



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Informática
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional

ESTUDO MATEMÁTICO E COMPUTACIONAL DA HIPERTERMIA ONCOLÓGICA

Manoel Messias Frutuoso dos Santos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, UFPB, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática e Computacional.

Orientadores: José Miguel Aroztegui Massera
Thiago José Machado

João Pessoa
Março de 2020

ESTUDO MATEMÁTICO E COMPUTACIONAL DA HIPERTERMIA
ONCOLÓGICA

Manoel Messias Frutuoso dos Santos

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL
(PPGMMC) DO CENTRO DE INFORMÁTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DA PARAÍBA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM MODELAGEM
MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL.

Examinada por:

Prof. JOSE MIGUEL AROZTEGUI MASSERA, D.Sc.

Prof. THIAGO JOSE MACHADO, D.Sc.

Prof. ANA PAULA PINTADO WYSE, Ph.D.

Prof. RENATHA BATISTA DOS SANTOS, D.Sc.

JOÃO PESSOA, PB – BRASIL
MARÇO DE 2020

Ata da Sessão Pública de Defesa de Dissertação de
Mestrado de **MANOEL MESSIAS FRUTUOSO DOS SANTOS**, candidato ao título de Mestre em Matemática
Computacional, na Área de Modelagem Matemática e
Computacional, realizada no dia 20 de março de 2020.

1 Aos vinte dias do mês de março do ano de dois mil e vinte, às quatorze horas, por meio de
2 videoconferência, reuniram-se os membros da Banca Examinadora constituída para julgar o
3 Trabalho Final do Sr. **MANOEL MESSIAS FRUTUOSO DOS SANTOS**, vinculado a
4 Universidade Federal da Paraíba sob a matrícula nº 20171019179, candidato ao grau de
5 Mestre em "Modelagem Matemática e Computacional", na linha de pesquisa "Modelagem e
6 Simulação de Sistemas", do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e
7 Computacional. A comissão examinadora foi composta pelos professores José Miguel
8 Aroztegui Massera, Orientador e Presidente da Banca, Ana Paula Pintado Wyse, Examinadora
9 Interna ao Programa, Thiago José Machado, Examinador Interno ao Programa, e Renatha
10 Batista dos Santos, Examinadora Externa à Instituição (UFRN). Dando início aos trabalhos, o
11 Professor José Miguel, Presidente da Banca, cumprimentou os presentes, comunicou aos
12 mesmos a finalidade da reunião e passou a palavra ao candidato para que o mesmo fizesse,
13 oralmente, a exposição do trabalho de dissertação intitulado "Estudo Matemático e
14 Computacional da Hipertermia Oncológica". Concluída a exposição, o candidato foi arguido
15 pela Banca Examinadora que emitiu o seguinte parecer: "aprovado". Do ocorrido, eu, Gean
16 Paulo Pereira Maurício de Barros, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Modelagem
17 Matemática e Computacional (PPGMMC), lavrei a presente ata que vai assinada por mim e
18 pelos membros da Banca Examinadora.

João Pessoa, 20 de março de 2020.

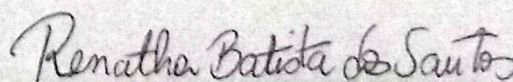
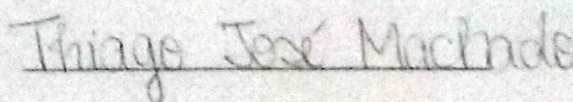
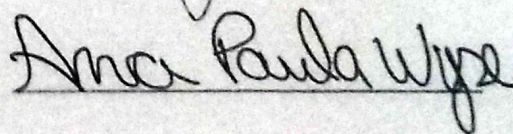
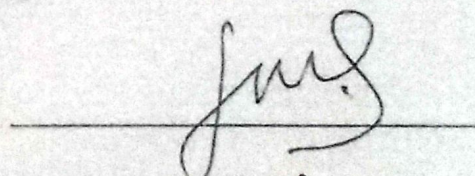
Gean Paulo Pereira Maurício de Barros
Secretário do PPGMMC
SLAPE 2326476

Prof. Dr. José Miguel Aroztegui Massera
Orientador (PPGMMC)

Profª. Drª. Ana Paula Pintado Wyse
Examinadora Interna ao Programa (PPGMMC)

Prof. Dr. Thiago José Machado
Examinador Interno ao Programa (PPGMMC)

Profª. Drª. Renatha Batista dos Santos
Examinadora Externa à Instituição (UFRN)



M21m Frutuoso dos Santos, Manoel Messias
ESTUDO MATEMÁTICO E COMPUTACIONAL DA
HIPERTERMIA ONCOLÓGICA / Manoel Messias Frutuoso
dos Santos. – João Pessoa, 2020.
53, f.: il.;
Orientadores: José Miguel Aroztegui Massera , Thiago José
Machado
Dissertação (mestrado) – UFPB/CI/PPGMMC.
Referências Bibliográficas: p. 34 – 37.
1. Modelagem Matemática e computacional. 2. Hipertermia
Oncológica. 3. Equação de Helmholtz. 4. Equação de
Bioheat.

UFPB/BC

CDU: 719.6(043)

*À minha mãe, Maria Gorete dos
Santos.*

Agradecimentos

Dedico esta dissertação a toda minha família, pelo apoio para conquista deste título importante. Em especial, aos meus pais, Maria Gorete dos Santos e José Frutuoso Filho, e aos meus irmãos, Demétrio, Débora, Francisco e Fábio.

Gostaria de agradecer aos meus tios, Francisca dos Santos e João Cândido, pela grande ajuda prestada quando estive morando em João Pessoa. Um apoio que foi essencial para a realização desse mestrado. Mais uma vez, obrigado por tudo, como são conhecidos na família, Tia Dudu e Carambola.

Agradeço também a Deus, por me dá forças em momentos tão difíceis. Pelo foco, determinação e sabedoria em superar desafios e problemas diários de um estudante que, infelizmente sem bolsa, sem trabalho e longe da família, conseguisse vencer todas essas barreiras e realizar seu sonho.

Sou imensamente grato também ao meu orientador Miguel Aroztegui, pelas palavras de sabedoria que sempre me acalmavam quando tudo parecia que não daria certo, por sempre estar presente e disponível nos momentos da escrita desse trabalho. Expresso minha gratidão também, ao meu coorientador Thiago Machado, pela enorme contribuição no desenvolvimento dessa pesquisa, aprendi bastante em todas as disciplinas ao qual fui seu aluno, e nesta dissertação não poderia ser diferente.

Aos meus amigos, obrigado pelo companheirismo, pelas boas conversas, conselhos e momentos de distrações. Aos meus primos e primas, a maioria colegas de apartamento, pelos bons momentos que passamos juntos, sempre ajudando um ao outro e claro, pelas boas risadas e diversão que nunca faltavam.

Como últimas palavras, não poderia deixar de dedicar as amizades conquistadas durante a realização desse mestrado. Em especial meu companheiro de muitas horas de estudos, Éwerton Veríssimo, obrigado pelos bons papos, ensinamentos e camaradagem de sempre meu amigo.

Resumo da Dissertação apresentada ao PPGMMC/CI/UFPB como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

ESTUDO MATEMÁTICO E COMPUTACIONAL DA HIPERTERMIA ONCOLÓGICA

Manoel Messias Frutuoso dos Santos

Março/2020

Orientadores: José Miguel Aroztegui Massera

Thiago José Machado

Programa: Modelagem Matemática e Computacional

A hipertermia oncológica tem se destacado entre os métodos de combate ao câncer. Essa terapia consiste em aquecer artificialmente o tecido do corpo através de ondas eletromagnéticas, concentrando o calor em células cancerosas. O aumento conseguido da temperatura nos órgãos afetados promove uma maior sensibilidade nas respectivas células tumorais, otimizando assim os benefícios esperados da quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Além de ser um procedimento indolor, não invasivo e sem a necessidade de internação hospitalar, a hipertermia não excede a tolerância térmica do corpo, preservando assim os tecidos saudáveis adjacentes às células tumorais. No problema da hipertermia, ondas eletromagnéticas são geradas por eletrodos (antenas) ajustáveis e espacialmente distribuídas. Estas antenas produzem uma fonte na equação de Helmholtz, cuja solução aparece como uma fonte de calor na equação de Bioheat. Objetiva-se encontrar a melhor posição e intensidade das antenas, de modo que apenas as células cancerosas sejam afetadas pelo aumento de temperatura. Para isto, desenvolve-se um algoritmo para a hipertermia com duas etapas. Na primeira etapa encontra-se a localização e número ótimo de antenas mantendo a intensidade constante. Já na segunda etapa acha-se a intensidade de cada antena mantendo o número e localização obtidas na primeira etapa. Com base neste algoritmo são realizados experimentos numéricos que mostram a efetividade do algoritmo desenvolvido.

Palavras-chave: hipertermia oncológica; equação de Helmholtz; equação Bioheat.

Abstract of Dissertation presented to PPGMMC/CI/UFPB as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

MATHEMATIC AND COMPUTER STUDY OF ONCOLOGICAL HYPERTERMIA

Manoel Messias Frutuoso dos Santos

March/2020

Advisors: José Miguel Aroztegui Massera

Thiago José Machado

Program: Computational Mathematical Modelling

The Oncology hyperthermia has been detached between cancer-fighting methods. This therapy consists in artificially heating the tissue of the body through electromagnetic waves, concentrating the heat into cancerous cells. The obtained increase of temperature in the affected organs promotes a greater sensitivity in the respective tumor cells, thus optimizing the expected benefits of chemotherapy, radiotherapy and surgery. In addition to being a painless, non-invasive procedure and without the need for hospital admission, hyperthermia does not exceed the body's thermal tolerance, thus preserving healthy tissues adjacent to tumor cells. In the problem of hyperthermia, electromagnetic waves are generated by electrodes (antennas) that are adjustable and spatially distributed. These antennas produce a source in the Helmholtz equation, whose solution appears as a heat source in the Bioheat equation. The objective is to find the best position and intensity of the antenna, so that only cancer cells are affected by the temperature increase. For this, an algorithm for hyperthermia with two stages is developed. In the first step find the location and the optimal number of antennas keeping at constant intensity. In the second stage the intensity of each antenna is found, maintaining the number and location obtained in the first stage. Based on this algorithm, numerical experiments are performed that show the effectiveness of the developed algorithm.

Keywords: oncologic hyperthermia; Helmholtz equation; Bioheat equation.

Sumário

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Símbolos	xii
Lista de Abreviaturas	xiv
1 Introdução	1
1.1 Câncer: Definição e Tratamentos	1
1.2 Hipertermia Oncológica	3
1.3 Objetivos do Trabalho	4
1.4 Organização do Trabalho	5
2 Modelagem dos Problemas	6
2.1 Equação Bioheat	6
2.2 Equação de Helmholtz	8
2.3 Problema de Otimização	10
2.4 Problemas Auxiliares	12
3 Procedimento para a Hipertermia	14
3.1 Método para Encontrar as Posições das Antenas	14
3.2 Método para Encontrar as Intensidades das Antenas	15
4 Solução Numérica para a Equação Bioheat e Helmholtz	17
4.1 Solução Numérica: Equação Bioheat	17
4.2 Solução Numérica: Equação de Helmholtz	19
5 Resultados Numéricos	21
5.1 Implementação Computacional	21
5.2 Cálculo da Temperatura: Bioheat e Helmholtz	21
5.3 Cálculo da Temperatura: Otimiza-Posição e Otimiza-Intensidade	26
5.3.1 Teste 1	27

5.3.2	Teste 2	28
5.3.3	Teste 3	30
6	Considerações Finais	33
	Referências Bibliográficas	34
A		38
A.1	Formulações Variacionais	38
A.1.1	Equação Bioheat	38
A.1.2	Equação de Helmholtz	39

Lista de Figuras

2.1 Problema bidimensional da hipertermia.	10
3.1 Região das localizações das antenas.	15
3.2 Intensidade das antenas.	15
4.1 Malha bidimensional.	18
5.1 Teste 1. Posicionamento das antenas.	23
5.2 Teste 1. Intensidade das antenas.	24
5.3 Teste 1. Distribuição de temperatura.	24
5.4 Teste 2. Posicionamento das antenas.	25
5.5 Teste 2. Distribuição de temperatura.	25
5.6 Teste 3. Posicionamento das antenas.	26
5.7 Teste 3. Distribuição de temperatura.	26
5.8 Localização das antenas com intensidades iguais para $\alpha = 0.2$.	27
5.9 Intensidades das antenas para $\alpha = 0.2$.	28
5.10 Distribuição de temperatura com intensidades distintas $\alpha = 0.2$.	28
5.11 Localização das antenas com intensidades iguais para $\alpha = 0.5$.	29
5.12 Intensidades das antenas para $\alpha = 0.5$.	29
5.13 Distribuição de temperatura com intensidades distintas para $\alpha = 0.5$.	30
5.14 Localizações das antenas com intensidades iguais para $\alpha = 0.8$.	31
5.15 Intensidades das antenas para $\alpha = 0.8$.	31
5.16 Distribuição de temperatura com intensidades distintas para $\alpha = 0.8$.	32

Lista de Tabelas

5.1	Localizações das antenas.	22
5.2	Propriedades dos parâmetros em suas respectivas regiões.	23
5.3	Propriedades dos parâmetros em suas respectivas regiões.	23

Lista de Símbolos

Ω	Domínio
$\partial\Omega$	Fronteira contínua Lipschitz
$\mathcal{S}$	Tecido Corporal
ρ	Representa as antenas
θ	Temperatura (Solução da Equação Bioheat)
u	Relacionado as ondas eletromagnéticas (Solução da Equação de Helmholtz)
κ	Condutividade térmica
ρ_t	Densidade do tecido
c_t	Calor específico do tecido
Q_s	Fonte relacionada à perfusão sanguínea
Q_m	Fonte relacionada ao calor metabólico
Q	Fonte relacionada ao calor externo
c	Calor específico do sangue
w	Taxa de perfusão
θ_a	Temperatura do sangue arterial
σ	Condutividade elétrica
U	Potencial de velocidade
$\Re(z)$	Parte real do número complexo
ω	Frequência radial
λ	Número de onda

$\mathbf{n}$	Vetor unitário exterior à fronteira
r	Condição de contorno de Robin
$C_\gamma(\Omega)$	Conjunto de fontes admissíveis
$\Re$	Parte real de um número completo
G	Função de Green
H_0^1	Função Hankel de primeiro tipo e ordem zero

Lista de Abreviaturas

PPGMMC	Programa de Pós-graduação em Modelagem Matemática e computacional
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MDFC	Método das Diferenças Finitas Centradas

Capítulo 1

Introdução

1.1 Câncer: Definição e Tratamentos

O câncer atingiu o patamar das doenças que mais preocupa a população mundial nos dias de hoje. A Oncologia, ciência que estuda o câncer, distingue este mal em mais de 100 tipos diferentes de doenças, que pode atingir os mais variados tipos de tecidos corporais.

