

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE ENGENHARIA E INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
BACHARELADO EM ENGENHARIA COMPUTACIONAL

Quantificação da influência da velocidade do sangue no dano tecidual em tratamentos de câncer por hipertermia

Bruno Rocha Guedes

JUIZ DE FORA
AGOSTO, 2022

Quantificação da influência da velocidade do sangue no dano tecidual em tratamentos de câncer por hipertermia

BRUNO ROCHA GUEDES

Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Engenharia e Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Ciência da Computação
Bacharelado em Engenharia Computacional

Orientador: Prof. Dr Ruy Freitas Reis

JUIZ DE FORA
AGOSTO, 2022

QUANTIFICAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA VELOCIDADE DO
SANGUE NO DANO TECIDUAL EM TRATAMENTOS DE
CÂNCER POR HIPERTERMIA

Bruno Rocha Guedes

MONOGRAFIA SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO FACULDADE DE ENGE-
NHARIA E INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA, COMO PARTE INTEGRANTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS
PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL EM ENGENHARIA COMPUTA-
CIONAL.

Aprovada por:

Prof. Dr Ruy Freitas Reis
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa Dra Barbara de Melo Quintela
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr José Jeronimo Camata
Universidade Federal de Juiz de Fora

JUIZ DE FORA
10 DE AGOSTO, 2022

Resumo

Em 2020, o câncer foi responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes ao redor do mundo. Existem vários tratamentos para lutar contra o câncer, como a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, transplante de células ósseas, dentre outros. Hipertermia é um tratamento novo que está sob estudo clínico. A ideia desse tratamento é aumentar a temperatura do tumor alvo a uma temperatura capaz de levar as células à necrose. Assim, modelos matemático-computacionais são amplamente utilizados para simular a dinâmica deste tipo de tratamento. Modelos de biotransferência de calor em meios porosos vem sendo utilizados para simular esse tratamento, porém não é um consenso os valores utilizados em alguns parâmetros, como a velocidade do sangue, que pode impactar os resultados. Neste trabalho foi feita uma análise da influência da velocidade do sangue através da quantificação de incertezas no parâmetro que define a velocidade do sangue no modelo matemático. Além disso, utilizamos uma abordagem que aproveita o paralelismo de dados para acelerar a obtenção dos resultados do modelo, assim, pôde-se comparar o desempenho do algoritmo paralelo em relação à sua versão serial. Os resultados sugerem o quanto o parâmetro da velocidade do sangue afeta na eficiência deste tipo de tratamento, sendo importante para possibilitar ajustes no tratamento e obter sucesso neste tipo de tratamento.

Palavras-chave: Meios Porosos, Hipertermia, Quantificação de Incertezas, Modelagem matemática.

Abstract

In 2020, cancer was responsible for approximately 10 million deaths worldwide. There are several treatments to fight cancer, such as chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, bone cell transplantation, among others. Hyperthermia is a new treatment that is under clinical study. The idea of this treatment is to increase the temperature of the target tumor to a temperature capable of leading the cells to necrosis. Thus, mathematical-computational models are widely used to simulate the dynamics of this type of treatment. Models of bioheat transfer in porous media have been used to simulate this treatment, but there is no consensus on the values used in some parameters, such as blood velocity, which can impact the results. In this work, an analysis of the influence of blood velocity was performed through the quantification of uncertainties in the parameter that defines the blood velocity in the mathematical model. In addition, we use an approach that takes advantage of data parallelism to accelerate the achievement of model results, thus, it was possible to compare the performance of the parallel algorithm in relation to its serial version. The results suggest how much the blood velocity parameter affects the efficiency of this type of treatment, being important to allow adjustments in the treatment and to obtain success in this type of treatment.

Keywords: Porous Media, Hyperthermia, Uncertainty Quantification, Mathematical Modeling.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pelo fôlego de vida e graça em me ajudar a chegar onde estou chegando.

Minha família. Fernanda e Cláudio por serem pais maravilhosos que me apoiaram e amaram mesmo estando tanto tempo longe de casa. Minha esposa Marcella, por estar sempre ao meu lado desde o início da minha carreira acadêmica, me apoiando e me jogando pra cima quando o desânimo vinha, pelo amor e paciência durante esses anos.

A todos meus amigos que estiveram comigo desde o princípio. Em especial ao Gustavo e Vinicius, parceiros de trabalho desde o começo e nunca deixaram de me ajudar quando passávamos por momentos difíceis. Ressaltar também ao Get EngComp, por todos que me acolheram e pude compartilhar momentos marcantes da minha vida.

Ao meus professores, em especial meu orientador e amigo Ruy, que confiou em mim esse trabalho e incomparável apoio durante toda essa caminhada, me dando o gás necessário para seguir em frente e não desistir.

Conteúdo

Lista de Figuras	5
Lista de Tabelas	7
Lista de Abreviações	8
1 Introdução	9
1.1 Motivação	9
1.2 Objetivos	11
1.2.1 Objetivos Gerais	11
1.2.2 Objetivos Específicos	11
1.3 Organização do trabalho	12
2 Modelo matemático	13
2.1 Introdução	13
2.2 Formulações a respeito do meio poroso	13
2.3 Equação de biotransferência de calor	15
2.4 Equação de biotransferência de calor em meios porosos	16
2.5 Hipertermia com nanopartículas	18
2.6 Formalização do Modelo Matemático	19
3 Método numérico	20
3.1 Introdução	20
3.2 O método de volumes finitos em meio heterogêneo	20
3.3 Condição de contorno	23
4 Quantificação de incertezas	25
4.1 Introdução	25
4.2 Problemas que envolvem QI	25
4.3 Método de Monte Carlo	27
4.4 Aplicação da Quantificação de Incertezas no Modelo Matemático	31
5 Estratégia Paralela	34
5.1 Introdução	34
5.2 Paralelização do algoritmo	36
6 Resultados	39
6.1 Cenário 1	41
6.2 Cenário 2	45
6.3 Resultados da Paralelização	49
7 Conclusões e trabalhos futuros	51
Bibliografia	52

Lista de Figuras

2.1	Diagrama esquemático para um tecido: (a) tecido e (b) volume médio. Adaptado de (KHALED; VAFI, 2003)	15
2.2	Diagrama esquemático para o tecido. Adaptado de (KHALED; VAFI, 2003)	17
3.1	Exemplo do domínio dividido pela MVF	21
3.2	Representação da aplicação de MVF	21
3.3	Domínio do trabalho	24
4.1	Gráfico mostrando exemplo do Monte Carlo para calcular π no qual N é o número de iterações de Monte Carlo.	29
4.2	Exemplo de QI expressa pela Eq. (4.4), utilizando os parâmetros determinados pela Tabela 4.1.	30
4.3	Mapa de calor sem a presença de tumor. Extraído de ISHIDA (ISHIDA et al., 2012).	31
4.4	Mapa de calor com a presença de tumor. Extraído de ISHIDA (ISHIDA et al., 2012).	32
5.1	Sistema de memória compartilhada. Adaptado de PACHECO (2011) . . .	34
5.2	Sistema de memória compartilhada em vários núcleos. Adaptado de (PACHECO, 2011)	35
5.3	Processo com mais de uma <i>thread</i> simultâneas. Adaptado pelo AUTOR . .	36
6.1	Domínio do estudo	39
6.2	Representação do domínio com uma injeção, no qual a área preta representa o tecido saudável, área cinza o tecido tumoral e o ponto em vermelho a localização da injeção de nanopartículas.	42
6.3	Temperatura média em $t = 5000s$ no domínio, no qual a linha preta representa a temperatura de necrose celular de $43^{\circ}C$	42
6.4	Temperatura do tumor e tecido saudável ao longo do tempo, onde a linha sólida representa a média e a área hachurada representa 95% de IC. A linha azul e a área hachurada azul representa a temperatura do tumor localizada no ponto $x = 0.05m$ e $y = 0.05m$ e a linha laranja e a área hachurada laranja representam a temperatura de um tecido saudável localizada no ponto $x = 0.065$ e $y = 0.065$	43
6.5	Porcentagem de morte de células tumorais (A) e células saudáveis (B), durante o procedimento de hipertermia simulado.	44
6.6	Representação do domínio com quatro injeções, no qual a área preta representa o tecido saudável, área cinza o tecido tumoral e os pontos em vermelho a localização da injeções de nanopartículas.	45
6.7	Temperatura média em $t = 5000s$ no domínio, no qual a linha preta representa a temperatura de necrose celular de $43^{\circ}C$	46

6.8	Evolução da temperatura ao longo do tempo, onde a linha sólida representa a média e a área hachurada representa 95% do IC. A linha azul e a área hachurada azul representa a temperatura do tumor localizada no ponto $x = 0.05m$ e $y = 0.05m$ e a linha laranja e a área hachurada laranja representam a temperatura de um tecido saudável localizada no ponto $x = 0.065$ e $y = 0.065$	47
6.9	Representação da porcentagem de morte tumoral (A) e tecido saudável (B), durante o procedimento de hipertermia simulada.	48
6.10	<i>Speedup</i> da execução do código	50

Lista de Tabelas

4.1	Valores das distribuições no exemplo.	30
6.1	Valores do modelos aplicados na Eq. (2.15).	40
6.2	Temperatura no $t = 0s$ em todo o domínio.	40
6.3	Valor do fluxo no contorno do domínio seguindo a Fig 3.3	40
6.4	Valores dos parâmetros para o tratamento de hipertermia com uma injeção de nanopartículas.	41
6.5	Valores dos parâmetros para o tratamento de hipertermia com quatro injeções.	45
6.6	Tempo de execução do algoritmo.	49

Lista de Abreviações

DCC	Departamento de Ciência da Computação
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
QI	Quantificação de Incertezas
MVF	Métodos dos Volumes Finitos
FDP	Função Densidade de Probabilidade
IC	Intervalo de Confiança
EDP	Equações Diferencias Parciais
MC	Monte Carlo
INC	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
API	Application Programming Interface

1 Introdução

1.1 Motivação

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INC), em 2018, cerca de 18,1 milhões de novos casos de câncer foram registrados no mundo, além de 9,5 milhões de a nível global (National Cancer Institute, 2020). No início de 2020, foi projetado por uma organização não governamental brasileira, Instituto Oncoguia, que entre 2020 e 2022 o Brasil registraria um total de 625.000 novos casos de câncer a cada ano. Considerando todos os tipos de câncer, o mais frequentes no Brasil são câncer de pele não melanoma (177 mil casos), câncer de mama e câncer de próstata (66 mil casos cada), cólon e reto (41 mil casos), pulmão (30 mil casos) e estômago (21 mil casos).

De acordo com o INC, vários tratamentos já foram desenvolvidos para tratar o câncer, por exemplo, quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea, além disso, outros tipos de tratamento estão sendo desenvolvidos, como o tratamento por hipertermia (ONCOGUIA, 2018).

A hipertermia é considerado um método não invasivo (MINKOWYCZ; SPARROW; ABRAHAM, 2012). Esta técnica consiste em aumentar a temperatura do alvo acima de um limiar com o objetivo de destruir as células tumorais com o menor dano possível ao tecido saudável. Portanto, uma técnica utilizada para aquecer os tecidos é baseado nas propriedades das nanopartículas magnéticas. Essas partículas produzem calor quando submetido a um campo magnético alternado através do relaxamento de Neel e/ou movimento browniano (MOROS, 2012). Devido à biocompatibilidade, os óxidos de ferro Fe_3O_4 (magnetita) e $\gamma-Fe_2O_3$ são normalmente empregados para o tratamento da hipertermia (MOROZ; JONES; GRAY, 2002). Além disso, as nanopartículas ser injetadas pela corrente sanguínea ou diretamente no tumor alvo. Este estudo tem como foco injeção direta devido à facilidade de lidar com diferentes tamanhos e formas de tumores.

No contexto deste estudo, um modelo matemático é empregado para descrever a comportamento da temperatura do tecido ao longo do tempo quando submetido a um

tratamento por hipertermia. Vários modelos foram desenvolvidos e aplicados para descrever a dinâmica do calor em tecidos vivos (JIJI, 2009; REIS; LOUREIRO; LOBOSCO, 2015; KHALED; VAFAI, 2003; REIS; LOUREIRO; LOBOSCO, 2016). Entre eles, este trabalho empregou uma abordagem de meios porosos descrita em (KHALED; VAFAI, 2003). Este modelo descreve o bioaquecimento de acordo com as propriedades do tecido vivo, como densidade, calor específico, condutividade térmica, metabolismo, temperatura e velocidade do sangue. Em relação à velocidade do sangue, a literatura científica descreve que o crescimento do câncer pode estimular a angiogênese capilares no local do tumor, o que modifica a dinâmica da velocidade do escoamento sanguíneo (HICKLIN; ELLIS, 2005). Além disso, o tipo de câncer, estágio, localização e outras especificidades pode influenciar a velocidade do sangue (ISHIDA et al., 2012; ZHOU et al., 2019). Assim, este estudo opta por descrever a velocidade do sangue como uma função de densidade de probabilidade (FDP) com base nas velocidades encontradas na literatura científica, afim de quantificar sua influência no bioaquecimento.

Para abordar o modelo matemático empregado, este estudo utiliza uma estratégia do método dos volumes finitos (MVF) para obter a solução numérica da equação diferencial parcial dependente do tempo (VERSTEEG; MALALASEKERA, 2007; EYMARD; GALLOUËT; HERBIN, 2000). Além disso, a técnica de Quantificação de Incertezas (QI) foi empregada para quantificar o quanto a velocidade do sangue influencia no resultado numérico. QI é uma técnica usada para quantificar incerteza, em sistemas reais e computacionais. Para incorporar a variabilidade real e comportamento estocástico em sistemas, usa-se distribuições estatísticas como parâmetros, com o objetivo de validar e reduzir as incertezas desses parâmetros. Além disso, a QI visa quantificar a influência da variabilidade no parâmetro para a saída do modelo (XIU, 2010; SULLIVAN, 2015; SALTELLI et al., 2008).

