

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional

Gustavo Resende Fatigate

**Algoritmo de Controle do Dano ao Tecido Saudável no Tratamento de
Câncer por Hipertermia**

Juiz de Fora

2023

Gustavo Resende Fatigate

**Algoritmo de Controle do Dano ao Tecido Saudável no Tratamento de
Câncer por Hipertermia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. Dr. Ruy Freitas Reis

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Lobosco

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Fatigate, Gustavo Resende.

Algoritmo de Controle do Dano ao Tecido Saudável no Tratamento de Câncer por Hipertermia / Gustavo Resende Fatigate. -- 2023.

85 p. : il.

Orientador: Ruy Freitas Reis

Coorientador: Marcelo Lobosco

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2023.

1. Hipertermia. 2. Câncer. 3. Biotransferência de Calor. 4. CUDA. 5. Evolução Diferencial. I. Freitas Reis, Ruy, orient. II. Lobosco, Marcelo, coorient. III. Título.

Gustavo Resende Fatigate

Algoritmo de Controle do Dano ao Tecido Saudável no Tratamento de Câncer por Hipertermia

Dissertação
apresentada ao
Programa de Pós-
Graduação em
Modelagem
Computacional
da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Mestre em
Modelagem
Computacional. Área
de
concentração: Modelagem
Computacional.

Aprovada em 16 de agosto de 2023.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Marcelo Lobosco - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

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

Prof. Dr. Rafael Sachetto Oliveira
Universidade Federal de São João del-Rei



Documento assinado eletronicamente por **Ruy Freitas Reis, Professor(a)**, em 16/08/2023, às 11:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jose Jeronimo Camata, Professor(a)**, em 16/08/2023, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Lobosco, Professor(a)**, em 16/08/2023, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Sachetto Oliveira, Usuário Externo**, em 16/08/2023, às 11:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1403666** e o código CRC **BF2E3B25**.

Dedico esse trabalho aos meus pais que me apoiaram a todo momento e me incentivaram a seguir meus sonhos. Ao meu irmão que me fez compreender o curso da vida. A todos os meus amigos que me ampararam e distraíram em meus momentos de dificuldade.

*“Um cientista em seu laboratório
não é um mero técnico:
ele também é uma criança
enfrentando fenômenos naturais
que o impressionam como se
fossem contos de fadas.”*

(Marie Curie)

RESUMO

De acordo com Organização Mundial da Saúde, o câncer é uma preocupação de saúde global. O alto índice de mortalidade move a comunidade científica a estudar novos tratamentos, dentre esses podemos citar a hipertermia por nanopartículas magnéticas. Este tratamento consiste em submeter a região alvo à um campo magnético de baixa frequência, fazendo com que as nanopartículas causem o aumento da temperatura acima de $43^{\circ}C$, considerada a temperatura alvo para lesionar o tecido e conduzir as células a necrose. Este trabalho usa o modelo tridimensional *in silico* de Pennes descrito por uma equação diferencial parcial (EDP) para estimar a porcentagem de dano ao tecido devido ao tratamento com hipertermia. A evolução diferencial é usada para otimizar o tratamento, sugerindo os melhores lugares para realizar as injeções de nanopartículas magnéticas de modo a maximizar a lesão nas células tumorais e minimizar os danos ao tecido saudável. Foram realizados testes considerando domínios bidimensionais e tridimensionais e, para cada domínio, três diferentes cenários visando avaliar as sugestões obtidas com o uso do método de otimização. Os resultados indicam que a técnica proposta é promissora: foi observada a redução da porcentagem de dano ao tecido saudável e a completa lesão do tecido tumoral. Considerando o modelo tridimensional em seu cenário mais complexo, o processo de otimização foi responsável por diminuir o dano ao tecido saudável em 59% se as injeções de nanopartículas forem posicionadas em um local não intuitivo, ou seja, diferente do centro dos tumores. A solução numérica da EDP em conjunto com a evolução diferencial aumenta o esforço computacional para a execução do algoritmo. Devido a esse fator, uma estratégia paralela utilizando a arquitetura CUDA foi implementada com o intuito de tornar a resolução da EDP menos custosa, utilizando as GPUs NVIDIA. Comparando o código paralelo com o sequencial executado somente em CPU, observou-se um ganho de desempenho de até 84,4 vezes.

Palavras-chave: Hipertermia. Câncer. Biotransferência de Calor. CUDA. Otimização. Evolução Diferencial.

ABSTRACT

According to the World Health Organization, cancer is a global health concern. The high mortality rate drives the scientific community to study new treatments, among which we can mention hyperthermia by magnetic nanoparticles. This treatment involves subjecting the target region to a low-frequency magnetic field, causing the nanoparticles to increase the temperature above 43°C , considered the target temperature to damage the tissue and induce cell necrosis. This work uses the three-dimensional *in silico* model of Pennes, described by a partial differential equation (PDE), to estimate the percentage of tissue damage due to hyperthermia treatment. Differential evolution is used to optimize the treatment, suggesting the best locations for injecting magnetic nanoparticles to maximize the damage to tumor cells and minimize harm to healthy tissue. Tests were performed considering two- and three-dimensional domains, and for each one, three scenarios were considered to evaluate the suggestions obtained by the optimization method. The results indicate that the proposed technique is promising: a reduction in the percentage of damage to healthy tissue while keeping the complete damage to the tumor tissue were observed. Considering the three-dimensional domain in its most complex scenario, the optimization process was responsible for reducing the damage to healthy tissue by 59% when the nanoparticle injections are positioned in a non-intuitive location, *i.e.*, different from the center of the tumors. The numerical solution of the PDE combined with differential evolution increases the computational effort required for algorithm execution. Due to this factor, a parallel strategy using CUDA architecture was implemented to solve the PDE at a lower cost using NVIDIA GPUs. Comparing the parallel version of the code with its sequential version executed in a single CPU, an 84.4-fold performance gain was observed.

Keywords: Hyperthermia. Cancer. Bioheat Transfer. CUDA. Optimization. Differential Evolution.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1.1	Prevalência de câncer por idade entre 1990 à 2017. O Painel a esquerda apresenta as porcentagens no mundo. O Painel a direita apresenta a porcentagem por idade do Brasil.	20
1.2	Óbitos devido ao câncer por idade entre 1990 à 2017. O Painel a esquerda apresenta as porcentagens no mundo. O Painel a direita apresenta a porcentagem por idade do Brasil.	21
1.3	Incidência câncer por tipo entre 1990 à 2017. O Painel (a) mostra a incidência de câncer no mundo. O Painel (b) apresenta a incidência de câncer no Brasil.	22
2.1	Representação do fluxo passando por uma elemento infinitesimal bidimensional.	25
2.2	Representação do fluxo q'''	28
3.1	Representação dos pontos fictícios.	32
3.2	Representação da condição de contorno de Neumann.	35
4.1	Fluxograma que ilustra a dinâmica do algoritmo de evolução diferencial. . . .	38
4.2	Representação gráfica do resultado da Equação (4.2).	40
5.1	Organização da arquitetura <i>Turing</i> . O Painel (a) apresenta organização geral da placa. O Painel (b) apresenta um dos multiprocessadores.	45
5.2	Divisão dos blocos e <i>threads</i>	46
5.3	Representação do número de <i>warps</i> por número de <i>threads</i> por bloco. Os triângulos vermelhos destacam os tamanhos ideais que asseguram a máxima ocupação das <i>threads</i> na placa de vídeo.	50

- 6.1 O tecido simulado e os resultados do primeiro cenário em duas dimensões. No Painel (a) a área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário, representa tecido saudável. O raio do tumoral é de $0,01m$ e o seu centro está localizado no ponto $(0,05;0,05)$. Os Painéis (b) e (c) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50min$. No Painel (b) é apresentado o resultado que considera $P_1 = (0,05;0,05)$, ou seja, o centro do tumor. No Painel (c) é apresentado o resultado que considera o ponto que o processo de otimização encontrou, $P_1 = (0,049782;0,049213)$. O ponto azul representa a posição P_1 , a linha preta sólida destaca a parte do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$, e o contorno branco sólido indica os limites do tumor. 55
- 6.2 O tecido simulado e os resultados do segundo cenário em duas dimensões. No Painel (a), a área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário, representa tecido saudável. Cada tumor apresenta raio igual à $0,01m$, e seus centros estão posicionados nos pontos $(0,05;0,03)$ e $(0,05;0,06)$, respectivamente. Os Painéis (b) e (c) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50min$. No Painel (b) é apresentado o resultado que considera os pontos de injeções $P_1 = (0,050;0,030)$ e $P_2 = (0,050;0,060)$, ou seja, os centros dos tumores. No Painel (c) é apresentado o resultado que considera os pontos que o processo de otimização encontrou, $P_1 = (0,050662;0,040626)$ e $P_2 = (0,052308;0,049713)$. Os pontos azuis representam as posições P_1 e P_2 , a linha preta sólida destaca a parte do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$, e o contorno branco sólido indica os limites do tumor. 57

6.3	O tecido simulado e os resultados do terceiro cenário em duas dimensões. No Painel (a) a área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário, representa tecido saudável. O raio dos tumores é de $0,01m$ e os seus centros estão localizados respectivamente nos pontos $(0,035;0,025)$, $(0,065;0,050)$ e $(0,035;0,075)$. Os Painéis (b) e (c) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50min$. No Painel (b) é apresentado o resultado que considera $P_1 = (0,035;0,025)$, $P_2 = (0,065;0,050)$ e $P_3 = (0,035;0,075)$, ou seja, os centros dos tumores. No Painel (c) é apresentado o resultado que considera os pontos que o processo de otimização encontrou, $P_1 = (0,038338;0,032350)$, $P_2 = (0,056189;0,049626)$ e $P_3 = (0,039135;0,068854)$. Os pontos azuis representam as posições P_1 , P_2 e P_3 , a linha preta sólida destaca a parte do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$, e o contorno branco sólido indica os limites do tumor.	58
6.4	Diagramas de caixa para os 10 tempos de execução de uma simulação de 3000s em um tecido bidimensional com diferentes discretizações. Os painéis (a) - (c) apresentam os diagramas para o código sequencial, com malhas discretizadas em cada eixo com 64, 128 e 256 pontos, respectivamente. Os painéis (d) - (f) apresentam os diagramas para a versão paralela, com malhas discretizadas em cada eixo com 64, 128 e 256 pontos, respectivamente.	60
6.5	Tecido simulado no primeiro cenário. A área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário representa o tecido saudável.	62
6.13	Diagramas de caixa para os 10 tempos de execução de uma simulação de 3000s em um tecido tridimensional com diferentes discretizações. Os painéis (a) - (c) apresentam os diagramas para o código sequencial, com malhas discretizadas em cada eixo com 64, 128 e 256 pontos, respectivamente. Os painéis (d) - (f) apresentam os diagramas para a versão paralela, com malhas discretizadas em cada eixo com 64, 128 e 256 pontos, respectivamente.	66
6.14	Tecido simulado no segundo cenário. A área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário representa o tecido saudável.	67
6.15	Tecido simulado no terceiro cenário. A área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário representa o tecido saudável.	67

6.6 O tecido simulado e os resultados do primeiro cenário em três dimensões.

Os painéis (a) - (h) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50\text{min}$. O volume em vermelho denota o tecido que atingiu $T \geq 43^\circ$. Os painéis (a) - (d) apresentam o resultado que considera $P_1 = (0,05; 0,05; 0,05)$, ou seja, a injeção no centro do tumor. Os painéis (e) - (h) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os melhores valores encontrados pelo processo de otimização, ou seja, o ponto $P_1 = (0,050408; 0,050745; 0,048888)$. Os painéis (a) e (e) são as representações em 3D do resultado. Os painéis (b) e (f) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, z) . Os painéis (c) e (g) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (y, z) . Finalmente os painéis (d) e (h) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, y) 68

6.7 Corte no tecido considerando o plano $x = -y$. O contorno com a linha preta

sólida destaca a porção do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$. O contorno em linha branca sólida indica a localização do tumor e o ponto azul a posição da injeção. O painel (a) apresenta o resultado para a injeção posicionada no centro do tumor ($P_1 = (0,05; 0,05; 0,05)$). O painel (b) apresenta o resultado para a injeção localizada no ponto obtido pelo processo de otimização ($P_1 = (0,050408; 0,050745; 0,048888)$). 69

6.8 O tecido simulado e os resultados do segundo cenário em três dimensões.

Os painéis (a) - (h) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50\text{min}$. O volume vermelho denota o tecido que atingiu $T \geq 43^\circ$. Os painéis (a) - (d) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os pontos do centro dos tumores, isto é $P_1 = (0,04; 0,04; 0,04)$ e $P_2 = (0,06; 0,06; 0,06)$. Os painéis (e) - (h) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os melhores valores encontrados pelo processo de otimização, ou seja, os pontos $P_1 = (0,033357; 0,034644; 0,033353)$ e $P_2 = (0,066553; 0,065626; 0,066493)$. Os painéis (a) e (e) são as representações em 3D do resultado. Os painéis (b) e (f) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, z) . Os painéis (c) e (g) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (y, z) . Por fim os painéis (d) e (h) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, y) 70

6.9 Corte no tecido considerando o plano $x = -y$. O contorno com a linha preta sólida destaca a porção do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$. O contorno em linha branca sólida indica a localização do tumor e os pontos azuis as posições das injeções. O painel (a) apresenta o resultado para a injeção posicionada no centro do tumor ($P_1 = (0,04; 0,04; 0,04)$ e $P_2 = (0,06; 0,06; 0,06)$). O painel (b) apresenta o resultado para as injeções localizadas nos pontos obtidos pelo processo de otimização ($P_1 = (0,033357; 0,034644; 0,033353)$ e $P_2 = (0,066553; 0,065626; 0,066493)$). . . 71

6.10 O tecido simulado e os resultados para o terceiro cenário em três dimensões.

Os painéis (a) - (h) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50\text{min}$. O volume vermelho denota o tecido que atingiu $T \geq 43^\circ$. Os painéis (a) - (d) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os pontos do centro dos tumores, isto é $P_1 = (0,045; 0,035; 0,040)$, $P_2 = (0,045; 0,055; 0,045)$ e $P_3 = (0,065; 0,055; 0,060)$. Os painéis (e) - (h) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os melhores valores encontrados pelo processo de otimização, ou seja, os pontos $P_1 = (0,035855; 0,039716; 0,038324)$ e $P_2 = (0,061546; 0,065134; 0,063371)$. Os painéis (a) e (e) são as representações em 3D do resultado. Os painéis (b) e (f) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, z) . Os painéis (c) e (g) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (y, z) . Os painéis (d) e (h) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, y) 72

6.11 Cortes no tecido considerando o plano $x = -y$ deslocado e passando ao centro das posições de injeção para a solução trivial. O contorno com a linha preta sólida destaca a porção do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$. O contorno em linha branca sólida indica a localização do tumor e os pontos azuis as posições das injeções. O painel (a) apresenta as injeções posicionadas no centro dos tumores ($P_1 = (0,045; 0,035; 0,040)$ e $P_2 = (0,065; 0,055; 0,060)$). O painel (b) apresenta o plano posicionado à frente do painel (a) e cruzando o último ponto de injeção $P_3 = (0,045; 0,055; 0,045)$. 73

6.12 Corte no tecido considerando o plano $x = -y$ e passando ao centro das posições de injeção para a solução encontrada com o uso da ED. O contorno com a linha preta sólida destaca a porção do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$. O contorno em linha branca sólida indica a localização do tumor e os pontos azuis as posições das injeções ($P_1 = (0,033357; 0,034644; 0,033353)$ e $P_2 = (0,066553; 0,065626; 0,066493)$). 74

LISTA DE TABELAS

6.1	Parâmetros usados para o tecido saudável e o tumoral na resolução da Equação (2.15). Os valores aqui utilizados foram adaptados da literatura (Xu <i>et al.</i> , 2009; Cao <i>et al.</i> , 2010; Reis <i>et al.</i> , 2015).	53
6.2	Parâmetros usados no tratamento com hipertermia, considerando um domínio em duas dimensões (ver Equação (2.16)).	53
6.3	Parâmetros usados para a execução da evolução diferencial.	54
6.4	Resultados dos 10 processos de otimização utilizando ED e considerando o centro do tumor posicionado no ponto (0,05;0,05). Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.	56
6.5	Resultados dos 10 processos de otimização utilizando ED e considerando os centros dos tumores posicionados nos pontos (0,05;0,03) e (0,05;0,06). Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.	56
6.6	Resultados dos 10 processos de otimização utilizando ED e considerando os centros dos tumores posicionados nos pontos (0,035;0,025), (0,065;0,050) e (0,035;0,075). Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.	59
6.7	Tempos médios de execução e desvio padrão do Modelo de Pennes para as versões sequencial e paralela. Os tempos, dados em segundos, representam a média de 10 execuções de uma simulação de 3000s. Os ganhos de desempenho são calculados dividindo o tempo de execução sequencial pelo tempo de execução paralelo.	59
6.8	Parâmetros usados no tratamento com hipertermia, considerando um domínio com três dimensões (ver Equação (2.16)).	61
6.9	Resultados dos 10 processos de otimização utilizando ED para o primeiro cenário. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão. . .	62
6.10	Resultados dos 10 processos de otimização utilizando DE para o segundo cenário. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão. . .	63
6.11	Resultado dos 10 processos de otimização utilizando ED para o terceiro cenário. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.	65

6.12 Tempos médios de execução e desvio padrão do Modelo de Pennes para as versões sequencial e paralela. Os tempos, dados em segundos, representam a média de 10 execuções de uma simulação de 3000s. Os ganhos de desempenho são calculados dividindo o tempo de execução sequencial pelo tempo de execução paralelo. 66

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

API	<i>Application Programming Interface</i> (Interface de Programaco de Aplicaco)
CFL	<i>Courant-Friedrichs-Lewy</i>
CPU	<i>Central Processing Unit</i>
CUDA	<i>Compute Unified Device Architecture</i>
ED	Evoluo Diferencial
EDP	Equaco Diferenciais Parciais
FTCS	<i>Forward-Time Central-Space</i>
GPGPU	<i>General Purpose Graphics Processing Unit</i>
GPU	<i>Graphics Processing Unit</i>
MDF	Mtodo das Diferencas Finitas
OPAS	Organizaco Pan-Americana da Sade
SAR	<i>Specific Absorption Rate</i>
SIMT	<i>Single Instruction, Multiple Threads</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

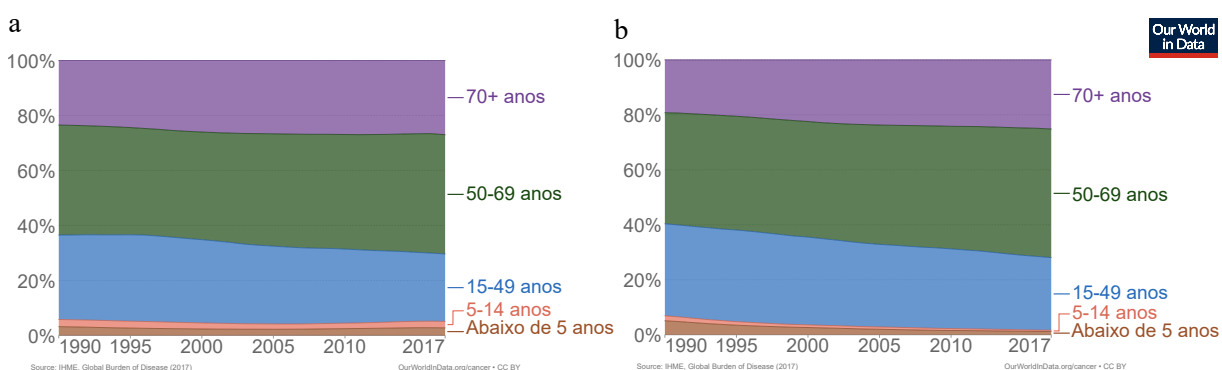
1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Objetivos	21
1.1.1	Objetivos Gerais	21
1.1.2	Objetivos Específicos	22
1.2	Organização	23
2	MODELO MATEMÁTICO	25
2.1	Biotransferência de Calor	25
2.2	Hipertermia por Nanopartículas Magnéticas	30
3	MÉTODO NUMÉRICO	31
3.1	Método das Diferenças Finitas	31
3.2	Método das Diferenças Finitas e Modelo de Pennes	33
3.3	Condição de Contorno	34
3.4	Estabilidade Numérica	35
4	EVOLUÇÃO DIFERENCIAL	38
4.1	Inicialização	38
4.2	Função Objetivo	39
4.3	Mutação	40
4.4	<i>Crossover</i>	41
4.5	Seleção	41
4.6	Critério de Parada	42
5	ESTRATÉGIA PARALELA	43
5.1	Arquitetura NVIDIA <i>Turing</i>	43
5.2	Implementação em CUDA	45
5.3	Paralelização do Modelo de Pennes	47

6	RESULTADOS	52
6.1	Ambiente Computacional e Parâmetros Usados nas Simulações	52
6.2	Domínio Bidimensional	52
6.2.1	Resultados das Otimizações	53
<i>6.2.1.1</i>	<i>Primeiro Cenário</i>	<i>54</i>
<i>6.2.1.2</i>	<i>Segundo Cenário</i>	<i>54</i>
<i>6.2.1.3</i>	<i>Terceiro Cenário</i>	<i>55</i>
6.2.2	Ganhos de Desempenho	57
6.3	Domínio Tridimensional	59
6.3.1	Resultados das Otimizações	61
<i>6.3.1.1</i>	<i>Primeiro Cenário</i>	<i>61</i>
<i>6.3.1.2</i>	<i>Segundo Cenário</i>	<i>63</i>
<i>6.3.1.3</i>	<i>Terceiro Cenário</i>	<i>64</i>
6.3.2	Ganhos de Desempenho	65
7	DISCUSSÃO	75
7.1	Resultados Decorrentes do Uso da ED	75
7.2	Paralelização	76
7.3	Limitações	76
8	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	78
	APÊNDICES	84
A	Apêndice - Exemplos de Mutações da Evolução Diferencial	85

1 INTRODUÇÃO

O câncer foi responsável por 10 milhões de morte em 2020, o tornando um dos maiores causador de óbitos (WHO, 2022). Aproximadamente 70% dos casos de câncer ocorrem em países de renda média ou baixa. Além disso, 30% dos casos de morte pela doença poderiam ser evitadas com diagnósticos nos estágios iniciais e com o tratamento adequando (OPAS, 2022). A maioria destas mortes ocorrem entre pessoas de 50 anos ou mais como apresentadas por Our World in Data (2022) (ver Figura 1.1 e Figura 1.2). Dentre os cânceres mais comuns temos o câncer de mama, de pulmão e o colorretal (OPAS, 2022; WHO, 2022). A Figura 1.3 apresenta os dados de incidência de câncer no Brasil e no mundo.

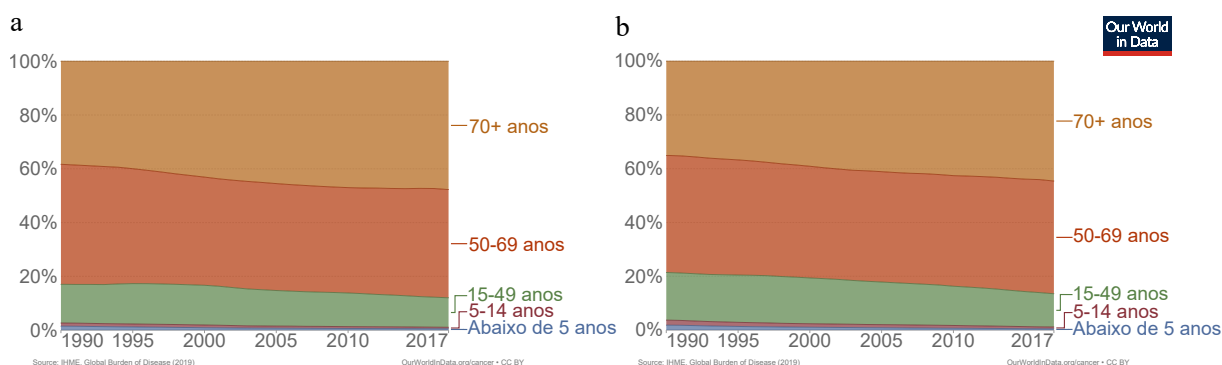
Figura 1.1: Prevalência de câncer por idade entre 1990 à 2017. O Painel a esquerda apresenta as porcentagens no mundo. O Painel a direita apresenta a porcentagem por idade do Brasil.