O conceito científico de câncer está relacionado a um crescimento desordenado de células, que passam a destacar-se das demais. No ciclo das células normais, elas crescem, dividem-se e morrem de forma organizada. O que acontece nas células cancerosas é uma falha nesse processo, ocasionando um aumento descontrolado de células transformadas [3].

Em geral, mutações genéticas causam a transformação de células sadias em células cancerosas [20]. A partir dessas alterações genéticas, as células cancerosas apresentarão propriedades bastante específicas. Dentre elas, a capacidade de se dividirem mais rapidamente, formando assim novas células malignas. A concentração dessas células maléficas ocasiona a formação dos tumores. Além disso, em um estágio conhecido como metástase, as células malignas partem de seu local primário e, através da corrente sanguínea, atacam outros órgãos do corpo [1].

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil, 68.220 novos casos de câncer de próstata. Isto significa, pelo menos 62,12 casos novos a cada 100 mil homens. Já para as mulheres teremos também números alarmantes, com 59.700 casos novos de câncer de mama, com 56,33 casos para cada 100 mil mulheres. O câncer de próstata e mama são, respectivamente, os segundos tipos mais frequentes entre os homens e mulheres, sendo o primeiro o câncer de pele com 85.170 novos casos para homens e 80.410 casos para mulheres [8].

Normalmente, o método adotado para o tratamento dessa doença é escolhido

pelo estágio em que se encontra o tumor, pela sua localização ou ainda pela situação em que se encontra o paciente. Quanto mais cedo for realizado esse diagnóstico essencial, o paciente terá uma maior possibilidade de cura e uma qualidade de vida melhor.

Os principais meios reconhecidos no combate ao câncer são: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Com intuito de alcançar uma maior eficácia ou até mesmo gerar melhor qualidade de vida aos pacientes, frequentemente é utilizado a combinação de diferentes terapias no tratamento de câncer.

No tratamento através da cirurgia oncológica, o paciente é submetido a operações para remoção do tumor. Seu procedimento pode ter intuito curativo, quando é possível a retirada total do tumor; ou intuito paliativo, quando a finalidade é diminuir as células cancerosas. Através da biopsia, é possível diagnosticar a magnitude do tumor a fim de avaliar o estágio de desenvolvimento da doença. [5].

O uso de radiações ionizantes na radioterapia é outra maneira utilizada no combate ao câncer. O objetivo é eliminar ou inibir o crescimento do tecido doente que forma o tumor. Durante a emissão das radiações na radioterapia deseja-se sempre conservar as células saudáveis. Porém, os pacientes neste procedimento encaram efeitos colaterais provocados pelos danos realizados sobre o tecido sadio. Essa terapia pode ser aplicada antes do tratamento cirúrgico, e neste caso é conhecida como radioterapia pré-operatória ou tratamento neoadjuvante, como também pode ser usada conjuntamente com a quimioterapia. O intuito é reduzir o tumor e facilitar o procedimento operatório [23].

Na quimioterapia, o tratamento consiste no uso de medicamentos específicos que atuam na região do tumor. Eles são aplicados em períodos regulares, dependendo do estágio em que se encontra o paciente. Assim como as demais terapias, o principal propósito da quimioterapia é destruir os tecidos cancerosos preservando os normais. Ainda assim, a medicação lesiona ambos tecidos, sadio e doente. Dentre os principais efeitos colaterais causados estão a perda de cabelo e náuseas. Deste modo, usa-se na quimioterapia doses cada vez mais altas, com intuito de alcançar um grau maior de morte das células cancerosas [3] [23].

Por fim, temos o tratamento através da hipertermia oncológica, que vem ganhando espaço entre esses procedimentos. Nesta técnica, realiza-se um aquecimento corporal, de maneira que, as células saudáveis sejam afetadas com menor intensidade. Além disso, os efeitos da hipertermia são considerados menos agressivos quando comparados com as demais terapias oncológicas. A seguir discute-se um pouco mais sobre a terapia da hipertermia utilizada no tratamento de câncer.

1.2 Hipertermia Oncológica

A Terapia da Hipertermia Oncológica consiste na elevação artificial e controlada da temperatura no interior do tumor durante um tempo determinado, sem superar os limites de tolerância dos tecidos saudáveis adjacentes. A hipertermia oncológica é não invasiva, uma vez que o aumento de temperatura é alcançado por intermédio de indução, através de agentes externos (ondas eletromagnéticas). Além disso, seu procedimento é indolor e sem necessidade de internação hospitalar, e também pode ser aplicada na eliminação de inflamações crônicas, melhoria da circulação e do metabolismo, ajuste da imunidade, elevação das funções do sistema nervoso, genital e endócrino, dentre outros efeitos benéficos [29].

É importante destacar que o uso do calor no tratamento de doenças é uma técnica bastante antiga. Registros mostram várias civilizações antigas como Grécia, Egito, China e Índia, que utilizavam o aumento de temperatura para a cura de males. Pesquisadores apontam que a hipertermia no Ocidente é um método utilizado há pelo menos 5000 anos. Na Grécia, por exemplo, o pai da medicina, Hipócrates (460-370 a.C) já utilizava a concentração de calor para o tratamento de tumores [21]. Alguns instrumentos, como metais aquecidos e lentes, já foram utilizados pelas civilizações mais antigas em aplicações da cauterização. A partir da metade do século XIX, novos métodos para auxiliar o aumento da temperatura local foram descobertos [18]. A variação de temperatura também já foi reproduzida através do uso de toxinas bacterianas que induziam febre em pacientes com câncer [12].

Com o uso da radiofrequência para produzir calor no organismo, a hipertermia conseguiu ter mais eficácia no tratamento do câncer. Esse método lança microondas não ionizantes capazes de atingir a respectiva região do tumor. O aumento de temperatura conseguido a partir dessas microondas atinge, com a mesma intensidade, os tecidos normais e os cancerosos. Entretanto, as células sadias possuem um sistema vascular mais rico, que consegue dispersar o calor de forma mais rápida. Com a destruição dos tecidos cancerosos a partir da elevação de temperatura acima dos 42°C, é possível diminuir a impressão de “massa” do tumor e minimizar fortemente os danos ao tecido normal adjacente [15].

Experimentos mostraram que a combinação de hipertermia com radioterapia tem encontrado melhores resultados. Atualmente, acredita-se que a hipertermia dentro de uma a quatro horas após a radioterapia pode fornecer um resultado terapêutico máximo e reduzir os efeitos colaterais causados pela radioterapia [29]. No trabalho de Peter Wust [36], comparou-se a técnica da radioterapia isolada com a radioterapia combinada com a hipertermia, deixando evidente a eficácia da combinação dos tratamentos, tanto em termos de controle local (câncer de mama) quanto em casos mais complexos (metástases linfonodais de cabeça e pescoço).

Controlar as distribuições de temperatura em tecidos biológicos não é uma tarefa simples. Entretanto, vários são os estudos que mostram a evolução dessa técnica na luta contra o câncer. Na pesquisa realizada por Maged Aldhaeabi [2], foi apresentada uma técnica de hipertermia para o tratamento de câncer na cabeça humana. Nesse estudo, realizou-se a otimização da distribuição da taxa de absorção específica no combate ao tumor cerebral. Os resultados do trabalho mostraram a possibilidade de fornecer energia em regiões tumorais relativamente profundas com danos de aquecimento reduzidos no tecido saudável adjacente. Para atingir a região alvo com a dosagem adequada de temperatura, fez-se necessário encontrar a configuração ótima das antenas geradoras de calor, levando-se em conta também as propriedades físicas do tecido que foi aquecido. No artigo publicado por Martin Weiser [34], estão descritos desafios, do ponto de vista matemático, da aplicação da hipertermia para o tratamento ideal de câncer. O autor destacou a necessidade de um planejamento individual da terapia, devido à localização variável do tumor e à geometria do paciente.

1.3 Objetivos do Trabalho

O objetivo deste trabalho consiste em resolver o problema da hipertermia eletromagnética, que compreende em determinar a disposição ótima de um conjunto de antenas que geram ondas eletromagnéticas a fim de aquecer seletivamente células do corpo humano.

Importante ressaltar que no problema da hipertermia, um sistema semi-acoplado é formulado a partir de duas equações diferenciais parciais: a equação Bioheat com a equação de Helmholtz. Basicamente, a equação Bioheat descreve a transferência de calor em tecidos vivos, enquanto a equação de Helmholtz retrata o comportamento das ondas eletromagnéticas gerada pelas antenas dispostas no exterior do corpo sob tratamento.

Na literatura, já existem meios para resolver o problema da hipertermia eletromagnética considerando o termo fonte, que representa as antenas, com suporte distribuído [4]. Para isto, a derivada topológica foi utilizada como uma direção de descida para minimizar o funcional.

Resolver o problema da hipertermia, consiste inicialmente, em encontrar a solução u da equação de Helmholtz e baseado nela, calcular a temperatura θ , solução da equação Bioheat. Apresentaremos melhor essas equações e suas respectivas formulações variacionais no próximo capítulo. A solução de ambos os problemas, serão mostradas no Capítulo 4. Basicamente, usamos a função de Bessel/Hankel, para solucionar a equação de Helmholtz. Já para o problema de Bioheat, emprega-se o Método das Diferenças Finitas. Por fim, o funcional do problema da hipertermia,

apresentado no Capítulo 2, é minimizado. Para isso, desenvolve-se um algoritmo para encontrar uma localização ótima das antenas para posteriormente encontrar as intensidades de cada antena.

Diferentemente do que foi feito em [4], neste trabalho assume-se que cada antena tem uma geometria fixa (área fixa para o caso bidimensional). As antenas estão localizadas em segmentos de reta em uma região externa ao tecido sadio. O número e localização de antenas depende da geometria da antena e da distribuição de temperatura que pode gerar no tumor e tecido sadio.

1.4 Organização do Trabalho

A organização dos capítulos desta dissertação é dada da forma descrita a seguir. O Capítulo 2 aborda a dedução das equações governantes no problema da hipertermia oncológica: as equações Bioheat e de Helmholtz. Apresenta-se um breve contexto histórico e algumas aplicações das respectivas equações. Em um outro momento, definem-se as formulações variacionais associadas a cada uma das equações, que são utilizadas para mostrar que os problemas estão bem definidos. No Capítulo 3 é apresentado um procedimento para localizar as antenas ao redor do tumor e calcular suas intensidades de modo de minimizar o funcional. Para isso, serão desenvolvidos dois métodos: Otimiza-Posição e Otimiza-Intensidade. Além disso, no Capítulo 4 trata-se sobre as soluções dos problemas principais deste trabalho: equação Bioheat e Helmholtz. Para isto, o método das diferenças finitas centradas (MDFC) será utilizado para aproximar a solução da equação Bioheat. Numa segunda parte deste capítulo, é definida a Equação Integral, solução analítica para a equação de Helmholtz não homogênea. No Capítulo 5 serão discutidos os principais resultados obtidos pelo método numérico apresentado no capítulo anterior. Por fim, serão mostrados, no Capítulo 6, os objetivos alcançados ao longo do trabalho e também elucidar alguns pontos e perspectivas para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Modelagem dos Problemas

O problema de hipertermia eletromagnética consiste em determinar a disposição ótima de um conjunto de antenas externas a um corpo de modo a aquecer uma região específica no interior do corpo. Na formulação matemática da hipertermia, define-se um problema de otimização onde o funcional a ser minimizado está diretamente relacionado às temperaturas no corpo. Tal campo de temperatura é solução de um problema de biotransferência de calor, a qual está acoplada a uma equação de Helmholtz que descreve as ondas eletromagnéticas geradas pelas antenas.

2.1 Equação Bioheat

A equação da biotransferência de calor, também conhecida como equação Bioheat, foi apresentada por Harry Pennes no ano de 1948 [30]. Inicialmente, a equação foi formulada para medir os campos de temperatura no antebraço do ser humano. A pesquisa de Pennes apontou a primeira relação quantitativa de transferência de calor em tecidos de organismos [11]. A partir da equação proposta por Pennes, vários teóricos apontam a importância de tal equação em suas pesquisas através da análise de transferência de calor em diversos tecidos. No trabalho publicado por Durkee [13] foram encontradas soluções analíticas para a equação Bioheat e realizou-se uma análise da transferência de calor em modelos efetuados na parte superior da coxa e em tumores.

