

X ENCONTRO ACADÊMICO

MODELAGEM COMPUTACIONAL

UM ESTUDO COMPARATIVO DE SIMULAÇÃO DE HIPERTERMIA COM NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Gustavo Resende Fatigate

gustavoresende2010@gmail.com

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais

Avenida Dirce Pereira Rosa, 300 - Jd. Esperança, Poços de Caldas - MG, 37713-100 - Brasil

Ruy Freitas Reis

ruyfreis@gmail.com

Universidade Federal de Juiz de Fora

Rua José Lourenço Kelmer, S/n - Martelos, Juiz de Fora - MG, 36036-330 - Brasil

Rafael Felipe Coelho Neves

rafael.neves@ifsuldeminas.edu.br

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais

Avenida Dirce Pereira Rosa, 300 - Jd. Esperança, Poços de Caldas - MG, 37713-100 - Brasil

Resumo. O câncer é a segunda maior causa de morte no mundo, segundo a OMS. Os métodos de tratamento mais conhecidos são a quimioterapia e a radioterapia. Porém, um tratamento alternativo que vem sendo pesquisado e pode ser utilizado em conjunto a essas técnicas está relacionado com a hipertermia por nanopartículas magnéticas que podem ser injetadas no tumor alvo, e ao serem submetidas a um campo magnético alternado geram calor. Esse calor pode ser utilizado para elevar a temperatura do tecido cancerígeno até um limiar que cause necrose celular. Assim, é possível mensurar as porções de tecido saudável e tumoral que foram destruídas após a aplicação da hipertermia. Esta pesquisa busca simular computacionalmente a hipertermia, implementando dois modelos matemáticos distintos (Pennes e Meios Porosos), a fim de comparar seus resultados. Foi simulado um tecido vivo composto por dois tipos de células: saudáveis e tumorais. Os parâmetros utilizados para descrever ambos os tecidos foram retirados da literatura, para célula saudável utilizou-se os valores referentes a um tecido muscular. Para obter a solução numérica dos modelos implementados foi utilizado o método das diferenças finitas. Os modelos foram discretizados espacialmente utilizando uma diferença centrada e discretizados temporalmente com uma diferença progressiva, o que garante uma convergência $O(\Delta_x^2)$ no espaço e $O(\Delta_t)$ na marcha do tempo. A simulação utilizando dois modelos distintos possibilitou realizar a modelagem da hipertermia utilizando diferentes parâmetros.

Palavras-chave: Hipertermia, Biotransferência de Calor, Meios Porosos, Pennes, Método das Diferenças Finitas

1 Introdução

Com base em dados da OMS (2016) o câncer é responsável pelo segundo maior índice de mortalidade no mundo sendo responsável por cerca de 8,2 milhões de mortes em 2012. Há inúmeros tipos de câncer que podem atingir praticamente todos os órgãos do corpo. Dentre estes os mais comumente diagnosticados são os de pulmão (12,7% do total), mama (10,9%) e colorretal (9,7%).

Sendo o câncer um problema de saúde mundial, técnicas de combate e controle são alvo de interesse da pesquisa científica. Várias técnicas já foram criadas para auxiliar e tratar os pacientes com câncer. A título de exemplo pode-se citar a quimioterapia e radioterapia, estas sendo as mais usadas em seu tratamento (Salloum *et al.*, 2009). Um novo tratamento vem sendo estudado com o intuito de auxiliar os tratamentos de câncer já conhecidos, a hipertermia. O tratamento consiste no superaquecimento do tecido até a necrose celular. Este possui a vantagem de poder ser utilizado tumores sólidos irregulares e/ou profundos, no qual se injeta as nanopartículas que ao serem expostas a um campo magnético alternado de baixa frequência geram calor.