Fonte: Adaptado de Our World in Data (2022).

Devido ao alto índice de mortalidade, novas estratégias são desenvolvidas para combater o câncer. Dentre elas podemos citar a hipertermia, técnica que consiste em superaquecer uma determinada região causando sua necrose celular. Esse novo tratamento visa ajudar os tratamentos já consolidados, como a radioterapia e a quimioterapia (Giustini *et al.*, 2010). As nanopartículas magnéticas são utilizadas para o processo de hipertermia, podendo alcançar a região tumoral de maneiras distintas, intravenosa ou injetadas diretamente no tecido tumoral. Conforme mencionado por Hoopes *et al.* (2007), o protocolo estabelece que a posição ideal para a injeção das nanopartículas no tecido tumoral é em seu centro geométrico. Ao serem expostas à

Figura 1.2: Óbitos devido ao câncer por idade entre 1990 à 2017. O Painel a esquerda apresenta as porcentagens no mundo. O Painel a direita apresenta a porcentagem por idade do Brasil.



Fonte: Adaptado de Our World in Data (2022).

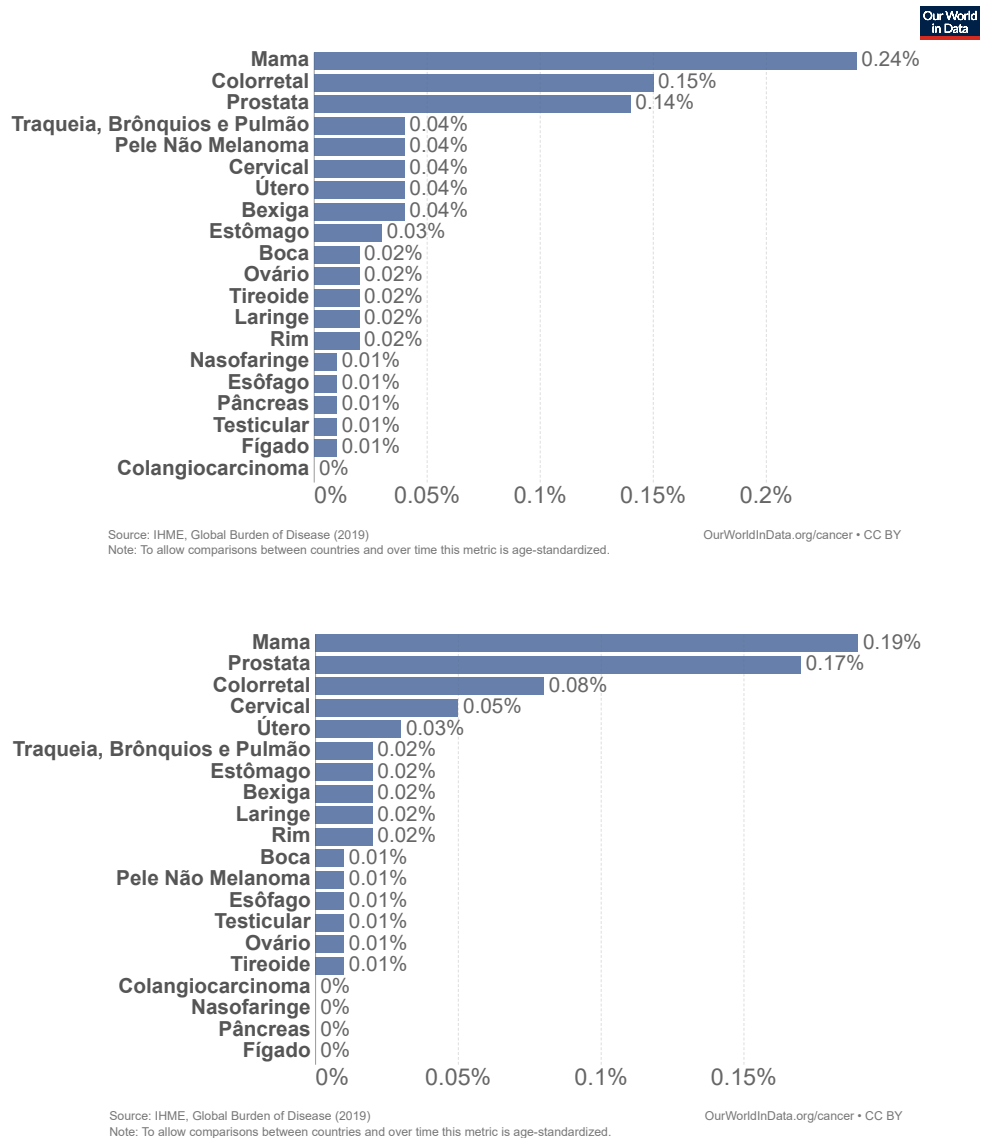
um campo magnético de baixa frequência, causam o aquecimento da região por meio do relaxamento de Brownian e Néelian (Moros, 2012). Além do mais, esse mecanismo permite a hipertermia por nanopartículas magnéticas ser usada para aquecer o tecido tumoral até que este atinja a temperatura de 43°C , que se mantida por uma quantidade de tempo razoável pode causar necrose (Salloum *et al.*, 2009). O modelo matemático proposto por Pennes (1948) descreve a biotransferência de calor em tecidos vivos utilizando uma equação diferencial parcial (EDP). Os resultados numéricos obtidos usando o modelo são similares aos observados experimentalmente, justificando seu uso científico (Ng *et al.*, 2017; Salloum *et al.*, 2009; Shih *et al.*, 2007; Valente *et al.*, 2021; Charny, 1992; Ezzat *et al.*, 2014; Ferrás *et al.*, 2015; Shih *et al.*, 2007). A equação original de Pennes pode ser modificada a fim de acrescentar o processo de hipertermia na equação de biotransferência de calor (Attar *et al.*, 2014; Miaskowski e Sawicki, 2013; Reis *et al.*, 2014; Suleman e Riaz, 2020; Tucci *et al.*, 2021).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivos Gerais

Este estudo tem como hipótese que as melhores posições para as injeções de nanopartículas magnéticas no tumor não se encontram necessariamente no seu centro geométrico. Deste modo, o objetivo principal do trabalho é demonstrar que uma ferramenta de otimização

Figura 1.3: Incidência câncer por tipo entre 1990 à 2017. O Painel (a) mostra a incidência de câncer no mundo. O Painel (b) apresenta a incidência de câncer no Brasil.



Fonte: Adaptado de Our World in Data (2022).

pode ser empregada para se achar os pontos ótimos de injeção, isto é, aqueles que maximizam a região tumoral que atinge $43^{\circ}C$ e minimizam as regiões de tecido saudável que atingem o mesmo limiar de temperatura.

1.1.2 Objetivos Específicos

O modelo de Pennes (1948) é empregado para calcular a transferência de calor em tecidos vivos durante o processo de hipertermia com nanopartículas magnéticas. A difusão de calor no contexto da hipertermia é utilizada para estimar os danos nos tecidos saudáveis e

tumorais. Para a resolução da Equação Diferencial Parcial (EDP) do modelo, foi aplicado o método das diferenças finitas (MDF).

Além disso, Com o objetivo de identificar as melhores posições para a injeção das nanopartículas magnéticas, foi aplicada à evolução diferencial (ED)(Price *et al.*, 2006). Nesse processo, o modelo de Pennes é empregado para quantificar a porção do tecido que atingiu a temperatura crítica de $43^{\circ}C$. No entanto, devido ao elevado custo computacional decorrente da integração da ED com o modelo tridimensional de Pennes, decidiu-se paralelizar a execução da aplicação, de modo a reduzir o seu tempo de computação.

O paralelismo de dados existente na aplicação nos levou a escolher as GPUs (*Graphical Processing Units*) como plataforma computacional. Para realizar a paralelização, adotamos a Arquitetura de Dispositivo de Computação Unificada (*Compute Unified Device Architecture* - CUDA) como a API (*Application Programming Interface*) apropriada (Reis *et al.*, 2016; Chou e Chen, 2016; Bousselham *et al.*, 2018; Kalantzis *et al.*, 2016). Isso foi especialmente aplicado ao código responsável pelo cálculo da função objetivo.

1.2 ORGANIZAÇÃO

Este trabalho foi dividido em oito capítulos. O Capítulo 1 é esta Introdução. O Capítulo 2 apresenta o modelo matemático utilizado no simulador de biotransferência de calor, assim como a adição da *Specific Absorption Rate*, responsável por permitir o uso do modelo de Pennes para simular tratamento de câncer por nanopartículas magnéticas. O Capítulo 3 é responsável por apresentar uma aproximação numérica para a resolução do modelo apresentado no Capítulo 2. O Capítulo 4 detalha o método e processo de otimização utilizado em conjunto com o modelo matemático, a fim de obter os melhores pontos de injeção para as nanopartículas no tecido. O Capítulo 5 descreve a arquitetura da placa de vídeo usada para a execução da versão paralela do algoritmo, além de apresentar a organização do código para que isto se tornasse possível. Após essa apresentação introdutória, o Capítulo 6 apresenta os resultados do estudo. No referido capítulo são apresentados diversos estudos de casos que se distinguem em dimensões, quantidade de

tumores e/ou número de injeções de nanopartículas magnéticas. Os resultados também apresentam os tempos de computação da versão paralela do código. Finalmente, os Capítulo 7 e Capítulo 8 apresentam a discussão dos resultados e as conclusões obtidas ao fim deste trabalho, respectivamente.

2 MODELO MATEMÁTICO

A transferência de energia está presente em nosso cotidiano, seja na natureza, como nas águas evaporando e condensando na forma de chuva, ou mesmo nas obras humanas, como nos projetos de climatização de ambientes. Mas não é só o mundo exterior que está sujeito a trocas de calor, nossos corpos também são capazes de receber e difundir o calor. Um modelo capaz de aproximar as trocas de calor a nível celular foi proposto por Harry H. Pennes (1948), onde a lei de conservação de energia foi usada para obter a formulação para a biotransferência de calor em tecidos vivos.

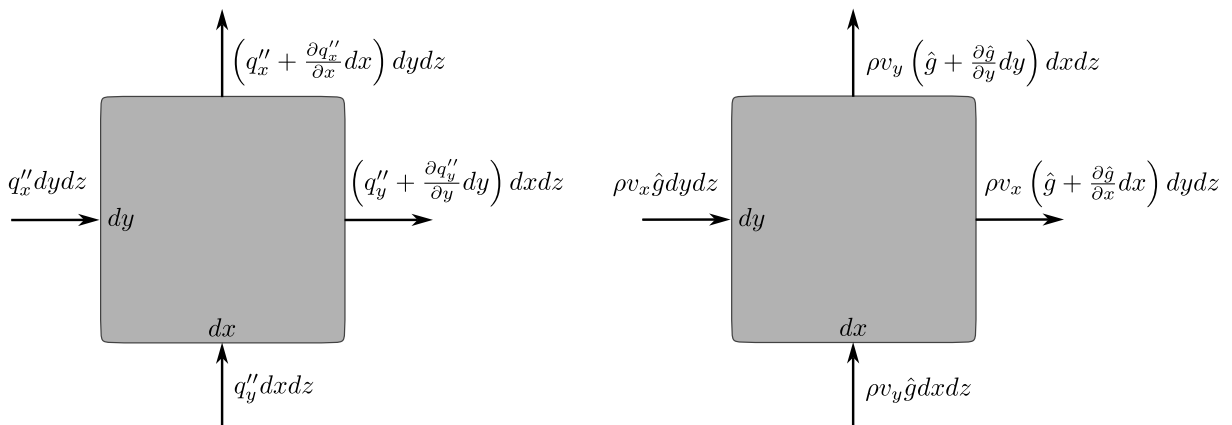
2.1 BIOTRANSFERÊNCIA DE CALOR

A Equação de Pennes é um modelo matemático conhecido para representar a difusão de calor em tecidos vivos. O amplo uso do modelo de Pennes se deve a sua simplicidade de implementação e ao baixo custo computacional para a sua resolução numérica.

Esse modelo se baseia na lei de conservação de energia, ou seja, o calor de saída é subtraído do calor de entrada e somado ao calor gerado, resultando na energia total do sistema (Equação (2.1)):

$$\dot{E} = \dot{E}_{entrada} - \dot{E}_{saida} + \dot{E}_{gerada}. \quad (2.1)$$

Figura 2.1: Representação do fluxo passando por uma elemento infinitesimal bidimensional.



Fonte: Adaptado de Jiji (2009).

Para incorporar a primeira lei da termodinâmica no modelo de Pennes, deve-se considerar um elemento de volume infinitesimal $dx dy dz$ e incluir o termo correspondente à temperatura T . Para obter essa formulação, assume-se fluxo uniforme, com pressão e densidades constantes, e desconsidera-se a energia potencial.

A Figura 2.1 apresenta a formulação para o cálculo do fluxo ao longo do eixo x e y , além disso para o eixo z pode ser calculado de maneira análoga. A transferência de energia no elemento ocorre de duas maneiras: condução e fluxo de massa. Para a condução, os fluxos em cada componente dos vetores unitários são representados por q''_x , q''_y e q''_z . Como o fluxo é definido como energia por unidade de área por tempo, é necessário multiplicá-lo pela área. Quanto ao fluxo de massa, ele pode ser dividido em duas partes: a variação do fluxo de massa ao longo da coordenada x , representada por $\rho v_x dy dz$, onde ρ e v_x são a densidade e a velocidade na direção do vetor unitário \hat{i} , e a variação de energia transportada pela massa, representada por $\rho v_x \hat{g} dy dz$, onde \hat{g} é a entalpia por unidade de área. As demais coordenadas são assumidas de maneira análoga à componente x . A formulação da Energia de entrada é regida por:

$$\dot{E}_{entrada} = q''_x dy dz + q''_y dx dz + q''_z dx dy + \rho v_x \hat{g} dy dz + \rho v_y \hat{g} dx dz + \rho v_z \hat{g} dx dy, \quad (2.2)$$

onde v_x , v_y e v_z são as componentes de \vec{v} na direção das coordenadas x , y e z , respectivamente. Além disso, neste modelo, elas serão consideradas constantes, assumindo o movimento uniforme.

A Energia de saída é calculada usando a Expansão de Taylor (Jiji, 2009; LeVeque, 2007), obtendo-se ao final da mesma a seguinte equação:

$$\begin{aligned} \dot{E}_{saida} = & \left(q''_x + \frac{\partial q''_x}{\partial x} dx \right) dy dz + \left(q''_y + \frac{\partial q''_y}{\partial y} dy \right) dx dz + \left(q''_z + \frac{\partial q''_z}{\partial z} dz \right) dx dy + \\ & \rho v_x \left(\hat{g} + \frac{\partial \hat{g}}{\partial x} dx \right) dy dz + \rho v_y \left(\hat{g} + \frac{\partial \hat{g}}{\partial y} dy \right) dx dz + \rho v_z \left(\hat{g} + \frac{\partial \hat{g}}{\partial z} dz \right) dx dy. \end{aligned} \quad (2.3)$$

A energia gerada é apresentada pela Equação (2.4), enquanto a variação de energia

dentro do elemento é expressa pela Equação (2.5):

$$E_{gerada} = q''' dx dy dz, \quad (2.4)$$

$$\dot{E} = \rho \frac{\partial \hat{u}}{\partial t} dx dy dz, \quad (2.5)$$

onde \hat{u} e t é a energia interna por unidade de área e o tempo, respectivamente.

Substituindo as Equações (2.2) à (2.5) na Equação(2.1) é obtido:

$$\rho \frac{\partial \hat{u}}{\partial t} = -\frac{\partial q''_x}{\partial x} - \frac{\partial q''_y}{\partial y} - \frac{\partial q''_z}{\partial z} - \rho v_x \frac{\partial \hat{g}}{\partial x} - \rho v_y \frac{\partial \hat{g}}{\partial y} - \rho v_z \frac{\partial \hat{g}}{\partial z} + q'''. \quad (2.6)$$

A entalpia é definida como:

$$\hat{g} = \hat{u} + \frac{P}{\rho}, \quad (2.7)$$

onde P é a pressão, assumida constante. Substituindo a entalpia na Equação (2.6), é obtida a seguinte Equação:

$$\rho \left(\frac{\partial \hat{g}}{\partial t} + v_x \frac{\partial \hat{g}}{\partial x} + v_y \frac{\partial \hat{g}}{\partial y} + v_z \frac{\partial \hat{g}}{\partial z} \right) = -\frac{\partial q''_x}{\partial x} - \frac{\partial q''_y}{\partial y} - \frac{\partial q''_z}{\partial z} + q'''. \quad (2.8)$$

Reorganizando os termos à direita da Equação (2.8), é possível incorporar a lei de Fourier de condução ($\vec{q} = -k\nabla T$), resultando em:

$$\rho \left(\frac{\partial \hat{g}}{\partial t} + \vec{v} \cdot \nabla \hat{g} \right) = \nabla \cdot k \nabla T + q'''. \quad (2.9)$$

Com o fluxo em função da temperatura, é necessário reestruturar a equação, de forma que o entalpia também esteja em função dela. Isso pode ser feito considerando-se que, em uma pressão constante, $d\hat{g} = c_p dT$, o que leva à:

$$\rho c_p \left(\frac{\partial T}{\partial t} + \vec{v} \cdot \nabla T \right) = \nabla \cdot k \nabla T + q''', \quad (2.10)$$

onde c_p é o calor específico em pressão constante e $\vec{v} = (v_x, v_y, v_z)$. Os operadores ∇ e $\nabla \cdot$

são o gradiente e o divergente, respectivamente.

Desconsiderando a convecção no meio, a equação se apresenta como:

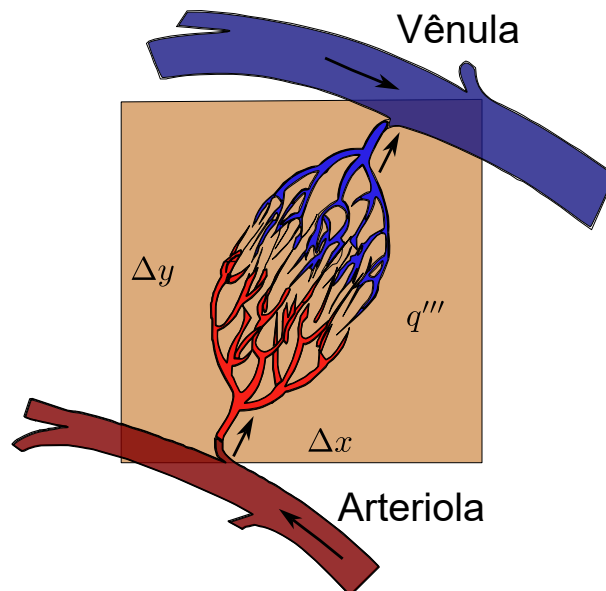
$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + q''' \quad (2.11)$$

Contudo, o q''' pode ser expresso como a quantidade de energia adicionada por volume (Q_b) somada a quantidade de energia metabólica gerada (Q_m) por volume, apresentado na Equação (2.12):

$$q''' dx dy dz = (Q_b + Q_m) dx dy dz. \quad (2.12)$$

A Figura 2.2 ilustra os conceitos utilizados para formular Q_b , onde a porção considerada é grande o suficiente para estar saturada de capilares, vênulas e arteriolas, porém a concentração é pequena se comparada à região de estudo. O sangue entra na região com a temperatura corporal (T_a), se equilibrando na temperatura do tecido (T). A Equação (2.13) é uma representação do fenômeno descrito:

Figura 2.2: Representação do fluxo q''' .



Fonte: Adaptado de Jiji (2009).

$$Q_b = \rho_b c_b \omega_b (T_a - T), \quad (2.13)$$

onde ρ_b , c_b e ω_b são a densidade do sangue, seu calor específico e a perfusão sanguínea, respectivamente.

Substituindo a Equação (2.13) na Equação (2.12), obtêm-se:

$$q''' dx dy dz = \rho_b c_b \omega_b (T_a - T) + Q_m dx dy dz. \quad (2.14)$$

E, por fim, a Equação (2.15) apresenta o modelo de Pennes modificado, substituindo a Equação (2.14) na Equação (2.11) e adicionando o termo referente à hipertermia por nanopartículas magnéticas (Q_r) como fonte de calor. Além disso, considerando-se a condição de contorno de Neumann com fluxo nulo e a temperatura inicial igual à temperatura corpórea, temos que:

$$\begin{cases} \rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + \omega_b \rho_b c_b (T_a - T) + Q_m + Q_r & \text{em } \Omega \times I, \\ k \nabla T \cdot \vec{n} = 0 & \text{em } \partial \Omega \times I, \\ T(\cdot, 0) = T_0 & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (2.15)$$

onde $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ é o domínio no espaço, $I \subset \mathbb{R}^+$ é o domínio no tempo, $T : \Omega \times I \rightarrow \mathbb{R}^+$; ρ , c , e k são densidade, calor específico e condutividade térmica do tecido, respectivamente; ρ_b , c_b , e ω_b é a densidade, calor específico do sangue e a perfusão sanguínea, respectivamente; T_a é a temperatura arterial; Q_m e Q_r são o calor metabólico gerado e o calor gerado no processo de hipertermia, respectivamente.

As seguintes simplificações são adotadas para o uso do modelo de Pennes (Jiji, 2009):

- Equilíbrio Local: a transferência de calor entre o tecido e o sangue ocorrem por meio do capilares;
- Perfusão Sanguínea: o fluxo sanguíneo no interior dos capilares é considerado isotrópico;
- Geometria Vascular: a geometria vascular não é considerada;
- Temperatura Sanguínea: a temperatura dos capilares é a mesma que a temperatura corporal.

2.2 HIPERTERMIA POR NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

O uso de campos eletromagnéticos abre a possibilidade de serem depositadas altas quantidades de energia em um tecido para o aumento de sua temperatura, a fim de causar hipertermia e termoablação localizada. Este tratamento tem vantagens como não ser um tratamento invasivo, visto que as nanopartículas estão contidas em um biofluido compatível e podem ser injetadas de maneira intravenosa ou diretamente no tecido tumoral. Além disso há a possibilidade de tratar tumores com formatos complexos, minimizando os danos ao tecido saudável em sua proximidade (Moros, 2012).

Este trabalho baseou-se nas pesquisas experimentais de Salloum *et al.* (2008) com o uso de uma solução de ferrofluido a base de água com concentração de 0,1cc. Adota-se a SAR (do inglês, *Specific Absorption Rate*) como o termo responsável por modelar a geração de calor das injeções no tratamento por hipertermia, como mostra a Equação (2.16):

$$Q_r = \sum_{i=1}^{N_p} A e^{-r_i^2/r_0^2}, \quad (2.16)$$

onde N_p é o número de injeções no tecido; A é a energia máxima produzida na geração de calor, r_i é a distância dos pontos de injeções, calculado como $r = \|\vec{x} - \vec{x}_0\|_2$; x_0 é a posição das injeções; e r_0 é o raio de ação de cada injeção.