Utilizando uma versão modificada da equação da biotransferência, o estudo realizado por Lakhssassi [25] apresenta um modelo unidimensional de distribuição de calor em tecidos no estado estacionário. Os resultados mostram que a solução analítica é útil para estudar com facilidade e precisão o comportamento térmico do sistema biológico.

Em outro estudo, a proposta apresentada por Figueiredo [16] expôs um modelo biotérmico da equação de Pennes analisando a distribuição de temperatura superficial da mama, com o objetivo de contribuir com o diagnóstico precoce do câncer nesse

órgão.

Mais recentemente, a pesquisa apresentada por Yokomiro [37] constatou um aumento de aproximadamente 0,907°C na temperatura do tecido tumoral em relação ao tecido saudável, com base na resolução da equação de Bioheat. Neste estudo considerou-se que a perfusão sanguínea e o calor gerado pelo metabolismo variáveis com relação à posição.

Com a evolução das diversas pesquisas realizadas a partir da equação Bioheat, obteve-se potencial para o progresso em diversas áreas, como terapia de câncer de hipertermia, diagnóstico térmico e cirurgia criogênica [9].

A seguir, deduz-se a equação Bioheat utilizada para a formulação do problema deste trabalho. Inicialmente, apresenta-se o modelo completo e, a partir daí, são consideradas as hipóteses particulares que serão adotadas neste trabalho.

Sejam x e t denotando as variáveis espacial e temporal, respectivamente. Conforme apresentado na Seção 1.3, considera-se que o corpo $\mathcal{S}$ está contido em um conjunto aberto e limitado $\Omega \subset \mathbb{R}^2$, cuja fronteira é denotada por Γ . Considere que $\theta : \Omega \times [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ denota a distribuição de temperatura em Ω . Segue que a equação Bioheat é dada por [30]:

$$\kappa \Delta \theta + Q_s + Q_m + Q = \rho_t c_t \frac{\partial \theta}{\partial t} \quad \text{em } \Omega \times [0, T], \quad (2.1)$$

onde $T > 0$, κ é a condutividade térmica, ρ_t é a densidade do tecido, c_t é o calor específico do tecido, Q_s , Q_m e Q denotam as fontes de calor relacionadas à perfusão sanguínea, ao calor metabólico e ao calor externo, respectivamente.

A equação (2.1) é utilizada como base para formular o problema de hipertermia, mas é necessário realizar alguns ajustes, os quais são provenientes das seguintes hipóteses:

- i) A fonte de calor proveniente da perfusão sanguínea Q_s é proporcional à diferença entre as temperaturas do sangue arterial e do sangue venoso. Além disso, a partir de um parâmetro de equilíbrio térmico formulado por Pennes, considera-se que a temperatura do sangue venoso é equivalente à temperatura do corpo [11]. Sendo assim, segue que :

$$Q_s = cw(\theta_a - \theta), \quad (2.2)$$

onde c o calor específico do sangue, w é a taxa de perfusão por unidade de volume de tecido e θ_a é a temperatura do sangue arterial.

- ii) A fonte de calor metabólico Q_m será descartada, uma vez que sua geração de calor é consideravelmente menor quando comparada com a fonte de calor externo.

iii) A fonte de calor externa Q em um tecido com condutividade elétrica σ será dada pela seguinte equação [26]

$$Q = \frac{1}{2}\sigma|u|^2; \quad (2.3)$$

onde u está associada às ondas eletromagnéticas geradas pelas antenas dispostas fora do corpo.

iv) Por fim, supõe-se que a temperatura do corpo encontra-se em estado estacionário, ou seja,

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = 0. \quad (2.4)$$

A última hipótese torna a temperatura do corpo dependente apenas da variável espacial. Portanto, ao reescrever a equação (2.1) levando em conta as hipóteses listadas acima, obtém-se:

$$-\kappa \Delta \theta + cw(\theta - \theta_b) = \frac{1}{2}\sigma|u|^2 \quad \text{em } \Omega. \quad (2.5)$$

Na próxima seção, será desenvolvido o problema das ondas elásticas associadas às antenas do problema de hipertermia eletromagnética. Tal modelo fornecerá a equação de Helmholtz, sendo u na equação (2.5), a função que representa sua solução.

2.2 Equação de Helmholtz

Inúmeros são os problemas físicos e da engenharia que são regidos pelas equações de Helmholtz. Essa classe de equações diferenciais parciais serve, por exemplo, para modelar problemas voltados para dispersão e propagação de ondas de natureza acústica, elástica ou eletromagnética. Como exemplo, destaca-se a utilização da equação de Helmholtz para problemas de elasticidade e dispersão de ondas [6], problemas de propagação de ondas acústicas [28] e [19], podendo ser encontrada em aplicações voltadas para acústica submarina. É o caso do trabalho apresentado por Nikolaos Kampanis [24], onde a solução da equação de Helmholtz representa o campo de onda (pressão acústica) produzida por uma fonte harmônica de baixa a intermediária frequência no mar.

Tal equação também foi explorada por Franca [17], onde o método de elementos finitos de Galerkin foi aperfeiçoado para aproximar a solução da equação de Helmholtz, tendo em vista que o método padrão de Galerkin gera soluções numéricas imprecisas para essa aplicação. Em situações mais específicas da física, esse tipo de problema pode ser utilizado para solucionar problemas de difusão de partículas [33] e também em problemas em geofísica, onde o objetivo consiste em obter

propriedades físicas em regiões de difícil acesso [32].

Para o problema da hipertermia, neste trabalho, a equação de Helmholtz modela a propagação de ondas eletromagnéticas. Baseado na solução desse problema, encontra-se a distribuição de temperatura usando a equação Bioheat e, a partir daí, resolve-se o problema de hipertermia.

Como próximo passo desta seção apresenta-se a dedução da equação de Helmholtz. Para isto, considere a função $U : \mathbb{R}^2 \times [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ representando o potencial de velocidade associado às ondas eletromagnéticas que percorrem um meio homogêneo. Segue que U satisfaz a seguinte equação [7, 27]:

$$\Delta U(x, t) = \frac{1}{c^2} \frac{\partial U}{\partial t}, \quad (2.6)$$

onde c é a velocidade de propagação da onda. Consideram-se movimentos harmônicos no tempo, ou seja,

$$U(x, t) = \Re(u(x)e^{-i\omega t}), \quad (2.7)$$

onde $\Re(z)$ denota a parte real do número complexo z , ω é a frequência radial e $i = \sqrt{-1}$ é a unidade imaginária. Portanto, segue que a função $u : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{C}$ é solução da seguinte equação de Helmholtz:

$$-\Delta u - \frac{\omega^2}{c^2} u = 0. \quad (2.8)$$

Considere o número de onda λ definido por $\lambda = \omega/c$. Além disso, suponha que exista uma função $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ representando uma fonte que emite ondas eletromagnéticas. A partir da equação (2.8), obtém-se:

$$-\Delta u - \lambda^2 u = f \quad \text{em } \mathbb{R}^2. \quad (2.9)$$

Note que o domínio da equação (2.9) é infinito. Neste caso, é necessário impor algum tipo de condição de decaimento para que esta equação possua solução única. No caso de ondas que se propagam em domínios infinitos, para que não haja reflexão, segue que a função u também deve satisfazer a condição de radiação de Sommerfeld, que em $2D$ toma a seguinte forma:

$$\lim_{R \rightarrow \infty} \sqrt{R} \left(\frac{\partial u}{\partial R} - i\lambda u \right) = 0. \quad (2.10)$$

Como o problema de Helmholtz deve ser acoplado à equação Bioheat através do termo fonte, os domínios devem coincidir. Sendo assim, é necessário restringir o domínio sobre o qual está definido o problema de Helmholtz. Para isto, trocamos a

condição de radiação de Sommerfeld pela seguinte condição de contorno de Robin:

$$-\nabla u \cdot \mathbf{n} + i\lambda u = r \quad \text{sobre } \Gamma \quad (2.11)$$

onde $\mathbf{n}$ é o vetor normal unitário exterior à fronteira Γ . Neste caso, para que haja compatibilidade com a condição de Sommerfeld, é necessário que $r = 0$ sobre Γ , o que denota a condição de absorção ideal.

2.3 Problema de Otimização

Esta seção está dividida em duas partes. Na primeira, apresenta-se o problema de otimização, sendo definidos o funcional a ser minimizado, bem como as suas restrições. Além disso, define-se o conjunto de fontes admissíveis, o qual está associado às antenas consideradas neste trabalho e que torna o funcional bem definido. Na segunda parte, demonstra-se que as restrições possuem soluções fracas e que tais soluções são únicas.

No problema da hipertermia eletromagnética define-se um domínio aberto e limitado $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ com uma fronteira contínua Lipschitz $\partial\Omega$. O subconjunto $\mathcal{S}$ de Ω , representa o tecido corporal. Considere ainda um subconjunto ρ de $\mathcal{P} = \Omega \setminus \overline{\mathcal{S}}$, representando a antena a qual emite ondas eletromagnéticas. Estas regiões são ilustradas na Figura 2.1 a seguir.

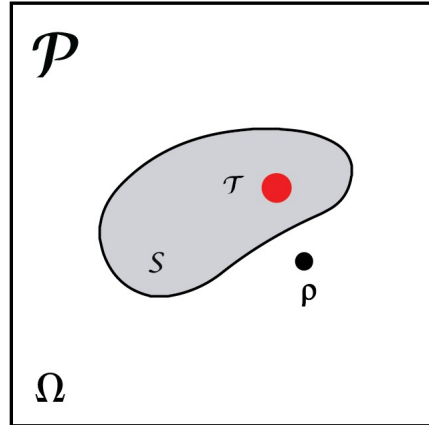


Figura 2.1: Problema bidimensional da hipertermia.

Na Figura 2.1 é possível ver uma representação bidimensional do problema em estudo, onde $\mathcal{S}$ representa um corte transversal de um determinado corpo, $\mathcal{T}$ representa a região onde se encontra o tecido canceroso e Ω é o domínio dentro do qual se encontra o corpo $\mathcal{S}$. Como mencionado anteriormente, o problema de hipertermia consiste em determinar a disposição ótima de antenas posicionadas fora do corpo $\mathcal{S}$, de modo que estas antenas emitam ondas eletromagnéticas com o objetivo de

aquecer as células doentes dentro de $\mathcal{T}$, sem que isso afete as células saudáveis localizadas em $\mathcal{S} \setminus \mathcal{T}$. O suporte das antenas está representado na figura pela região ρ .

Basicamente, o problema consiste em aumentar a temperatura em $\mathcal{T}$ sem causar aumentos sensíveis de temperatura nas regiões adjacentes. Sendo assim, pode-se formular o problema de hipertermia eletromagnética como o seguinte problema de otimização: determine a distribuição de temperatura $\theta : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ que minimiza o funcional

$$\mathcal{J}(\theta) = -\frac{\alpha}{|\mathcal{T}|} \int_{\mathcal{T}} \theta dx + \frac{1-\alpha}{|\mathcal{S}|} \int_{\mathcal{S} \setminus \bar{\mathcal{T}}} \theta dx, \quad (2.12)$$

onde $\alpha \in [0, 1]$, $|\mathcal{T}|$ e $|\mathcal{S}|$ denotam as áreas dos conjuntos $\mathcal{T}$ e $\mathcal{S}$, respectivamente. A função θ é solução do seguinte problema

$$\int_{\Omega} [\kappa \nabla \theta \cdot \nabla \eta + cw(\theta - \theta_a)\eta] dx = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \sigma |u|^2 \eta dx \quad \forall \eta \in H_0^1(\Omega) \quad (2.13)$$

e u é solução do seguinte problema de onda harmônica:

$$\int_{\Omega} (\nabla u \cdot \nabla \bar{v} - \lambda^2 u \bar{v}) dx - i \int_{\Gamma} \lambda u \bar{v} ds = \int_{\Omega} f \bar{v} dx - \int_{\Gamma} r \bar{v} ds \quad \forall v \in H^1(\Omega; \mathbb{C}). \quad (2.14)$$

No problema (2.14), o termo fonte f representa as antenas que emitem as ondas eletromagnéticas. Note que as equações Bioheat (2.13) e de Helmholtz (2.14) foram reescritas para a formulação variacional. A transformação da forma clássica apresentadas na seção anterior, problemas (2.5) e (2.14), para a forma variacional (2.13) e (2.14), encontra-se no Apêndice A.

Neste trabalho, assume-se que este termo fonte é constante por partes e possui suporte distribuído em um conjunto $\omega = \bigcup_{k=1}^m \omega_k$, tal que $\omega \subset \Omega \setminus \mathcal{S}$. Desta forma, considera-se o seguinte conjunto de fontes admissíveis:

$$C_{\gamma}(\Omega) = \left\{ f : \Omega \rightarrow \mathbb{R} : f(x) = \sum_{k=1}^m \gamma_k \chi_{\omega_k} \right\}, \quad (2.15)$$

onde $m \in \mathbb{N}$ denota a quantidade de antenas e, para cada $k \in \{1, \dots, m\}$, $\gamma_k \in \mathbb{R}$ representa a intensidade da onda emitida pela antena k . Assume-se que cada ω_k é conexo, tem fronteira suave e, para quaisquer $j \neq k$, vale $\omega_j \cap \omega_k = \emptyset$. Além disso, temos que χ_{ω} é a função característica associada ao conjunto ω , ou seja,

$$\chi_{\omega_k}(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in \omega_k, \\ 0 & \text{se } x \in \Omega \setminus \bar{\omega}_k. \end{cases} \quad (2.16)$$

Como o termo fonte é uma função constante por partes, então $C_{\gamma}(\Omega) \subset L^2(\Omega)$.

Portanto, é possível concluir que o funcional (2.12) está bem definido.