Um modelo para descrever a biotransferência de calor foi proposto por Pennes (1948). Esta abordagem é mais comumente utilizada devido à proximidade entre os resultados teóricos e experimentais no fenômeno de transferência de calor em tecidos vivos. Por outro lado, a biotransferência de calor pode ser descrita através de uma aproximação em meios porosos (Khaled e Vafai, 2003; Reis *et al.*, 2015). Este modelo leva em consideração alguns fatores a mais que o proposto por Pennes (1948), tais como a velocidade do sangue. Apesar das diferenças na formulação, ambos os modelos possuem resultados finais próximos.

Nesta pesquisa almeja-se simular a utilização de nanopartículas magnéticas no tratamento de tumores através de equações diferenciais parciais (EDPs) que descrevem o fenômeno. Foram implementados dois modelos matemáticos, o de Pennes (1948) e o de meio poroso (Khaled e Vafai, 2003) afim de compará-los. A resolução das EDPs são realizadas através do método das diferenças finitas em meio heterogêneo. Além disso, esta pesquisa deseja realizar os cálculos da biotransferência de calor, considerando as diferenças entre tecidos cancerosos e saudáveis tais como perfusão sanguínea, calor metabólico, entre outros parâmetros.

Esse trabalho será dividido em cinco seções começando pela Introdução, seguida pelo Modelo Matemático, o Método Numérico, Resultados e, por último, a seção de Conclusões e Trabalhos Futuros.

2 Modelo Matemático

Os modelos matemáticos utilizados, como dito anteriormente, foram o modelo de Pennes (1948) e o de meio poroso (Khaled e Vafai, 2003). Ambos utilizados para o cálculo de biotransferência de calor em tecidos vivos, podendo ser comparados a fim de estudo. Serão apresentadas as respectivas equações de cada modelo citado. Ambos os modelos apresentam o termo de calor gerado (Q_m), o qual modela a geração de calor promovida pelas nanopartículas magnéticas no tecido, quando submetidas a um campo magnético alternado.

2.1 Equação de Pennes

O modelo de hipertermia baseado na abordagem feita por Pennes (1948) está de acordo com o utilizado em Reis *et al.* (2016) e é dado pela Eq. (1)

$$\begin{cases} \rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + \omega_b \rho_b c_b (T_a + T) + Q_m + Q_r & \text{em } \Omega \times I \\ k \nabla T \cdot \vec{n} = f_{tecido} & \text{em } \partial\Omega \times I \\ T(\cdot, 0) = T_0 & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (1)$$

onde $\Omega \in \mathbb{R}$ é o domínio espacial da equação, $I \in \mathbb{R}^+$ é o domínio do tempo, $T : \Omega \times I \rightarrow \mathbb{R}^+$ é o campo de temperaturas do tecido; ρ , c e k são, respectivamente, densidade, calor específico e condutividade térmica do tecido; ρ_b , c_b e ω_b são, respectivamente, densidade do sangue, calor específico do sangue e perfusão sanguínea; T_a e T_0 são temperatura do sangue arterial e inicial, respectivamente; Q_m e Q_r são, respectivamente, quantidade de calor metabólico gerado e quantidade de calor externo adicionado. Finalmente, f_{tecido} é o valor da condição de contorno do tipo Neumann aplicado ao modelo.

Vale a pena destacar, que a modelagem proposta por Pennes (1948) assume as seguintes simplificações: (1) Equilíbrio local, ou seja a principal troca de calor entre o sangue e o tecido acontece entre os vasos capilares e as arteríolas; (2) O fluxo sanguíneo nos pequenos capilares é assumido como sendo isotrópico; (3) Não é considerado a geometria vascular; (4) Assume-se que o sangue que alcança as arteríolas está na temperatura interna do corpo T_a (Jiji, 2009).

