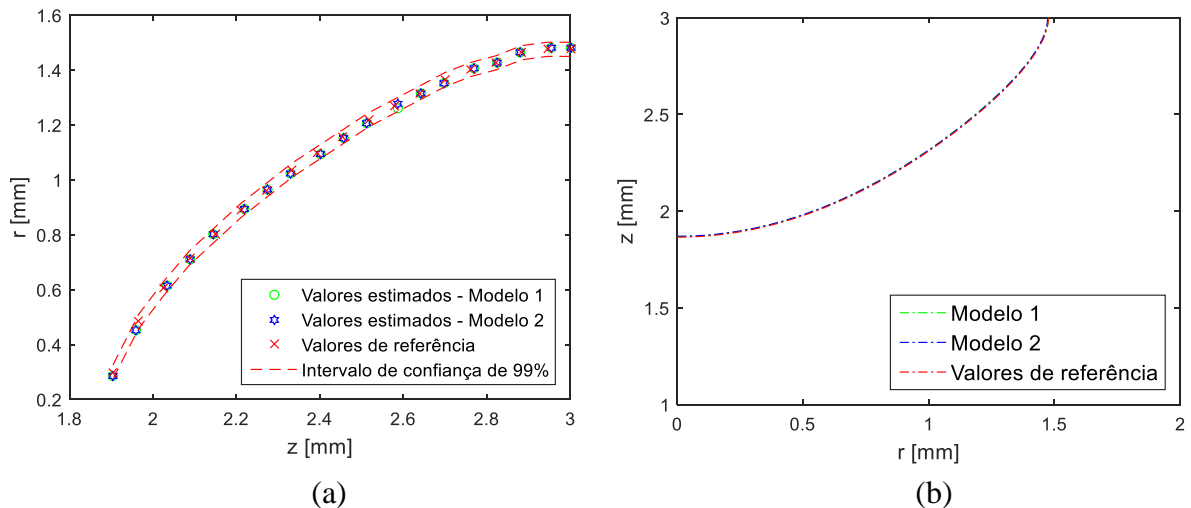
**Figura 7.21.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas. (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



**Figura 7.22.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.

(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

Essa análise estatística indica que a estimativa dos parâmetros para o Modelo 2 se aproxima mais dos valores exatos à medida que o desvio adicionado às medidas simuladas diminui. Entretanto, mesmo para os parâmetros estimados fora da faixa dos valores exatos, os resultados para o dano térmico (Figuras 7.18 e 7.23) possuem boa concordância quando comparados ao que seria o dano térmico, com uma temperatura do contorno por volta de 52 °C. A análise para os parâmetros do Modelo 2 em todas as simulações indica que o parâmetro  $\alpha$  possui uma variância elevada (ordem de 15%) devido à falta de sensibilidade com relação a esse parâmetro. Os parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$  são bem estimados e possuem uma variância de baixa amplitude (ordem de 0,5%).



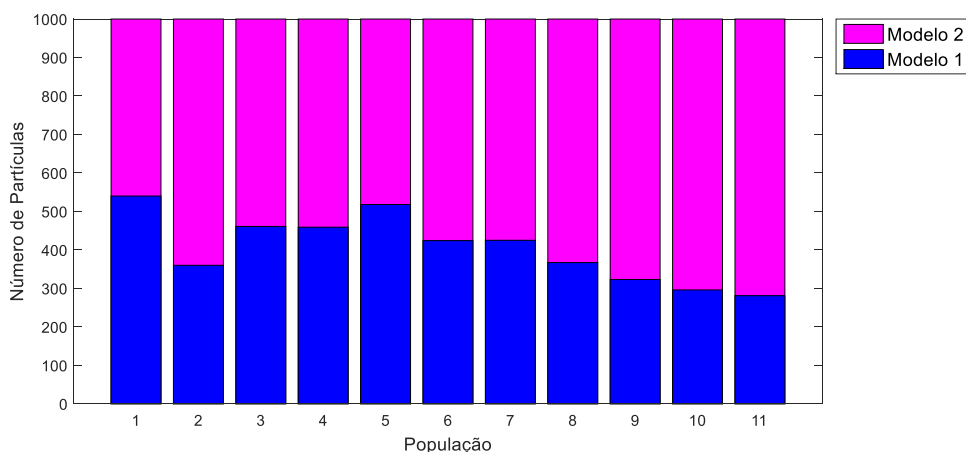
**Figura 7.23.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

Com o intuito de verificar se o algoritmo selecionaria também os dois modelos caso as medidas sintéticas intrusivas de dano térmico tivessem sido geradas pelo Modelo 1, simulações com medidas simuladas provenientes do modelo de Arrhenius foram executadas. Os parâmetros exatos do Modelo 1 utilizados na geração das medidas sintéticas encontram-se na Tabela 7.9.

**Tabela 7.9.** Valores exatos dos parâmetros considerando o Modelo 1 para gerar as medidas simuladas.

Parâmetro	Valores exatos
$\kappa$	35
$E_a$ [kJ/mol]	231,8

As simulações com 1000 partículas e 1% de desvio adicionado as medidas simuladas provenientes do Modelo 1 foram executadas considerando o mesmo vetor de tolerância:  $\epsilon = [0,004359; 0,001090; 0,000872; 0,000697; 0,000479; 0,000392; 0,000305; 0,000218; 0,000131; 0,000087; 0,000065]$ . Nessas simulações foram aceitas 281 partículas do Modelo 1 contra 719 partículas aceitas do Modelo 2 para a última população, como ilustrado na Figura 7.24. O fator de Bayes nesse caso,  $B_{21} = 2,56$ , indica que não há preferência por um modelo específico.

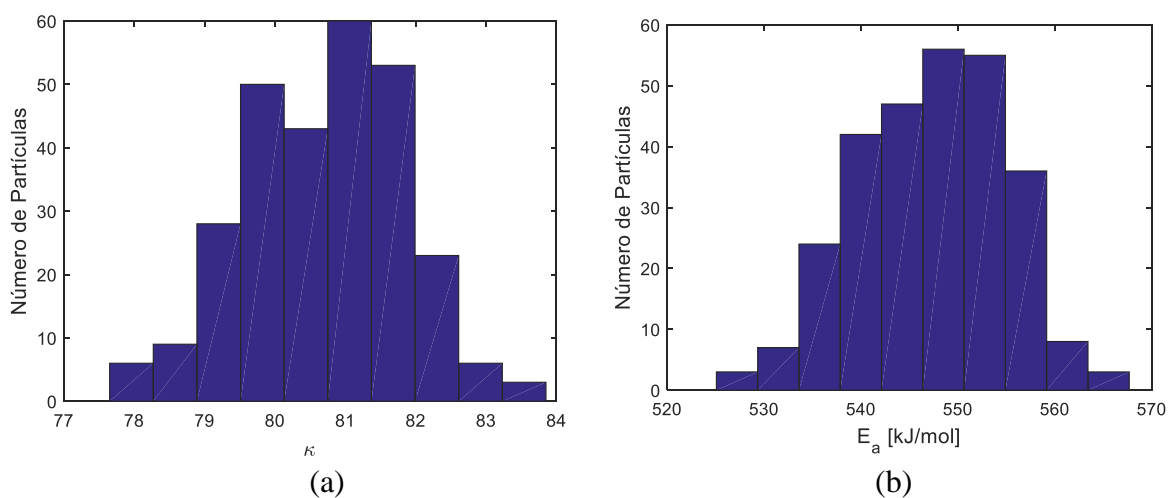


**Figura 7.24.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

Os resultados para as inferências estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros estão apresentados na Tabela 7.10. Os histogramas para os parâmetros do Modelo 1 encontram-se na Figura 7.25.

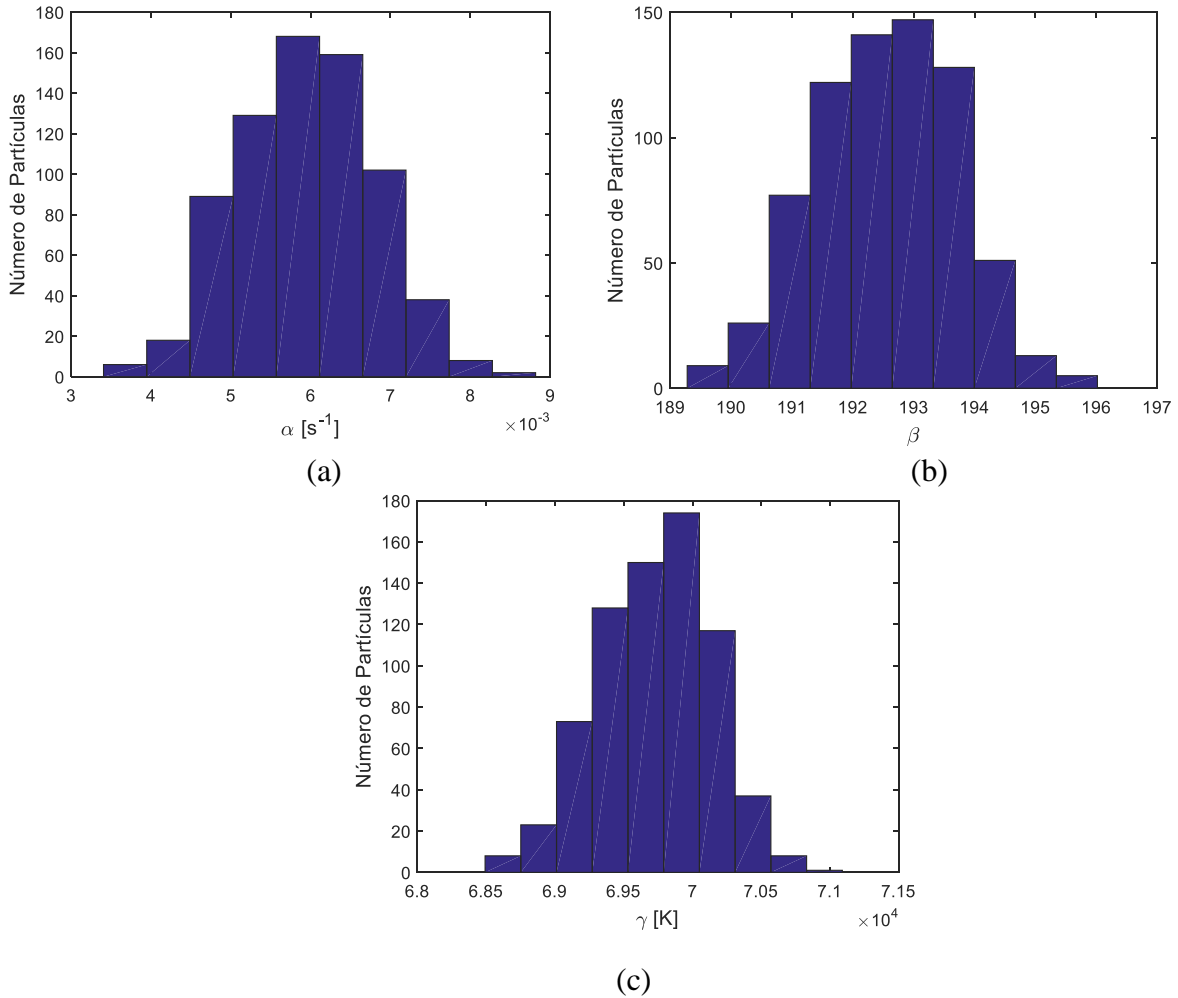
**Tabela 7.10.** Inferências para os parâmetros utilizando 1000 partículas.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	80,706	1,117	78,553	82,748
$E_a$ [kJ/mol]	547,37	7,66	532,95	561,08
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0059	0,0008	0,0043	0,0075
$\beta$	192,54	1,15	190,22	194,69
$\gamma$ [K]	69729	406	68925	70441



**Figura 7.25.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas. (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .

Os histogramas para os parâmetros do Modelo 2 estão presentes na Figura 7.26.

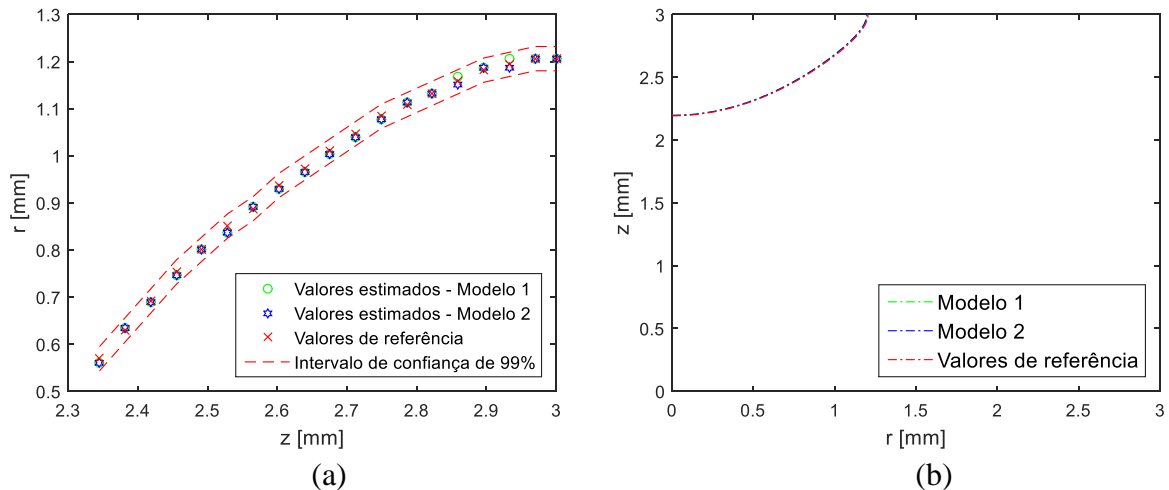


**Figura 7.26.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.

(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

Os modelos indicaram lesões com profundidade da lesão necrosada de 0,802 mm e posição radial da lesão de 1,206 mm. As estimativas para os parâmetros do Modelo 1 não incluem os parâmetros exatos utilizados na geração das medidas simuladas, indicados na Tabela 7.9. Isso ocorre devido aos parâmetros serem extremamente correlacionados. As médias dos parâmetros estimados foram utilizadas para calcular o dano térmico correspondente a cada modelo, indicados na Figura 7.27. As estimativas para a região de decomposição térmica produziram bons resultados com erros relativos máximos de 3 % tanto para o Modelo 1 quanto para o Modelo 2.





**Figura 7.27.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

Os resultados para o caso no qual se tem medidas intrusivas do dano térmico, ou seja, tenha a imagem de perfil do tecido biológico após terminar o período de pré-ablação indicam que os dois modelos de dano térmico analisados representam adequadamente a região de decomposição térmica independente da incerteza da medida e que a calibração dos parâmetros é a verdadeira problemática neste caso.

A análise envolvendo as simulações com diferentes números de partículas indica que o algoritmo é influenciado pelo número de partículas, com estimativas melhores à medida que este número aumenta. Neste caso, o fator limitante se torna o tempo computacional, como indicado na Tabela 7.11.

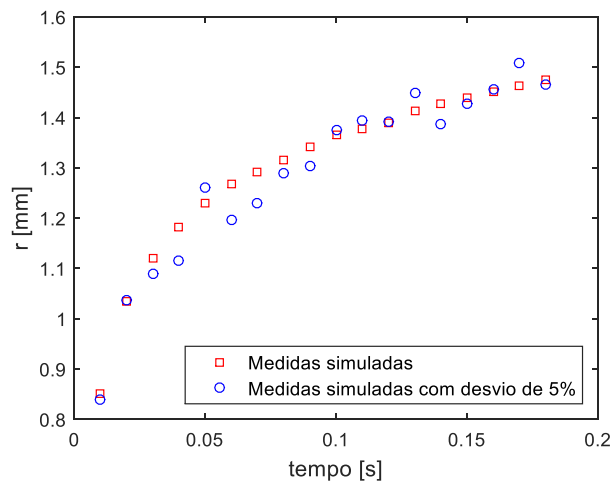
**Tabela 7.11.** Tempo médio de CPU para simulações com medidas intrusivas.

Número de Partículas	Medidas intrusivas com 5 % de desvio	Medidas intrusivas com 1 % de desvio
200	15 horas	-
500	25 horas	-
1000	50 horas	150 horas

As simulações com medidas intrusivas do dano térmico para 1000 partículas e 1 % de desvio das medidas foram repetidas, considerando medidas sintéticas geradas tanto do Modelo 1 quanto do Modelo 2. Em todas as repetições, os resultados, que se encontram no Apêndice A, indicam que os dois modelos de dano térmico representam adequadamente a região de decomposição térmica.

### 7.2.3 Medidas não intrusivas da superfície exposta durante o aquecimento

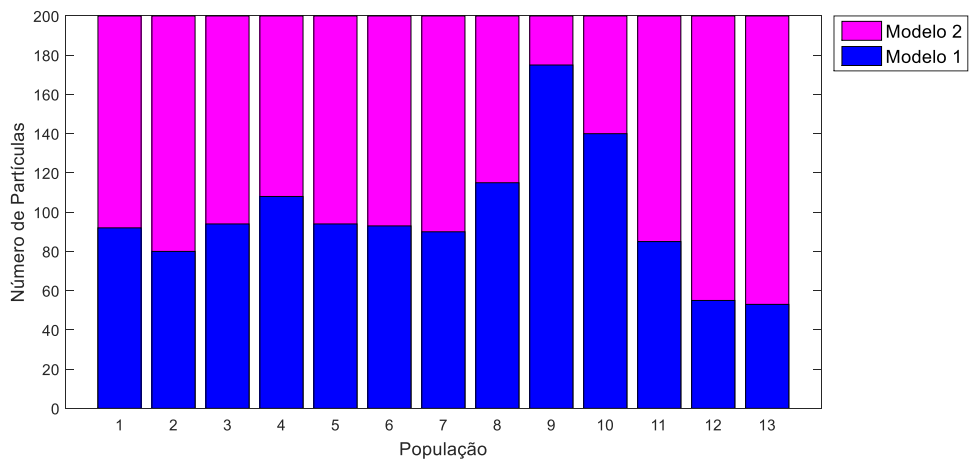
A fim de analisar o caso no qual se tem medidas não intrusivas, ou seja, imagens da superfície aquecida pelo laser ao longo do tempo foram efetuadas simulações considerando o problema direto de pré-ablação do tecido biológico utilizando o modelo de dois estados como modelo representativo do dano térmico e os valores exatos dos parâmetros  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , dados na Tabela 7.2. As 18 medidas simuladas para a posição radial com dano térmico  $\Omega = 1$  foram acrescidas de um desvio de 5%, como ilustradas na Figura 7.28.



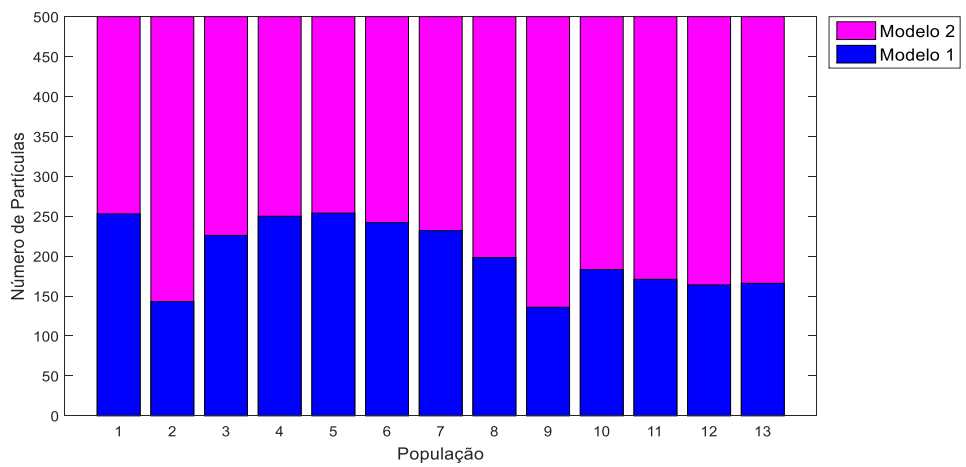
**Figura 7.28.** Medidas simuladas comparadas com medidas com desvio de 5 %.

As simulações foram efetuadas com diferentes números de partículas (200, 500 e 1000), considerando o vetor de tolerâncias  $\epsilon = [0,0218; 0,0054; 0,0044; 0,0035; 0,0024; 0,0019; 0,0015; 0,0010; 0,00065; 0,00044; 0,00033; 0,00026; 0,00024]$ . Como pode ser observado na Figura 7.29, o algoritmo não selecionou um modelo específico, sendo os dois modelos selecionados na última população para os três casos considerando diferentes números de partículas.

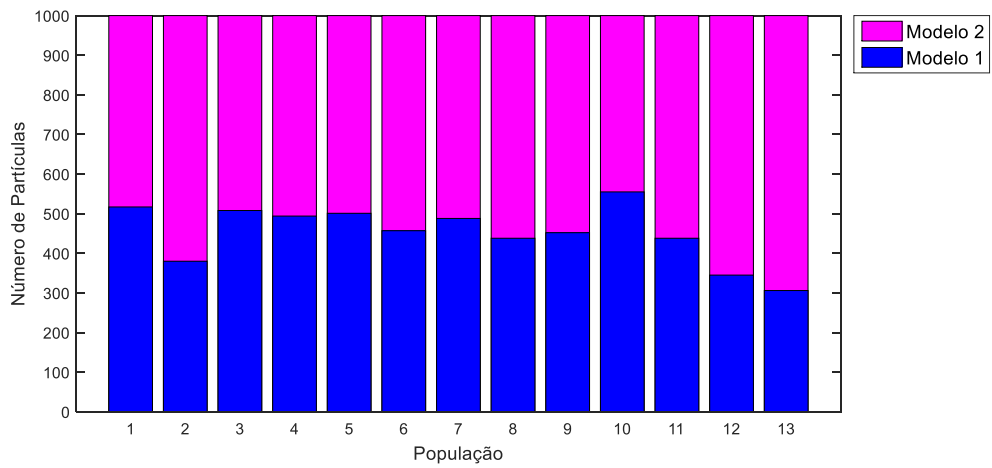
Apesar de mais partículas terem sido selecionadas na última população para o Modelo 2, a análise do fator de Bayes para essas simulações (Tabela 7.12) indica que não há evidência contra o Modelo 1, e dessa forma, ambos os modelos são representativos da região de decomposição térmica. Dessa forma, a análise da calibração para os parâmetros de ambos os modelos se torna necessária.



(a)



(b)



(c)

**Figura 7.29.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando (a) 200 partículas; (b) 500 partículas; (c) 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

**Tabela 7.12.** Fator de Bayes para as estimativas da posição radial do dano térmico durante o aquecimento.

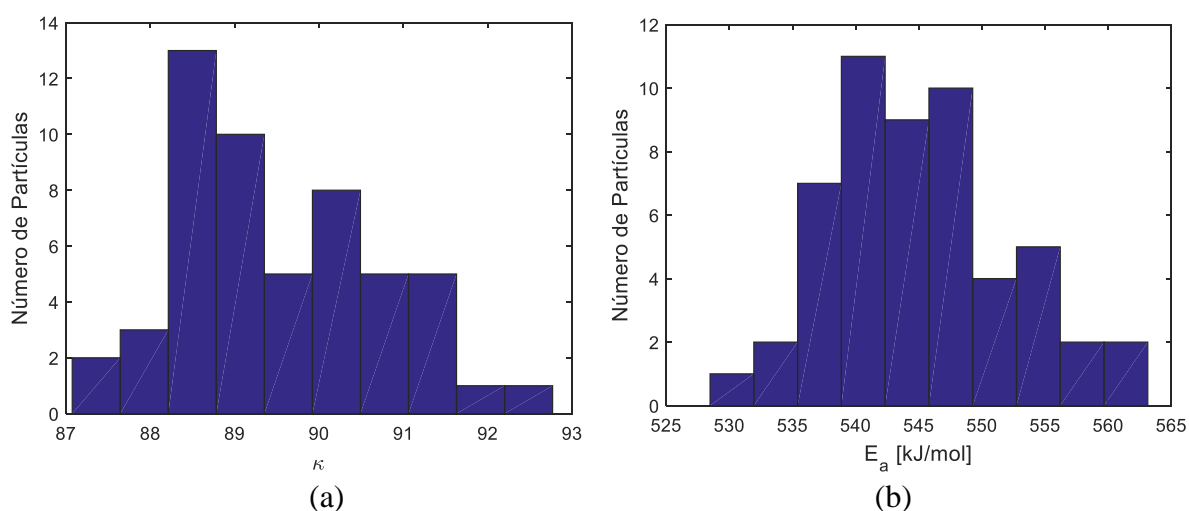
Partículas	$B_{21}$	$2\ln(B_{21})$	Evidência contra M1
200	2,77	2,04	Não há
500	2,01	1,40	Não há
1000	2,27	1,64	Não há

Na Tabela 7.13 encontra-se a análise estatística para a distribuição a posteriori dos parâmetros para os modelos 1 e 2, considerando as simulações com 200 partículas.

