

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA

JOSÉ DUARTE DA SILVA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DOS EFEITOS DA  
TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR EM TUMORES OCULARES  
ATRAVÉS DO MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS EM MALHAS NÃO  
ESTRUTURADAS.**



RECIFE

2012

JOSÉ DUARTE DA SILVA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DOS EFEITOS DA  
TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR EM TUMORES OCULARES  
ATRAVÉS DO MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS EM MALHAS NÃO  
ESTRUTURADAS.**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Engenharia Mecânica, da Universidade Federal de  
Pernambuco - UFPE, para obtenção do título de Doutor.  
Área de concentração: Energia

Orientadores:

Professor PhD. Paulo Roberto Maciel Lyra  
Professora Dra. Rita de Cássia Fernandes de Lima

RECIFE  
2012

Catálogo na fonte  
Bibliotecário Marcos Aurélio Soares da Silva, CRB-4 / 1175

S586m

Silva, José Duarte da.

Modelagem computacional dos efeitos da termoterapia transpupilar em tumores oculares através do método dos volumes finitos em malhas não estruturadas /José Duarte da Silva. - Recife: O Autor, 2012.

173 folhas, il., gráfs., tabs.

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup>. Paulo Roberto Maciel Lyra.

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Rita de Cassia F. de Lima.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.  
CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, 2012.

Inclui Referências e Apêndice.

1.Engenharia Mecânica. 2.Termoterapia Transpupilar.  
3.Método de Volume Finito. 4.Tumores Oculares. I.Lyra, Paulo Roberto Maciel (orientador). II. Título.

620.1 CDD (22. ed.)

UFPE  
BCTG/2013 -013

“MODELAGEM COMPUTACIONAL DOS EFEITOS DA TERMOTERAPIA  
TRANSPUPILAR EM TUMORES OCULARES ATRAVÉS DO MÉTODO DOS  
VOLUMES FINITOS EM MALHAS NÃO ESTRUTURADAS”

JOSÉ DUARTE DA SILVA

ESTA TESE FOI JULGADA ADEQUADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE  
DOUTOR EM ENGENHARIA MECÂNICA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ENERGIA  
APROVADA EM SUA FORMA FINAL PELO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA  
MECÂNICA/CTG/EEP/UFPE

---

Prof. Dr. PAULO ROBERTO MACIEL LYRA  
ORIENTADOR/PRESIDENTE

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. RITA DE CÁSSIA FERNANDES DE LIMA  
CO-ORIENTADORA

---

Prof. Dr. JORGE RECARTE HENRIQUEZ GUERRERO  
COORDENADOR DO PROGRAMA

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. PAULO ROBERTO MACIEL LYRA (UFPE/DEMEC)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup>. RITA DE CÁSSIA FERNANDES DE LIMA (UFPE/DEMEC)

---

Prof. Dr. JORGE RECARTE HENRIQUEZ GUERRERO (UFPE/DEMEC)

---

Prof. Dr. JOSÉ CARLOS CHARAMBA DUTRA (UFPE/DEMEC)

---

Prof. Dr. FERNANDO ROBERTO DE ANDRADE LIMA (CRCN)

---

Prof. Dr. CARLOS ALBERTO BRAYNER DE OLIVEIRA LIRA (UFPE/DEN)

Aos filhos meus:  
Felipe, Rafael e Bruno.  
Sementes plantadas,  
Em flechas transformadas,  
Lançadas ao infinito.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, luz que tudo ilumina, pela magia da vida, por me fortalecer ao longo do caminho, pelo objetivo alcançado e por me conceder a graça de viver este momento.

Aos meus pais, e especialmente à minha mãe que, com sua coragem, determinação e fé, enquanto, com uma mão, lutava para contornar as dificuldades da existência, com a outra conduziu seus filhos, de forma segura, pelas mesmas águas revoltas. Hoje, é um exemplo para os que desejam trilhar o difícil caminho do respeito ao próximo e superação das próprias fraquezas.

Aos meus irmãos: Aparecida, Bernadete, João, Lael, Maria do Carmo e Tarcísio, minha maior torcida, pela união e amor essencial durante a jornada da vida.

À Professora Rita de Cássia, minha orientadora, obrigado pela amizade, respeito, confiança, oportunidade de trabalho e ensinamentos recebidos, ao longo de todos esses anos, e acima de tudo exemplo de competência e profissionalismo, minha grande admiração.

Ao Professor Paulo Lyra, pela brilhante orientação científica, dedicação e estímulo constantes durante a realização deste trabalho; pela confiança em mim depositada e, principalmente pela amizade nos momentos difíceis.

Aos Professores Ana Rosa, Charamba, Darlan, Fábio Magnani, José Maria (magro), José Maria (gordo), Ricardo Sanguinetti e os demais Professores do Departamento de Engenharia Mecânica, meu muito obrigado pela ajuda e pela amizade que consegui manter com vocês.

Aos Professores e funcionários responsáveis pela Coordenação da Pós-Graduação pela dedicação e presteza com que sempre atenderam às minhas solicitações.

Aos colegas da pós-graduação: Adérito, Álvaro, Aníbal, Ângelo, Heber, Igor, Jaceck, Ladjane, Luciana, Luciete, Marcus, Mariana, Marília, Pablo, Reginaldo, Renata, Renato e Urbano, pelo companheirismo, sugestões, discussões e estímulo constante.

Aos meus colegas de trabalho, onde destaco os amigos, Ângelo, Eudes, Fred, Galiza, Lavor, Lídice, Luciano, Nivaldo e Péricles, pela atenção e informações prestadas.

Aos professores Carlos Alberto Brayner e Jorge Recarte, componentes do comitê de acompanhamento e aos Professores Fernando Andrade Lima e José Carlos Charamba, examinadores externo e interno, respectivamente.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelos recursos liberados para a realização desse trabalho.

Enfim, sou grato a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. Que Deus retribua a todos com saúde e paz!

O Senhor é o meu pastor, nada me faltará.  
Deitar-me faz em verdes pastos, guia-me mansamente a águas tranquilas.  
Refrigera a minha alma, guia-me pelas veredas da justiça, por amor do seu nome.  
Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal algum, porque  
tu estás comigo; a tua vara e o teu cajado me consolam.  
Preparas uma mesa perante mim na presença dos meus inimigos, unges a minha  
cabeça com óleo, o meu cálice transborda.  
Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias da minha vida;  
e habitarei na casa do Senhor por longos dias.

# **MODELAGEM COMPUTACIONAL DOS EFEITOS DA TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR EM TUMORES OCULARES ATRAVÉS DO MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS EM MALHAS NÃO ESTRUTURADAS**

José Duarte da Silva

## **RESUMO**

Até o presente momento, o protocolo clínico para o tratamento de pacientes com melanoma de coroide ainda não foi totalmente estabelecido. Atualmente, existem alguns métodos de tratamento que variam de acordo com as características do tumor, tais como as dimensões, pigmentação, localização, além do envolvimento dos tecidos circundantes e outros órgãos que podem ser afetados. Entre as modalidades de tratamento, a termoterapia transpupilar (TTT) com laser infravermelho tem despertado grande interesse, principalmente porque é um tratamento não invasivo e pode ser facilmente aplicado. Durante o procedimento de TTT, a radiação laser atravessa o meio ocular anterior, praticamente sem absorção e atinge o melanoma de coroide causando aquecimento do tecido tumoral. O aumento da temperatura, com valor final variando entre 45 e 65 °C é responsável pelo dano térmico às células do tumor que ocorre devido à desnaturação das moléculas presentes nas células e no fluido extracelular. O dano térmico provoca alterações no tecido biológico conduzindo a uma coloração esbranquiçada. Este efeito é utilizado como um indicador para interromper a aplicação do laser. Como a TTT ainda não é um procedimento único para o tratamento de melanomas oculares, uma função dano térmico pode ser definida e utilizada para determinar a quantidade de energia da radiação laser necessária para o tratamento dos tumores.

Este trabalho apresenta um modelo bidimensional do olho humano para investigação da evolução da temperatura e do dano térmico associado nas camadas do olho e no melanoma de coroide durante a TTT. Para determinar o campo de temperaturas, foi desenvolvido um modelo que utiliza a Equação da Biotransferência de Calor de Pennes (BHTE – Bioheat Transfer Equation), na qual o termo fonte inclui um termo de fonte/sumidouro que responde pelo calor transferido por meio da perfusão sanguínea além de outro atribuído ao calor

metabólico. Os modelos de Birngruber e de Henriques e Moritz foram utilizados para determinar a função dano térmico durante a termoterapia transpupilar a laser (TTT). As dimensões do olho e do tumor, para o caso estudado, foram obtidas a partir de uma imagem de ultrassom de um paciente. Este tipo de exame forneceu as dimensões do olho e do tumor. O *software* comercial de CFD (*Computational Fluid Dynamics*) ANSYS-CFX<sup>®</sup>, que emprega o Método dos Volumes Finitos (MVF), foi utilizado nas análises do modelo.

Foram utilizadas várias potências de saída do laser, dois valores para o diâmetro do feixe, duas condições de contorno sobre a superfície externa da esclera e vários tempos de exposição à radiação do laser. Foram analisadas as influências da condutividade térmica do cristalino e do coeficiente de absorção no tumor sobre o dano térmico. Para simular o encolhimento do tumor ao longo do tratamento, foi adotada uma estratégia que consistiu em trocar as propriedades do tumor pelas propriedades equivalentes do humor vítreo.

Os resultados das temperaturas e da profundidade do dano térmico, no regime transitório, para o olho irradiado com o laser estão em acordo com os presentes na literatura disponível.

**COMPUTATIONAL MODELING OF THE TRANSPUPILLARY  
THERMOTHERAPY EFFECTS IN OCULAR TUMORS USING THE FINITE  
VOLUME METHOD ON UNSTRUCTURED MESHES**

José Duarte da Silva

**ABSTRACT**

The medical protocol for choroidal melanoma treatment has not yet been fully established. Currently, some of the treatment procedures vary in accordance with tumor characteristics such as dimensions, pigmentation, location, and also the surrounding tissues and other organs that may have been affected. Among the treatment modalities, the transpupillary thermotherapy (TTT) with infrared laser has raised interest, mainly because it is a non-invasive treatment and can be easily applied. During the TTT procedure, the laser radiation crosses the anterior ocular medium, virtually without absorption, and reaches the choroidal melanoma causing heating of the tumoral tissue. The temperature rise, with final value ranging from 45 to 65 °C, is responsible for the thermal damage of the tumor cells which occurs due to denaturation of the molecules present in cells themselves and in the extracellular fluid. The thermal damage causes changes in biological tissue leading to a whitish coloration. This effect is used as an indicator to stop the laser application. Because laser TTT is not yet a standardized procedure for the treatment of ocular melanomas the value of the thermal damage function can be used to determine the optimal amount of laser radiation to treat such tumors.

This paper presents a two-dimensional model of the human eye for the investigation of the evolution of the temperature profile and the associated thermal damage in the layers of the eye and the choroidal melanoma during a TTT procedure. To determine the temperature field, a model was developed that uses the Pennes's Bioheat Transfer Equation (BHTE), having a source/sink term which includes the heat transferred through blood perfusion and the metabolic heat as well. The Birngruber's model and the Henriques & Moritz's model were used to determine the thermal damage function during laser transpupillary thermotherapy (TTT). The dimensions of the eye and the tumor, for the case studied, were obtained from an

ultrasound image of a patient. The CFD (Computational Fluid Dynamics) commercial software ANSYS-CFX<sup>®</sup> which employs the Finite Volume Method (FVM, was used for the model analysis.

Various output powers of the laser were used, two values for the beam diameter, two boundary conditions on the outer surface of the sclera and various times of exposure to laser radiation. The influence of the lens thermal conductivity and the tumor absorption coefficient in the thermal damage were analyzed. To simulate the tumor shrinkage during treatment, a strategy was adopted which consisted of changing the properties of the tumor by the equivalent properties of the vitreous humor, when the tumor cells were damaged.

The results of the temperature and of the depth of the damaged tissue, in the eye irradiated with the laser are in good agreement with the literature.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1	Principais tecidos que constituem o olho humano.	31
Figura 2.2	a) Ultrassom do olho humano portador de um melanoma de coróide. b) Fotografia do fundo do olho humano mostrando um melanoma de coróide ( <a href="http://www.oftalmologiaonline.com.br">www.oftalmologiaonline.com.br</a> ).	33
Figura 2.3	Seção reta transversal e longitudinal de um vaso sanguíneo (subvolume líquido) embutido em um cilindro sólido de tecido biológico (subvolume sólido).	46
Figura 2.4	Geometria do vaso contracorrente. O parâmetro $H$ é a entalpia (Mitchell e Myers 1968).	51
Figura 2.5	Vasos sanguíneos em contracorrente. O sangue arterial flui em sentido oposto ao do sangue venoso.	52
Figura 2.6	Modelo para cálculo de dano térmico para tecido irradiado por laser.	56
Figura 2.7	Câmara pigmentada de duas seções usada para modelar o olho. O gel pigmentado representa as camadas absorvedoras do olho.	60
Figura 2.8	Diagrama Energia-Estado para reação unimolecular com barreira de energia $\Delta H^*$ . $k_1, k_2, e k_3$ são, respectivamente, as constantes de velocidade para as transições entre os estados: natural→ativado; ativado→natural; ativado→desnaturado.	64
Figura 2.9	Módulos de <i>software</i> que compõem o CFX.	70
Figura 3.1	Domínio computacional bidimensional do olho humano.	73
Figura 3.2	Esquema para o modelo do olho portador de melanoma de coróide.	77
Figura 3.3	Esquema para a estratégia utilizada na simulação do encolhimento do tumor.	80
Figura 3.4	Domínio computacional bidimensional com malha triangular.	81
Figura 3.5	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 943 elementos triangulares.	83
Figura 3.6	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 1.174 elementos triangulares.	84

Figura 3.7	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 3.366 elementos triangulares.	84
Figura 3.8	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 9.372 elementos triangulares.	85
Figura 3.9	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 11.329 elementos triangulares.	85
Figura 3.10	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 29.388 elementos triangulares.	86
Figura 3.11	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada calculada para a temperatura em cinco pontos situados sobre o eixo pupilar, obtidas com um <i>time-step</i> de cinco décimos de segundo.	88
Figura 3.12	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada calculada para a temperatura em cinco pontos situados sobre o eixo pupilar, obtidas com um <i>time-step</i> de dois décimos de segundo.	89
Figura 3.13	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada calculada para a temperatura em cinco pontos situados sobre o eixo pupilar, obtidas com um <i>time-step</i> de um décimo de segundo.	89
Figura 3.14	Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com um <i>time-step</i> de cinco centésimos de segundo.	90
Figura 3.15	Comparação entre a solução exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com um <i>time-step</i> de dois centésimos de segundo.	90
Figura 4.1	Isofaixas de temperatura, em regime permanente, dentro do olho humano não exposto à radiação do laser.	95
Figura 4.2	Temperaturas, em regime estacionário, ao longo do eixo pupilar do olho humano não exposto à radiação. Estão representados, também, os resultados obtidos através do trabalho de Scott (1988), do modelo bidimensional de Ng e Ooi (2006) e do modelo tridimensional de Ng e Ooi (2007).	95
Figura 4.3	Isofaixas de temperatura no olho após 60 segundos de exposição à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e 3,0 mm de diâmetro do feixe sem mudança de propriedades (lado esquerdo) e com mudança das propriedades (lado direito).	96

Figura 4.4	Temperatura na superfície do tumor sem alteração (L1) e com alteração das propriedades (L2).	97
Figura 4.5	Temperatura ao longo do eixo pupilar sem alteração (L1) e com alteração das propriedades (L2).	98
Figura 4.6	Comparação entre o dano térmico ao longo do eixo pupilar obtido através de uma simulação sem alteração (L1) e outra com alteração das propriedades do tumor (L2)	99
Figura 4.7	Temperatura ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	100
Figura 4.8	Isofaixas de temperatura para o olho humano exposta à radiação de um laser com potência de saída de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	101
Figura 4.9	Variação da temperatura na superfície da córnea em função do tempo para olho exposto à radiação de um laser com potência de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	102
Figura 4.10	Dano térmico ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	102
Figura 4.11	Isofaixas de dano térmico no olho humano exposto à radiação de um laser com potência de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros para os instantes de tempo 10 segundos (superior esquerda), 30 segundos (superior direita), 60 segundos (inferior esquerda) e 120 segundos (inferior direita).	103
Figura 4.12	Dano térmico na superfície da córnea e na superfície do tumor em função do tempo para o olho exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	104
Figura 4.13	Profundidade do dano térmico no tumor em função do tempo.	105
Figura 4.14	Temperatura na superfície da córnea em função do tempo para o olho exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	106
Figura 4.15	Temperatura na superfície do tumor em função do tempo para o olho exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	107
Figura 4.16	Dano térmico na superfície do tumor em função do tempo para o olho exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	107
Figura 4.17	Profundidade ou extensão do dano térmico ( $\Omega_D = 1,0$ e $\Omega_D = 0,53$ ) causado pela radiação do laser no tumor.	108