O problema de otimização acima, que consiste em minimizar o funcional (2.12) sujeito às restrições semi-acopladas (2.13) e (2.14), pode ser visto como um problema de controle ótimo dentro do conjunto $C_\gamma(\Omega)$. Ou seja, realiza-se uma busca pela melhor disposição das fontes geradoras de calor (antenas) de modo a alcançar o ajuste ótimo, isto é, concentrar a variação de temperatura o mais próximo possível da região doentia. Em outras palavras, o problema de otimização pode ser resumido da seguinte forma:

$$\begin{cases} \min_{f \in C_\gamma(\Omega)} \mathcal{J}(\theta) = -\frac{\alpha}{|\mathcal{T}|} \int_{\mathcal{T}} \theta dx + \frac{1-\alpha}{|\mathcal{S}|} \int_{\mathcal{S} \setminus \overline{\mathcal{T}}} \theta dx \\ \text{sujeito a (2.13) e (2.14)} \end{cases} \quad (2.17)$$

A fim de resolver o problema de hipertermia, é necessário encontrar a quantidade de conjuntos que formam o suporte ω , bem como suas respectivas formas, tamanhos, localizações e intensidades. Neste trabalho, considera-se que todas as propriedades geométricas relacionadas ao suporte são conhecidas *a priori*. Em outras palavras, assume-se que a geometria da antena (área) é pré-estabelecido. Inicialmente, será encontrado a quantidade e região das localizações das antenas, para isto, a intensidade das antenas será a mesma. Posteriormente, as variáveis do problema são as localizações do baricentro e as intensidades de cada antena.

2.4 Problemas Auxiliares

Nesta seção, demonstra-se que os problemas auxiliares (2.13) e (2.14) possuem uma única solução fraca, ou seja, as respectivas equações variacionais possuem uma única solução $\theta \in \mathcal{U} = \{\varphi \in H^1(\Omega) : \varphi = \theta_\Gamma \text{ sobre } \Gamma\}$ e $u \in H^1(\Omega; \mathbb{C})$.

Proposição 2.1. *A equação variacional (2.14) possui uma única solução $u \in H^1(\Omega; \mathbb{C})$.*

Demonstração. *Considere o espaço de Hilbert $V = H^1(\Omega; \mathbb{C})$ munido da seguinte norma:*

$$\|u\|_V^2 = \int_{\Omega} (u \bar{u} + \nabla u \cdot \overline{\nabla u}) dx \quad (2.18)$$

Sejam $u_1, u_2 \in V$, para $t \in [0, 1]$, vale o seguinte:

$$\|(1-t)u_1 + tu_2\|_V \leq (1-t)\|u_1\|_V + t\|u_2\|_V,$$

o que implica que $(1-t)u_1 + tu_2 \in V$ e, portanto, V é um conjunto convexo.

Seja $a : V \times V \rightarrow \mathbb{R}$ uma aplicação definida por:

$$a(u, v) = \int_{\Omega} (\nabla u \cdot \nabla \bar{v} - \lambda^2 u \bar{v}) dx - \int_{\Gamma} i \lambda u \bar{v} ds \quad (2.19)$$

Note que $a(\cdot, \cdot)$ é claramente bilinear. Além disso, da desigualdade de Cauchy-Schwartz e do Teorema do Traço, segue que:

$$\begin{aligned} |a(u, v)| &= |(\nabla u, \nabla v)_{L^2(\Omega; \mathbb{C})} - \lambda^2(u, v)_{L^2(\Omega; \mathbb{C})} - i\lambda(u, v)_{L^2(\Gamma; \mathbb{C})}| \\ &\leq |(\nabla u, \nabla v)_{L^2(\Omega; \mathbb{C})}| + \lambda^2|(u, v)_{L^2(\Omega; \mathbb{C})}| + |\lambda|(u, v)_{L^2(\Gamma; \mathbb{C})}| \\ &\leq |(\nabla u, \nabla v)_{L^2(\Omega; \mathbb{C})}| + \lambda^2|(u, v)_{L^2(\Omega; \mathbb{C})}| + |\lambda|C|(u, v)_{H^1(\Omega; \mathbb{C})}| \\ &\leq \alpha_1 \|u\|_{H^1(\Omega; \mathbb{C})} \|v\|_{H^1(\Omega; \mathbb{C})}, \end{aligned}$$

onde $\alpha_1 = \max\{1, \lambda^2, C\lambda\}$ e C é uma constante proveniente do Teorema do Traço. Portanto, $a(\cdot, \cdot)$ é uma aplicação contínua. A coercividade segue do Teorema de Babuska-Brezzi. Por outro lado, considere o operador $l : H^1(\Omega; \mathbb{C}) \rightarrow \mathbb{C}$ dado por:

$$l(v) = \int_{\Omega} f \bar{v} dx - \int_{\Gamma} r \bar{v} ds. \quad (2.20)$$

Além de $l(\cdot)$ ser claramente linear, utilizando novamente o Teorema do traço, segue que:

$$\begin{aligned} |l(v)| &= |(f, v)_{L^2(\Omega; \mathbb{C})} - \langle r, v \rangle_{H^{-1/2}(\Gamma; \mathbb{C}), H^{1/2}(\Gamma; \mathbb{C})}| \\ &\leq \|f\|_{L^2(\Omega; \mathbb{C})} \|v\|_{L^2(\Omega; \mathbb{C})} + \|r\|_{H^{-1/2}(\Gamma; \mathbb{C})} \|v\|_{H^{1/2}(\Gamma; \mathbb{C})} \\ &\leq (\|f\|_{L^2(\Omega; \mathbb{C})} + \|r\|_{H^{-1/2}(\Gamma; \mathbb{C})}) \|v\|_{H^1(\Omega; \mathbb{C})}, \end{aligned}$$

o que nos permite concluir que $l \in (H^1(\Omega; \mathbb{C}))^*$. Portanto, segue do Teorema de Lax-Milgram [10] que existe uma única solução para a equação variacional

$$a(u, v) = l(v) \quad \forall v \in V, \quad (2.21)$$

o que encerra a demonstração.

Para a equação Bioheat (2.13), a demonstração está baseada no Teorema de Lions-Stampacchia enunciado abaixo [31]:

Teorema 2.1. *Seja V um espaço de Hilbert com norma $\|\cdot\|_V$ e denotemos por K um subconjunto convexo de V . Seja $a : V \times V \rightarrow \mathbb{R}$ uma aplicação bilinear satisfazendo:*

$$a(u, u) \geq \alpha_0 \|u\|_V^2 \quad \text{e} \quad a(u, v) \leq \alpha_1 \|u\|_V \|v\|_V.$$

Além disso, seja $f \in V^*$. Então existe uma única solução do problema

$$a(u, v - u) \geq \langle f, v - u \rangle \quad \forall u \in V. \quad (2.22)$$

Capítulo 3

Procedimento para a Hipertermia

Neste capítulo desenvolve-se a metodologia utilizada para resolução do problema da hipertermia em duas dimensões. Ou seja, minimizar o funcional do problema, de modo que, aqueça principalmente a região doente (tumor) e preserve a temperatura do tecido sadio. Para isso, faz-se necessário a introdução de dois métodos: O primeiro é chamado Otimiza-Posição, caracterizado para encontrar o número de antenas, bem como suas respectivas posições; O segundo método está relacionado às intensidades das antenas que minimizam o funcional do problema (2.12), chamado de Otimiza-Intensidade.

3.1 Método para Encontrar as Posições das Antenas

Para encontrar o número de antenas e suas posições, o método Otimiza-Posição precisa de dois dados de entrada, são eles: a região onde estão localizadas as antenas e a forma das antenas, ou seja, sua geometria. A região onde estão localizadas as antenas fica fora da superfície do tecido sadio. Na Figura 3.1 essa região aparece em destaque por uma área tracejada.

A partir da região das localizações das antenas, define-se um número máximo (m_{max}) e mínimo (m_{min}) de antenas para essa região. No método Otimiza-Posição foi considerada a mesma intensidade para todas as antenas, denotando-se esse valor por *Intens*. Além disso, considera-se as antenas definidas por áreas pré-estabelecidas, sendo regiões quadriculadas. Atribuídas essas informações, seleciona-se m antenas de modo que, m esteja entre o número máximo e o número mínimo de antenas. O objetivo é encontrar a melhor combinação das m antenas, de maneira que, minimize o funcional dado pela equação (2.12).

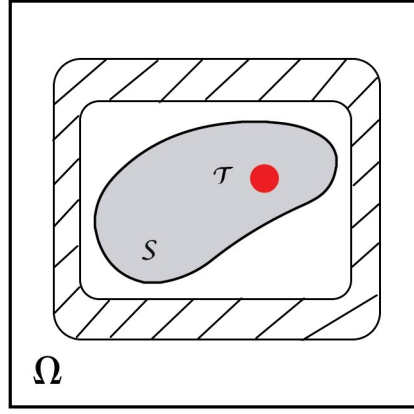


Figura 3.1: Região das localizações das antenas.

3.2 Método para Encontrar as Intensidades das Antenas

Nesta seção, estamos interessados em encontrar as intensidades das antenas, capazes de gerarem o procedimento da hipertermia. Para isso, o método Otimiza-Intensidade utiliza os dados de saída do método anterior, mantendo fixas as localizações das antenas. O objetivo desse método é encontrar as intensidades das antenas, de modo que, minimizam o funcional (2.12).

As intensidades são definidas com base na distância que cada antena está em relação ao baricentro do tecido do tumor. Deste modo, será estabelecido que, quanto mais próxima a antena estiver da região do tecido cancerígeno, maior será sua intensidade. A Figura (3.2) mostra a curva da intensidade em função da distância das antenas.

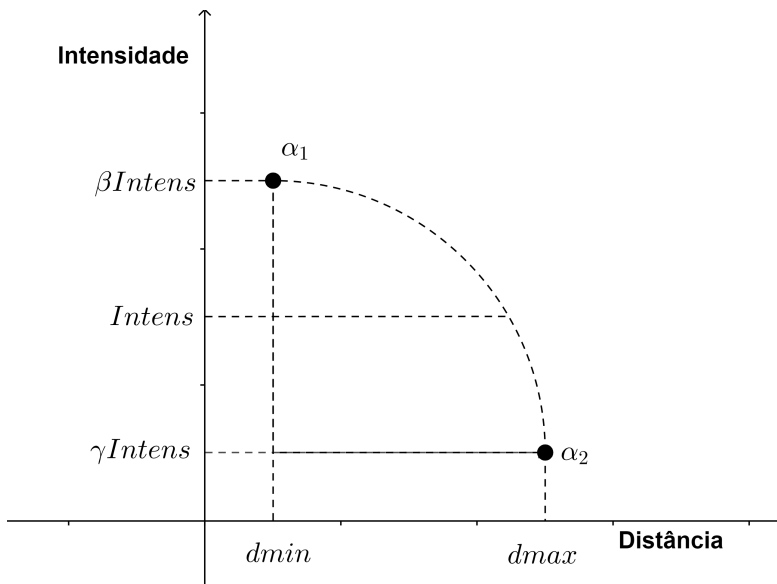


Figura 3.2: Intensidade das antenas.

Os termos $dmin$ e $dmax$ denotam, respectivamente, a menor e maior distância de uma antena ao baricentro do tumor. Além disso, como as antenas estão fora do tecido sadio, $dmin$ e $dmax$ representam números reais positivos. A variável $Intens$ é a mesma utilizada no método anterior, já os parâmetros γ e β são impostos, de modo que, $\gamma < 1 < \beta$.

A curva apresentada na Figura 3.2 é o gráfico de um polinômio de terceiro grau:

$$p(x) = ax^3 + bx^2 + cx + d \quad (3.1)$$

onde os coeficientes a , b , c e d são calculados a partir da escolha de β , γ , α_1 e α_2 e resolvendo o seguinte sistema de equações:

$$\begin{cases} \beta Intens = a(dmin)^3 + b(dmin)^2 + c(dmin) + d \\ \gamma Intens = a(dmax)^3 + b(dmax)^2 + c(dmax) + d \end{cases} \quad (3.2)$$

$$\begin{cases} \alpha_1 = 3a(dmin)^2 + 2b(dmin) + c \\ \alpha_2 = 3a(dmax)^2 + 2b(dmax) + c. \end{cases} \quad (3.3)$$

A equação (3.2) significa que o polinômio (3.1) deve passar pelos pontos $(dmin, \beta intens)$ e $(dmax, \gamma intens)$. Já a equação (3.3) significa que (3.1) deve ter derivadas α_1 e α_2 , respectivamente, em $dmin$ e $dmax$.

Reescrevendo o sistema acima, encontra-se:

$$\begin{bmatrix} dmin^3 & dmin^2 & dmin & 1 \\ dmax^3 & dmax^2 & dmax & 1 \\ 3dmin^2 & 2dmin & 1 & 0 \\ 3dmax^2 & 2dmax & 1 & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} a \\ b \\ c \\ d \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta Intens \\ \gamma Intens \\ \alpha_1 \\ \alpha_2 \end{bmatrix}$$

Além disso, as intensidades das antenas serão ajustadas de acordo com (3.1), ou seja, a antena que encontra-se a uma distância máxima ($dmax$), terá uma intensidade $\gamma Intens$, bem como, a antena que encontra-se a uma distância mínima ($dmin$) do tumor, terá uma intensidade $\beta Intens$. Deste modo, a antena que tem uma distância d do tumor, terá sua intensidade dado por $p(d)$.

Capítulo 4

Solução Numérica para a Equação Bioheat e Helmholtz

A dificuldade na busca de soluções analíticas em equações diferenciais parciais mais complexas fazem com que estudiosos apliquem os métodos numéricos. A partir deles, soluções aproximadas são encontradas para diversos problemas. Deste modo, aborda-se neste capítulo, o Método das Diferenças Finitas (MDF), o qual será utilizado para solucionar a equação Bioheat (2.5) no problema da hipertermia. Já na equação de Helmholtz (2.9), usa-se a equação integral (4.7), dada pela função de Green para solucionar tal equação.