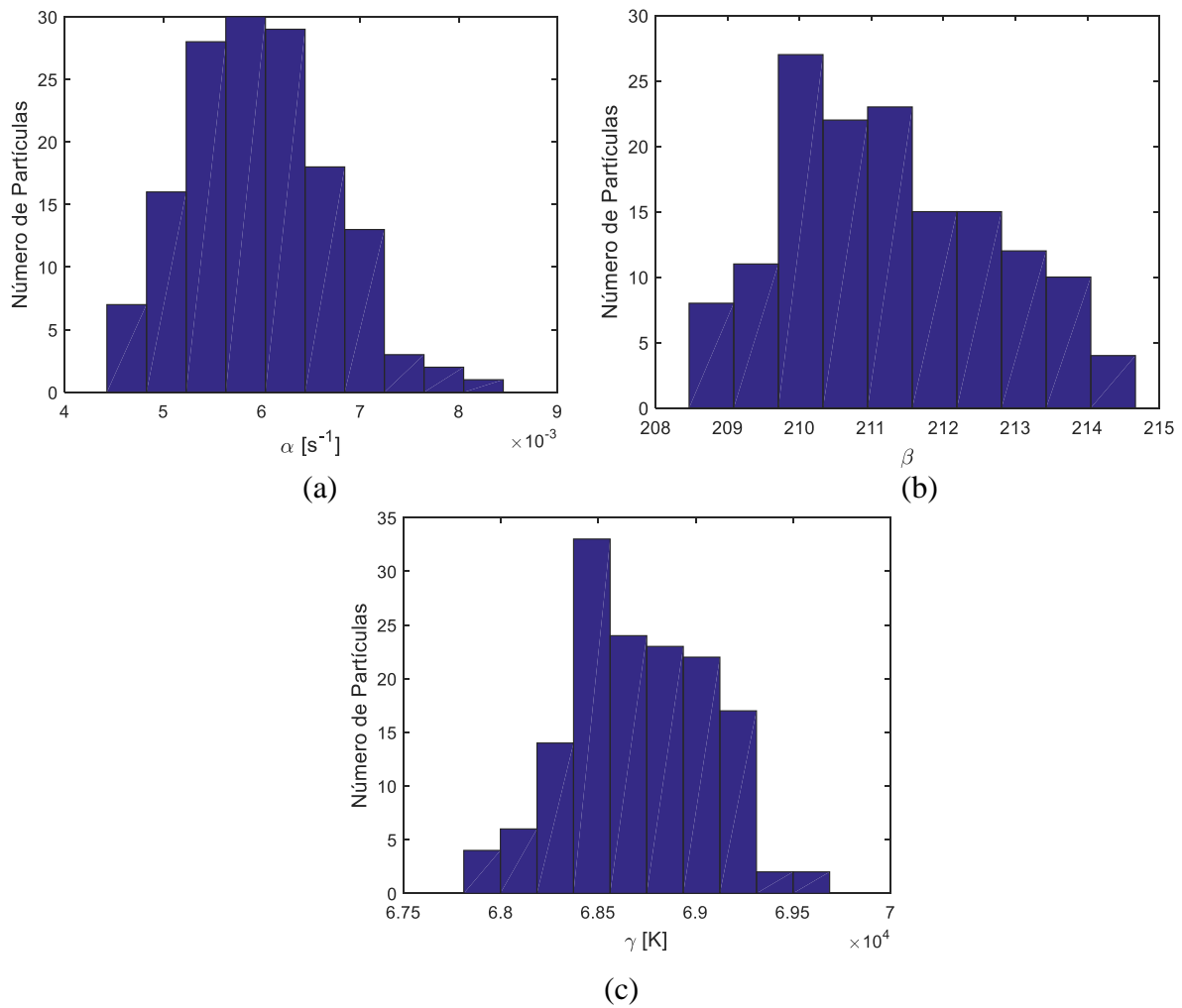
**Tabela 7.13.** Valores dos parâmetros para 200 partículas – medidas na superfície.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	89,547	1,232	87,517	92,222
$E_a$ [kJ/mol]	545,24	7,13	533,75	560,29
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0060	0,0007	0,0048	0,0076
$\beta$	211,27	1,45	208,81	214,25
$\gamma$ [K]	68706	361	67980	69380

Os histogramas para a distribuição a posteriori dos parâmetros dos Modelos 1 e 2 utilizando 200 partículas estão apresentados nas Figuras 7.30 e 7.31, respectivamente.



**Figura 7.30.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 200 partículas. (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



**Figura 7.31.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 200 partículas.

(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

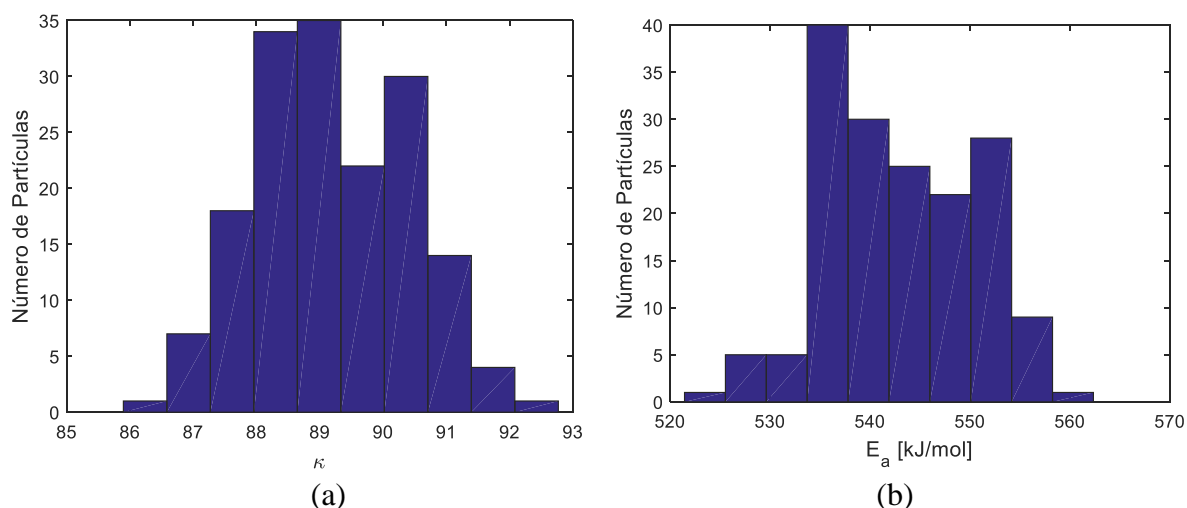
O Modelo 2 teve 147 partículas selecionadas enquanto o Modelo 1 teve somente 53 partículas aceitas. Devido ao baixo número de partículas aceitas para o Modelo 1, os histogramas para os parâmetros  $\kappa$  e  $E_a$  demonstram uma distribuição com falta de informação. Os histogramas para os parâmetros do Modelo 2 tendem a um formato gaussiano.

Com o intuito de melhorar a calibração dos parâmetros, simulações com 500 partículas foram efetuadas e a análise estatística das estimativas para a distribuição a posteriori dos parâmetros encontra-se na Tabela 7.14.

**Tabela 7.14.** Valores dos parâmetros para 500 partículas – medidas na superfície.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	89,234	1,244	86,934	91,533
$E_a$ [kJ/mol]	542,95	7,55	529,44	557,03
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0048	0,0008	0,0034	0,0066
$\beta$	209,39	1,41	206,92	212,09
$\gamma$ [K]	68130	410	67364	68976

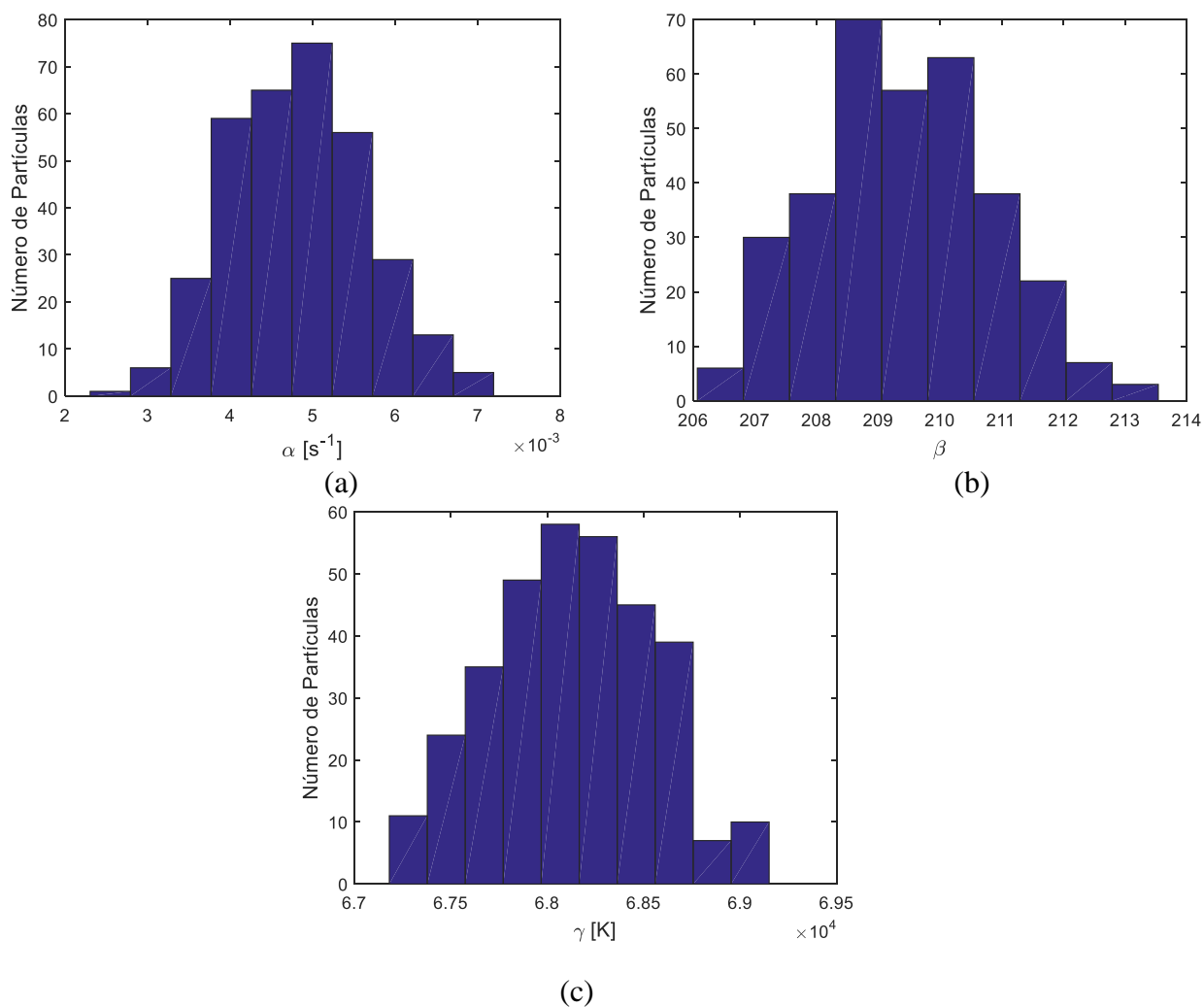
Nesse caso, o Modelo 2 teve 334 partículas aceitas contra 166 do Modelo 1. Os parâmetros estimados para o Modelo 1 na Figura 7.32 tendem a uma distribuição Gaussiana, porém essas estimativas indicam que é possível aperfeiçoar essas distribuições.



**Figura 7.32.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 500 partículas.

(a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .

O Modelo 2 apresenta distribuição a posteriori Gaussiana para as estimativas dos parâmetros, como ilustrado nas Figura 7.33.



**Figura 7.33.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 500 partículas.

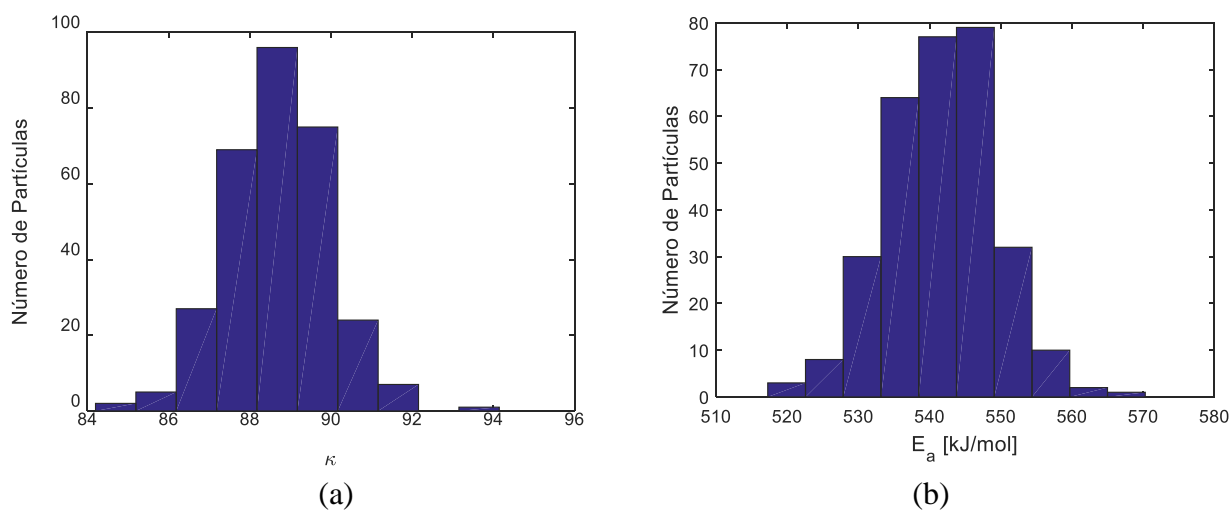
(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

Simulações com 1000 partículas foram realizadas com a finalidade de refinar a calibração dos parâmetros. As inferências estatísticas para a estimativa a posteriori dos parâmetros encontram-se na Tabela 7.15.

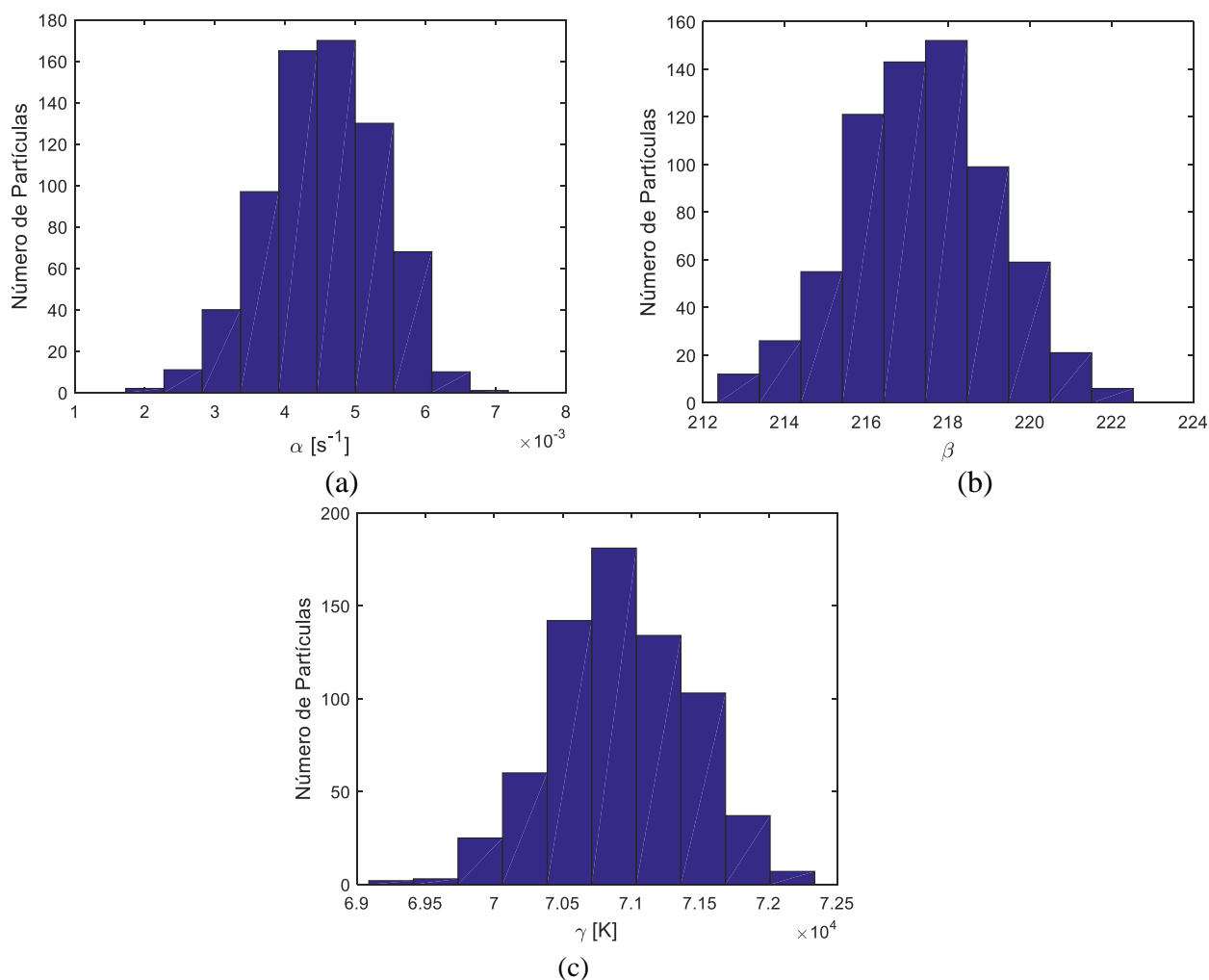
**Tabela 7.15.** Valores dos parâmetros para 1000 partículas – medidas na superfície.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	88,705	1,279	86,193	91,170
$E_a$ [kJ/mol]	541,54	7,52	527,09	556,39
$\alpha$ [ $s^{-1}$ ]	0,0045	0,0008	0,0029	0,0060
$\beta$	217,36	1,79	213,78	220,76
$\gamma$ [K]	70929	495	69971	71829

Neste caso, o Modelo 2 teve 694 partículas aceitas contra 306 do Modelo 1. Os parâmetros de ambos os modelos possuem melhores estimativas, com distribuições Gaussianas, como ilustrado nas Figuras 7.34 e 7.35.



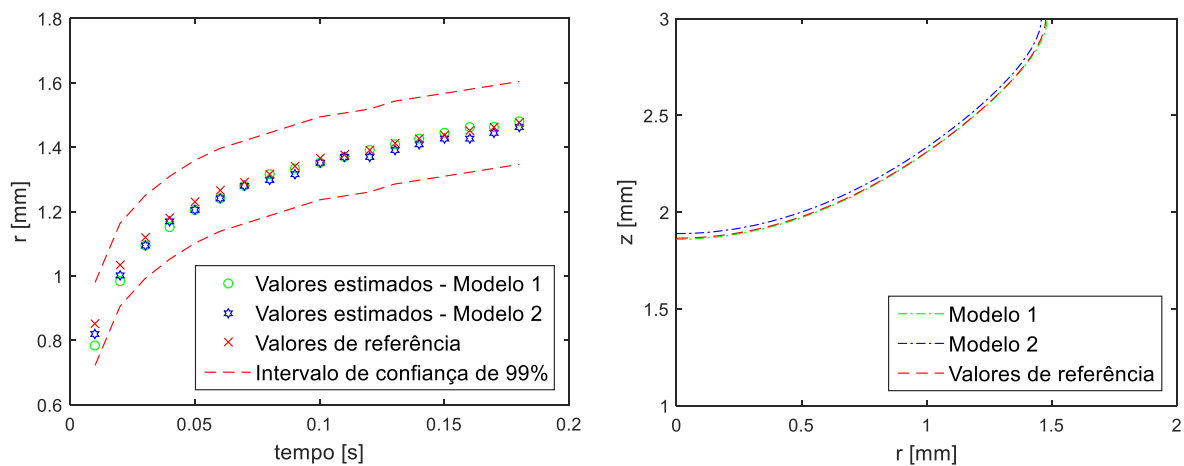
**Figura 7.34.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas.  
(a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



**Figura 7.35.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.  
(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

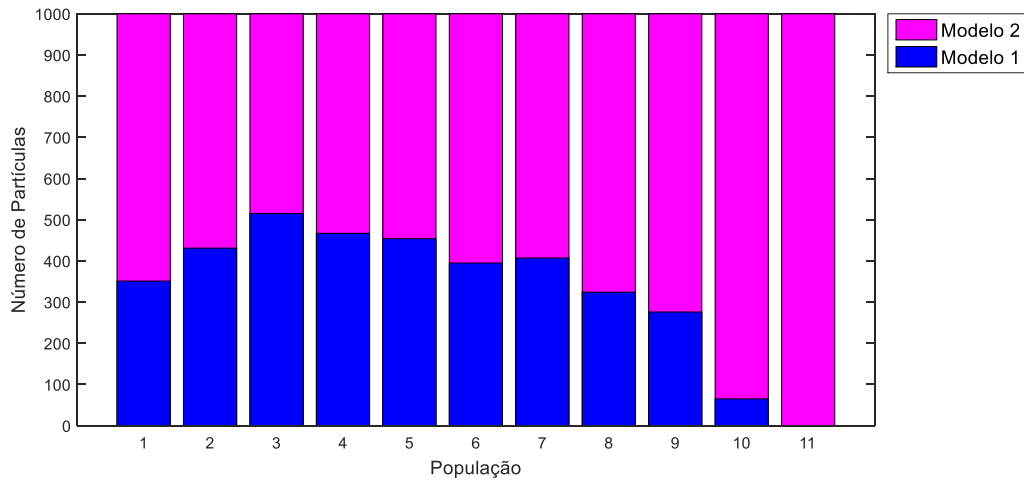


Os parâmetros exatos do Modelo 2 utilizados na geração das medidas simuladas encontram-se na faixa dos valores estimados para os parâmetros  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . As estimativas para o dano térmico, utilizando o modelo de Arrhenius (Modelo 1) e o modelo de dois estados (Modelo 2) com os valores médios dos parâmetros, estão apresentadas na Figura 7.36. O erro relativo máximo entre as estimativas e as medidas foi de 6,8 % para o Modelo 1 e 4,9 % para o Modelo 2. A previsão para a profundidade e raio da lesão foi de 1,14 mm e 1,48 mm para o Modelo 1, enquanto para o Modelo 2 a profundidade da lesão estimada possuía 1,11 mm e raio de 1,46 mm. O Modelo 1 se mostrou mais próximo das variáveis aferidas à medida que o tempo evoluía enquanto o Modelo 2 se mostrou mais próximo dos valores de referência no início do aquecimento.



**Figura 7.36.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

A fim de investigar se o desvio adicionado às medidas simuladas não intrusivas teve influência na seleção dos modelos e estimativas dos parâmetros, novas simulações foram efetuadas com 1000 partículas considerando 1 % de desvio adicionado as 18 medidas simuladas geradas com o Modelo 2. O número de partículas aceitas para cada população está ilustrado na Figura 7.37. Neste caso, o Modelo 2 foi selecionado com 1000 partículas aceitas e estas foram utilizadas para fazer a análise estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros, como indicado na Tabela 7.16.