Figura 4.18	Dano térmico causado pela radiação do laser na superfície do tumor e na superfície da córnea para potências de saída entre 0,4W e 0,7W.	109
Figura 4.19	Isofaixas de temperatura após 10 segundos de exposição à radiação de laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm. Estes resultados foram obtidos com as condições de contorno CC1 (lado esquerdo) e CC2 (lado direito).	110
Figura 4.20	Isofaixas de temperatura após 60 segundos de exposição à radiação de laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm. Estes resultados foram obtidos com as condições de contorno CC1 (lado esquerdo) e CC2 (lado direito).	111
Figura 4.21	Isofaixas de temperatura, no instante de tempo 120 segundos e após 60 segundos de exposição à radiação de laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm. Estes resultados foram obtidos com as condições de contorno CC1 (lado esquerdo) e CC2 (lado direito).	112
Figura 4.22	Isofaixas de dano térmico no tumor, no instante de tempo 120 segundos, após 60 segundos de exposição à radiação de laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm. Estes resultados foram obtidos com as condições de contorno CC1 (lado esquerdo) e CC2 (lado direito).	113
Figura 4.23	Comparação entre dano térmico após 120 segundos (60 segundos de exposição ao laser e 60 segundos de resfriamento) calculados a partir das temperaturas obtidas com as condições de contorno CC1 e CC2.	113
Figura 4.24	Dano térmico na superfície da córnea e dentro do tumor em função do tempo para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros submetido às condições de contorno CC1 e CC2.	114
Figura 4.25	Temperatura, no instante de tempo $t=10$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e submetido às condições de contorno CC1 e CC2 impostas sobre a esclera.	115
Figura 4.26	Temperatura, no instante de tempo $t=60$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e submetido às condições de contorno CC1 e CC2 impostas sobre a esclera.	115
Figura 4.27	Temperatura, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e submetido às condições de contorno CC1 e CC2 impostas sobre a esclera.	116

Figura 4.28	Temperatura, no instante de tempo $t=10$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros segundo os modelos de dano de Henriques e Birngruber.	117
Figura 4.29	Temperatura, no instante de tempo $t=60$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros segundo os modelos de dano de Henriques e Birngruber.	117
Figura 4.30	Temperatura, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros segundo os modelos de dano de Henriques e Moritz e de Birngruber.	118
Figura 4.31	Dano térmico, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros segundo os modelos de dano de Henriques e Moritz e de Birngruber.	119
Figura 4.32	Isofaixas de temperatura, no instante $t=120s$ , para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a: $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ (superior esquerdo); $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ (superior direito); $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ (inferior esquerdo) e $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ (inferior direito).	121
Figura 4.33	Temperatura, no instante de tempo $t=60$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a: $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ; $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ; $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ e $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ .	122
Figura 4.34	Temperatura, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a: $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ; $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ; $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ e $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ .	122
Figura 4.35	Isofaixas de dano térmico, no instante $t=120s$ , para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a: $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ (superior esquerdo); $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ (superior direito); $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ (inferior esquerdo) e $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ (inferior direito).	123

Figura 4.36	Dano térmico, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a: $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ ; $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ ; $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ e $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ .	124
Figura 4.37	Isofaixas de dano térmico, no instante $t=120$ s, para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção no tumor iguais a: $688,94 \text{ m}^{-1}$ (esquerda) e $1377,88 \text{ m}^{-1}$ (direita).	126
Figura 4.38	Isofaixas de dano térmico, no instante $t=120$ s, para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção no tumor iguais a $1377,88 \text{ m}^{-1}$ (esquerda) e $2066,82 \text{ m}^{-1}$ (direita).	127
Figura 4.39	Dano térmico, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção da radiação do laser no tumor iguais a $688,94 \text{ m}^{-1}$ , $1377,88 \text{ m}^{-1}$ e $2066,82 \text{ m}^{-1}$ .	128
Figura 4.40	Temperatura, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção da radiação do laser no tumor iguais a $625 \text{ m}^{-1}$ , $1250 \text{ m}^{-1}$ e $1875 \text{ m}^{-1}$ .	129
Figura 4.41	Dano térmico na superfície do tumor em função do tempo para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção da radiação do laser no tumor iguais a $688,94 \text{ m}^{-1}$ , $1377,88 \text{ m}^{-1}$ e $2066,82 \text{ m}^{-1}$ .	130
Figura 4.42	Dano térmico dentro do tumor em função do tempo para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção da radiação do laser no tumor iguais a $688,94 \text{ m}^{-1}$ , $1377,88 \text{ m}^{-1}$ e $2066,82 \text{ m}^{-1}$ .	130
Figura 4.43	Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função do coeficiente de absorção no tumor para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	131

Figura 4.44	Isofaixas de temperatura, no instante $t=120s$ , para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com taxas de perfusão sanguínea no tumor iguais a: $0,001995 s^{-1}$ (superior esquerdo); $0,003591 s^{-1}$ (superior direito); $0,004389 s^{-1}$ (inferior esquerdo) e $0,005985 s^{-1}$ (inferior direito).	133
Figura 4.45	Temperatura, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros para três valores da taxa de perfusão sanguínea no tumor.	134
Figura 4.46	Temperatura na superfície do tumor em função da taxa de perfusão sanguínea nos instantes de tempo $t = 10$ segundos, $t = 60$ segundos e $t = 120$ segundos.	135
Figura 4.47	Temperatura dentro do tumor em função da taxa de perfusão sanguínea nos instantes de tempo $t = 10$ segundos, $t = 60$ segundos e $t = 120$ segundos.	136
Figura 4.48	Dano térmico na superfície e dentro do tumor, no instante de tempo $t=120s$ , em função da taxa de perfusão sanguínea.	136
Figura 4.49	Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função da taxa de perfusão sanguínea no tumor para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	137
Figura 4.50	Temperatura na superfície do tumor em função da densidade nos instantes de tempo $t = 10$ segundos, $t = 60$ segundos e $t = 120$ segundos.	139
Figura 4.51	Temperatura dentro do tumor em função da densidade nos instantes de tempo $t = 10$ segundos, $t = 60$ segundos e $t = 120$ segundos.	139
Figura 4.52	Dano térmico na superfície e dentro do tumor, no instante de tempo $t=120s$ , em função da densidade.	140
Figura 4.53	Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função da densidade para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	141
Figura 4.54	Temperatura na superfície do tumor em função do calor específico nos instantes de tempo $t = 10$ segundos, $t = 60$ segundos e $t = 120$ segundos.	142
Figura 4.55	Temperatura dentro do tumor em função do calor específico nos instantes de tempo $t = 10$ segundos, $t = 60$ segundos e $t = 120$ segundos.	143
Figura 4.56	Dano térmico na superfície e dentro do tumor, no instante de tempo $t=120s$ , em função do calor específico.	143

Figura 4.57	Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função do calor específico para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	144
Figura 4.58	Temperatura na superfície do tumor em função da condutividade térmica nos instantes de tempo $t = 10$ segundos, $t = 60$ segundos e $t = 120$ segundos.	145
Figura 4.59	Temperatura dentro do tumor em função da condutividade térmica nos instantes de tempo $t = 10$ segundos, $t = 60$ segundos e $t = 120$ segundos.	146
Figura 4.60	Dano térmico na superfície e dentro do tumor, no instante de tempo $t=120s$ , em função da condutividade térmica.	147
Figura 4.61	Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função da condutividade térmica para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	147
Figura 4.62	Isofaixas de dano térmico, no instante $t=120s$ , para o olho humano portador de um pequeno melanoma de coróide exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	150
Figura 4.63	Dano térmico, no instante de tempo $t=120$ segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano portador de um pequeno melanoma de coróide que foi exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	151
Figura 4.64	Dano térmico em função do tempo para o olho humano portador de um pequeno melanoma de coróide que foi exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	152
Figura 4.65	Variação da temperatura em função do tempo para três pontos de um olho portador de um pequeno melanoma de coróide que foi exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.	152

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1	Propriedades termofísicas para as camadas do olho e para o tumor.	79
Tabela 3.2	Resultado dos testes para a convergência da malha.	83
Tabela 3.3	Qualidade da malha.	87
Tabela 3.4	Testes para convergência do tamanho do <i>time-step</i> .	89
Tabela 3.5	Parâmetros para a simulação do estado estacionário.	92
Tabela 3.6	Simulações efetuadas em estado transitório.	93
Tabela 3.7	Simulações efetuadas em estado transitório.	94
Tabela 3.8	Simulações efetuadas em estado transitório.	94
Tabela 4.1	Extensão do dano térmico no tumor após exposição de 60 segundos à radiação de um laser com feixe de diâmetro igual a 3,0 mm em função da potência de saída do laser.	110
Tabela 4.2	Temperaturas e dano térmico, no instante $t= 60$ segundos, para diferentes condutividades térmicas do cristalino.	121
Tabela 4.3	Estudo de sensibilidade do dano com relação ao coeficiente de absorção.	126
Tabela 4.4	Estudo de sensibilidade do dano térmico com relação à taxa de perfusão sanguínea.	133
Tabela 4.5	Estudo de sensibilidade do dano com relação à densidade do tumor no instante de tempo $t=120s$ .	139
Tabela 4.6	Estudo de sensibilidade do dano com relação ao calor específico do tumor no instante de tempo $t=120s$ .	143
Tabela 4.7	Estudo de sensibilidade do dano com relação à condutividade térmica do tumor no instante de tempo $t=120s$ .	147
Tabela 4.8	Profundidade do dano térmico após TTT.	153

## LISTA DE SÍMBOLOS

$A$	Área ( $m^2$ )
$A'$	Área da superfície por unidade de comprimento do vaso sanguíneo (m)
$\bar{A}$	Constante pré-exponencial de Henriques e Moritz ( $s^{-1}$ )
$c$	Calor específico ( $J\ kg^{-1}\ K^{-1}$ )
$C$	Constante pré-exponencial de Birngruber ( $K^{-1}\ s^{-1}$ )
$C_x$	Concentração de células não danificadas
$d$	Distância entre os centros dos vasos contracorrente (m)
$E$	Fluxo da energia retirada por evaporação do filme lacrimal ( $W\ m^{-2}$ )
$EQM$	Raiz do Erro Quadrático Médio (%)
$h$	Coefficiente de transferência de calor ( $W\ m^{-2}\ K^{-1}$ )
$h_{c\infty}$	Coefficiente de transferência de calor por convecção córnea-ambiente ( $W\ m^{-2}\ K^{-1}$ )
$h_e$	Coefficiente de transferência de calor por convecção esclera-corpo ( $W\ m^{-2}\ K^{-1}$ )
$h_P$	Constante de Planck ( $6,626 \times 10^{-34} J\ s$ )
$h_r$	Coefficiente de transferência de calor efetivo da radiação, ( $W\ m^{-2}\ K^{-1}$ )
$H_s$	Entalpia específica do sangue ( $J\ kg^{-1}$ )
$I_0$	Irradiância do laser na superfície da camada absorvedora ( $W\ m^{-2}$ )
$k$	Condutividade térmica ( $W\ m^{-1}\ K^{-1}$ )
$k'$	Parâmetro de equilíbrio térmico (adimensional)
$\bar{\bar{k}}$	Tensor condutividade térmica efetiva ( $W\ m^{-2}\ K^{-1}$ )
$L_{eq}$	Comprimento de equilíbrio térmico (m)
$\dot{m}$	Taxa de escoamento de massa ( $kg\ s^{-1}$ )
$\dot{m}''$	Fluxo de massa ( $kg\ s^{-1}\ m^{-2}$ )
$n$	Densidade superficial de pares de vasos atravessando a superfície do volume de controle
$N_A$	Número de Avogadro ( $6,022 \times 10^{23}$ )

$p$	Pressão (Pa)
$P$	Perímetro do vaso sanguíneo (m)
$\dot{q}$	Taxa de escoamento do calor (W)
$\dot{q}''$	Fluxo de calor ( $\text{W m}^{-2}$ )
$Q$	Taxa volumétrica de geração de calor devido à fonte externa ( $\text{W m}^{-3}$ )
$Q_m$	Taxa volumétrica de geração de calor metabólico ( $\text{W m}^{-3}$ )
$Q_p$	Taxa volumétrica de geração de calor devido à perfusão sanguínea ( $\text{W m}^{-3}$ )
$r$	Raio do vaso sanguíneo (m)
$r'$	Posição radial dentro do feixe cilíndrico (m)
$r^*$	Raio do feixe cilíndrico de laser (m)
$R$	Constante universal dos gases (8,31447 J/mol K)
$t$	Tempo (s)
$t^i$	Instante inicial de tempo (s)
$t^f$	Instante final de tempo (s)
$t_p$	Tempo de aquecimento (s)
$T$	Temperatura (K)
$T_a$	Temperatura do sangue arterial (K)
$T_a^*$	Temperatura do sangue arterial no $j^*$ -ésimo vaso (K)
$T_0$	Temperatura de referência (K)
$T_p$	Temperatura da pele (K)
$T_s$	Temperatura do sangue (K)
$T_{si}$	Temperatura média do sangue dentro do $i$ -ésimo vaso sanguíneo (K)
$T_{sp}$	Temperatura média do sangue dentro do vaso ponderada pelo escoamento (K)
$T_v$	Temperatura do sangue venoso (K)
$T_\infty$	Temperatura do meio ambiente (K)
$T_s$	Temperatura do sangue (K)
$T_s^*$	Temperatura do sangue específica para o volume considerado (K)
$TTT$	Termoterapia transpupilar
$u$	Velocidade real do sangue ( $\text{m s}^{-1}$ )

$\bar{u}$	Velocidade média do sangue no vaso sanguíneo ( $\text{m s}^{-1}$ )
$U$	Coefficiente global de transferência de calor ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ )
$U_{av}$	Coefficiente global de transferência de calor por unidade de comprimento entre artéria e veia ( $\text{W m}^{-3} \text{K}^{-1}$ )
$U_{ar}$	Coefficiente global de transferência de calor por unidade de comprimento entre artéria e arredores ( $\text{W m}^{-3} \text{K}^{-1}$ )
$U_{vr}$	Coefficiente global de transferência de calor por unidade de comprimento entre veia e arredores ( $\text{W m}^{-3} \text{K}^{-1}$ )
$\bar{U}_D$	Velocidade de Darcy para o sangue ( $\text{m s}^{-1}$ )
$\vec{v}$	Vetor velocidade do sangue ( $\text{m s}^{-1}$ )
$\vec{v}_m$	Vetor velocidade média do sangue local ( $\text{m s}^{-1}$ )
$V$	Volume ( $\text{m}^3$ )
$z$	Sistema de coordenadas na direção axial (m)

### *Subscritos*

$a$	arterial
$e$	esclera
$i$	intersticial
$s$	sangue
$t$	tecido
$v$	venoso

### *Símbolos Gregos*

$\alpha$	Difusividade térmica ( $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ )
$\beta$	Coefficiente de absorção da radiação ( $\text{m}^{-1}$ )
$\delta$	Espessura do tecido (m)

$\rho$	Densidade ( $\text{kg m}^{-3}$ )
$\sigma$	Constante de Stefan-Boltzmann ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-4}$ )
$\tau$	Tempo de desnaturação (s)
$\eta$	Vetor normal unitário (m)
$\chi$	Taxa de formação de um produto final da reação ( $\text{s}^{-1}$ )
$\omega$	Taxa de perfusão sanguínea ( $\text{s}^{-1}$ )
$\Omega_D$	Dano térmico (adimensional)
$\nabla$	Operador nabla
$\nabla^2$	Operador Laplaciano
$\phi$	Grau ou extensão da reação
$\Delta H_f$	Entalpia de formação da reação metabólica ( $\text{J kg}^{-1}$ )
$\Delta E$	Energia de ativação para a reação ( $\text{J mol}^{-1}$ )
$\Delta G$	Energia livre de Gibbs para ativação do processo ( $\text{J mol}^{-1}$ )
$\Delta S$	Variação da entropia ( $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ )

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>27</b>
1.1	Motivação	27
1.2	Objetivos	29
	1.2.1 <i>Objetivo geral</i>	29
	1.2.2 <i>Objetivos específicos</i>	29
1.3	Organização geral da tese	30
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>32</b>
2.1	Anatomia do olho humano	32
2.2	O melanoma de coroide	33
2.3	Modalidades de tratamento do câncer com calor	35
	2.3.1 <i>Diatermia e fotocoagulação</i>	35
	2.3.2 <i>Hipertermia</i>	36
	2.3.3 <i>Termoterapia</i>	36
2.4	Modelos matemáticos para a transferência de calor em tecidos biológicos	37
	2.4.1 <i>O modelo da condutividade térmica efetiva</i>	38
	2.4.2 <i>O modelo de Pennes</i>	41
	2.4.3 <i>O modelo de Wulff</i>	43
	2.4.4 <i>O modelo de Klinger</i>	45
	2.4.5 <i>O modelo de Chen e Holmes</i>	47
	2.4.6 <i>O modelo dos vasos emparelhados</i>	51
	2.4.7 <i>O modelo de Weinbaum, Jiji e Lemons</i>	53

2.5	Irradiação de tecidos biológicos com laser	55
2.5.1	<i>Segurança do laser</i>	55
2.5.2	<i>Aplicações médicas do laser</i>	56
2.5.3	<i>Um modelo térmico para irradiação de tecidos biológicos</i>	56
2.5.4	<i>Equações e padrões de intensidade do laser incidente</i>	57
2.5.5	<i>Validação do modelo para o campo de temperaturas</i>	60
2.6	A função dano térmico	62
2.7	O Método dos Volumes Finitos	68
2.8	O programa comercial ANSYS-CFX <sup>®</sup>	70
<b>3</b>	<b>ANÁLISE DO PROBLEMA</b>	<b>73</b>
3.1	Equação governante com condições inicial e de contorno	73
3.2	Hipóteses simplificadoras	75
3.3	Geometria do olho e propriedades termofísicas	77
3.4	Estratégia utilizada para simular o encolhimento do tumor	80
3.5	O domínio computacional	82
3.6	Testes para verificar a convergência da malha	83
3.7	Verificação da qualidade da malha	87
3.8	Testes para verificar a convergência do <i>time-step</i>	88
3.9	Casos simulados	92
3.9.1	<i>Regime estacionário: olho não irradiado por laser</i>	92
3.9.2	<i>Regime transitório: olho irradiado por laser</i>	93
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>95</b>
4.1	Perfil de temperatura dos tecidos oculares não expostos à radiação do laser	95