3 MÉTODO NUMÉRICO

Os métodos numéricos são técnicas matemáticas usadas na obtenção de soluções aproximadas para problemas complexos, quando estes apresentam solução impraticável analiticamente. As respostas tendem a ser aproximações fieis, apresentando uma boa acurácia. Geralmente se reduz o problema a sub-problemas e se adotam simplificações. Neste capítulo será apresentado o o Método das Diferenças Finitas (MDF) (LeVeque, 2007) para a resolução da Equação (2.15). Este método considera um domínio fechado Ω discretizado em um conjunto de pontos definido por $S_s = \{(x_i, y_j, z_k); i = 0, 1, \dots, N_x; j = 0, 1, \dots, N_y; k = 0, 1, \dots, N_z\}$, onde N_x , N_y e N_z são o número de intervalos para cada eixo de tamanho $h_x = h_y = h_z = h$. Além disso, o domínio do tempo I é dividido em um intervalo de tamanho h_t , $S_t = \{(t_n); n = 0, 1, \dots, N_t\}$. Para apresentar o modelo discretizado foi utilizado um método progressivo no tempo e centrado no espaço (FTCS, do inglês *Forward-Time Central-Space*). Será empregado a versão explícita, com convergência linear no tempo $O(h_t)$ e quadrática no espaço $O(h^2)$, deste método.

3.1 MÉTODO DAS DIFERENÇAS FINITAS

Considerando o domínio do tempo, o passo de tempo futuro pode ser calculado utilizando as diferenças finitas progressiva, obtendo-se a equação:

$$\frac{\partial T}{\partial t} \approx \frac{T_{i,j,k}^{n+1} - T_{i,j,k}^n}{h_t}. \quad (3.1)$$

Já em relação ao espaço tridimensional, é aplicado o operador laplaciano como mostrado na Equação (3.2), e em seguida diferenças finitas centradas de segunda ordem, obtendo assim a Equação (3.3):

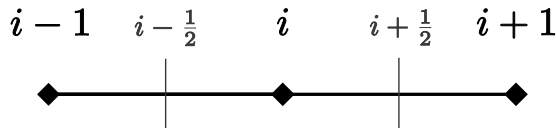
$$\nabla^2 T \approx \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2}, \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \approx \frac{T_{i+1,j,k} - 2T_{i,j,k} + T_{i-1,j,k}}{h^2}. \quad (3.3)$$

As obtenções de $\frac{\partial^2 T}{\partial y^2}$ e $\frac{\partial^2 T}{\partial z^2}$ são feitas de maneira análoga ao apresentado anteriormente.

Contudo o meio estudado é heterogêneo, devido à condutividade térmica k ser dependente do tipo de tecido. Sendo assim, faz-se necessário considerá-lo como um função descontínua. Desta maneira, se adicionam dois pontos fictícios ($i - \frac{1}{2}$ e $i + \frac{1}{2}$) como apresentados na Figura 3.1.

Figura 3.1: Representação dos pontos fictícios.



Fonte: Adaptado de Reis (2014).

Todos os cálculos do método das diferenças finitas a partir deste ponto serão apresentados em função do eixo x considerando o vetor unitário i , sendo a resolução para os outros eixo feita de maneira análoga.

Calculando a diferença centrada no ponto i , obtemos:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(k \frac{\partial T}{\partial x} \right) \approx \frac{k_{i+1/2,j,k} \frac{\partial T_{i+1/2,j,k}}{\partial x} - k_{i-1/2,j,k} \frac{\partial T_{i-1/2,j,k}}{\partial x}}{h}. \quad (3.4)$$

Para o cálculo da Equação 3.4 deve-se calcular o valor nos pontos $i - \frac{1}{2}$ e $i + \frac{1}{2}$. Para tal fim, aplica-se novamente a diferença centrada nestes pontos, mas desta vez utilizando os valores conhecidos ($i - 1$ e $i + 1$), levando-nos a obter:

$$\frac{\partial T_{i+1/2,j,k}}{\partial x} \approx \frac{T_{i+1,j,k} - T_{i,j,k}}{h}, \text{ e} \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial T_{i-1/2,j,k}}{\partial x} \approx \frac{T_{i,j,k} - T_{i-1,j,k}}{h}. \quad (3.6)$$

Substituindo a Equação (3.5) e a Equação (3.6) na Equação (3.3) é obtido:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(k \frac{\partial T}{\partial x} \right) \approx \frac{k_{i+1/2,j,k}(T_{i+1,j,k} - T_{i,j,k}) - k_{i-1/2,j,k}(T_{i,j,k} - T_{i-1,j,k})}{h^2}. \quad (3.7)$$

Como dito anteriormente, para as demais direções o calculo das diferenças finitas é feita

de maneira análoga, então ao serem substituídos na Equação (3.2) obtém-se a resposta de $\nabla \cdot k\nabla(T)$ igual à:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot k\nabla T = & \frac{k_{i+1/2,j,k}(T_{i+1,j,k}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i-1/2,j,k}(T_{i,j,k}^n - T_{i-1,j,k}^n)}{h^2} + \\ & \frac{k_{i,j+1/2,k}(T_{i,j+1,k}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i,j-1/2,k}(T_{i,j,k}^n - T_{i,j-1,k}^n)}{h^2} + \\ & \frac{k_{i,j,k+1/2}(T_{i,j,k+1}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i,j,k-1/2}(T_{i,j,k}^n - T_{i,j,k-1}^n)}{h^2}, \end{aligned} \quad (3.8)$$

onde $k_{i+1/2,j,k}$ é calculado no ponto fictício. Este valor é calculado utilizando a média harmônica, para garantir a continuidade do fluxo de calor, conforme a seguinte equação:

$$k_{i+1/2,j,k} \approx \frac{2k_{i,j,k}k_{i+1,j,k}}{k_{i,j,k} + k_{i+1,j,k}}. \quad (3.9)$$

3.2 MÉTODO DAS DIFERENÇAS FINITAS E MODELO DE PENNES

Para resolvermos o modelo de Pennes usando o Método das Diferenças Finitas, aplicam-se as Equações (3.1) e (3.8) na Equação (2.15), obtendo-se:

$$\begin{aligned} \rho c \frac{\partial T_{i,j,k}^{n+1} - \partial T_{i,j,k}^n}{h_t} = & \frac{k_{i+1/2,j,k}(T_{i+1,j,k}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i-1/2,j,k}(T_{i,j,k}^n - T_{i-1,j,k}^n)}{h^2} + \\ & \frac{k_{i,j+1/2,k}(T_{i,j+1,k}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i,j-1/2,k}(T_{i,j,k}^n - T_{i,j-1,k}^n)}{h^2} + \\ & \frac{k_{i,j,k+1/2}(T_{i,j,k+1}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i,j,k-1/2}(T_{i,j,k}^n - T_{i,j,k-1}^n)}{h^2} + \\ & \rho_b c_b \omega_b (T_a - T_{i,j,k}^n) + Q_m + Q_r. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Reordenando os termos da equação anterior, podemos obter o seguinte esquema

numérico explícito:

$$\begin{aligned}
T_{i,j,k}^{n+1} = \frac{h_t}{\rho c} & \left[\frac{k_{i+1/2,j,k}(T_{i+1,j,k}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i-1/2,j,k}(T_{i,j,k}^n - T_{i-1,j,k}^n)}{h^2} + \right. \\
& \frac{k_{i,j+1/2,k}(T_{i,j+1,k}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i,j-1/2,k}(T_{i,j,k}^n - T_{i,j-1,k}^n)}{h^2} + \\
& \left. \frac{k_{i,j,k+1/2}(T_{i,j,k+1}^n - T_{i,j,k}^n) - k_{i,j,k-1/2}(T_{i,j,k}^n - T_{i,j,k-1}^n)}{h^2} + \right. \\
& \left. \rho_b c_b \omega_b (T_a - T_{i,j,k}^n) + Q_m + Q_r \right] + T_{i,j,k}^n.
\end{aligned} \tag{3.11}$$

3.3 CONDIÇÃO DE CONTORNO

A condição de contorno é uma limitação imposta a um sistema de equações para restringir os limites do domínio. Neste trabalho optou-se pela utilização da condição de contorno de Neumann, que especifica como a derivada normal de uma função deve se comportar na fronteira do domínio em que a equação está sendo resolvida. Foi considerado fluxo nulo na fronteira do domínio, *i.e.*, $k\nabla T = 0$. Para efetuar o cálculo dos pontos no contorno do domínio, considerou-se um ponto fictício (ponto fantasma) fora do domínio que será aproximado pela diferença centrada. A demonstração será feita em função do eixo x, mas é análoga aos demais. Considere que:

$$k \frac{\partial T}{\partial x} \approx k \frac{T_{i+1,j,k} - T_{i-1,j,k}}{2\Delta x} = f(x, y, z). \tag{3.12}$$

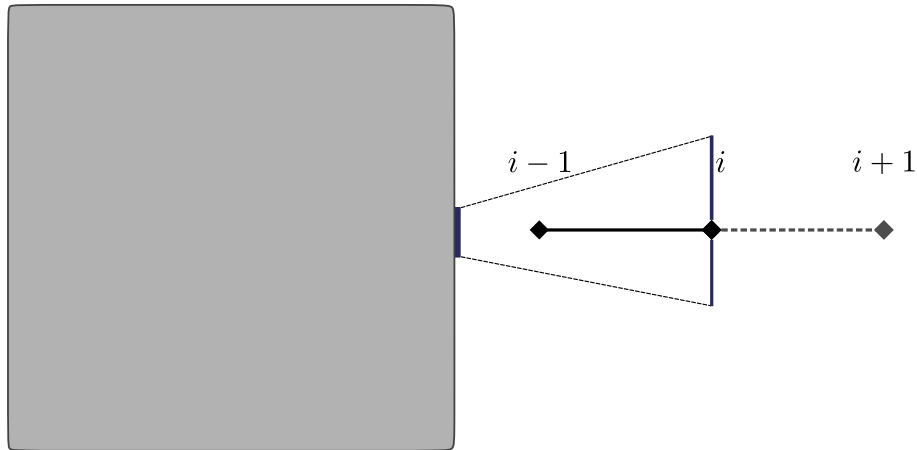
Isolando o termo referente ao ponto fantasma temos:

$$T_{i+1,j,k} = \frac{2}{k} f(x, y, z) \Delta x + T_{i-1,j,k}. \tag{3.13}$$

Contudo foi considerado que $f(x, y, z) = 0$, como apresentado na Equação (2.15), representando a condição de contorno de Neumann com fluxo nulo. Substituindo essa informação na Equação (3.13), obtém-se:

$$T_{i+1,j,k} = T_{i-1,j,k}. \tag{3.14}$$

Figura 3.2: Representação da condição de contorno de Neumann.



Fonte: O Autor

A Figura 3.2 ilustra o uso de pontos fantasmas para tratar de condições de contorno do tipo Neumann.

3.4 ESTABILIDADE NUMÉRICA

A demonstração da condição de estabilidade para o método numérico apresentado anteriormente será apresentada para um domínio unidimensional, porém a mesma demonstração pode ser aplicada, de forma análoga, para domínios de outras dimensões.

Utilizando a diferença progressiva no tempo e centrada no espaço na Equação (2.15), obtemos:

$$T_i^{n+1} = T_i^n \frac{\Delta t}{\rho c} \left[\frac{k}{\Delta x^2} (T_{i-1}^n - 2T_i^n + T_{i+1}^n) + \omega_b \rho_b c_b (T_a - T_i^n) + Q_m + Q_r \right]. \quad (3.15)$$

Os valores fixos foram desconsiderados (Q_m , Q_r e T_a) por não apresentarem propagação de erro. Agrupando os valores em $\Psi_x = \frac{k\Delta t}{\rho c \Delta x^2}$ e $\Psi_b = \frac{\omega_b \rho_b c_b \Delta t}{\rho c}$, e substituindo na Equação (3.15), obtém-se:

$$T_i^{n+1} = T_i^n + \Psi_x (T_{i-1}^n - 2T_i^n + T_{i+1}^n) - \Psi_b T_i^n. \quad (3.16)$$

Considerando o termo de erro advindo da análise de estabilidade de Furrier, temos

que $\epsilon_i^n = \xi e^{j\beta_m \Delta X}$, onde $\xi = e^{\gamma \Delta t}$, β_m é o modo de Furrier, i e j são o vetor unitário na componente x e o número complexo ($j = \sqrt{-1}$), respectivamente. O termo ϵ_i^n não apresentará crescimento infinito ao aumentar o tempo t se $|\xi| \leq 1$.

Substituindo ϵ_i^n e reordenando a Equação (3.16), apresenta-se a nova equação:

$$\xi = 1 + \Psi_x(e^{j\beta_m \Delta x} + e^{-j\beta_m \Delta x} - 2) - \Psi_b. \quad (3.17)$$

Considerando a propriedade de que $\cos(\theta) = \frac{1}{2}(e^{j\theta} + e^{-j\theta})$, é possível rearranjar a equação e obter a Equação (3.18):

$$\xi = 1 + 2\Psi_x(1 - \cos(\beta_m \Delta x)) - \Psi_b. \quad (3.18)$$

Aplicando a estabilidade de $|\xi|$ na Equação (3.18), obtém-se:

$$-1 \leq 1 + 2\Psi_x(1 - \cos(\beta_m \Delta x)) - \Psi_b \leq 1. \quad (3.19)$$

Extrapolando para o pior caso, temos que $\cos(\beta_m \Delta x) = -1$. Substituindo na Equação (3.19) e juntando os termos semelhantes, temos:

$$-1 \leq 1 + 4\Psi_x - \Psi_b \leq 1. \quad (3.20)$$

Organizando a inequação e considerando que todos componentes de Ψ_x e Ψ_b são positivos, então:

$$\Psi_x + \frac{\Psi_b}{4} \leq \frac{1}{2}. \quad (3.21)$$

Finalmente, fazendo os ajuste finais tem-se:

$$\Delta t \left(\frac{\delta}{\Delta x^2} + \frac{\eta}{4} \right) \leq \frac{1}{2}, \quad (3.22)$$

onde os valores de δ e η são representados nas Equações (3.23) e (3.24):

$$\delta = \frac{k}{\rho c}, \quad (3.23)$$

$$\eta = \frac{\omega_b \rho_b c_b}{\rho c}. \quad (3.24)$$

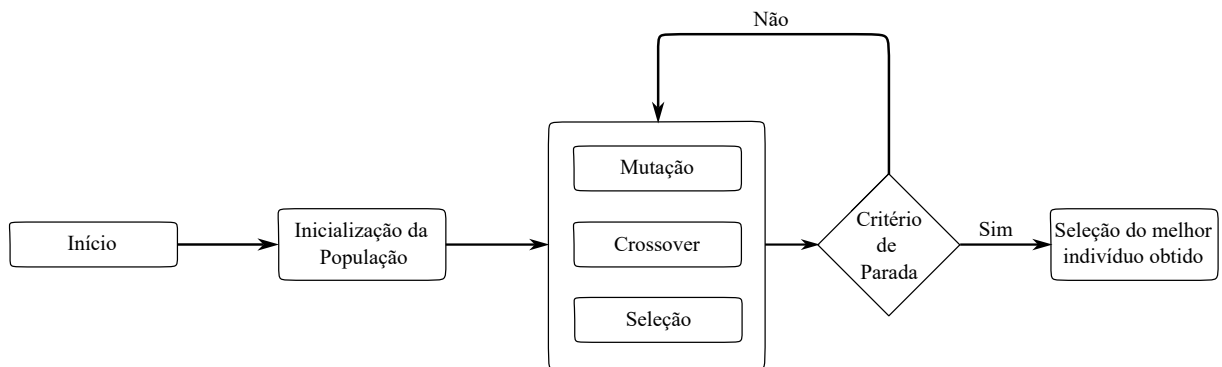
Considerando o uso de CFL em um domínio tridimensional e fazendo o cálculo de maneira análoga, obtém-se a Equação (3.25):

$$\Delta t \left(\frac{\delta}{\Delta x^2} + \frac{\delta}{\Delta y^2} + \frac{\delta}{\Delta z^2} + \frac{\eta}{4} \right) \leq \frac{1}{2}. \quad (3.25)$$

4 EVOLUÇÃO DIFERENCIAL

A Evolução Diferencial (ED) é um algoritmo estocástico utilizado para a otimização de problemas, sendo empregado para maximizar ou minimizar uma função objetivo (Storn e Price, 1997). Nesse processo, os indivíduos representam soluções candidatas à minimização ou maximização da função objetivo. A essência da ED é a criação de uma cadeia evolutiva, que visa aprimorar os indivíduos a cada geração. São selecionados, a cada passo, os melhores indivíduos para transmitirem suas informações às novas gerações. Durante o procedimento evolutivo, mutações podem ocorrer, causando alterações nas características inerentes dos candidatos. Além disso, novos filhos são gerados cruzando informações entre membros da população, sendo então classificados como aptos ou não a serem selecionados para dar continuidade ao processo evolutivo do algoritmo. A Figura 4.1 apresenta a sequência de eventos que compõem a ED, ressaltando que nas etapas de inicialização e seleção é necessário a resolução do modelo matemático para a avaliação da função objetivo.

Figura 4.1: Fluxograma que ilustra a dinâmica do algoritmo de evolução diferencial.



Fonte: O Autor.

4.1 INICIALIZAÇÃO

O algoritmo inicia com a escolha do tamanho das populações e do número máximo de gerações possíveis. Em seguida, para a criação da primeira geração, foi testada a estratégia aleatória; essa é conhecida como geração dos pais. É importante ressaltar que todos os indivíduos presentes na evolução diferencial são considerados vetores. Além disso, os

operadores da ED tem suas respectivas taxas definidas no início do algoritmo (taxa de mutação, F , e taxa de *Crossover*, C). Outras importantes configurações são os limites inferiores e superiores onde as variáveis poderão oscilar, e a escolha da estratégia de mutação a ser utilizada, que será apresentada em um seção subsequente.

Uma primeira geração é criada utilizando as informações da população parental em conjunto com os parâmetros iniciais. A ED inicia seguindo os seus operadores evolucionários, mutação, *crossover* e seleção, gerando indivíduos que serão escolhidos dependendo de sua aptidão.

4.2 FUNÇÃO OBJETIVO

A função objetivo é aquela que se busca minimizar ou maximizar, sendo portanto utilizada para quantificar a aptidão dos indivíduos a serem passados para a próxima geração. É importante ressaltar que funções objetivos são definidas a partir das particularidades dos problemas a serem minimizados ou maximizados, podendo variar com a necessidade e objetivo que se busca alcançar.

Neste trabalho foram consideradas as quantidades de tecido saudável e tumoral afetadas em um tratamento de hipertermia por nanopartículas magnéticas para se avaliar a aptidão de um indivíduo. Mais especificamente, se a porção referente ao tecido tumoral atingir a temperatura de $43^{\circ}C$ considera-se um impacto positivo à função, enquanto a lesão do tecido saudável representa uma penalização, como é definido na Equação. (4.1):

$$\min O(p) = 300 - N_t - (100 - N_s) - 100\beta, \quad (4.1)$$

onde p é o conjunto de injeções a serem minimizadas, $N_t \in [0, 100]$ é a aproximação da porcentagem de tecido tumoral necrosado e $N_s \in [0, 100]$ é a aproximação da porcentagem de tecido saudável afetado. $\beta \in \{0, 1\}$ é a variável que assume 1 quando todo o tumor atinge $43^{\circ}C$ ou mais, do contrário seu valor é 0.

4.3 MUTAÇÃO

A operação de mutação adiciona um caráter importante ao processo de ED: esse operador é responsável por alterar informações de indivíduos da população, minimizando as chances de ocorrer um mínimo (ou máximo) local. Diferentes estratégias podem ser utilizadas para criar o vetor de mutação V_p .

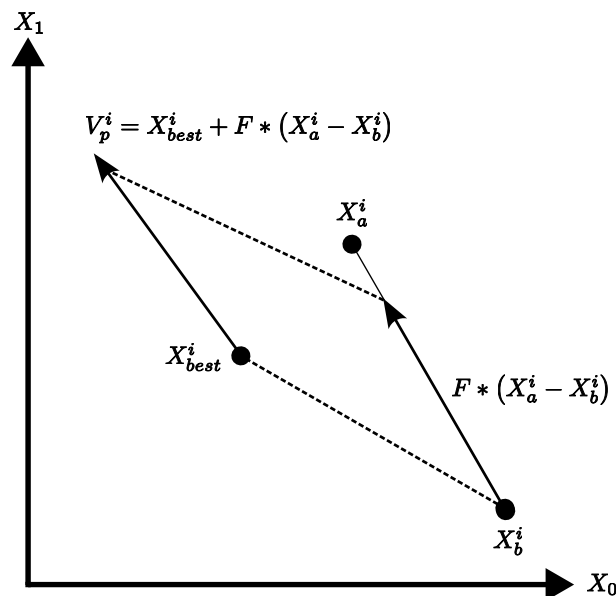
Neste trabalho foi adotada como estratégia de mutação *best/1*; outras estratégias estão listadas no Apêndice A. Na estratégia *best/1*, *best* é o indivíduo que apresenta a melhor aptidão na geração atual e que será usado como base para mutação, enquanto 1 representa o número de diferenciações aleatórias a serem realizadas e que serão multiplicadas por uma constante de mutação F , onde F está limitada no intervalo $(0, 1)$. A estratégia é representada na Equação (4.2):

$$V_p^i = X_{best}^i + F * (X_a^i - X_b^i), \quad (4.2)$$

onde X_a^i e X_b^i são indivíduos aleatoriamente escolhidos, e i representa a geração atual.

Como cada indivíduo na ED é representado por um vetor, a Figura 4.2 ilustra graficamente o resultado obtido pela Equação (4.2).

Figura 4.2: Representação gráfica do resultado da Equação (4.2).



Fonte: Adaptado de Price *et al.* (2006).

4.4 CROSSOVER

O processo de *crossover* é uma etapa crucial no algoritmo de ED, sendo responsável por combinar o vetor gerado após a operação de mutação, V_p , e o vetor alvo, X_r . Todos os indivíduos são vetores alvos, porém são escolhidos separadamente para o processo de evolução diferencial, dando origem a seus respectivos vetores de mutação. A ideia é equilibrar a exploração do espaço de busca para se encontrar uma melhor solução para o problema de otimização. Assim como na mutação, existem várias estratégias que podem ser utilizadas no *crossover*, como a binomial (bin) ou a exponencial (exp). Neste trabalho foi testado a estratégia binomial, sendo assim para toda a ED adotou-se a estratégia *best/1/bin*. Para mais informações sobre o *crossover* exponencial, sugere-se ao leitor consultar a referência Price *et al.* (2006).

O *crossover* binomial (bin) funciona sorteando um valor aleatório para cada posição i do vetor teste U . Se o número for maior que a constante de *crossover* C , a posição U_i recebe o valor do vetor *alvo* X_r . Do contrário, o valor atribuído é o do vetor de mutação:

$$U^i = \begin{cases} V_p^i, & \text{se } r_i \leq C, \\ X_r^i, & \text{caso contrário,} \end{cases} \quad (4.3)$$

onde V_p^i e X_r^i são o vetor de mutação e o vetor alvo, respectivamente; r_i e U^i é o valor aleatório sorteado para cada posição dos vetores e é o vetor teste resultante do *crossover* a ser comparado com o vetor alvo na seleção, respectivamente.

4.5 SELEÇÃO

A seleção busca encontrar os filhos mais aptos a prosperarem e serem conduzidos a próxima geração, isto é, aqueles que apresentem o valor da função objetivo mais próximo de zero. Esta escolha ocorre após ser avaliado o valor da função objetivo referente ao vetor teste. Então os resultados são comparados com o vetor alvo e aquele que apresentar o valor mais próximo de zero será selecionado:

$$X^{i+1} = \begin{cases} U_p^i, & \text{se } O(U_p^i) \leq O(X_r^i), \\ X_r^i, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (4.4)$$

4.6 CRITÉRIO DE PARADA

Após a fase de seleção, o algoritmo pode ser encerrado se o critério de parada for atingido. Caso contrário, uma nova geração será iniciada e o processo descrito anteriormente será executado novamente. A conclusão do algoritmo acontece quando o erro é menor do que um limite previamente definido ou quando as iterações ultrapassam o número máximo de gerações estabelecido. Neste último caso, considera-se que o algoritmo não conseguiu encontrar uma solução satisfatória. O critério de parada adotado é ilustrado pela Equação (4.5):

$$\sigma(O(p)) \leq atol + tol * |\overline{O(p)}|, \quad (4.5)$$

onde $\sigma(O(p))$ é o desvio padrão da função objetivo para a população, $atol$ e tol são a tolerância absoluta e relativa para a convergência, respectivamente, e $|\overline{O(p)}|$ é o valor médio absoluto da função objetivo para a população.