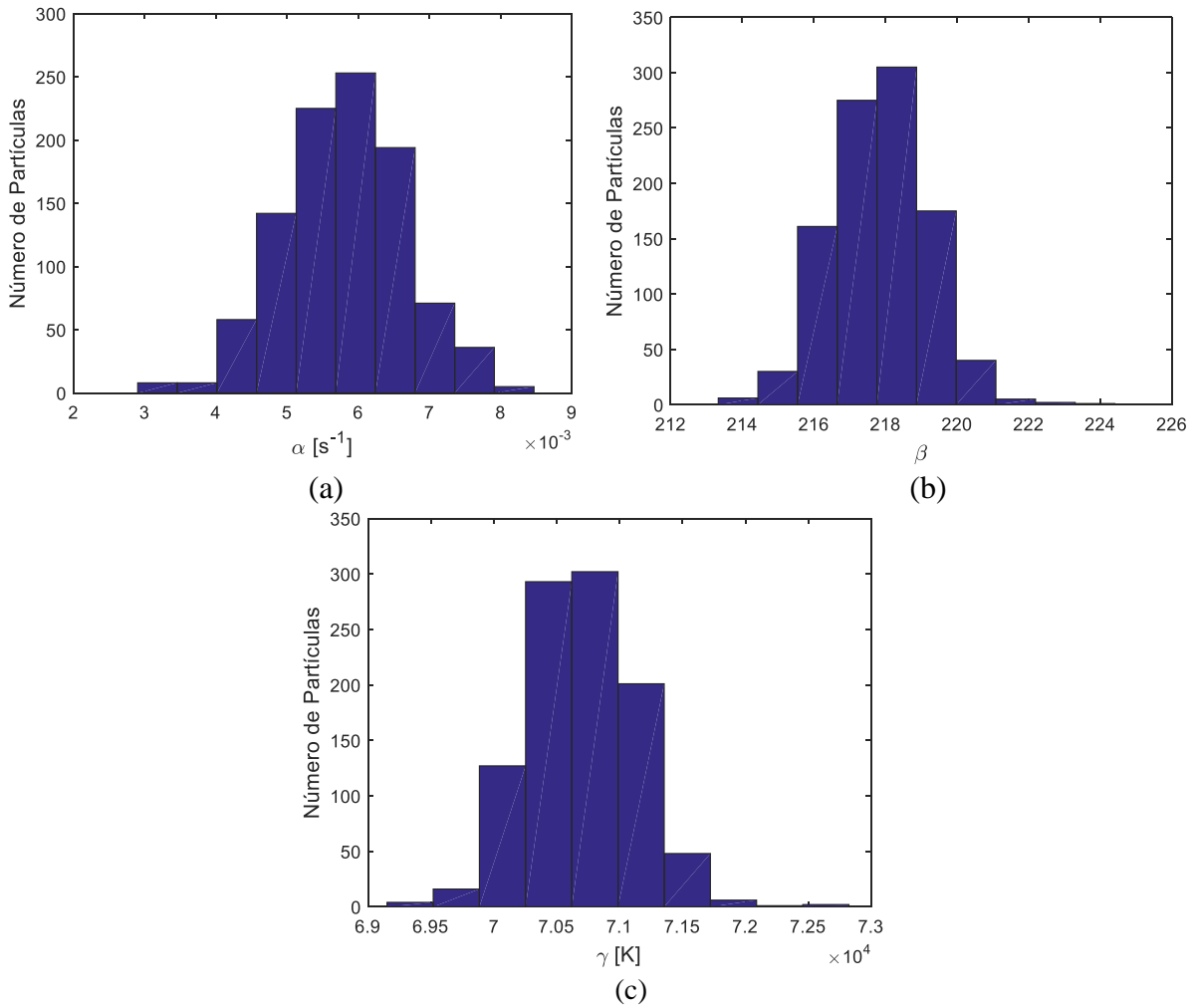


**Figura 7.37.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

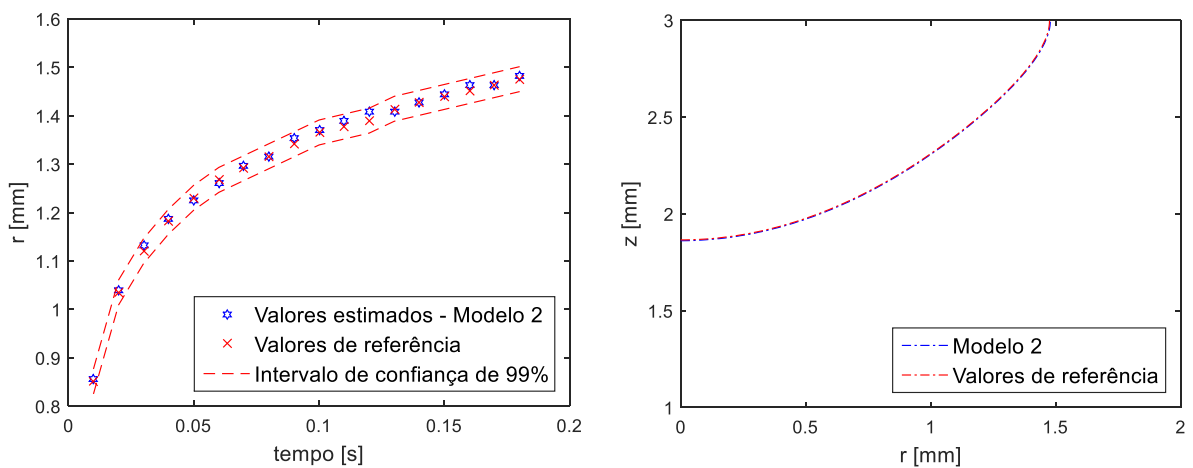
**Tabela 7.16.** Inferências para os parâmetros do Modelo 2 utilizando 1000 partículas.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0058	0,0009	0,0042	0,0075
$\beta$	217,85	1,34	215,44	220,39
$\gamma$ [K]	70700	431	69930	71551

Os histogramas para as estimativas dos parâmetros para o modelo de dois estados (Modelo 2) encontram-se na Figura 7.38. Todos os parâmetros estimados possuem distribuições Gaussianas, com simetria em torno da média e frequência baixa dos valores na extremidade. Os valores exatos estão dentro dos intervalos de credibilidade de 95% das estimativas. Os valores médios estimados para os parâmetros foram utilizados como entrada para o problema direto a fim de obter uma estimativa para a decomposição térmica. A posição radial de  $\Omega = 1$  variando com o tempo está comparada com o dano térmico de referência na Figura 7.39. O intervalo de confiança de 99% mostra que as medidas simuladas estão dentro deste intervalo.



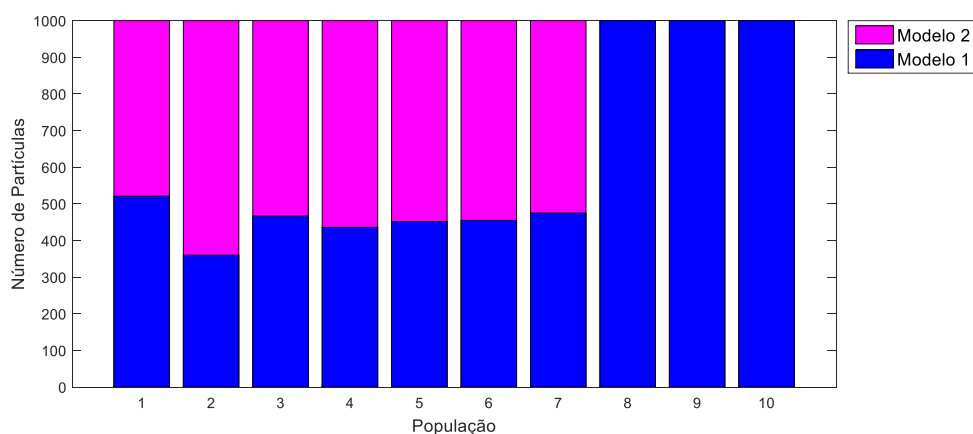
**Figura 7.38.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.  
(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .



**Figura 7.39.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 2.

Essas simulações com 1% de desvio nas medidas simuladas não intrusivas da posição radial variando com o tempo foram repetidas com a finalidade de confirmar que o algoritmo selecionava o Modelo 2. Os resultados mostraram que o algoritmo ABC SMC conseguiu selecionar em todas as repetições (Apêndice B) o modelo que gerou as medidas simuladas (modelo de dois estados, neste caso). A fim de investigar se o algoritmo ABC SMC selecionaria o modelo com medidas sintéticas geradas a partir do Modelo 1, simulações com 1% de desvio nas medidas foram efetuadas considerando o Modelo 1 como representativo do caso real.

Neste caso, o Modelo 1 foi selecionado com 1000 partículas aceitas na população 8, como ilustrado na Figura 7.40. Após essa população, o algoritmo foi executado até a população 10 com a finalidade de refinar a calibração dos parâmetros.



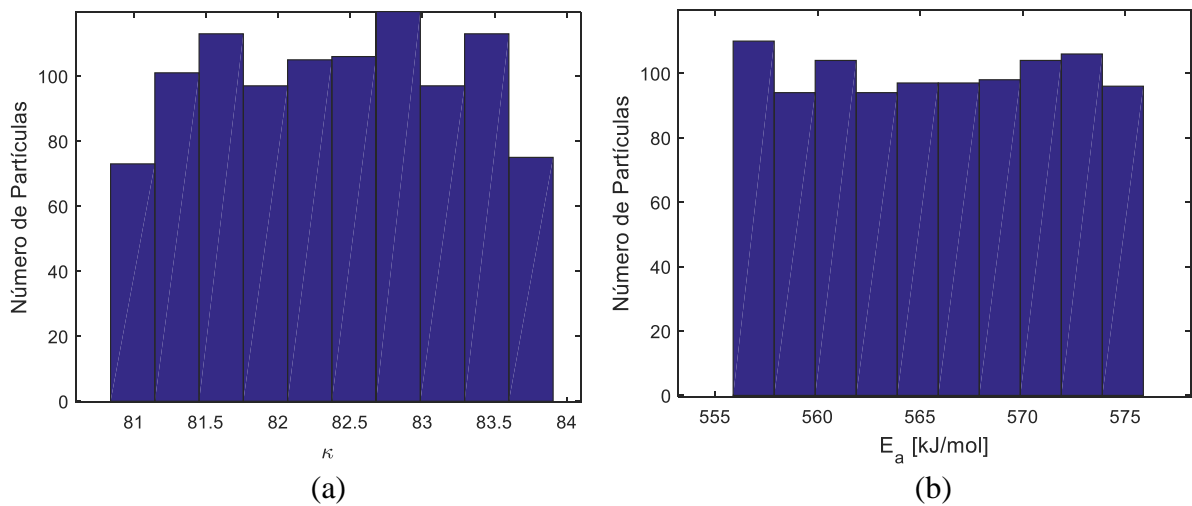
**Figura 7.40.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

As partículas aceitas para a população 10 foram utilizadas para fazer a análise estatística sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros, como indicado na Tabela 7.17.

**Tabela 7.17.** Inferências para os parâmetros do Modelo 1 utilizando 1000 partículas.

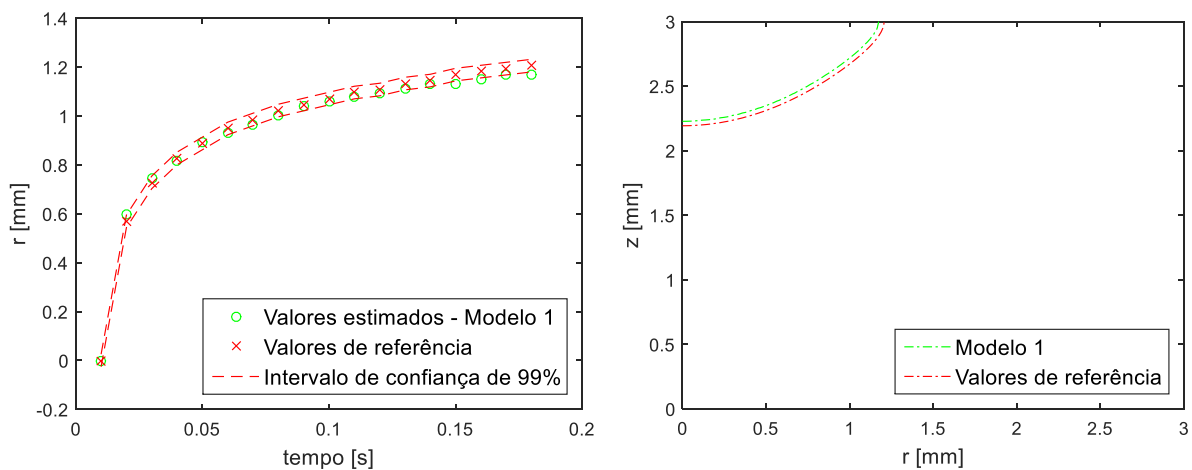
Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	82,388	0,833	80,977	83,740
$E_a$ [kJ/mol]	565,85	5,84	556,26	575,47

Os histogramas para as estimativas dos parâmetros para o modelo de Arrhenius (Modelo 1) encontram-se na Figura 7.41.



**Figura 7.41.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1 considerando 1000 partículas.  
(a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .

Os valores médios estimados para os parâmetros foram utilizados como entrada para o problema direto a fim de obter uma estimativa para a região de decomposição térmica. A posição radial de  $\Omega = 1$  variando com o tempo está comparada com o dano térmico de referência na Figura 7.42.



**Figura 7.42.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 1.

O algoritmo se mostrou influenciado pelo número de partículas, com melhores estimativas para a distribuição a posteriori dos parâmetros à medida que este número aumentava. Assim, o tempo computacional indicado na Tabela 7.18, se torna um fator limitante.

**Tabela 7.18.** Tempo médio de CPU para simulações com medidas não intrusivas.

Número de Partículas	Medidas não intrusivas com 5 % de desvio	Medidas não intrusivas com 1 % de desvio
200	15 horas	-
500	40 horas	-
1000	55 horas	170 horas

Analisando os resultados quando se tem medidas não intrusivas, o algoritmo ABC SMC foi capaz de selecionar o modelo utilizado para gerar as medidas sintéticas com 1 % de desvio. No caso de um desvio de 5 %, o algoritmo não foi capaz de selecionar um modelo específico porque neste caso os dois modelos estimavam adequadamente o dano térmico dentro da faixa de incerteza considerada. Para um desvio com uma amplitude maior, o problema de seleção de modelos se tornou, na verdade, um problema de calibração dos parâmetros.

No caso das simulações com 5 %, os dois modelos foram selecionados. Embora as medidas simuladas tenham sido provenientes do modelo de dois estados, o modelo de Arrhenius se mostrou com estimativas da posição para o dano térmico mais próximas do que seria a medida real. Essa característica pode estar associada a dois fatores: natureza do modelo Arrhenius e número de parâmetros de cada modelo a ser estimado. O Modelo de Arrhenius tem a tendência de não se ajustar bem para ao início do aquecimento, mas à medida que a temperatura aumenta, o modelo se ajusta com mais facilidade. Assim, as partículas aceitas para esse modelo produziam melhores estimativas para o dano térmico analisado no último tempo de simulação. Outro fator a considerar é que o algoritmo ABC SMC tem a tendência de selecionar modelos favoráveis com menor número de parâmetros a serem estimados.

## 8. CONCLUSÕES E PROPOSTAS DE TRABALHOS FUTUROS

O problema de bio-transferência de calor durante a ablação térmica de tecidos biológicos foi resolvido numericamente neste trabalho. Foi efetuada uma revisão da literatura sobre ablação térmica a laser de tecidos biológicos e sobre os diferentes mecanismos de avaliação do dano térmico. Um modelo matemático foi proposto para as etapas de pré-ablação e ablação de tecidos biológicos. O método de volumes finitos foi utilizado na solução numérica, juntamente com o método *Volume of Fluid* aplicado no rastreamento da fronteira móvel resultante do processo de retirada de material, quando o tecido atinge altas temperaturas devido a energia entregue por um laser. A verificação do código e da solução foi efetuada de acordo com a norma da ASME (2009), resultando em um pequeno valor para o índice de convergência da malha. A comparação dos resultados numéricos obtidos nesta tese com resultados experimentais disponíveis na literatura para a ablação de fígado de rato revela uma boa concordância para a forma e posição da cratera devido à ablação. Portanto, o código desenvolvido neste trabalho pode ser usado para prever com precisão a área de remoção de tecido causada por um laser durante a ablação de tecidos biológicos. Por outro lado, os modelos de danos térmicos examinados não conseguiram prever com precisão os tamanhos e formas das zonas de coagulação e necrose avaliadas experimentalmente. Por esta razão, fez-se uso da técnica de análise inversa para a seleção e calibração do modelo de dano térmico, permitindo prever com precisão as zonas afetadas termicamente durante os tratamentos de ablação a laser.

O método utilizado neste trabalho para a seleção simultânea de modelo de dano térmico e calibração de seus parâmetros em problema de ablação térmica de tecidos biológicos foi o algoritmo de Cálculo Bayesiano Aproximado (ABC) desenvolvido por TONI *et al.* (2009) e programado nesta tese na plataforma *Matlab*<sup>®</sup>. Medidas sintéticas do dano térmico na superfície e no tempo final foram consideradas, em casos distintos, para a pré-ablação térmica de um tecido biológico com 65 % de água através de um laser com 10 W de potência e 2 mm de diâmetro do feixe. Com o intuito de evitar o crime inverso, a solução do problema inverso foi efetuada com uma malha menos refinada que a utilizada no problema direto. Dois modelos de dano térmico foram testados: modelo de Arrhenius (Modelo 1) e o modelo de dois estados (Modelo 2).

Os resultados para o caso no qual se tenha a imagem longitudinal do tecido biológico após terminar o aquecimento (medida intrusiva) indicam que os dois modelos de dano térmico analisados representam adequadamente a região de decomposição térmica independentemente

da incerteza das medidas. Neste caso, a calibração dos parâmetros é determinante para a representação adequada das medidas experimentais. A análise envolvendo as simulações com diferentes números de partículas indica que o algoritmo é influenciado pelo número de partículas, com estimativas melhores à medida que este número aumenta. Entretanto, o aumento do número de partículas exige um aumento considerável do tempo computacional.

Para o caso no qual a posição radial da necrose do tecido na superfície é disponível ao longo do aquecimento (medida não intrusiva), o resultado foi influenciado pelas incertezas das medidas. No caso das simulações com 5 % de incerteza, os dois modelos foram selecionados. Neste caso, o modelo de Arrhenius forneceu estimativas da posição do dano térmico mais próximas do que seriam as medidas reais. Entretanto, para o caso com 1 % de incerteza nas medidas, o algoritmo ABC SMC foi capaz de selecionar o modelo utilizado para gerar as medidas sintéticas.

Em ambos os casos investigados, os parâmetros calibrados dos modelos demonstraram distribuições Gaussianas, o que não era conhecido à priori. Comparando os casos analisados, o fato de ter medidas durante o tempo de aquecimento favorece a escolha do modelo utilizado na geração das medidas, devido à diferença de comportamento dos modelos no início de aquecimento. Entretanto, essa diferença pode não ser percebida dependendo da incerteza nas medidas, pois, para a incerteza de 5 %, ambos os modelos representam adequadamente a região de necrose do tecido. Os resultados para a calibração dos parâmetros no problema de pré-ablação podem ser utilizados no problema de ablação a fim de determinar a região de decomposição nesses casos. Além disso, as simulações podem auxiliar o planejamento de experimentos e a previsão da região de decomposição térmica em casos clínicos e, assim, auxiliar o desenvolvimento de protocolos para a ablação térmica de determinados tecidos.

Para continuação deste trabalho são feitas as seguintes sugestões:

- Efetuar experimentos para a ablação térmica de tecidos biológicos utilizando um laser com uma potência entre 2 W e 30 W e avaliar diferentes tempos de duração do aquecimento. Comparar as regiões de decomposição obtidas com o código desenvolvido nesta tese com os resultados experimentais;
- Analisar diferentes tipos de tecido biológico como, por exemplo: fígado bovino, músculo bovino, coração bovino. Investigar os valores das propriedades térmicas com o auxílio da técnica do laser flash, para determinar a difusividade térmica, e a célula de medição DSC para obter o calor específico, e assim a condutividade térmica.



Comparar os resultados destas propriedades com as formulações propostas por COOPER e TREZEK (1971);

- Analisar os efeitos da evaporação da água a partir de 60°C na análise de transferência de calor, ao incorporar a transferência de massa em capilares porosos por meios das equações de LUIKOV (1966 e 1975), e assim avaliar simultaneamente a transferência de calor e do teor de umidade no interior do tecido;
- Incorporar a escolha do modelo de bio-transferência de calor por meio do algoritmo do Cálculo Bayesiano Aproximado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, J. P., SPARROW, E. M. “A thermal-ablation bio-heat model including liquid-to-vapor phase change, pressure- and necrosis-dependent perfusion, and moisture-dependent properties”, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 50, pp. 2537-2544, 2007.

AKAIKE H. “A new look at the statistical model identification”, *IEEE Transactions on Automatic Control*, v. 19, n. 6, pp. 716-723, 1974.

AKSAN, A., MCGRATH, J. J., NIELUBOWICZ, D. S. J. “Thermal Damage Prediction for Collagenous Tissues Part I: A Clinically Relevant Numerical Simulation Incorporating Heating Rate Dependent Denaturation”, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 127, n. 1, pp. 85–97, 2005.

ALIFANOV, O. M. **Inverse Heat Transfer Problems**. Springer-Verlag, New York, 1994.

ALIFANOV, O. M., ARTYUKHIN, E., RUMYANTSEV, A. “Extreme Methods for Solving Ill-Posed Problems with Applications to Inverse Heat Transfer Problems”, Begell House, New York, 1995.

ANSARI, M. A., ERFANZADEH, M., MOHAJERANI, E. “Mechanisms of Laser-Tissue Interaction: II. Tissue Thermal Properties”, *Journal of Lasers in Medical Sciences*, v. 4, n. 3, pp. 99-106, 2013.

ASME “Standard for Verification and Validation in Computational Fluid Dynamics and Heat Transfer”, *The American Society of Mechanical Engineers*, ASME V&V 20- 2009.

ATKINSON, E. R. “Hyperthermia Dose Definition”. In: *IEEE MTT-S International Microwave Symposium Digest*, pp. 251-253, San Diego, June 1977.

BECK, J. V., ARNOLD. K. J. **Parameter Estimation in Engineering and Science**. Wiley Interscience, New York, 1977.

BECK, J. V., BLACKWELL, B., ST. CLAIR, C. R. **Inverse Heat Conduction: Ill-Posed Problems**. Wiley Interscience, New York, 1985.

BECKHAM, J. T., WILMINK, G. J., MACKANOS, M. A., TAKAHASHI, K., CONTAG, C. H., TAKAHASHI, T., JANSEN, E. D. “Role of HSP70 in Cellular Thermotolerance”, *Lasers Surg Med*, v. 40, pp. 704-715, 2008.

BERTERO, M., BOCCACCI, P. **Introduction to Inverse Problems in Imaging**. Institute of Physics, London, UK, 1998.

BHOWMICK, S., SWANLUND, D. J., BISCHOF, J. C. “Supraphysiological thermal injury in dunning AT-1 prostate tumor cells”, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 122, pp. 51-59, 2000.

BHOWMICK, S., SWANLUND, D. J., BISCHOF, J. C. “In vitro thermal therapy of AT-1 Dunning prostate tumors”, *International Journal of Hyperthermia*, v. 20, pp. 73-92, 2004.

BOOTUN, R., LANE, T. R. A., DAVIES, A. H. “A comparison of thermal and non thermal ablation”, *Reviews in Vascular Medicine*, v. 4-5, pp. 1-8, 2016.

BORELLI, J. T., THOMPSON, L. L., CAIN, C. A., DEWEY, W. C. “Time-temperature analysis of cell killing of bhK cells heated at temperatures in the range of 43.5°C to 57.0°C”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 19, pp. 389-399, 1990.

BOZDOGAN, H. “Model Selection and Akaike’s Information Criterion (AIC): The General Theory and Its Analytical Extensions”, *Psychometrika*, v. 52, n. 3, pp.345-370, 1987.

BRACE, C. “Thermal Tumor Ablation in Clinical Use”, *IEEE Pulse*, v. 2, n. 5, pp. 28-38, 2011.

BREEN, M. S., BREEN, M., BUTTS, K., CHEN, L., SAIDEL, G. M., WILSON, D. L. “MRI-guided Thermal Ablation Therapy: Model and Parameter Estimates to Predict Cell Death from MR Thermometry Images”, *Annals of Biomedical Engineering*, v. 35, n. 8, pp. 1391-1403, 2007.

BROWN, S. L., HUNT, J. W., HILL, R. P. “Differential thermal sensitivity of tumour and normal tissue microvascular response during hyperthermia”, *International Journal of Hyperthermia*, v. 8, pp. 501-504, 1992.

BURNHAM K. P., ANDERSON, D. R. **Model Selection and Multimodel Inference A Practical Information-Theoretic Approach**. 2ed, New York, Springer-Verlag, 2002.

CALVETTI, D., SOMERSALO, E. **Introduction to Bayesian Scientific Computing**. Springer, New York, 2007.

CHATO J. C. “Heat Transfer to Blood Vessels”, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 102, n. 2, pp. 110-118, 1980.