4.2	Comparação entre simulações executadas sem alteração e com alteração das propriedades do tumor em função do dano térmico	97
4.3	Variação da temperatura e do dano térmico com o tempo de exposição	100
4.4	Relação da profundidade do dano com a potência do laser e com o tempo de exposição do tecido à radiação	106
4.5	Influência do tipo da condição de contorno na esclera sobre a temperatura, dano térmico e profundidade de dano térmico	111
4.6	Comparação entre os modelos de Henriques e Moritz e de Birngruber	117
4.7	Influência da condutividade térmica do cristalino sobre o dano térmico	120
4.8	Influência do coeficiente de absorção sobre o dano térmico no tumor	125
4.9	Influência da taxa de perfusão sanguínea sobre a temperatura, dano térmico e profundidade de dano térmico no tumor	133
4.10	Influência da densidade do tumor sobre a temperatura, dano térmico e profundidade de dano térmico no melanoma	139
4.11	Influência do calor específico do tumor sobre a temperatura, dano térmico e profundidade de dano térmico no melanoma	143
4.12	Influência da condutividade térmica do tumor sobre a temperatura, dano térmico e profundidade de dano térmico no melanoma	146
4.13	Temperaturas e dano térmico calculados no olho portador de um pequeno melanoma de coróide	150
4.14	Comparação entre os valores calculados da profundidade do dano térmico e os valores experimentados em procedimentos de TTT	153
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS</b>	<b>154</b>
5.1	Conclusões	154
5.2	Sugestões para trabalhos futuros	157
	Referências bibliográficas	159
	Apêndice	167

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Motivação

O melanoma de coróide é o câncer ocular mais comum em adulto, com incidência de seis a sete casos por milhão de habitantes por ano nos Estados Unidos da América, segundo Bell e Wilson (Fonseca e Matayoshi, 2011). Não existem informações oficiais sobre a incidência dessa enfermidade na população brasileira (Dra. Martha M. M. Chojniak, Hospital A. C. Camargo, São Paulo, 2012; comunicação pessoal). Acomete preferencialmente indivíduos acima dos 50 anos de idade e da raça branca, sendo raro nas raças negra e asiática. Em alguns pacientes ele é assintomático, enquanto em outros pode causar perda de visão, defeitos no campo visual, fotopsia ou dor (Arcieri et al., 2002). A aparência típica do melanoma de coróide é de um tumor sólido, de marrom escuro a dourado, com formato biconvexo lenticular. Em aproximadamente 20% dos casos o tumor rompe a membrana de Bruch e o epitélio pigmentar da retina, formando uma erupção nodular na retina. Com o crescimento desta erupção, o tumor assume a forma descrita como "cogumelo", muito característica dos melanomas de coróide ([www.medcenter.com](http://www.medcenter.com) – consultado em 24/09/2012). Alguns fatores, apesar de controversos, podem se relacionar com a etiologia desse tumor tais como: fatores ambientais (exposição aos raios ultravioleta), hormonais, genéticos e lesões predisponentes (melanoses congênitas e nevos), segundo Abujamra et al. in: Cunha et al., 2010. O melanoma de coróide possui um grande potencial de causar metástase, principalmente para o fígado, podendo levar o paciente à morte. Um dos fatores de risco já estabelecido é ser da raça branca e há uma discussão quanto à existência de predisposição genética.

Segundo Hodge, ainda que existam várias opções terapêuticas, nenhuma delas garante cura ao paciente. A escolha do tratamento será baseada na possibilidade de manutenção da visão, do globo ocular afetado e na redução de metástases à distância (Júnior et al., 2006). Portanto, a escolha do tratamento do melanoma de coróide ainda é controversa em muitos aspectos e o melhor método terapêutico ainda não está estabelecido. Dentre as diferentes opções terapêuticas temos: observação periódica, enucleação, exenteração, ressecção cirúrgica localizada, braquiterapia, irradiação por feixe externo de partículas carregadas, fotocoagulação e termoterapia transpupilar a laser (Valenzuela, 2009). A remoção de tumores através de cirurgia é um processo doloroso, traumatizante e algumas vezes inaplicável, por isso, o tratamento hipertérmico denominado termoterapia transpupilar tem despertado grande interesse e apresentado resultados satisfatórios para determinados tipos de tumores.

A termoterapia transpupilar (TTT) é um método que utiliza a radiação infravermelha como fonte de calor, provocando a hipertermia do tecido tumoral (Shields et al., 1998a). A utilização da radiação infravermelha de um laser de diodo (780 a 880 nm) foi proposta por Journée-de Korver e Oosterhuis como sendo a melhor forma de depositar calor em uma região limitada durante um intervalo de tempo igual a 60 segundos (Journée-de Korver e Keunen, 2002). A absorção da radiação infravermelha do laser de diodo (810 nm) pelo meio ocular é muito baixa para induzir efeitos nesta região (Van den Berg et. al., 1997), desta forma, o laser é quase que totalmente absorvido pela melanina presente em altas concentrações na maioria dos melanomas (Berger, in: Newsom, 2001). Esta absorção causa um aumento na temperatura tumoral que pode ir de 45°C a 65°C resultando em necrose de tecido (Journée-de Korver e Keunen, 2002; Stoffelns, 2002).

O tempo de aplicação é função da potência do laser, sendo determinado experimentalmente pela própria reação dos tecidos biológicos, ou seja, quando começa a ocorrer uma discreta mudança na coloração do melanoma; o tratamento é interrompido neste ponto (Roizenblatt et al., 2002). Tal procedimento é insatisfatório, pois pode induzir a erros por parte dos médicos que conduzem a termoterapia transpupilar. Portanto, a simulação numérica desses procedimentos pode ser fundamental, fornecendo parâmetros confiáveis como tempo de exposição e potência utilizada pelo laser, para conduzir a TTT com o mínimo risco para o paciente.

Vários autores estudaram o dano térmico causado por fontes de laser ao tecido humano. No presente estudo serão considerados os modelos de Henriques e Moritz (1947), por se tratar de um modelo clássico, amplamente utilizado, e um modelo mais recente, proposto por Birngruber (1980), usado para tratamento de tumores oculares através de fontes de laser.

O presente trabalho apresenta um modelo bidimensional do olho humano para investigar a evolução da temperatura em regime transitório e o dano térmico associado nas camadas do olho. A modelagem e simulação computacional foram executadas para um paciente portador de um melanoma de coróide, submetido a um tratamento por irradiação com laser. Para determinar o campo de temperaturas, foi construído um modelo que utiliza a Equação da Biotransferência de Calor de Pennes (BHTE – Bioheat Transfer Equation), na qual o termo fonte inclui um termo de fonte/sumidouro que responde pelo calor transferido por meio da perfusão sanguínea além de outro atribuído ao calor metabólico.

Para lidar com o avanço da frente associada ao dano térmico, foi utilizada uma estratégia que consiste em trocar os valores das propriedades do tumor em cada ponto, quando é atingido o valor de dano irreversível, pelos valores dessas propriedades relativas ao humor vítreo. Os modelos de Henriques e Moritz e de Birngruber foram utilizados para descrever a função dano térmico durante a termoterapia transpupilar a laser (TTT). As dimensões do olho e do tumor, para o caso estudado, foram obtidas a partir de uma imagem de ultrassom de um paciente portador de um melanoma de coróide. O software comercial de CFD (*Computational Fluid Dynamics*) ANSYS-CFX<sup>®</sup>, que emprega o Método dos Volumes Finitos (MVF), foi utilizado nas análises do modelo. Os resultados numéricos obtidos foram satisfatórios e estão em acordo com a literatura disponível. A estratégia de trocar os valores das propriedades mostrou-se capaz de prever o avanço da frente de dano dentro do melanoma. Os principais aspectos do modelo são: a utilização de um único termo escalar que responde pela transferência de calor devida à perfusão sanguínea; a absorção da radiação pelo meio ocular é modelada através da lei de Lambert-Beer que reproduz uma atenuação exponencial da luz do laser com a distância percorrida dentro do tecido biológico; a radiação devida ao laser não sofre espalhamento; as propriedades termofísicas para cada região são consideradas homogêneas e o meio é considerado isotrópico.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo geral

- Simular, utilizando o *software* ANSYS-CFX, a transferência de calor nas várias camadas de tecidos biológicos que compõem o olho humano e no melanoma de coróide quando submetidos ao processo de aquecimento durante a aplicação da termoterapia transpupilar (TTT) e do processo de resfriamento após o desligamento do laser para analisar a profundidade do dano térmico no tumor.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Calcular a temperatura e o dano térmico no olho humano com melanoma de coróide levando e não levando em consideração o encolhimento do tumor.

- Analisar o comportamento do dano térmico com o tempo de exposição e com a potência de saída do laser.
- Avaliar a influência do tipo de condição de contorno (condição de contorno de Dirichlet ou de Cauchy) no processo de transferência de calor entre a esclera e o corpo do paciente.
- Calcular o dano térmico utilizando o modelo de Birngruber (que foi desenvolvido especificamente para tecidos oculares) e o modelo de Henriques e Moritz (que foi desenvolvido para queimaduras na pele).
- Analisar os efeitos da condutividade térmica do cristalino sobre a temperatura e sobre o dano térmico causado pela radiação do laser no olho humano e no melanoma de coroide.
- Analisar a influência da variação do coeficiente de absorção da radiação do laser no melanoma e da taxa de perfusão sanguínea no tumor sobre a temperatura, sobre o dano térmico e sobre a profundidade do dano térmico no olho humano e no melanoma de coroide.
- Analisar a influência da variação da densidade, do calor específico e da condutividade térmica do tumor sobre a temperatura, sobre o dano térmico e sobre a profundidade do dano térmico no melanoma de coroide.
- Propor um protocolo médico para a aplicação da termoterapia transpupilar.

### **1.3 Organização geral da tese**

O presente texto está apresentado na forma a seguir. No Capítulo 2 será apresentada uma breve descrição dos principais tecidos que compõem o olho humano, do melanoma de coroide e das principais modalidades de tratamento do câncer. Serão descritos os principais modelos utilizados para a transferência de calor em tecidos biológicos. Também nele será encontrado um modelo térmico para irradiação de tecidos com laser através de equações e padrões de intensidade do laser incidente e modelos para dano térmico.

No Capítulo 3 será apresentado um modelo bidimensional do olho humano para determinar a temperatura e o dano térmico no interior do olho com melanoma de coroide, considerando a propagação da frente de desnaturação das células do tumor, com a consequente mudança nas propriedades termofísicas do meio. Serão apresentadas: a equação governante com suas condições de contorno e inicial; as hipóteses assumidas; a geometria do olho com suas propriedades ópticas e termofísicas; o domínio computacional; os resultados dos testes de convergência da malha; a análise da qualidade da malha; os resultados dos testes de convergência do *time-step*; e os cenários simulados para regime estacionário e regime transitório.

No Capítulo 4 serão apresentados os resultados da temperatura, do dano térmico e da profundidade do dano térmico para o problema analisado incluindo os cenários descritos no Capítulo 3.

O Capítulo 5 apresentará as conclusões e as sugestões para trabalhos futuros. E por fim, as referências bibliográficas e o Apêndice.

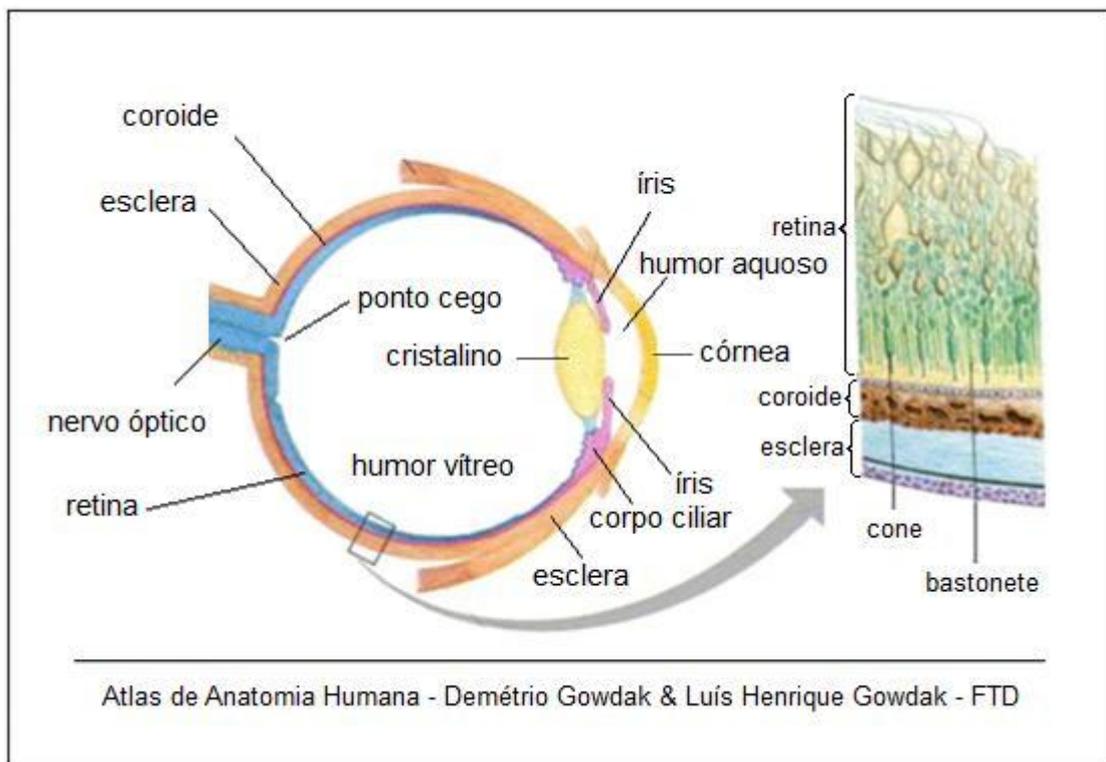
## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo será apresentada uma breve descrição dos principais tecidos que compõem o olho humano, do melanoma de coróide e das principais modalidades de tratamento do câncer. Serão descritos os seguintes modelos matemáticos: da condutividade térmica efetiva; de Pennes; de Wulff; de Klinger; de Chen e Holmes; dos vasos emparelhados; de Weinbaum, Jiji e Lemons para a transferência de calor em tecidos vivos. Aqui, também, será encontrado um modelo térmico para irradiação de tecidos com laser através de equações e padrões de intensidade do laser incidente e modelos para dano térmico em tecidos biológicos.

### 2.1 Anatomia do olho humano

A anatomia do olho humano pode ser representada esquematicamente pela Figura 2.1 e as principais regiões estão descritas a seguir.

Figura 2.1 - Principais tecidos que constituem o olho humano.



*Córnea:* é uma membrana transparente, localizada na frente da íris. Tem como funções permitir a entrada de raios de luz no olho e a formação de uma imagem nítida na retina.

*Íris:* disco colorido com um orifício central chamado de pupila ou menina dos olhos. Sua função é controlar a quantidade de luz que entra no olho.

*Cristalino:* lente biconvexa, transparente, flexível, localizada atrás da íris. Sua função é focar os raios de luz para um ponto certo na retina.

*Retina:* camada nervosa, localizada na porção interna do olho, onde se encontram células fotorreceptoras. Sua função é transformar os estímulos luminosos em estímulos nervosos que são enviados para o cérebro.

*Coroide:* camada situada entre a esclera e a retina, intensamente pigmentada e ricamente vascularizada. Tem a função de nutrir a retina.

*Humor vítreo:* substância viscosa e transparente, que preenche a porção entre o cristalino e a retina.

*Humor aquoso:* líquido transparente, que preenche o espaço entre a córnea e a íris. Sua principal função é a nutrição da córnea e do cristalino, além de regular a pressão interna do olho.

*Esclera:* envoltória externa do globo ocular, de cor branca, resistente, de tecido fibroso e elástico. Anteriormente, é contínua à córnea. Posteriormente, é contínua ao nervo óptico. Nela estão inseridos os músculos extraoculares que movem o globo ocular. ([www.pdamed.com.br](http://www.pdamed.com.br); [www.afh.bio.br](http://www.afh.bio.br); [luizmeira.com](http://luizmeira.com); - consultado em 26/10/12).