4.1 Solução Numérica: Equação Bioheat

Empregando-se o método das diferenças finitas no problema da hipertermia oncológica, inicialmente, deve-se reformular o problema contínuo em um problema discreto. Para isto, é preciso substituir as derivadas parciais da equação governante por fórmulas discretas de diferenças, baseadas a partir da expansão da fórmula de Taylor.

A discretização das equações do problema é feita com base em um número finito de pontos pertencentes ao domínio. A esse conjunto de pontos chamamos de *malha de diferenças finitas*, a qual descreve à região de interesse trabalhada. Consequentemente, após a discretização da equação de Pennes, chega-se à solução desejada a partir de um sistema de equações alcançado.

Será realizada uma aproximação em duas dimensões, e para isso, considere θ uma função de classe C^2 tal que $\theta \in C^2(\mathbb{R}^2; \mathbb{R})$. A discretização do domínio ocorre com a construção de um malha uniforme dada a partir de:

$$x_i = a + i\Delta x, \quad \text{sendo} \quad \Delta x = \frac{(b-a)}{n} \quad \text{e} \quad i = 0, 1, 2, \dots, n; \quad (4.1)$$

$$y_j = c + j\Delta y, \quad \text{sendo} \quad \Delta y = \frac{(d-c)}{m} \quad \text{e} \quad j = 0, 1, 2, \dots, m. \quad (4.2)$$

Na figura abaixo mostra-se a representação dessa malha. Neste caso bidimensional, chamamos de nós, as intersecções entre as linhas da malha.

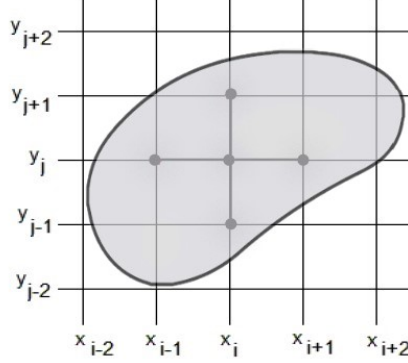


Figura 4.1: Malha bidimensional.

Neste trabalho, considera-se o mesmo espaçamento entre linhas verticais e horizontais, isto é, $\Delta x = \Delta y$. Além disso, assume-se também $m = n$.

A partir da discretização da equação modificada Bioheat (2.5), busca-se a solução aproximada, denotada por $\Theta_{ij} \approx \theta(x_i, y_j)$, onde $\theta(x_i, y_j)$ é a solução exata no ponto com coordenadas (x_i, y_j) . Sendo assim, com base na Figura (4.1), adota-se a seguinte notação: $\theta(x_i, y_j) = \Theta_{ij}$, $\theta(x_i + \Delta x, y_j) = \Theta_{i+1,j}$, $\theta(x_i - \Delta x, y_j) = \Theta_{i-1,j}$, $\theta(x_i, y_j + \Delta y) = \Theta_{i,j+1}$ e $\theta(x_i, y_j - \Delta y) = \Theta_{i,j-1}$.

Com isso, as derivadas parciais da equação (2.5) serão alteradas pelas fórmulas de diferenças finitas centradas de ordem 2, dadas pelas equações a seguir:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \theta(x_i, y_j)}{\partial x^2} \approx D^2(\theta(x_i, y_j)) &= \frac{\theta(x_i + \Delta x, y_j) - 2\theta(x_i, y_j) + \theta(x_i - \Delta x, y_j)}{(\Delta x)^2} \\ &\approx \frac{\Theta_{i+1,j} - 2\Theta_{ij} + \Theta_{i-1,j}}{(\Delta x)^2} \quad \text{e} \end{aligned} \quad (4.3)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \theta(x_i, y_j)}{\partial y^2} \approx D^2(\theta(x_i, y_j)) &= \frac{\theta(x_i, y_j + \Delta y) - 2\theta(x_i, y_j) + \theta(x_i, y_j - \Delta y)}{(\Delta y)^2} \\ &\approx \frac{\Theta_{i,j+1} - 2\Theta_{ij} + \Theta_{i,j-1}}{(\Delta y)^2}. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Dessa forma, o problema discretizado empregam-se à fórmula de diferenças finitas (4.3) e (4.4) na equação governante (2.5). Com isso, após a devida substituição, encontra-se

$$\alpha \left(\frac{\Theta_{i+1,j} - 2\Theta_{ij} + \Theta_{i-1,j}}{(\Delta x)^2} + \frac{\Theta_{i,j+1} - 2\Theta_{ij} + \Theta_{i,j-1}}{(\Delta y)^2} \right) + \beta\Theta_{ij} + \gamma = \xi|u|^2 \quad (4.5)$$

com $\Theta_{ij} = \Theta_\Gamma$ se $(i, j) \in \Gamma$. Na equação acima, tem-se: $\alpha = -\kappa$, $\beta = cw$, $\gamma = -cw\theta_b$ e $\xi = \frac{1}{2}\sigma$.

Portanto, uma aproximação por diferenças finitas centradas de segunda ordem para a equação Bioheat bidimensional é descrito por

$$\frac{\alpha}{(\Delta x)^2} (\Theta_{i+1,j} - 2\Theta_{ij} + \Theta_{i-1,j}) + \frac{\alpha}{(\Delta y)^2} (\Theta_{i,j+1} - 2\Theta_{ij} + \Theta_{i,j-1}) + \beta\Theta_{ij} + \gamma = \xi|u|^2 \quad (4.6)$$

com $\Theta_{ij} = \Theta_\Gamma$.

Podemos também escrever a equação acima da seguinte forma

$$\begin{bmatrix} \frac{\alpha}{(\Delta x)^2} & \frac{\alpha}{(\Delta y)^2} & \beta - 2\alpha \left(\frac{1}{(\Delta x)^2} + \frac{1}{(\Delta y)^2} \right) & \frac{\alpha}{(\Delta y)^2} & \frac{\alpha}{(\Delta x)^2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Theta_{i+1,j} \\ \Theta_{j+1,i} \\ \Theta_{i,j} \\ \Theta_{j-1,i} \\ \Theta_{i-1,j} \end{bmatrix} = \xi|u|^2$$

com $\Theta_{ij} = \Theta_\Gamma$.

Através do sistema de equações alcançado, com um número finito de incógnitas, faz-se um algoritmo para resolver computacionalmente o problema.

4.2 Solução Numérica: Equação de Helmholtz

Assim como realizado na equação Bioheat (2.5), será visto nesta seção uma análise bidimensional para o problema de Helmholtz. Inicialmente, será mostrado que a solução $u(x)$ é definida por meio de uma integral expressa pela função de Green. A essa solução, chamamos de *equação integral*.

Na formulação apresentada na equação (2.14), foi visto que o problema assume a condição de contorno de Robin, que provém da condição de radiação de Sommerfeld (2.10). Admitindo-se essa condição, para domínio infinito, a solução analítica da equação (2.14) é definida de acordo com a equação abaixo [22]:

$$u(x) = \int_{\mathbb{R}^2} G(x-y)f(y)dy \quad x \in \mathbb{R}^2. \quad (4.7)$$

Sendo G , a função de Green, expressa para o caso 2D pela equação abaixo

$$G(x) = \frac{i}{4} H_0^1(k|x|). \quad (4.8)$$

Sendo H_0^1 a função Hankel de primeiro tipo e ordem zero.

Capítulo 5

Resultados Numéricos

Neste capítulo, serão apresentados alguns resultados numéricos relativos às equações governantes deste trabalho, mostrando os resultados de hipertermia obtidos a partir dos métodos Position-Optimization e Intensity-Optimization, discutidos no Capítulo [3](#).

5.1 Implementação Computacional

A implementação computacional foi obtida a partir da programação em Octave, versão 5.1.0 64 bits, em uma máquina Acer, com processador intel Core i5, que tem 8GB RAM e com sistema operacional Windows 10.

Os códigos possuem parâmetros de entrada, tais como: permissividade, permeabilidade, calor específico, definições de malha (domínio e partição) e valores de contorno. Além disso, é importante ressaltar que, o domínio em estudo possui regiões diferentes, água, gordura, tecido, antenas, e portanto, apresentam propriedades específicas para cada região.

Uma das principais vantagens na programação em Octave é o fato do software ser acessível. Sua utilização é livre, e portanto, seu código fonte está disponível para pesquisadores em geral. O aplicativo concede ótimos recursos na resolução de problemas numéricos encontrados na álgebra linear, na manipulação de polinômios, integração de equação diferenciais ordinárias, dentre outros. Além disso, possui uma sintaxe similar a programação em Matlab, principal correspondente comercial [\[14\]](#).

5.2 Cálculo da Temperatura: Bioheat e Helmholtz

Nesta seção mostram-se os resultados obtidos da distribuição de temperatura de acordo com os problemas Bioheat e Helmholtz. O domínio Ω em estudo é uma região limitada retangular de centro na origem e dimensões $(-1, 1) \times (-1, 1) \subset \mathbb{R}^2$.

O tecido saudável é dado por um quadrado de centro $(0.1, 0.2)$ e lado 0.25 . O centro e dimensões da região do tecido doente, foram calculadas com base na região prescrita pelo tecido saudável. Isto é, o centro do tecido doente, denotado aqui por (dc_1, dc_2) , foi definido por

$$dc_1 = sc_1 + (0.5)sb \quad \text{e} \quad dc_2 = sc_2 + (0.5)sa \quad (5.1)$$

sendo (sc_1, sc_2) o centro do tecido sadio, enquanto sb e sa são as dimensões do tecido sadio. Como temos uma região quadricular, $sa = sb = 0.25$. Para calcular a dimensão do tecido doente, denotadas por db e da , usamos

$$db = \frac{sb}{3} \quad \text{e} \quad da = \frac{sa}{3}. \quad (5.2)$$

Na Figura 5.1, o domínio Ω está denotado em azul, a região do tecido sadio em verde, a região do tumor em vermelho e as antenas em preto. Para realização dos testes, assim como já mencionado anteriormente, as antenas tem formatos e localizações pré-estabelecidas. Fixamos a quantidade em 4 antenas, as quais possuem uma região quadricular com lado medindo 0.1 . Na Tabela 5.1, apresentam-se as localizações, dadas a partir de seus centros, denotados por (c_1, c_2) .

Tabela 5.1: Localizações das antenas.

Antenas	c_1	c_2	Região quadricular
1	-0.8	0.8	0.1
2	0.8	0.8	0.1
3	-0.8	-0.8	0.1
4	0.8	-0.8	0.1

Para realização dos testes, foi atribuída uma frequência de 140 MHz. Com relação a condição de contorno de Robin, foi proposto $r = 0$. Já a temperatura prescrita sobre o contorno, foi indicada $\theta_\Gamma = 36^\circ\text{C}$. Mesmo valor prescrito para a temperatura arterial do sangue, $\theta_b = 36^\circ\text{C}$. Os demais parâmetros adotados possuem propriedades que se distinguem conforme a região inserida. Estes parâmetros estão apresentados nas respectivas Tabelas 5.2 e 5.3. Todas as propriedades aqui apresentadas, são dados realistas obtidos a partir da referência [35].

Para calcular a *equação integral* (4.7), foi utilizado a função de Hankel, programada em octave como *Besselh*. Sendo assim, com as disposições apresentas nas Tabelas 5.2 e 5.3, a Figura (5.2), mostra a solução $|u|$ para a equação de Helmholtz não homogênea.

Ainda nesse exemplo, utilizando o MDFC, foi possível encontrar a distribuição da temperatura θ a partir da equação Bioheat (2.13), usando uma discretização do

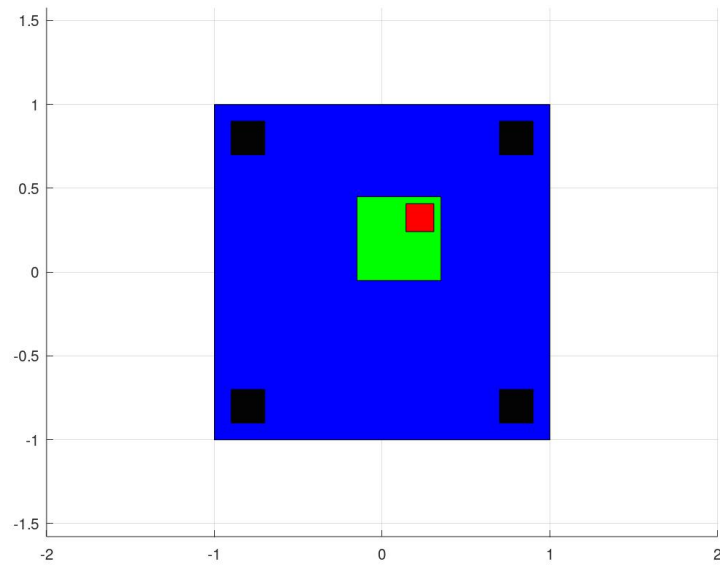


Figura 5.1: Teste 1. Posicionamento das antenas.

domínio com 100 pontos. Com base nesses parâmetros, foram obtidos os seguintes resultados de temperatura nas regiões do domínio (Figura 5.3). Nota-se que a região tumoral, não sofre aumento significativo de temperatura, necessários para o processo da hipertermia.

Tabela 5.2: Propriedades dos parâmetros em suas respectivas regiões.

Regiao	Permissividade	Permeabilidade	Condutividade eletrica
Água	76,5	1,0	$1e^{-3}$
Gordura	20,4	1,0	0,12
Tumor	65	1,0	0,78
Antenas	2,33	1,0	0

Tabela 5.3: Propriedades dos parâmetros em suas respectivas regiões.