- CHEN, M. M., HOLMES, K. R. “Microvascular Contribution in Tissue Heat Transfer”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 335, pp. 137-150, 1980.
- CHEN, S. S., WRIGHT, N. T., HUMPHREY, J. D. “Heat-induced changes in the mechanics of a collagenous tissue: Isothermal free-shrinkage”, *ASME J. Biomech. Eng.*, v. 119, pp. 372-378, 1997.
- CHEN, S. S., WRIGHT, N. T., HUMPHREY, J. D. “Phenomenological Evolution Equations for Heat-Induced Shrinkage of a Collagenous Tissue”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 45, n. 10, pp. 1234-1240, 1998.
- CHU, K. F., DUPUY, D. E. “Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy”, *Nature Reviews Cancer*, v. 14, pp. 199-208, 2014.
- COLAÇO, M. J.; ORLANDE, H. R. B., DULIKRAVICH, G. S. “Inverse and Optimization Problems in Heat Transfer”. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, v. 28, n. 1, pp. 1-24, 2006.
- COOPER, T. E., TREZEK, G. J. “Correlation of thermal properties of some human tissues with water content”, *Aerospace Medicine*, v. 42, n. 1, pp. 24-27, 1971.
- COSTA J. M. J. *Problema de Estimativa de Estado e de Estimativa Simultânea de Modelos e Parâmetros em Crescimento de Tumores*. Tese de D.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2015.
- DANIELSEN, C. C. “Thermal stability of reconstituted collagen fibrils: Shrinkage characteristics upon in vitro maturation”, *Mech. Aging. Develop.*, v. 15, pp. 269-278, 1981.
- DEL MORAL P., DOUCET A., JASRA A. “Sequential Monte Carlo for Bayesian Computation”, *Bayesian Statistics*, v. 8, pp.1-34, 2007.
- DEL MORAL P., DOUCET A., JASRA A. “An adaptive sequential Monte Carlo method for approximate Bayesian computation”, *Statistics Comput.*, v. 22, pp.1009-1020, 2012.
- DENISOV, A. M. **Elements of the Theory of Inverse Problems**. VSP Netherlands, 1999.
- DEWEY, W. C. “Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic”. *International Journal of Hyperthermia*, v. 10, n. 4, pp. 457-483, 1994.
- DEWEY, W. C., HOPWOOD, L. E., SAPARETO, S. A., GERWECK; L. E. “Cellular Responses to Combinations of Hyperthermia and Radiation”, *Radiology*, v. 123, pp. 463-474, 1977.

DEWHIRST, M. W., VIGLIANTI, B. L., LORA-MICHIELS, M., HOOPEES, P. J., HANSON, M. “Thermal dose requirement for tissue effect: experimental and clinical findings”. In: *Proceedings of SPIE – the International Society for Optical Engineering*, v. 4954, pp. 1-35, San Diego, June 2003.

DICKEY, F. M., HOLSWADE, S. C., SHEALY, D. L. **Laser Beam Shaping Application**, CRC Press, New York, 2005.

DILLER, K. R., VALVANO, J. W., PEARCE, J. A. “Bioheat Transfer”. In: Kreith, F. editor. *Handbook of Thermal Engineering*. Boca Ranton: CRC, p. 114-215, 2000.

DOWLATSHAHI, K., FRANCESCATTI, D. S., BLOOM, K. J. “Laser therapy for small breast cancer”, *The American Journal of Surgery*, v. 184, pp. 359-363, 2002.

DULIKRAVICH, G. S., “Proceedings of the 1st International Conference on Inverse Design Concepts in Engineering Sciences (ICIDES-I)”, University of Texas, Dept. of Aero. Eng. & Eng. Mech., Austin, TX, USA, 1984

DULIKRAVICH, G. S., “Proceedings of the 2nd International Conference on Inverse Design Concepts and Optimization in Engineering Sciences (ICIDES-II)”, Penn State Univ., USA, 1987.

DULIKRAVICH, G. S., “Proceedings of the 3rd International Conference on Inverse Design Concepts and Optimization in Engineering Sciences (ICIDES-III)”, Washington, D.C., USA, 1991.

DULIKRAVICH, G. S., “Aerodynamic Shape Design and Optimization: Status and Trends”, *AIAA Journal of Aircraft*, v. 29, No. 5, pp. 1020-1026, 1992.

DULIKRAVICH, G. S., “Shape Inverse Design and Optimization for Tree-Dimensional Aerodynamics”, *AIAA Aerospace Sciences Meeting*, Reno, NV, USA, 1995.

DULIKRAVICH, G. S., “Design and Optimization Tools Development,” *New Design Concepts for High Speed Air Transport*, edited by H. Sobieczky, Springer, pp.159–236, Wien/New York, USA, 1997.

ESTUMANO D. C. *Estimativa de Parâmetros e Variáveis de Estado de Modelos Aplicados a Neurônios Citomegálicos utilizando dados Experimentais do Protocolo de Tensão Fixa*. Tese de D.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2016.

FARRELL K., ODEN J. T., FAGHIHI D. “A bayesian framework for adaptive selection, calibration and validation of coarse-grained models of atomistic systems”, *Journal of Computational Physics*, v. 295, pp.189-208, 2015.

FENG, Y., ODEN J. T., RYLANDER, M. N. “A two-state cell damage model under hyperthermic conditions: Theory and in vitro experiments”, *J Biomech Eng*, v. 130, n. 4:041016, 2008.

GAMERMAN, D., LOPES, H. F. **Markov Chain Monte Carlo: Stochastic Simulation for Bayesian Inference**. 2 ed, CRC Press Book, 2006.

GNEITING, T., RAFTERY, A. E. “Strictly Proper Scoring Rules, Prediction, and Estimation”, *Journal of the American Statistical Association*, v. 102, n. 477, pp. 359-378, 2007.

GREEN, P. J. “Reversible Jump Markov Chain Monte Carlo Computation and Bayesian Model Determination”, *Biometrika*, v. 82, n. 4., pp. 711-732, 1995.

HABASH, R. W. Y., BANSAL, R., KREWSKI, D., ALHAFID, H. T. “Thermal Therapy, Part I: An Introduction to Thermal Therapy”, *Critical reviews in Biomedical Engineering*, v. 34 (6), pp. 459-489, 2006.

HABASH, R. W. Y., BANSAL, R., KREWSKI, D., ALHAFID, H. T. “Thermal Therapy, Part III: Ablation Techniques”, *Critical reviews in Biomedical Engineering*, v. 35 (1-2), pp. 37-121, 2007.

HADAMARD, J. “Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique”. *Princeton University Bulletin*, v. 8, n.4, pp. 49-52, 1902.

HAHN, G. M. **Hyperthermia and cancer**. Plenum Press, New York, 1982.

HARRIS, G. R., HERMAN, B. A., MYERS, M. R. “A comparison of the thermal-dose equation and intensity-time product,  $It^m$ , for predicting tissue damage thresholds”. *Ultrasound in Med & Biol*, v. 37, n. 4, pp. 580-586, 2011.

HASTING, W. K. “Monte Carlo Sampling Methods Using Markov Chains and Their Applications”. *Biometrika*, v. 57, pp. 97-109, 1970.

HE, X., BHOWMICK, S., BISCHOF, J. C. “Thermal Therapy in Urologic Systems: A Comparison of Arrhenius and Thermal Isoeffective Dose Models in Predicting

Hyperthermia Injury”, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 131, pp. 074507/1-074507/12, 2009.

HENRIQUES, F. C. Jr., “Studies of thermal injury V. The predictability and the significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury”, *Archives of Pathology*, v. 43, n. 5, pp. 489-502, 1947.

HENRIQUES, F. C. Jr., MORITZ, A. R., “Studies of thermal injury I. The Conduction of Heat to and through Skin and the Temperatures Attained Therein: A Theoretical and an Experimental Investigation”, *Amer. Journal of Pathology*, v. 23, n. 4, pp. 531-549, 1947.

HENSEL, E. **Inverse Theory and Applications for Engineers**. Prentice Hall, New Jersey, 1991.

HIRT, C. W., NICHOLS B. D. “Volume of fluid (VOF) method for the dynamics of free boundaries”, *Journal of Computational Physics*, v. 39, pp. 201-225, 1981.

JACQUES, S. L.; GAEENI, M. O. “Thermally induced changes in optical properties of heart”, *IEEE Engineering Medical Biology Society*, v. 11, pp. 1199-1200, Seattle, 1989.

JACQUES, S. L.; NEWMAN, C.; HE, X. Y. “Thermal coagulation of tissues: Liver studies indicate a distribution of rate parameters not a single rate parameter describes the coagulation process”. *Proc Winter Annual Meeting*; Atlanta, GA, USA. American Society of Mechanical Engineers, Heat Transfer Division, v. 189, pp. 71-73, 1991.

JACQUES, S. L., PRAHL, S. A. “Modeling Optical and Thermal Distributions in Tissue during Laser Irradiation”, *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 6, n. 6, pp. 494–503, 1987.

JOHNSON, H. A., PAVELEC M. “Thermal injury due to normal body temperature”, *American Journal of Pathology*, v. 66, pp. 557-564, 1972.

JUNG H. “A Generalized Concept for Cell Killing by Heat”, *Radiation Research*, v. 106, n. 1, pp. 56-72, 1986.

JUNG H. “A Generalized Concept for Cell Killing by Heat: Effect of Chronically Induced Thermotolerance”, *Radiation Research*, v. 127, n. 3, pp. 235-242, 1991.

KAPIO, J. P., SOMERSALO, E. “Statistical and Computational Inverse Problems”. *Applied Mathematical Science*. Springer, v. 160, 2004.

KASS, R. E., RAFTERY, A. E. “Bayes Factors”, *Journal of the American Statistical Association*, v. 90, n. 430, pp. 773-795, 1995.

KELLER, K. H., SEILER, L. “An analysis of peripheral heat transfer in man”, *Journal of Applied Physiology*, v. 30, n. 5, pp. 779-786, 1971.

KURPISZ, K., NOWAK, A. J. **Inverse Thermal Problems**. WIT Press, Southampton, UK, 1995.

LAMBERT, J. H. **Photometry or on the measure and gradations of light, color, and shade**. Translate from *Photometria sive de mensura et gradibus luminis, colorum et umbrae* by David L. DiLaura, Augsburg, Illuminating Engineering Society, 2001.

LIEPE, J., KIRK, P., FILIPPI, S., TONI, T., BARNES, C. P., STUMPF, M. P. H. “A framework for parameter estimation and model selection from experimental data in systems biology using approximate Bayesian computation”. *Nature Protocols*, v. 9, n. 2, pp. 439-456, 2014.

LIMA, E. A. B. F., ODEN, J. T., HORMUTH, D. A., YANKEELOV, T. E., ALMEIDA, R. C. “Selection, calibration, and validation of models of tumor growth”, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, v. 26, n. 12, pp. 2341-2368, 2016.

LIMA, E. A. B. F., ODEN, J. T., WOHLMUTH, B., SHAHMORADI, A., HORMUTH, D. A., YANKEELOV, T. E., SCARABOSIO, L., HORGER, T. “Selection and validation of predictive models of radiation effects on tumor growth based on noninvasive imaging data”, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, v. 327, pp. 277-305, 2017.

LUIKOV, A. V. **Heat and Mass Transfer in Capillary-Porous bodies**. Pergamon Press, Oxford, 1966.

LUIKOV, A. V. “Systems of Differential Equations of Heat and Mass Transfer in Capillary- Porous Bodies”, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 18, pp. 1-14, 1975.

MACKEY, M. A., DEWEY, W. C. “Time-temperature analyses of cell killing of synchronous G1 and S phase Chinese hamster cell in vitro”, *Radiation Research*, v. 113, n. 2, pp. 318-333, 1988.

MACKEY, M. A., ROTI ROTI, J. L. “A model of heat-induced clonogenic cell death”, *Journal of Theoretical Biology*, v. 156, pp. 133-146, 1992.



MAITLAND, D. J., WALSH, J. T. Jr. “Quantitative Measurements of Linear Birefringence During Heating of Native Collagen”, *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 20, n. 3, pp. 310-318, 1997.

MALISKA, C. R. **Transferência de calor e mecânica dos fluidos computacional**. 2.ed. Rio de Janeiro, LTC, 2013.

MARJORAM, P., MOLITOR, J., PLAGNOL, V., TAVARÉ, S. “Markov chain Monte Carlo without likelihoods”. In: *Proc. of the National Academy of Sciences of the USA*, v. 100, n. 26, pp. 15324-15328, 2003.

MATTHEWSON, K., COLERIDGE-SMITH, P., O’SULLIVAN, J. P., NORTHFIELD, T. C., BOWN, S. G. “Biological Effects of Intrahepatic Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser Photocoagulation in Rats”, *Gastroenterology*, v., 93, n. 3, pp. 550-557, 1987.

METROPOLIS, N., ROSENBLUTH, A. W., ROSENBLUTH M. N., TELLER, A. H. “Equation of State Calculations by Fast Computing Machines”, *The Journal of Chemical Physics*, v. 21, n. 6, pp. 1087-1092, 1953.

MILES, C. A. “Kinetics of Collagen Denaturation in Mammalian Lens Capsules Studied by Differential Scanning Calorimetry”, *International Journal of Biology and Microbiology*, v. 15, n. 5, pp. 265-271, 1993.

MITCHELL, H. H., HAMILTON, T. S., STEGGERDA, F. R., BEAN, H. W. “The Chemical Composition of the Adult Human Body and its Bearing on the Biochemistry of growth”, *Journal of Biological Chemistry*, v. 158, pp. 625-637, 1945.

MOHAMMAD-DJAFARI, A. **Bayesian inference for inverse problems**. *Laboratoire des Signaux et Systèmes*. France, 2001.

MORADY, F. “Radio-Frequency Ablation as Treatment for Cardiac Arrhythmias”, *The New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 7, pp. 534-544, 1999.

MORAN, M. J., SHAPIRO, H. N. **Fundamentals of Engineering Thermodynamics**. 5 ed, John Wiley & Sons, Inc., p.721, 2006.

MORITZ, A. R., “Studies of thermal injury III. The Pathology and Pathogenesis of Cutaneous Burns: An Experimental Study”, *American Journal of Pathology*, v. 23, n. 6, pp. 915-941, 1947.

MORITZ, A. R., HENRIQUES, F. C. Jr. “Studies of thermal injury II. The Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns”, *American Journal of Pathology*, v. 23, n. 5, pp. 695-720, 1947.

MOROZOV, V. A. **Methods for Solving Incorrectly Posed Problems**. New York, Springer-Verlag, 1984.

MURIO, D. A., **The Mollification Method and the Numerical Solution of Ill-Posed Problems**. Wiley Interscience, New York, 1993.

NAKAYAMA, A., KUWAHARA, F. “A general bioheat transfer model based on the theory of porous media”, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 51, pp. 3190-3199, 2008.

NEWTON, M. A., RAFTERY, A. E. “Approximate Bayesian inference with the weighted likelihood bootstrap”, *Journal of the Royal Statistical Society*, v. 56, n. 1, pp. 3-48, 1994.

ODEN, J. T., PRUDENCIO, E. E., HAWKINS-DAARUD, A. “Selection and assessment of phenomenological models of tumor growth”, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, v. 23, n. 7, pp. 1309-1338, 2013.

O’NEILL, D. P., PENG, T., STIEGLER, P., MAYRHAUSER, U., KOESTENBAUER, S., TSCHELIESSNIGG, K., PAYNE, S. J. “A Three-State Mathematical Model of Hyperthermic Cell Death”. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 39, n. 1, pp. 570-579, 2011.

ORLANDE, H. R. B., FUDYM, F., MAILLET, D., COTTA, R. M., **Thermal Measurements and Inverse Techniques**, CRC Press, Boca Raton, 2010.

OZISIK, N., **Heat Conduction**. 2 ed. John Wiley and Sons, Inc. New York, 1993.

OZISIK, N., ORLANDE, H. R. B. **Inverse Heat Transfer: Fundamentals and Applications**. Taylor and Francis, New York, 2000.

OZISIK, M. N., ORLANDE, H. R. B., COLAÇO, M. J., COTTA, R. M., **Finite Difference Methods in Heat Transfer**. 2 ed. Boca Raton: CRC Press, v. 1. p. 564, 2017.

PARSA, P., JACQUES, S. L., NISHIOKA, N. S. “Optical properties of rat liver between 350 and 2200 nm”, *Applied Optics*, v. 28, n. 12, pp. 2325-2330, 1989.

PARTOVI, F., IZATT, J. A., COTHREN, R. M., KITTRELL, C., THOMAS, J. E., STRIKWERDA, S., KRAMER, J. R., FELD, M. S. “A Model for Thermal Ablation of

Biological Tissue Using Laser Radiation”, *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 7, pp. 141-154, 1987.

PATANKAR, S. V. **Numerical Heat Transfer and Fluid Flow**. Hemisphere, 1980.

PEARCE, J. A., THOMSEN, S., VIJVERBERG, H., MCMURRAY, T. J. “Kinetics for Birefringence Changes in Thermally Coagulated Rat Skin Collagen”, *Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*, Bellingham, WA; pp. 180–186, 1993.

PEARCE, J. A., ÇILESIZ, I., WELCH, A. J., CHAN, E., MCMURRAY, T. J., THOMSEN, S. “Comparison of Ho:YAG, Tm:YAG and Argon lasers for fusion of intestinal tissues”, *Proc. SPIE Laser Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems IV*, v. 2128, pp. 517-526, 1994.

PEARCE, J. A. “Numerical Models of Laser Fusion of Intestinal Tissues”. In: *31st Annual International Conference of the IEEE EMBS*, pp. 4303-4306, Minneapolis, September 2009.

PEARCE, J. A. “Thermal dose models: Irreversible alterations in tissues”. Chapter (2) book of **Physics of Thermal Therapy Fundamentals and Clinical Applications**, CRC Press, New York, 2012.

PEARCE, J. A. “Comparative analysis of mathematical models of cell death and thermal damage process”, *International Journal of Hyperthermia*, v. 29, n. 4, pp. 262-280, 2013.

PENNES, H. H. “Analysis of tissue arterial blood temperature in the resting forearm”. *Journal of Applied Physiology*, v. 1, n. 2, pp. 93-122, 1948.

PRITCHARD, J. K., SEIELSTAD, M. T., PEREZ-LEZAUN, A., FELDMAN, M. W. “Population growth of human Y chromosomes: a study of Y chromosome microsatellites”, *Molecular Biology and Evolution*, v. 16, n. 12, pp. 1791-1798, 1999.

RHOON, G. C. “Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring”, *International Journal of Hyperthermia*, v. 32, pp. 50-62, 2016.

ROSSMANN, C., HAEMMERICH, D. “Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures”, *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, v. 42, n. 6, pp. 467-492, 2014.

ROTI ROTI J. L., HENLE K. J. “Comparison of Two Mathematical Models for Describing Heat-Induced Cell Killing”, *Radiation Research*, v. 81, pp. 374-383, 1980.

RUPERTI Jr, N. J. “Solução de um modelo de ablação unidimensional”. Dissertação de M.Sc., INPE, São José dos Campos, SP, Brasil, 1991.

SABATIER, P. C., “Applied Inverse Problems: Lectures presented at the RCP 264 - Etude Interdisciplinaire des Problèmes Inverses”, v. 85, Springer-Verlag, Hamburg, 1978.

SAPARETO, S. A., HOPWOOD, L. E., DEWEY, W. C., RAJU, M. R., GRAY, J. W. “Effects of hyperthermia on survival and progression of Chinese hamster ovary cells”, *Cancer Res*, v. 38, pp. 393-400, 1978.

SAPARETO, S. A., DEWEY, W. C. “Thermal dose determination in cancer therapy”, *Int J Radiation oncology Biol Phys*, v. 10, pp. 787-800, 1984.

SCHENA, E., SACCOMANDI, P., FONG, Y. “Laser Ablation for Cancer: Past, Present and Future”, *Journal of Functional Biomaterials*, v. 8, n. 2, pp. 1-15, 2017.

SCHWARZ, G. “Estimating the dimension of a model,” *The annals of Statistics*, v. 6, n. 2, pp. 461-464, Hebrew University, Israel, 1978.

SISSON, S. A., FAN, Y., TANAKA, M. M. “Sequential Monte Carlo without likelihoods”. In: *Proc. of the National Academy of Sciences of the USA*, v. 104, n. 6, pp. 1760-1765, 2007.

TAKATA, A. “Development of Criterion for Skin Burns”, *Aerospace Med*, v. 45, pp. 634-637, 1974.

TAN, S., FOX, C., NICHOLLS, G., *Inverse Problems, Course Notes for Physics 707*, University of Auckland, 2006.

TANAKA, Y., MOSTAGHIMI, J. “Numerical Simulation of Solid Particle Ablation in Thermal Plasmas using CIP-VOF Method”, *Transactions on Electrical and Electronic Engineering*, v. 4, pp. 488-496, 2009.

TARANTOLA, A. **Inverse Problem Theory**, Elsevier, 1987.

THOMSEN, S. L., SCHWARTZ, J. A., JOSEPH, R., PEARCE, J. A., RAE, B., MCMURRAY, T. J. “Temperatures associated with thermally induced red blood cell changes in tissues irradiated in vivo”, *Proc. SPIE Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Interventions IV*, v. 2130, pp. 156-163, 1994.

THOMSEN, S. L. “Mapping of Thermal Injury in Biologic Tissues Using Quantitative Pathologic Techniques”. In: *Proc. of the SPIE Vol. 3594 Conference on Thermal Treatment of Tissue with Image Guidance*, pp. 82-95, California, January 1999.

THOMSEN, S. L., PEARCE, J. A. “Rate process analysis of thermal damage”. In: Welch AJ, van Germert MJC, editors. **Optical and thermal response of laser-irradiated tissue**, pp. 561–606, New York, Plenum Press, 1995.

THOMSEN, S. L., PEARCE, J. A. “Thermal damage and rate processes in biological tissues”. In: Welch AJ, van Germert MJC, editors. **Optical-thermal response of laser-irradiated tissue**, 2 ed, New York, 2011.

TIKHONOV, A. N., ARSENIN, V. Y., **Solution of Ill-Posed Problems**, Winston & Sons, Washington, DC. 1977.

TONI, T., WELCH, D., STRELKOWA, N., IPSEN, A., STUMPF, M. P. H. “Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems”. *Journal of the Royal Society Interface*, v. 6, pp. 187-202, 2009.

TONI, T., STUMPF, M. P. H. “Parameter inference and model selection in signaling pathway models”, *Computational Biology*, v. 673, pp. 283-295, 2010a.

TONI, T., STUMPF, M. P. H. “Simulation-based model selection for dynamical systems in systems and population biology”, *Bioinformatics*, v. 26, n. 1, pp. 104-110, 2010b.

TRUJILLO, D. M., BUSBY, H. R. **Practical Inverse Analysis in Engineering**. CRC Press, Boca Raton, 1997.

VELHO, H. F. C. Mini-curso - “Problemas inversos: conceitos básicos e aplicações”. In: *IV Encontro de Modelagem Computacional*. Nova Friburgo (RJ), pp. 63- 79, 2001.

VOGEL, A., VENUGOPALAN, V. “Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues”, *Chemical Reviews*, v. 103, pp. 577-644, 2003.

VOGEL, A., VENUGOPALAN, V. “Pulsed Laser Ablation of Soft Tissues”. Chapter (14) book of **Optical-thermal response of laser-irradiated tissue**. 2 ed, Springer, pp. 551-615, 2011.

WALL M. S., DENG, X-H, TORZILLI P. A., DOTY S. B., O’BRIEN S. J., WARREN, R. F. “Thermal modification of collagen”, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, v. 8, n. 4, pp. 339-344, 1999.

WALSH, J. T. Jr, FLOTTE, T. J., DEUTSCH, T. F. “Er:YAG laser ablation of tissue: effect of pulse duration and tissue type on thermal damage”, *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 9, pp. 314-326, 1989.

WEAVER, J. A., STOLL, A. M. “Mathematical model of skin exposed to thermal radiation”. *Aerospace Med*, v. 40, pp. 24-30, 1967.

WEINBAUM, S, JIJI, L. M., LEMONS D. E. “Theory and experiments for the effects of vascular microstructure on surface tissue heat transfer—Part I: Anatomical foundation and model conceptualization”, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 106, n. 4, pp. 321-330, 1984.

WEINBAUM, S, JIJI, L. M. “A new simplified bioheat equation for the effect of blood flow on local average tissue temperature”, *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 107, n. 2, pp. 131-139, 1985.

WEIR, C. E. “Rate of Shrinkage of Tendon Collagen: Heat, Entropy, and Free Energy of Activation of the Shrinkage of Untreated Tendon; Effect of Acid, Salt, Pickle, and Tannage on the Activation of Tendon Collagen”. *Journal of Research of the National Bureau of Standards*, v. 42, pp. 17-32, 1949.

WELCH, A. J. “The Thermal Response of Laser Irradiated Tissue”, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, v. 20, n. 12, pp. 1471-1481, 1984.

WELCH, A. J., VALVANO, J. W., PEARCE, J. A., HAYES, L. J., MOTAMEDI, M. “Effect of Laser Radiation on Tissue During Laser Angioplasty”, *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 5, pp. 251–264, 1985.

WELCH, A. J., BRADLEY, A. B., TORRES, J. H., MOTAMEDI, M., GUIDONI, J. J., PEARCE, J. A., HUSSEIN, H., O’ROURKE, R. A. “Laser probe ablation of normal and atherosclerotic human aorta in vitro: a first thermographic and histologic analysis”, *Circulation by American Heart Association*, v. 76, n. 5, pp. 1353–1363, 1987.