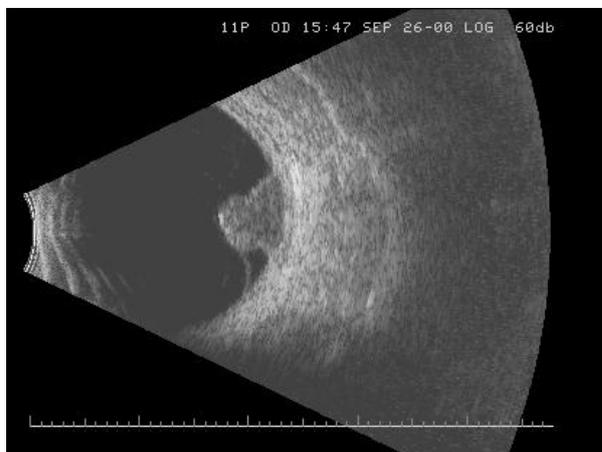
## **2.2 O melanoma de coroide**

O melanoma de coroide cresce na coroide, onde o grande escoamento sanguíneo fornece as condições ideais para o seu crescimento e para metástase das células cancerosas. A aparência típica do melanoma de coroide é de tumor sólido, de marrom escuro a dourado, com formato biconvexo lenticular. Em aproximadamente 20% dos casos o tumor rompe a membrana de Bruch e o epitélio pigmentar da retina formando uma erupção nodular na retina. Com o

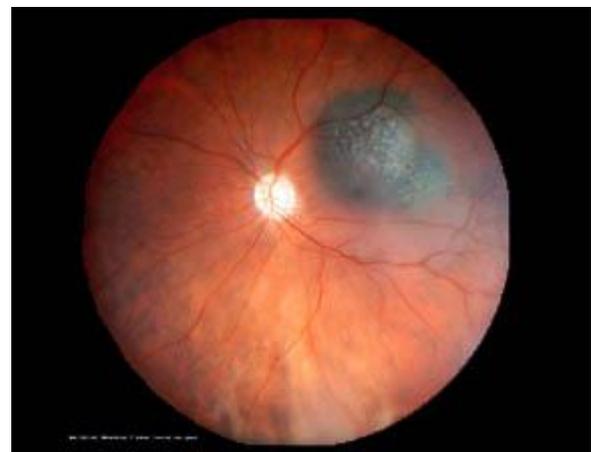
crescimento desta erupção, o tumor assume a forma aproximada de uma cúpula redonda ou de um cogumelo (Romero et al., 2001; Kaiserman et al., 2005) mostrado na Figura 2.2 (a), muito característica dos melanomas de coroide.

O melanoma de coroide, Fig 2.2 (b), é um tumor agressivo e 30% dos pacientes vão a óbito devido à presença de doença metastática que ocorre na maioria dos casos, de dois a cinco anos após o diagnóstico (Shields e Shields, 1992). Nos estágios iniciais, ele geralmente não interfere na visão e pode ser detectado durante um exame oftalmoscópico de rotina. Pode causar perda de visão por descolamento da retina. O melanoma maligno de coroide apresenta uma incidência de aproximadamente seis casos por milhão de pessoas por ano (Coleman et al., 1991; Cruickshanks et al., 1999), é raro em pacientes com menos de 30 anos e parece ser ligeiramente mais comum em mulheres do que em homens (Cunha, 2000). A disseminação hematogênica é comum, sendo o fígado o foco de metástase preferencial seguido pelo pulmão.

Figura 2.2 – (a) Ultrassom do olho humano portador de um melanoma de coroide. (b) Fotografia do fundo do olho humano mostrando um melanoma de coroide ([www.oftalmologiaonline.com.br](http://www oftalmologiaonline.com.br))



(a)



(b)

O diagnóstico precoce é importante porque a probabilidade de cura do melanoma de coroide está relacionada ao tamanho do tumor. Melanomas de coroide, são classificados como pequenos: diâmetro < 10 mm e espessura < 3 mm, médios: diâmetro de 10 a 15 mm e espessura de 3 a 5 mm e grandes: diâmetro maior que 15 mm e espessura maior que 5 mm (Zimmerman et al. 1980; Shields et al. 1991). Quando o tumor é pequeno, o tratamento com laser ou com implante de materiais radioativos (braquiterapia) pode salvar o olho e a visão.

Quando o tumor é grande, o olho deve ser removido. Quando o câncer não é removido, ele pode disseminar-se para a órbita e para outros órgãos através da corrente sanguínea, podendo causar a morte.

### 2.3 Modalidades de tratamento do câncer ocular por meio de aquecimento

Desde 1860, a hipertermia, elevação de temperatura acima da temperatura normal, é utilizada como uma modalidade terapêutica para o tratamento de pacientes acometidos por tumores. Naquela época, percebeu-se que sarcomas faciais regrediam após quadros febris prolongados (Finger et al., 1984). Os estudos iniciais em seres humanos foram realizados em tumores cutâneos (Kim et al., 1978; Overgaard, 1987). O melhor método terapêutico para o tratamento do melanoma da úvea ainda não está estabelecido. O principal fator determinante do tipo de tratamento a ser utilizado é o tamanho da lesão tumoral. Dentre as diferentes opções terapêuticas temos: observação periódica, fotocoagulação, hipertermia, radioterapia, incluindo a braquiterapia ou radioterapia por feixe externo de partículas carregadas, ressecção cirúrgica localizada, enucleação e exenteração (Shields e Shields, 1992).

Atualmente são utilizadas três faixas de temperaturas no tratamento de melanomas intraoculares (Journée-de Korver e Keunen, 2002):

- Diatermia e fotocoagulação,  $T > 65^{\circ}\text{C}$
- Hipertermia,  $42^{\circ}\text{C} \leq T \leq 44^{\circ}\text{C}$
- Termoterapia,  $45^{\circ}\text{C} \leq T \leq 65^{\circ}\text{C}$ , que serão descritas a seguir.

#### 2.3.1 Diatermia e fotocoagulação

Diatermia e fotocoagulação são métodos terapêuticos que consistem na elevação da temperatura dos tecidos patológicos através da corrente elétrica, de ondas ultrassônicas ou eletromagnéticas. Entre os anos de 1935 e 1953, vinte e um pacientes foram submetidos à diatermia (Melchers, 1953). Num período de 15 anos não foram observadas reincidências do tumor. Naquela época, sugeriu-se que o efeito destrutivo da diatermia foi causado não só pela ação citotóxica direta sobre as células cancerosas, mas também devido ao efeito isquêmico

devido à oclusão dos vasos na base do tumor. Davidorf et al. (1970) relataram que após o tratamento, a superfície da esclera apresentava-se encolhida e bastante queimada. Esta complicação pode explicar por que a diatermia não ganhou aceitação geral. Pacientes tratados com esta modalidade de terapia apresentaram regressão do tumor em cerca de 59% a 65% dos casos (Meyer-Schwickerath and Bornfeld, 1983; De Laey et al.,1986). O tratamento era aplicado apenas em melanomas com espessuras menores que 3 mm. Eram necessárias várias sessões porque a necrose induzida pelo calor no tumor era superficial com uma profundidade de 0,5 mm a 1 mm. Foram observadas sérias complicações após o tratamento em cerca de 33% a 50% dos pacientes. Estas razões fizeram com que a fotocoagulação fosse abandonada como terapia primária para o melanoma de coróide, até mesmo em pequenos melanomas (Eide, 1999). Atualmente a fotocoagulação é indicada em alguns casos como tratamento complementar.

### 2.3.2 *Hipertermia*

A hipertermia foi introduzida na cancerologia intraocular em 1982 e possui quatro formas de aplicação: microondas, sementes ferromagnéticas, eletrodos e ultrassom (Journée-de Korver e Keunen, 2002). Como esta técnica causava aquecimento de grande parte do tecido sadio em volta do tumor, a maioria das aplicações foram realizadas com temperaturas entre 42 °C e 44 °C gerando um alto índice de reversibilidade do dano térmico causado às células. Portanto, a hipertermia deve ser utilizada como terapia coadjuvante no tratamento do câncer. Ela aumenta o ganho terapêutico porque as células hipóxicas relativamente resistentes à radiação tornam-se mais sensíveis devido à inativação das enzimas celulares induzida pelo calor. Em contraste à fotocoagulação a laser, na hipertermia os efeitos produzidos pela coagulação estão ausentes, otimizando a penetração do calor (Burgess et al., 1985; Coleman et al., 1988).

### 2.3.3 *Termoterapia*

O processo de absorção do calor pelo tecido vivo, com temperaturas entre 45°C e 65°C, é denominado termoterapia porque o mesmo provoca nas células um efeito citotóxico irreversível. A termoterapia, aplicada em tumores intraoculares tais como melanomas,

retinoblastomas e hemangiomas, é realizada com luz infravermelha de um laser de diodo. A absorção da radiação infravermelha pelo meio ocular é da ordem de 5% o que é muito pouco para induzir efeitos colaterais indesejados (Van den Berg, 1997; Weenink et al., 1998).

A termoterapia transpupilar (TTT) é uma modalidade de tratamento não invasiva que utiliza a radiação de um laser para produzir um aquecimento localizado e uniforme com subsequente obliteração dos vasos mal formados e redução no tamanho do tumor (Shields et al., 1998b). A TTT é um método recente que tem se revelado eficaz no tratamento de pequenos melanomas de coroide posterior; devido ao sistema vascular irregular que impede uma boa disseminação do calor, aquecendo o tumor mais que os tecidos peritumorais.

Tanto Oosterhuis et al., (1995) como Shields et al., (1996-1998a) obtiveram sucesso no tratamento de melanomas pequenos (com espessura de até 4mm) utilizando este método como forma única de tratamento (Journée-de Korver et al., 1991; Journée-de Korver et al., 1992). Irradiação próxima ao espectro do infravermelho é a ideal para a TTT, pois a penetração tecidual é alta e a absorção pelos meios oculares anteriores é mínima (Svaasand et al., 1985).

Baseados nos relatos dos autores que descreveram o uso da TTT para tratamento dos hemangiomas de coroide (Othamne et al., 1999; Garcia-Arumi et al., 2000; Kamal et al., 2000; Rapizzi et al., 1999), pode-se dizer que comparado com a fotocoagulação convencional, as vantagens desse procedimento são: o menor número de aplicações para obter o desaparecimento da lesão, recuperação visual mais rápida e eficácia mesmo naqueles casos em que a fotocoagulação convencional foi infrutífera.

Existem relatos na literatura demonstrando ótimos resultados em pacientes com hemangiomas de coroide circunscritos e descolamento de retina tratados com TTT (Garcia-Arumi et al., 2000; Kamal et al., 2000; Rapizzi et al., 1999).

Algumas das vantagens da TTT são: necrose imediata com evidente regressão clínica, precisão e facilidade de tratamento em regime ambulatorial com anestesia local, além de provocar menores danos à coroide do que a braquiterapia.

## **2.4 Modelos matemáticos para a transferência de calor em tecidos biológicos**

Durante a vida, as células experimentam uma série de reações químicas que consomem energia e o parâmetro mais importante para estas reações é a temperatura. Muitos pesquisadores têm estudado os aspectos térmicos da vida, pois os mesmos constituem a

essência dos organismos vivos e precisam ser entendidos. Em meados do Sec. XVII, Robert Boyle (1627-1691) demonstrou o papel do oxigênio na combustão e na respiração (Gottschall, 2000). Estudos posteriores concluíram que a respiração é uma forma de combustão. Nestes estudos existem dois aspectos importantes: o metabolismo, que é uma importante fonte de energia interna e o escoamento sanguíneo, que é um importante mecanismo de transferência de calor em sistemas biológicos. Estes dois aspectos, metabolismo e escoamento sanguíneo, aumentam as dificuldades matemáticas na análise dos processos térmicos nos organismos vivos. Os sistemas biológicos possuem tecidos vivos com uma complexa rede de vasos sanguíneos, onde o calor se propaga através de tecidos que não são homogêneos, não são isotrópicos e possuem propriedades complexas. A propagação do calor em tecidos biológicos vivos é um processo complicado porque envolve condução, convecção, perfusão sanguínea e geração de calor metabólico. Todos esses aspectos contribuem para que os modelos matemáticos para transferência de calor nos organismos vivos sejam bastante complexos tornando-se um tópico de grande interesse.

Nesta seção, serão apresentados os principais modelos desenvolvidos para analisar a biotransferência de calor em animais e em seres humanos. A dificuldade nesses casos reside principalmente na natureza heterogênea do tecido. Mais especificamente, o tecido vivo é diferente de outros materiais inertes por causa da presença do sistema vascular e o escoamento de sangue associado, da geração de calor metabólico, e de propriedades térmicas heterogêneas. Os efeitos gerados pelo escoamento sanguíneo são os mais difíceis de levar em conta, e muitos modelos distintos foram propostos.

#### *2.4.1 O modelo da condutividade térmica efetiva*

Os primeiros trabalhos sobre transferência de calor em tecidos vivos, efetuados nas primeiras décadas do Sec. XX enfatizaram o transporte de calor entre a pele e o meio ambiente. O transporte de calor foi modelado como o produto do gradiente de temperatura, entre o corpo e seu entorno, com uma condutividade térmica efetiva  $k_{ef}$  abrangendo todos os efeitos da vascularização e propriedades heterogêneas em um único valor (Bazett & McGlone, 1927 in: Charny, 1992). A condutividade térmica efetiva foi estimada a partir de dados experimentais e foi assumida como constante. Estes modelos foram baseados na superposição

de duas condutâncias: uma para o fluxo de calor no tecido, sem escoamento sanguíneo, e a outra para o fluxo de calor devido ao escoamento sanguíneo. A equação aplicada ao modelo considerado é:

$$\dot{q}'' = \frac{k_t}{\delta}(T_s - T_p) + \omega\rho_s c_s \delta(T_s - T_p) \quad (2.1)$$

onde:

$\dot{q}''$  = Fluxo de calor;

$k_t$  = Condutividade térmica do tecido;

$\delta$  = Espessura do tecido, a partir da superfície externa até o ponto em que a temperatura seja igual à temperatura interna do corpo;

$T_s$  = Temperatura do sangue;

$T_p$  = Temperatura da pele;

$\omega$  = Taxa de perfusão sanguínea;

$\rho_s$  = Densidade do sangue;

$c_s$  = Calor específico do sangue.

O conceito de “taxa de perfusão sanguínea” é particularmente importante para a biotransferência de calor. Este modelo considera que o sangue comporta-se como uma fonte/sumidouro volumétrica de calor uniformemente distribuída através do tecido vivo. O sangue entra no volume de controle a uma temperatura e quando sai está em outra temperatura, ganhando ou perdendo calor. No entanto, apesar de bastante utilizado nas equações de biotransferência de calor, este conceito tem sido alvo de grandes críticas porque ele atribui uma natureza escalar à transferência de calor por meio do escoamento sanguíneo, mesmo sabendo que esta transferência de calor por convecção tem natureza vetorial.

Para facilitar a análise, pode-se definir uma condutividade térmica efetiva,  $k_{ef}$ , através da equação de Fourier para o fluxo de calor:

$$\dot{q}'' = \frac{k_{ef}}{\delta}(T_s - T_p) \quad (2.2)$$

Combinando as Equações (2.1) e (2.2), tem-se que:

$$k_{ef} = k_t + \omega\rho_s c_s \delta^2 \quad (2.3)$$

Na Equação (2.3), o primeiro termo representa a condutividade térmica do tecido sem perfusão e o segundo termo representa a condutividade térmica devida ao escoamento sanguíneo.

O principal problema com esta aproximação é que a diferença de temperatura entre o núcleo do corpo e a superfície da pele comanda o escoamento do calor. Portanto, não são consideradas particularidades, entre aqueles pontos, que possam influenciar na transferência de calor. Além disso, como a geometria vascular varia ao longo do tecido, o termo de perfusão sanguínea é um parâmetro efetivo e não descreve o escoamento do sangue local. Finalmente, considera-se que esta diferença de temperatura ocorre numa pequena distância  $\delta$  a partir da pele, definida arbitrariamente.

A utilização de uma condutividade térmica efetiva como definida pela Eq. (2.3) permite calcular a distribuição de temperaturas no tecido através da seguinte equação da transferência de calor, desenvolvida a partir da lei da conservação da energia, com as condições de contorno e inicial adequadas,

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot (k_{ef} \nabla T_t) \quad (2.4)$$

onde:

- $\rho_t$  = Densidade do tecido;
- $c_t$  = Calor específico do tecido;
- $T_t$  = Temperatura do tecido;
- $t$  = Tempo;
- $k_{ef}$  = Condutividade térmica efetiva.

### 2.4.2 O modelo de Pennes

O modelo térmico mais usado para o tecido vivo, embora controverso, é comumente chamado de Equação da Biotransferência de Calor, BHTE (Bioheat Transfer Equation), e foi desenvolvido por Harry H. Pennes (1948). Ela representa a distribuição espacial e temporal da temperatura em sistemas vivos e é também denominada Equação da Biotransferência de Calor “*Tradicional*” ou “*Clássica*” ou de “*Pennes*”. Ela considera que a transferência de calor nos organismos vivos é caracterizada por dois importantes mecanismos: o metabolismo e o escoamento sanguíneo. O sangue escoar, de forma não newtoniana, através dos vasos sanguíneos que apresentam diferentes dimensões. Segundo a teoria de Pennes, a transferência líquida de calor entre o sangue e o tecido é proporcional à diferença entre a temperatura do sangue arterial que entra no tecido e a temperatura do sangue venoso que sai do tecido. Ele sugere que a transferência de calor devida ao escoamento sanguíneo pode ser modelada por uma taxa de perfusão sanguínea, com o sangue atuando como uma fonte/sumidouro escalar de calor, dada por (Diller, in: Silva, 2004):

$$Q_P = \omega \rho_s c_s (T_a - T_v) \quad (2.5)$$

onde:

$Q_P$  = Taxa volumétrica de geração de calor devida à perfusão sanguínea;

$\omega$  = Taxa de perfusão sanguínea;

$\rho_s$  = Densidade do sangue;

$c_s$  = Calor específico do sangue;

$T_a$  = Temperatura do sangue arterial entrando no tecido;

$T_v$  = Temperatura do sangue venoso deixando o tecido.