Regiao	Condutividade térmica	Calor específico	Taxa de perfusão
Água	0,5	4178	0
Gordura	0,22	2387	1,1
Tumor	0,56	3639	1,8
Antenas	0,22	0	0

Apesar de não conseguirmos atingir a região alvo, com intensidade ótima, encontramos melhores resultados de distribuição de temperatura (Figura 5.5) aos aproximarmos algumas antenas (Figura 5.4). Mas isso não acontece sempre, observa-se que

ao aproximar as duas antenas que estão mais próximas do tecido cancerígeno (Figura 5.6), a distribuição de temperatura se concentra fora do tecido doente (Figura 5.7).

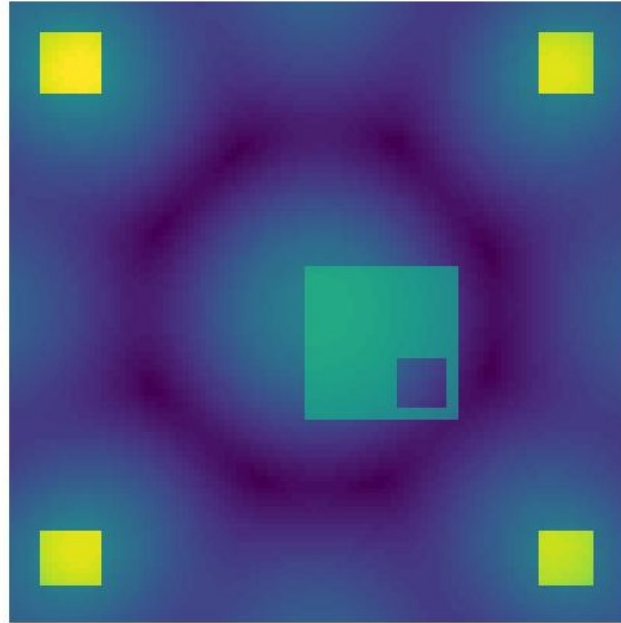


Figura 5.2: Teste 1. Intensidade das antenas.

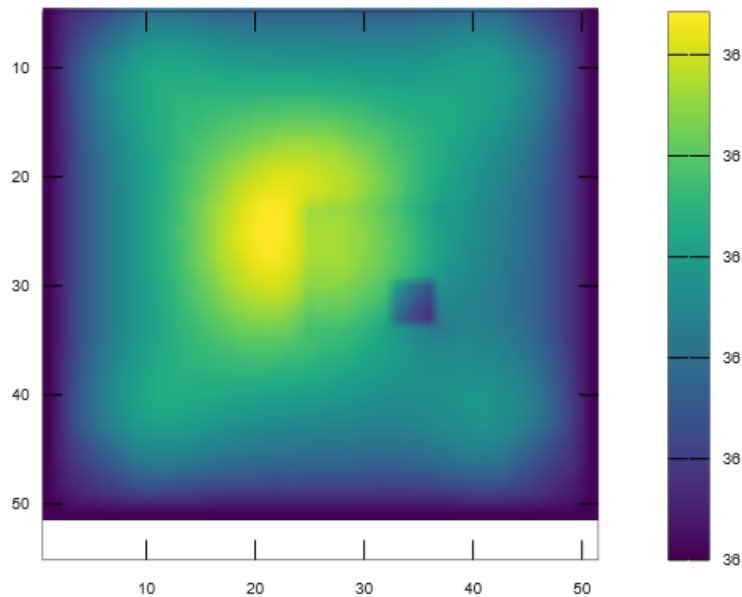


Figura 5.3: Teste 1. Distribuição de temperatura.

Fica claro portanto, que apenas com o simples deslocamento das antenas não resolve exatamente o problemas da hipertermia oncológica. Para isto, deve-se encontrar a configuração ótima da intensidade de cada antena.

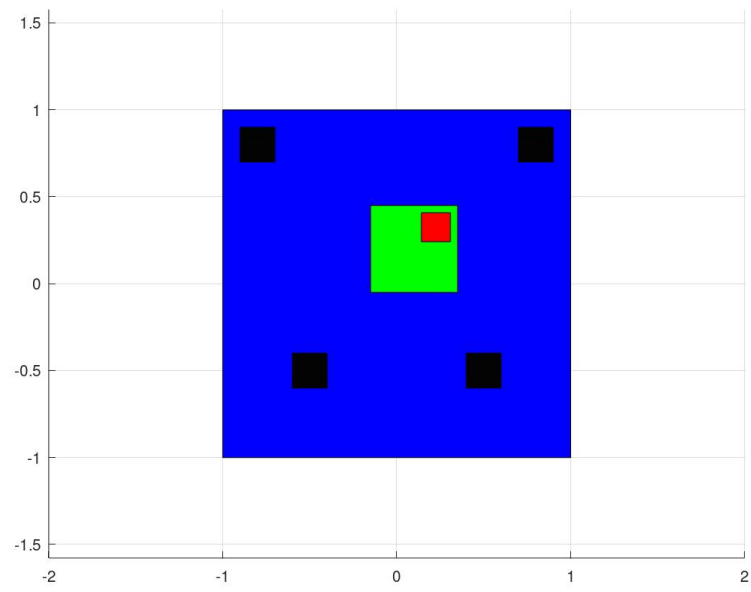


Figura 5.4: Teste 2. Posicionamento das antenas.

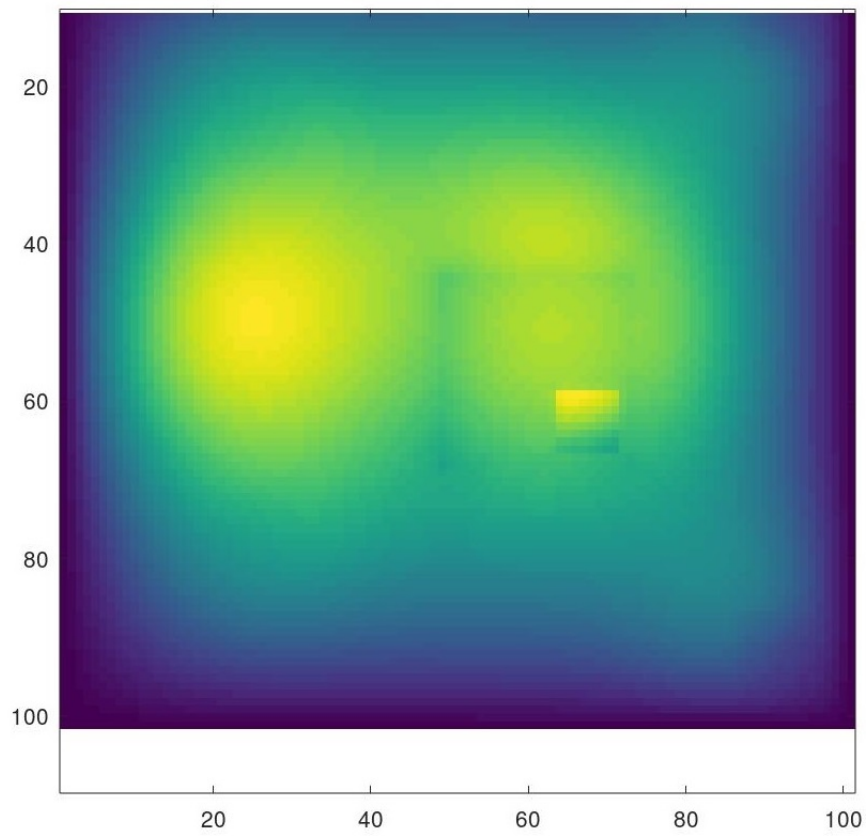


Figura 5.5: Teste 2. Distribuição de temperatura.

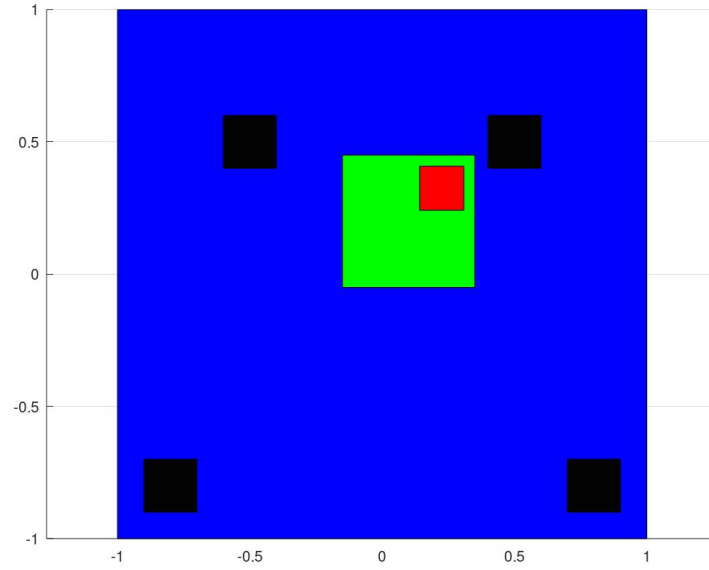


Figura 5.6: Teste 3. Posicionamento das antenas.

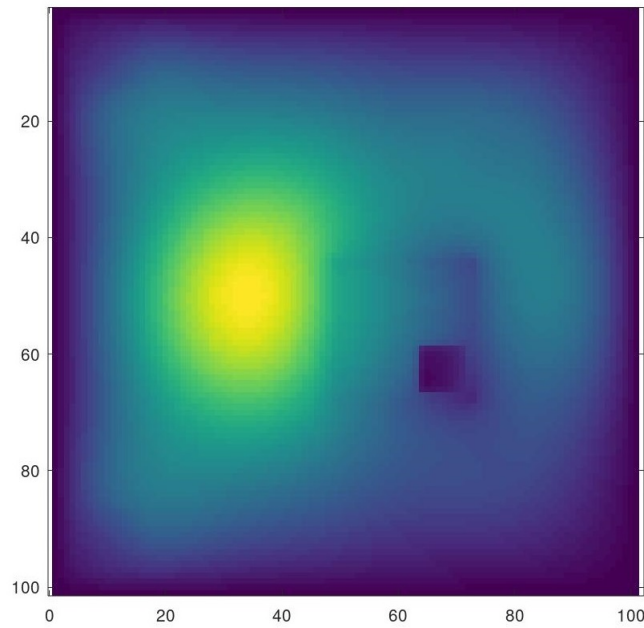


Figura 5.7: Teste 3. Distribuição de temperatura.

5.3 Cálculo da Temperatura: Otimiza-Posição e Otimiza-Intensidade

Neste seção discute-se os resultados obtidos com os métodos Otimiza-Posição e Otimiza-Intensidade. Basicamente, o método Otimiza-Posição encontra o número de antenas e suas posições, utilizando a região de localização das antenas e sua geometria, dados de entrada do método. Já o método Otimiza-Intensidade utiliza os

dados encontrados no método anterior, ou seja, o número de antenas e suas posições, e determina as intensidades de cada antena capazes de gerar o procedimento de hipertermia.

Sendo assim, serão apresentados três testes realizados, onde empregamos $\alpha = 0.2$, $\alpha = 0.5$ e $\alpha = 0.8$ no funcional (2.12). Cada teste será analisado separadamente, discutindo os resultados alcançados.

5.3.1 Teste 1

Para o primeiro parâmetro $\alpha = 0.2$, o método de Otimiza-Posição encontrou quatro antenas. Suas coordenadas estão apresentadas na Figura 5.8 e como procedimento do método, todas as antenas possuem a mesma intensidade. Como pode ser notado, as antenas não se posicionaram tão próximas da região do tumor.

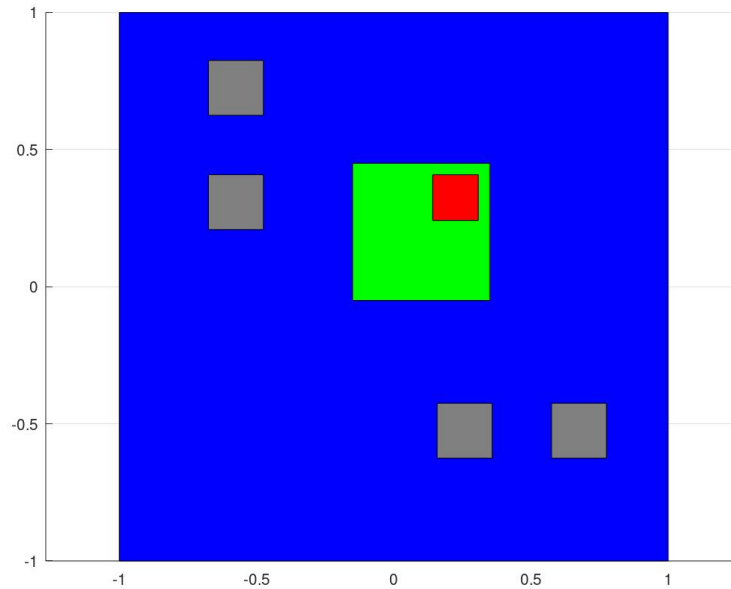


Figura 5.8: Localização das antenas com intensidades iguais para $\alpha = 0.2$.

Baseando-se no número e posição das antenas encontrados, acha-se as intensidades para cada antena, utilizando o método Otimiza-Intensidade. Na Figura 5.9, são apresentadas as intensidades para $\alpha = 0.2$.

A distribuição de temperatura para as posições e intensidades encontradas no Teste 1, é mostrada na Figura 5.10. Neste primeiro teste, a distribuição de temperatura atingiu ambos os tecidos, não realizando portanto, o processo de hipertermia ideal. Além disso, o tecido canceroso não atinge 42°C , temperatura que concede o processo de hipertermia.