Vários estudos adotam a técnica de quantificação de incertezas para propagar incertezas dos parâmetros do modelo (BHAUMIK; GHOSAL, 2017; REIS et al., 2021; REAGAN et al., 2004; e Silva et al., 2020; REIS et al., 2020) e para equações diferenciais com problema de valor inicial (WU; MICHELÉN-STRÖFER; XIAO, 2019; NARDINI; BORTZ, 2019; CAMPOS et al., 2019; HURTADO; CASTRO; MADRID, 2017;

OSNES; SUNDNES, 2012). Em relação aos modelos de bioaquecimento, Fahren-Holtz (FAHRENHOLTZ et al., 2013) empregou o Polinômio caos generalizado para quantificar a influência de parâmetros do modelo de biotransferência de calor de Pennes para planejamento induzido por laser guiado por terapias termiais (MRgLITT). Iero (Iero; Crocco; Isernia, 2014) também analisa a influência da incerteza no tratamento da hipertermia no câncer de mama específico do paciente usando um versão do modelo Pennes. Em nosso estudo, consideramos a propagação de certezas relacionadas à velocidade do sangue em meios porosos e seus impactos tratamento da hipertermia do câncer via nanopartículas magnéticas.

Dado a virtude de nosso problema e da grande intensidade de operações em pontos flutuantes exigidas pelo método numérico, foi adotada um esquema de paralelização usando API(*application programming interface* - interface de programação de aplicativos) OpenMP, para reduzir o tempo de desempenho das simulações no modelo matemático em domínio bidimensional.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivos Gerais

O objetivo principal desse trabalho é analisar a influência da velocidade do sangue através da quantificação de incertezas por meio de simulações numéricas. O estudo também irá analisar o impacto do dano no tecido vivo quando submetido a um tratamento por hipertermia.

1.2.2 Objetivos Específicos

Esse trabalho irá descrever e aplicar o método numérico de MVF para solução da equação de biotransferência de calor. Para a aplicação da QI, foi utilizado o método de Monte Carlo para gerar amostras e calcular a média e o intervalo de confiança de 95% da temperatura no domínio, porcentagem de células tumorais mortas e porcentagem de células saudáveis mortas pelo tratamento de hipertermia.

Para resolver a equação utilizando o MVF, foi utilizado a linguagem *C++*, pelo seu

bom desempenho na resolução numérica de EDPs. Além disso foi utilizado a linguagem a biblioteca *matplotlib* do *Python* para criar os gráficos dos resultados das simulações.

Por fim será feita a comparação de desempenho entre o algoritmo de forma serial e com sua versão paralela, através da API *OpenMP*, para avaliar e discutir o impacto de estratégias paralelas em algoritmos que utilizam o método de Monte Carlo para a QI.

1.3 Organização do trabalho

A organização do estudo segue da seguinte forma. Capítulo 2 irá descrever o modelo matemático, capítulo 3 a abordagem numérica para solução do modelo matemático. Uma introdução e explicação sobre quantificação de incertezas será dada capítulo 4. No capítulo 5 trará a estratégia paralela utilizada. O capítulo 6 teremos os resultados obtidos desse trabalho. Finalmente, no capítulo 7 teremos a conclusão desse trabalho e os trabalhos futuros.

2 Modelo matemático

2.1 Introdução

A biotransferência de calor em tecido vivo envolve vários processos, tal como condução de calor, transferência através da perfusão pelos poros do tecido, geração de calor por meio metabólico e interações externas, como as eletromagnéticas emitidos por celulares e telefones. Referido como biocalor, vários pesquisadores tentam modelar com a precisão adequada a transferência de calor em tecidos vivos, por ser a base de terapia por hipertermia.

Um meio poroso é definido como um material que possui um vazão interconectado, caracterizado principalmente pela porosidade, razão entre o espaço vazão e volume total.

$$\varepsilon = \frac{V_p}{V_t} = 1 - \frac{V_s}{V_t}, \quad (2.1)$$

onde V_p é o volume poroso, V_s é o volume sólido e V_t é o volume total

No decorrer do tempo, alguns modelos matemáticos foram elaborados para poder recriar o comportamento da transferência de calor no tecido humano, sendo um deles descrita pela equação de biotransferência de calor por meios porosos (KHALED; VAFAI, 2003). A seguir, será feito um breve detalhamento sobre a formulação da equação e seus principais pontos.

2.2 Formulações a respeito do meio poroso

O modelo de Darcy (DARCY, 1856) foi um dos primeiros modelos a serem criados para representar o transporte em meio poroso. Considerando um fluxo unidirecional em um meio uniforme, Henry Darcy revelou que existe uma proporcionalidade linear entre a

velocidade do fluxo e a diferença de pressão aplicada, expresso por:

$$\mathbf{v} = -\frac{K}{\mu} \frac{\partial P}{\partial x}, \quad (2.2)$$

onde v , P , μ e K são a velocidade de Darcy (a média de velocidade do fluido sobre uma seção transversal), pressão do fluido, viscosidade dinâmica do fluido e a permeabilidade do meio poroso. Podendo ser generalizada por

$$v = \mu^{-1} K \nabla P, \quad (2.3)$$

onde a permeabilidade K é um tensor. Os termos v e ∇P são velocidade de Darcy e vetores de gradiente de pressão.

Este modelo foi utilizado em várias aplicações biomédias e gerando um número expressivo de avanços na medicina, além de ter sido baseada em diversas outras formulações futuras, como Huyghe and Vancampen (HUYGHE; CAMPEN, 1995) na formulação de deformações finitas em sólidos porosos com objetivos de fluir através de arranjos hierárquicos. Utilizado também por Vankan (VANKAN et al., 1997) através de uma simulação para fluxo sanguíneo através de um músculo em contração, com uma estrutura hierárquica de poros (a hierarquia corresponde a estrutura vascular em forma de árvore).

Após um tempo, Vafai e Tien (ALAZMI; VAFAI, 2000) chegaram numa generalização para o modelo de transporte em meios porosos dado por:

$$\frac{\rho_f}{\varepsilon} \left[\frac{\partial \langle \mathbf{V} \rangle}{\partial t} + \langle (\mathbf{V} \cdot \nabla) \mathbf{V} \rangle \right] = -\nabla \langle P \rangle^f + \frac{\mu}{\varepsilon} \nabla^2 \langle \mathbf{V} \rangle - \frac{\mu}{K} \langle \mathbf{V} \rangle - \frac{\rho_f F \varepsilon}{K^{1/2}} [\langle \mathbf{V} \rangle \cdot \langle \mathbf{V} \rangle] \mathbf{J}, \quad (2.4)$$

onde F e ρ_f são os coeficiente de termo de inércia adimensional e a densidade do fluido, respectivamente. Os parâmetros $\langle P \rangle^f$ e J são a pressão média dentro do fluido e o vetor unitário orientado ao longo do vetor velocidade \mathbf{V} , respectivamente. As quantidades $\langle \mathbf{V} \rangle$ e $\langle (\mathbf{V} \cdot \nabla) \mathbf{V} \rangle$ são o volume médio local de V e $(V \cdot \nabla)V$, respectivamente, associado ao fluido.

2.3 Equação de biotransferência de calor

Os tecidos podem ser tratados como um meio poroso por serem células dispersas separadas por vazios conjuntivos que permite o fluxo de nutrientes, minerais, etc como mostra na Fig. 2.1. O transporte dessas substâncias é obtido por difusão dentro do tecido. O transporte de energia nos tecidos é devido à condução térmica, perfusão sanguínea e geração de calor, como por exemplo, o calor metabólico.

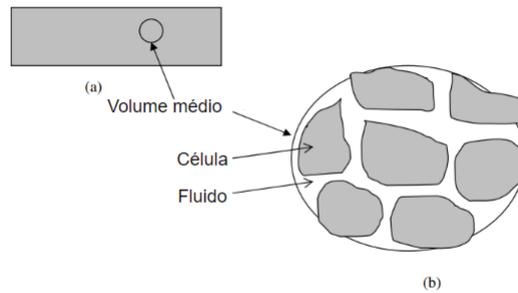


Figura 2.1: Diagrama esquemático para um tecido: (a) tecido e (b) volume médio. Adaptado de (KHALED; VAFI, 2003)

A equação de biotransferência de calor desenvolvida por PENNES (PENNES, 1948) é um dos primeiros modelos para transporte de energia em tecidos, considerando todas as propriedades aparentes para a condução e armazenamento térmico do tecido. Nela foi considerado que a temperatura do sangue arterial fosse uniforme ao longo do tecido, e a temperatura do tecido sendo igual a da veia naquele ponto. A equação é dada por:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + c_{pb} W_b (T_B - T) + q_m, \quad (2.5)$$

onde t , x , μ , c_p , c_{pb} , w_b , k e q_m são o tempo, coordenada no espaço, densidade do tecido, calor específico do tecido, calor específico do sangue, perfusão sanguínea do sangue, condutividade termal do tecido e calor gerado dentro do tecido, respectivamente. Esse modelo foi utilizada em vários outros trabalhos pela sua simplicidade e facilidade de ser utilizada.

2.4 Equação de biotransferência de calor em meios porosos

A aplicação dos meios porosos com a biotransferência de calor é relativamente recente. Foi utilizado por (XUAN; ROETZEL, 1997) para o transporte através de meios porosos para modelo de tecido-sangue composto principalmente por partículas sólidas e vazios interconectados contendo sangue arterial ou venoso. Eles utilizaram o modelo de não equilíbrio térmico local conforme descrito em (LEE; VAFAI, 1999; ALAZMI; VAFAI, 2002; AMIRI; VAFAI, 1998; AMIRI; VAFAI, 1994) para modelar a transferência de calor por meio do tecido arterial e venoso. Este modelo é descrito por:

$$\varepsilon (\rho c_p)_b \left(\frac{\partial \langle T \rangle^b}{\partial t} + \mathbf{u}_b \cdot \nabla \langle T \rangle^b \right) = \nabla \cdot (\mathbf{k}_b^a \cdot \nabla \langle T \rangle^b) + h_{bs} (\langle T \rangle^s - \langle T \rangle^b), \quad (2.6)$$

$$(1 - \varepsilon) (\rho c_p)_s \frac{\partial \langle T \rangle^s}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{k}_s^a \cdot \nabla \langle T \rangle^s) + h_{bs} (\langle T \rangle^b - \langle T \rangle^s) + q_m (1 - \varepsilon), \quad (2.7)$$

onde $\langle T \rangle^b$, $\langle T \rangle^s$, k_b^a , k_s^a , ε , \mathbf{u}_b e h_{bs} são a temperatura local média do sangue arterial, temperatura local média do tecido, condutividade térmica do sangue, condutividade térmica do tecido, porosidade do tecido, velocidade vetorial do sangue e coeficiente de convectividade de transferência de calor, respectivamente. Para condições isotrópicas, k_s^a e k_s^b estão relacionados através da porosidade do tecido por:

$$k_s^a = (1 - \varepsilon), \quad (2.8)$$

$$k_b^a = \varepsilon k_b, \quad (2.9)$$

onde k e k_b são as constantes que representam a condutividade térmica do tecido e do sangue, respectivamente. Analisando as Eq. (2.6), (2.7) a energia para as duas fases são acopladas pela transferência de calor por convecção intersticial (LEE; VAFAI, 1999; ALAZMI; VAFAI, 2002; AMIRI; VAFAI, 1998; AMIRI; VAFAI, 1994; KUZNETSOV; VAFAI, 1995; KHANAFER; VAFAI, 2001; AMIRI; VAFAI, 1994).

Vale notar que Xuan e Roetzel (XUAN; ROETZEL, 1997) consideraram o não

equilíbrio térmico local entre sangue da artéria, veia e o tecido na construção do modelo de biotransferência de calor baseada em meios porosos. Entretanto, percebeu-se que são necessárias muitas informações para a resolver o sistema de duas fases, como propriedades térmicas e anatômicas do tecido, transferência de calor por convecção, além da velocidade do sangue. No entanto, o equilíbrio térmico local serve como uma boa aproximação para o campo de temperatura para aplicações que envolvem vasos sanguíneos de pequeno calibre como em (AMIRI; VAFAI, 1994; AMIRI; VAFAI, 1998; ALAZMI; VAFAI, 2000; LEE; VAFAI, 1999). Nestas aplicações a temperatura do tecido é aproximadamente em todo o domínio do tecido das Eq. (2.6) e (2.7), no qual foi possível reduzir para a equação abaixo:

$$[\rho c_p(1 - \varepsilon) + \rho_b c_{pb} \varepsilon] \frac{\partial T}{\partial t} + \varepsilon (\rho c_p)_b \mathbf{u}_b \cdot \nabla T = \nabla \cdot ([\mathbf{k}_s^a + \mathbf{k}_b^a] \cdot \nabla T) + q_m(1 - \varepsilon), \quad (2.10)$$

onde $\varepsilon (\rho c_p)_b \mathbf{u}_b \cdot \nabla T$ é responsável pela transferência de calor através da perfusão sanguínea. O termo fonte da perfusão na equação de Pennes é $H_P = \rho_b w_b c_{pb} (T_b - T)$ onde w_b é a perfusão sanguínea no tecido por unidade de volume do tecido, esse termo foi derivado na suposição de uma perfusão sanguínea uniforme.

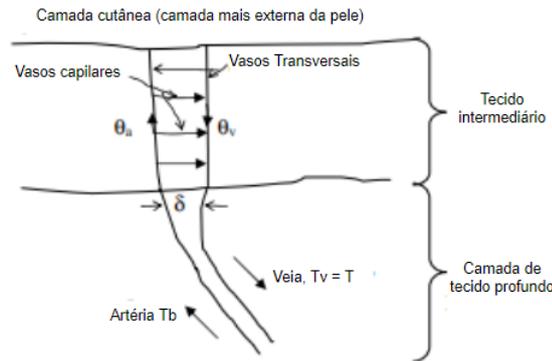


Figura 2.2: Diagrama esquemático para o tecido. Adaptado de (KHALED; VAFAI, 2003)

O termo fonte da Eq. (2.7) é reduzido para $H_S = h_{bs}/(1 - \varepsilon) (\langle T \rangle^b - \langle T \rangle^s)$ quando é dividida por $(1 - \varepsilon)$, enquanto se tem $H_E = -\varepsilon (\rho c_p)_b \mathbf{u}_b \cdot \nabla T$ da Eq (2.10). Pennes (PENNES, 1948) considera dois pontos: A temperatura do sangue venoso que sai em um

ponto é igual a do tecido nesse ponto em condições de equilíbrio e que a temperatura arterial seja uniforme em todo o tecido. Logo o termo H_e pode ser reduzido para $H_E = -[\rho_b (u_b)_{AVG} \varepsilon c_{pb} / \delta] (T - T_B)$ se baseando na suposição que δ e $(u_b)_{AVG}$ são o espaço médio entre vasos sanguíneos transversais como mostrado na Fig. 2.2 e a velocidade média do sangue no capilares que conectam esses vasos sanguíneos.