2.2 Modelo do Meio Poroso

Para utilizar a abordagem baseada em meio poroso aplicada à tecidos vivos, utilizou-se o modelo conforme a Eq. (2) (Khaled e Vafai, 2003; Reis *et al.*, 2015).

$$\begin{cases} [\rho c(1 - \varepsilon) + \rho_b c_b \varepsilon] \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + \beta \frac{\rho_b (u_b)_{avr} \varepsilon c_{p_b}}{\delta} (T_a - T) + (1 - \varepsilon)(Q_m + Q_r) & \text{em } \Omega \times I \\ k \nabla T \cdot \vec{n} = f_{tecido} & \text{em } \partial\Omega \times I \\ T(\cdot, 0) = T_0 & \text{em } \Omega, \end{cases} \quad (2)$$

onde $\Omega \in \mathbb{R}$ é o domínio espacial da equação, $I \in \mathbb{R}^+$ é o domínio do tempo, $T : \Omega \times I \rightarrow \mathbb{R}^+$ é o campo de temperaturas do tecido; $k = (1 - \varepsilon)k_t + \varepsilon k_b$; ρ , c e k_t são, respectivamente densidade, coeficiente térmico e condutividade térmica do tecido; c_b , ρ_b , k_b e $(u_b)_{avr}$ são, respectivamente, condutividade térmica do sangue, densidade do sangue, condutividade térmica do sangue e velocidade do sangue; ε , δ e β são, respectivamente, porosidade do meio, distância média entre vasos e fator de correção; Q_m , Q_r são, respectivamente, quantidade de calor metabólico gerado e quantidade de calor externo adicionado. T_a e T_0 são as temperatura do sangue e inicial, respectivamente. Finalmente, f_{tecido} é o valor da condição de contorno do tipo Neumann aplicado ao modelo.

3 Método Numérico

O método numérico utilizado para resolver ambas as equações é o método das diferenças finitas (MDF) com ordem de convergência $O(\Delta_x^2)$, além disso a discretização utilizada no domínio do tempo foi Euler explícito com ordem de convergência $O(\Delta_t)$. Utilizou-se o critério de convergência demonstrado em Reis *et al.* (2016) e a ordem de convergência não foi verificada, uma vez que o método foi o mesmo utilizado em Reis *et al.* (2014) além de ser um método bem conhecido pela literatura científica.

Os modelos matemáticos foram apresentados em \mathbb{R}^3 , porém seus resultados serão apresentados em um domínio unidimensional, uma vez que facilita as suas respectivas compreensões e visualizações. Para

ambos os modelos foram aplicados aos seus respectivos domínios $\Omega \times I$ uma discretização uniforme de coordenadas $x_i = i\Delta x$, onde Δx é o espaçamento da grade na direção $x \in \mathbb{R}$. Análogo à discretização do espaço, se propõe a temporal da seguinte maneira: $t_n = n\Delta t$, onde Δt é o espaçamento da discretização no domínio do tempo.

3.1 Modelo de Pennes Discreto

O modelo dado pela Eq. (1) discretizado através de diferenças finitas é dado por:

$$T_i^{n+1} = \frac{\Delta t}{\rho c} \left[\frac{k_{i+1/2}(T_{i+1}^n - T_i^n) - k_{i-1/2}(T_i^n - T_{i-1}^n)}{\Delta x^2} + \rho_b c_b \omega_b (T_a - T_i^n) + Q_m + Q_r \right] + T_i^n \quad (3)$$

3.2 Modelo Baseado em Meio Poroso Discreto

O modelo dado pela Eq. (2) discretizado através de diferenças finitas é dado por:

$$T_i^{n+1} = \frac{\Delta t}{\rho c_p(1 - \varepsilon) + \rho_b c_{pb} \varepsilon} \left[\frac{k_{i+1/2}(T_{i+1}^n - T_i^n) - k_{i-1/2}(T_i^n - T_{i-1}^n)}{\Delta x^2} + \beta \frac{\rho_b v \varepsilon c_{pb}}{\delta} (T_a - T_i^n) + (1 - \varepsilon)(Q_m + Q_r) \right] + T_i^n \quad (4)$$

4 Resultados Numéricos

Todas as simulações são executadas e implementadas utilizando a linguagem de programação C/C++ e o compilador GNU-GCC, além da ferramenta de visualização científica GNUPlot.