5 ESTRATÉGIA PARALELA

A Arquitetura de Dispositivo de Computação Unificada, também conhecida como CUDA (*Compute Unified Device Architecture*), é uma API (Interface de Programação de Aplicação) desenvolvida pela NVIDIA para computação paralela. Essa tecnologia permite que a unidade de processamento gráfico (GPU) presente nas placas de vídeo, seja utilizada para executar códigos de propósito geral criados pelo programador. Isso pode resultar em um aumento significativo no desempenho, especialmente quando o código precisa executar um mesmo conjunto de instruções em um grande volume de dados, e estes dados podem ser processados independentemente uns dos outros. Nesse caso, a GPU utiliza seu grande número de núcleos, muito maior que um processador convencional, para processar os dados de forma paralela.

Esta seção dá uma visão introdutória sobre a arquitetura de uma GPU e os principais passos necessários para a adaptação de um código para utilizar CUDA. Por fim, o capítulo discute a estratégia de implementação da versão paralela do modelo de Pennes.

5.1 ARQUITETURA NVIDIA *TURING*

Inicialmente, a NVIDIA tinha como foco o desenvolvimento de placas gráficas para computadores. Uma das primeiras arquiteturas da empresa a fazer sucesso foi lançada em 1999: a GPU GeForce 256. Esta foi a primeira placa gráfica com aceleração por hardware que trouxe uma melhoria significativa na qualidade dos gráficos e desempenho. A cada novo lançamento, novos recursos eram adicionados, muitos dos quais permitindo ao programador definir parâmetros utilizados nos processos de renderização. Com o lançamento da GeForce 8 Series em 2006, a NVIDIA deu um passo além e começou a permitir a execução de códigos desenvolvidos pelos programadores em suas GPUs. Assim, a arquitetura unificada introduzida nas GeForce 8 permitiu que as GPUs fossem usadas não apenas para gráficos, mas também para processamento geral usando CUDA. Com o passar dos anos a NVIDIA desenvolveu diversas arquiteturas de GPUs, dentre as quais podemos citar *Hooper*, *Ampere*, *Turing* e *Volta*, que atualmente são as mais presentes no mercado.

Segundo a NVIDIA (2023), a arquitetura *Turing* foi a maior inovação desde a criação das primeiras GPUs com suporte a CUDA. Dentre as inovações, destaca-se a introdução dos *RT cores*, processadores *ray tracing* que levaram a um aumento significativo no desempenho do processamento do deslocamento da luz e do som em um ambiente 3D, atingindo uma velocidade 25 vezes superior a obtida em arquiteturas anteriores. Os *tensor cores*, processadores que aceleram a inferência e o treinamento em *deep learning* e que foram introduzidos na arquitetura *Volta*, foram aprimorados, oferecendo até 500 trilhões de operações Tensor por segundo. Por fim, a arquitetura *Turing* introduz um novo multiprocessador *stream*, o *Turing Stream Multiprocessor* (SM), que adiciona um novo caminho de dados independente para números inteiros. Esse novo caminho de dados permite a execução de instruções inteiras de forma simultânea com o caminho de dados para cálculos de ponto flutuante. Nas gerações anteriores, a execução dessas instruções bloquearia a emissão de instruções de ponto flutuante. Além disso, o caminho de memória do SM foi redesenhado para unificar a memória compartilhada, a *cache* de texturas e a *cache* de dados em uma única unidade, resultando em maior largura de banda e maior capacidade disponível para a *cache* L1.

A Figura 5.1a apresenta a organização da arquitetura, enquanto a Figura 5.1b mostra em detalhes o *Turing SM*, que possui 64 núcleos para ponto-flutuante (FP32) e 64 núcleos para inteiros (INT32).

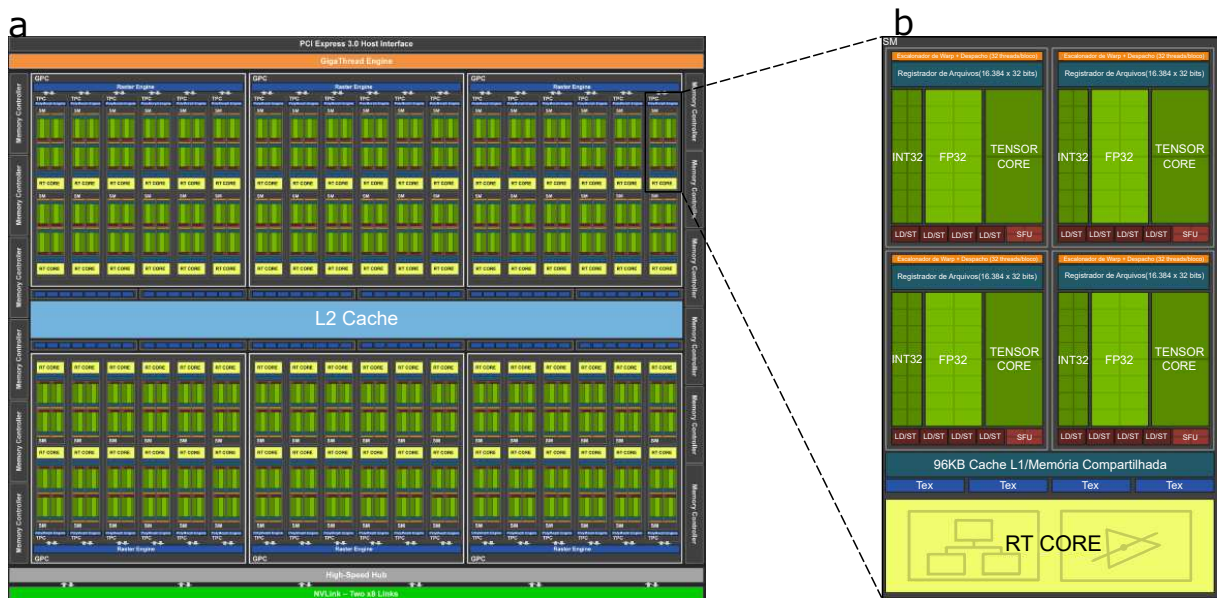
A arquitetura apresentada na Figura 5.1 possui seis *clusters* de processamento gráficos (ou GPC), onde em cada GPC estão presentes seis *clusters* de processamento de textura (*Texture Processing Cluster* - TPC). Internamente cada TPC possui dois SMs, totalizando assim 36 TPCs e 72 SMs em toda a placa (NVIDIA, 2023). Arelado a cada controlador de memória estão oito *Render Output Units* (ROP) e uma *cache* L2. Há um total de 96 unidade de ROP e a *cache* L2 apresenta um tamanho de 512 KB (NVIDIA, 2023).

A Figura 5.1b representa um SM dividido em quatro blocos, onde cada bloco possui 16 FP32 *cores*, 16 INT32 *cores*, dois *tensor cores*, um escalonador de *warps*, uma unidade de despacho de instruções, uma *cache* L0 e um banco de registradores de 64 KB (NVIDIA, 2023). Além disso, os blocos compartilham uma memória *cache* L1 de 96 KB, sendo

dividida em 64 KB para a renderização de imagens e 32 KB para textura e *spilling registers*. O último componente do SM é o *RT core*, responsável por executar o *Ray Tracing*.

É importante ressaltar que existem variações na arquitetura Turing, que podem possuir quantidades de unidades de processamento e de memória distintas.

Figura 5.1: Organização da arquitetura Turing. O Painel (a) apresenta organização geral da placa. O Painel (b) apresenta um dos multiprocessadores.



Fonte: Adaptado de NVIDIA 2023.

5.2 IMPLEMENTAÇÃO EM CUDA

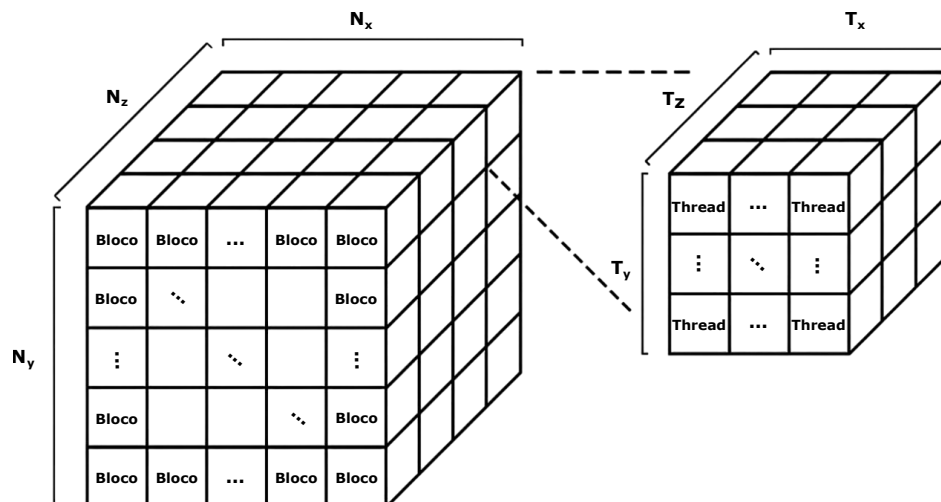
A escrita de um código para execução em CUDA costuma seguir alguns passos. Primeiramente há a alocação de memória na placa gráfica. Em seguida, os dados necessários para a execução do código CUDA são copiados para a memória recém alocada na GPU. Finalmente, a configuração da grade e dos blocos é passada para a placa de vídeo com as demais informações necessárias para a execução do código. Esta seção detalha alguns desses passos.

Para que os códigos em CUDA funcionem ainda mais rapidamente, é necessário copiar os dados a serem processados da memória principal do computador (chamado de *host* na nomenclatura CUDA) para a memória da GPU (chamada de *device*), permitindo assim

que as instruções presentes no código CUDA executado na GPU (chamado de *kernel*) acessem os dados em uma memória de menor latência. De fato, a hierarquia de memória da GPU prevê outras memórias adicionais, localizadas dentro da própria GPU, com latências ainda menores que a da memória localizada na placa de vídeo, e que também podem ser utilizadas pelo programador para reduzir ainda mais o tempo de acesso aos dados durante o processamento.

Uma *thread* é a unidade básica de execução em um *core* da GPU. É uma sequência independente de instruções que pode ser executada em paralelo com outras *threads*. Um bloco é composto de um grupo de *threads* que podem ser executadas em uma SM da GPU. Uma grade é uma coleção de blocos. Ela representa a organização de execução em grande escala das *threads* em uma GPU. Os blocos em uma grade podem ser executados independentemente uns dos outros, permitindo um nível adicional de paralelismo.

Figura 5.2: Divisão dos blocos e *threads*.



Fonte: O Autor.

Threads, blocos e grades possuem identificadores únicos. Estes identificadores são comumente utilizados pelo programador para identificar que dados deve ser processado por uma *thread* específica para explorar o paralelismo de dados presente em uma aplicação. Nesse contexto a Figura 5.2 exemplifica uma possível divisão de uma grade. Essa grade pode representar um domínio, ou mesmo um conjunto de dados, a ser processado. Os valores N_x , N_y , N_z representam a quantidade de blocos contidos dentro da grade nos eixos

x , y e z , enquanto os valores T_x , T_y , T_z indicam a divisão de *threads* dentro de um único bloco.

5.3 PARALELIZAÇÃO DO MODELO DE PENNES

Verificou-se que a função que apresenta o maior custo computacional é a que calcula a função objetivo durante o processo de otimização. Esta função realiza o cálculo do modelo de Pennes, o que envolve a resolução de um sistema de equações diferenciais parciais. De modo mais específico, a versão sequencial do algoritmo em duas dimensões demanda aproximadamente 864 minutos para a resolução de uma geração da evolução diferencial. Cerca de 98% desse tempo é destinado a solução do modelo de biotransferência de calor (Pennes, 1948), o que são em aproximadamente 851 minutos de execução no modelo tridimensional.

O alto custo de execução sequencial e o paralelismo de dados naturalmente presente na aplicação levou à escolha por CUDA. A implementação, tanto do modelo em duas quanto em três dimensões, partiu do princípio que a malha seria particionada em pontos e que cada *thread* CUDA seria responsável por calcular as equações do modelo de Pennes naquele ponto, simultaneamente com as demais *threads*. As ações necessárias a cada passo de tempo seriam executadas de maneira sequencial pelo processador.

O Pseudocódigo 1 mostra a porção do código executado na CPU para a simulação do modelo de Pennes. Esse algoritmo é semelhante tanto para o modelo bidimensional quanto para o tridimensional, salvo a definição do tamanho de grade e bloco. Inicialmente os vetores novo e antigo são criado (linhas 3 e 4). A chamada à função `Cuda_kernel` na linha 7 executa um passo de tempo do modelo de Pennes em paralelo na GPU, ou seja, *threads* CUDA calculam as equações do modelo de Pennes para cada ponto do domínio. Em seguida, os vetores novo e antigo são invertidos para o próximo passo de tempo, processo esse que continua até o tempo final ser atingido. Apesar do Pseudocódigo 1 focar apenas na resolução do Modelo de Pennes, deve-se salientar que todas as demais tarefas computacionais são executadas na CPU, sem paralelização.

Pseudocódigo 1: Sequencia de código executado na CPU.

```

1 início
2   | t ← 0
3   | Definir tamanho de bloco e grade
4   | Copiar dados da CPU par GPU
5   | para t < tf faça
6   |   | Cuda_kernel<< dimBlock, dimGrid >> (Parâmetros)
7   |   | t ← t + 1
8   | fim para
9   | Copiar dados da GPU par CPU
10 fim

```

Os valores que serão empregados como dimensões das malhas a serem simuladas são passados diretamente para o *kernel* CUDA, conforme é mostrado na linha 7 do Pseudocódigo 1. Para a versão em duas dimensões a dimensão do bloco e a dimensão da grade representam N_x e N_y , respectivamente. Na chamada do *kernel* são também passados os demais parâmetros necessários para a resolução da Equação (2.15).

Ao iniciar a execução desta função, ilustrada pelo Pseudocódigo 2, o valor do identificador da *thread* (*id*) é calculado, conforme pode-se observar na linha 4. Cada *thread* ficou responsável por utilizar o Modelo de Pennes para calcular a biotransferência de calor em um ponto específico, ou seja, no ponto associado ao seu próprio *id*. Como observado na Equação 3.11 e ilustrado na linha 5 do Pseudocódigo, faz-se necessário o acesso aos dados das posições adjacentes ao ponto que se quer calcular. O acesso aos dados localizados na mesma linha da malha é feito através da memória compartilhada, enquanto o acesso aos dados localizados nas linhas abaixo e/ou acima são feitas diretamente através da memória global. As constantes do modelo, por apresentarem uso pontual, também são armazenadas nesta memória.

Pseudocódigo 2: CUDA *kernel* para a malha em 2D

```

1 início
2   i = threadIdx.x
3   j = blockIdx.x
4   id = blockIdx.x * blockDim.x + threadIdx.x
5    $T_{i,j}^{n+1} = \frac{h\Delta t}{\rho c} \left[ \Xi (T_{i\mp 1,j}^n, T_{i,j\mp 1}^n, T_{i,j}^n) + \rho_b c_b \omega_b (T_a - T_{i,j}^n) + Q_m + Q_r \right] + T_{i,j}^n$ 
6 fim

```

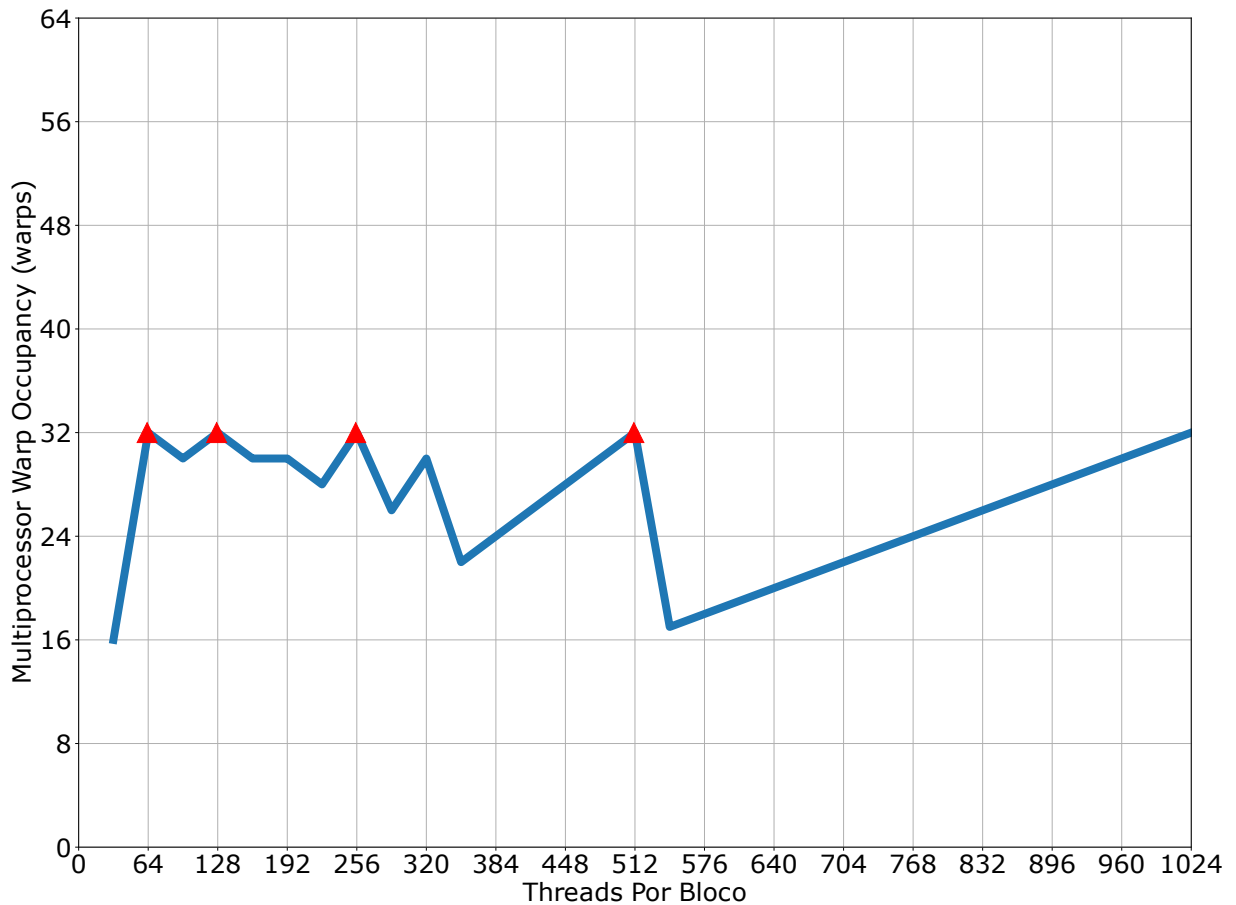
Quanto à versão tridimensional do código, optou-se por uma forma distinta para associar cada *thread* CUDA a uma posição da malha, empregando-se um bloco de tamanho fixo, igual à 512 *threads* para garantir a melhor ocupancia da placa de vídeo (ver Figura 5.3), que foram particionadas da seguinte forma: $T_x = 32$, $T_y = 4$ e $T_z = 4$. A partir dessa organização dos blocos, adotou-se para cálculo das dimensões da grade a seguinte forma, expressa na Equação (5.1):

$$\begin{cases} N_x = (\Delta_x + T_x - 1)/T_x, \\ N_y = (\Delta_y + T_y - 1)/T_y, \\ N_z = (\Delta_z + T_z - 1)/T_z, \end{cases} \quad (5.1)$$

onde N_x , N_y e N_z são as dimensões da grade nos eixos x , y e z , respectivamente. Δ_x , Δ_y e Δ_z são a discretização no espaço do Modelo de Pennes nos eixos x , y e z , respectivamente.

Após a grade e os blocos estarem devidamente dimensionados, o *kernel* CUDA é executado, sendo para isso passados os demais parâmetros necessários para a execução do modelo, do mesmo modo que o apresentado no Pseudocódigo 1. No início da função que implementa o *kernel*, é realizado o cálculo da posição da matriz que será computada por cada *thread*, conforme ilustrado pelas linhas 2 – 5 do Pseudocódigo 3.

Figura 5.3: Representação do número de *warps* por número de *threads* por bloco. Os triângulos vermelhos destacam os tamanhos ideais que asseguram a máxima ocupação das *threads* na placa de vídeo.



Fonte: Adaptado de (NVIDIA, 2023)

Pseudocódigo 3: CUDA *kernel* para a malha em 3D

```

1 begin
2   i = blockIdx.x * blockDim.x + threadIdx.x
3   j = blockIdx.y * blockDim.y + threadIdx.y
4   k = blockIdx.z * blockDim.z + threadIdx.z
5   id = k*Ny*Nx + j*Nx + i
6    $T_{i,j,k}^{n+1} = \frac{h\tau}{\rho c} \left[ \Xi (T_{i\mp 1,j,k}^n, T_{i,j\mp 1,k}^n, T_{i,j,k\mp 1}^n, T_{i,j,k}^n) \right. \\ \left. + \rho_b c_b \omega_b (T_a - T_{i,j,k}^n) + Q_m + Q_r \right] + T_{i,j,k}^n$ 
7 end
```

Pode-se observar nas linhas 1 a 3 do Pseudocódigo 3 uma forma diferente de se calcular as variáveis *i*, *j* e *k* em relação ao que foi feito no modelo bidimensional. A criação do

bloco não é mais feito de maneira linear, como ocorria na versão bidimensional. Na versão tridimensional um paralelogramo de dimensões T_x , T_y e T_z é usado para este fim. Porém, em termos de funcionalidades, o comportamento dos dois *kernels*, nas distintas versões do código, é similar: cada *thread* é responsável por calcular a biotransferência de calor no ponto referente ao seu *id*. Outra similaridade é que em um mesmo bloco é possível o acesso a dados de posições adjacentes de modo menos custoso, utilizando-se a memória compartilhada. Já no caso dos dados localizados em posições fora do bloco faz-se necessário o acesso à memória global.

6 RESULTADOS

Esta seção apresenta os resultados das simulações em dois diferentes domínios, um representando um tecido bidimensional e outro um tridimensional, e em três diferentes cenários, que variam a quantidade de tumores no tecido de um a três. A seção também apresenta os ganhos de velocidade obtidos pelo uso da versão paralela do código implementado em CUDA.

6.1 AMBIENTE COMPUTACIONAL E PARÂMETROS USADOS NAS SIMULAÇÕES

O modelo numérico apresentado ao longo dos capítulos anteriores foi implementado usando a linguagem de programação C. As versões sequenciais em duas e três dimensões foram compiladas usando o *gcc* versão 11.3.1 com a *flag* de otimização $-O3$. As versões paralelas dos códigos foram compiladas usando *nvcc* versão 11.7.64 e a *flag* de otimização $-O3$. Todas as versões foram executadas em um computador com processador Intel Core *i7-10700* de 2.90 GHz e com uma placa de vídeo GeForce GTX 1650, que possui 1.280 CUDA *cores* e 4 GB de RAM. Apesar desta CPU possuir 8 núcleos *hyper-threading*, e portanto suportar a execução simultânea de até 16 *threads*, todas as versões do código executam em um único núcleo. Para melhor visualizar os resultados, foram criados gráficos com o auxílio do ParaView versão 5.10.1 a partir da melhor resposta dentre as 10 obtidas pelo processo de otimização.

A Tabela 6.1 apresenta os valores dos parâmetros comuns a todas as simulações apresentadas neste capítulo, independente da dimensão e/ou do número de pontos de injeção.