Como esses vasos sanguíneos são igualmente espaçados (JIJI; WEINBAUM; LEMONS, 1984), a perfusão sanguínea volumétrica da Eq (2.10) é constante e se aproxima de $W_p = \rho_b (u_b)_{AVG} \varepsilon c_{pb} / \delta$. Sobre condições de equilíbrio térmico, a transferência de calor baseada na teoria de meios porosos pode ser modelada pela seguinte equação:

$$\alpha \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla (K \nabla T) + \beta \frac{\rho_b (u_b) \varepsilon c_{pb}}{\delta} (T_B - T) + q_m (1 - \varepsilon) \quad . \quad (2.11)$$

onde $\alpha = [\rho_c p (1 - \varepsilon) + \rho_b c_{pb} \varepsilon]$, $K = [(1 - \varepsilon)k + \varepsilon k_b]$ e β é o fator de correção do modelo.

2.5 Hipertermia com nanopartículas

Como falado antes, o tratamento por hipertermia escolhido nesse estudo utiliza nanopartículas magnéticas para aumentar a temperatura no local desejado. A distribuição de temperatura é determinada por uma distribuição de calor gerado através da taxa de absorção das nanopartículas. Geralmente a distribuição de temperatura gerada em um processo de hipertermia é modelada por uma taxa de absorção específica (SALLOUM; MA; ZHU, 2009).

No estudo de SALLOUM (SALLOUM; MA; ZHU, 2009), feito nos membros posteriores de ratos, mostrou que a taxa de absorção em volta do ponto de injeção pode ser aproximado por:

$$SAR = A e^{-\frac{r^2}{r_0^2}}, \quad (2.12)$$

onde r é a distância espacial do ponto de injeção, A a amplitude máxima da geração de calor e r_0 o limite que a geração de calor pode afetar o tecido.

Adicionando a influência do calor gerado pelas nanopartículas(Eq. (2.12)) na Eq.

(2.11), é possível adaptar o modelo descrito na Eq. (2.11), na seguinte equação:

$$\alpha \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla (K] \nabla T) + \beta \frac{\rho_b u_b \varepsilon c_{pb}}{\delta} (T_B - T) + q_m (1 - \varepsilon) \sum_{i=1}^M A_i e^{\frac{-r_i^2}{r_{0,i}^2}}, \quad (2.13)$$

onde M é a quantidade de pontos de injeção.

2.6 Formalização do Modelo Matemático

Para finalizar, todo esse processo pode ser representado matematicamente, considerando um tecido vivo contendo o tumor representado por um domínio aberto $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ e $I = (0, t_f] \subset \mathbb{R}^+$ o intervalo de tempo do tratamento, então a equação é dada por:

$$\alpha \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla (K \nabla T) + \beta \frac{\rho_b(u_b) \varepsilon c_{pb}}{\delta} (T_B - T) + q_m (1 - \varepsilon) + \sum_{i=1}^M A_i \cdot e^{\frac{-r_i^2}{r_{0,i}^2}}, \Omega \times I \quad (2.14)$$

Além disso, para o problema ter solução única, deve-se especificar condições de contorno na fronteira do domínio $\Gamma = \partial\Omega$ e uma condição inicial em $t = 0$, isto é,

$$K \nabla T \cdot \vec{n} = f, \text{ em } \Gamma \times I,$$

$$T(\cdot, 0) = T_0, \text{ em } \Omega,$$

onde $\Gamma \times I$ é a borda do domínio em todos os pontos do tempo e $T(\cdot, 0) = T_0$ o valor inicial da temperatura no primeiro passo de tempo. Adicionando estas equações, temos:

$$\begin{cases} \alpha \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla (K \nabla T) + \beta \frac{\rho_b(u_b) \varepsilon c_{pb}}{\delta} (T_B - T) + q_m (1 - \varepsilon) + Q_r, & \text{em } \Gamma \times I, \\ K \nabla T \cdot \vec{n} = 0, & \text{em } \Gamma \times I, \\ T(\cdot, 0) = T_0, & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (2.15)$$

onde $Q_r = \sum_{i=1}^M A_i e^{\frac{-r_i^2}{r_{0,i}^2}}$.

3 Método numérico

3.1 Introdução

A ciência moderna apresentou um grande avanço na área de modelagem computacional, graças aos avanços tecnológicos na computação. Graças a isso, é possível com mais facilidade, desenvolver técnicas para resolução de equações diferenciais parciais, que demanda um esforço computacional grande. Esse trabalho vai utilizar o método de volumes finitos (MVF), para obter a solução numérica do modelo de biotransferência de calor empregado.

3.2 O método de volumes finitos em meio heterogêneo

Por estarmos nos baseando no tratamento de câncer por hipertermia, o nosso domínio será heterogêneo, possuindo duas partições, o tecido saudável e o tecido tumoral. Logo se baseando na Eq (2.11), podemos escrever nossa equação da seguinte forma:

$$\alpha \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla K \nabla T + \gamma, \quad (3.1)$$

onde $\alpha = \rho c_p(1 - \varepsilon) + \rho_b c_{pb} \varepsilon$, $K = (1 - \varepsilon)k + \varepsilon k_b$ e $\gamma = \beta \frac{\rho_b u_b \varepsilon c_{pb}}{\delta} (T_B - T) + q_m(1 - \varepsilon)$.

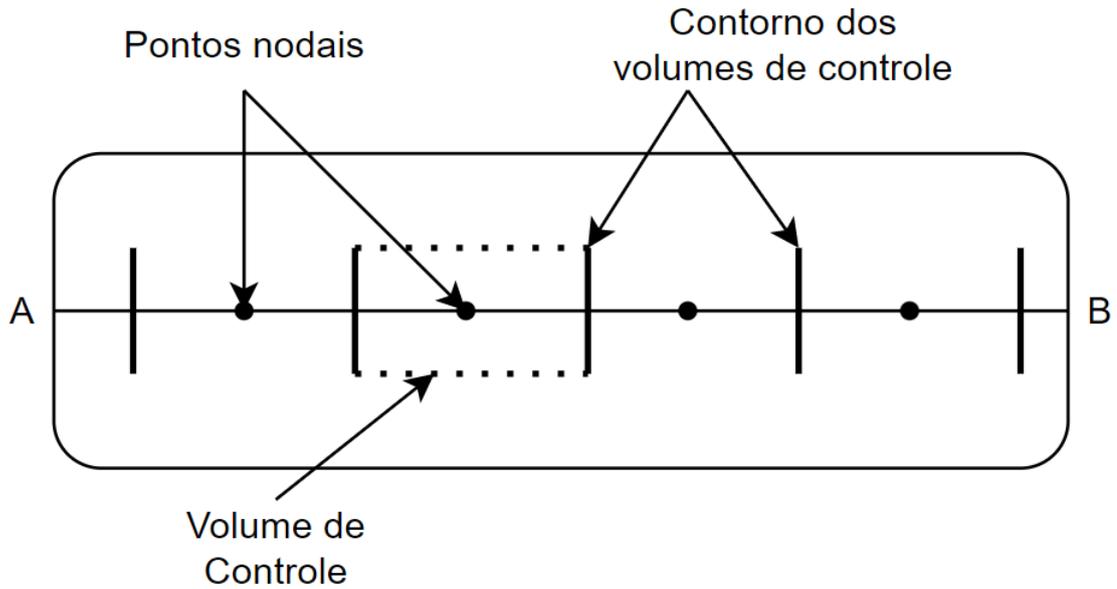


Figura 3.1: Exemplo do domínio dividido pela MVF

Para esse método, o domínio é dividido em volumes de controles discretos. O intervalo entre os pontos do contorno A e B é dividido em número de pontos nodais conforme na Fig. 3.1. Além disso, as faces do volume de controle são posicionadas no meio dos pontos adjacentes. Deste modo, cada nó é colocado dentro de um volume de controle.

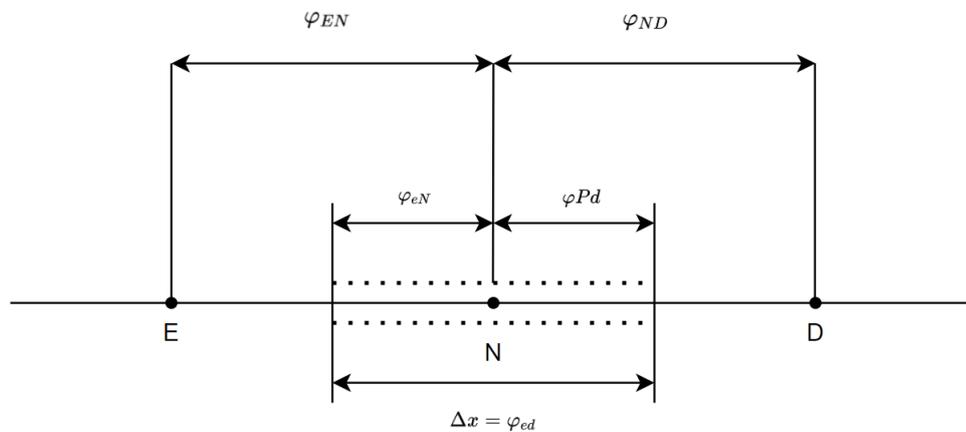


Figura 3.2: Representação da aplicação de MVF

Conforme ilustra na Figura 3.2. Dado um ponto N qualquer, situado entre os pontos de contorno A e B , e dois pontos adjacentes, um do lado direito e outro do lado esquerdo, são identificados como D e E , respectivamente. A face entre os pontos D e N e a face entre N e E serão identificados por d e e . A distância entre E e N , e entre N e D é definida por φ_{EN} e φ_{ND} , respectivamente. Além disso as distâncias das faces e e d e o ponto P são identificados por φ_{eN} e φ_{Pd} , respectivamente. Por fim, a distância entre uma face e outra do volume de controle é $\Delta x = \varphi_{ed}$.

Dessa forma, para aplicar o MVF, é necessário integrar a Eq. (3.1) no volume de controle para obter a equação discreta:

$$\iiint_{\Delta V} \alpha \frac{\partial T}{\partial t} dV = \iiint_{\Delta V} \frac{\partial}{\partial x} \left(k \frac{\partial T}{\partial x} \right) dV + \iiint_{\Delta V} \gamma dV, \quad (3.2)$$

Aplicando o Teorema Fundamental do Cálculo no gradiente e aproximando os outros termos, obtém-se:

$$\alpha \frac{\partial T}{\partial t} \Delta V = \left(k \frac{\partial T}{\partial x} A \right) \Big|_d - \left(k \frac{\partial T}{\partial x} A \right) \Big|_e + \bar{\gamma} \Delta V, \quad (3.3)$$

O coeficiente k nas faces direita (d) e esquerda (e), podem ser aproximados por uma média harmônica, conforme as seguintes equações:

$$k_d \approx \frac{\varphi_{ed} + \varphi_{ed+1}}{\frac{\varphi_{ed}}{k_P} + \frac{\varphi_{ed+1}}{k_D}}, \quad (3.4)$$

$$k_e \approx \frac{\varphi_{ed} + \varphi_{ed-1}}{\frac{\varphi_{ed}}{k_P} + \frac{\varphi_{ed-1}}{k_E}}, \quad (3.5)$$

onde φ_{PD+1} e φ_{EP-1} são as distâncias entre o ponto D e seu seguinte e E e seu anterior, respectivamente. Por se tratar de um domínio descontínuo, é empregado a média harmônica para manter a continuidade do fluxo nas faces.

Para aproximar as derivadas nas duas faces direita (d) e esquerda (e), pode-se utilizar a diferença centrada entre os pontos usando os valores do fluxos calculados nos pontos nodais direita (D) e esquerda (E), conforme mostrado nas equações abaixo:

$$\frac{\partial T}{\partial x} \Big|_d \approx \frac{T_D - T_N}{D - N} = \frac{T_D - T_N}{\frac{\varphi_{ed} + \varphi_{ed+1}}{2}}, \quad (3.6)$$

$$\left. \frac{\partial T}{\partial x} \right|_e \approx \frac{T_N - T_E}{P - E} = \frac{T_N - T_E}{\frac{\varphi_{ed} + \varphi_{ed-1}}{2}}, \quad (3.7)$$

Se considerarmos pontos igualmente espaçados, isto é $\Delta x = \varphi_{ed} = \varphi_{EN} = \varphi_{ND}$, podemos simplificar as Eqs. (3.6), (3.7) da seguinte forma:

$$\left. \frac{\partial T}{\partial x} \right|_d \approx \frac{T_D - T_N}{\Delta x}, \quad (3.8)$$

$$\left. \frac{\partial T}{\partial x} \right|_e \approx \frac{T_N - T_E}{\Delta x}, \quad (3.9)$$

Para obter a forma discreta no tempo, dado por $\frac{\partial T}{\partial t}$, a maneira utilizada foi através de uma diferença progressiva no ponto nodal N , conforme a equação abaixo:

$$\frac{\partial T}{\partial t} \approx \frac{T_N^{n+1} - T_N^n}{\Delta t}, \quad (3.10)$$

onde n denota a aproximação no passo de tempo atual e $n + 1$ o seguinte, além de Δt ser a distância entre os passos de tempo.