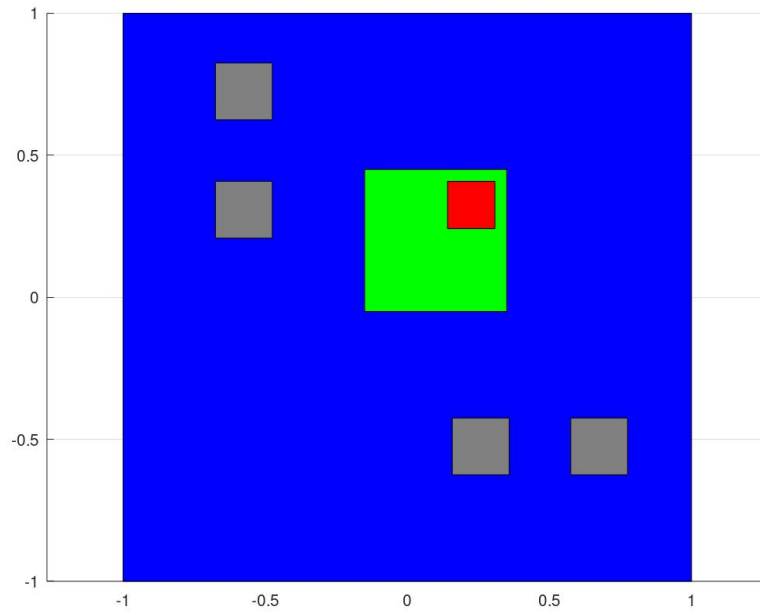


Figura 5.9: Intensidades das antenas para $\alpha = 0.2$.

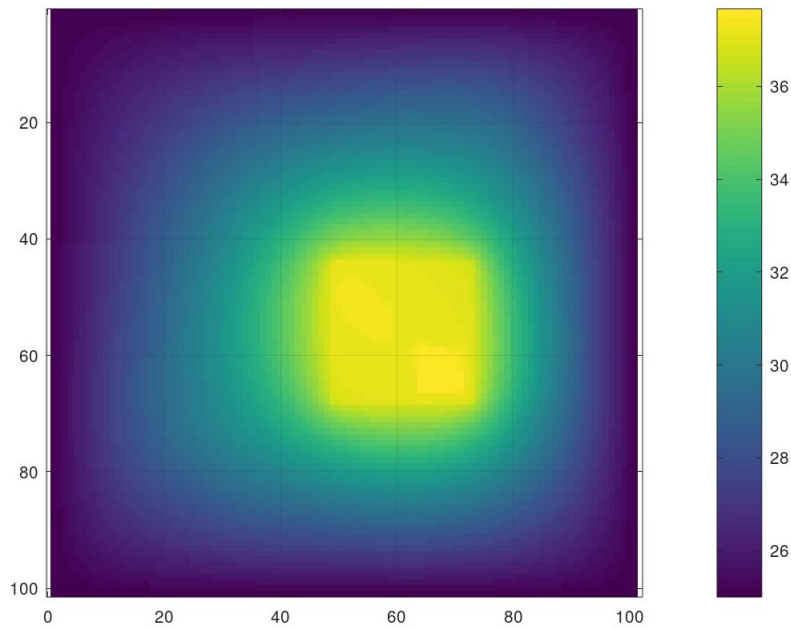


Figura 5.10: Distribuição de temperatura com intensidades distintas $\alpha = 0.2$.

5.3.2 Teste 2

No segundo teste, foi utilizado $\alpha = 0.5$ e encontrou-se resultados mais satisfatórios. Para este parâmetro foi encontrado cinco antenas, distribuídas de acordo com a Figura [5.11](#). Todas as antenas possuem a mesma intensidade e diferente do que aconteceu no primeiro teste, aqui as antenas localizaram-se mais próximo da região do tumor.

A partir da quantidade e localização das antenas, encontradas pelo método

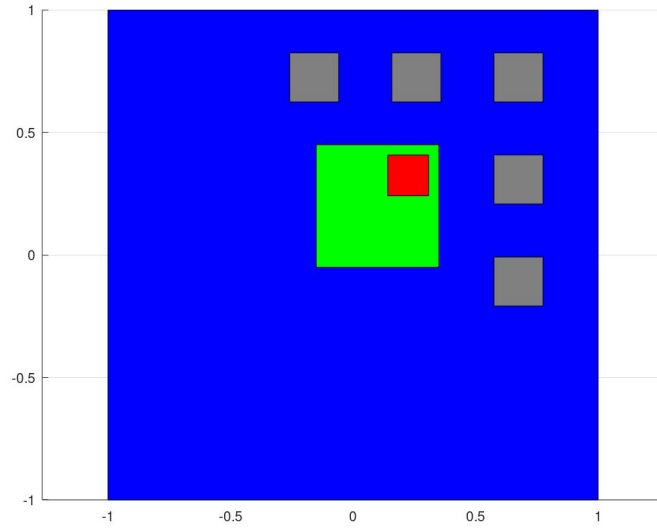


Figura 5.11: Localização das antenas com intensidades iguais para $\alpha = 0.5$.

Otimiza-Posição, acha-se as intensidades das respectivas antenas, tendo em vista sua disposição em relação ao tecido cancerígeno. Note na Figura 5.12 que existe níveis de cores diferentes para as antenas. Isso porque, este nível está relacionado a intensidade que a antena possui. Quanto mais escurar for a cor da antena, menor intensidade possui. Neste caso, as antenas de cor mais branca possuem maiores intensidades, quando comparadas com as demais. Observe essa distinção de intensidades na Figura 5.12.

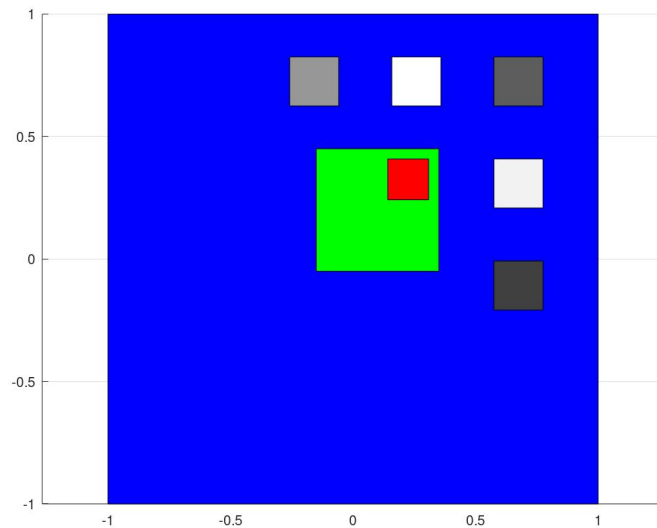


Figura 5.12: Intensidades das antenas para $\alpha = 0.5$.

Utilizando as intensidades de cada antena, encontrar-se a distribuição de temperatura nos tecidos sadio e canceroso. Nesse teste, as células cancerosas são mais

afetadas pelo aumento de temperatura passando dos 40°C, enquanto o tecido sadio apresenta temperaturas mais baixas, assim como mostra a Figura 5.13.

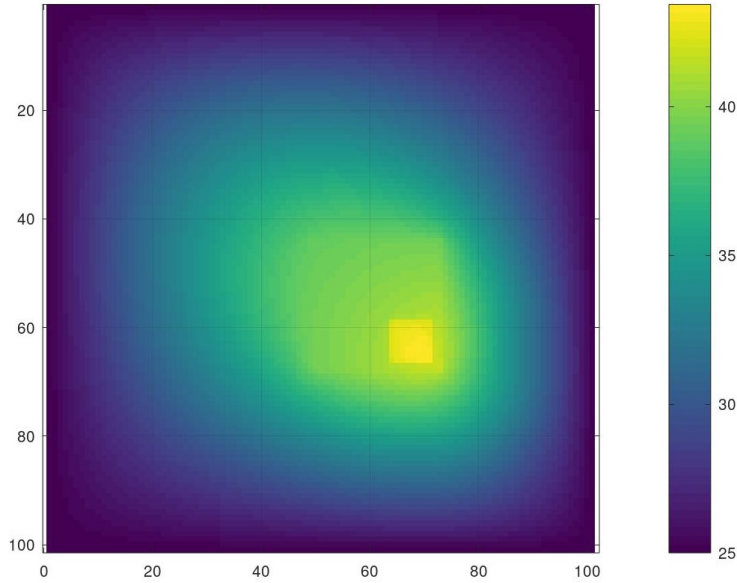


Figura 5.13: Distribuição de temperatura com intensidades distintas para $\alpha = 0.5$.

5.3.3 Teste 3

No último teste, foi considerado $\alpha = 0.8$ e com ele foi possível encontrar onze antenas, dispostas de acordo com Figura 5.14. Assim como no segundo teste, a maioria das antenas se concentraram próximas ao tecido canceroso. Inicialmente, todas as antenas tem a mesma intensidade, e portanto, todas serão o mesmo tom de cor. Considerando as onze antenas e suas respectivas localizações, utilizando o método Otimiza-Intensidade encontra-se suas intensidades, que podem ser observadas na Figura 5.15. A coloração branca das antenas que estão próximas do tumor, indicam que as mesmas possuem maior grau de intensidade.

Utilizando as intensidades das onze antenas, acha-se a distribuição de temperatura para os tecidos sadio e canceroso, observe a Figura 5.16. Apesar de ambos os tecidos sofrerem com o aumento de temperatura, não gerando, portanto, um procedimento ideal de hipertermia, observa-se que a região do tumor aparece com maior pico de temperatura, quando comparado com o tecido sadio.

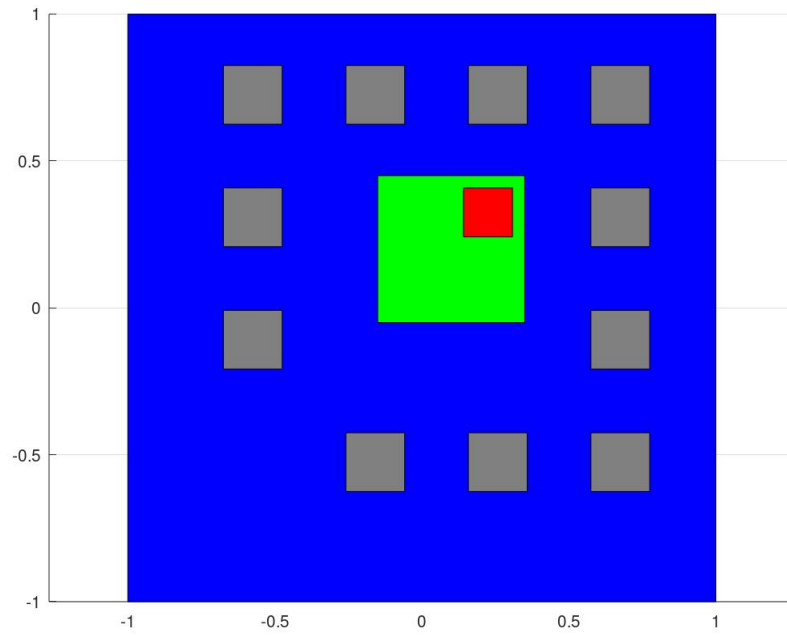


Figura 5.14: Localizações das antenas com intensidades iguais para $\alpha = 0.8$.

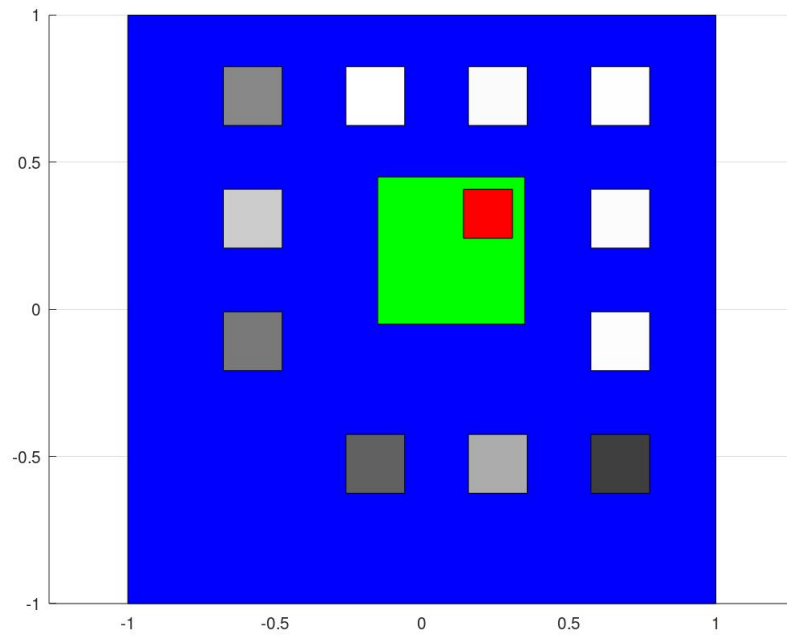


Figura 5.15: Intensidades das antenas para $\alpha = 0.8$.