6.2 DOMÍNIO BIDIMENSIONAL

Foi considerado um domínio quadrado de duas dimensões, de tamanho igual a $0,1m$, representando o tecido simulado. Os tumores são representados em formatos circulares, com raio de $0,01m$. Três cenários foram considerados. Primeiro foi considerado um

Tabela 6.1: Parâmetros usados para o tecido saudável e o tumoral na resolução da Equação (2.15). Os valores aqui utilizados foram adaptados da literatura (Xu *et al.*, 2009; Cao *et al.*, 2010; Reis *et al.*, 2015).

Parâmetros	Unidade	Tecido Saudável	Tecido Tumoral
k	$W/m^{\circ}C$	0, 51	0, 64
ω_b	s^{-1}	$5, 0 \times 10^{-4}$	$1, 25 \times 10^{-3}$
ρ	Kg/m^3	1000, 0	1000, 0
ρ_b	Kg/m^3	1000, 0	1000, 0
Q_m	W/m^3	420, 0	4200, 0
c	$J/Kg^{\circ}C$	4200, 0	4200, 0
c_b	$J/Kg^{\circ}C$	4200, 0	4200, 0

tumor posicionado ao centro do tecido e um único ponto de injeção do biofluido usado no tratamento de hipertermia (Figura6.1a). Já o segundo cenário considera dois tumores e dois pontos de injeção (Figura6.2a). Finalmente, o último cenário considera três tumores e três pontos de injeção (Figura6.3a). No segundo e terceiro cenários, todos os tumores foram posicionados de maneira aleatória dentro do domínio.

6.2.1 Resultados das Otimizações

Todos os três cenários que serão apresentados a seguir consideraram a condição inicial $T_0 = 37, 0$, e utilizaram os parâmetros descritos nas Tabelas 6.1 e 6.2 para a resolução da Equação (2.15). A diferença entre os cenários é o valor de N_p (número de pontos de injeção), que muda em cada um, bem como o número e a posição dos tumores.

Tabela 6.2: Parâmetros usados no tratamento com hipertermia, considerando um domínio em duas dimensões (ver Equação (2.16)).

Parâmetros	Unidade	Valor
A	W	$0, 05 \times 10^6$
r_0	m	$1, 9 \times 10^{-2}$

Para cada cenário, o processo de otimização foi executado 10 vezes utilizando os valores da Tabela 6.3 para todos os testes, considerando diferentes sementes para garantir que o algoritmo não convergisse para um mínimo local. As Tabelas 6.4, 6.5 e 6.6 apresentam os melhores resultados para 10 otimizações realizadas, considerando um, dois e três tumores, respectivamente. É importante ressaltar que todos os resultados apresentam um desvio

padrão próximo à 10^{-3} .

Tabela 6.3: Parâmetros usados para a execução da evolução diferencial.

Parâmetros	Valor
Tamanho da população	35
Número máximo de gerações	10000
Limite inferior	0,0
Limite superior	0,1
F	0,5
C	0,7

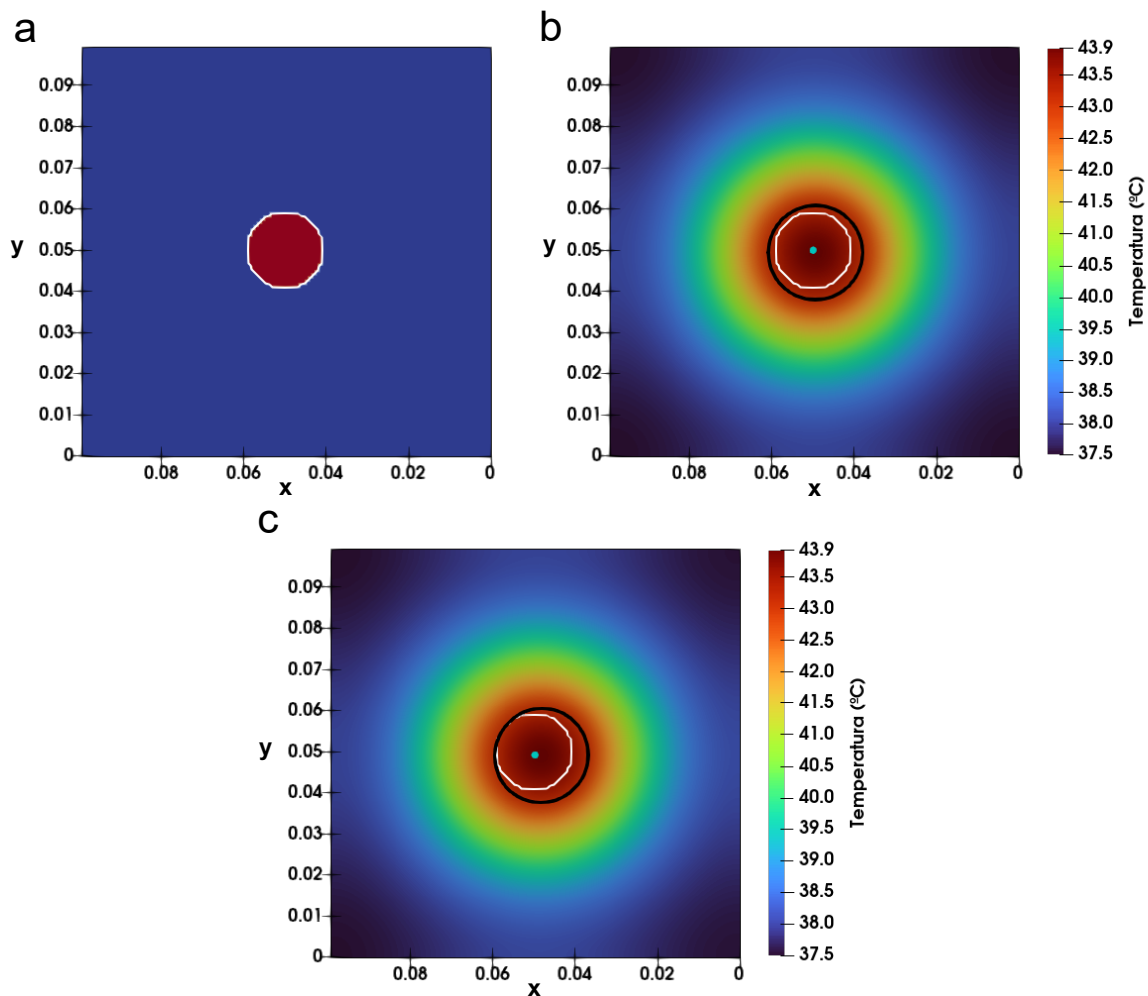
6.2.1.1 Primeiro Cenário

O primeiro cenário considera um tumor localizado ao centro do tecido, ou seja, no ponto $(0,05; 0,05)$ (Figura 6.1a) e apenas uma injeção aplicada para o tratamento ($N_p = 1$). A Figura 6.1b representa a solução trivial, que considera o posicionamento da injeção no centro do tumor, e a Figura 6.1c apresenta a resposta obtida após o processo de otimização ser aplicado, ou seja, utilizando a melhor resposta obtida na Tabela 6.4. Este cenário foi desenvolvido para ser de controle, por considerar que para somente um tumor e um ponto de injeção o centro geométrico seria o melhor resultado. As se comparar as respostas obtidas nas Figura 6.1b e Figura 6.1c, percebe-se que ambas apresentam a mesma porcentagem de tecido saudável afetado.

6.2.1.2 Segundo Cenário

A Figura 6.2 apresenta o resultado do segundo cenário, que simula um tecido com dois tumores centrados nos pontos $(0,05; 0,03)$ e $(0,05; 0,06)$, e considera a aplicação de duas injeções de nanopartículas ($N_p = 2$). Neste caso, o resultado do processo de otimização diferiu da resposta trivial: ao se injetar o biofluido no centro dos tumores, obtêm-se uma necrose de 16,51% do tecido saudável (Figura 6.2b). Quando os pontos sugeridos pelo processo de otimização são utilizados, a necrose observada no tecido saudável é de 15,18% (Figure 6.2c). Ou seja, a otimização foi responsável por uma redução de 1,33% do tecido saudável lesionado.

Figura 6.1: O tecido simulado e os resultados do primeiro cenário em duas dimensões. No Painel (a) a área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário, representa tecido saudável. O raio do tumoral é de $0,01m$ e o seu centro está localizado no ponto $(0,05; 0,05)$. Os Painéis (b) e (c) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50\text{min}$. No Painel (b) é apresentado o resultado que considera $P_1 = (0,05; 0,05)$, ou seja, o centro do tumor. No Painel (c) é apresentado o resultado que considera o ponto que o processo de otimização encontrou, $P_1 = (0,049782; 0,049213)$. O ponto azul representa a posição P_1 , a linha preta sólida destaca a parte do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$, e o contorno branco sólido indica os limites do tumor.



Fonte: O Autor.

6.2.1.3 Terceiro Cenário

Finalmente, o terceiro cenário foi testado considerando três tumores (Figura 6.3a) e três pontos de injeção ($N_p = 3$). Neste caso, o primeiro tumor está centrado no ponto $(0,035; 0,025)$, o segundo tumor no ponto $(0,065; 0,050)$ e o terceiro no ponto

Tabela 6.4: Resultados dos 10 processos de otimização utilizando ED e considerando o centro do tumor posicionado no ponto $(0,05; 0,05)$. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.

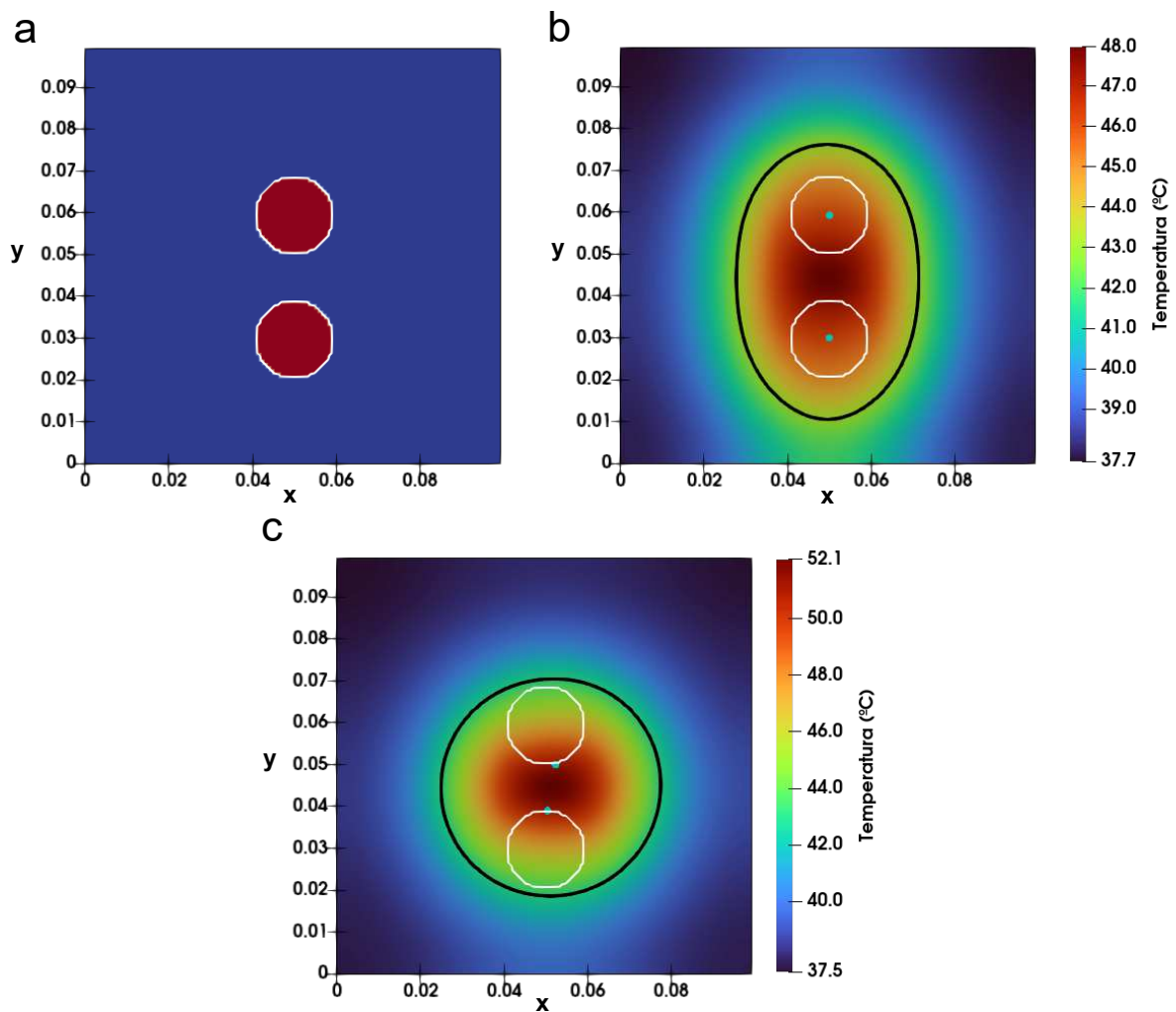
#	P_1		$O(p)$
	X_1	Y_1	
1	0,050515	0,051678	1,429733
2	0,049997	0,049102	1,429733
3	0,049051	0,050459	1,448547
4	0,049079	0,050559	1,429733
5	0,049782	0,049213	1,423462
6	0,050004	0,049102	1,429733
7	0,049440	0,049503	1,436005
8	0,049299	0,049822	1,442276
9	0,049107	0,050487	1,429733
10	0,051292	0,051301	1,429733
Média	0,049757	0,050123	1,473631
STD	0,000726	0,000921	0,007391

Tabela 6.5: Resultados dos 10 processos de otimização utilizando ED e considerando os centros dos tumores posicionados nos pontos $(0,05; 0,03)$ e $(0,05; 0,06)$. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.

#	P_1		P_2		$O(p)$
	X_1	Y_1	X_2	Y_2	
1	0,050956	0,041620	0,048722	0,048819	15,789810
2	0,051825	0,040890	0,050517	0,049734	15,789810
3	0,050481	0,040877	0,051120	0,049331	15,815598
4	0,051985	0,041088	0,051044	0,049258	15,783371
5	0,048788	0,040988	0,049836	0,049259	15,783371
6	0,048350	0,040312	0,051661	0,050270	15,783371
7	0,050149	0,040593	0,048452	0,049693	15,770477
8	0,051164	0,040664	0,050242	0,049706	15,789810
9	0,050662	0,040626	0,052308	0,049713	15,757568
10	0,050049	0,041136	0,050017	0,049266	15,783371
Média	0,050441	0,040879	0,050392	0,049505	15,854287
STD	0,001178	0,000363	0,001215	0,000399	0,0148268

$(0,035; 0,075)$. Assim como ocorreu no segundo cenário, o resultado obtido com o processo de otimização difere do resultado apresentado pela resposta trivial: houve uma significativa redução de tecido saudável necrosado, que caiu de 40% no caso trivial (Figura 6.3b) para aproximadamente 30% (Figura 6.3c) quando a otimização é empregada.

Figura 6.2: O tecido simulado e os resultados do segundo cenário em duas dimensões. No Painel (a), a área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário, representa tecido saudável. Cada tumor apresenta raio igual à $0,01m$, e seus centros estão posicionados nos pontos $(0,05; 0,03)$ e $(0,05; 0,06)$, respectivamente. Os Painéis (b) e (c) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50min$. No Painel (b) é apresentado o resultado que considera os pontos de injeções $P_1 = (0,050; 0,030)$ e $P_2 = (0,050; 0,060)$, ou seja, os centros dos tumores. No Painel (c) é apresentado o resultado que considera os pontos que o processo de otimização encontrou, $P_1 = (0,050662; 0,040626)$ e $P_2 = (0,052308; 0,049713)$. Os pontos azuis representam as posições P_1 e P_2 , a linha preta sólida destaca a parte do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$, e o contorno branco sólido indica os limites do tumor.

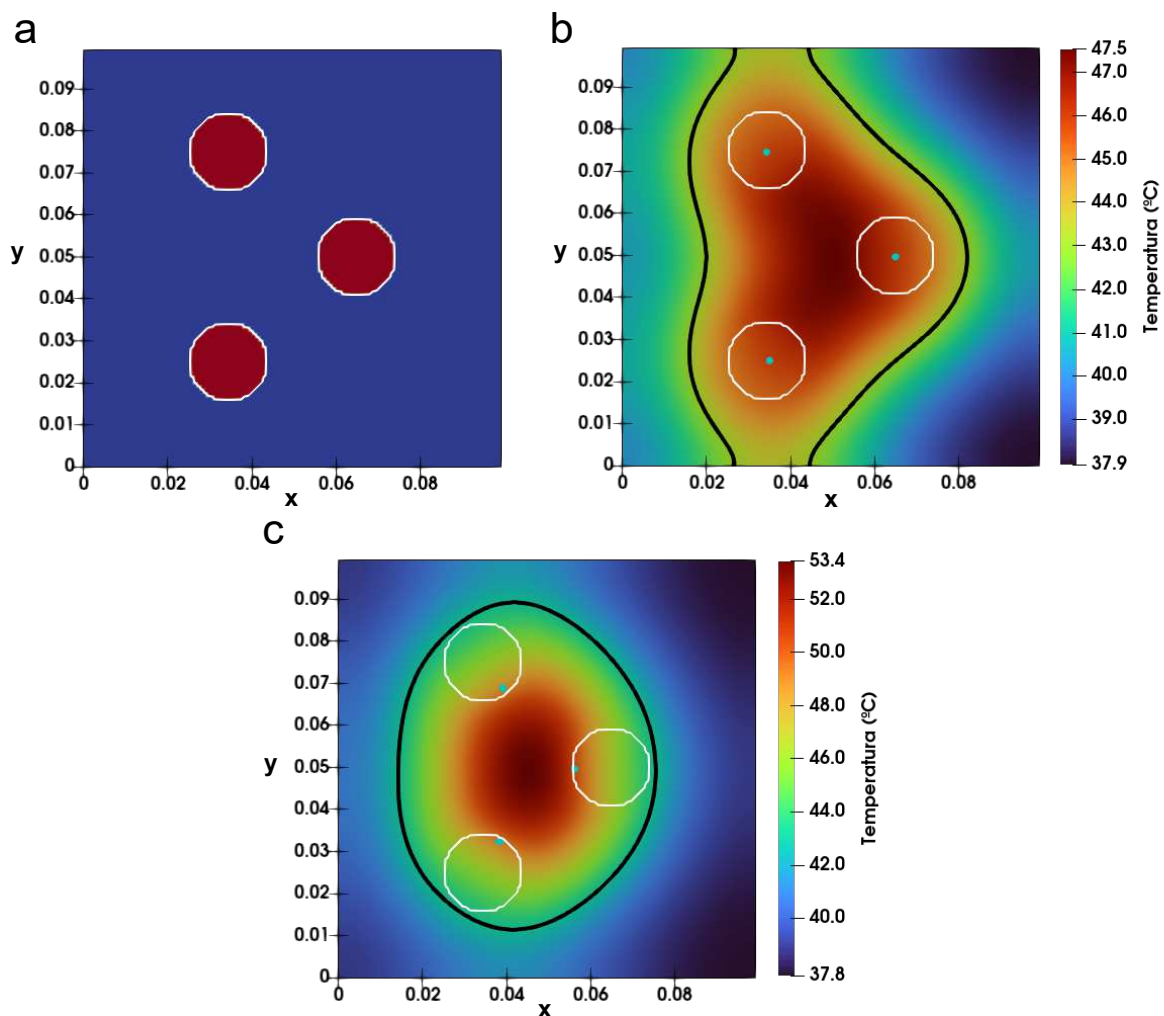


Fonte: O Autor.

6.2.2 Ganhos de Desempenho

Para o cálculo dos ganhos de desempenho obtidos pela versão paralela do código, foi considerado um tecido bidimensional com dois tumores, com os centros localizados em

Figura 6.3: O tecido simulado e os resultados do terceiro cenário em duas dimensões. No Painel (a) a área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário, representa tecido saudável. O raio dos tumores é de $0,01m$ e os seus centros estão localizados respectivamente nos pontos $(0,035; 0,025)$, $(0,065; 0,050)$ e $(0,035; 0,075)$. Os Painéis (b) e (c) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50\text{min}$. No Painel (b) é apresentado o resultado que considera $P_1 = (0,035; 0,025)$, $P_2 = (0,065; 0,050)$ e $P_3 = (0,035; 0,075)$, ou seja, os centros dos tumores. No Painel (c) é apresentado o resultado que considera os pontos que o processo de otimização encontrou, $P_1 = (0,038338; 0,032350)$, $P_2 = (0,056189; 0,049626)$ e $P_3 = (0,039135; 0,068854)$. Os pontos azuis representam as posições P_1 , P_2 e P_3 , a linha preta sólida destaca a parte do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$, e o contorno branco sólido indica os limites do tumor.



Fonte: O Autor.

$(0,05; 0,03)$ e $(0,05; 0,06)$, expostos a um tratamento de hipertermia de 3000s de duração com $dt = 0,1$. A temperatura inicial corpórea considerada foi igual à $37^\circ C$, com a condição de contorno de Neumann nos limites do tecido.

Tabela 6.6: Resultados dos 10 processos de otimização utilizando ED e considerando os centros dos tumores posicionados nos pontos $(0,035;0,025)$, $(0,065;0,050)$ e $(0,035;0,075)$. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.

#	P_1		P_2		P_3		$O(p)$
	X_1	Y_1	X_2	Y_2	X_3	Y_3	
1	0,040012	0,030923	0,056153	0,050265	0,038183	0,068847	30,936111
2	0,037221	0,032882	0,056694	0,049582	0,039176	0,068908	30,697266
3	0,038191	0,032511	0,056426	0,048768	0,039327	0,069436	30,849869
4	0,038855	0,032258	0,056320	0,048261	0,039179	0,069502	30,763611
5	0,038338	0,032350	0,056189	0,049626	0,039135	0,068854	30,611023
6	0,038219	0,032189	0,056119	0,050416	0,040219	0,069443	30,664093
7	0,038873	0,031745	0,056041	0,050597	0,039577	0,068974	30,664093
8	0,038933	0,031660	0,056222	0,050565	0,039344	0,068896	30,657471
9	0,038305	0,032334	0,055957	0,049564	0,039407	0,068997	30,644196
10	0,039039	0,031998	0,056507	0,048367	0,038911	0,069201	30,756989
Média	0,038599	0,032085	0,056263	0,049601	0,039246	0,069106	30,763617
STD	0,000731	0,000542	0,000226	0,000884	0,000512	0,000265	0,1027079

O espaço foi discretizado de três maneiras distintas no eixos x e y . Primeiramente, empregou-se uma malha 64×64 , aumentando para 128×128 , sendo a última malha testada de 256×256 . Todos os resultados mostrados pela Tabela 6.7 são as médias dos tempos de execução de 10 simulações, com o intervalo de confiança igual à 95%. Os intervalos de tempo obtidos pelas 10 execuções sequenciais e paralelas são apresentados no diagrama de caixa (*boxplot*) da Figura 6.4.