Finalmente, após aproximar as discretizações e os valores de k , temos a equação final abaixo:

$$\alpha \frac{T_N^{n+1} - T_N^n}{\Delta t} \Delta V = k_d \frac{T_D^n - T_N^n}{\Delta x} A_d - k_e \frac{T_N^n - T_E^n}{\Delta x} A_e + \bar{\gamma}^n \Delta V. \quad (3.11)$$

Considerando que $\Delta A = A_e = A_d$ e $\Delta V = \Delta A \Delta x$, podemos simplificar ainda mais a equação e chegar em:

$$T_N^{n+1} = \frac{\Delta t}{\alpha} \left(k_d \frac{T_D^n - T_N^n}{\Delta x^2} - k_e \frac{T_N^n - T_E^n}{\Delta x^2} + \bar{\gamma}^n \right) + T_N^n \quad (3.12)$$

3.3 Condição de contorno

A condição de contorno consiste em atribuir um valor no ponto de contorno do domínio, no caso desse trabalho, foi aplicado a condição de contorno de *Neumann*, que consiste em atribuir o valor da derivada nas bordas do domínio. Considerando o nosso

domínio com quatro faces A, B, C, D , como na Fig. 3.3, é possível atribuir o valor do fluxo em todos os pontos da borda.

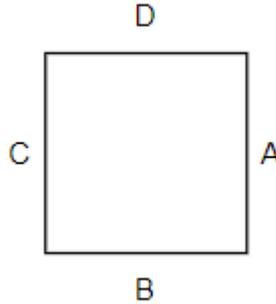


Figura 3.3: Domínio do trabalho

Usando a condição de contorno especificada anteriormente, é possível simplificar as equações nos contornos da forma abaixo:

$$\begin{cases} k \frac{\partial T}{\partial x}|_d \approx f_{Neumann}, \text{ em } \Omega A \\ k \frac{\partial T}{\partial x}|_e \approx f_{Neumann}, \text{ em } \Omega C \end{cases} \quad (3.13)$$

onde $f_{Neumann}$ é o valor atribuído de contorno pelo modelo matemático, além disso as faces D e B , seguem de forma análoga a Eq. (3.13).

4 Quantificação de incertezas

4.1 Introdução

Na década de 1990, a modelagem de risco para seguros contra catástrofes era feita unicamente por estatísticos. Desde aquela época, estudiosos tentam criar modelos para catástrofes naturais, na esperança de ganhar uma compreensão maior sobre a natureza e conseguir se prevenir de riscos. Essa abordagem permite que seja estudados casos hipotéticos como avaliar o dano em potencial que chuvas 10% mais forte que acima do histórico.

Por volta do mesmo período, modelos de engenharia começaram a aparecer com algum tipo de elemento de incerteza que pudesse explicar a falta de conhecimento sobre esses parâmetros que não são possíveis de serem calculados e que impactam significativamente para o resultado final de um experimento.

A Quantificação de Incertezas (QI) estuda todas as fontes de erro e incerteza, incluindo as seguintes: erro de medição sistemática e estocástica, limitações da modelos teóricos, limitações nas representações numéricas desses modelos, limitações de precisão de confiabilidade de cálculos e aproximações. Mais precisamente falando, a QI é um estudo da confiabilidade de inferências científicas aplicadas em modelos matemáticos.

4.2 Problemas que envolvem QI

Existem dois tipo majoritários de problemas de quantificação de incertezas (SULLIVAN, 2015), a primeira sendo a de propagação de incertezas e o problema inverso:

Propagação de incertezas : A propagação de incerteza é a quantificação de incertezas na(s) saída(s) de um sistema propagadas a partir de entradas incertas. Concentra-se na influência nas saídas da variabilidade paramétrica listada nas fontes de incerteza. Os alvos da análise de propagação de incerteza podem ser: Para avaliar momentos de baixa ordem

das saídas, ou seja, média e variância, avaliar a confiabilidade das saídas, mais utilizado na engenharia de confiabilidade, onde as saídas estão relacionadas com o desempenho do sistema e para avaliar a distribuição de probabilidade completa das saídas, útil em cenários de otimização.

Problema Inverso : Dadas algumas medições experimentais de um sistema e resultados de simulações de modelos matemáticos, a quantificação de incertezas inversa estima a discrepância entre o experimento e o modelo matemático (chamado de correção de viés) e estima valores dos parâmetros desconhecidos no modelo, caso tenha. Geralmente é um problema mais complexo que a propagação de incertezas, por conta de ser implementado num processo de atualização de modelo.

Dentro desses dois tipos, existem problemas que são comuns quando se fala de quantificação de incertezas:

Correção de viés : A correção de viés quantifica a inadequação do modelo, ou seja, a discrepância entre o experimento e o modelo matemático. Sua fórmula geral pode ser dada por:

$$y^e(\mathbf{x}) = y^m(\mathbf{x}) + \delta(\mathbf{x}) + \varepsilon \quad (4.1)$$

onde $y^e(\mathbf{x})$ denota as medidas experimentais em função de várias variáveis de entrada \mathbf{x} , $y^m(\mathbf{x})$ denota a resposta do modelo matemático, $\delta(\mathbf{x})$ a função de discrepância aditiva (ou função de viés) e ε a incerteza experimental. O objetivo é estimar a função de discrepância e como consequência, o modelo atualizado é dado por $y^m(\mathbf{x}) + \delta(\mathbf{x})$. Um intervalo de confiança de previsão é fornecido com o modelo atualizado como a quantificação de incerteza.

Calibração de parâmetro : A calibração de parâmetros estima os valores de um ou mais parâmetros desconhecidos pelo modelo matemático. Sua formulação geral é dada por:

$$y^e(\mathbf{x}) = y^m(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^*) + \varepsilon \quad (4.2)$$

onde $y^m(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^*)$ denota a resposta do modelo matemático que depende dos parâmetros desconhecidos θ , e $\boldsymbol{\theta}^*$ denota o valor real dos parâmetros desconhecidos no decorrer dos experimentos. O objetivo é ou estimar, ou chegar a uma distribuição de probabilidade que englobe o melhor conhecimento dos valores reais dos parâmetros.

Correção de viés e calibração de parâmetros : Considera um modelo impreciso com um ou mais parâmetros desconhecidos, e sua formulação de atualização do modelo combina os dois da seguinte forma:

$$y^e(\mathbf{x}) = y^m(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}^*) + \delta(\mathbf{x}) + \varepsilon, \quad (4.3)$$

Sendo uma formulação de atualização de modelo que mais abrange todas as fontes possíveis de incerteza, demandando também um maior esforço para solucioná-la. Esses problemas são alguns que podem ser encontrados quando se trata de aplicar quantificação de incertezas em um modelo matemático.

4.3 Método de Monte Carlo

Surgiu na década de 1964, durante o projeto Manhattan, responsável pela construção da bomba atômica. Cientistas desse projeto consideraram utilizar o método para simular os possíveis problemas de natureza probabilísticas que estavam relacionados ao coeficiente de difusão do nêutron (ANGELOTTI et al., 2008).

Uma variante inicial desse método foi para resolver o problema da agulha de Buffon, no qual π pode ser estimado jogando várias agulhas em um piso feito de tiras paralelas com a mesma distância.

O método de forma geral é a obtenção de resultados numéricos a partir de uma grande quantidade de resultados baseados em amostragens aleatórias. São utilizadas geralmente quando o modelo seja muito custoso e difícil para ser resolvido por outro método, no qual o método de Monte Carlo se beneficia por ser mais simples de implementado.

Como falado antes, uma aplicação desse método seria calcular o valor de π gerando vários pontos aleatórios dentro de um quadrado e que tenha um círculo dentro de raio

unitário, a razão dos pontos dentro do círculo pelo total de pontos gerados se aproxima de um quarto da razão do círculo pela área do quadrado, uma vez que o quadrado terá a área igual a 4 unidade de medida de área.

Algoritmo 1: Pseudocódigo cálculo de π por método de Monte Carlo.

```
1:  $P_c = 0$  Número de pontos dentro do círculo
2:  $N = 10000$  Número de pontos a ser gerado
3: for  $i$  de 1 a  $N$  do
4:    $x = rand()$  Gerar ponto  $x$  aleatório
5:    $y = rand()$  Gerar ponto  $y$  aleatório
6:    $d = x^2 + y^2$  Cálculo para posição do ponto
7:   if  $d \leq 1$  then
8:      $P_c + 1$  Aumentar quantidade de pontos dentro do círculo
9:   end if
10: end for
11:  $\pi = 4 * (\frac{P_c}{N})$ 
```

Pelo Algoritmo 1, podemos ver na linha 2 onde é definido o número de iterações que teremos no método de Monte Carlo, na linha 4 e 5, são gerados os valores aleatórios para cada iteração do método e por fim, na linha 11, temos o cálculo final para o valor de π .

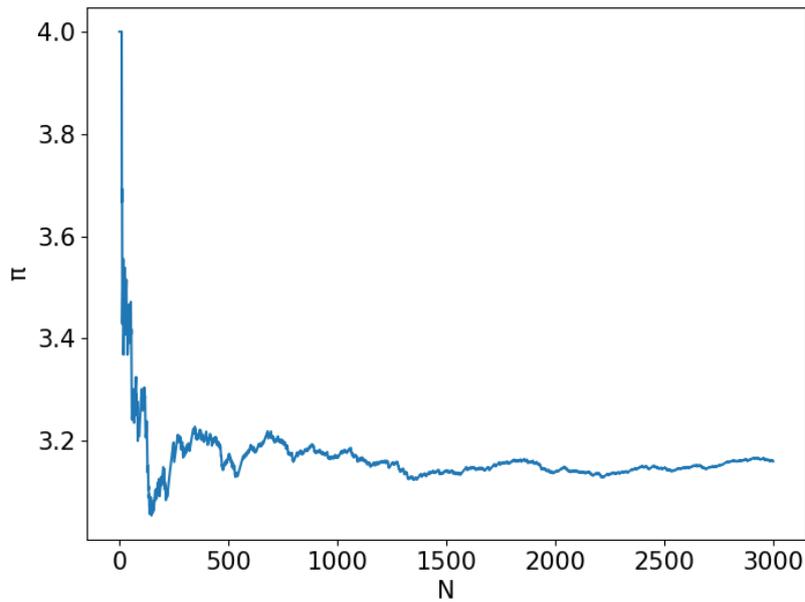


Figura 4.1: Gráfico mostrando exemplo do Monte Carlo para calcular π no qual N é o número de iterações de Monte Carlo.

Pela Figura 4.1, é possível ver que quanto mais iterações é feita, mais perto chega do valor real de π .

Um exemplo da quantificação de incertezas através da propagação de incertezas aplicado pode ser num problema de evolução exponencial ao longo de um espaço, dado por:

$$\frac{du}{dx} = c(x)u, \quad (4.4)$$

onde

$$c(x) = \begin{cases} c_0 & \text{para } x < 0.5 \\ c_1 & \text{para } 0.5 \leq x < 0.7 \\ c_2 & \text{para } x \geq 0.7 \end{cases}$$

onde o valor de c_0 é dado por uma distribuição normal e enquanto os valores de c_1 e c_2 são dados por uma distribuição uniforme. As três variáveis podem ser calculadas pela tabela abaixo:

Variável	Distribuição
c_0	$X \sim N(0.5, 0.15)$
c_1	$X \sim F^{-1}(0.5, 2.5)$
c_2	$X \sim F^{-1}(0.03, 0.075)$

Tabela 4.1: Valores das distribuições no exemplo.

Através dessa equação, podemos utilizar valores aleatórios nas variáveis c_0, c_1, c_2 como uma distribuição estatística, de forma que a cada iteração do método Monte Carlo tenha valores diferentes para cada uma delas, mudando o resultado da solução. Em seguida é calculado a média e o desvio padrão de todas as soluções em todos os pontos do domínio, e feito o gráfico como mostra a figura abaixo:

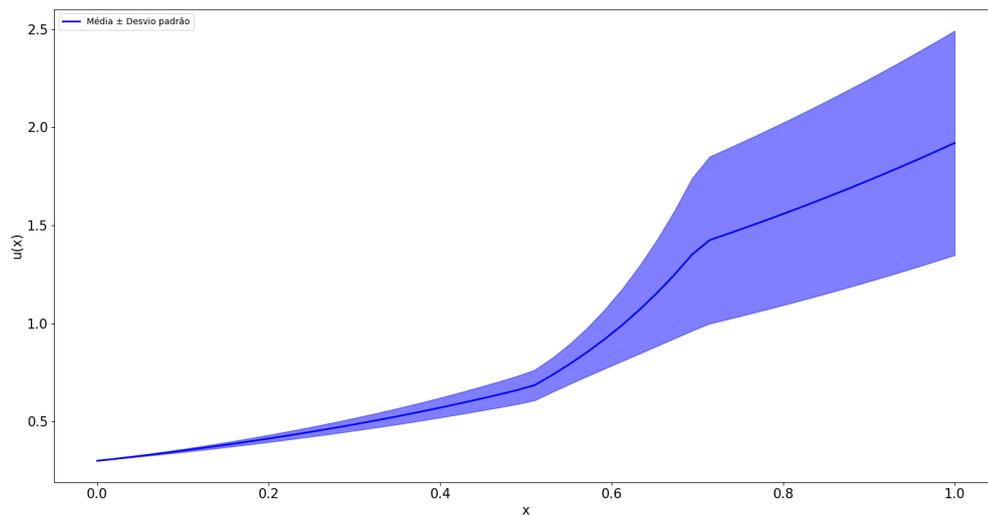


Figura 4.2: Exemplo de QI expressa pela Eq. (4.4), utilizando os parâmetros determinados pela Tabela 4.1.