WELCH, A. J., VAN GEMERT, M. J. C. **Optical-thermal response of laser-irradiated tissue**. 2 ed. New York, Springer, 2011.

WELCH, S. W. J., WILSON, J. “A volume of fluid based method for fluid flows with phase change”, *Journal of Computational Physics*, v. 160, pp. 662-682, 2000.

WRIGHT, N. T. “Quantitative Models of Thermal Damage to Cells and Tissues”. Chapter (3) book of **Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes**, 2015.

WOODBURY, K. **Inverse Engineering Handbook**. CRC Press, Boca Raton, 2002.

XU, F., LU, T., SEFFEN, K. A. “Dual-Phase-lag Model of Skin Bioheat Transfer”. In: *Proceedings of International Conference on BioMedical Engineering and Informatics*, pp. 505-511, Sanya, May 2008.

YAGOLA A. G., KOCHIKOV, I. V., KURAMSHINA, G. M., PENTIN, Y. A., **Inverse Problems of Vibrational Spectroscopy**. VSP, Netherlands, 1999.

YANG, D., CONVERSE, M. C., MAHVI, D. M., WEBSTER, J. G. “Expanding the Bioheat Equation to Include Tissue Internal Water Evaporation During Heating”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 54, n. 8, pp. 1382-1388, 2007.

YOUNGS, D. L. “Numerical methods for fluids dynamics” ed. by KW Morton and MJ Baines, Academic Press, 1982.

YOUNGS, D. L. “An interface tracking method for a 3D Eulerian hydrodynamics code”. *Atomic Weapon Research Establishment*, 1984.

YUN, S. H., KWOK, S. J. J. “Light in diagnosis, therapy and surgery”. *Nature Biomedical Engineering*, v. 1, n. 8, pp. 1-16, 2017.

ZHOU, Y. F., “High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation”, *World Journal of Clinical Oncology*, v. 2, n. 1, pp. 8-27, 2011.

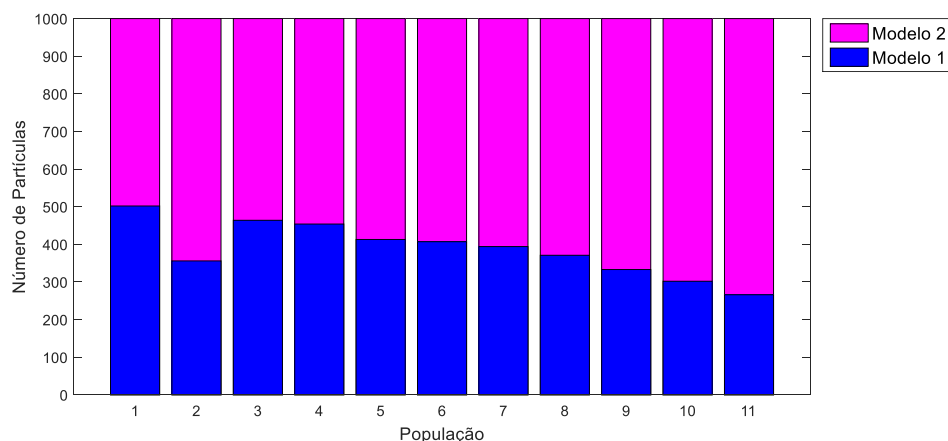
## APÊNDICE A – SIMULAÇÕES COM MEDIDAS INTRUSIVAS

As simulações para o problema inverso utilizando medidas sintéticas intrusivas do dano térmico com 1% de desvio padrão foram repetidas com a finalidade de ter confiabilidade nos resultados. Em todos os casos, o algoritmo ABC SMC foi executado com 1000 partículas, com o vetor de tolerâncias  $\epsilon = [0,004359; 0,001090; 0,000872; 0,000697; 0,000479; 0,000392; 0,000305; 0,000218; 0,000131; 0,000087; 0,000065]$ , considerando as distribuições para a priori e kernel de transição dos parâmetros conforme a Tabela 7.3.

### A.1 Medidas intrusivas geradas com Modelo 1

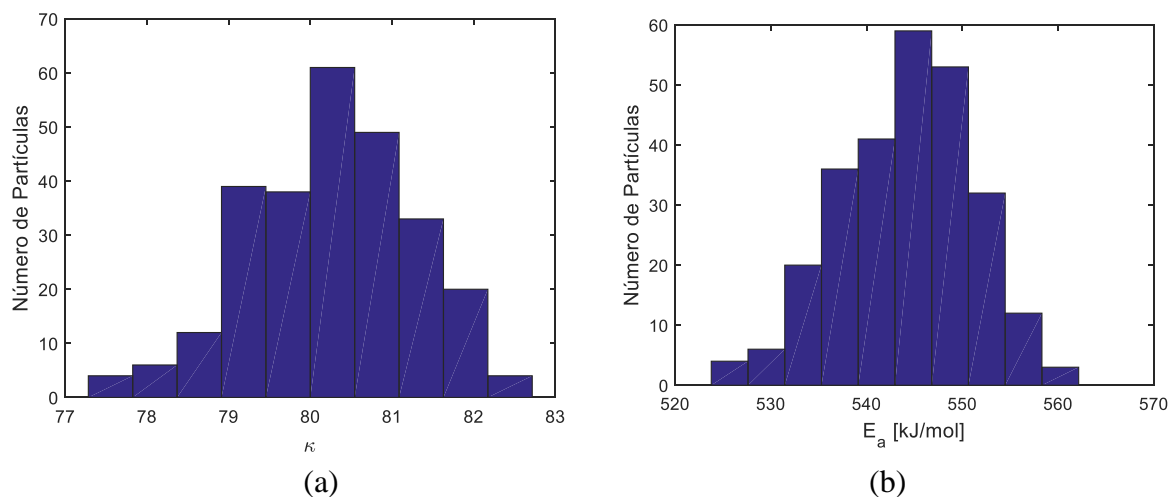
Medidas intrusivas simuladas para o dano térmico, ou seja, no tempo final de aquecimento após cortar o tecido, foram geradas com o Modelo 1 (Arrhenius). Foram executadas três repetições do algoritmo ABC SMC e os resultados mostram que, nas três repetições, os dois modelos analisados representam adequadamente a região de decomposição térmica. As partículas aceitas foram utilizadas para gerar os histogramas dos parâmetros de cada modelo e os resultados para cada repetição encontra-se a seguir:

#### A.1.1 Primeira repetição

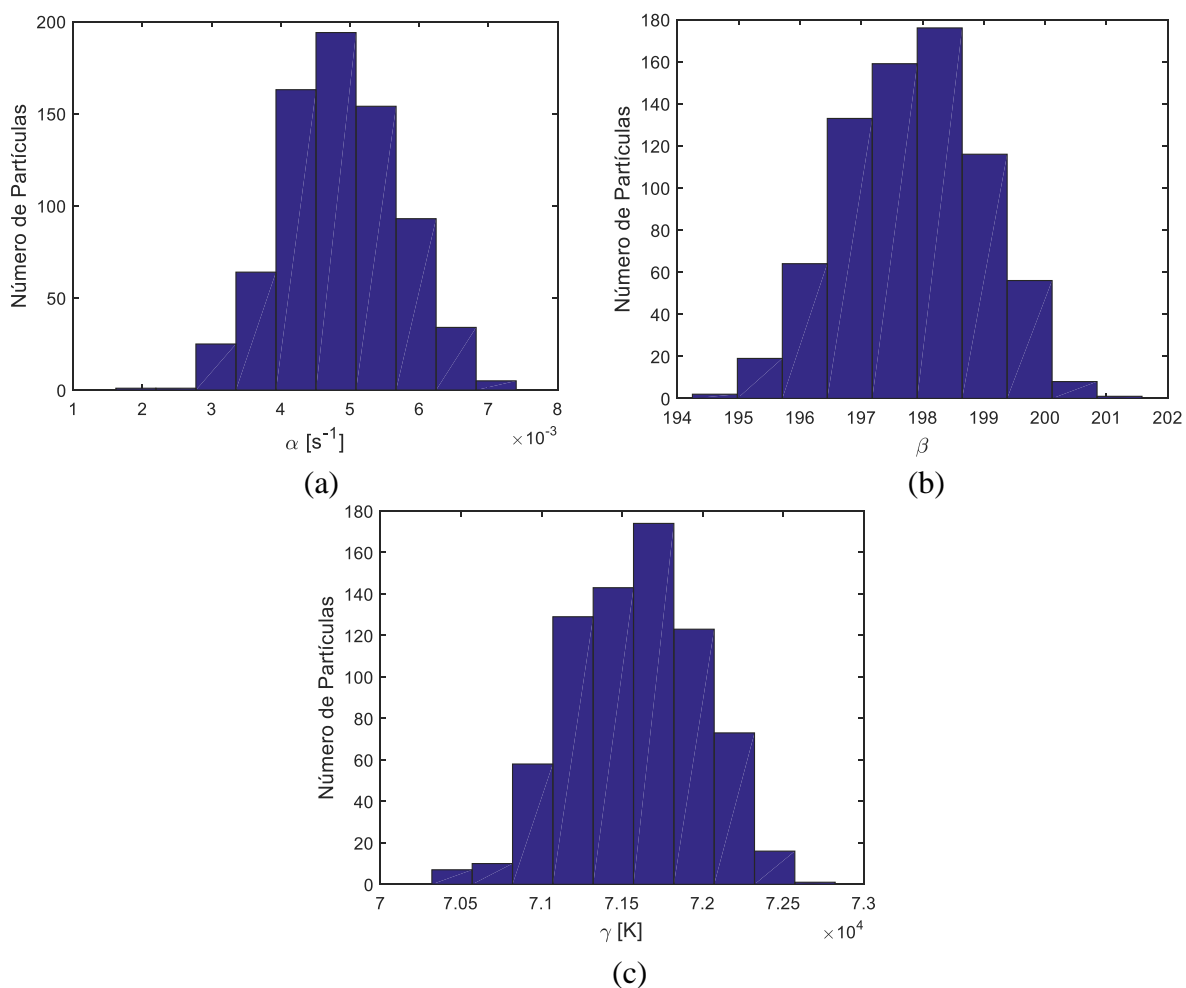


**Figura 0.1.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).





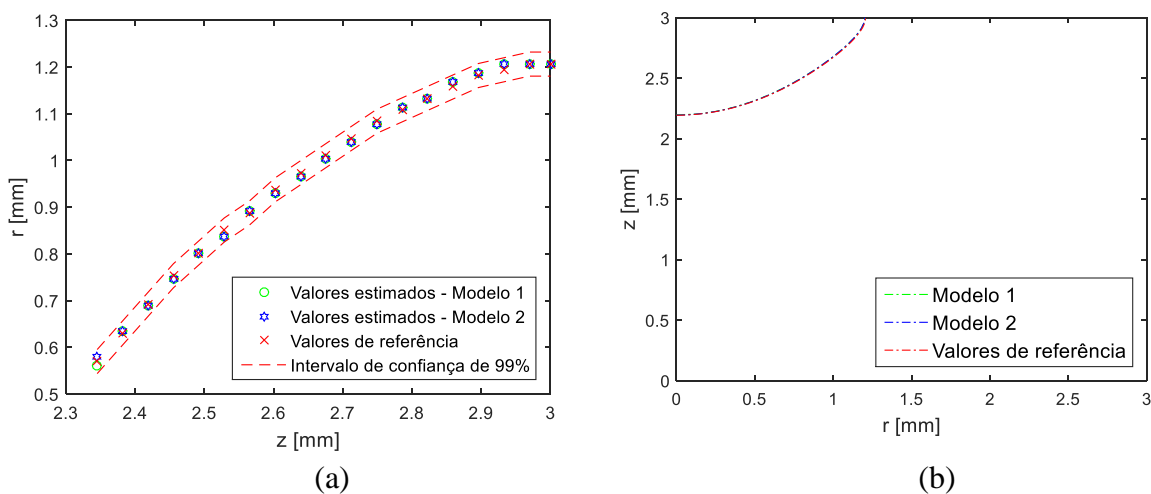
**Figura A.2.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



**Figura A.3.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

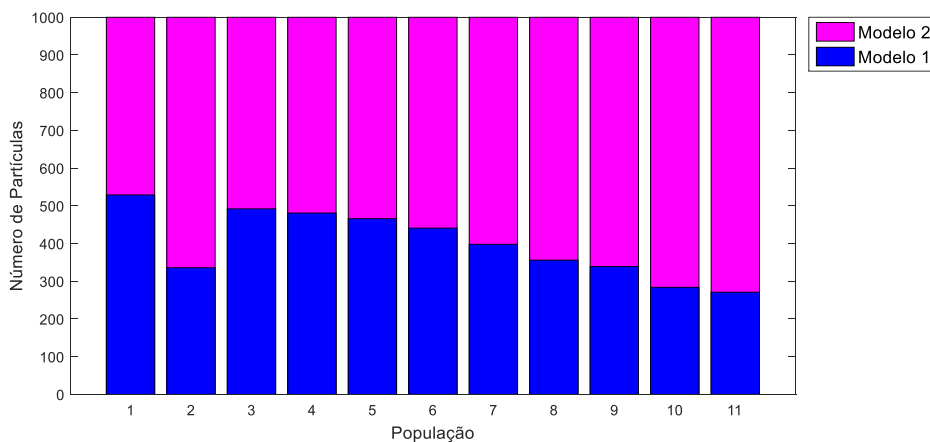
**Tabela A0.1.** Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	80,2585	1,0175	78,2546	82,0677
$E_a$ [kJ/mol]	544,16	6,97	530,39	556,29
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0049	0,0008	0,0032	0,0065
$\beta$	197,835	1,135	195,647	199,917
$\gamma$ [K]	71579	398	70844	72306

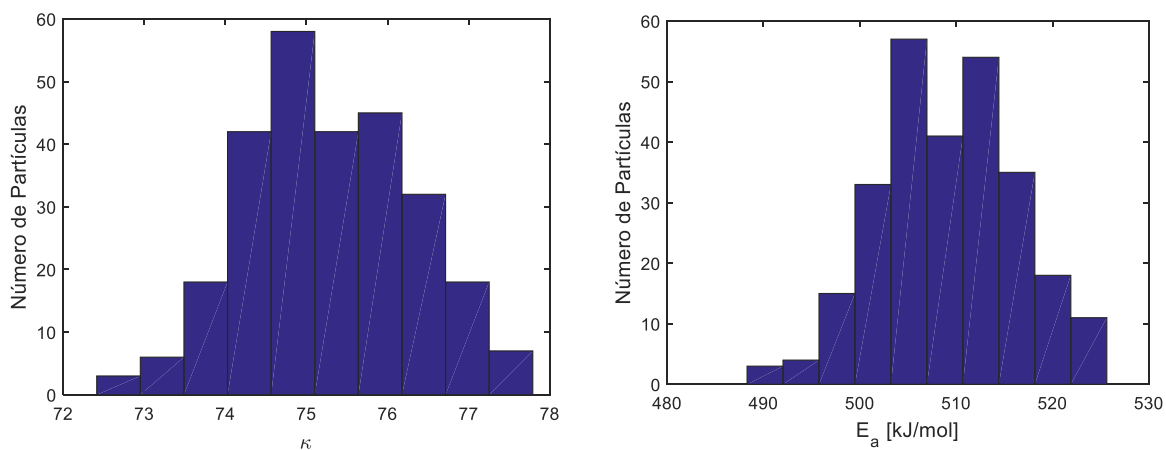


**Figura A.4.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

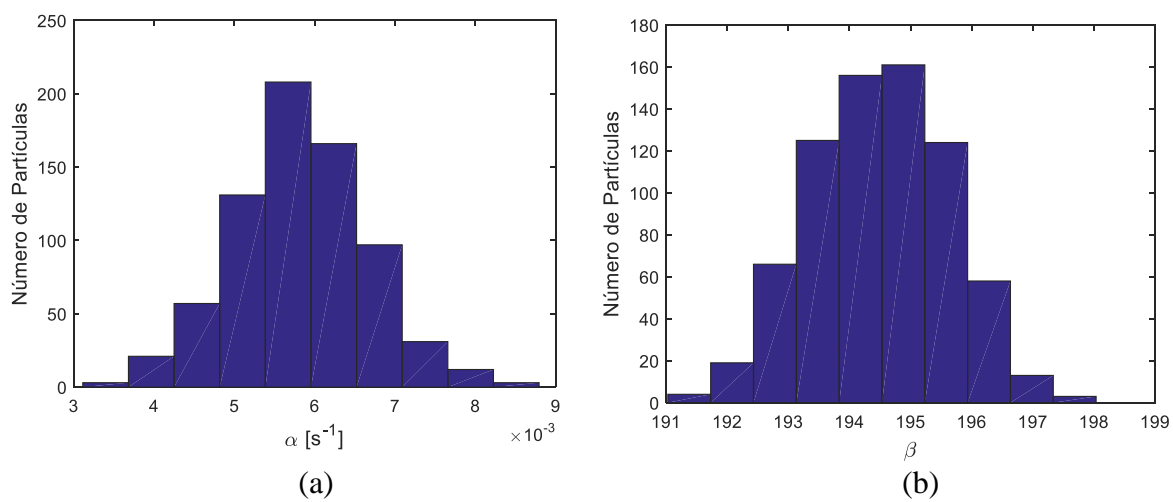
### A.1.2 Segunda repetição



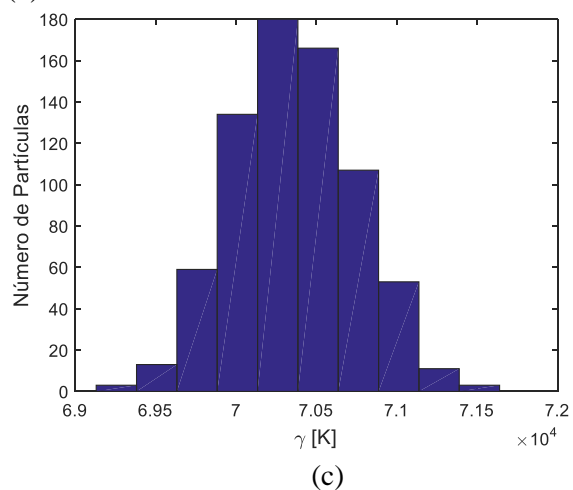
**Figura A.5.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).



**Figura A.6.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



(a) (b)

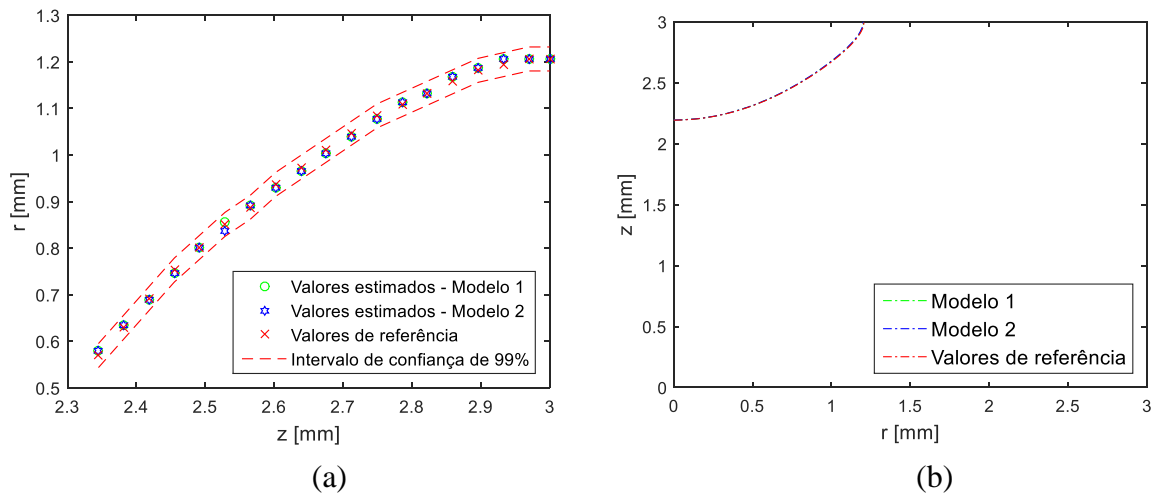


(c)

**Figura A.7.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

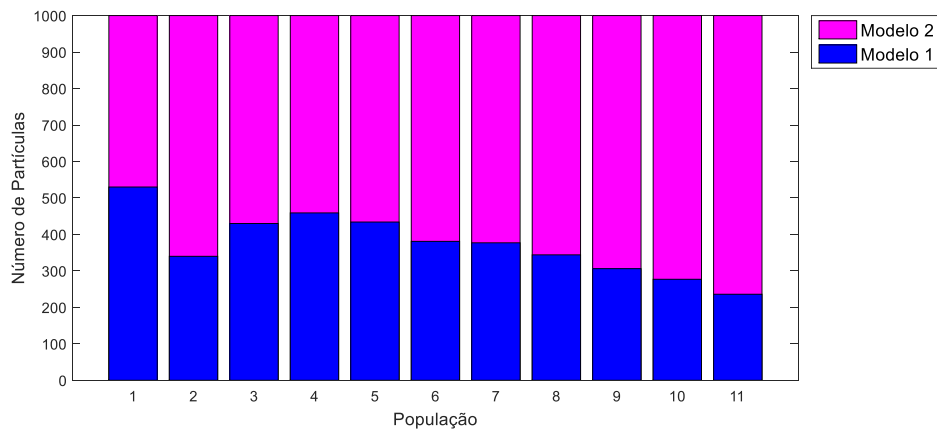
**Tabela A.2.** Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	75,2792	1,0219	73,3466	77,2421
$E_a$ [kJ/mol]	509,25	7,03	495,93	522,87
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0058	0,0008	0,0041	0,0076
$\beta$	194,48	1,13	192,27	196,61
$\gamma$ [K]	70361	379	69656	71084

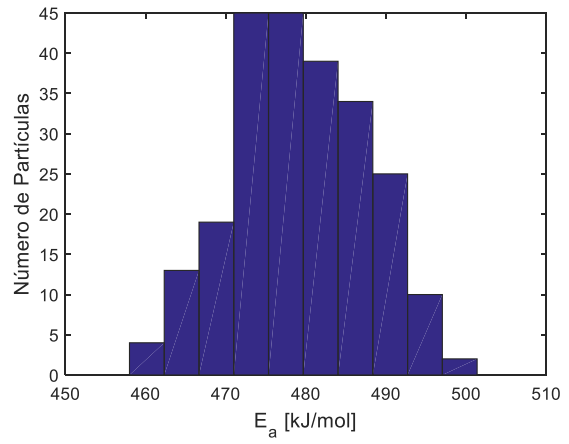
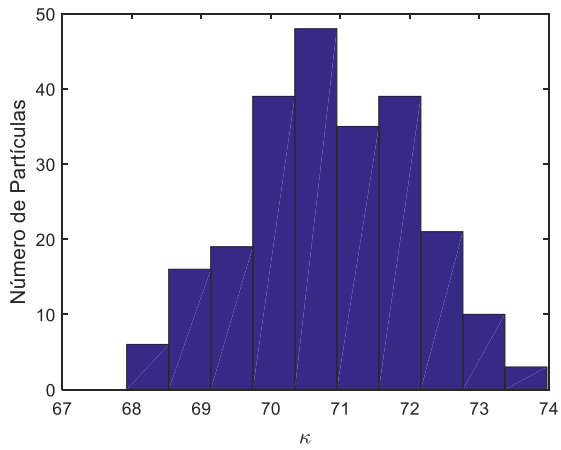


**Figura A.8.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

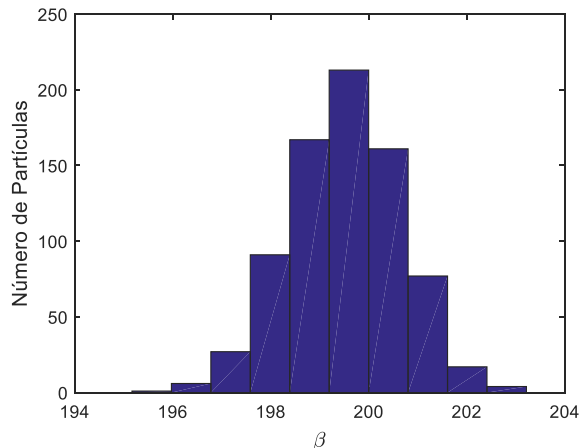
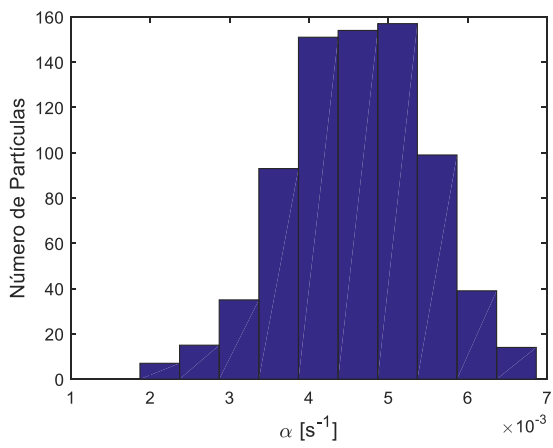
### A.1.3 Terceira repetição