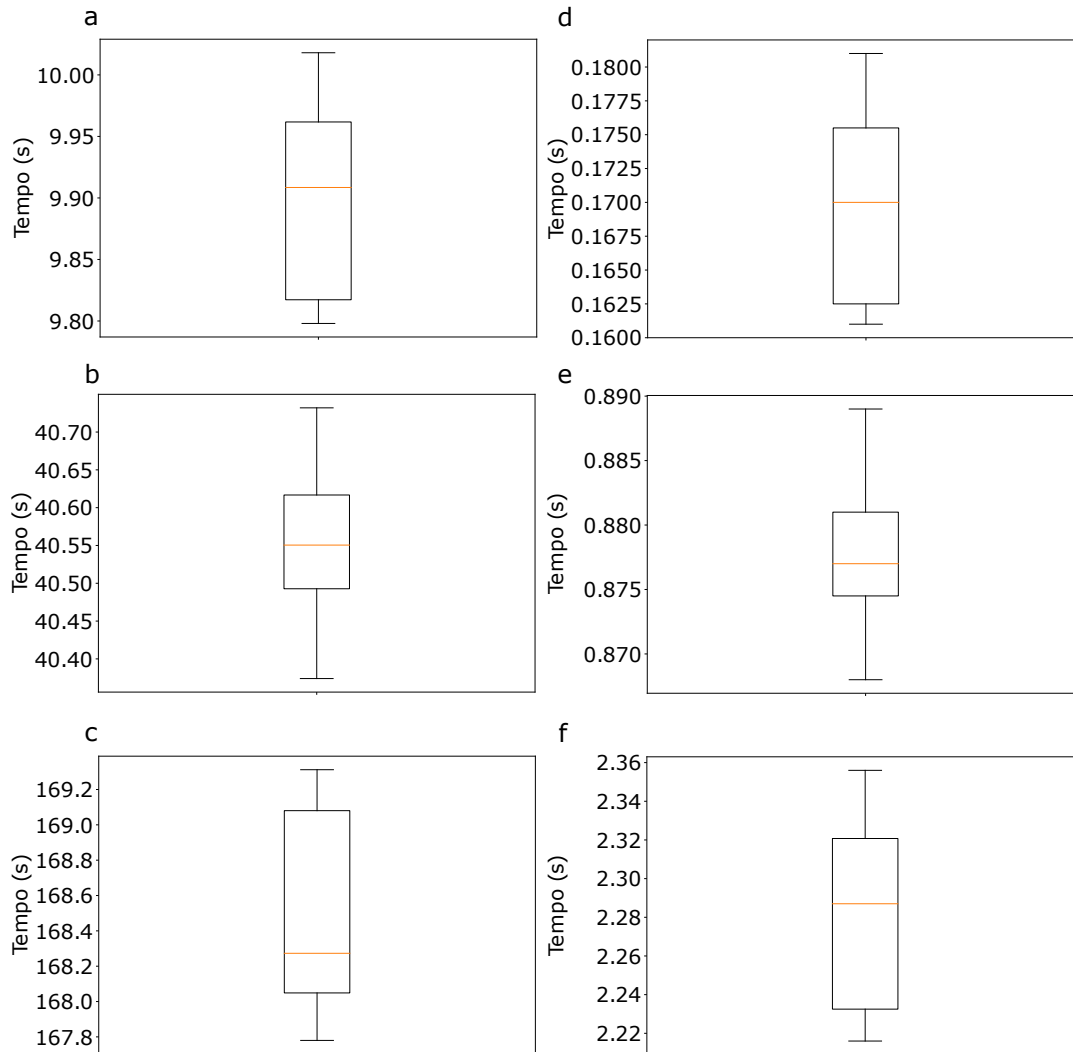
Tabela 6.7: Tempos médios de execução e desvio padrão do Modelo de Pennes para as versões sequencial e paralela. Os tempos, dados em segundos, representam a média de 10 execuções de uma simulação de 3000s. Os ganhos de desempenho são calculados dividindo o tempo de execução sequencial pelo tempo de execução paralelo.

Malha	Tempo na CPU (s)	Tempo na GPU (s)	Ganho de Desempenho
64×64	$9,897 \pm 0,078$	$0,170 \pm 0,007$	58,2
128×128	$40,55 \pm 0,097$	$0,877 \pm 0,006$	46,2
256×256	$168,48 \pm 0,565$	$2,281 \pm 0,047$	73,9

6.3 DOMÍNIO TRIDIMENSIONAL

Essa seção apresenta os resultados para dois tipos de experimentos em uma malha tridimensional, com experimentos análogos aos apresentados na versão bidimensional.

Figura 6.4: Diagramas de caixa para os 10 tempos de execução de uma simulação de 3000s em um tecido bidimensional com diferentes discretizações. Os painéis (a) - (c) apresentam os diagramas para o código sequencial, com malhas discretizadas em cada eixo com 64, 128 e 256 pontos, respectivamente. Os painéis (d) - (f) apresentam os diagramas para a versão paralela, com malhas discretizadas em cada eixo com 64, 128 e 256 pontos, respectivamente.



Fonte: O Autor.

O primeiro experimento apresenta os resultados obtidos pelo emprego da otimização, que busca obter as melhores posições de injeção do biofluido. Os resultados novamente são comparados à solução trivial, que assume o centro do tumor como o melhor ponto de injeção. Três cenários foram considerados para a otimização, onde cada cenário altera o número de tumores. O segundo experimento analisa o ganho obtido pela versão paralela do código, quando o tempo desta é comparado ao tempo da versão sequencial. Para as comparações foram considerados três diferentes tamanhos de malha.

Alguns parâmetros são comuns para todos os experimentos: para representar o tecido, é empregado um domínio tridimensional em formato cúbico de comprimento igual à $0,1m$ para cada eixo. Os tumores são representados por esferas de raio $0,01m$. Foi simulado um tratamento de hipertermia considerando uma exposição de 50 minutos. A Tabela 6.1 apresenta os valores dos parâmetros usados, com valores distintos para os tecidos tumorais e saudáveis. Os parâmetros restantes serão apresentados nas próximas subseções, de acordo com suas mudanças em cada experimento e cenário considerados.

6.3.1 Resultados das Otimizações

Os próximos três cenários compartilham, além dos parâmetros apresentados na Tabela 6.1, os parâmetros apresentados na Tabela 6.8. Tais conjuntos de parâmetros são empregados na resolução do modelo de Pennes. Os três cenários também consideram $T_0 = 37,0^\circ C$. Novamente, a diferença entre os cenários é o número de tumores, suas posições e o número de pontos de injeção considerados. Estes serão detalhados em suas respectivas seções.

Tabela 6.8: Parâmetros usados no tratamento com hipertermia, considerando um domínio com três dimensões (ver Equação (2.16)).

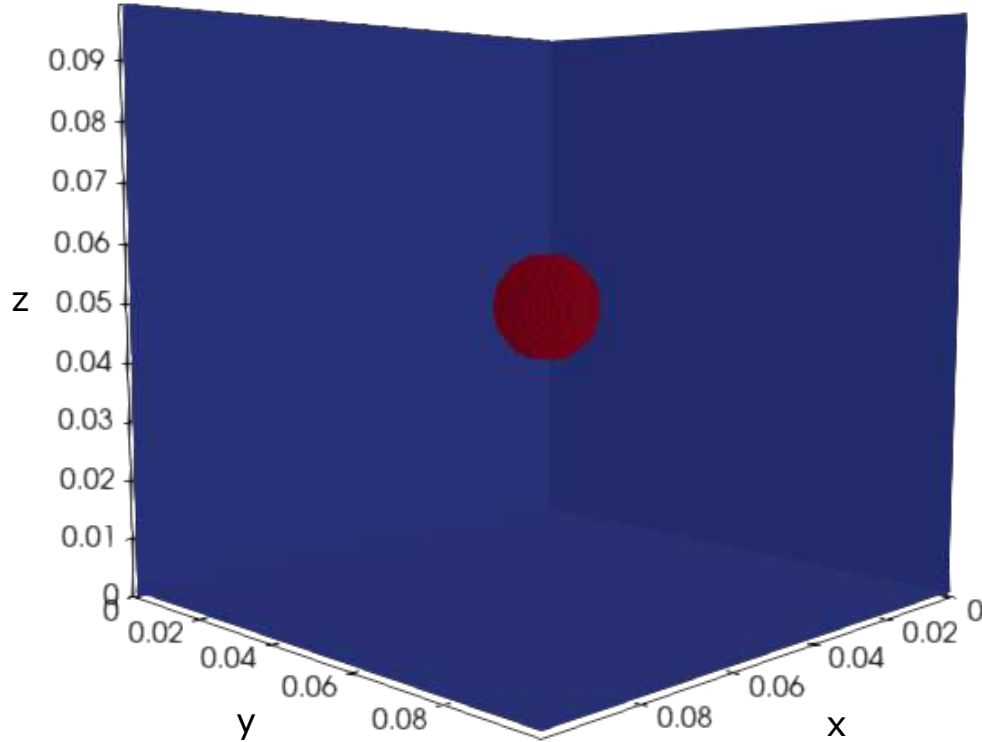
Parâmetros	Unidade	Valor
A	W	$0,08 \times 10^6$
r_0	m	$1,9 \times 10^{-2}$

6.3.1.1 Primeiro Cenário

O primeiro cenário considera o uso de uma injeção ($N_p = 1$) e um único tumor, cujo centro está posicionado no ponto $(0,05; 0,05; 0,05)$, que também é o centro do domínio (Figura 6.5).

Os painéis à esquerda da Figura 6.6(a) - (d) apresentam vistas diferentes da resposta ao tratamento com hipertermia quando a solução trivial, que considera a injeção no centro do tumor, é empregada. Já os painéis à direita (Figura 6.6 (e) - (h)) apresentam vistas diferentes da resposta ao tratamento com hipertermia para a solução que emprega como pontos de injeção o melhor resultado obtido na Tabela 6.9, ou seja, nos pontos

Figura 6.5: Tecido simulado no primeiro cenário. A área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário representa o tecido saudável.



Fonte: O Autor.

Tabela 6.9: Resultados dos 10 processos de otimização utilizando ED para o primeiro cenário. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.

#	X_1	P_1 Y_1	Z_1	$O(p)$
1	0,050329	0,048464	0,051144	1,528931
2	0,047534	0,049658	0,052657	1,530411
3	0,049302	0,050300	0,048829	1,529602
4	0,048908	0,051205	0,049924	1,528976
5	0,050408	0,050745	0,048888	1,528015
6	0,050429	0,051157	0,050696	1,528015
7	0,049702	0,049928	0,049644	1,528488
8	0,051778	0,050468	0,048926	1,528595
9	0,050470	0,048895	0,050958	1,529312
10	0,049211	0,051133	0,050279	1,529404
Média	0,049807	0,050195	0,050194	1,528975
STD	0,001151	0,000957	0,001218	0,000743

(0,050408; 0,050745; 0,048888). Para esta última, observa-se a região tumoral atingir a temperatura limítrofe, sendo 1,53% de dano ao tecido saudável afetado pelo tratamento, valores aproximadamente iguais aos obtidos pela solução trivial.

A Figura 6.7 apresenta a distribuição de calor ao final do processo de hipertermia, adotando um corte que facilita a identificação do ponto de injeção, da localização original do tumor e da região do domínio que atingiu $43^{\circ}C$.

6.3.1.2 Segundo Cenário

O segundo cenário considera dois tumores posicionados em pontos diferentes das malhas, um com o seu centro no ponto (0,040; 0,040; 0,040), e o outro no ponto (0,060; 0,060; 0,060) (ver Figura 6.14). Neste cenário, dois pontos de injeção ($N_P = 2$) são considerados.

Tabela 6.10: Resultados dos 10 processos de otimização utilizando DE para o segundo cenário. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.

#	X_1	$\begin{matrix} P_1 \\ Y_1 \end{matrix}$	Z_1	X_2	$\begin{matrix} P_2 \\ Y_2 \end{matrix}$	Z_2	O(p)
1	0,033568	0,033437	0,034166	0,066204	0,066198	0,065880	4,719711
2	0,033158	0,033216	0,034887	0,066381	0,066216	0,064923	4,758118
3	0,034075	0,033586	0,033561	0,065539	0,067372	0,065266	4,730225
4	0,033551	0,034300	0,033462	0,066756	0,065333	0,066400	4,717499
5	0,033578	0,034553	0,033297	0,065525	0,065819	0,067165	4,723206
6	0,034213	0,033093	0,034340	0,066077	0,066589	0,066171	4,719650
7	0,034027	0,033663	0,033887	0,066522	0,066382	0,065932	4,714081
8	0,033460	0,033370	0,034243	0,067113	0,065617	0,065466	4,719421
9	0,033804	0,035086	0,032993	0,066942	0,065411	0,066230	4,736603
10	0,033357	0,034644	0,033353	0,066553	0,065626	0,066493	4,710052
Média	0,033679	0,033894	0,033818	0,066361	0,066056	0,065992	4,724856
SD	0,000340	0,000692	0,000585	0,000537	0,000627	0,000653	0,013937

Os painéis da Figura 6.8 (a) - (d) representam a solução que adota a posição trivial para a injeção do biofluido. Os painéis da Figura 6.8 (e) - (h) apresentam os resultados da simulação do tratamento de hipertermia quando utiliza-se o melhor resultado encontrado pela ED (Tabela 6.10). A Figura 6.9 compara os dois resultados. Percebe-se nitidamente que os pontos escolhidos para injeção são muito distintos: a solução trivial, como sempre, considera a injeção no centro de cada um dos dois tumores (Figura 6.9(a)),

enquanto os pontos de injeção escolhidos pelo processo de ED escolhe pontos fora dos tumores (Figura 6.9b)). A escolha impacta a quantidade de tecido saudável afetada pelo tratamento: na Figura 6.9(a) constata-se que 7,03% do tecido saudável atingiu temperaturas acima de 43° , enquanto na Figura 6.9 (b) constata-se uma necrose de 4,72% do tecido saudável, portanto uma redução de 2,31% do tecido saudável afetado. Em ambos os resultados observa-se a completa destruição das células tumorais.

6.3.1.3 Terceiro Cenário

O último cenário considerada três tumores com seus centros posicionados em $(0,045; 0,035; 0,040)$, $(0,045; 0,055; 0,045)$ e $(0,065; 0,055; 0,060)$. Diferente dos cenários anteriores, neste terceiro cenário adota-se uma quantidade distinta de pontos de injeção (N_p) para as soluções trivial ($N_p = 3$) e a obtida com o uso do DE ($N_p = 2$). Isso se deve ao fato de que o processo de otimização estava posicionando o terceiro ponto de injeção muito próximo à borda do domínio, assim evitando ao máximo contato com a região em que haviam tumores. Por essa razão optou-se por retirar um dos pontos de injeção no processo de otimização.

Quando se aplica a ED ao modelo de Pennes, considerando-se o domínio com os três tumores e a função objetivo que busca minimizar o tecido saudável afetado pelo tratamento ao mesmo tempo em que se maximiza o tecido tumoral necrosado, foi possível obter os resultados apresentados na Tabela 6.11.

O melhor resultado obtido com o uso da ED (Tabela 6.11) foi então comparado com a solução trivial. A Figura 6.10 (a) - (d) mostra os resultados para injeções no centro de cada tumor, que levam a necrose de 14,05% do tecido saudável. Em contrapartida, o resultado apresentado pelos melhores pontos encontrados pela ED (Figura 6.10 (e) - (h)) levam a necrose de 8,27% do tecido saudável, uma redução de 5,78% nos danos deste quando comparado com a solução trivial.

Para apresentar a difusão de calor neste cenário, planos que passam em cada ponto de injeção foram criados. A Figura 6.11 apresenta os resultados para a solução trivial. Mais especificamente, na Figura 6.11a, o plano passa por dois pontos de

Tabela 6.11: Resultado dos 10 processos de otimização utilizando ED para o terceiro cenário. Também são apresentados os valores médios e o desvio padrão.

#	X_1	P_1 Y_1	Z_1	X_2	P_2 Y_2	Z_2	O(p)
1	0,035316	0,038939	0,037442	0,060828	0,064375	0,062292	5,794724
2	0,036168	0,040316	0,039479	0,061440	0,065741	0,064563	5,820786
3	0,036026	0,039912	0,038796	0,063148	0,064854	0,062461	5,791748
4	0,036452	0,038837	0,036926	0,058517	0,064564	0,064386	5,817810
5	0,035807	0,040034	0,039717	0,062029	0,065424	0,063476	5,831345
6	0,036532	0,040267	0,038953	0,062181	0,065351	0,064058	5,804321
7	0,035845	0,038814	0,036999	0,059579	0,064102	0,063266	5,825226
8	0,036897	0,038718	0,037442	0,059815	0,064756	0,063467	5,833176
9	0,036306	0,039930	0,038255	0,062287	0,064951	0,063020	5,798340
10	0,035855	0,039716	0,038324	0,061546	0,065134	0,063371	5,777054
Média	0,036120	0,039548	0,038233	0,061137	0,064925	0,063436	5,809453
SD	0,000449	0,000645	0,001004	0,001439	0,000503	0,000747	0,018912

injeção simultaneamente ($P_1 = (0,045; 0,035; 0,040)$, $P_2 = (0,065; 0,055; 0,060)$), e na Figura 6.11b o plano passa onde o ponto de injeção restante se encontra ($P_3 = (0,045; 0,055; 0,045)$). Já na Figura 6.12, que apresenta os resultados para a solução que empregou ED para achar os melhores pontos para a injeção, ambas os pontos se encontram localizados no mesmo plano.

6.3.2 Ganhos de Desempenho

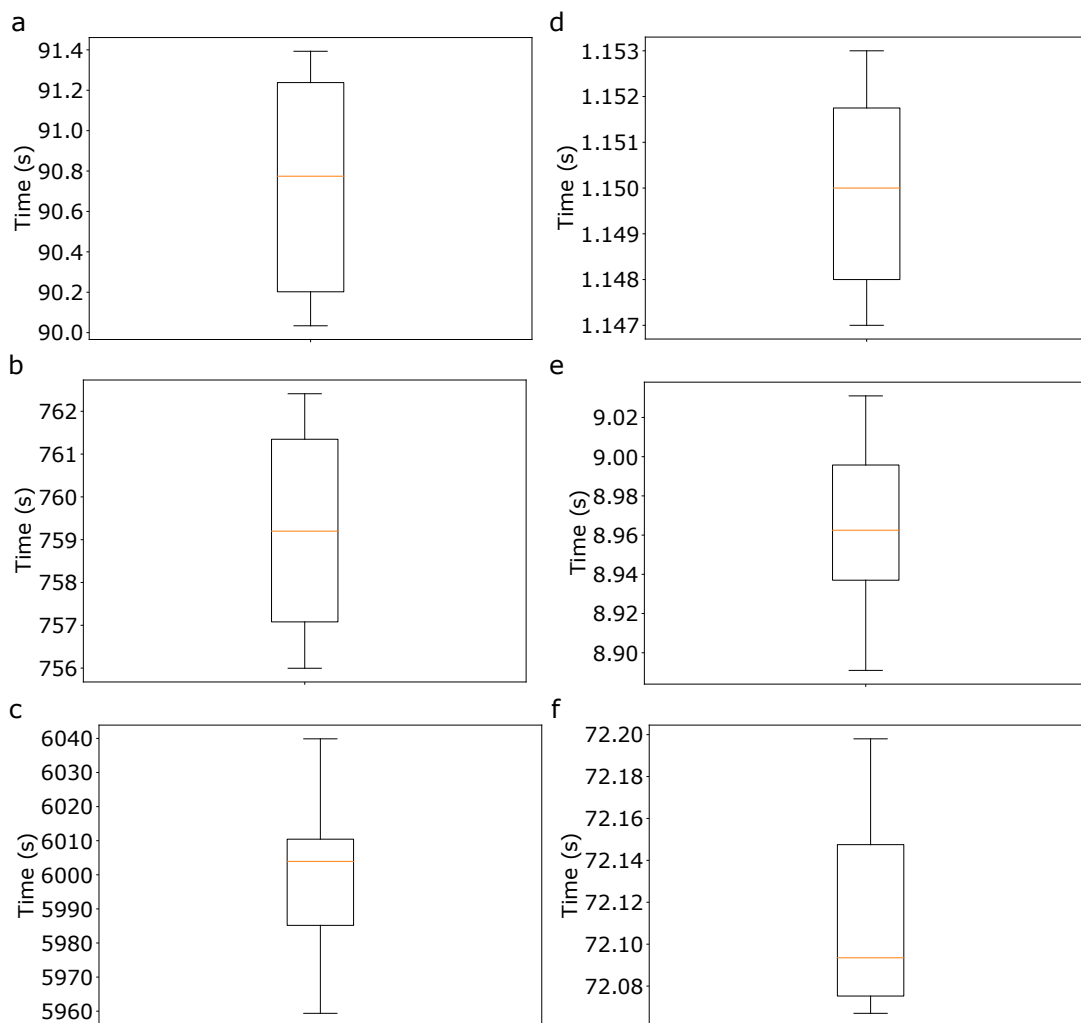
Para o cálculo dos ganhos de desempenho obtidos pela versão paralela do código, foi considerado um tecido tridimensional com um único tumor, localizado em seu centro, exposto ao tratamento de hipertermia de 3000s de duração. Adotou-se como temperatura inicial do tecido 37°C, com condição de contorno de Neumann nos seus limites.

Assim como na avaliação de desempenho da versão bidimensional, adotaram-se três diferentes discretizações para o tecido em questão. Primeiramente, as divisões do espaço para cada eixo foram iguais à 64 pontos, aumentado-se para 128 e finalmente para 256. Todos os resultados mostrados na Tabela 6.12 são as médias dos tempos para 10 execuções, que foram suficientes para a obtenção de um intervalo de confiança igual à 95%. Os intervalos de tempo obtidos pelas 10 execuções são apresentados no diagrama de caixa (*boxplot*) da Figura 6.13.

Tabela 6.12: Tempos médios de execução e desvio padrão do Modelo de Pennes para as versões sequencial e paralela. Os tempos, dados em segundos, representam a média de 10 execuções de uma simulação de 3000s. Os ganhos de desempenho são calculados dividindo o tempo de execução sequencial pelo tempo de execução paralelo.

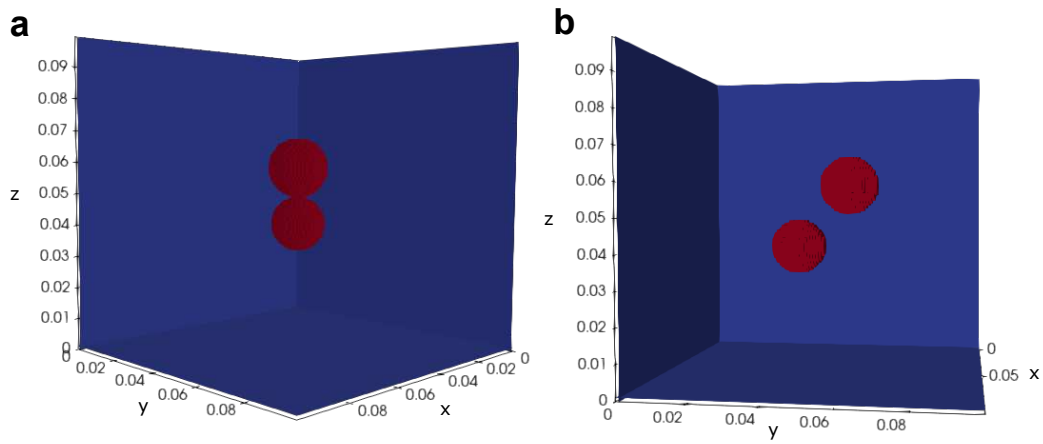
Malha	Tempo na CPU (s)	Tempo na GPU (s)	Ganho de Desempenho
$64 \times 64 \times 64$	$90,7 \pm 0,55$	$1,1 \pm 0,002$	82,5
$128 \times 128 \times 128$	$759,2 \pm 2,38$	$9,0 \pm 0,04$	84,4
$256 \times 256 \times 256$	$5998,96 \pm 22,60$	$72,1 \pm 0,05$	83,2

Figura 6.13: Diagramas de caixa para os 10 tempos de execução de uma simulação de 3000s em um tecido tridimensional com diferentes discretizações. Os painéis (a) - (c) apresentam os diagramas para o código sequencial, com malhas discretizadas em cada eixo com 64, 128 e 256 pontos, respectivamente. Os painéis (d) - (f) apresentam os diagramas para a versão paralela, com malhas discretizadas em cada eixo com 64, 128 e 256 pontos, respectivamente.