4.4 Aplicação da Quantificação de Incertezas no Modelo Matemático

Para o nosso estudo, tiramos como base o estudo de (ISHIDA et al., 2012), no qual, segundo ele, a velocidade do sangue em regiões com ou sem tumor possuem valores diferentes. Seguindo essa informação, podemos transformar a velocidade do sangue em da Eq. (2.11) em uma distribuição uniforme. Seus valores de máximo e mínimo serão baseados de acordo com as figuras abaixo:

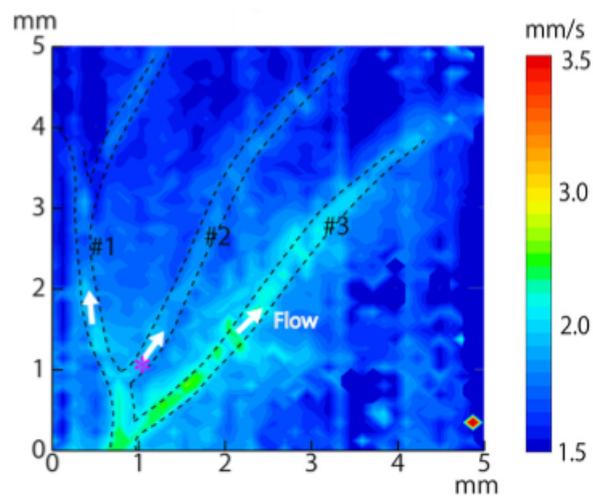


Figura 4.3: Mapa de calor sem a presença de tumor. Extraído de ISHIDA (ISHIDA et al., 2012).

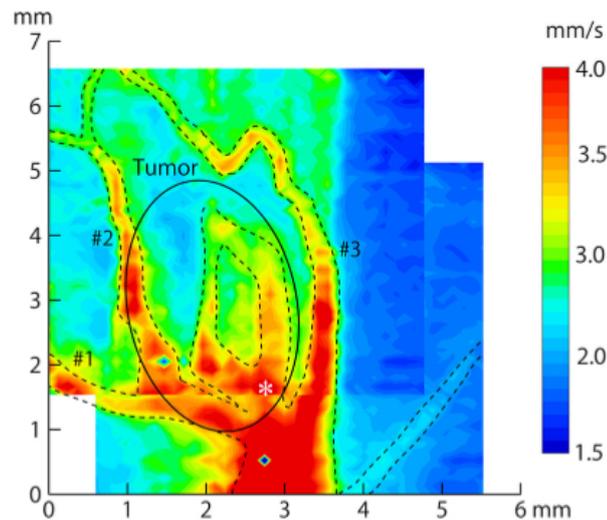


Figura 4.4: Mapa de calor com a presença de tumor. Extraído de ISHIDA (ISHIDA et al., 2012).

Como é possível ver através das Figuras 4.4 e 4.3, as velocidades de sangue na ausência de tumor variam entre $[1, 5; 2, 5]$ enquanto na presença elas variam entre $[1, 5; 4]$, desta forma, esses foram os valores considerados para a definição da distribuição uniforme da velocidade do sangue dentro e fora do tumor. Após gerar todas as soluções, considerando o método de Monte Carlo, pode-se calcular a média e o intervalo de confiança dos resultados das amostras, no qual poderemos analisar o impacto deste parâmetro nos resultados do modelo.

De forma mais simples, o método pode ser resumido pelo Algoritmo 2, onde na primeira linha definimos o número de iterações do método de Monte Carlo, na linha 8 armazenamos os resultados de cada iteração e na linha 10 e 11 é calculado a média e o desvio padrão dos resultados armazenados.

Algoritmo 2: Pseudocódigo do modelo utilizado no estudo por Monte Carlo.

- 1: N . Número de vezes que o modelo será executado.
 - 2: $R[N]$. Array com todos os resultados de tamanho N .
 - 3: $F(V_f, V_t)$. Função representativa do modelo matemático (2.10).
 - 4: **for** i de 1 a N **do**
 - 5: V_f . Velocidade do sangue fora do tumor entre 1,5 e 2,5.
 - 6: V_t . Velocidade do sangue dentro do tumor entre 1,5 e 4.
 - 7: $F(V_f, V_t)$ Solução do modelo com os valores i de V_f e V_t .
 - 8: $R[i] = F(V_f, V_t)$
 - 9: **end for**
 - 10: Média(R). Cálculo da média dos resultados.
 - 11: IC(R). Cálculo do intervalo de confiança dos resultados.
-

5 Estratégia Paralela

5.1 Introdução

A programação paralela surgiu com o intuito de melhorar o desempenho em programas que podem ser subdividido em tarefas que podem ser realizadas ao mesmo tempo, uma vez que a melhora de performance por processadores estava desacelerando. (PACHECO, 2011)

Tradicionalmente, um *software* é escrito de forma a ser executado sequencialmente, no qual possui instruções para seguir um fluxo. Nesses casos apenas uma instrução é executada por vez. Por outro lado no paralelismo, as instruções podem ser divididas, tornando possível que as instruções possam ser executadas simultaneamente com outras. Isso é possível graças ao compartilhamento de informações entre várias unidades de execução, como mostrado na Figura 5.1

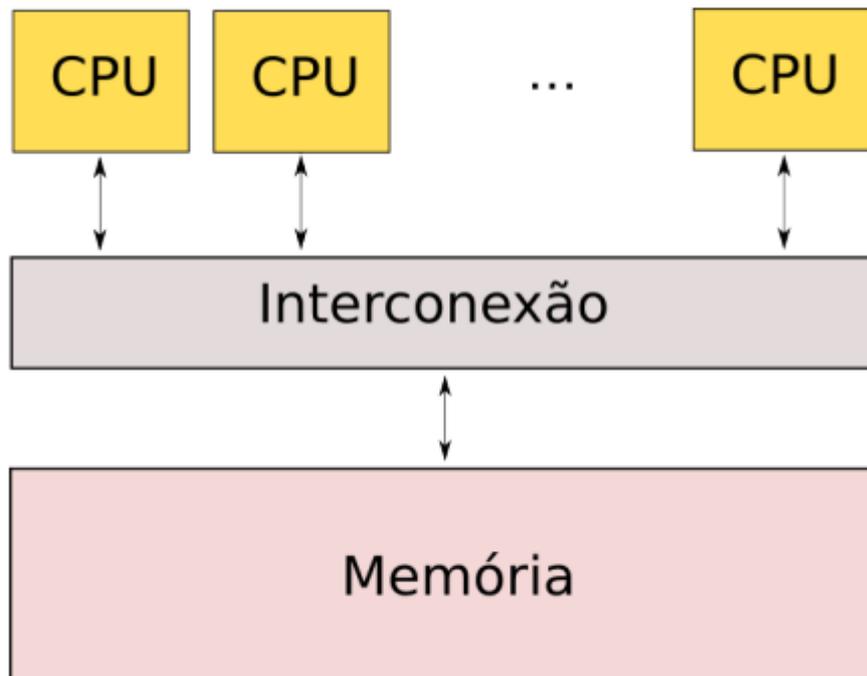


Figura 5.1: Sistema de memória compartilhada. Adaptado de PACHECO (2011)

Atualmente se é utilizado nas máquinas duas ou mais unidades de processamento, que são as responsáveis por realizar essas atividades, compartilhando a memória para que as mesmas unidades tenham as mesmas informações para realizarem suas atividades. Como apresentado na Figura 5.2.

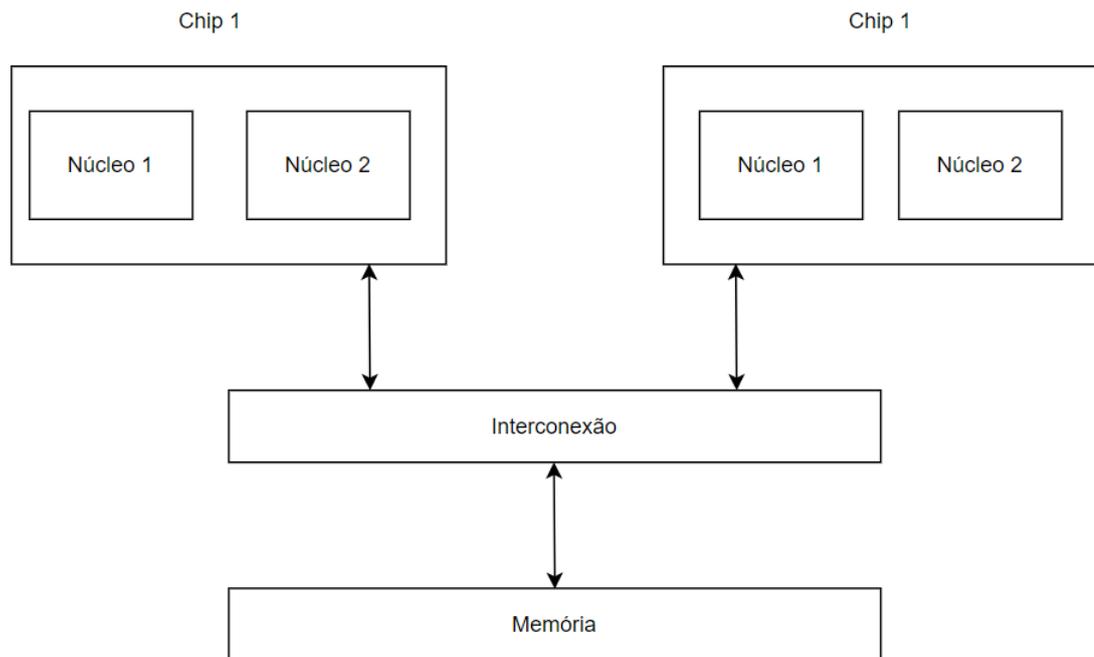


Figura 5.2: Sistema de memória compartilhada em vários núcleos. Adaptado de (PACHECO, 2011)

Esse trabalho focou em um sistema de acesso uniforme de memória, conforme mostrado na Figura 5.1. Para criar e gerenciar as tarefas que podem ser executadas de forma simultânea, foram utilizadas *threads*. Uma *thread* são chamados de processos leves sendo a menor sequencia de instruções gerenciável, utilizando menos recursos da máquina. De forma geral o processo funcionara conforme a Figura 5.3.

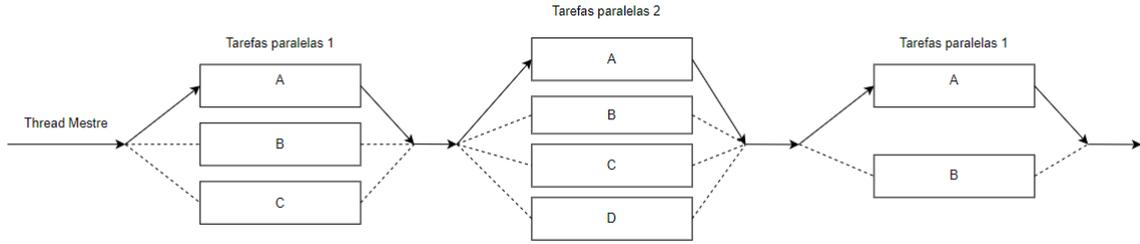


Figura 5.3: Processo com mais de uma *thread* simultâneas. Adaptado pelo AUTOR

5.2 Paralelização do algoritmo

O algoritmo utilizado neste trabalho foi desenvolvido com o objetivo de solucionar a Eq. (2.15), armazenar os resultados em cada iteração do método de MC e por fim calcular a média e intervalo de confiança da simulação, conforme é demonstrado no Algoritmo 3.

Utilizando duas variáveis $Temp^{i+1}$ e $Temp^i$ para armazenar a temperatura no domínio em dois passos de tempo consecutivos, uma variável R que armazena os resultados da EDP e as variáveis $Mean$ e IC para o cálculo da média e intervalo de confiança.

O algoritmo pode ser separado em três partes: O laço de repetição na linha 1, onde N_{mc} define quantas vezes a EDP será solucionada, outro laço em 2, no qual n_t define quantos instantes de tempo a EDP será resolvida, e n_x e n_y que definem os pontos no espaço. Para cada iteração de Monte Carlo, é resolvida a (2.15) em todos os pontos no tempo e em cada ponto no tempo é calculado os valores da temperatura em todo o domínio. Ao final de cada iteração de MC, a solução da EDP é armazenada para calcular a média e intervalo de confiança das amostras nas linhas 11 e 12

Algoritmo 3: Pseudocódigo do algoritmo serial

```
1: for  $n$  de 1 a  $N_{mc}$  do
2:   for  $t$  de 1 a  $n_t$  do
3:     for  $x_i$  de 1 a  $n_x$  do
4:       for  $y_i$  de 1 a  $n_y$  do
5:          $Temp^{i+1}[x_i][y_i] = calcMVF(Temp^i[x_i][y_i])$ 
6:       end for
7:     end for
8:   end for
9:    $R[n] = Temp$ 
10: end for
11:  $Mean = média(R)$ 
12:  $IC = IC(R)$ 
```

A tarefa de resolver N_{mc} iterações de MC foi dividida entre as *threads*. Assim, a API (*Application Programming Interface*) *OpenMP* foi utilizada para dividir esta tarefa entre as *threads*.

A API *OpenMP* utiliza diretivas de pré-processamento para criar as *threads* utilizadas durante a execução do algoritmo, neste caso *pragma omp parallel*. Posteriormente, é feita a divisão de tarefas entre as *threads* criadas, sempre mantendo informações necessárias compartilhadas entre as *threads*, através da diretiva *pragma omp for*.

Algoritmo 4: Pseudocódigo da paralelização

```
1: pragma omp parallel
2: pragma omp for
3: for  $n$  de 1 a  $N_{mc}$  do
4:   for  $t$  de 1 a  $n_t$  do
5:     for  $x_i$  de 1 a  $n_x$  do
6:       for  $y_i$  de 1 a  $n_y$  do
7:          $Temp^{i+1}[x_i][y_i] = calcMVF(Temp^i[x_i][y_i])$ 
8:       end for
9:     end for
10:   end for
11: end for
```

No Algoritmo 4, é possível ver na linha 1 o comando que cria as *threads* que serão utilizadas pelo algoritmo e na linha 2 o comando para separar as tarefas para cada uma das *threads*.

Vale ressaltar que as *threads* são criadas antes de entrar no passo do método de Monte Carlo, para evitar o *overhead* de criação/destruição delas a cada passo do método, além de separar as informações que serão compartilhadas e únicas ao longo da execução.

6 Resultados

Essa seção apresenta a análise de QI da dinâmica da temperatura e dano tecidual considerando a velocidade do sangue como uma FDP. Para fazer a análise de QI foi considerado 10,000 iterações de Monte Carlo empregando na velocidade do sangue (u_b) como uma distribuição uniforme. Então, será calculada a média e o intervalo de confiança em dois pontos diferentes no domínio (um dentro do tumor e outro fora do tumor) em todos os passos. Mais adiante, será apresentado a temperatura final média do domínio e, finalmente, é calculado a porcentagem de necrose de tecido tumoral e tecido saudável.