**Figura A.9.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

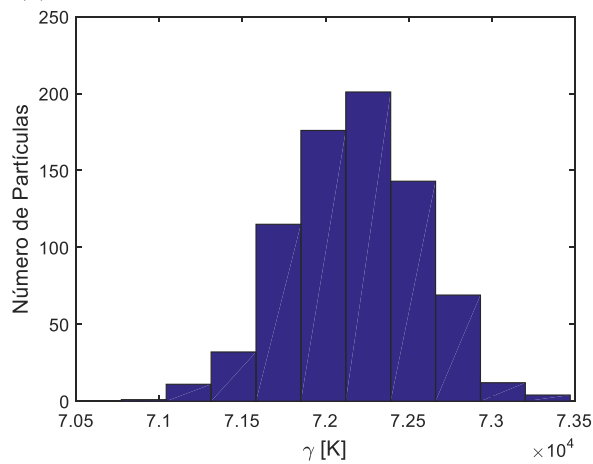


**Figura A.10.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



(a)

(b)

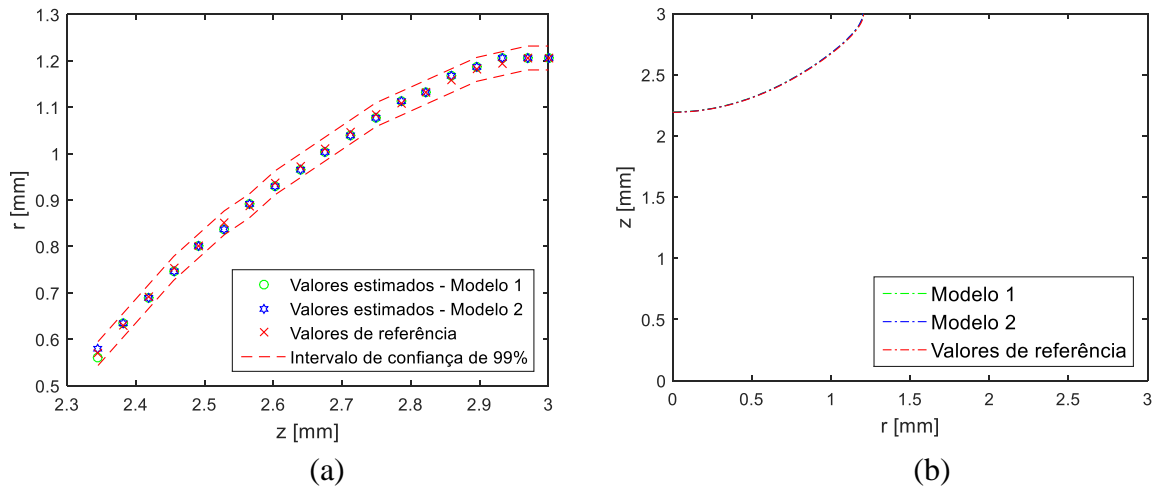


(c)

**Figura A.11.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

**Tabela A.3.** Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	70,8704	1,1981	68,5689	73,1681
$E_a$ [kJ/mol]	479,16	8,33	463,44	495,31
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0046	0,0009	0,0028	0,0062
$\beta$	199,496	1,147	197,29	201,69
$\gamma$ [K]	72178	393	71412	72919

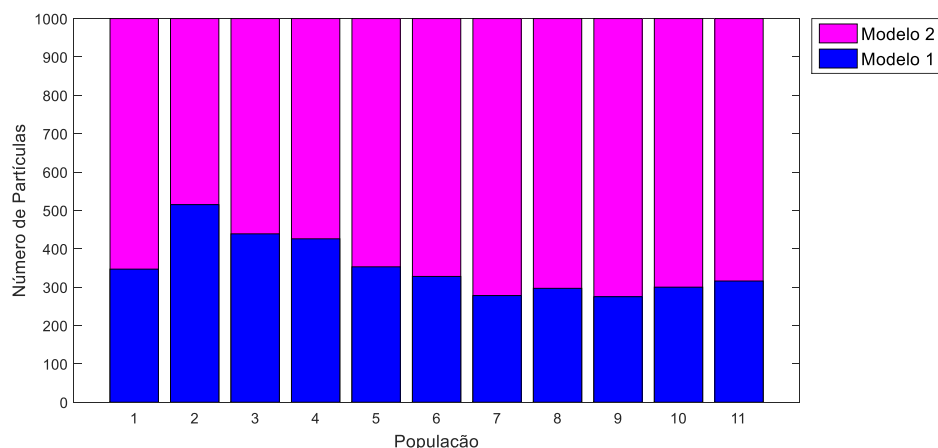


**Figura A.12.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

## A.2 Medidas intrusivas geradas com Modelo 2

Medidas intrusivas simuladas para o dano térmico, ou seja, no tempo final de aquecimento após cortar o tecido, foram geradas com o Modelo 2 (Dois estados). Foram executadas três repetições do algoritmo ABC SMC e os resultados mostram que, nas três repetições, os dois modelos analisados representam adequadamente a região de decomposição térmica. As partículas aceitas foram utilizadas para gerar os histogramas dos parâmetros de cada modelo e os resultados para cada repetição encontra-se a seguir:

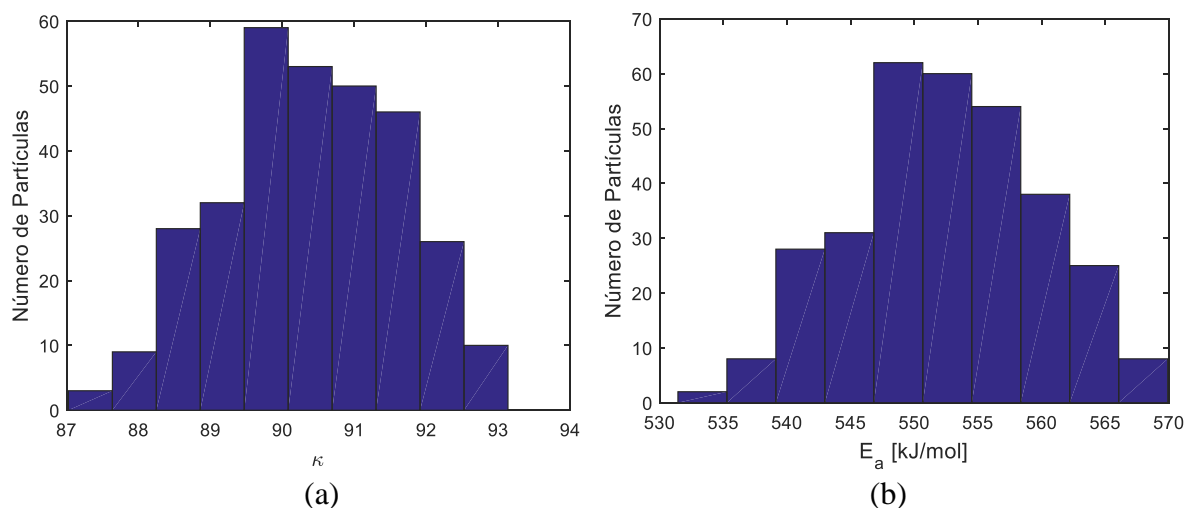
## A.2.1 Primeira repetição



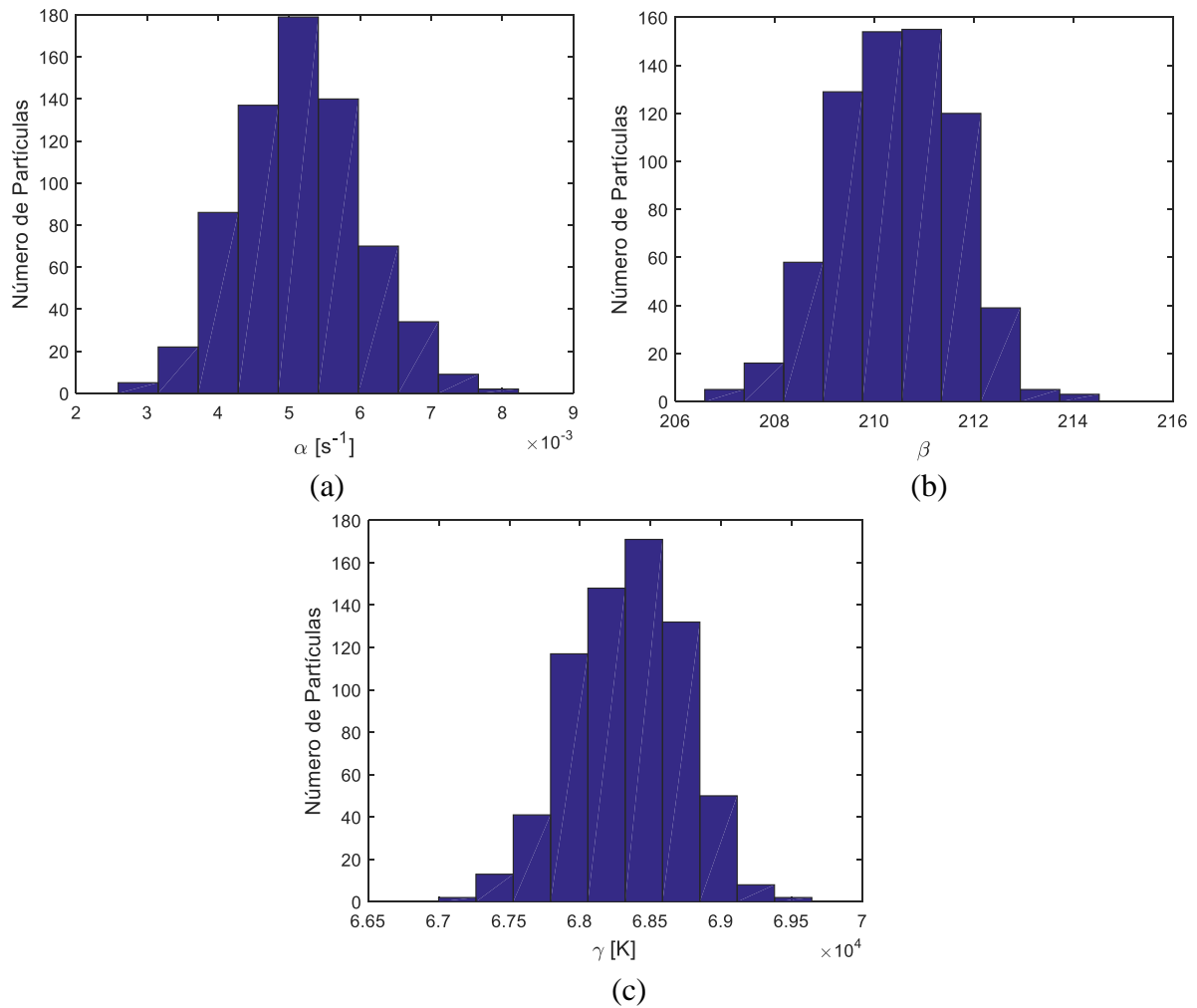
**Figura A.13.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

**Tabela A.4.** Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2.

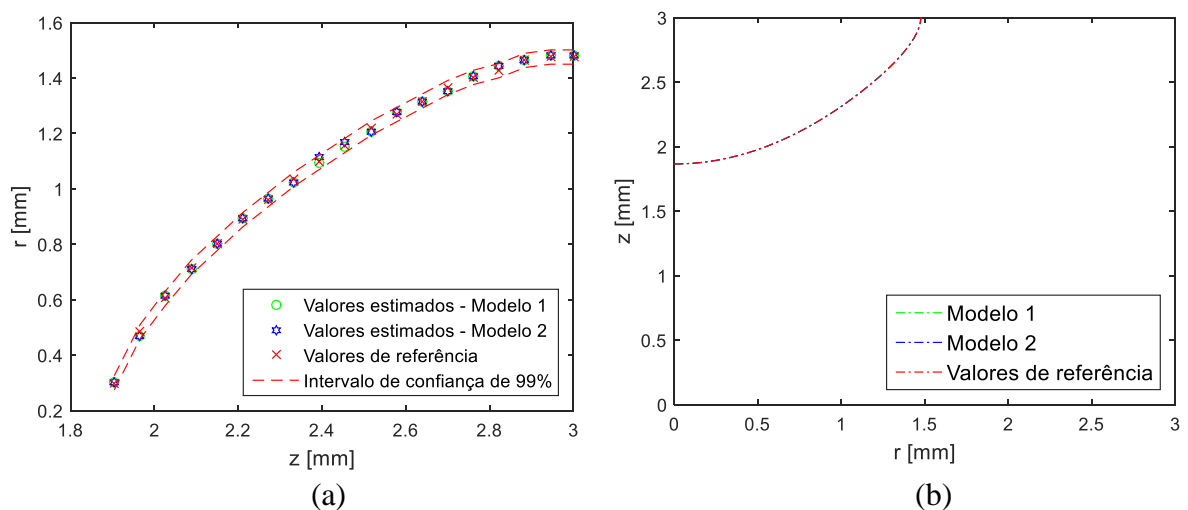
Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	90,398	1,214	88,093	92,674
$E_a$ [kJ/mol]	552,43	7,48	538,07	566,28
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0052	0,0009	0,0036	0,0069
$\beta$	210,44	1,22	208,10	212,68
$\gamma$ [K]	68338	390	67559	69054



**Figura A.14.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



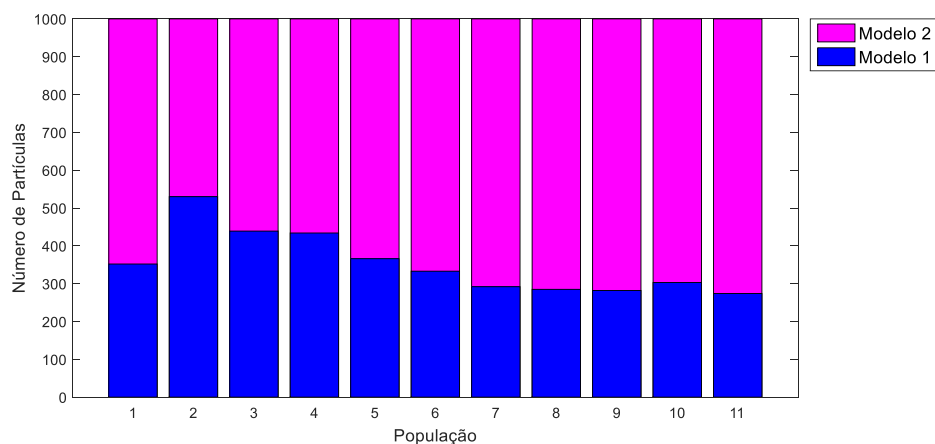
**Figura A.15.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .



**Figura A.16.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.



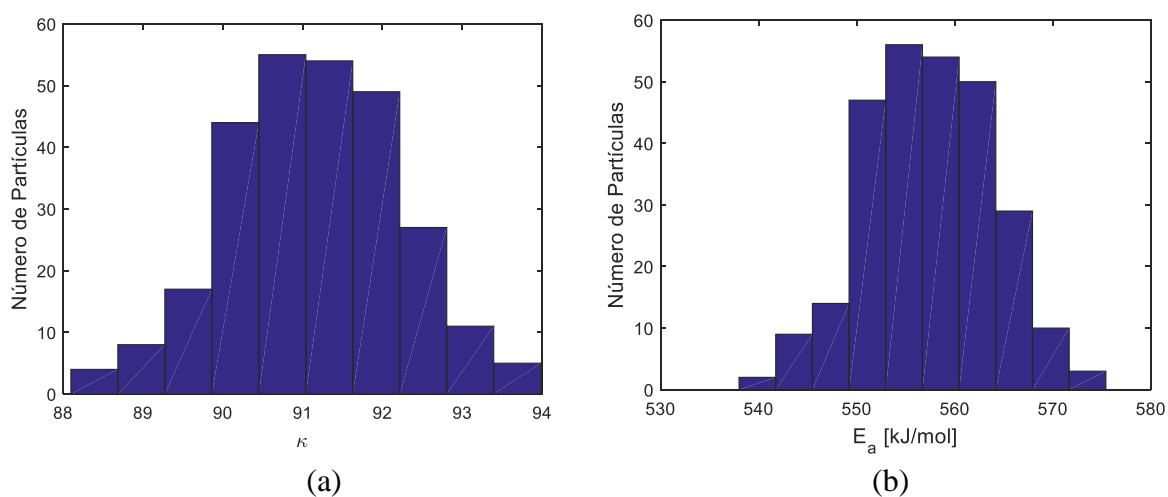
## A.2.2 Segunda repetição



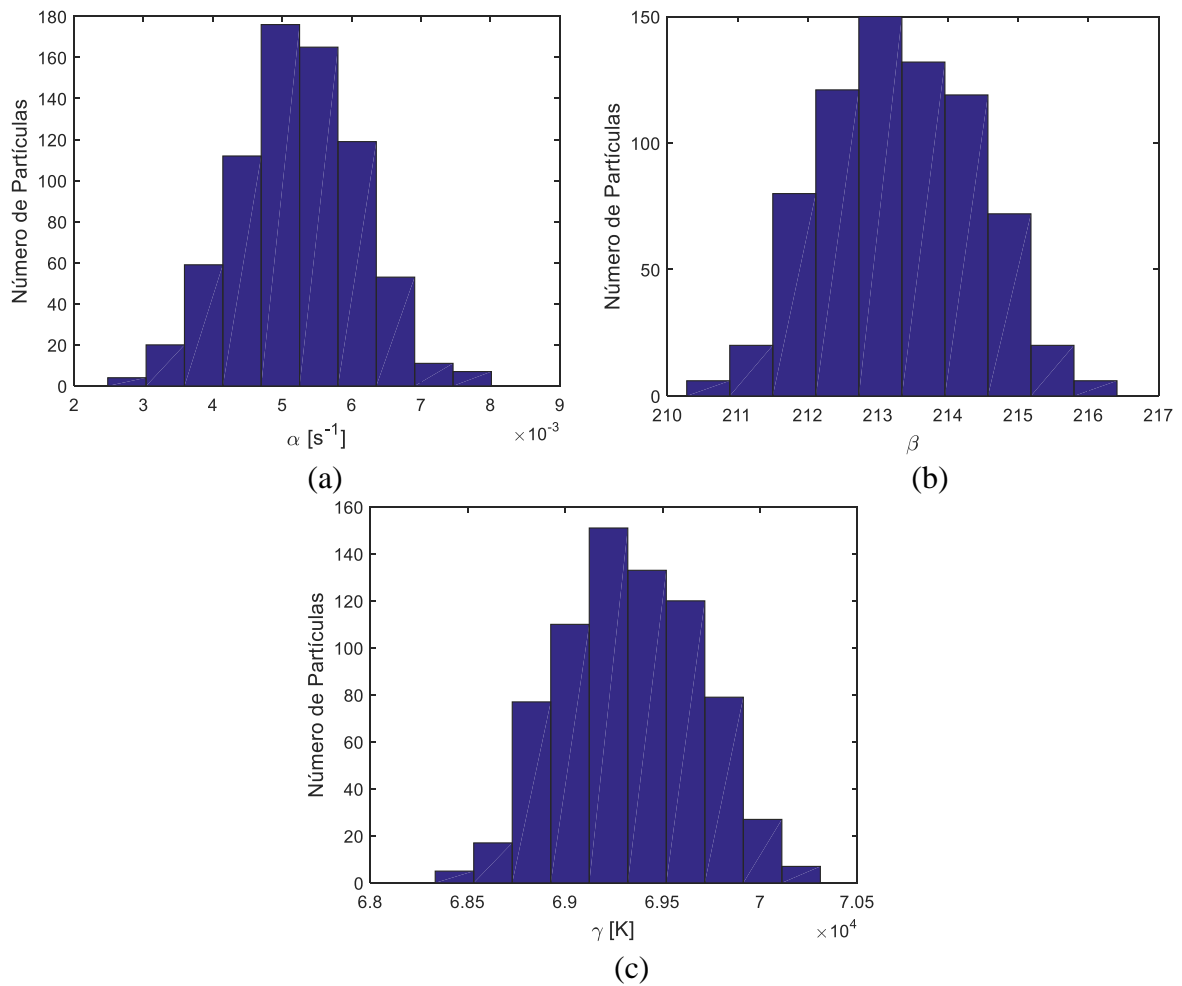
**Figura A.17.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

**Tabela A.5.** Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2.

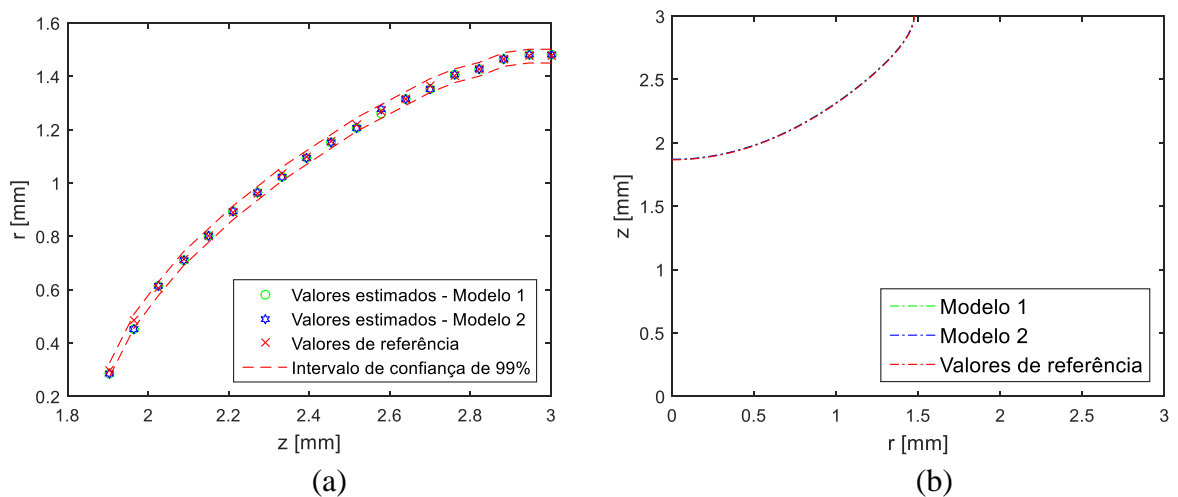
Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	91,1438	1,0798	88,7938	93,1407
$E_a$ [kJ/mol]	557,46	6,70	543,06	570,20
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0052	0,0009	0,0034	0,0069
$\beta$	213,319	1,072	211,360	215,342
$\gamma$ [K]	69336	348	68698	69990