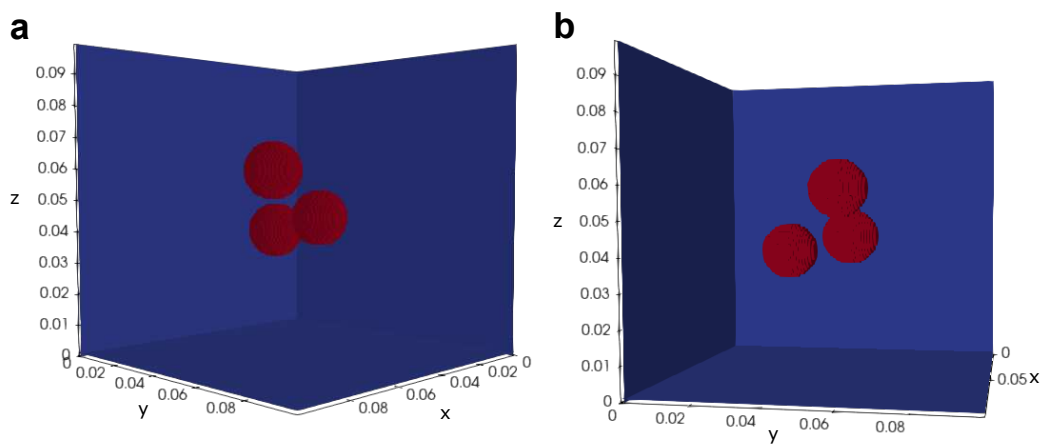
Fonte: O Autor.

Figura 6.14: Tecido simulado no segundo cenário. A área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário representa o tecido saudável.



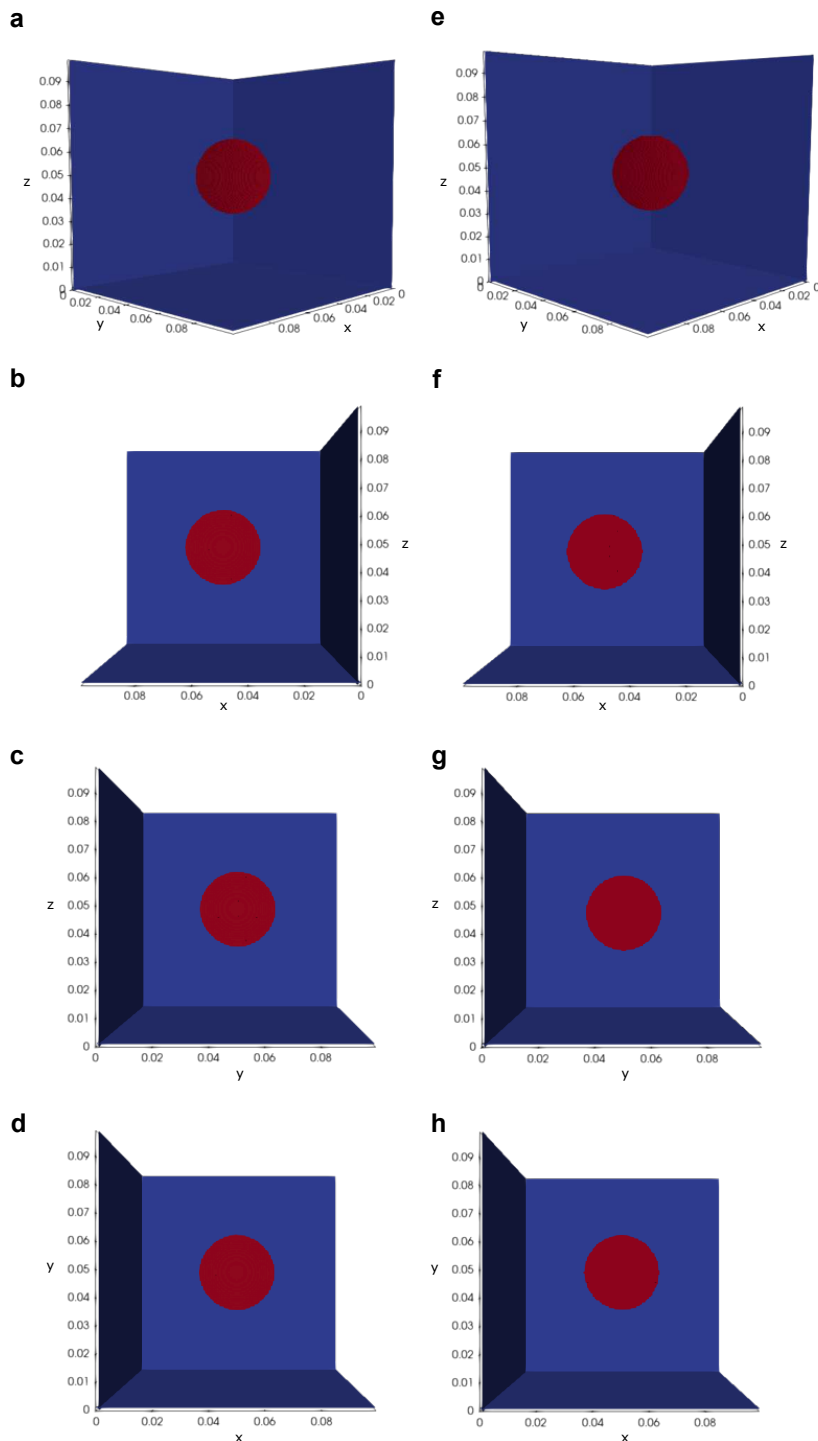
Fonte: O Autor.

Figura 6.15: Tecido simulado no terceiro cenário. A área vermelha representa o tecido tumoral, caso contrário representa o tecido saudável.



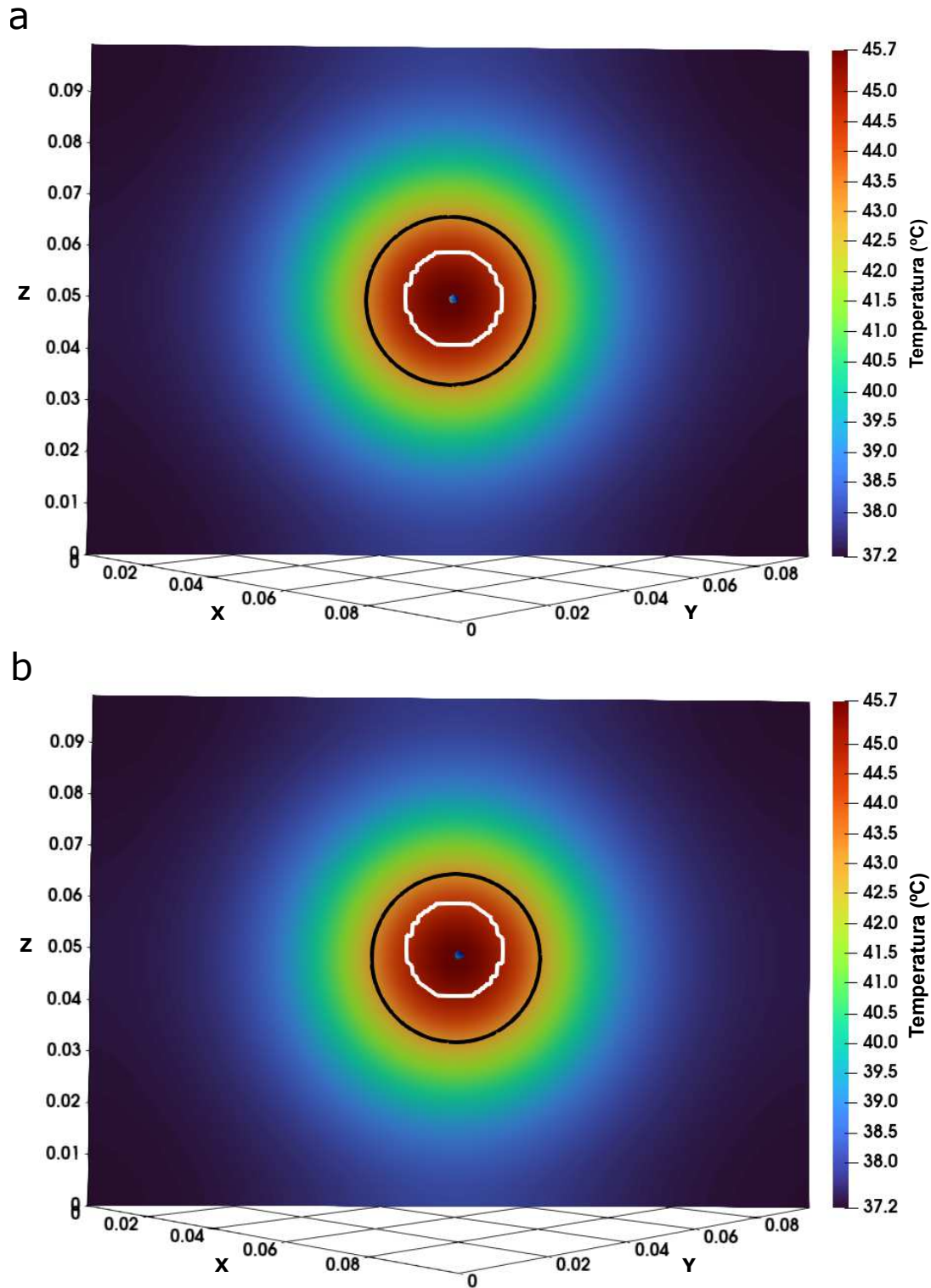
Fonte: O Autor.

Figura 6.6: O tecido simulado e os resultados do primeiro cenário em três dimensões. Os painéis (a) - (h) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50\text{min}$. O volume em vermelho denota o tecido que atingiu $T \geq 43^\circ$. Os painéis (a) - (d) apresentam o resultado que considera $P_1 = (0,05; 0,05; 0,05)$, ou seja, a injeção no centro do tumor. Os painéis (e) - (h) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os melhores valores encontrados pelo processo de otimização, ou seja, o ponto $P_1 = (0,050408; 0,050745; 0,048888)$. Os painéis (a) e (e) são as representações em 3D do resultado. Os painéis (b) e (f) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, z) . Os painéis (c) e (g) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (y, z) . Finalmente os painéis (d) e (h) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, y) .



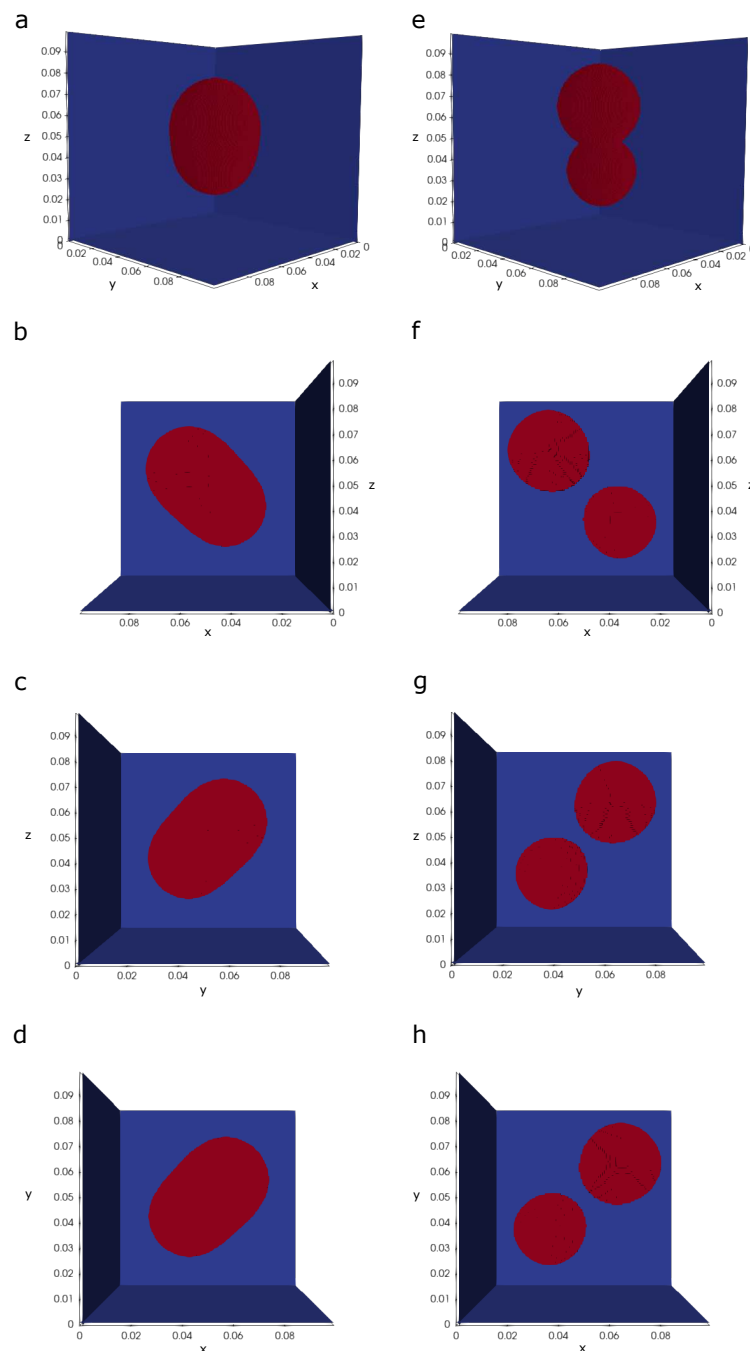
Fonte: O Autor.

Figura 6.7: Corte no tecido considerando o plano $x = -y$. O contorno com a linha preta sólida destaca a porção do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$. O contorno em linha branca sólida indica a localização do tumor e o ponto azul a posição da injeção. O painel (a) apresenta o resultado para a injeção posicionada no centro do tumor ($P1 = (0, 05; 0, 05; 0, 05)$). O painel (b) apresenta o resultado para a injeção localizada no ponto obtido pelo processo de otimização ($P1 = (0, 050408; 0, 050745; 0, 048888)$).



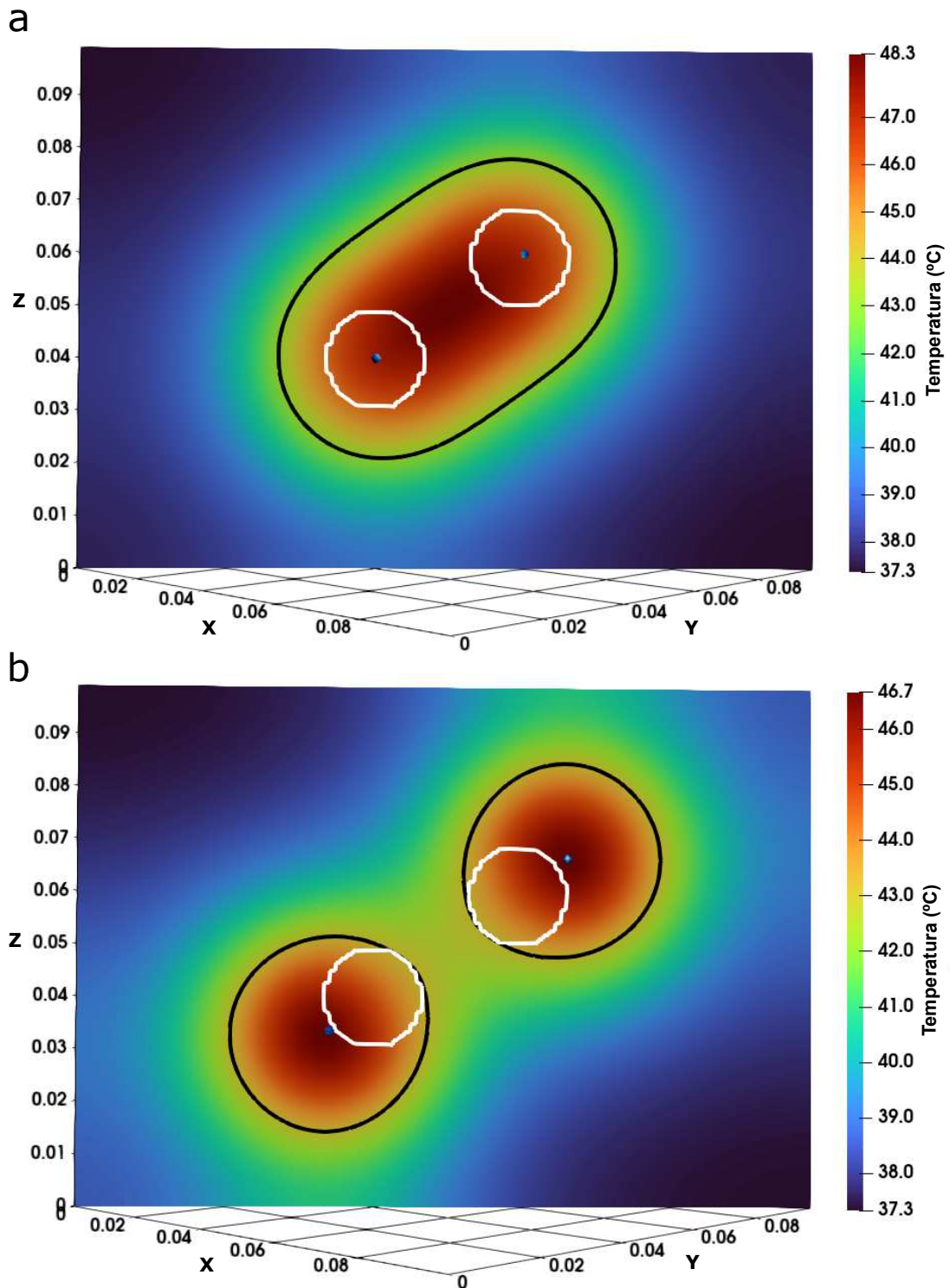
Fonte: O Autor.

Figura 6.8: O tecido simulado e os resultados do segundo cenário em três dimensões. Os painéis (a) - (h) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50\text{min}$. O volume vermelho denota o tecido que atingiu $T \geq 43^\circ$. Os painéis (a) - (d) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os pontos do centro dos tumores, isto é $P_1 = (0,04; 0,04; 0,04)$ e $P_2 = (0,06; 0,06; 0,06)$. Os painéis (e) - (h) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os melhores valores encontrados pelo processo de otimização, ou seja, os pontos $P_1 = (0,033357; 0,034644; 0,033353)$ e $P_2 = (0,066553; 0,065626; 0,066493)$. Os painéis (a) e (e) são as representações em 3D do resultado. Os painéis (b) e (f) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, z) . Os painéis (c) e (g) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (y, z) . Por fim os painéis (d) e (h) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, y) .



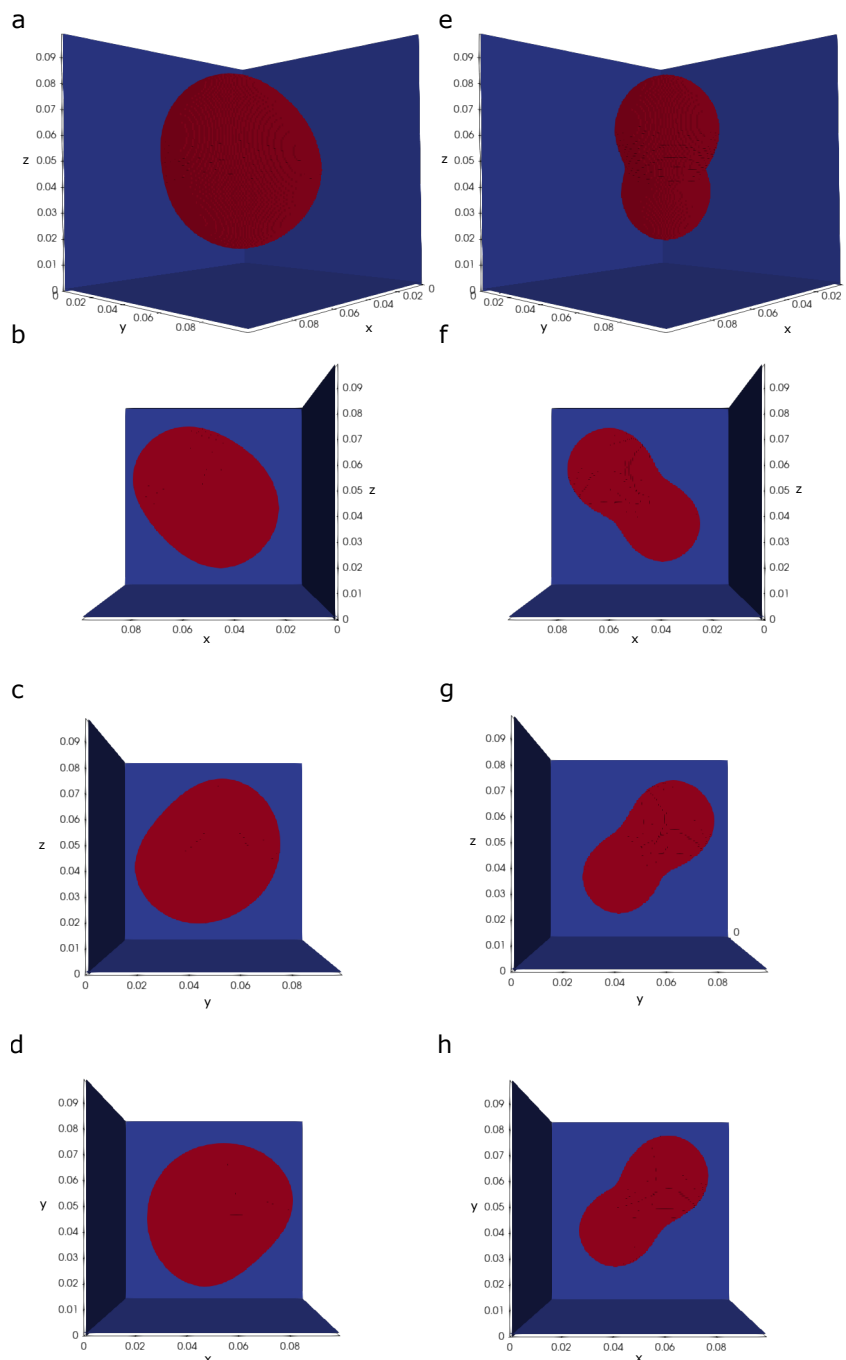
Fonte: O Autor.

Figura 6.9: Corte no tecido considerando o plano $x = -y$. O contorno com a linha preta sólida destaca a porção do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$. O contorno em linha branca sólida indica a localização do tumor e os pontos azuis as posições das injeções. O painel (a) apresenta o resultado para a injeção posicionada no centro do tumor ($P_1 = (0,04; 0,04; 0,04)$ e $P_2 = (0,06; 0,06; 0,06)$). O painel (b) apresenta o resultado para as injeções localizadas nos pontos obtidos pelo processo de otimização ($P_1 = (0,033357; 0,034644; 0,033353)$ e $P_2 = (0,066553; 0,065626; 0,066493)$).