O domínio por ser representado pela Figura 6.1.

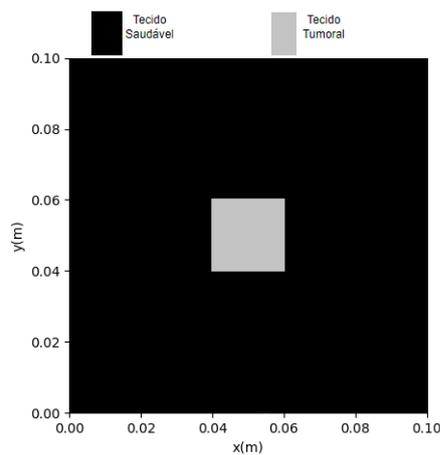


Figura 6.1: Domínio do estudo

Os valores dos parâmetros que serão utilizados na Eq. (2.15) para a simulação de Monte Carlo são dados pela Tabela 6.1, onde $X \sim F^{-1}(a, b)$ é a distribuição uniforme que irá gerar um número aleatório entre a e b . Os parâmetros são baseados em (REIS; LOUREIRO; LOBOSCO, 2015).

Tabela 6.1: Valores dos modelos aplicados na Eq. (2.15).

Parâmetro	Descrição	Unidade	Tecido Saudável	Tumor
c_p	Calor específico	$(J/Kg^{\circ}C)$	4200.0	4200.0
c_{pb}	Calor específico do sangue	$(J/Kg^{\circ}C)$	4200.0	4200.0
k_t	Condutividade térmica do tecido	$(W/m^{\circ}C)$	0.51	0.56
k_b	Condutividade térmica do sangue	$(W/m^{\circ}C)$	0.64	0.64
p	Densidade	(Kg/m)	1000.0	1000.0
p_b	Densidade do sangue	(Kg/m)	1000.0	1000.0
u_b	Velocidade do sangue	(mm/s)	$X \sim F^{-1}(1.5, 2.5)$	$X \sim F^{-1}(1.5, 4)$
δ	Distância média entre vasos sanguíneos	(mm)	6.0	4.0
ϵ	Porosidade do meio	-	0.02	0.02
β	Fator de correção	-	0.1	0.1
Q_m	Fonte de calor metabólico	W/m	420.0	4200.0

Para os valores iniciais da simulação do modelo temos a Tabela 6.2

Parâmetro	Unidade	Valor
$T(0, .)$	$^{\circ}C$	37

Tabela 6.2: Temperatura no $t = 0s$ em todo o domínio.

Os valores de contorno em nossa simulação segue a Fig 3.3 para definir o domínio, são definidos na Tabela 6.3

Contorno	Unidade	Valor
$k \frac{\partial T}{\partial x} _d$ em ΩA	$^{\circ}C$	0
$k \frac{\partial T}{\partial x} _d$ em ΩC	$^{\circ}C$	0
$k \frac{\partial T}{\partial x} _d$ em ΩD	$^{\circ}C$	0
$k \frac{\partial T}{\partial x} _d$ em ΩB	$^{\circ}C$	0

Tabela 6.3: Valor do fluxo no contorno do domínio seguindo a Fig 3.3

Dois cenários distintos foram considerados nesse estudo. O primeiro cenário considera apenas um ponto de injeção de nanopartículas no tumor. O segundo cenário considera a aplicação de da injeção de nanopartículas em quatro pontos distintos no tumor.

O domínio tem o tamanho de $x \in [0.0, 0.1]m$ e $y \in [0.0, 0.1]m$, com o tumor localizado em $(x, y) \in [0.04, 0.06] \times [0.04, 0.06]$, conforme a Figura 6.1.

Por fim, nas simulações foi definido que o número de passos de tempo $n_t = 5000$ e o número de passos no espaço seria de $n_x = n_y = 100$. Logo temos um $\Delta_t = 1$ e $\Delta_x = \Delta_y = 0.001$.

6.1 Cenário 1

Para o primeiro cenário, foi considerado apenas uma injeção de nanopartículas no centro do tumor, usando os parâmetros da injeção dado pela Tabela 6.4.

Tabela 6.4: Valores dos parâmetros para o tratamento de hipertermia com uma injeção de nanopartículas.

Posição (m)	A	r_0
(0.05, 0.05)	$1.9 \times 10^6 W/m^3$	3.1×10^{-3}

O domínio e as posições das injeções podem ser melhor representadas através da Figura 6.2, onde a área preta é o tecido saudável, a área cinza o tecido tumoral e os ponto em vermelho a localização da injeção de nanopartículas.

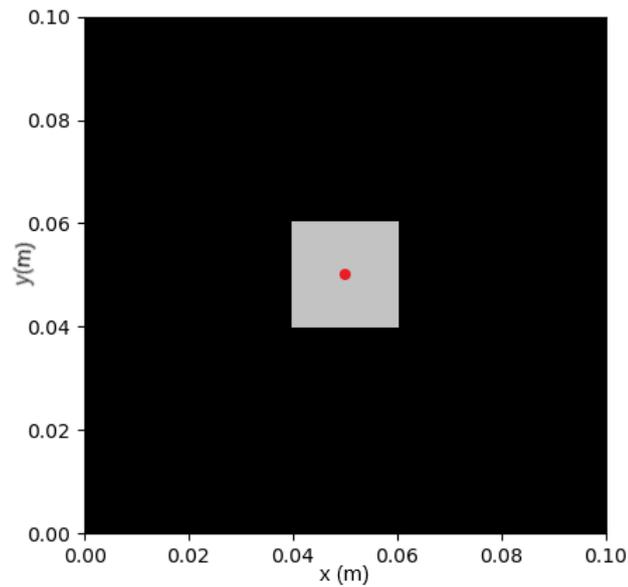


Figura 6.2: Representação do domínio com uma injeção, no qual a área preta representa o tecido saudável, área cinza o tecido tumoral e o ponto em vermelho a localização da injeção de nanopartículas.

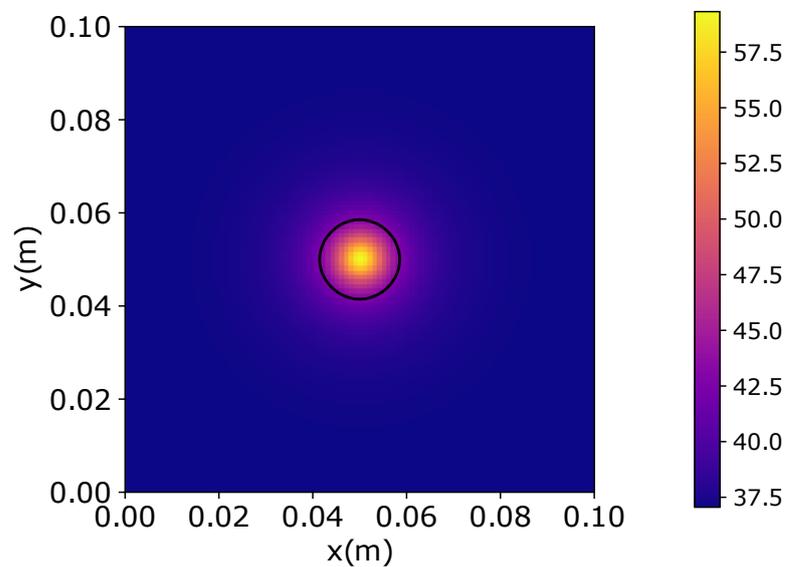


Figura 6.3: Temperatura média em $t = 5000s$ no domínio, no qual a linha preta representa a temperatura de necrose celular de $43^{\circ}C$.

A Figura 6.3 representa a temperatura média em $t = 5000s$ com o tumor localizado em $(x, y) \in [0.04, 0.06] \times [0.04, 0.06]$ e uma injeção de nanopartículas conforme a Tabela 6.4. O contorno sólido preto representa a temperatura de $43^{\circ}C$, indicando a área de

necrose celular.

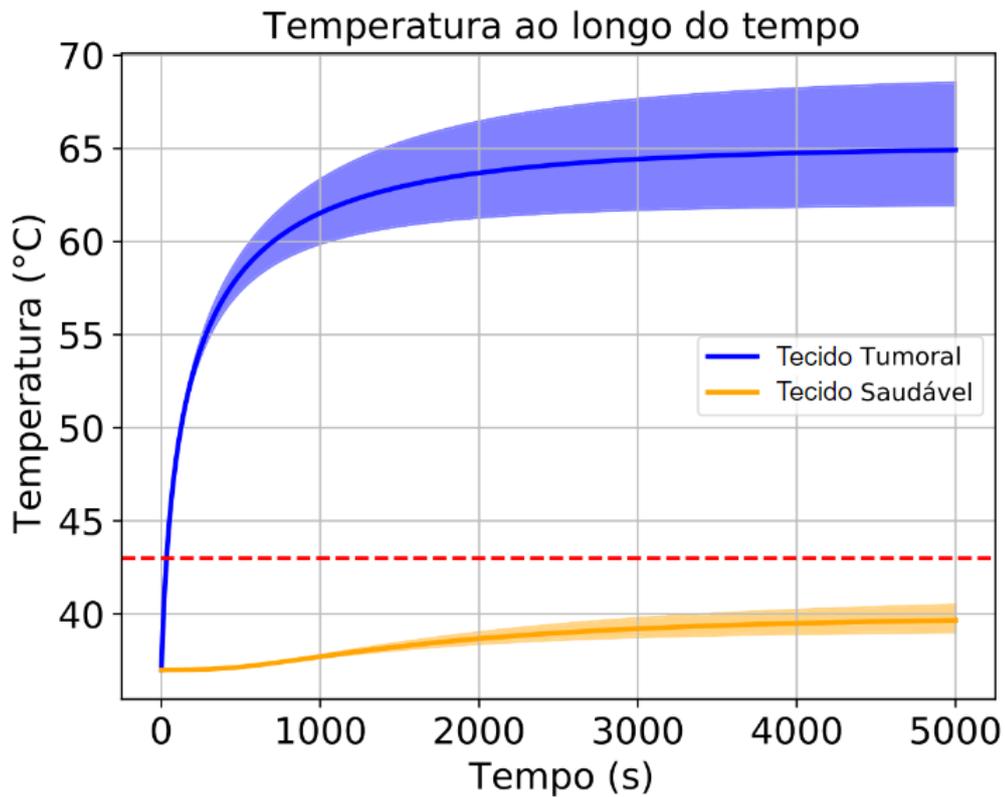


Figura 6.4: Temperatura do tumor e tecido saudável ao longo do tempo, onde a linha sólida representa a média e a área hachurada representa 95% de IC. A linha azul e a área hachurada azul representa a temperatura do tumor localizada no ponto $x = 0.05m$ e $y = 0.05m$ e a linha laranja e a área hachurada laranja representam a temperatura de um tecido saudável localizada no ponto $x = 0.065$ e $y = 0.065$.

A Figura 6.4 mostra a evolução da temperatura com uma injeção de nanopartículas no tumor localizada na posição apresentada na Tabela 6.4. A linha sólida representa a temperatura média durante a simulação, a área hachurada representa o intervalo de confiança de 95% e a linha vermelha tracejada representa a temperatura no qual ocorre a necrose celular. É possível observar que a temperatura no tumor bem maior que $43^{\circ}C$ que causa necrose enquanto o tecido saudável se mantém abaixo de $43^{\circ}C$ não sofrendo necrose.

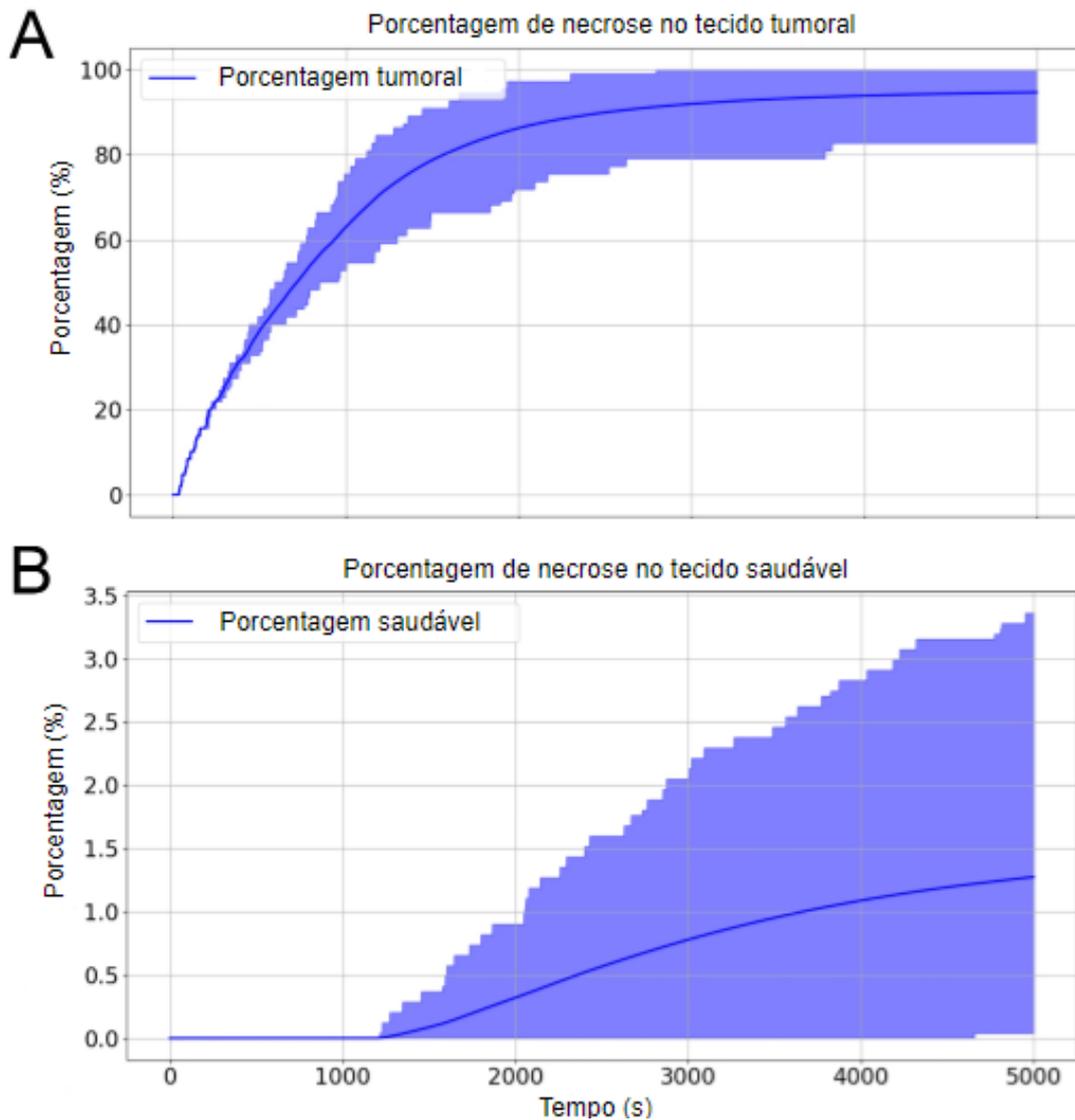


Figura 6.5: Porcentagem de morte de células tumorais (A) e células saudáveis (B), durante o procedimento de hipertermia simulado.