Uma vez que a temperatura do sangue deixando o tecido depende do grau de equilíbrio térmico com o tecido, Pennes introduziu um parâmetro de equilíbrio térmico para relacionar as temperaturas do sangue arterial, do sangue venoso e do tecido,

$$T_v = T_t + k'(T_a - T_t) \quad (2.6)$$

onde:

$T_a$  = Temperatura conhecida do sangue arterial entrando no tecido;

$T_t$  = Temperatura calculada do tecido;

$k'$  = Parâmetro de equilíbrio térmico.

Quando ocorre equilíbrio térmico total entre o sangue e o tecido local, o sangue sai na temperatura do tecido, neste caso  $T_v = T_t$  e  $k' = 0$ . Quando o sangue sai do tecido na temperatura do sangue arterial, não há troca de calor significativa entre o sangue e o tecido local, neste outro caso  $T_v = T_a$  e  $k' = 1$ .

A Equação (2.7) pode ser obtida através de um balanço de energia considerando-se armazenamento, energia interna, condução de calor, convecção dentro e fora do meio e geração local de calor. Na sua obtenção desprezou-se o calor gerado devido às reações químicas e aos efeitos elétricos. Nesta equação, considera-se que o meio biológico é homogêneo, sólido e linear com propriedades termofísicas isotrópicas. Um balanço de energia para um volume de controle formado por tecido biológico com escoamento sanguíneo, geração de calor metabólico e uma fonte externa de calor, resulta em uma equação de condução de calor que inclui um termo fonte/sumidouro que responde pelo calor transferido através da perfusão sanguínea. Sua forma geral é:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot (k_t \nabla T_t) + Q_m + Q_p + Q \quad (2.7)$$

onde:

$\rho_t$  = Densidade do tecido;

$c_t$  = Calor específico do tecido;

$T_t$  = Temperatura do tecido;

$t$  = Tempo;

$k_t$  = Condutividade térmica do tecido;

$Q_m$  = Taxa volumétrica de geração de calor metabólico;

- $Q_p$  = Taxa volumétrica de geração/remoção de calor devido à perfusão sanguínea;  
 $Q$  = Taxa volumétrica de geração de calor devido à fonte externa.

Uma das dificuldades encontradas no uso da BHTE reside na ausência de informação detalhada e precisa sobre as taxas volumétricas de perfusão sanguínea, especialmente para tecidos neoplásicos. Apesar das suas deficiências, a simplicidade da BHTE e a facilidade em executar estudos analíticos e numéricos fizeram dela o modelo térmico mais usado para tecido vivo. Sua principal vantagem reside no fato de um único termo escalar que considera a troca de calor entre o escoamento sanguíneo e o tecido variar linearmente com a temperatura, facilitando a solução da equação.

Por ser um modelo simples, de fácil implementação e apresentar bons resultados, a BHTE foi escolhida nesta tese para calcular as temperaturas no olho humano e no melanoma de coróide quando irradiados com laser.

#### 2.4.3 O modelo de Wulff

Wulff (1974) foi o primeiro a questionar abertamente a BHTE. Ele argumentou que o calor transferido entre o sangue, que flui nos vasos, e o tecido é proporcional à diferença de temperatura entre esses dois meios ao invés da diferença de temperatura entre o sangue entrando e o sangue saindo do tecido. Desta forma, o fluxo de calor num ponto qualquer do tecido será expresso por:

$$\dot{q}'' = -k_t \nabla T_t + \rho_s H_s \vec{v}_m \quad (2.8)$$

onde:

- $\dot{q}''$  = Fluxo de calor;  
 $k_t$  = Condutividade térmica do tecido;  
 $T_t$  = Temperatura do tecido;  
 $\rho_s$  = Densidade do sangue;

$H_s$  = Entalpia específica do sangue;

$\vec{v}_m$  = Vetor velocidade média do sangue local.

A entalpia específica do sangue é dada pela soma da entalpia sensível com a entalpia de reação e pode ser escrita segundo a equação:

$$H_s = \int_{T_0}^{T_s} c_s(T_s^*) dT_s^* + \frac{p}{\rho_s} + \Delta H_f(1 - \phi) \quad (2.9)$$

onde:

$H_s$  = Entalpia específica do sangue;

$T_0$  = Temperatura de referência;

$T_s$  = Temperatura do sangue;

$c_s$  = Calor específico do sangue;

$T_s^*$  = Temperatura do sangue para o volume considerado;

$p$  = Pressão do sistema;

$\Delta H_f$  = Entalpia de formação da reação metabólica;

$\phi$  = Grau ou extensão da reação, que indica a porcentagem em mols de uma determinada espécie que reagiu.

Então a equação do balanço de energia pode ser escrita como:

$$\begin{aligned} \rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} &= -\nabla \cdot (-k_t \nabla T_t + \rho_s H_s \vec{v}_m) \\ &= \nabla \cdot \left[ k_t \nabla T_t - \rho_s \vec{v}_m \left( \int_{T_0}^{T_s} c_s(T_s^*) dT_s^* + \frac{p}{\rho_s} + \Delta H_f(1 - \phi) \right) \right] \end{aligned} \quad (2.10)$$

Desprezando a parcela relativa ao trabalho mecânico ( $p/\rho_s$ ); considerando um escoamento incompressível, a divergência do produto  $\rho_s \vec{v}_m$  é igual a zero; aplicando a propriedade

$\nabla \cdot (\alpha \vec{v}) = \alpha \nabla \cdot \vec{v} + \vec{v} \nabla \alpha$  e considerando que as propriedades físicas são constantes, a Eq. (2.10) torna-se,

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = k_t \nabla^2 T_t - \rho_s \vec{v}_m \cdot (c_s \nabla T_s - \Delta H_f \nabla \phi) \quad (2.11)$$

Desde que o sangue circula em microvasos dentro do tecido, o sangue está em equilíbrio térmico com o tecido circunvizinho. Então,  $T_s = T_t$ . O termo da reação metabólica  $\rho_s v_m \Delta H_f \nabla \phi$  é igual a  $Q_m$ . Desta maneira a forma final para a equação da biotransferência de calor formulada por Wulff (1974) é:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = k_t \nabla^2 T_t - \rho_s c_s \vec{v}_m \cdot \nabla T_t + Q_m \quad (2.12)$$

Portanto, aparece apenas uma temperatura desconhecida na Eq.(2.12). Apesar da aparente simplicidade da Equação de Biotransferência de Calor Modificada de Wulff, esta formulação não tem sido tão utilizada quanto a BHTE original, devido às dificuldades em avaliar a velocidade média local do sangue.

#### 2.4.4 O modelo de Klinger

Um modelo analítico para a difusão do calor com convecção, que não utilizava os pressupostos de Pennes (1948) e que era conceitualmente semelhante ao modelo de Wulff (1974), foi apresentado por Klinger (1974). Essa formulação foi desenvolvida, principalmente, para descrever o escoamento do calor onde as taxas de perfusão nos tecidos foram relacionadas com a taxa de variação da temperatura do tecido profundo. Segundo Klinger (1974), o modelo de Pennes (1948) ignorou o escoamento sanguíneo multidirecional, introduzindo erros significativos nos resultados, por ele, calculados. A fim de corrigir esta

falha, Klinger propôs que a convecção no interior do tecido deveria ser modelada com base na anatomia vascular “*in vivo*”. Uma combinação de “multipolos de convecção” pode ser usada para representar a influência térmica dos vasos sanguíneos, com base não só na magnitude, mas também na direção do escoamento sanguíneo.

Considerando escoamento incompressível para o sangue, levando em conta as variações temporais e espaciais da velocidade e da fonte de calor, e considerando que as propriedades termofísicas do tecido são constantes, a equação de Pennes, assim modificada, pode ser escrita como:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} + \rho_s c_s \vec{v} \cdot \nabla T_t = k_t \nabla^2 T_t + Q \quad (2.13)$$

onde:

$\rho_t$  = Densidade do tecido;

$c_t$  = Calor específico do tecido;

$T_t$  = Temperatura do tecido;

$t$  = Tempo;

$\rho_s$  = Densidade do sangue;

$c_s$  = Calor específico do sangue;

$\vec{v}$  = Vetor velocidade do sangue;

$k_t$  = Condutividade térmica do tecido;

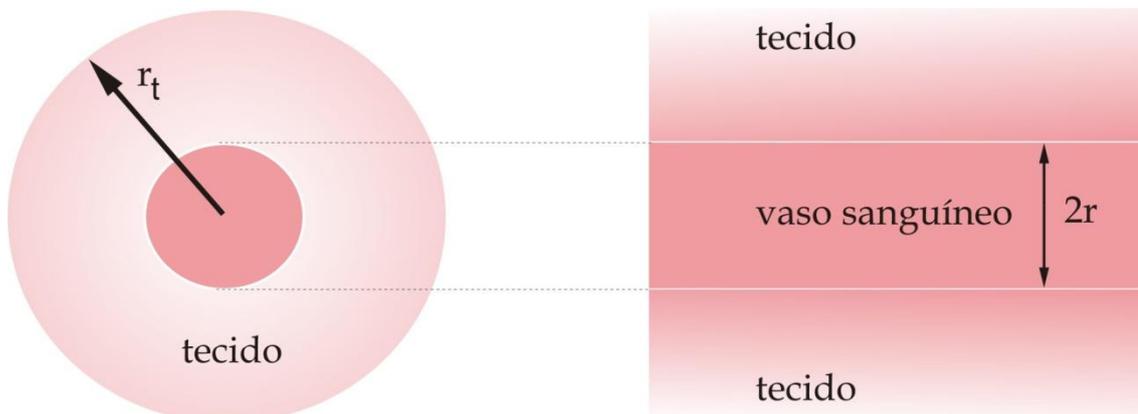
$Q$  = Taxa volumétrica de geração de calor devido à fonte externa.

Esta equação é semelhante à equação derivada por Wulff (1974), exceto pelo fato de que ela foi escrita para um caso mais geral onde fontes de calor e velocidades podem ser espacialmente e/ou temporalmente não uniformes.

#### 2.4.5 O modelo de Chen e Holmes

Na década de 80, o interesse da pesquisa voltou-se para a compreensão do transporte de calor localizado em tecido vivo. Esse interesse nas análises locais levou os pesquisadores a examinarem a base teórica do transporte de energia em tecidos vivos em relação à sua arquitetura vascular e à função fisiológica com mais rigor. O modelo de Chen e Holmes (1980) é uma tentativa de incorporar os efeitos do escoamento sanguíneo na equação da transferência de calor de modo a captar a direcionalidade do escoamento sanguíneo. Este modelo considera que o volume de controle é composto por um subvolume sólido (tecido) e por um subvolume líquido (sangue) como mostra a Figura 2.2.

Figura 2.3 - Seção reta transversal e longitudinal de um vaso sanguíneo (subvolume líquido) embutido em um cilindro sólido de tecido biológico (subvolume sólido).



A energia trocada por convecção através do vaso sanguíneo foi igualada com a energia devido à condução radial, ou

$$\bar{u}A \rho_s c_s \frac{dT_{si}}{dz} = U P (T_t - T_{si}) \quad (2.14)$$

onde:

- $\bar{u}$  = Velocidade média do sangue no vaso sanguíneo;
- $A$  = Área da seção transversal do vaso sanguíneo;
- $\rho_s$  = Densidade do sangue;
- $c_s$  = Calor específico do sangue;
- $T_{si}$  = Temperatura média do sangue dentro do  $i$ -ésimo vaso sanguíneo;
- $z$  = Direção axial do sistema de coordenadas;
- $U$  = Coeficiente global de transferência de calor;
- $P$  = Perímetro do vaso sanguíneo;
- $T_t$  = Temperatura do tecido.

A solução da Eq. (2.14) fornece a queda na temperatura do sangue que escoar através do vaso sanguíneo, ao longo da direção do escoamento em termos de um decaimento exponencial. A análise desta solução nos conduz ao importante conceito de vasos termicamente significantes. Chen e Holmes definiram o comprimento de equilíbrio térmico de um vaso sanguíneo como o comprimento sobre o qual a diferença de temperatura entre o sangue e o tecido diminui por um fator  $e$  (a base dos logaritmos naturais). O comprimento de equilíbrio térmico é dado por:

$$L_{eq} = \frac{A \rho_s c_s \bar{u}}{UP} \quad (2.15)$$

Desta forma podemos classificar os vasos sanguíneos, de acordo com sua geometria e propriedades de escoamento do sangue, em três categorias:

1. Os grandes vasos sanguíneos, nos quais não ocorrem mudanças significativas na temperatura do sangue enquanto ele percorre o comprimento do vaso;
2. Os vasos termicamente significantes, nos quais ocorre grande parte da transferência de calor entre o sangue e o tecido sólido, e o sangue sai do vaso em equilíbrio térmico com o tecido sólido;

3. Os vasos termicamente insignificantes, nos quais a temperatura do sangue que escoia é igual à temperatura do tecido circunvizinho.

Observação: Vasos capilares, cujos diâmetros são inferiores a 60  $\mu\text{m}$ , são termicamente insignificantes.

Como citado anteriormente, Chen e Holmes consideraram o tecido como um meio composto formado por tecido sólido e vasos sanguíneos com dimensões suficientemente pequenas para serem incorporados ao meio. A Eq. (2.16) é a equação para a transferência de calor no tecido assim composto e foi obtida pela superposição da transferência de calor no subvolume sólido com a do subvolume líquido:

$$\rho c \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot k_t \nabla T_t + \nabla \cdot k_p \nabla T_t + \omega_j^* \rho_s c_s (T_a^* - T_t) - \rho_s c_s \vec{v}_p \cdot \nabla T_t + Q_m \quad (2.16)$$

onde:

$$T_t = \frac{1}{\rho c} \left( \left( 1 - \frac{dV_s}{dV} \right) \rho_{ts} c_{ts} T_{ts} + \frac{dV_s}{dV} \rho_s c_s T_s \right)$$

$$\rho = \left( 1 - \frac{dV_s}{dV} \right) \rho_{ts} + \frac{dV_s}{dV} \rho_s \quad (2.17)$$

$$c = \frac{1}{\rho} \left( \left( 1 - \frac{dV_s}{dV} \right) \rho_{ts} c_{ts} + \frac{dV_s}{dV} \rho_s c_s \right)$$

$\frac{dV_s}{dV}$  = Razão entre o volume do sangue e o volume do tecido composto;

$\rho$  = Densidade do tecido composto;

$c$  = Calor específico do tecido composto;

$T_t$  = Temperatura do meio composto ponderada pelo volume;

$k_t$  = Condutividade térmica do tecido;

$k_p$  = Condutividade térmica equivalente da perfusão sanguínea;

$\omega_j^*$  = Taxa de perfusão total entregue pelo  $j^*$ -ésimo vaso;

- $\rho_s$  = Densidade do sangue;  
 $c_s$  = Calor específico do sangue;  
 $T_a^*$  = Temperatura do sangue arterial no  $j^*$ -ésimo vaso;  
 $\vec{v}_p$  = Vetor velocidade de perfusão do sangue;  
 $Q_m$  = Taxa volumétrica de geração de calor metabólico;  
 $V_s$  = Subvolume formado pelo sangue;  
 $\rho_{ts}$  = Densidade do tecido sólido;  
 $c_{ts}$  = Calor específico do tecido sólido;  
 $T_s$  = Temperatura do sangue;  
 $T_{ts}$  = Temperatura do tecido sólido.

O terceiro termo do lado direito na Eq. (2.16) se parece com o termo devido à perfusão sanguínea na equação de Pennes. Porém, aqui a temperatura do sangue arterial não é igual à temperatura arterial do núcleo do corpo utilizada na equação de Pennes. Ela é igual à temperatura arterial do sangue que entra no primeiro vaso sanguíneo incluído no modelo.

A Equação (2.17) incorpora várias considerações que são apresentadas em detalhes por Chen & Holmes (1980). A utilização de  $T_t$  é consequência de uma aproximação que pode ser feita quando a razão entre o volume vascular e o volume total é pequena (volume total é a soma do volume vascular com o volume do tecido). A densidade e o calor específico do tecido (meio composto), dadas na Eq. (2.17), são propriedades ponderadas pelo volume. Por outro lado, a condutividade térmica do tecido é considerada como a da parte sólida.

Apesar de ser um modelo mais realístico do que o modelo de Pennes, esta equação necessita de parâmetros e termos que, geralmente, não estão disponíveis. Por exemplo, a falta de conhecimento sobre  $\vec{v}_p$  faz com que se despreze o quarto termo do lado direito da Eq. (2.16). Deve ser registrado, também, que os estudos do modelo de vaso-único fizeram considerações sobre o escoamento e fisiologia que não são totalmente válidas. Eles ignoraram um importante aspecto da transferência de calor em tecidos biológicos, responsável pela regulação térmica: o escoamento em sentidos contrários do par artéria-veia e a consequente natureza contracorrente da troca de calor nos tecidos biológicos.