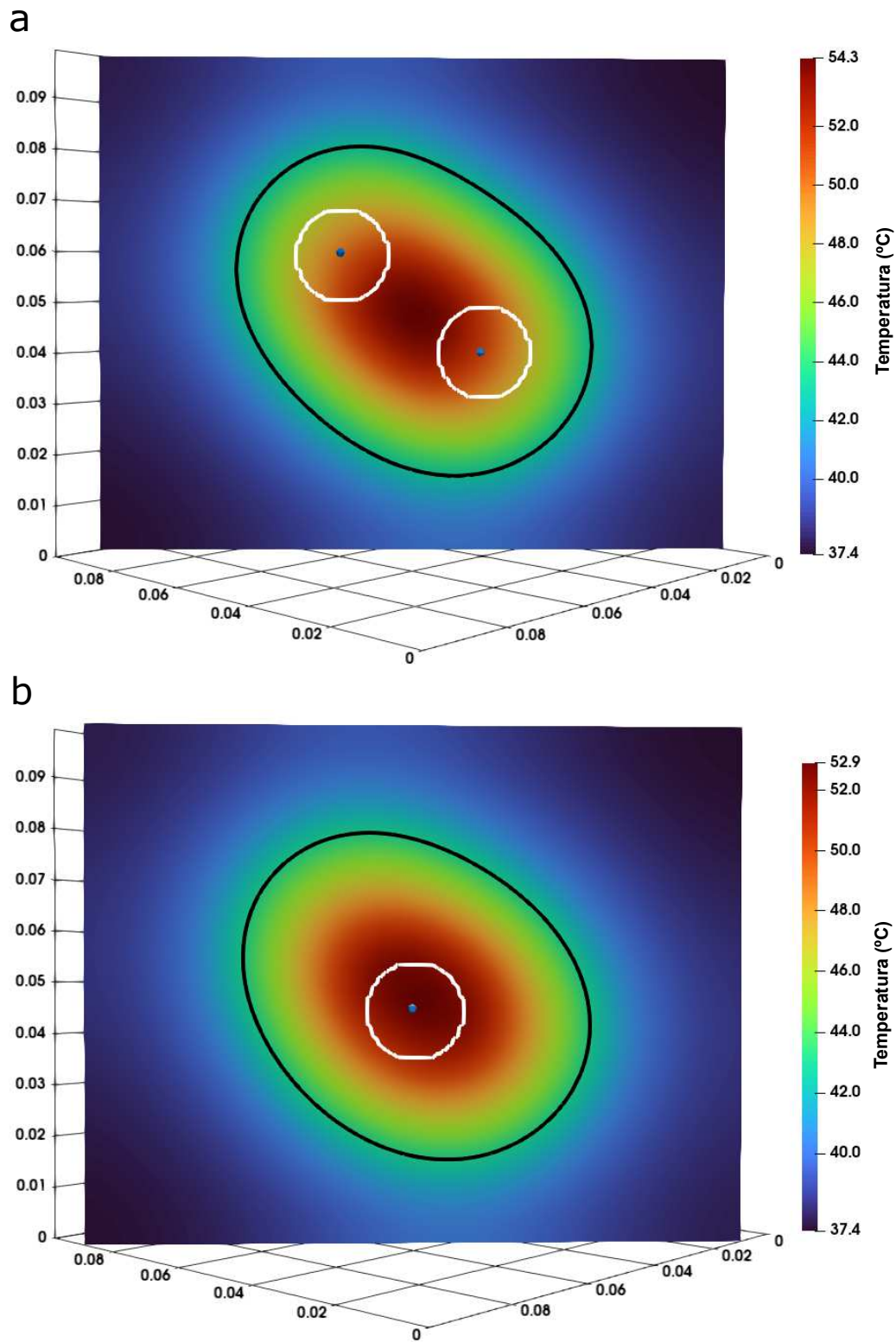
Fonte: O Autor.

Figura 6.10: O tecido simulado e os resultados para o terceiro cenário em três dimensões. Os painéis (a) - (h) apresentam a solução numérica da Equação (2.15) considerando uma exposição ao tratamento de hipertermia com $t = 50\text{min}$. O volume vermelho denota o tecido que atingiu $T \geq 43^\circ$. Os painéis (a) - (d) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os pontos do centro dos tumores, isto é $P_1 = (0,045; 0,035; 0,040)$, $P_2 = (0,045; 0,055; 0,045)$ e $P_3 = (0,065; 0,055; 0,060)$. Os painéis (e) - (h) apresentam o resultado que considera como posições de injeção os melhores valores encontrados pelo processo de otimização, ou seja, os pontos $P_1 = (0,035855; 0,039716; 0,038324)$ e $P_2 = (0,061546; 0,065134; 0,063371)$. Os painéis (a) e (e) são as representações em 3D do resultado. Os painéis (b) e (f) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, z) . Os painéis (c) e (g) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (y, z) . Os painéis (d) e (h) apresentam a resposta ao tratamento de hipertermia nos eixos (x, y) .



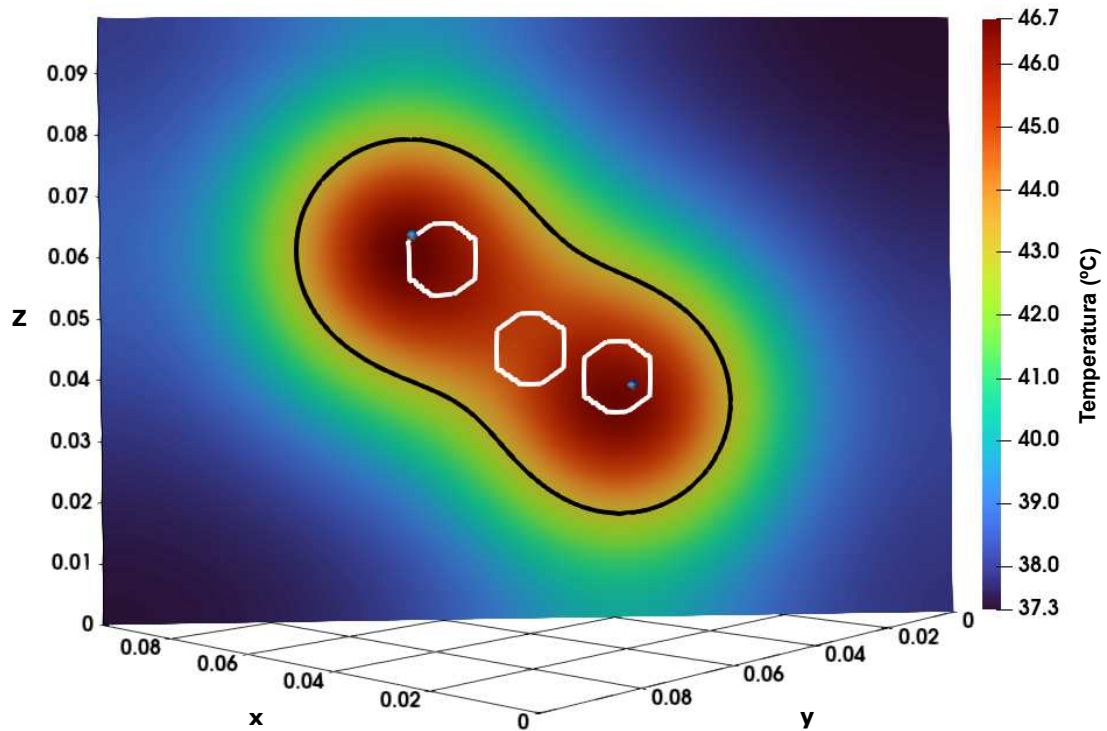
Fonte: O Autor.

Figura 6.11: Cortes no tecido considerando o plano $x = -y$ deslocado e passando ao centro das posições de injeção para a solução trivial. O contorno com a linha preta sólida destaca a porção do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$. O contorno em linha branca sólida indica a localização do tumor e os pontos azuis as posições das injeções. O painel (a) apresenta as injeções posicionadas no centro dos tumores ($P_1 = (0,045; 0,035; 0,040)$ e $P_2 = (0,065; 0,055; 0,060)$). O painel (b) apresenta o plano posicionado à frente do painel (a) e cruzando o último ponto de injeção $P_3 = (0,045; 0,055; 0,045)$.



Fonte: O Autor.

Figura 6.12: Corte no tecido considerando o plano $x = -y$ e passando ao centro das posições de injeção para a solução encontrada com o uso da ED. O contorno com a linha preta sólida destaca a porção do domínio que atingiu $T \geq 43^\circ$. O contorno em linha branca sólida indica a localização do tumor e os pontos azuis as posições das injeções ($P1 = (0,033357; 0,034644; 0,033353)$ e $P2 = (0,066553; 0,065626; 0,066493)$).



Fonte: O Autor.

7 DISCUSSÃO

Este capítulo discute os resultados apresentados ao longo do capítulo anterior. Inicialmente discute-se o uso do processo de otimização para determinar o melhor conjunto de pontos de injeção de biofluido no tratamento da hipertermia. Na sequência discute-se o impacto no desempenho decorrente do uso da versão paralela do código desenvolvida em CUDA. Por fim apresentam-se as limitações de nossa pesquisa.

7.1 RESULTADOS DECORRENTES DO USO DA ED

Em todos os resultados dos cenários estudados no capítulo anterior, observa-se que o tecido tumoral apresentou temperatura igual ou superior à $43^{\circ}C$, tanto para simulações que consideram os pontos de injeção triviais quanto para aqueles obtidos pelo processo de otimização. Deste modo, conclui-se que em qualquer das duas opções o tratamento seria bem-sucedido para se eliminar os tumores. Entretanto, ao se fazer a mesma comparação para a quantidade de tecido saudável afetada pela hipertermia, é possível observar uma melhora considerável na região afetada quando utilizam-se os pontos de injeção sugeridos pela ED.

Mais especificamente, ao se comparar a área afetada no segundo e terceiro cenários para a versão bidimensional, verifica-se uma redução do dano entre 9% e 25%, como apresentado nas Figuras 6.2 e 6.3. Os resultados para a versão tridimensional seguiram a mesma linha: o uso dos pontos indicados pelo processo de otimização permitiram grandes reduções no dano ao tecido sadio. No segundo cenário a redução observada foi de 33% (ver Figura 6.9), e no terceiro cenário a redução chegou a 59% (ver Figura 6.12). Os resultados demonstram a efetividade do emprego da técnica de otimização proposta neste trabalho.

É importante destacar ainda os resultados surpreendentes do terceiro cenário, apresentado na Tabela 6.11. Este é o único cenário onde o número de injeções é diferente do número de tumores na malha. Isto se deveu aos teste iniciais: ao se considerar três injeções para este cenário, a ED posicionava um dos pontos nas bordas do tecido, em uma região distante do núcleo de troca de calor. Os resultados se mostraram, portanto,

insatisfatórios. Após testes, foi possível concluir que duas injeções eram suficientes para o lesionar todo o tecido tumoral e reduzir o dano ao tecido saudável.

Os resultados permitem concluir que o algoritmo desenvolvido no escopo desta dissertação propôs posições não intuitivas para a injeção de biofluido no tratamento de hipertermia que levam simultaneamente a destruição dos tumores e a uma redução do dano ao tecido saudável quando comparada a opção de realizar as injeções no centro dos tumores.

7.2 PARALELIZAÇÃO

A principal desvantagem do método proposto neste trabalho é o tempo gasto para a simulação da biotransferência de calor em tecidos vivos. Conforme apresentado ao longo das Seções 6.2.2 e 6.3.2, o tempo de execução sequencial do Modelo de Pennes leva até 99 minutos, caso da versão tridimensional com maior discretização da malha. O emprego da ED para determinar os melhores pontos para injeção leva a multiplicação deste tempo pelo número de indivíduos e de gerações, tornando assim inviável o uso sem uma implementação paralela. Esse foi o principal motivo que levou ao uso de CUDA para paralelizar a implementação da solução da Equação de Pennes. Os resultados mostraram que os ganhos de desempenho obtidos foram relevantes, em especial quando a malha é tridimensional: ganhos de desempenho de até 84 vezes foram observados.

7.3 LIMITAÇÕES

O Modelo de Pennes utilizado neste trabalho emprega algumas simplificações para representar a propagação de calor no tecido. Tais simplificações foram adotadas visando reduzir o custo computacional para o cálculo da função objetivo durante a evolução diferencial, visto que esta é calculada milhares de vezes. O uso de um modelo sem tais simplificações pode ser desejável para levar a resultados mais precisos do ponto de vista biológico.

Todos os experimentos simulados consideraram um tratamento de hipertermia com a duração de 50 minutos. Contudo, a duração deste tratamento não foi considerada

como um fator determinante para a eliminação dos tumores ou para evitar a necrose de tecidos saudios. Além disso, não se considerou que existe um atraso para o aumento da temperatura no tecido. Em outras palavras, um tecido identificado como saudável ao fim de uma simulação poderia, na realidade, acabar sendo danificado alguns minutos após o fim do tratamento em decorrência do atraso na propagação do calor. Existem algumas alternativas para lidar com esta situação: podem-se empregar métodos mais precisos para quantificar a ablação tumoral, como o modelo de Arrhenius (Singh *et al.*, 2021b; Singh, 2022), ou considerar o atraso de tempo dependente da temperatura, como apresentado no modelo de Pearce (Singh *et al.*, 2020; Pearce, 2015).

Outra limitação do trabalho é que a perfusão sanguínea (ω_b) foi considerada constante, mas estudos recentes analisaram a sua influência na temperatura do sangue (Reis *et al.*, 2016) e nos danos térmicos (Singh *et al.*, 2021b). Também é possível adicionar os efeitos do espectador térmico (do inglês *thermal bystander*¹) (Singh *et al.*, 2021a) no modelo. Outra possível alteração é uma maneira diferente de modelar a fonte de calor externa advinda do uso das injeções de nanopartículas (Q_r na Equação (2.15)), tal como descrito em Singh (2023). Entretanto, optamos por usar o modelo proposto por Salloum *et al.* (2008) devido a sua simplicidade. As mudanças descritas anteriormente causariam o aumento do tempo necessário para o cálculo da função objetivo para cada indivíduo durante a ED, impactando negativamente o desempenho do algoritmo.

Finalmente, é necessário reforçar que esse estudo é baseado em um modelo teórico e pode não representar a complexidade biológica do processo de hipertermia em tumores reais. Assim, os resultados deste estudo podem não ser diretamente aplicáveis a um ambiente clínico sem que validações sejam realizadas entre os resultados obtidos numericamente e os obtidos experimentalmente.

¹O efeito *thermal bystander* é o processo onde as células lesionadas por aquecimento causam um efeito em cascata, mediando danos ou morte das células ao redor.

8 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho estudou, com o auxílio de ferramentas matemático-computacionais, o uso de hipertermia como forma de eliminar tumores em tecidos. A hipótese ventilada inicialmente pelo estudo era que as melhores posições para realizar injeções de nanopartículas magnéticas não estão necessariamente localizadas no centro geométrico dos tumores. Deste modo o objetivo do trabalho era o de desenvolver uma ferramenta computacional que encontrasse esses melhores pontos de injeção, confrontando-os com os pontos localizados nos centros geométricos dos tumores.

Os resultados mostraram que os pontos propostos pelo algoritmo nem sempre se localizavam nos centros geométricos, confirmando assim nossa hipótese de trabalho. De fato, os resultados mostraram que as posições encontradas eram não triviais e seu emprego tem o potencial de reduzir em até 59% os danos causados aos tecidos saudáveis localizados nas proximidades dos tumores. A principal desvantagem da abordagem proposta ao longo do trabalho é o alto custo computacional para determinar o conjunto de pontos de injeção, mostrando a necessidade de se desenvolver uma versão paralela do algoritmo. A arquitetura CUDA foi empregada para este propósito, sendo responsável por acelerar o desempenho da aplicação em até 84 vezes, quando comparada a versão sequencial executada em uma CPU.

Em trabalhos futuros almeja-se estudar tumores com formatos realistas, por exemplo obtidos através de imagens de pacientes reais. Além disso, pode-se expandir o emprego do método de otimização usado neste trabalho, evolução diferencial, para considerar também o número mínimo de pontos de injeção para se necrosar as células cancerígenas, mantendo-se as restrições de eliminar totalmente o tumor ao mesmo tempo em que se minimizam os danos as células saudáveis. Adicionalmente podem ser implementadas soluções que reduzam ou mesmo eliminem as atuais limitações do presente trabalho, ou seja, podem-se empregar métodos mais precisos para quantificar a ablação tumoral bem como considerar aspectos que foram inicialmente ignorados, como o impacto da perfusão sanguínea variável e dos efeitos do espectador térmico, por exemplo. Entretanto tais modificações provavelmente tornarão ainda mais cara a execução do código. Para

solucionar esse problema vislumbra-se o uso de múltiplas GPUs para a realização dos cálculos do modelo matemático.

REFERÊNCIAS

- Attar, M. M., Haghpanahi, M., Amanpour, S., Mohaqeq, M., 2014. Analysis of bioheat transfer equation for hyperthermia cancer treatment. *Journal of Mechanical Science and Technology* 28 (2), 763–771.
- Bousselham, A., Bouattane, O., Youssfi, M., Raihani, A., 2018. 3D brain tumor localization and parameter estimation using thermographic approach on GPU. *Journal of Thermal Biology* 71, 52–61.
- Cao, L., Qin, Q.-H., Zhao, N., 2010. An RBF-MFS model for analysing thermal behavior of skin tissues. *International Journal of Heat and Mass Transfer* 53, 2827–2839.
- Charny, C. K., 1992. Mathematical models of bioheat transfer. In: *Advances in heat transfer*. Vol. 22. Elsevier, pp. 19–155.
- Chou, C.-Y., Chen, K.-T., Performance Evaluations of Different Parallel Programming Paradigms for Pennes Bioheat Equations and Navier-Stokes Equations. In: 2016 International Computer Symposium (ICS), 2016. IEEE, pp. 503–508.
- Ezzat, M. A., AlSowayan, N. S., Al-Muhiameed, Z. I., Ezzat, S. M., 2014. Fractional modelling of Pennes' bioheat transfer equation. *Heat and Mass Transfer* 50 (7), 907–914.
- Ferrás, L. L., Ford, N. J., Morgado, M. L., Nóbrega, J. M., Rebelo, M. S., 2015. Fractional Pennes' bioheat equation: theoretical and numerical studies. *Fractional Calculus and Applied Analysis* 18 (4), 1080–1106.
- Giustini, A. J., Petryk, A. A., Cassim, S. M., Tate, J. A., Baker, I., Hoopes, P. J., 2010. Magnetic nanoparticle hyperthermia in cancer treatment. *Nano Life* 1 (01n02), 17–32.
- Hoopes, P. J., Strawbridge, R. R., Gibson, U. J., Zeng, Q., Pierce, Z. E., Savellano, M., Tate, J. A., Ogden, J. A., Baker, I., Ivkov, R., Foreman, A. R., Intratumoral iron oxide nanoparticle hyperthermia and radiation cancer treatment. In: Ryan, T. P. (Ed.),

- Thermal Treatment of Tissue: Energy Delivery and Assessment IV, fev. 2007. SPIE.
Disponível em: <https://doi.org/10.1117/12.706302>
- Jiji, L. M., 2009. Heat Conduction. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Kalantzis, G., Miller, W., Tichy, W., LeBlang, S., 2016. A GPU accelerated finite differences method of the bioheat transfer equation for ultrasound thermal ablation. In: Software engineering, artificial intelligence, networking and Parallel/Distributed computing. Springer, pp. 45–55.
- LeVeque, R. J., 2007. Finite difference methods for ordinary and partial differential equations: steady-state and time-dependent problems. SIAM.
- Miaskowski, A., Sawicki, B., 2013. Magnetic fluid hyperthermia modeling based on phantom measurements and realistic breast model. IEEE transactions on biomedical engineering 60 (7), 1806–1813.
- Moros, E., 2012. Physics of thermal therapy: fundamentals and clinical applications. CRC Press.
- Ng, E. Y. K., Kumar, S. D., *et al.*, 2017. Physical mechanism and modeling of heat generation and transfer in magnetic fluid hyperthermia through Néelian and Brownian relaxation: a review. Biomedical engineering online 16 (1), 1–22.
- NVIDIA, 2023. NVIDIA Turing GPU Architecture. Published Electronically - <https://images.nvidia.com/aem-dam/en-zz/Solutions/design-visualization/technologies/turing-architecture/NVIDIA-Turing-Architecture-Whitepaper.pdf>. Último acesso em 18 de Fevereiro de 2023.
- OPAS, 2022. Organização Pan-Americana da Saúde. <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Last accessed 04 Oct.
- Our World in Data, 2022. Cancer. <https://ourworldindata.org/cancer>. Last accessed 04 Oct 2022.

- Pearce, J. A., 2015. Improving accuracy in Arrhenius models of cell death: Adding a temperature-dependent time delay. *Journal of Biomechanical Engineering* 137 (12), 121006.
- Pennes, H. H., 1948. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the restind human forearm. *Journal of Applied Phisiology* 1, 93–122.
- Price, K., Storn, R. M., Lampinen, J. A., 2006. *Differential evolution: a practical approach to global optimization*. Springer Science & Business Media.
- Reis, R. F., 2014. Simulações numéricas 3D em ambiente paralelo de hipertermia com nanopartículas magnéticas.
- Reis, R. F., dos Santos Loureiro, F., Lobosco, M., 2014. A Parallel 2D Numerical Simulation of Tumor Cells Necrosis by Local Hyperthermia. *Journal of Physics: Conference Series* 490 (012138).
- Reis, R. F., dos Santos Loureiro, F., Lobosco, M., 2015. Parameters analysis of a porous medium model for treatment with hyperthermia using OpenMP. *Journal of Physics: Conference Series* 633 (1), 012087.
- Reis, R. F., dos Santos Loureiro, F., Lobosco, M., 2016. 3D numerical simulations on GPUs of hyperthermia with nanoparticles by a nonlinear bioheat model. *Journal of Computational and Applied Mathematics* 295, 35–47.
- Salloum, M., Ma, R., Zhu, L., 2008. An in-vivo experimental study of temperature elevations in animal tissue during magnetic nanoparticle hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia* 24 (7), 589–601.
- Salloum, M., Ma, R., Zhu, L., 2009. Enhancement in treatment planning for magnetic nanoparticle hyperthermia: Optimization of the heat absorption pattern. *International Journal of Hyperthermia* 25 (4), 309–321.
- Shih, T.-C., Yuan, P., Lin, W.-L., Kou, H.-S., 2007. Analytical analysis of the Pennes

- bioheat transfer equation with sinusoidal heat flux condition on skin surface. *Medical Engineering & Physics* 29 (9), 946–953.
- Singh, M., 2022. Incorporating vascular-stasis based blood perfusion to evaluate the thermal signatures of cell-death using modified Arrhenius equation with regeneration of living tissues during nanoparticle-assisted thermal therapy. *International Communications in Heat and Mass Transfer* 135, 106046.
- Singh, M., 2023. Biological heat and mass transport mechanisms behind nanoparticles migration revealed under microCT image guidance. *International Journal of Thermal Sciences* 184, 107996.
- Singh, M., Gu, Q., Ma, R., Zhu, L., 2020. Heating protocol design affected by nanoparticle redistribution and thermal damage model in magnetic nanoparticle hyperthermia for cancer treatment. *Journal of Heat Transfer* 142 (7).
- Singh, M., Ma, R., Zhu, L., jul. 2021a. Quantitative evaluation of effects of coupled temperature elevation, thermal damage, and enlarged porosity on nanoparticle migration in tumors during magnetic nanoparticle hyperthermia. *International Communications in Heat and Mass Transfer* 126, 105393.
- Singh, M., Singh, T., Soni, S., 2021b. Pre-operative assessment of ablation margins for variable blood perfusion metrics in a magnetic resonance imaging based complex breast tumour anatomy: simulation paradigms in thermal therapies. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 198, 105781.
- Storn, R., Price, K., 1997. Differential evolution—a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. *Journal of global optimization* 11 (4), 341–359.
- Suleman, M., Riaz, S., 2020. 3D in silico study of magnetic fluid hyperthermia of breast tumor using Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. *Journal of thermal biology* 91, 102635.
- Tucci, C., Trujillo, M., Berjano, E., Iasiello, M., Andreozzi, A., Vanoli, G. P., 2021. Pennes' bioheat equation vs. porous media approach in computer modeling of radiofrequency tumor ablation. *Scientific Reports* 11 (1), 1–13.

- Valente, A., Peters, F. C., de Souza, R. V. M., Mansur, W. J., 2021. 3D numerical simulation of real-time temperature field in a hyperthermia cancer treatment using OcTree meshes. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering* 43 (1), 1–11.
- WHO, 2022. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Last accessed 04 Oct 2022.
- Xu, F., Lu, T., Seffen, K., Ng, E., 2009. Mathematical modeling of skin bioheat transfer. *Applied mechanics reviews* 62 (5).

A Apêndice - Exemplos de Mutações da Evolução Diferencial

Mutação	Equação
rand/1	$V_p^i = X_r^i + F * (X_a^i - X_b^i)$
rand/2	$V_p^i = X_r^i + F * (X_a^i - X_b^i) + F * (X_c^i - X_d^i)$
best/1	$V_p^i = X_{best}^i + F * (X_a^i - X_b^i)$
best/2	$V_p^i = X_{best}^i + F * (X_a^i - X_b^i) + F * (X_c^i - X_d^i)$
random-to-best/1	$V_p^i = X_p^i + F * (X_{best}^i - X_p^i) + F * (X_a^i - X_b^i)$