O Figura 6.5 representa a porcentagem de tecido tumoral morto (A) em decorrência do tratamento de hipertermia e (B) representa a porcentagem de tecido saudável que sofreu necrose devido o tratamento por hipertermia. A porcentagem de tecido tumoral e saudável que sofreu necrose foi avaliado em cada passo de tempo, considerando todos as células no qual a temperatura estava acima de $43^{\circ}C$. A linha sólida representa a média em cada passo de tempo e a área hachurada o intervalo de confiança de 95%.

É possível observar na Fig. 6.5 (A) que o valor de tecido tumoral destruído chega a 100% no final da simulação. Além disso, na 6.5 (B) é possível ver que s fração de morte

de tecido saudável é pequena, tendo no máximo 3.5% de necrose.

6.2 Cenário 2

Para o segundo cenário, foi considerado quatro pontos de injeção usando os parâmetros da injeção dado pela Tabela 6.5.

Tabela 6.5: Valores dos parâmetros para o tratamento de hipertermia com quatro injeções.

Posição (m)	A	r_0
(0.045, 0.045)	$0.425 \times 10^6 W/m^3$	3.1×10^{-3}
(0.045, 0.055)	$0.425 \times 10^6 W/m^3$	3.1×10^{-3}
(0.055, 0.045)	$0.425 \times 10^6 W/m^3$	3.1×10^{-3}
(0.055, 0.055)	$0.425 \times 10^6 W/m^3$	3.1×10^{-3}

O domínio e as posições das injeções podem ser melhor representadas através da Figura 6.6, onde a área preta é o tecido saudável, a área cinza o tecido tumoral e os pontos em vermelho a localização da injeção de nanopartículas.

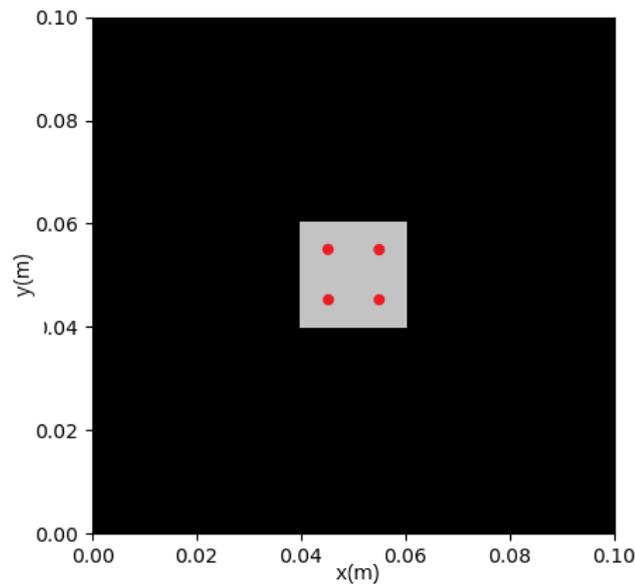


Figura 6.6: Representação do domínio com quatro injeções, no qual a área preta representa o tecido saudável, área cinza o tecido tumoral e os pontos em vermelho a localização da injeções de nanopartículas.

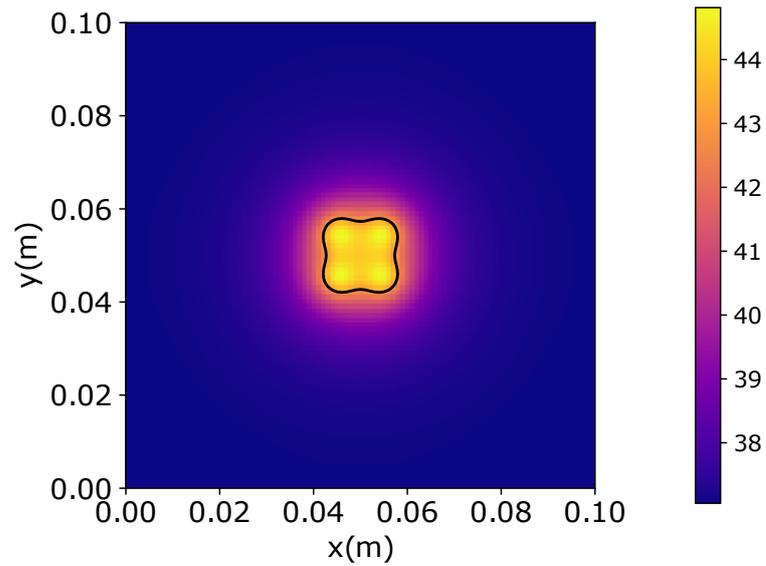


Figura 6.7: Temperatura média em $t = 5000s$ no domínio, no qual a linha preta representa a temperatura de necrose celular de $43^{\circ}C$.

De forma análoga ao primeiro cenário, a Figura 6.7 representa o valor média da temperatura no passo de tempo $t = 5000s$, com as quatro injeções de nanopartículas de acordo com a Tabela 6.5. A linha preta representa a temperatura de $43^{\circ}C$, envolvendo a área necrosada. É possível observar que diferente da Figura 6.3, o contorno de necrose se parece mais com o formato do tumor.

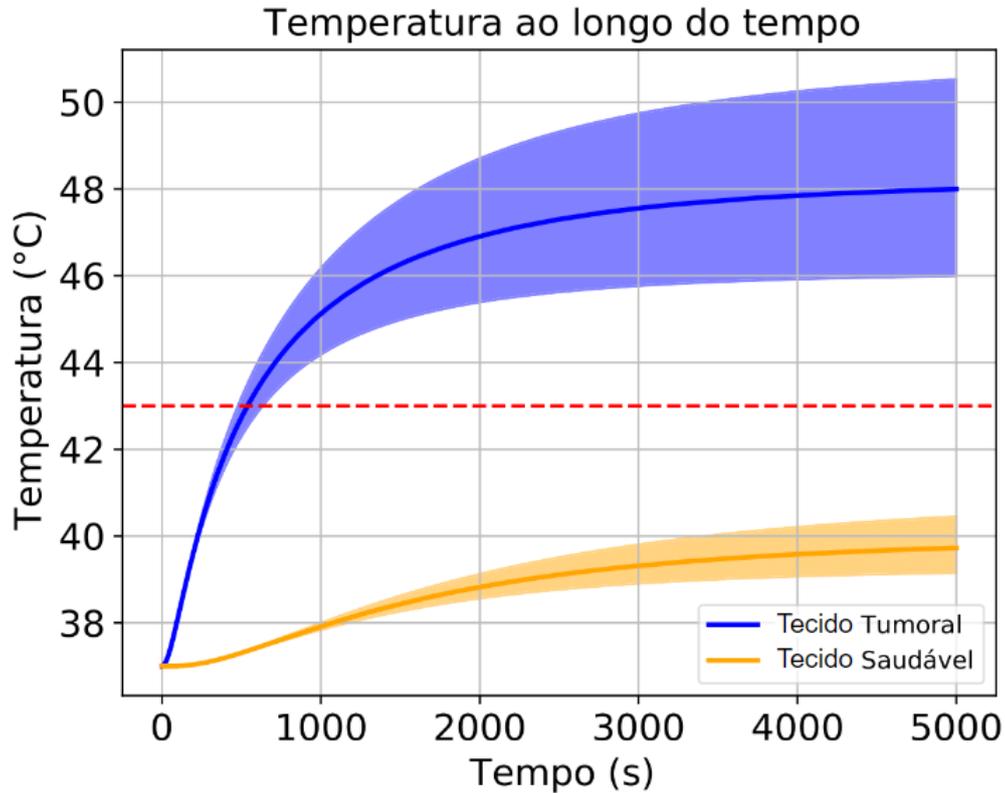


Figura 6.8: Evolução da temperatura ao longo do tempo, onde a linha sólida representa a média e a área hachurada representa 95% do IC. A linha azul e a área hachurada azul representa a temperatura do tumor localizada no ponto $x = 0.05m$ e $y = 0.05m$ e a linha laranja e a área hachurada laranja representam a temperatura de um tecido saudável localizada no ponto $x = 0.065$ e $y = 0.065$.

A Figura 6.8 representa a evolução da temperatura ao longo do tempo no domínio definido, agora com quatro injeções de nanopartículas localizadas de acordo da Tabela 6.5. A linha sólida representando a temperatura média em cada passo de tempo e a área hachurada o intervalo de confiança de 95%, além da linha vermelha tracejada representando a necrose tumoral. É possível observar que a temperatura dentro do tumor passa dos $43^{\circ}C$, ocorrendo a necrose celular, enquanto no tecido saudável ela se mantém viva.

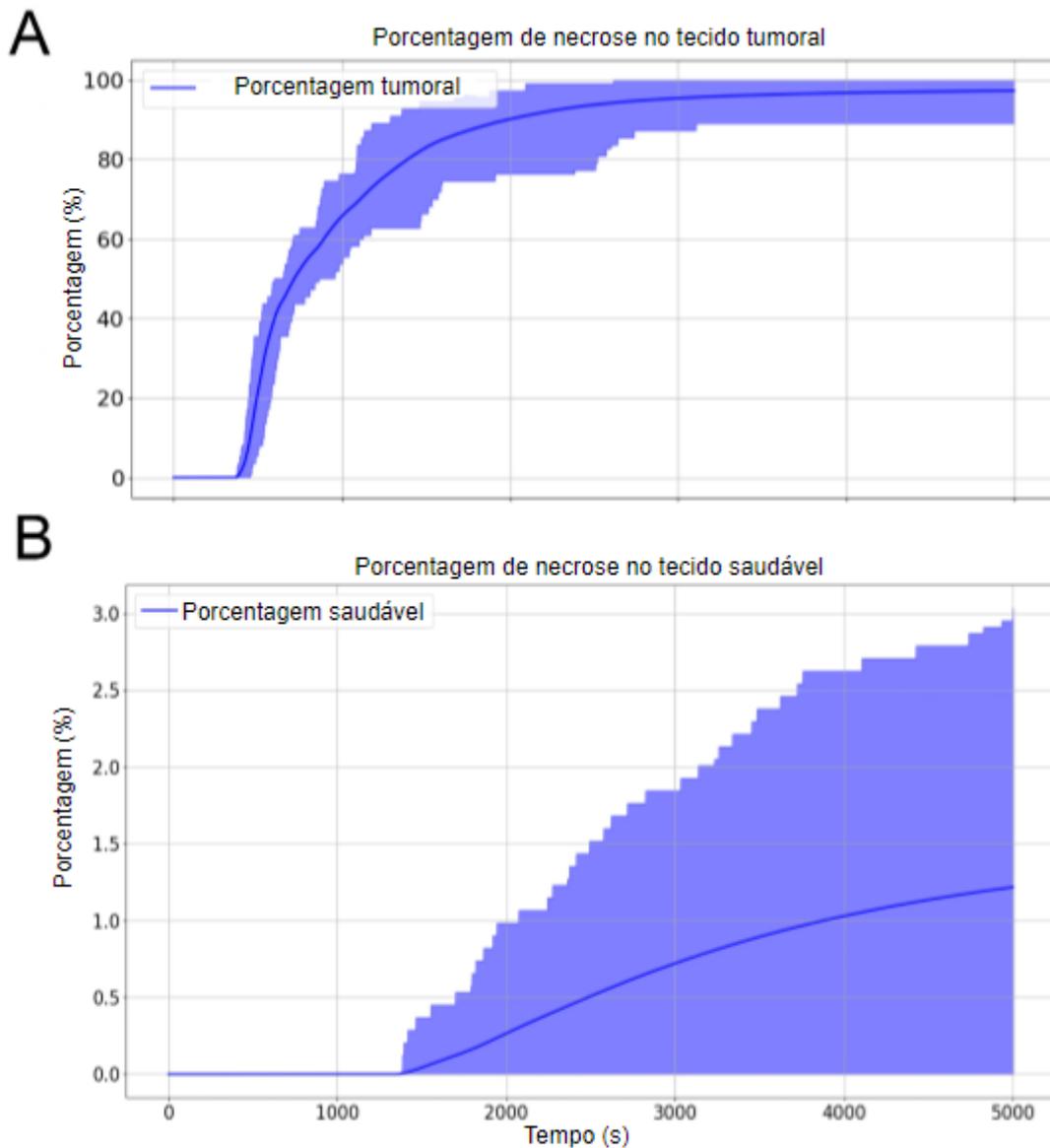


Figura 6.9: Representação da porcentagem de morte tumoral (A) e tecido saudável (B), durante o procedimento de hipertermia simulada.

A Figura 6.9, representa a porcentagem de morte do tecido tumoral 6.9 (A) e do tecido saudável 6.9 (B). A linha sólida representa a média dos valores de porcentagem em cada passo de tempo e a área hachurada o intervalo de confiança de 95%. Na parte (A) da figura, podemos ver que a média de morte tumoral está mais próxima de 100%, nos mostrando que teve mais casos aonde todo o tumor foi destruído, em contrapartida no (B) podemos ver que o máximo de células saudáveis que foram destruídas foram de apenas 3%, sendo que alguns casos não houve morte de tecido saudável.