**Figura A.18.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .

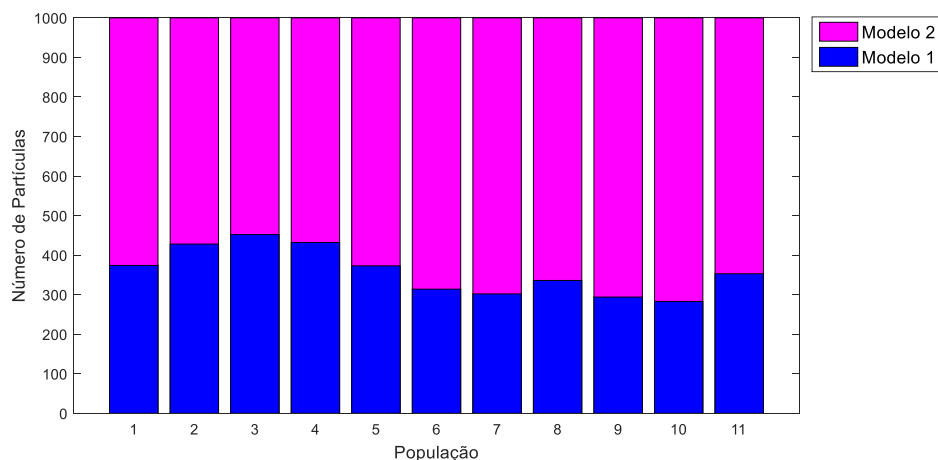


**Figura A.19.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .



**Figura A.20.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

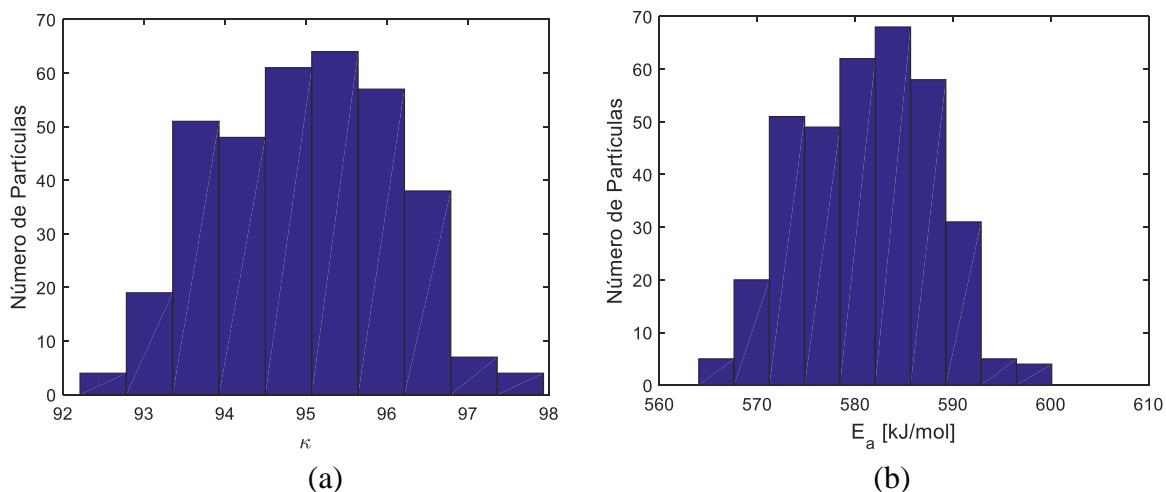
### A.2.3 Terceira repetição



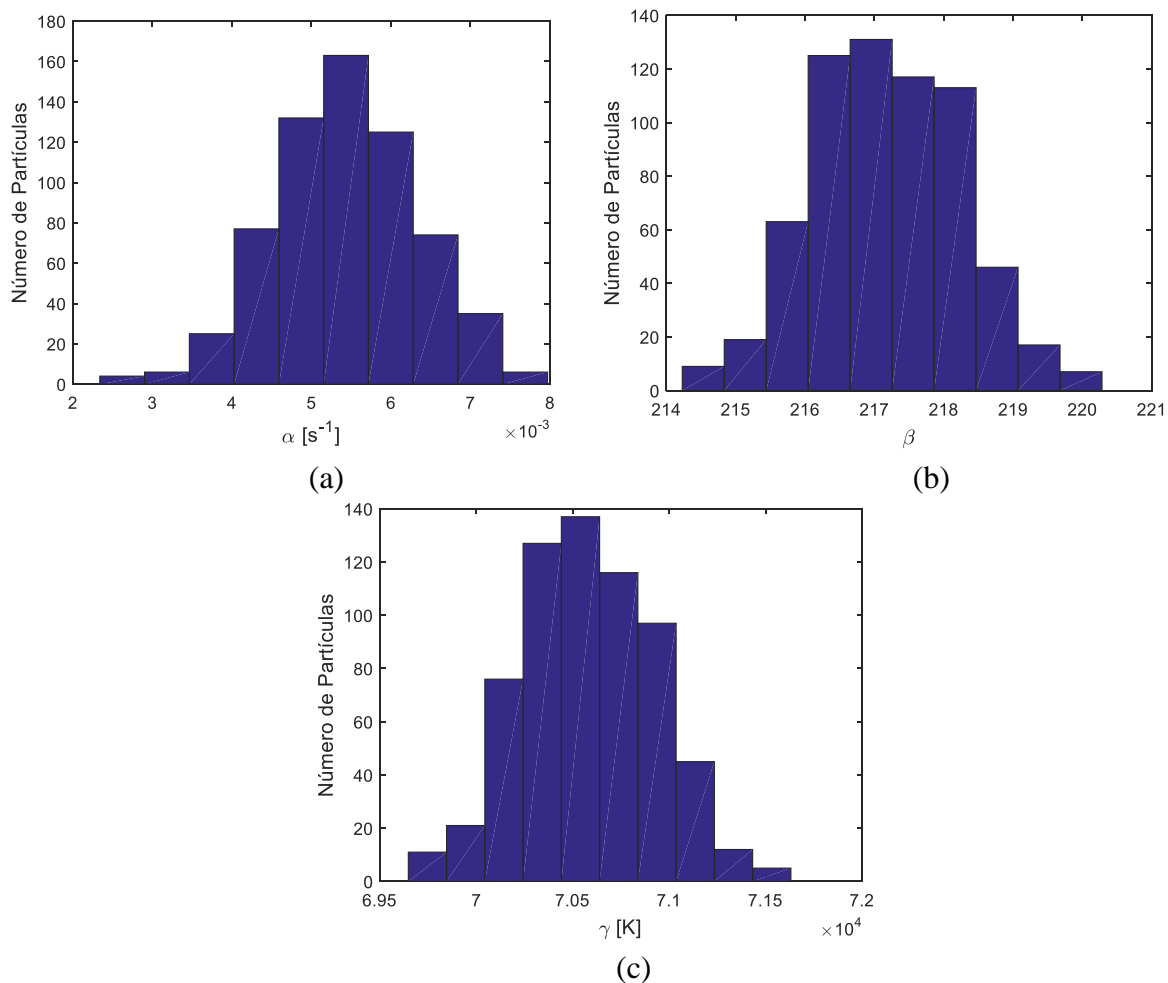
**Figura A.21.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

**Tabela A.6.** Inferências para os parâmetros dos Modelos 1 e 2.

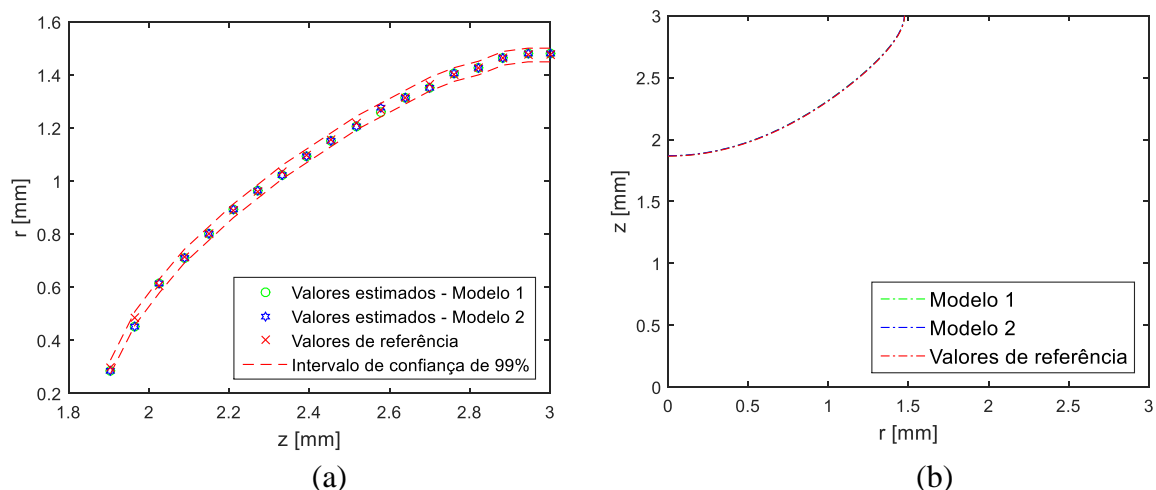
Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	94,9743	1,0985	92,9446	96,8832
$E_a$ [kJ/mol]	581,21	6,81	568,65	593,27
$\alpha$ [s <sup>-1</sup> ]	0,0054	0,0009	0,0037	0,0072
$\beta$	217,163	1,055	215,258	219,130
$\gamma$ [K]	70581	344	69934	71247



**Figura A.22.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



**Figura A.23.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .



**Figura A.24.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para cada modelo.

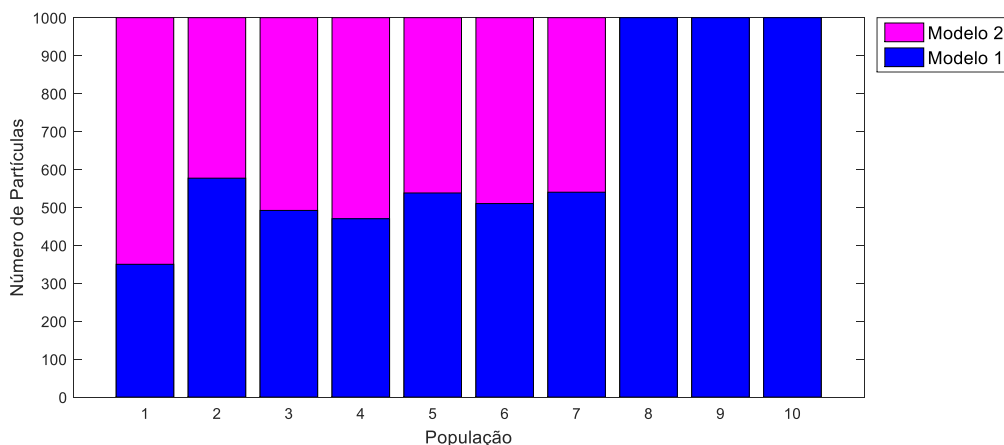
## APÊNDICE B – SIMULAÇÕES COM MEDIDAS NÃO INTRUSIVAS

As simulações para o problema inverso utilizando medidas sintéticas não intrusivas do dano térmico com 1% de desvio padrão foram repetidas com a finalidade de ter confiabilidade nos resultados. Em todos os casos, o algoritmo ABC SMC foi executado com 1000 partículas, com o vetor de tolerâncias  $\epsilon = [0,004359; 0,001090; 0,000872; 0,000697; 0,000479; 0,000392; 0,000305; 0,000218; 0,000131; 0,000087; 0,000065]$ , considerando as distribuições para a priori e kernel de transição dos parâmetros conforme a Tabela 7.3.

### B.1 Medidas não intrusivas geradas com Modelo 1

Medidas não intrusivas simuladas para o dano térmico, ou seja, imagem da superfície exposta ao aquecimento variando no tempo, foram geradas com o Modelo 1 (Arrhenius). Foram executadas três repetições do algoritmo ABC SMC e os resultados mostram que, nas três repetições, o modelo utilizado para gerar as medidas sintéticas foi selecionado como o modelo representativo da região de decomposição térmica. As partículas aceitas foram utilizadas para gerar os histogramas dos parâmetros do Modelo 1 e os resultados para cada repetição encontram-se a seguir:

#### B.1.1 Primeira repetição

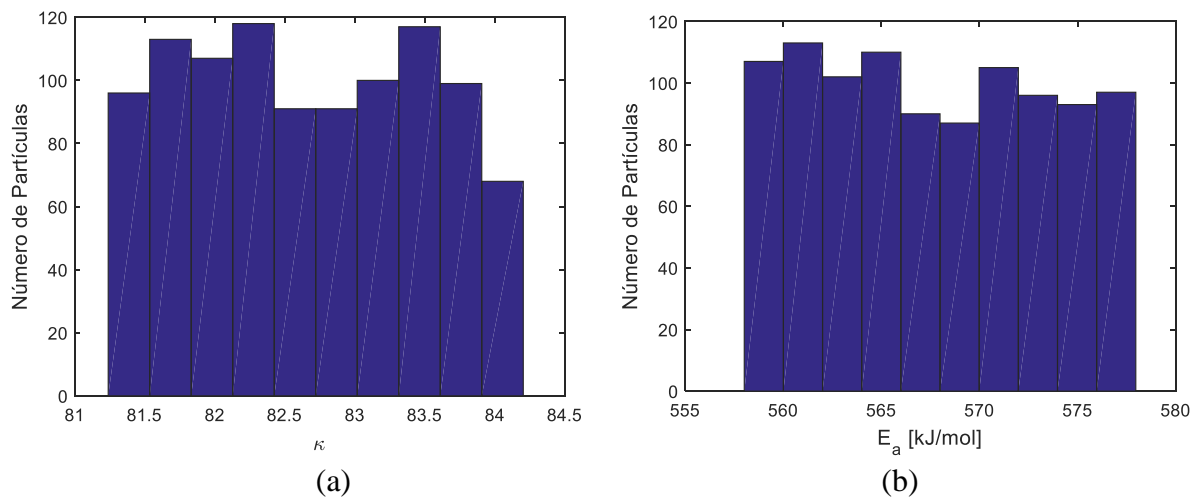


**Figura B.1.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

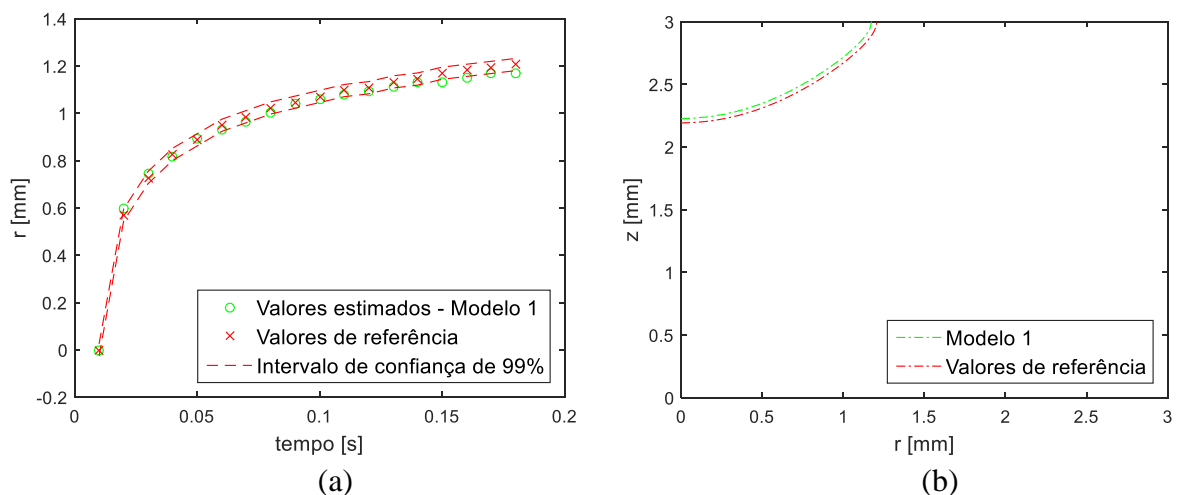
Neste caso, o Modelo 1 foi selecionado na população 8 com 1000 partículas aceitas. As populações 9 e 10 serviram para melhorar a calibração dos parâmetros do Modelo 1. As partículas para a população 10 foram utilizadas para fazer a análise estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros, como indicado na Tabela B.1.

**Tabela B.1.** Inferências para os parâmetros do Modelo 1.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	82,6638	0,8270	81,3390	84,0392
$E_a$ [kJ/mol]	567,68	5,82	558,44	577,33

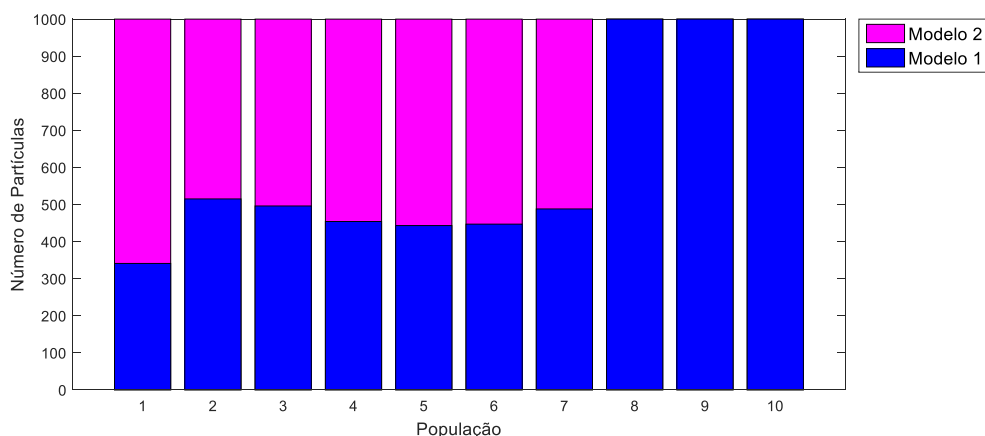


**Figura B.2.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



**Figura B.3.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 1.

### B.1.2 Segunda repetição

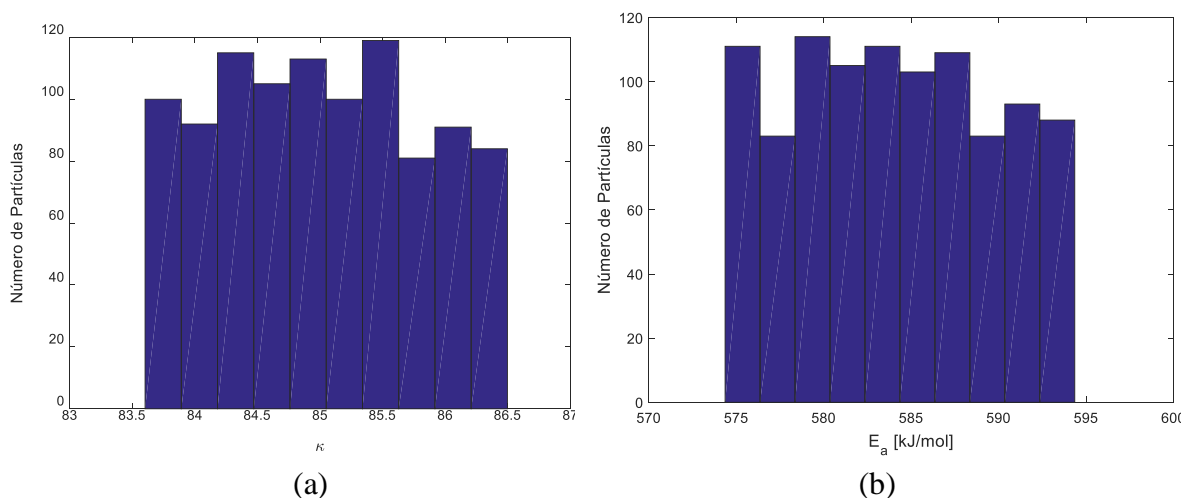


**Figura B.4.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

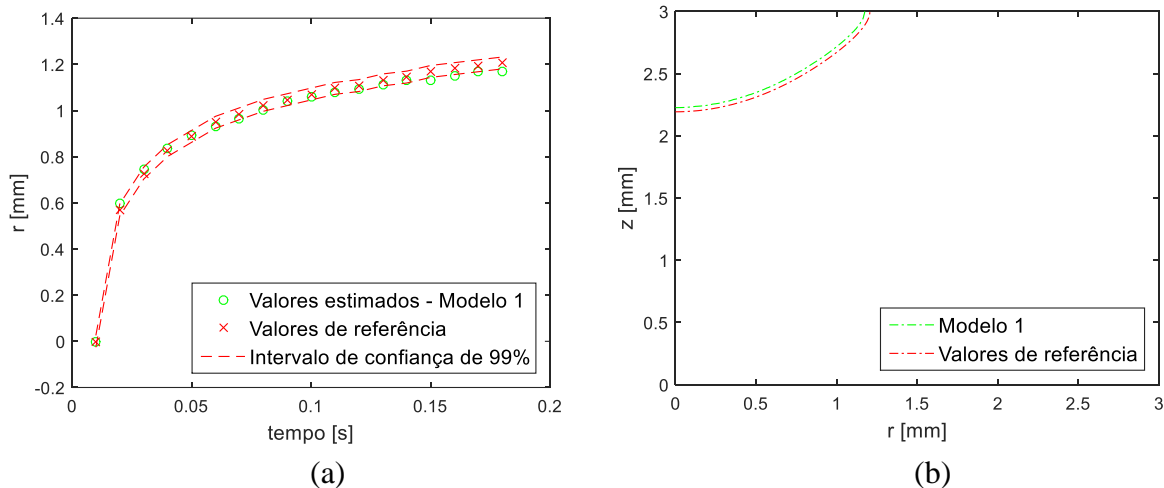
Neste caso, o Modelo 1 foi selecionado na população 8 com 1000 partículas aceitas. As populações 9 e 10 serviram para melhorar a calibração dos parâmetros do Modelo 1. As partículas para a população 10 foram utilizadas para fazer a análise estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros, como indicado na Tabela B.2.

**Tabela B.2.** Inferências para os parâmetros do Modelo 1.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	85,0102	0,8076	83,6924	86,4017
$E_a$ [kJ/mol]	584,06	5,69	574,76	593,95

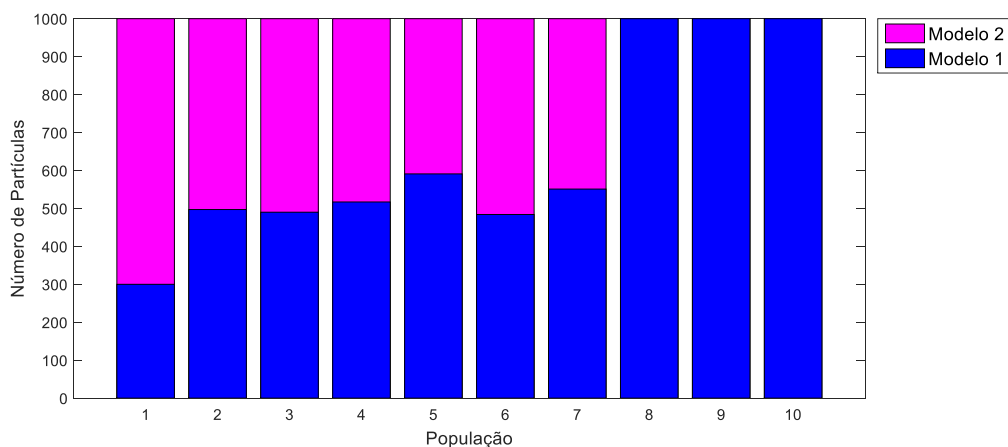


**Figura B.5.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .



**Figura B.6.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 1.

### B.1.3 Terceira repetição

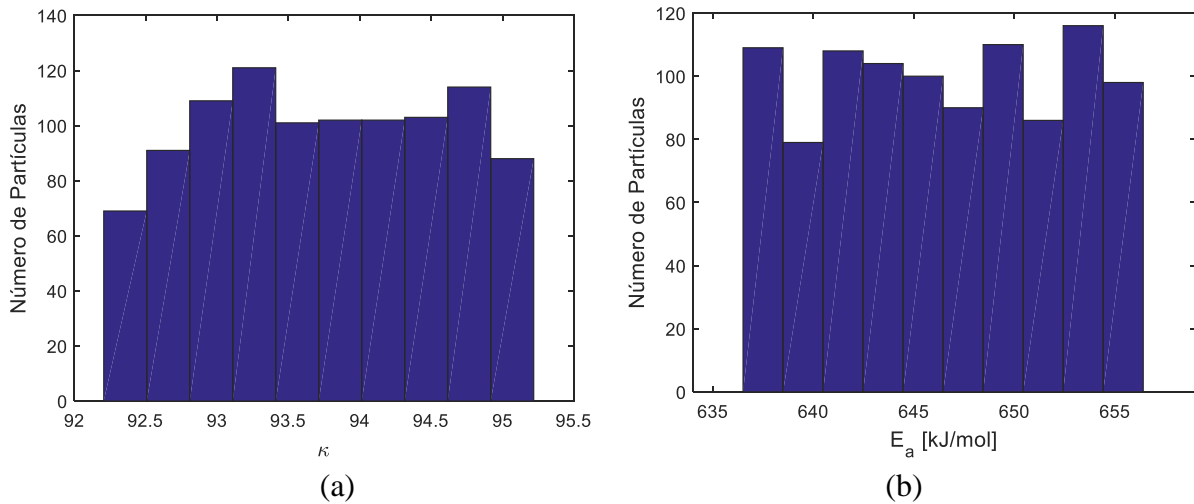


**Figura B.7.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

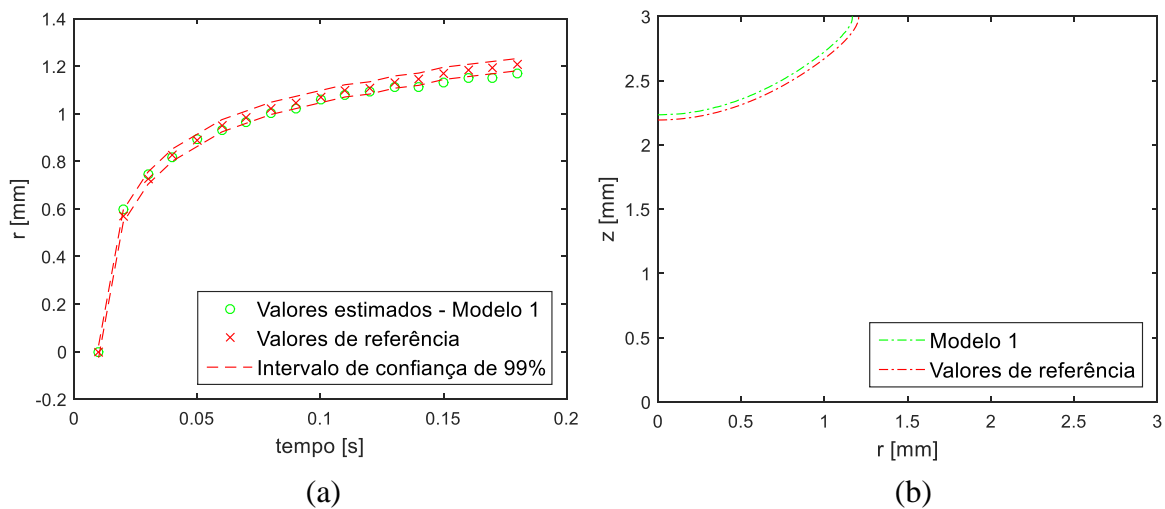
**Tabela B.3.** Inferências para os parâmetros do Modelo 1.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\kappa$	93,744	0,821	92,379	95,085
$E_a$ [kJ/mol]	646,50	5,78	636,85	655,89