O domínio simulado foi de $0,1m$ e dividido em 2 tipos de tecidos: para $x \in [0,045; 0,056]$ foi definido como tumor e caso contrário como tecido saudável. Para cada tipo de tecido são utilizados diferentes valores de parâmetros, que foram retirados da literatura (Salloum *et al.*, 2009, 2008; Reis *et al.*, 2015).

A injeção no ponto é modelada por SAR (taxa de absorção específica), de acordo com Salloum *et al.* (2008). A função Q_r se calcula a partir de $\sum_{i=1}^n A e^{-r(\vec{x}_i^2/r_0^2)}$, onde n é o número de injeções; $r = ((x - x_0)^2)^{0,5}$; A é energia total gerada pela injeção; x e x_0 são, respectivamente, o local do espaço e a posição da injeção; r_0 é o raio de ação. As condições iniciais e de contorno utilizadas nos modelos estão especificadas em Tab. 1. Para todas as simulações foi utilizada uma única injeção direta no centro do tecido tumoral.

Tabela 1: Condições iniciais e de contorno utilizadas nos modelos.

Modelo	Condição Inicial	Condição de Contorno
Modelo de Pennes	$T_0 = 37,0^\circ C \forall x \in \Omega$	$k \nabla T \cdot \vec{n} = 0 \forall x \in \partial \Omega \times I$
Modelo de meio poroso	$T_0 = 37,0^\circ C \forall x \in \Omega$	$k \nabla T \cdot \vec{n} = 0 \forall x \in \partial \Omega \times I$

Para o SAR tem-se os valores de $A = 0,2 \times 10^6 W$, $r_0 = 2,5 \times 10^{-3} m$ e $x_0 = 0,05 m$. Todos as simulações foram feitas com o tempo de simulação fixado em $t = 5000s$, uma vez que se almeja uma exposição por cerca de 50 min de hipertermia para garantir a necrose do tecido alvo. Por fim todas as simulações utilizaram uma discretização no espaço com $\Delta x = 0,001 m$ e no tempo com $\Delta t = 0,0001 s$

4.1 Abordagem de Pennes

Todos os parâmetros do modelo estão na Tab. 2 e foram retirados da literatura (Salloum *et al.*, 2009; Reis *et al.*, 2016). A Fig. 1 apresenta o resultado da Eq. (1) discretizada pela Eq. (3). Como pode ser observado a temperatura se elevou acima de 43°C na região onde o tumor está situado.

Tabela 2: Parâmetros do Modelo de Pennes

Parâmetros	Unidade	Tecido Saudável	Tecido Tumoral
k	$\text{W}/\text{m}^{\circ}\text{C}$	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	$\text{J}/\text{Kg}^{\circ}\text{C}$	4200,0	4200,0
c_b	$\text{J}/\text{Kg}^{\circ}\text{C}$	4200,0	4200,0