6.3 Resultados da Paralelização

Para as execuções do algoritmo em paralelo, utilizou-se um esquema de memória compartilhada, através da *API OpenMP*. Para executar a paralelização, foi utilizado o pseudo-código mostrado no Algoritmo 4.

Todas as simulações foram executadas em um computador Fedora 35, que possui 1 CPU Intel® Core™ i7-10700 (8-core, cache de 16MB, 2.9GHz até 4.8GHz) e 16 GB de RAM. A CPU possui 8 núcleos com 2 *threads* cada, além de utilizar o compilador *g++* e a bandeira de otimização *O3*. Nessa estrutura, a tecnologia da Intel permite o *Hyper-Threading*, no qual permite que mais de uma *thread* seja executada por núcleo, aumentando o desempenho da CPU. Isso permite que seja possível fazer simulações com até 16 *threads* para executar o algoritmo.

Para medir a aceleração do tempo de execução do código paralelo comparado ao sequencial, foi utilizado o *speedup*. Esta medida pode ser feita com a seguinte equação:

$$speedup = \frac{T_s}{T_p} \quad (6.1)$$

onde T_s é o tempo de execução do código na versão serial e T_p o tempo de execução do código na versão paralela (PACHECO, 2011).

Tabela 6.6: Tempo de execução do algoritmo.

Número de <i>Threads</i>	Tempo médio de execução (s)	Desvio padrão
1	453.76	± 1.23
2	234.75	± 5.14
4	129.87	± 7.64
8	61.76	± 2.01
16	58.74	± 2.45

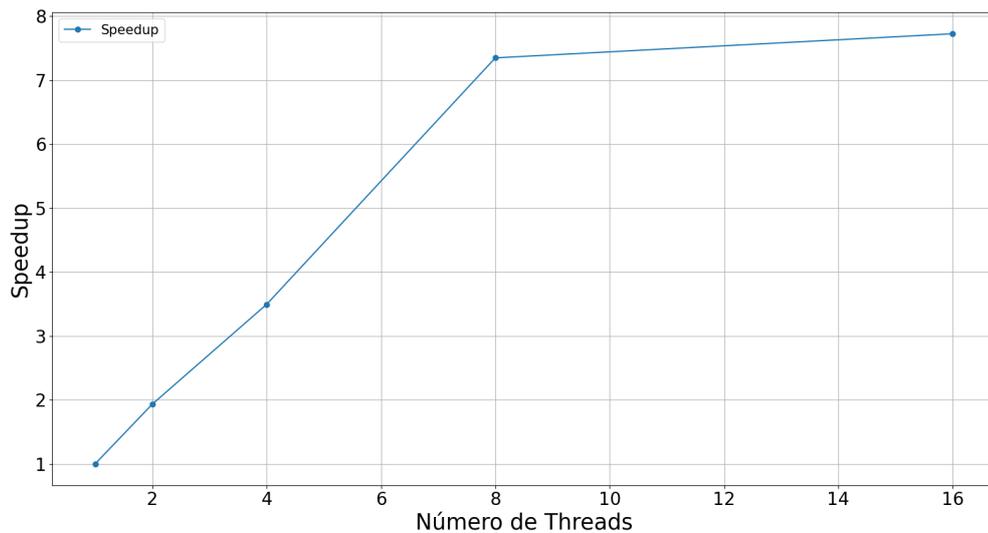


Figura 6.10: *Speedup* da execução do código

Os resultados apresentados na Tabela 6.6 mostram os valores de tempo médio e desvio padrão de cada quantidade de *threads* utilizadas, usando 10 execuções do algoritmo. A Figura 6.10 mostra o *speedup* alcançado pela método de paralelismo aplicado, conseguindo chegar à 8, reduzindo de forma significativa o tempo de execução do algoritmo.

Apesar da *HyperThreading* permitir a execução do algoritmo com 16 *Threads* simultâneas, o *speedup* não melhorou na mesma proporção, por conta do gargalo criados nas operações de ponto flutuante, uma vez que os recursos físicos em cada *core* não aumenta junto com a quantidade de *threads* utilizadas na execução do algoritmo.

7 Conclusões e trabalhos futuros

Esse trabalho apresenta a simulação do tratamento de hipertermia contra o câncer em meio heterogêneo considerando um domínio bidimensional, junto com uma análise de QI através do método do MC. A simulação revela que os valores da velocidade do sangue tem impacto tanto na temperatura do tumor e do tecido saudável, quanto na porcentagem de necrose de tecido tumoral e saudável.

Os resultados também mostram que as simulações com quatro injeções no tumor são mais eficientes que com apenas uma injeção, alcançando uma maior necrose tumoral e menor necrose de células saudáveis, de acordo com a média e o IC dos resultados numéricos.

Além disso, é possível observar que a estratégia paralela empregada foi eficaz para acelerar a execução do algoritmo, chegando a ter uma melhora de 8 vezes mais rápida que sua versão paralela.

De forma geral, o objetivo do estudo era analisar o parâmetro da velocidade do sangue através de um modelo matemático. Estudos futuros são necessários para determinar a melhor distribuição a ser utilizada na velocidade do sangue.

Finalmente, em trabalhos futuros pretende-se analisar a influência da incerteza em outros parâmetros no resultado da simulação.

Bibliografia

- ALAZMI, B.; VAFAI, K. Analysis of variants within the porous media transport models. *J. Heat Transfer*, v. 122, n. 2, p. 303–326, 2000.
- ALAZMI, B.; VAFAI, K. Constant wall heat flux boundary conditions in porous media under local thermal non-equilibrium conditions. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Elsevier, v. 45, n. 15, p. 3071–3087, 2002.
- AMIRI, A.; VAFAI, K. Analysis of dispersion effects and non-thermal equilibrium, non-darcian, variable porosity incompressible flow through porous media. *International journal of heat and mass transfer*, Elsevier, v. 37, n. 6, p. 939–954, 1994.
- AMIRI, A.; VAFAI, K. Transient analysis of incompressible flow through a packed bed. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Elsevier, v. 41, n. 24, p. 4259–4279, 1998.
- ANGELOTTI, W. F. D. et al. Uma abordagem simplificada do método monte carlo quântico: da solução de integrais ao problema da distribuição eletrônica. *Química Nova*, SciELO Brasil, v. 31, p. 433–444, 2008.
- BHAUMIK, P.; GHOSAL, S. Efficient Bayesian estimation and uncertainty quantification in ordinary differential equation models. *Bernoulli*, Bernoulli Society for Mathematical Statistics and Probability, v. 23, n. 4B, p. 3537 – 3570, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3150/16-BEJ856>>.
- CAMPOS, J. O. et al. Effects of left ventricle wall thickness uncertainties on cardiac mechanics. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, Springer, v. 18, n. 5, p. 1415–1427, 2019.
- DARCY, H. *Les fontaines publiques de la ville de Dijon: exposition et application...* [S.l.]: Victor Dalmont, 1856.
- e Silva, L. d. L. et al. Uncertain quantification of immunological memory to yellow fever virus. In: *2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*. [S.l.: s.n.], 2020. p. 1281–1288.
- EYMARD, R.; GALLOUËT, T.; HERBIN, R. Finite volume methods. *Handbook of numerical analysis*, Elsevier, v. 7, p. 713–1018, 2000.
- FAHRENHOLTZ, S. J. et al. Generalised polynomial chaos-based uncertainty quantification for planning mrglitt procedures. *International Journal of Hyperthermia*, Taylor & Francis, v. 29, n. 4, p. 324–335, 2013.
- HICKLIN, D. J.; ELLIS, L. M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *Journal of clinical oncology*, American Society of Clinical Oncology, v. 23, n. 5, p. 1011–1027, 2005.
- HURTADO, D. E.; CASTRO, S.; MADRID, P. Uncertainty quantification of 2 models of cardiac electromechanics. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, Wiley Online Library, v. 33, n. 12, p. e2894, 2017.

HUYGHE, J. M.; CAMPEN, D. H. V. Finite deformation theory of hierarchically arranged porous solids—ii. constitutive behaviour. *International journal of engineering science*, Elsevier, v. 33, n. 13, p. 1873–1886, 1995.

Iero, D. A. M.; Crocco, L.; Isernia, T. Thermal and microwave constrained focusing for patient-specific breast cancer hyperthermia: A robustness assessment. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, v. 62, n. 2, p. 814–821, 2014.

ISHIDA, H. et al. In-vivo visualization of melanoma tumor microvessels and blood flow velocity changes accompanying tumor growth. *Journal of Applied Physics*, American Institute of Physics, v. 112, n. 10, p. 104703, 2012.

JIJI, L.; WEINBAUM, S.; LEMONS, D. Theory and experiment for the effect of vascular microstructure on surface tissue heat transfer—part ii: model formulation and solution. 1984.

JIJI, L. M. Heat transfer in living tissue. In: *Heat Conduction*. [S.l.]: Springer, 2009. p. 302–346.

KHALED, A.-R.; VAFAI, K. The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissues. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Elsevier, v. 46, n. 26, p. 4989–5003, 2003.

KHANAFER, K.; VAFAI, K. Isothermal surface production and regulation for high heat flux applications utilizing porous inserts. *International journal of heat and mass transfer*, Elsevier, v. 44, n. 15, p. 2933–2947, 2001.

KUZNETSOV, A.; VAFAI, K. Analytical comparison and criteria for heat and mass transfer models in metal hydride packed beds. *International journal of heat and mass transfer*, Elsevier, v. 38, n. 15, p. 2873–2884, 1995.

LEE, D.-Y.; VAFAI, K. Analytical characterization and conceptual assessment of solid and fluid temperature differentials in porous media. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Elsevier, v. 42, n. 3, p. 423–435, 1999.

MINKOWYCZ, W.; SPARROW, E. M.; ABRAHAM, J. P. *Nanoparticle heat transfer and fluid flow*. [S.l.]: CRC press, 2012. v. 4.

MOROS, E. *Physics of thermal therapy: fundamentals and clinical applications*. [S.l.]: CRC Press, 2012.

MOROZ, P.; JONES, S.; GRAY, B. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *International Journal of Hyperthermia*, Taylor & Francis, v. 18, n. 4, p. 267–284, 2002.

NARDINI, J. T.; BORTZ, D. The influence of numerical error on parameter estimation and uncertainty quantification for advective pde models. *Inverse Problems*, IOP Publishing, v. 35, n. 6, p. 065003, 2019.

National Cancer Institute. *Comprehensive Cancer Information And Statistics*. 2020. Acessado em 2 de junho de 2022. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>>.

ONCOGUIA, I. *Cancer Estimates in Brazil*. 2018. Acessado em 1 de junho de 2022. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estimativas-no-brasil/1705/1/>>.

- OSNES, H.; SUNDNES, J. Uncertainty analysis of ventricular mechanics using the probabilistic collocation method. *IEEE transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 59, n. 8, p. 2171–2179, 2012.
- PACHECO, P. *An introduction to parallel programming*. [S.l.]: Elsevier, 2011.
- PENNES, H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of applied physiology*, v. 1, n. 2, p. 93–122, 1948.
- REAGAN, M. T. et al. Spectral stochastic uncertainty quantification in chemical systems. *Combustion Theory and Modelling*, Taylor & Francis, v. 8, n. 3, p. 607–632, 2004.
- REIS, R. F. et al. Characterization of the covid-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in south korea, italy, and brazil. *Chaos, Solitons & Fractals*, v. 136, p. 109888, 2020. ISSN 0960-0779. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077920302885>>.
- REIS, R. F.; LOUREIRO, F. dos S.; LOBOSCO, M. Parameters analysis of a porous medium model for treatment with hyperthermia using openmp. In: IOP PUBLISHING. *Journal of Physics: Conference Series*. [S.l.], 2015. v. 633, n. 1, p. 012087.
- REIS, R. F.; LOUREIRO, F. dos S.; LOBOSCO, M. 3d numerical simulations on gpus of hyperthermia with nanoparticles by a nonlinear bioheat model. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, Elsevier, v. 295, p. 35–47, 2016.
- REIS, R. F. et al. The quixotic task of forecasting peaks of covid-19: Rather focus on forward and backward projections. *Frontiers in Public Health*, v. 9, p. 168, 2021. ISSN 2296-2565. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.623521>>.
- SALLOUM, M.; MA, R.; ZHU, L. Enhancement in treatment planning for magnetic nanoparticle hyperthermia: optimization of the heat absorption pattern. *International Journal of Hyperthermia*, Taylor & Francis, v. 25, n. 4, p. 309–321, 2009.
- SALTELLI, A. et al. *Global sensitivity analysis: the primer*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2008.
- SULLIVAN, T. J. *Introduction to uncertainty quantification*. [S.l.]: Springer, 2015. v. 63.
- VANKAN, W. et al. Finite element analysis of blood flow through biological tissue. *International Journal of Engineering Science*, Elsevier, v. 35, n. 4, p. 375–385, 1997.
- VERSTEEG, H. K.; MALALASEKERA, W. *An introduction to computational fluid dynamics: the finite volume method*. [S.l.]: Pearson education, 2007.
- WU, J.-L.; MICHELÉN-STRÖFER, C.; XIAO, H. Physics-informed covariance kernel for model-form uncertainty quantification with application to turbulent flows. *Computers & Fluids*, Elsevier, v. 193, p. 104292, 2019.
- XIU, D. *Numerical methods for stochastic computations: a spectral method approach*. [S.l.]: Princeton university press, 2010.
- XUAN, Y.; ROETZEL, W. Bioheat equation of the human thermal system. *Chemical Engineering & Technology: Industrial Chemistry-Plant Equipment-Process Engineering-Biotechnology*, Wiley Online Library, v. 20, n. 4, p. 268–276, 1997.

ZHOU, W. et al. Optical biopsy of melanoma and basal cell carcinoma progression by noncontact photoacoustic and optical coherence tomography: In vivo multi-parametric characterizing tumor microenvironment. *IEEE transactions on medical imaging*, IEEE, v. 39, n. 6, p. 1967–1974, 2019.