**Figura B.8.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 1: (a)  $\kappa$ ; (b)  $E_a$ .

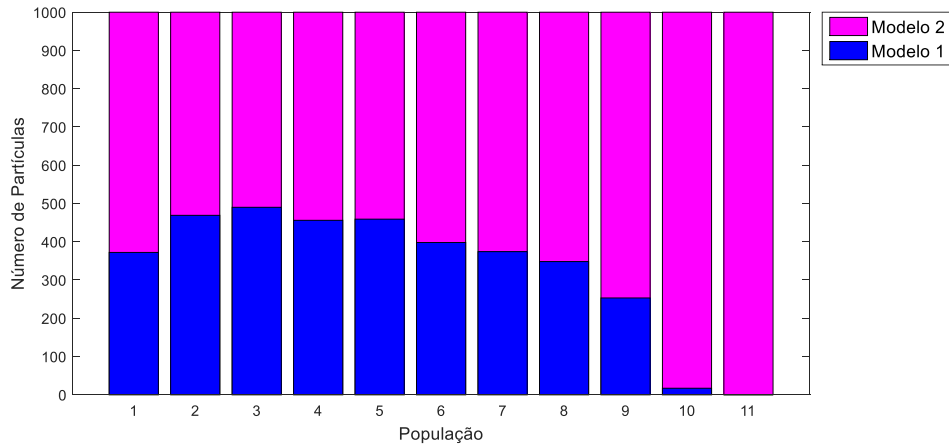


**Figura B.9.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 1.

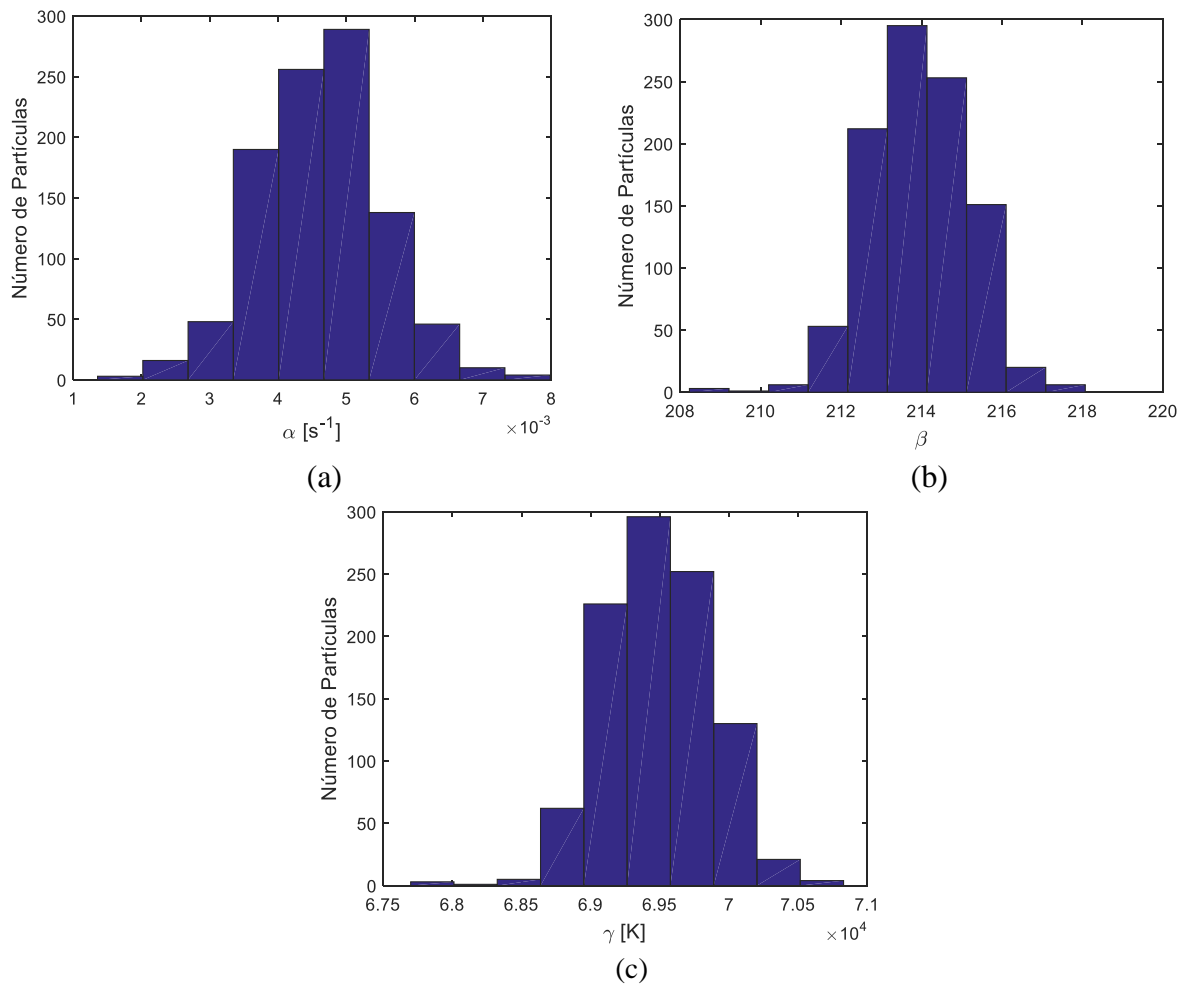
## B.2 Medidas não intrusivas geradas com Modelo 2

Medidas não intrusivas simuladas para o dano térmico, ou seja, imagem da superfície exposta ao aquecimento variando no tempo, foram geradas com o Modelo 2 (Dois estados). Foram executadas três repetições do algoritmo ABC SMC e os resultados mostram que, nas três repetições, o modelo utilizado para gerar as medidas sintéticas foi selecionado como o modelo representativo da região de decomposição térmica. As partículas aceitas foram utilizadas para gerar os histogramas dos parâmetros do Modelo 2 e os resultados para cada repetição encontra-se a seguir:

### B.2.1 Primeira repetição



**Figura B.10.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

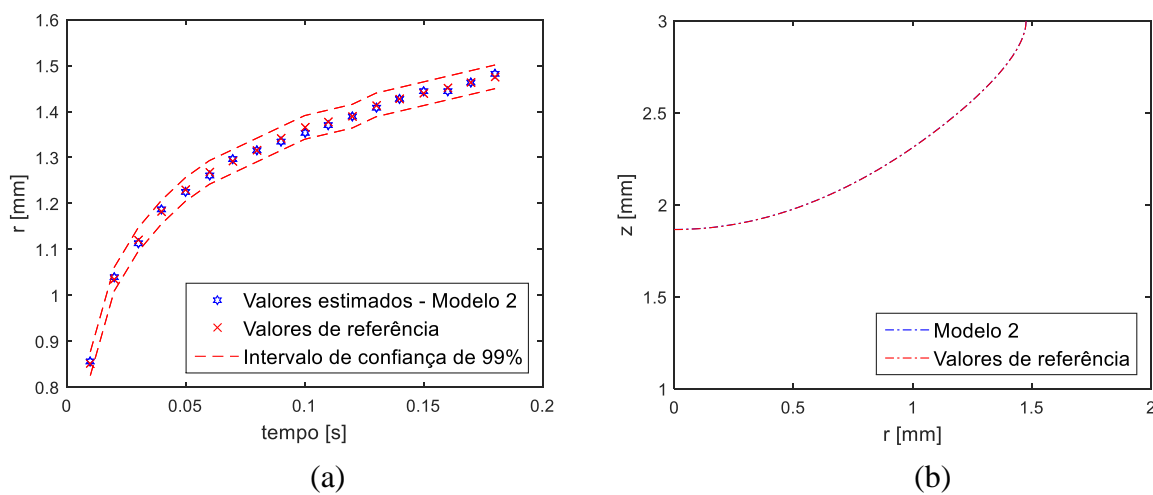


**Figura B.11.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .

Neste caso, o Modelo 2 foi selecionado com 1000 partículas aceitas e estas foram utilizadas para fazer a análise estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros, como indicado na Tabela B.4.

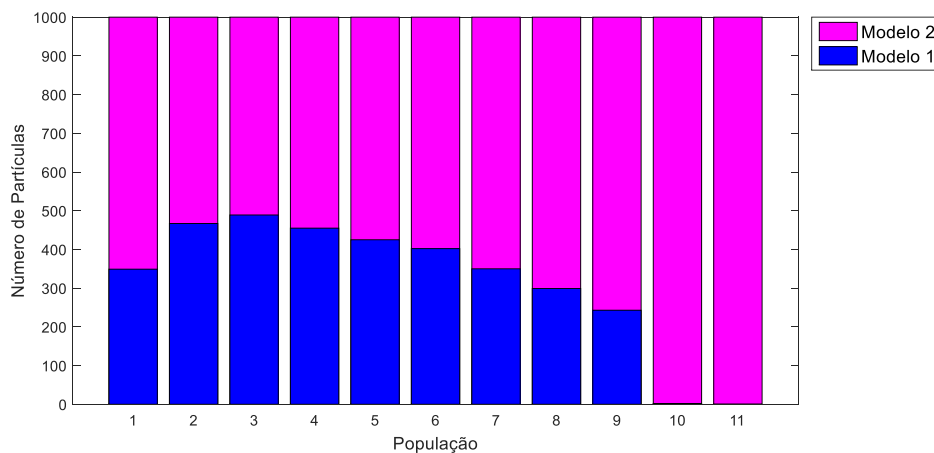
**Tabela B.4.** Inferências para os parâmetros do Modelo 2.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\alpha$ [ $s^{-1}$ ]	0,0046	0,0009	0,0028	0,0064
$\beta$	213,92	1,21	211,78	216,14
$\gamma$ [K]	69482	389	68773	70196



**Figura B.12.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 2.

### B.2.2 Segunda repetição

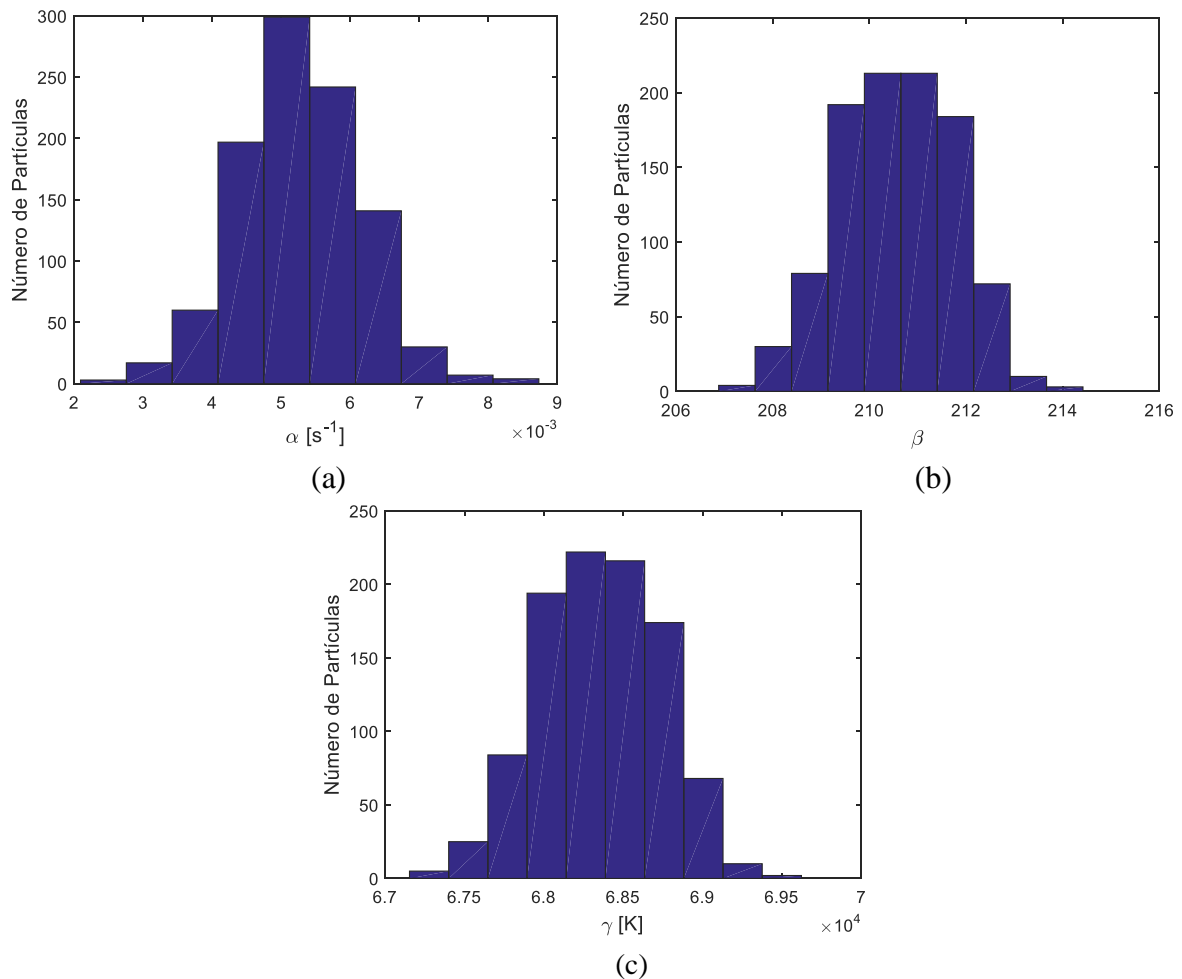


**Figura B.13.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

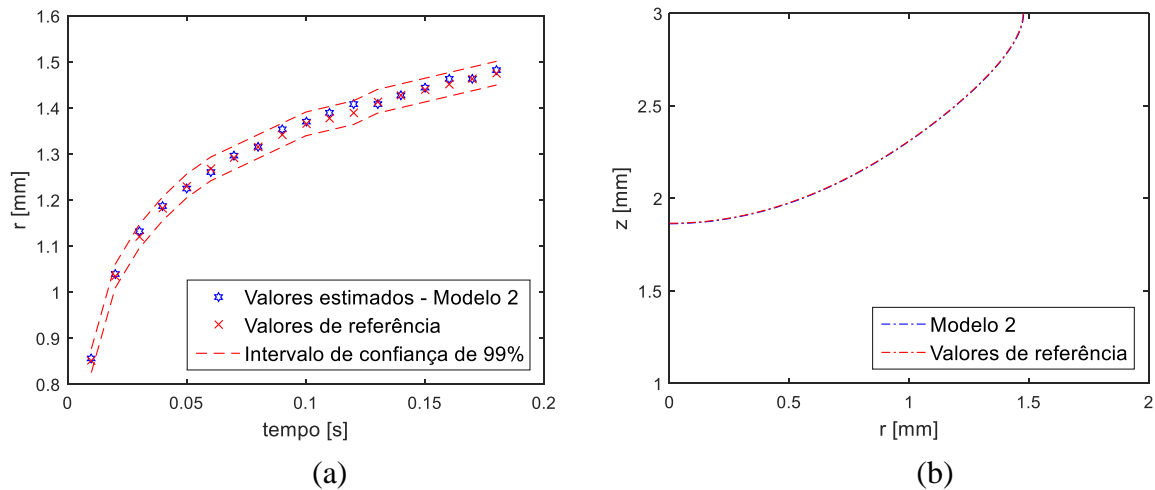
Neste caso, o Modelo 2 foi selecionado com 1000 partículas aceitas e estas foram utilizadas para fazer a análise estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros, como indicado na Tabela B.5.

**Tabela B.5.** Inferências para os parâmetros do Modelo 2.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\alpha$ [ $s^{-1}$ ]	0,0053	0,0009	0,0035	0,0071
$\beta$	210,58	1,18	208,24	212,69
$\gamma$ [K]	68352	382	67593	69035

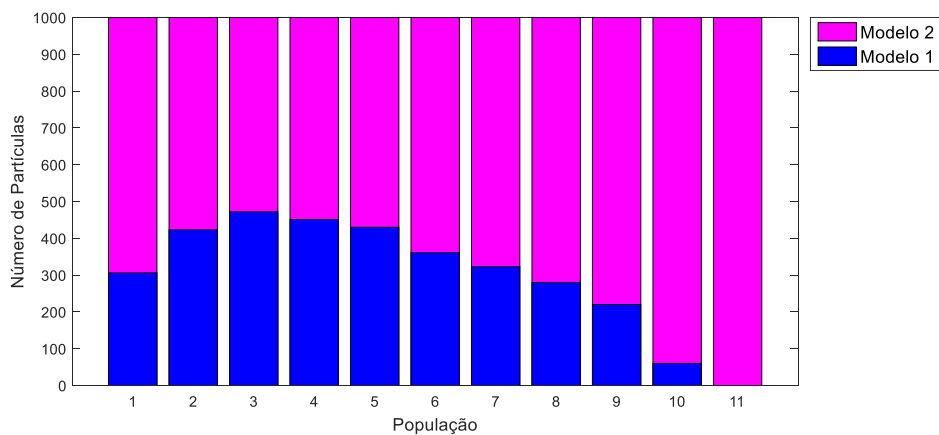


**Figura B.14.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2: (a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .



**Figura B.15.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 2.

### B.2.3 Terceira repetição

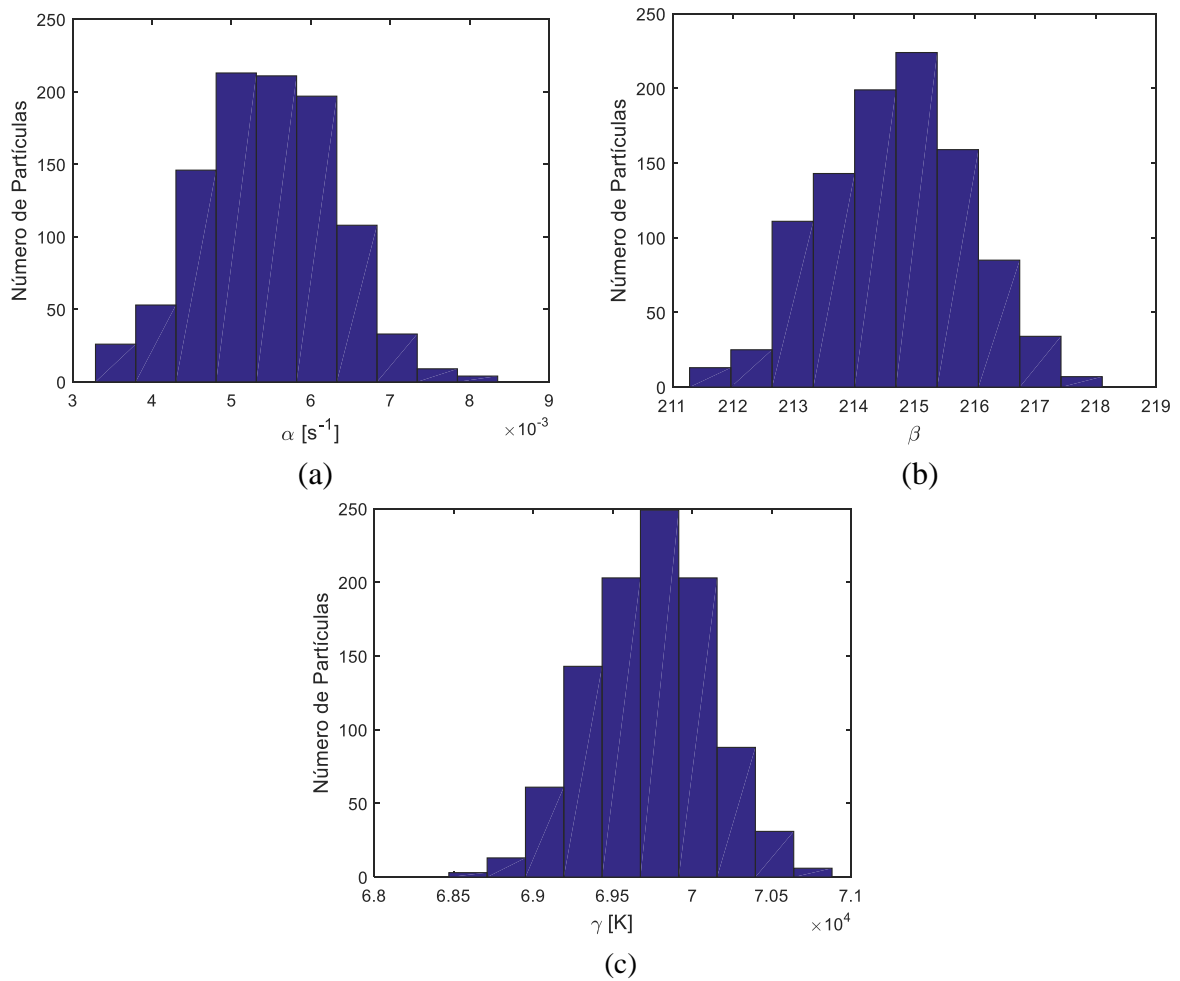


**Figura B.16.** Número de partículas aceitas para os modelos em cada população considerando 1000 partículas. (Modelo 1 = Modelo de Arrhenius; Modelo 2 = Modelo de dois estados).

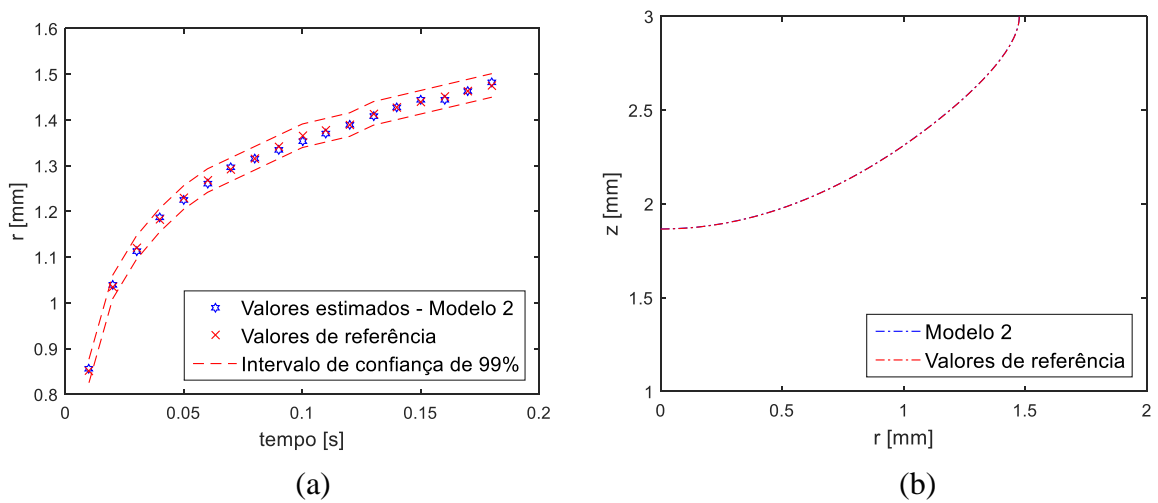
Neste caso, o Modelo 2 foi selecionado com 1000 partículas aceitas e estas foram utilizadas para fazer a análise estatísticas sobre a distribuição a posteriori dos parâmetros, como indicado na Tabela B.6.

**Tabela B.6.** Inferências para os parâmetros do Modelo 2.

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Limite inferior - IC 95%	Limite superior - IC 95%
$\alpha$ [ $s^{-1}$ ]	0,0055	0,0008	0,0038	0,0071
$\beta$	214,68	1,206	212,44	216,97
$\gamma$ [K]	69733	374	69034	70471



**Figura B.17.** Histogramas dos parâmetros do Modelo 2 considerando 1000 partículas.  
(a)  $\alpha$ ; (b)  $\beta$ ; (c)  $\gamma$ .



**Figura B.18.** Comparação entre as estimativas do dano térmico: (a) Valores estimados para cada ponto de medida; (b) Região de necrose do tecido para o Modelo 2.