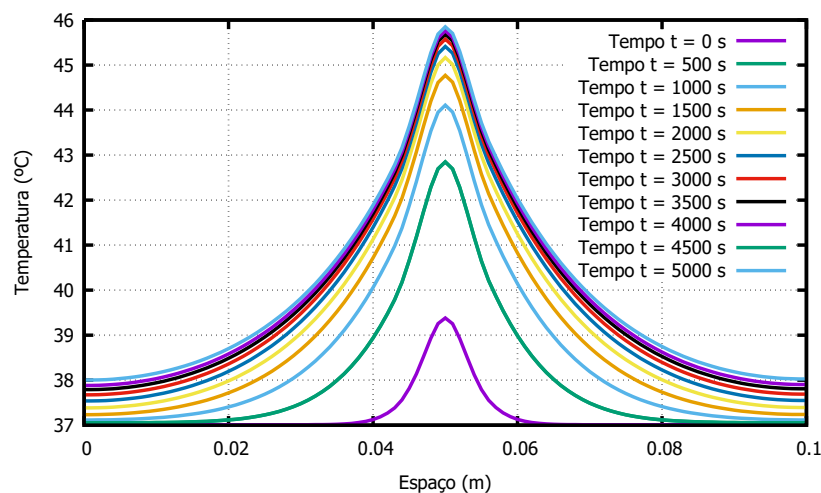


Figura 1: Resultado do experimento *in silico* utilizando a Eq. (1)

4.2 Abordagem de Meio Poroso

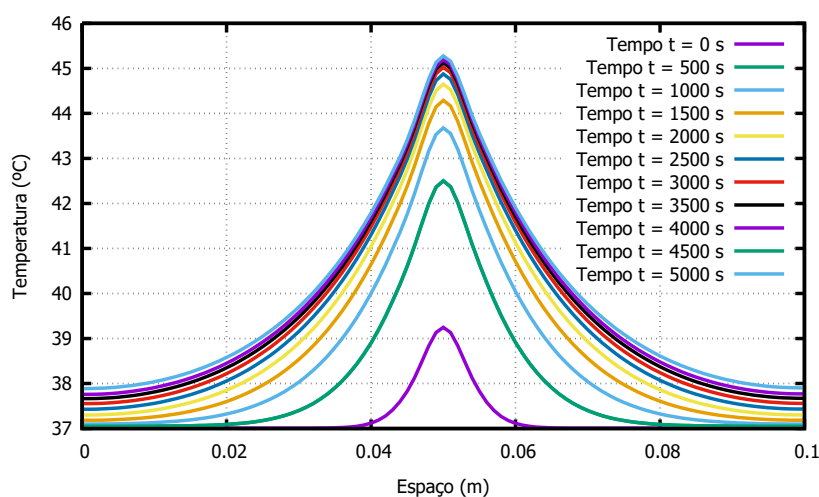
Todos os parâmetros do modelo estão na Tab. 3 e foram retirados da literatura (Khaled e Vafai, 2003; Reis *et al.*, 2015). A Fig. 2 apresenta o resultado da Eq. (2) discretizada pela Eq. (4). Também pode ser observado que a temperatura se elevou acima de 43°C na região onde o tumor está situado.

4.3 Comparação Entre os Modelos

A Fig. 3 mostra os resultados de ambos os modelos de modo que é possível observar que os dois modelos são capazes de obter resultados qualitativamente bem próximos, principalmente em formato das curvas e valores. Vale destacar que tomou-se um ponto dentro e um fora do tumor em cada uma das simulações.

Tabela 3: Parâmetros do modelo de meio poroso

Parâmetro	Unidade	Tecido Saudável	Tecido Tumoral
k_t	$W/m^{\circ}C$	0,51	0,56
k_b	$W/m^{\circ}C$	0,64	0,64
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
u_b	mm/s	1,5	3,5
δ	mm	6,0	4,0
ε	—	0,02	0,02
β	—	0,085	0,085

Figura 2: Resultado do experimento *in silico* utilizando a Eq. (2)

5 Conclusões e Trabalhos Futuros

Uma vez que assumindo as mesmas simplificações que Pennes (1948) fez para obter seu modelo, conforme detalhado em Khaled e Vafai (2003), o modelo baseado em meio poroso utilizando 2 fases (sangue e tecido) recai em um modelo matematicamente parecido com o de Pennes (1948). Maiores detalhes da simplificação do modelo bifásico para chegar ao modelo de Pennes podem ser encontrados em Khaled e Vafai (2003). Utilizando o valor de correção β o modelo baseado em meio poroso produz resultados qualitativamente parecidos ao modelo de Pennes, como se pode observar na figura 3, obtida ao observar os pontos 0,01m e 0,04m em função do tempo para ambos os modelos.