#### 2.4.6 O modelo dos vasos emparelhados

A arquitetura vascular mostra que a artéria e a veia estão próximas como um par de vasos contracorrente e que este padrão persiste até a vasculatura atingir as arteríolas pré-capilares. Então, baseados nesta observação, Mitchell e Myers (1968) analisaram a transferência de calor num par de vasos em contracorrente. Eles efetuaram dois balanços de energia separados para volumes de controle na artéria e na veia, como mostrado na Figura 2.4. Eles assumiram que: a temperatura depende somente da direção axial; a condutividade térmica é constante; e que não há geração de calor metabólico. A conservação da energia conduz a:

Artéria,

$$\dot{m}c_s \frac{dT_a}{dx} = (U A')_{av} (T_v - T_a) + (U A')_{ar} (T_\infty - T_a) \quad (2.18)$$

Veia,

$$-\dot{m}c_s \frac{dT_v}{dx} = (U A')_{av} (T_a - T_v) + (U A')_{vr} (T_\infty - T_v) \quad (2.19)$$

onde:

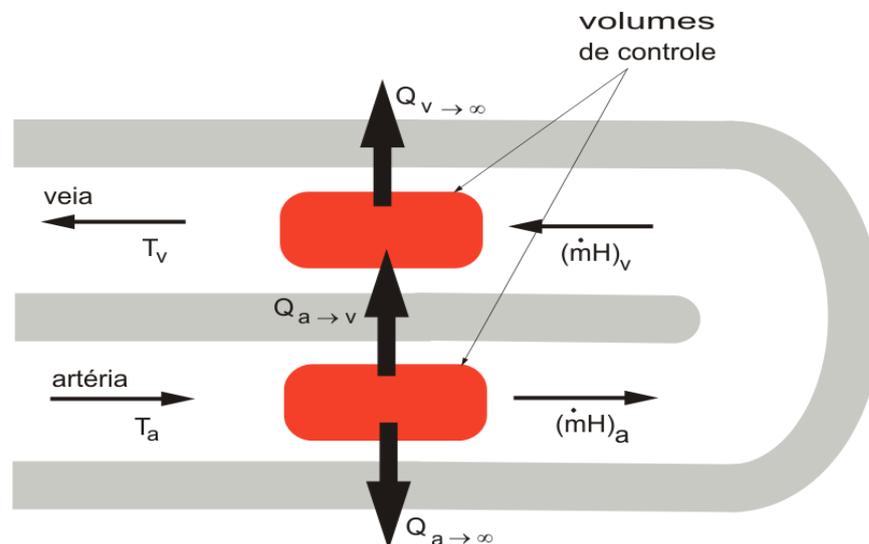
- $\dot{m}$  = Taxa de escoamento de massa do sangue;
- $c_s$  = Calor específico do sangue;
- $T_a$  = Temperatura do sangue arterial;
- $U_{av}$  = Coeficiente global de transferência de calor entre a artéria e a veia por unidade de comprimento;
- $A'_{av}$  = Área para a troca de calor entre a artéria e a veia;
- $T_v$  = Temperatura do sangue venoso;
- $U_{ar}$  = Coeficiente global de transferência de calor por unidade de comprimento entre a artéria e o tecido circunvizinho;
- $A'_{ar}$  = Área para a troca de calor entre a artéria e o tecido circunvizinho;
- $T_\infty$  = Temperatura do tecido circunvizinho;

$U_{vr}$  = Coeficiente global de transferência de calor por unidade de comprimento entre veia e o tecido circunvizinho;

$A'_{vr}$  = Área para a troca de calor entre a veia e o tecido circunvizinho.

Observe que o lado esquerdo da Eq. (2.19) foi escrito com sinal negativo porque o escoamento é contracorrente e o escoamento do sangue arterial foi definido no sentido positivo das abscissas como ilustrado na Figura 2.4.

Figura 2.4 - Geometria do vaso contracorrente. O parâmetro H é a entalpia (Mitchell e Myers 1968).



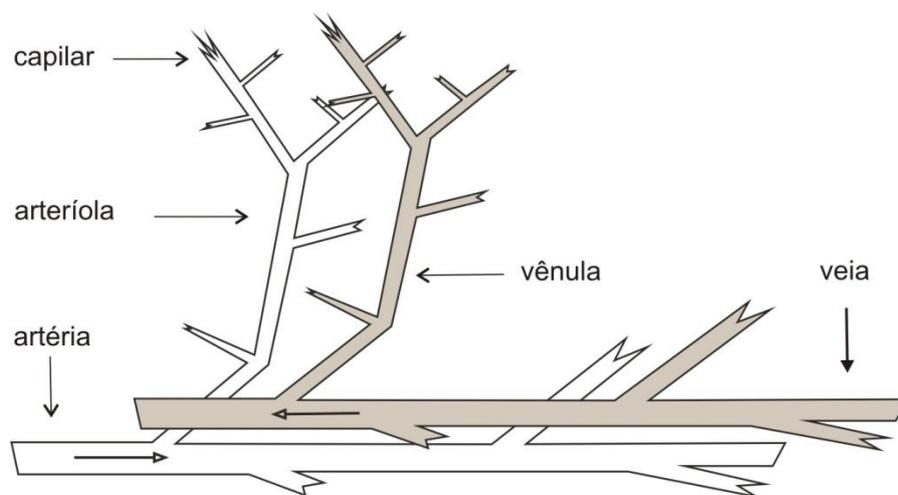
O termo da esquerda nas Equações (2.18) e (2.19) representa a energia transportada por convecção nos vasos sanguíneos. Os dois termos da direita representam o calor transferido na direção perpendicular ao escoamento e respondem pela transferência de calor entre os vasos sanguíneos (artéria e veia) e a transferência de calor entre os vasos e o tecido circunvizinho.

O maior problema encontrado nesta formulação encontra-se no fato observado por Zhu et al. (1988) de que artérias e veias, geralmente, possuem dimensões diferentes trazendo, portanto, dificuldades para a aplicação do modelo.

#### 2.4.7 O modelo de Weinbaum, Jiji e Lemons

Weinbaum et al., (1984) desenvolveram um modelo matemático para a biotransferência de calor como uma alternativa para a equação da biotransferência de calor de Pennes. Suas objeções ao modelo de Pennes incluem a falta de direcionalidade no termo de perfusão isotrópica, o não reconhecimento da influência dos maiores vasos sanguíneos na transferência de calor (entre o tecido e o sangue) e o desprezo da geometria vascular. Para levar esses fatores em consideração, eles trocaram a condutividade térmica na equação da biotransferência de calor de Pennes por uma “condutividade efetiva” que é uma função da taxa do escoamento sanguíneo e da geometria vascular, assumindo uma representação tensorial. A equação da biotransferência de calor modificada foi obtida com base na hipótese de que pequenas veias e artérias são paralelas com escoamento em contracorrente. O modelo matemático desenvolvido por Weinbaum et al. (1984) é complexo e pode ser encontrado em detalhes em seu próprio trabalho ou em Charny (1992). Esta formulação considera o par artéria-veia como dois cilindros paralelos de diâmetros iguais, com efluentes colaterais no plano normal ao dos cilindros. A Fig. (2.5) mostra um esquema da configuração anatômica representando um par artéria-veia com ramificações para a camada superficial da pele.

Figura 2.5 – Vasos sanguíneos em contracorrente. O sangue arterial flui em sentido oposto ao do sangue venoso.



Desprezando a condução axial, um balanço de energia nesse par veia-artéria pode ser escrito como:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot (\bar{k} \nabla T_t) + Q_m \quad (2.20)$$

De maneira geral,  $\bar{k}$  é um tensor que é uma função da taxa de escoamento sanguíneo e da geometria vascular. Para uma geometria unidimensional com todos os vasos sanguíneos na mesma direção do gradiente de temperatura, a condutividade térmica efetiva apresenta a seguinte forma:

$$\bar{k} = k_t \left( 1 + \frac{n\pi^2 r^4 \rho_s^2 c_s^2 \bar{u}^2}{k_t^2 \theta} \right) \quad (2.21)$$

$$\theta = \frac{\pi}{\cos^{-1} \left( \frac{d}{2r} \right)} \quad (2.22)$$

onde:

- $\bar{k}$  = Tensor condutividade térmica efetiva;
- $k_t$  = Condutividade térmica do tecido;
- $n$  = Densidade superficial de pares de vasos atravessando a superfície do volume de controle;
- $r$  = Raio constante do vaso sanguíneo;
- $\rho_s$  = Densidade do sangue;
- $c_s$  = Calor específico do sangue;
- $c_t$  = Calor específico do tecido;
- $\bar{u}$  = Velocidade média do sangue no vaso sanguíneo;
- $d$  = Distância entre os centros dos vasos contracorrente.

Vale salientar que este modelo apresenta uma forte dependência da configuração local dos vasos sanguíneos e exige informações fisiológicas detalhadas e precisas para uma análise apropriada. Contudo, esta informação fisiológica, geralmente não está disponível. Este fato, portanto, restringe o uso dessa nova formulação.

## 2.5 Irradiação de tecidos biológicos com laser

Quando a radiação do laser atinge o tecido, os fótons penetram no tecido e a energia será distribuída de acordo com as propriedades ópticas tais como coeficiente de espalhamento, coeficiente de absorção e índice de refração. Uma fração da energia incidente será absorvida pelo tecido e será convertida em energia térmica. Essa energia térmica desencadeará um processo de transferência de calor que se manifestará através do aumento na temperatura do tecido. Os mecanismos combinados de condução, convecção e radiação distribuirão a energia térmica no tecido, acarretando numa distribuição de temperaturas que varia no tempo e ao longo do tecido. Se o aumento na temperatura for suficientemente grande podem ocorrer danos irreversíveis, tais como: inativação de enzimas, desnaturação de proteínas, queima e vaporização do tecido. Como consequência desses processos termoquímicos, as propriedades do tecido, especialmente as propriedades ópticas, sofrerão alterações que por sua vez influenciarão os processos de absorção e distribuição da energia no tecido.

O campo de temperaturas resultante no tecido depois de irradiado com laser é uma função da taxa com que a energia é depositada, da duração da irradiação, do volume do tecido irradiado, das perdas de calor por condução e convecção e da capacidade térmica do tecido.

As propriedades do laser que fizeram dele o instrumento escolhido para criar lesões precisas e remover tecidos são:

- potência estável e que se pode variar facilmente;
- habilidade de criar altas densidades de potência focalizando o feixe do laser;
- pequeno ângulo de divergência, permitindo controle preciso da área irradiada;
- disponibilidade de uma extensa gama de comprimentos de onda.

### 2.5.1 Segurança do laser

Os padrões de segurança para o uso de lasers estão baseados nas condições de irradiação que podem causar o mínimo dano ao tecido humano. O olho é o órgão mais sensível à irradiação laser devido à sua capacidade de focalizar a luz recebida numa pequena área e devido à sua incapacidade de regenerar o tecido neural destruído.

O laser é capaz de danificar o olho por três processos: fotoquímico, térmico ou mecânico. O interesse do presente estudo é examinar o processo de dano térmico causado ao olho e outros tecidos.

### *2.5.2 Aplicações médicas do laser*

A primeira aplicação médica do laser ocorreu no início dos anos 60 no campo da oftalmologia para fotocoagulação ocular através da radiação de um laser de rubi, acarretando uma mudança no tratamento de procedimento hospitalar para procedimento ambulatorial. Em 1972 Kaplan (1978) iniciou o uso em grande escala do laser de CO<sub>2</sub> de onda contínua.

A seguir é mostrado um resumo dos tipos de cirurgias onde o laser oferece vantagens sobre os métodos convencionais:

- i. Cirurgias ortopédicas e plásticas com potencial para grandes perdas de sangue;
- ii. Extirpação de tumores altamente vascularizados;
- iii. Cirurgias em hemofílicos e trombocitopênicos, nas quais a utilização de um laser diminui drasticamente as perdas de sangue e a morbidade pós-operatória;
- iv. Extirpação de tecido canceroso, quase sem tocar o tecido;
- v. Remoção de queimaduras, gangrena sinérgica, úlceras de decúbito;
- vi. Cirurgia cavitacional;
- vii. Incisões através do tecido retinal;
- viii. Incisões nas meninges vertebrais;
- ix. Microcirurgia em otologia;
- x. Tratamento de displasia cervical por vaporização de tecido cervical;
- xi. Vaporização de verrugas que crescem na vulva, vagina e colo do útero;
- xii. Cauterização do colo uterino visando estancar sangramento menstrual;
- xiii. Reconstrução tubal.

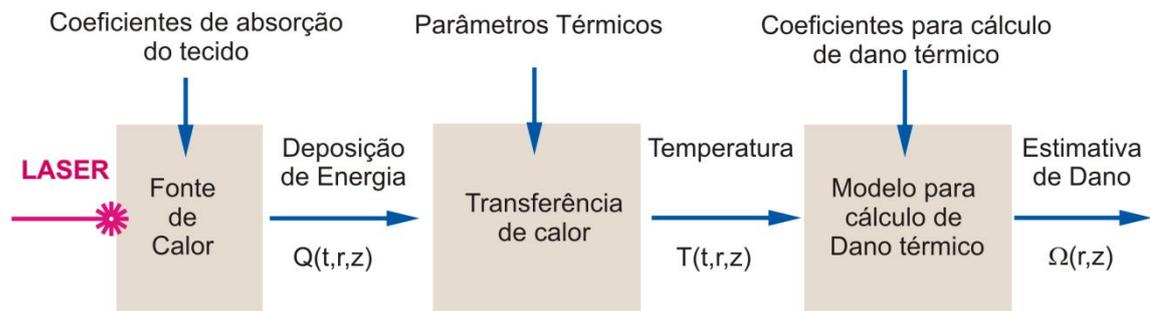
### *2.5.3 Um modelo térmico para irradiação de tecidos biológicos com fontes de laser*

O processo de modelagem da irradiação do tecido com fontes de laser é composto por duas partes:

- a) cálculo do campo de temperaturas no tecido devido à absorção da radiação do laser;
- b) predição do dano por aquecimento com um modelo de taxa de reação química.

O esquema é mostrado na Figura 2.6.

Figura 2.6 – Modelo para cálculo de dano térmico para tecido irradiado por fonte de laser.



#### 2.5.4 Equações e padrões de intensidade do laser incidente

Os modelos para respostas de temperatura em regime estacionário ou transitório, em tecidos irradiados com laser são normalmente baseados na equação da condução do calor sem incluir perdas de calor por convecção, isto é, não considerando perdas de calor devidas ao escoamento sanguíneo. Se a condutividade térmica  $k$  é constante e isotrópica na região de interesse, a equação é:

$$\nabla^2 T + \frac{Q}{k} = \frac{1}{\alpha} \frac{\partial T}{\partial t} \quad (2.23)$$

onde:

$T$  = Temperatura;

$Q$  = Taxa volumétrica de geração de calor;

$k$  = Condutividade térmica;

$\alpha$  = Difusividade térmica;

$t$  = Tempo.

Um dos termos mais importantes na Eq. (2.23) é o termo de fonte  $Q$  que inclui a energia recebida do meio exterior através de ondas eletromagnéticas. A capacidade de um meio absorver radiação eletromagnética depende de vários fatores, principalmente da constituição eletrônica dos seus átomos e moléculas, do comprimento da radiação, da espessura da camada absorvedora e de parâmetros internos tais como a concentração dos agentes absorvedores. Em primeira aproximação, pode-se assumir que a luz do laser penetra no tecido sem espalhamento e que a taxa local de absorção da energia radiante é proporcional à intensidade, segundo a lei de Beer (Shitzer, 1985). Isto leva a um decrescimento exponencial da intensidade e da taxa de absorção ao longo da direção de propagação de um feixe cilíndrico passando através de um meio homogêneo. Por exemplo, um feixe de intensidade  $I_0(r')$  dirigido ao longo do eixo  $x$  terá uma intensidade:

$$I(r', x) = I_0(r') \exp(-\beta x) \quad (2.24)$$

ou

$$I(r', x) = I_0(r') \exp(-k' c' x) \quad (2.25)$$

onde:

$r'$  = Posição radial dentro do feixe cilíndrico de raio total  $r^*$ ;

$x$  = Distância da superfície até a camada absorvedora;

$I_0$  = Intensidade inicial do feixe na superfície da camada absorvedora;

$\beta$  = Coeficiente de absorção;

$k'$  = Fator que depende de outros parâmetros que não a concentração;

$c'$  = Concentração dos agentes absorvedores.

A taxa volumétrica de geração de calor devida à fonte laser,  $Q(r', x)$ , na Eq. (2.23) é, portanto, dada por (Welch, 1985)

$$Q(r', x) = \beta I_0(r') \exp(-\beta x) \quad (2.26)$$

A equação acima foi obtida através de derivação, com sinal negativo, da função intensidade do laser,  $I(r', x)$ , em relação a variável  $x$  que representa a distância entre a superfície de incidência da radiação e a camada absorvedora considerada.

O coeficiente de absorção  $\beta$  depende fortemente tanto do comprimento de onda do laser quanto da natureza do tecido considerado. Portanto, fontes de laser diferentes apresentarão poder de penetração diferente. Os dados de Welsch et al. (1997) ilustram este fenômeno com clareza. Por exemplo, no sangue, para o laser de argônio, a intensidade do feixe é reduzida para 50% de  $I_0$  em 0,005cm de profundidade enquanto que para o laser de Nd-YAG, igual redução ocorrerá numa profundidade de 0,11cm.

Quanto à propagação da radiação incidente há dois padrões usuais:

a) O padrão gaussiano dado por,

$$I_0(r') = I_0 \exp \left[ -\frac{1}{2} \left( \frac{r'}{r^*} \right)^2 \right] \quad (2.27)$$

onde  $r^*$  representa o raio do feixe cilíndrico de laser.

b) O padrão “spot” ou disco, onde a intensidade do feixe de laser não varia radialmente dentro do próprio feixe.

O modelo simples da lei de Beer fornece bons resultados nos casos onde a absorção é fortemente dominante sobre o espalhamento, e fornece resultados pobres nos casos contrários, porém, na maioria das situações, o espalhamento do feixe de laser no tecido é insignificante. O calor depositado no tecido pela absorção da energia luminosa induz a um aumento da energia interna no local, aumentando a vibração molecular. O calor, assim gerado, é transferido para regiões mais frias por condução. Dependendo do aumento de temperatura e

do tempo de irradiação, o tecido pode vir a coagular ou sofrer ablação (Welch et al., 1989). Esse fenômeno pode ser parcialmente avaliado através da função dano.