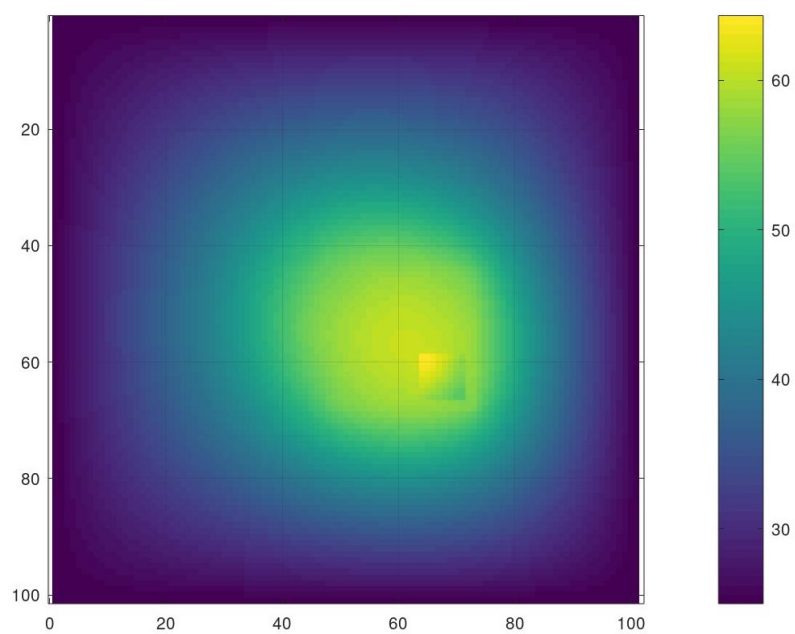


Figura 5.16: Distribuição de temperatura com intensidades distintas para $\alpha = 0.8$.

Capítulo 6

Considerações Finais

Nesse trabalho foi abordado o problema da hipertermia eletromagnética para o caso bidimensional. Conforme apresentado na Seção (2.3), esse problema está acoplado a um sistema de equações governantes: Equação Bioheat e equação de Helmholtz. Sendo demonstrado as deduções de tais equações para o problema proposto.

Para resolver o problema de otimização foi introduzido os métodos Otimiza-Posição e Otimiza-Intensidade. Utilizando esses métodos foi possível minimizar o funcional do trabalho (2.12), encontrando uma distribuição de intensidades para as antenas para o processo de hipertermia. Dentre os testes realizados, o teste 2, utilizado $\alpha = 0.5$, obteve melhor resultado. Com ele o tecido canceroso atinge temperaturas acima dos 40°C, enquanto o tecido sadio se mantém com temperaturas inferiores a essas. Gerando portanto, o melhor procedimento de hipertermia entre os testes realizados. Como perspectivas futuras, pretende-se aperfeiçoar os métodos apresentados e gerar mais testes com o intuito de alcançar o processo ideal de hipertermia.

Referências Bibliográficas

- [1] “Instituto Nacional de Câncer”. Acessado em Julho de 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>.
- [2] ALDHAEEDI, M., ALZABIDI, M., ELSHAFIEY, I., 2013, “Genetic algorithm optimization of SAR distribution in hyperthermia treatment of human head”. In: *2013 1st International Conference on Artificial Intelligence, Modelling and Simulation*, pp. 92–97. IEEE.
- [3] ALMEIDA, V., LEITÃO, A., REINA, L., et al., 2005, “Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução”, *Quim Nova*, v. 28, n. 1, pp. 118–29.
- [4] AMAD, A., 2016, *Numerical Methods for Time-Harmonic Wave Problems*. Tese de D.Sc., Laboratório Nacional de Computação Científicav, Petrópolis, RJ, Brasil.
- [5] ANDRADE, L., 2019, “C”, *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT*, v. 5, n. 2, pp. 119.
- [6] BABUŠKA, I., 1995, “A generalized finite element method for solving the Helmholtz equation in two dimensions with minimal pollution”. v. 128, *Computer methods in applied mechanics and engineering*, pp. 325–359.
- [7] BAKER, B., COPSON, E., 1987, *The mathematical theory of Huygens’ principle*. 3 ed. Chelsea, Oxford University Press.
- [8] BORGES, A., SCHILITZ, A., LIMA, F., et al., 2018, “Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer”, *Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Inca*.
- [9] BOWMAN, H., 1985, “Estimation of tissue blood flow”, *Heat transfer in medicine and biology. Plenum, New York*, v. 1, pp. 193–230.
- [10] BREZIS, H., 2010, *Functional Analysis, Sobolev Spaces and Partial Differential Equations*. 1 ed. New York, Springer.

- [11] CHARNY, C., 1992, “Mathematical models of bioheat transfer”. In: *Advances in heat transfer*, v. 22, Elsevier, pp. 19–155.
- [12] COLEY, W., 1910, “The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus).” *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 3, n. Surg_Sect, pp. 1–48.
- [13] DURKEE, J., ANTICH, P., LEE, C., 1990, “Exact solutions to the multiregion time-dependent bioheat equation. II: Numerical evaluation of the solutions”, *Physics in Medicine and Biology*, v. 35, n. 7, pp. 869–890.
- [14] EATON, J., BATEMAN, D., HAUBERG, S., 2002, *GNU Octave manual*. Network Theory Ltd. Bristol, UK.
- [15] FELIPPE, J., 2007, “Câncer: Tratamento com Hipertermia por Radio Frequência e Oxidação Sistêmica”, In: *www.medicinacomplementar.com.br*.
- [16] FIGUEIREDO, A.; GUIMARÃES, G., 2014, “Análise Numérica da Equação da Biotransferência de Calor”, *Simpósio de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica. Faculdade de Engenharia Mecânica – Universidade Federal de Uberlândia-MG*.
- [17] FRANCA, L., FARHAT, C., MACEDO, A., et al., 1997, “Residual-free bubbles for the Helmholtz equation”, *International journal for numerical methods in engineering*, v. 40, n. 21, pp. 4003–4009.
- [18] GILDER, S., 1987, “Hyperthermia in cancer therapy.” *South African medical journal Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, v. 72, n. 9, pp. 589.
- [19] GOLDSTEIN, C., 1984, *The numerical solution of underwater acoustic propagation problems using finite difference and finite element methods*. Relatório técnico, NAVAL RESEARCH LAB WASHINGTON DC.
- [20] HANAHAN, D., WEINBERG, R., 2011, “Hallmarks of cancer: the next generation”, *cell. Elsevier*, v. 144, n. 5, pp. 646–674.
- [21] HORSMAN, M., OVERGAARD, J., 2007, “Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy”, *Clinical Oncology*, v. 19, n. 6, pp. 418–426.
- [22] IHLENBURG, F., 2006, *Finite element analysis of acoustic scattering*, v. 132. Springer Science & Business Media.

- [23] INCA, 2019, *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva*. 5 ed. Rio de Janeiro: INCA.
- [24] KAMPANIS, N., DOUGALIS, V., 1999, “A finite element code for the numerical solution of the Helmholtz equation in axially symmetric waveguides with interfaces”, *Journal of Computational Acoustics*, v. 7, n. 02, pp. 83–110.
- [25] LAKHSSASSI, A., KENGNE, E., SEMMAOUI, H., 2010, “Modifed pennes’ equation modelling bio-heat transfer in living tissues: analytical and numerical analysis”, *Natural Science*, v. 2, n. 12, pp. 1375.
- [26] LANG, J., ERDMANN, B., SEEBASS, M., 1999, “Impact of nonlinear heat transfer on temperature control in regional hyperthermia”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 46, n. 9, pp. 1129–1138.
- [27] MARTIN, P., 2006, *Multiple scattering: Interaction of time-harmonic waves with N obstacles*. 1 ed. Cambridge, Cambridge University Press.
- [28] MITSLOUDIS, D., MAKRIDAKIS, C., 2012, “Helmholtz equation with artificial boundary conditions in a two-dimensional waveguide”, *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, v. 44, n. 6, pp. 4320–4344.
- [29] PANG, C., 2016, “Protocolos terapêuticos do tratamento integrado da hipertermia para doenças não cancerígenas”. In: *Hipertermia em Oncologia*, CRC Press, pp. 339–341.
- [30] PENNES, H., 1948, “Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm”, *Journal of applied physiology*, v. 1, n. 2, pp. 93–122.
- [31] RIVERA, J., 2004, *Teoria das Distribuições e Equações Diferenciais Parciais*. 1 ed. Petrópolis, Laboratório Nacional de Computação Científica.
- [32] SANTOS, L., 2012, *Inversão tomográfica sequencial para o campo de velocidades sísmicas baseada em difrações e critérios geológicos*. Tese de Doutorado, Ph. D. Thesis, Universidade Federal do Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, Programa de Engenharia Civil 2012.
- [33] SHALIMOVA, K., 1975, “Physics of Semiconductors”, *Vysshaya Shkola, Moscow*, v. 584.
- [34] WEISER, M., 2009, “Optimization and identification in regional hyperthermia”, *International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics*, v. 30, n. 3-4, pp. 265–275.

- [35] WU, L., MCGOUGH, R., ARABE, O., et al., 2005, “An RF phased array applicator designed for hyperthermia breast cancer treatments”, *Physics in Medicine & Biology*, v. 51, n. 1, pp. 1.
- [36] WUST, P., HILDEBRANDT, B., SREENIVASA, G., et al., 2002, “Hyperthermia in combined treatment of cancer”, *The lancet oncology*, v. 3, n. 8, pp. 487–497.
- [37] YOKOMIZO, M., GYLLES, R., RICARDO, A., 2017, “Solução Analítica Para A Equação De Biotransferência De Calor Com Parâmetros Variáveis”, *XXII Seminário de Iniciação Científica e Tecnologia. Londrina-PR*.

Apêndice A

A.1 Formulações Variacionais

Nesta seção serão apresentadas as deduções das formulações variacionais (2.13) e (2.14) utilizadas no Capítulo 2. Elas estão associadas as respectivas formulações clássicas (2.5) e (2.9), apresentadas no Capítulo 2. A transformação da formulação clássica, também chamada de forma forte, para formulação variacional ou forma fraca, decorre a partir da identidade de Green e do teorema da divergência.

A seguir, será deduzida a formulação variacional associada à equação (2.5), considerando que a temperatura seja prescrita sobre a fronteira de Ω , ou seja, $\theta = \theta_\Gamma$ sobre Γ .

A.1.1 Equação Bioheat

O objetivo desta seção é encontrar a formulação variacional associada à equação (2.5) com condição de contorno prescrita. Sendo assim, descreve-se a seguir o passo a passo realizado para encontrar tal formulação.

Inicialmente, multiplica-se a equação (2.5) por uma função teste arbitrária $\eta \in C_c^\infty(\Omega)$. Em seguida, integra-se ambos os membros sobre Ω , o que fornece a seguinte equação:

$$-\int_{\Omega} \kappa \eta \Delta \theta \, dx + \int_{\Omega} cw(\theta - \theta_a) \eta \, dx = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \sigma |u|^2 \eta \, dx. \quad (\text{A.1})$$

Aplicando a identidade de Green e o Teorema da divergência, segue que:

$$\int_{\Omega} \kappa \nabla \theta \cdot \nabla \eta \, dx - \int_{\Gamma} \eta \frac{\partial \theta}{\partial n} \, ds + \int_{\Omega} cw(\theta - \theta_a) \eta \, dx = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \sigma |u|^2 \eta \, dx. \quad (\text{A.2})$$

Uma vez que $\eta \in C_c^\infty(\Omega)$, então esta função possui suporte compacto contido em Ω e, consequentemente, se anula sobre Γ . Além disso, para que a equação (A.2) esteja bem definida, basta que os gradientes do campo de temperatura θ e da função teste η sejam quadrado integráveis sobre Ω . Isto é possível, uma vez que o espaço de funções teste $C_c^\infty(\Omega)$ é denso no espaço $H^1(\Omega)$.

Portanto, a forma variacional associada à equação (2.5) consiste em encontrar $\theta \in \mathcal{U} = \{\varphi \in H^1(\Omega) : \varphi = \theta_\Gamma \text{ sobre } \Gamma\}$ que satisfaça à seguinte equação:

$$\int_{\Omega} [\kappa \nabla \theta \cdot \nabla \eta + cw(\theta - \theta_a)\eta] dx = \frac{1}{2} \int_{\Omega} \sigma |u|^2 \eta dx \quad \forall \eta \in H_0^1(\Omega). \quad (\text{A.3})$$

Note que o termo fonte localizado no lado direito da equação (A.3) contém o termo $|u|^2$, cuja origem já fora mencionada na seção anterior. Assim como realizado para a equação Bioheat, a seguir será deduzida a formulação variacional associada à equação de Helmholtz com a condição de contorno (2.11).

A.1.2 Equação de Helmholtz

A obtenção da forma variacional do problema de Helmholtz (2.14) é bastante semelhante ao que foi feito para o problema de Bioheat. Inicia-se considerando uma função teste $v \in H^1(\Omega; \mathbb{C})$. Multiplicando a equação de Helmholtz por $\bar{v}$ e integrando sobre Ω , obtém-se:

$$\int_{\Omega} (-\Delta u - \lambda^2 u) \bar{v} dx = \int_{\Omega} f \bar{v} dx \quad \forall v \in H^1(\Omega; \mathbb{C}) \quad (\text{A.4})$$

Aplicando a identidade de Green e usando o Teorema da divergência, segue que:

$$\int_{\Omega} (\nabla u \cdot \nabla \bar{v} - \lambda^2 u \bar{v}) dx - \int_{\Gamma} (\bar{v} \nabla u) \cdot \mathbf{n} ds = \int_{\Omega} f \bar{v} dx \quad \forall v \in H^1(\Omega; \mathbb{C}) \quad (\text{A.5})$$

Da condição de contorno (2.11), obtém-se:

$$\int_{\Omega} (\nabla u \cdot \nabla \bar{v} - \lambda^2 u \bar{v}) dx - i \int_{\Gamma} \lambda u \bar{v} ds = \int_{\Omega} f \bar{v} dx - \int_{\Gamma} r \bar{v} ds \quad \forall v \in H^1(\Omega; \mathbb{C}) \quad (\text{A.6})$$

Portanto, a formulação variacional consiste em determinar $u \in H^1(\Omega; \mathbb{C})$ que satisfaça a equação (A.6).