Conforme pode ser observado nas Figs. 1 e 2, a simulação de hipertermia por nanopartículas magnéticas tanto pelo modelo de Pennes quanto o de meio poroso monofásico, produzem respostas muito próximas uma da outra, conforme o esperado.

Além disso, nos pontos que representam o tumor elevou-se a temperatura acima de $43^{\circ}C$, o que leva à necrose do tecido cancerígeno Salloum *et al.* (2009). Vale destacar, que neste caso, se a injeção estiver

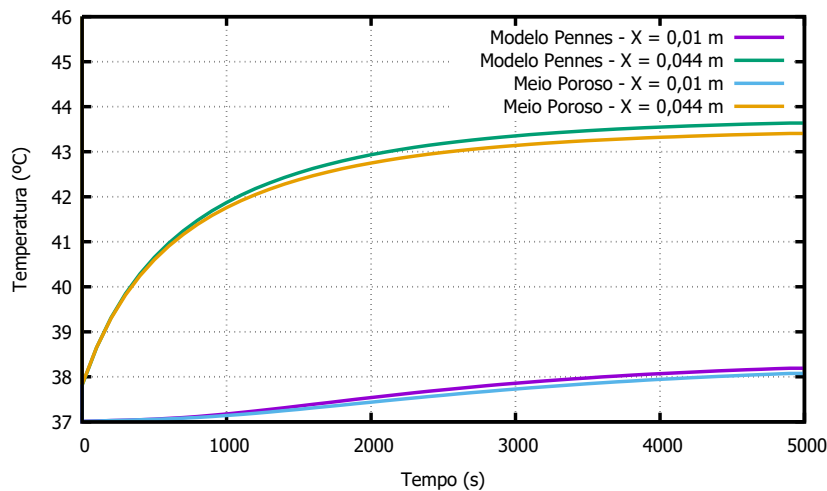


Figura 3: Resultado comparativo dos modelos dados pelas Eqs. (1) e (2)

localizada no centro do tumor obteve-se a necrose de todo o tecido tumoral, e apenas 1,24% de tecido saudável.

Em trabalhos futuros se planeja fazer uma implementação tridimensional dos modelos, possibilitando executar a simulação em geometrias mais complexas. Além disso, também deseja-se implementar a versão bifásica do modelo de meio poroso.

Referências Bibliográficas

- Jiji L.M. 2009, *Heat Conduction*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN 978-3-642-01266-2.
- Khaled A.R. e Vafai K., 2003. The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissues. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, v. 46, n. 26, pp. 4989 – 5003.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. Publicação Eletrônica - <http://www.who.int/>. Último acesso em 11 de Outubro de 2016, 2016.
- Pennes H.H., 1948. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the restind human forearm. *Journal of Applied Physiology*, v. 1, pp. 93–122.
- Reis R.F., dos Santos Loureiro F., e Lobosco M., 2014. A parallel 2d numerical simulation of tumor cells necrosis by local hyperthermia. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 490, n. 012138.
- Reis R.F., dos Santos Loureiro F., e Lobosco M., 2015. Parameters analysis of a porous medium model for treatment with hyperthermia using openmp. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 633, n. 1, pp. 012087.
- Reis R.F., dos Santos Loureiro F., e Lobosco M., 2016. 3d numerical simulations on gpus of hyperthermia with nanoparticles by a nonlinear bioheat model. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 295, pp. 35–47.
- Salloum M., Ma R., e Zhu L., 2008. An in-vivo experimental study of temperature elevations in animal tissue during magnetic nanoparticle hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, v. 24, n. 7, pp. 589–601.

Salloum M., Ma R., e Zhu L., 2009. Enhancement in treatment planning for magnetic nanoparticle hyperthermia: Optimization of the heat absorption pattern. *International Journal of Hyperthermia*, v. 25, n. 4, pp. 309–321.