### *2.5.5 Validação do modelo para campo de temperaturas*

Modelar a irradiação de um tecido biológico vivo é uma tarefa complexa. Igualmente complexa é a determinação experimental de temperaturas, em estado transitório, em finas camadas de tecido biológico irradiado por laser. A aceitação quer dos resultados de um modelo matemático ou dos dados experimentais, requer algum método de validação. A modelagem e a experimentação, ao invés competir, uma deve complementar a outra. Os resultados obtidos através dos modelos podem identificar parâmetros e condições importantes eliminando a necessidade de realizar experimentos. Por sua vez, as análises experimentais permitem que sejam realizados aperfeiçoamentos nos modelos.

Uma validação completa das temperaturas calculadas para um sistema biológico irradiado por laser é praticamente impossível. Quando temperaturas medidas e calculadas são comparadas, surgem diferenças significativas para algumas condições e geometrias de irradiação. Quando existem diferenças, é importante detectar a sua origem.

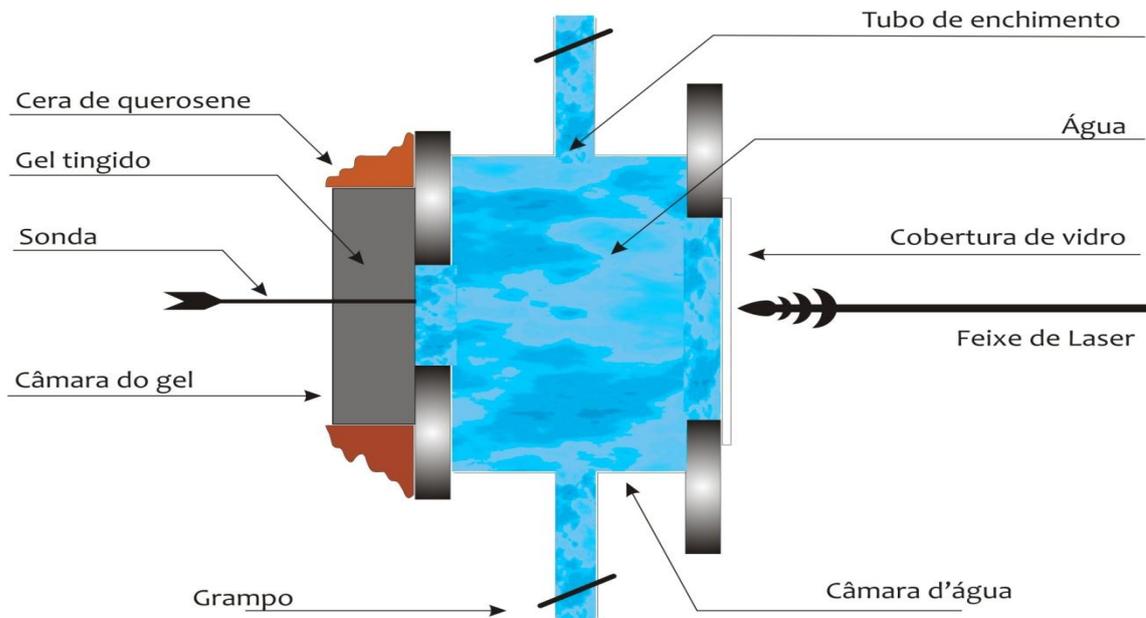
São fontes de erros:

- Diâmetro do feixe pequeno comparado ao tamanho do sensor;
- Tempo de irradiação menor que o tempo de resposta do sensor;
- Representação do modelo para o sistema biológico;
- Algoritmo computacional;
- Valores selecionados para os parâmetros térmicos;
- Cálculo ou medida do tamanho da imagem e/ou intensidade;
- Perturbação do sensor sobre o campo de temperatura.

As limitações de um modelo teórico ou experimental para um sistema biológico podem ser estabelecidas por resultados obtidos em um modelo físico do sistema biológico. Por exemplo, cálculos e medidas de temperatura para olho irradiado por laser foram avaliados pelo estudo

da irradiação de laser numa câmara de duas seções, como representada na Figura 2.7 (Welch et al., 1979; Lee, 1977).

Figura 2.7 – Câmara pigmentada de duas seções usada para modelar o olho. O gel pigmentado representa as camadas absorvedoras do olho.



A Figura 2.7 representa uma câmara onde uma das seções foi preenchida com água e a outra com um gel tingido em cor escura. Medições de temperatura e intensidade de luz foram feitas no gel com sondas termopar de película fina de 15-30  $\mu\text{m}$ . As medidas foram efetuadas para feixes com diâmetros de 100 – 1500  $\mu\text{m}$  na interface água-gel; para dois comprimentos de onda, 514,5 nm e 1060 nm; e para dois pulsos com durações de 30 ms e 10 s.

Este experimento foi realizado para comparar as medidas de temperatura com os resultados fornecidos pelo modelo teórico, em regime transitório.

As temperaturas medidas e calculadas para a câmara pigmentada irradiada por laser, em geral, estavam em boa concordância. Embora, para um só experimento, alguns valores mostrassem diferenças de até 30%, as razões médias entre temperaturas experimentais e temperaturas calculadas pelo modelo foram próximas da unidade, confirmando o modelo matemático básico, o algoritmo computacional e as medições de temperatura no sistema irradiado por laser.

## 2.6 A função dano térmico

Dano térmico, ou lesão térmica, é definido como mudanças irreversíveis causadas pela temperatura no tecido biológico vivo, ou ainda como a desnaturação das proteínas ou perda das funções biológicas das moléculas encontradas nas células e no fluido extracelular devido ao aquecimento. A desnaturação foi descrita por Flory e Garret (1958) como uma mudança de fase (que ocorre em uma determinada temperatura) e por Benham e Kozak (1976) em termos da teoria da catástrofe, mas os modelos de maior sucesso descrevem o processo em termos de taxas de reações termoquímicas, onde o histórico da temperatura determina a extensão da desnaturação. Esse dano térmico pode ocorrer quando a temperatura do tecido excede o intervalo dentro do qual podem existir os processos normais da vida. Tanto temperaturas elevadas quanto baixas podem causar alterações irreversíveis nas moléculas, resultando em dano térmico. Exemplos comuns são queimaduras e congelamento de pele.

Os primeiros modelos para dano térmico foram desenvolvidos com a finalidade de estudar os danos provocados por queimaduras resultantes do contato da pele de seres vivos com fontes de calor. Estes modelos tentam explicar como o tecido é danificado e pode ser estendido para determinar como a cicatrização do ferimento responde às diferentes condições ambientais (Gardner e Martin, 1994). Os principais argumentos para explicar a dificuldade em se modelar o dano térmico em tecidos vivos são: campo de temperaturas tridimensional e não uniforme; meio (tecido vivo) heterogêneo e anisotrópico e formulação matemática complexa. Apesar dessas dificuldades, podem ser encontrados alguns modelos relevantes do ponto de vista clínico e computacional.

Os modelos matemáticos, de maior sucesso, para dano térmico consideram que o dano térmico é uma reação química que depende da temperatura e do intervalo de tempo ao qual o tecido vivo ficou submetido a ela. Um dos modelos mais utilizados para o dano térmico é o modelo de Henriques e Moritz (1947) que está fundamentado na cinética de reação química de primeira ordem e na equação de Arrhenius, e é expresso por:

$$\frac{d\Omega_D(r', x, t)}{dt} = \bar{A} \exp \left[ \frac{-\Delta E}{R T(r', x, t)} \right] \quad (2.28)$$

onde:

$\Omega_D$  = Indicador adimensional de dano térmico ou função dano;

$r'$  = Posição radial dentro do feixe cilíndrico de raio total  $r^*$ ;

- $x$  = Distância da superfície da incidência até a camada absorvedora;  
 $t$  = Tempo;  
 $\bar{A}$  = Fator de frequência, ou constante pré-exponencial, que depende da frequência das colisões moleculares;  
 $\Delta E$  = Energia de ativação para a reação; (barreira de energia livre para a desnaturação molecular);  
 $R$  = Constante universal dos gases.

A função dano é obtida integrando-se a Eq. (2.28),

$$\Omega_D(r', x, t) = \bar{A} \int_{t_i}^{t_f} \exp \left[ \frac{-\Delta E}{R T(r', x, t)} \right] dt \quad (2.29)$$

onde:

- $t_i$  = Instante do início da elevação induzida de temperatura;  
 $t_f$  = Instante final do transitório de temperatura.

Baseado em trabalho experimental com epiderme de porco-espinho, Henriques & Moritz (1947) selecionaram coeficientes tais que a completa necrose celular da camada epidérmica basal fosse indicada por um valor de dano igual a um,  $\Omega_D = 1,0$ . Um valor de  $\Omega_D = 0,53$  foi usado por Henriques & Moritz (1947) como critério para início de dano irreversível (Welch, 1985) enquanto que Diller (1992) considerava o valor 1,0 para este limite.

A constante pré-exponencial ou fator de frequência  $\bar{A}$  e a energia de ativação ou barreira de energia livre para a desnaturação molecular  $\Delta E$  dependem exclusivamente do processo químico envolvido. Valores para  $\bar{A}$  e  $\Delta E$  foram obtidos por Henriques e Moritz (in Diller, 1992) através de medidas de temperatura na pele, durante um período que corresponde ao tempo de aquecimento,  $t_p = t_f - t_i$ . Desta forma a Equação (2.29) pode ser aproximada como:

$$\Omega_D = \bar{A} t_p \exp(-\Delta E / R T) \quad (2.30)$$

Henriques e Moritz (1947) obtiveram então os coeficientes:

$$\bar{A} = 3,1 \times 10^{98} \text{ s}^{-1}$$

$$\Delta E = 6,27 \times 10^5 \text{ J/mol}$$

Através de correlações com dados histológicos, Henriques & Moritz (1947) estabeleceram a seguinte correspondência entre o valor da função dano térmico e o grau da queimadura:

- queimaduras de primeiro grau:  $\Omega_D = 0,53$ ;
- queimaduras de segundo grau:  $\Omega_D = 1$ ;
- queimaduras de terceiro grau:  $\Omega_D = 10.000$ .

Devido à falta de clareza sobre o significado físico de  $\Omega_D$ , atualmente têm sido utilizados outros indicadores de morte celular por dano térmico, incluindo, por exemplo, a birrefringência e a formação de edemas (Diller e Pearce, 1999).

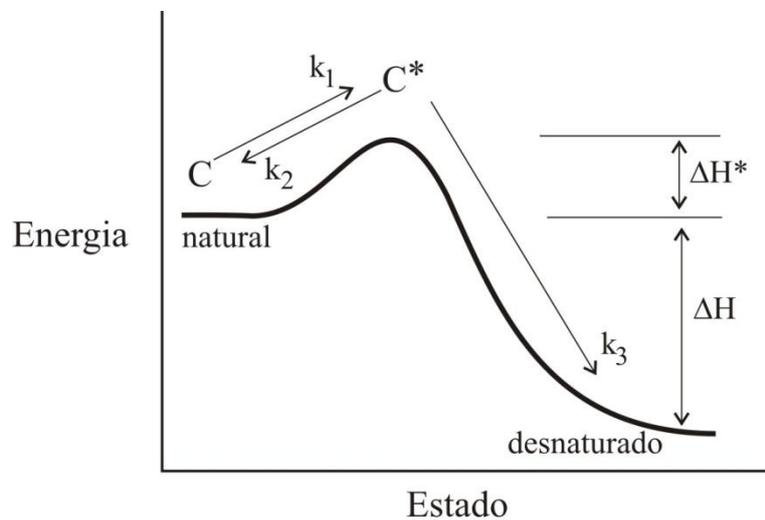
É importante ressaltar que nos experimentos conduzidos por Henriques e Moritz, a função dano térmico só é calculada durante o processo de aquecimento. Seu modelo não inclui qualquer consideração para calcular o dano durante o período de arrefecimento, após a remoção da fonte de calor até a temperatura chegar ao valor inicial antes do aquecimento.

Posteriormente, Birngruber (in: Rol et al., 2000) desenvolveu um modelo para determinar a função dano na retina e na coróide durante tratamentos com termoterapia transpupilar a laser. O modelo descreve o efeito do calor na taxa de reação química, e considera a variação na concentração de moléculas não danificadas, utilizando a lei de Arrhenius.

O processo de dano térmico nos tecidos biológicos pode ser considerado um processo unimolecular – transição das moléculas entre o estado natural e o estado danificado (Thomsen e Pearce, 2011). Assumindo que existe um intervalo de tempo decorrido entre a ativação e a desnaturação das moléculas, pode-se explicar a taxa de formação desse processo por meio da teoria da velocidade de reação. Durante esse intervalo de tempo, as moléculas tanto podem desnaturar como podem relaxar de volta para o estado natural, como ilustrado na Figura 2.8.

Aqui  $\Delta H$  é a diferença de entalpia entre o estado natural e o estado das moléculas desnaturadas. As barreiras relativas são tais que durante o processo de desnaturação, ou de dano térmico ao tecido,  $\Delta H^*$  que será considerado igual à energia de ativação,  $\Delta E$ , é quase sempre menor do que  $\Delta H$ . Assim, o processo de ativação pode ser considerado como provável e a probabilidade das moléculas desnaturadas relaxarem de volta ao estado natural é tão próxima de zero que pode ser considerado como um evento impossível.

Figura 2.8 – Diagrama Energia-Estado para reação unimolecular com barreira de energia  $\Delta H^*$ .  $k_1, k_2$  e  $k_3$  são, respectivamente, as constantes de velocidade para as transições entre os estados: natural  $\rightarrow$  ativado, ativado  $\rightarrow$  natural e ativado  $\rightarrow$  desnaturado.



De acordo com a teoria do complexo ativado, a taxa de formação de um produto final da reação,  $\chi$ , é dependente da temperatura e é dada por:

$$\chi = \frac{RT}{N_a h_P} \exp\left(-\frac{\Delta G}{RT}\right) \quad (2.31)$$

onde:

$T$  = Temperatura;

$R$  = Constante universal dos gases;

$N_a$  = Número de Avogadro;

$h_p$  = Constante de Planck;

$\Delta G$  = Energia livre de Gibbs para ativação do processo.

A variação de concentração das células não danificadas  $C_x$  pode ser escrita como:

$$\frac{dC_x}{dt} = -\chi(T) C_x \quad (2.32)$$

Integrando-se a Equação (2.32) ao longo do tempo, obtém-se o dano  $\Omega_D$ :

$$\Omega_D = \ln\left(\frac{C_x(t)}{C_x(0)}\right) = -\int_0^t \chi dt \quad (2.33)$$

onde  $C_x(0)$  e  $C_x(t)$  são as concentrações das células não danificadas nos instantes inicial e final, respectivamente. A integral de Arrhenius  $\Omega_D$  é um número positivo que mede o grau de desnaturação de uma proteína unimolecular. A fração de moléculas que não foram desnaturadas pelo processo de aquecimento, após um tempo  $t$  é:

$$\frac{C_x(t)}{C_x(0)} = e^{-\Omega_D} \quad (2.34)$$

Portanto, quando  $\Omega_D = 1$ , a fração de proteínas não desnaturadas é igual a 36,8 % (ou  $1/e$ ). Isto significa que foram desnaturadas ou danificadas 63,2 % das proteínas. Este valor foi definido por Henriques e Moritz (in: Silva, 2004) como o ponto final de uma necrose completa. Este mesmo valor foi denominado de limite de desnaturação por Birngruber (in: Rol et al., 2000).

A energia livre de Gibbs é dada por:

$$\Delta G = \Delta E - RT - T \Delta S \quad (2.35)$$

onde  $\Delta E$  é a energia de ativação para o processo de desnaturação e  $\Delta S$  é a variação de entropia durante a reação. A integral de Arrhenius é então dada por:

$$\Omega_D = \frac{R}{N_A h_P} \exp\left(1 + \frac{\Delta S}{R}\right) \int_0^\tau T(t) \exp\left(-\frac{\Delta E}{R T(t)}\right) dt \quad (2.36)$$

Fazendo,

$$C = \frac{R}{N_A h_P} \exp\left(1 + \frac{\Delta S}{R}\right) \quad (2.37)$$

A Equação (2.36) torna-se,

$$\Omega_D = C \int_0^\tau T(t) \exp\left(-\frac{\Delta E}{R T(t)}\right) dt \quad (2.38)$$

A Equação (2.38) difere dos modelos tradicionais pelo valor da constante pré-exponencial ou fator de frequência e pelo fato da temperatura,  $T(t)$ , estar presente no integrando da mesma.

A avaliação do grau de desnaturação é uma prática clínica subjetiva e o processo de aquecimento é interrompido em um valor arbitrário de  $\Omega_D$ . Henriques (in: Rol et al., 2000), por exemplo, escolheu  $\Omega_D = 1$  como indicador de dano total irreversível. Esse valor também é considerado por Birngruber sendo caracterizado por uma descoloração esbranquiçada do tecido.

Considerando que a temperatura de exposição é constante e que a mesma aumenta da temperatura do corpo  $T_{corpo}$  até um valor constante  $T(t) = T$ , e ao fim do tempo de desnaturação  $\tau$ , retorna para  $T(\tau) = T_{corpo}$ , a integral de Arrhenius torna-se:

$$\Omega_D = C T \exp\left(-\frac{\Delta E}{RT}\right) \tau \quad (2.39)$$

Da Equação (2.39) pode-se concluir que o tempo de desnaturação pode ser escrito como:

$$\tau = \frac{\Omega_D}{CT} \exp\left(\frac{\Delta E}{RT}\right) \quad (2.40)$$

onde  $C$  e  $\Delta E$  são constantes que dependem do tecido considerado. O tempo de desnaturação depende de  $T$  e também é proporcional a  $\Omega_D$ , o “limiar” escolhido. De acordo com Birngruber et al. (in: Rol et al., 2000) a energia de ativação para tecido retinal é  $\Delta E = 2,9 \times 10^5 J/mol$  e a variação de entropia é  $\Delta S = 595 J/mol K$ . Valores esses que resultam numa constante pré-exponencial  $C = 6,81 \times 10^{41} K^{-1} s^{-1}$  (Lima et al., 2004).

## 2.7 O Método dos Volumes Finitos

O Método de Volumes Finitos (MVF) é uma forma de se obter uma versão discreta de uma equação diferencial parcial fundamentada em uma abordagem física do problema representado. Este método está intrinsecamente ligado ao conceito de fluxo entre regiões, ou volumes adjacentes. O fluxo de uma grandeza, como massa ou energia, é a quantidade dessa grandeza que atravessa uma fronteira com área  $A$ , por unidade de tempo. A quantidade líquida de uma grandeza  $\phi$ , que atravessa as fronteiras do volume de controle  $V$ , por unidade de tempo, é calculada pela integração, sobre essas fronteiras, da diferença entre os fluxos que entram e os que saem de  $V$ . Esses fluxos são basicamente de dois tipos:

- Fluxo Convectivo – Aparece devido à velocidade do fluido. Por exemplo, se  $\phi$  for a temperatura, um fluxo convectivo seria o fluxo de calor devido ao escoamento do fluido.

- Fluxo Difusivo – É causado pela não uniformidade da distribuição espacial de  $\phi$ , devido à existência de um gradiente de  $\phi$ . Considerando  $\phi$  como a temperatura, por exemplo, surge um fluxo de calor na direção  $x$ , quando nesta direção existe um gradiente de temperatura.

A técnica dos Volumes Finitos permite escrever equações de diferenças que exprimem as relações de conservação de massa e energia. Uma das grandes vantagens desse método é a possibilidade de aplicá-lo diretamente sobre malhas com espaçamentos não uniformes.

No caso de uma propriedade genérica  $\phi$  e considerando os fluxos convectivos e difusivos, além de uma possível geração e/ou consumo interno da mesma, pode-se escrever para a taxa de variação de  $\phi$  em um volume de controle  $V$ :

$$\boxed{\text{taxa de variação temporal de } \phi \text{ em } V} = \boxed{\text{entrada líquida de } \phi \text{ em } V} + \boxed{\text{produção líquida de } \phi \text{ em } V}$$

A entrada líquida de  $\phi$  em  $V$  é determinada a partir do balanço, ou diferença, entre os fluxos convectivos e difusivos de  $\phi$  que entram e que saem de  $V$ . A quantidade líquida de  $\phi$  que entra no volume de controle, por unidade de tempo, é dada pela integração desse balanço sobre as fronteiras de  $V$  como mostra a Eq. (2.41). Já a produção líquida que é a diferença entre a geração e o consumo de  $\phi$  dentro de  $V$  é representada na equação pelo termo fonte.

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \phi dV + \oint_A \rho \phi \vec{v} dA = \oint_A \Gamma_\phi \nabla \phi dA + \int_V S_\phi dV \quad (2.41)$$

↑ taxa de armazenamento      ↑ fluxo convectivo      ↑ fluxo difusivo      ↑ termo fonte

onde:

$\rho$  = Densidade;

$\vec{v}$  = Vetor velocidade;

$\Gamma_\phi$  = Coeficiente de difusão de  $\phi$ ;

$S_\phi$  = Termo fonte de  $\phi$  por unidade de volume;

$\nabla \phi$  = Gradiente de  $\phi$ ;

$V$  = Volume de controle.

Como nesse trabalho foi considerado que o meio está em repouso ( $\vec{v} = 0$ ), o termo relativo à convecção torna-se nulo e a Equação (2.41) se reduz a:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \phi dV = \oint_A \Gamma_\phi \nabla \phi dA + \int_V S_\phi dV \quad (2.42)$$

Em que o termo  $\Gamma_\phi \nabla \phi$  é a forma dos fluxos difusivos e  $S_\phi$  é o termo-fonte de geração da grandeza genérica.

## 2.8 O programa comercial ANSYS-CFX®

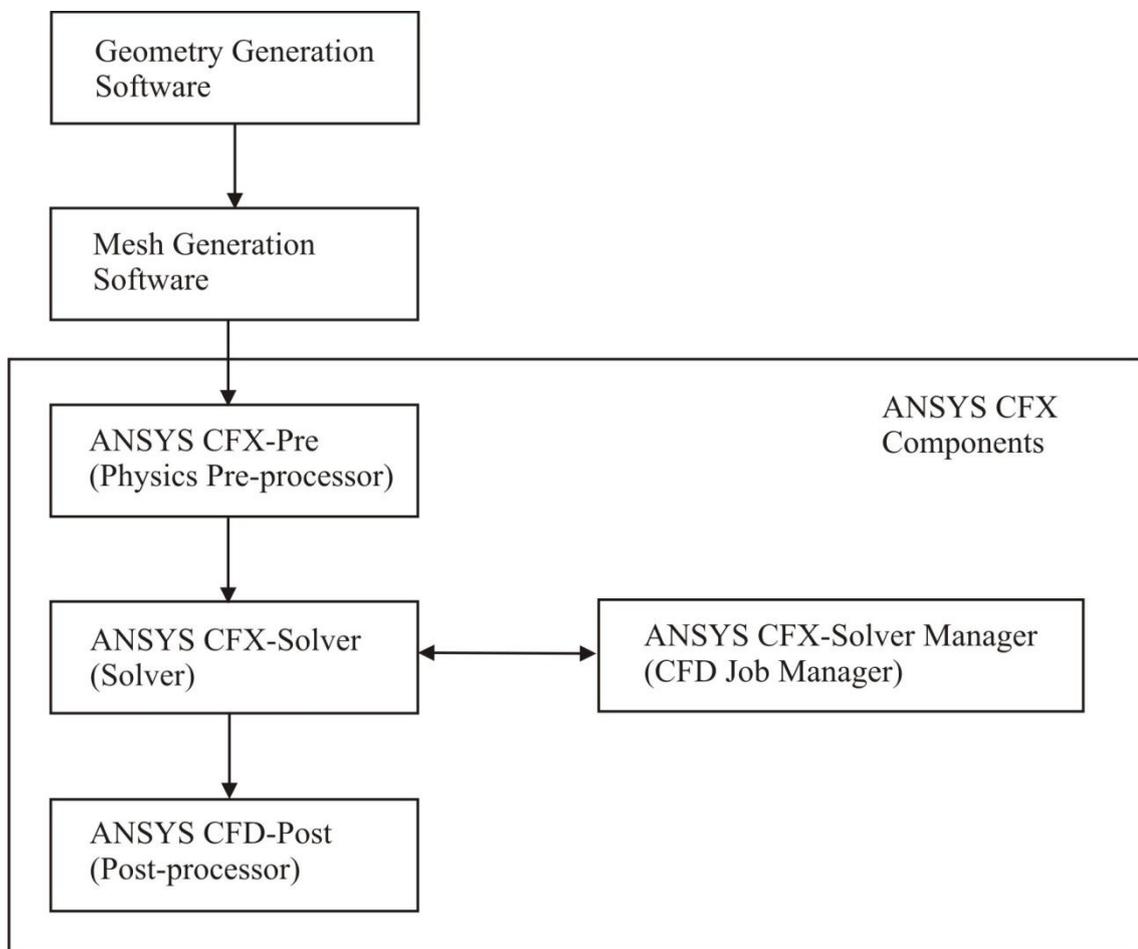
ANSYS CFX® é um *software* de propósito geral para Dinâmica dos Fluidos Computacional (CFD) que possui um *solver* avançado e dispõe de poderosas capacidades de pré e pós-processamento. Ele possui as seguintes características: *solver* confiável e robusto; total integração entre definição do problema, análise e apresentação de resultados; processo de inicialização interativo através de menus e gráficos.

As equações que descrevem os processos de transferência de calor, de massa e de momentum são conhecidas como conjunto de equações de Navier-Stokes e são resolvidas pelo ANSYS CFX® na sua forma conservativa. São equações diferenciais parciais que descrevem o escoamento de fluidos newtonianos, com ou sem transferência de calor. Elas são resultantes da aplicação da Segunda Lei de Newton a um elemento de fluido de massa infinitesimal que escoar com determinada velocidade e submetido às forças da gravidade e de superfície. Estas equações foram desenvolvidas por Claude-Louis Marie Henri Navier e George Gabriel Stokes no início do Século XIX e não possuem solução geral analítica, mas podem ser discretizadas e resolvidas numericamente. Vários métodos de solução são utilizados nos códigos de CFD. O mais comum, no qual o ANSYS-CFX® é baseado, é conhecido como o Método dos Volumes Finitos (MVF). Nesta técnica, a região de interesse é dividida em pequenas sub-regiões chamadas de volumes de controle. As equações são

discretizadas e resolvidas iterativamente para cada volume de controle, obtendo-se assim uma aproximação do valor de cada variável em determinados pontos ao longo do domínio.

O ANSYS CFX<sup>®</sup> é composto por quatro módulos de *software* que importam uma geometria com malha e passam as informações necessárias para uma análise de CFD. Na Figura 2.9 é mostrado um esquema para esses módulos que são descritos a seguir:

Figura 2.9 – Módulos de *software* que compõem o CFX. (ANSYS CFX - Introduction, Release 13.0, p.8, November 2010)



- **Módulo I - CFX-Pre:** é utilizado para definir as simulações. São especificados a física do problema, os valores iniciais, as condições de contorno e os parâmetros do solver. Encontra-se disponível no ANSYS CFX uma gama completa de condições de contorno,

incluindo entradas, saídas e aberturas, juntamente com condições de contorno para modelos de transferência de calor e periodicidade.

- **Módulo II - CFX-Solver:** calcula todas as variáveis para a simulação do problema especificado no CFX-Pre. Uma das suas características mais importantes é o uso de um solver acoplado, mais rápido do que o solver segregado porque necessita de uma menor quantidade de iterações para obter a convergência da solução.
- **Módulo III - CFX-Solver Manager:** suas funções são especificar os arquivos de entrada para o CFX-Solver; iniciar/parar o CFX-Solver; monitorar o progresso da solução e configurar o CFX-Solver para um cálculo paralelo.
- **Módulo IV - CFD-Post:** oferece o estado da arte em ferramentas gráficas interativas para analisar e apresentar os resultados da simulação executada pelo CFX. Algumas características importantes são: pós-processamento quantitativo, geração de relatórios, variáveis definidas pelo usuário, geração de objetos gráficos e “Power Syntax” que permite sessões de arquivos totalmente programáveis.

Muitas das aproximações discretas desenvolvidas para CFD são baseadas em aproximações por expansão em séries de funções contínuas tais como a série de Taylor. A ordem de acurácia da aproximação é determinada pelo expoente do espaçamento da malha ( $\Delta x$ ) ou passo no tempo ( $\Delta t$ ) presente no termo da parte truncada na expansão em série, que corresponde ao primeiro termo excluído da aproximação. Aumentar a ordem de acurácia de uma aproximação geralmente implica que os erros são reduzidos mais rapidamente com a diminuição do passo no tempo e do tamanho dos elementos que formam a malha. Infelizmente, aproximações de alta ordem além de serem computacionalmente caras, geralmente também são menos robustas (numericamente menos estáveis) do que as aproximações de menor ordem. O ANSYS-CFX utiliza aproximações de segunda ordem tanto quanto possível.

### 3 ANÁLISE DO PROBLEMA

Neste estudo será considerado um modelo bidimensional do olho humano para determinar a temperatura e o dano térmico no interior do olho com melanoma de coróide, considerando a propagação da frente de desnaturação das células do tumor, com a consequente mudança nas propriedades termofísicas do meio. A análise será feita a partir de uma imagem de ultrassom de um paciente, que indica as dimensões do olho e do tumor.

#### 3.1 Equação governante com as condições inicial e de contorno

A equação governante do problema é a equação da biotransferência de calor de Pennes, descrita anteriormente no Capítulo 2. A Eq.(2.41) representa a formulação integral da equação geral de transporte de uma grandeza genérica qualquer. A Eq.(3.1) representa a formulação diferencial para a equação de transporte de uma grandeza genérica qualquer, quando  $\vec{v} = 0$  e onde a temperatura,  $T$ , assumiu o lugar da grandeza genérica  $\phi$ . Portanto as Eqs. (2.7) e (2.41) podem ser sintetizadas e apresentadas como:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot (k_t \nabla T_t) + Q \quad em \quad \Omega \times I \quad (3.1)$$

$Q$  representa todos os termos de fonte/sumidouro de calor. O domínio espacial do problema é representado por  $\Omega$  e o intervalo de tempo da integração é representado por  $I = [t^i, t^f]$ ,

onde:

- $\rho_t$  = Densidade do tecido;
- $c_t$  = Calor específico do tecido;
- $T_t$  = Temperatura no tecido;
- $k_t$  = Condutividade térmica do tecido;
- $Q$  = Taxa volumétrica de geração de calor;
- $t^i$  = Instante de tempo inicial;
- $t^f$  = Instante de tempo final.

Para resolver a Eq.(3.1), que é uma equação diferencial parcial linear de segunda ordem, parabólica e não homogênea, no domínio do olho foram impostas as condições de contorno e inicial descritas a seguir, ilustradas pela Figura 3.1.

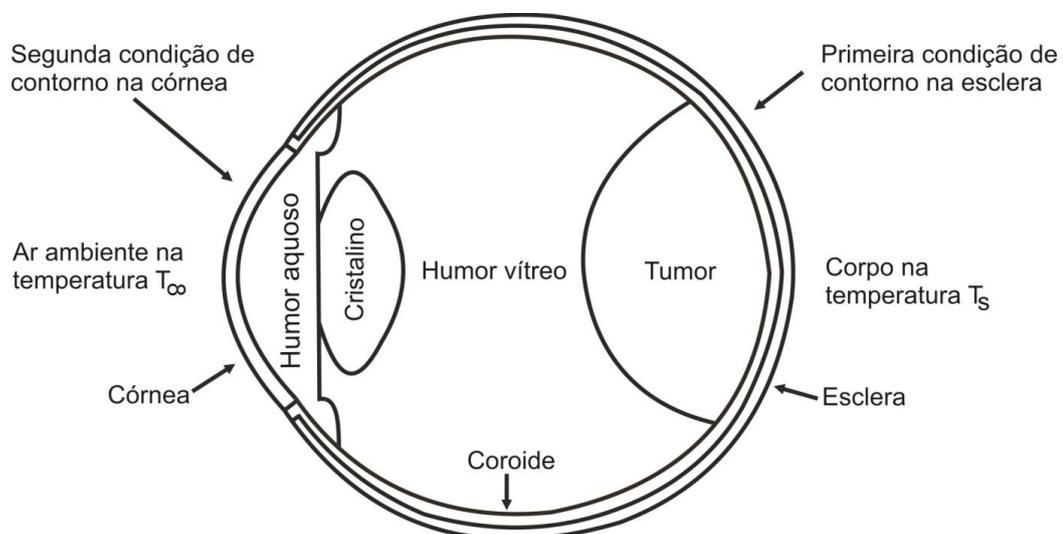
A primeira condição de contorno é imposta sobre a superfície posterior da esclera. Considerando que o olho é um órgão imerso em um meio homogêneo cuja temperatura é a temperatura do corpo humano, a transferência de calor entre esse meio e o olho é descrita por um coeficiente de transferência de calor tal que,

$$-k_t \frac{\partial T_t}{\partial \eta} = h_e(T_t - T_s) \quad (3.2)$$

A segunda condição de contorno é imposta sobre a superfície externa da córnea que, desde que sua temperatura seja mais elevada do que a do ambiente, perde calor através de três diferentes mecanismos: radiação, convecção e evaporação do filme lacrimal. Então estas formas de resfriamento podem ser combinadas em um só coeficiente de troca de calor, ou seja,

$$-k_t \frac{\partial T_t}{\partial \eta} = h(T_t - T_\infty) \quad (3.3)$$

Figura 3.1 – Domínio computacional bidimensional considerado para representar o olho humano.



onde:

$$h = (E + h_{c\infty}(T_t - T_\infty) + \varepsilon\sigma(T_t^4 - T_\infty^4)) / (T_t - T_\infty)$$

$E$  = Fluxo da energia retirada por evaporação do filme lacrimal;

$h_e$  = Coeficiente de transferência de calor por convecção esclera-corpo;

$h_{c\infty}$  = Coeficiente de transferência de calor por convecção córnea-meio ambiente;

$T_s$  = Temperatura do sangue;

$T_t$  = Temperatura do tecido;

$T_\infty$  = Temperatura do meio ambiente;

$\varepsilon$  = Emissividade da córnea;

$\sigma$  = Constante de Stefan-Boltzmann;

$\eta$  = Vetor normal unitário.

Como condição inicial, para as simulações em regime transitório, foi utilizada uma distribuição de temperaturas no olho humano, em condições de regime estacionário, obtida separadamente sem o termo de fonte de calor devido à radiação do laser.

### 3.2 Hipóteses simplificadoras

Na Figura 3.1 é mostrado um esquema para o olho de um paciente com melanoma de coróide como uma estrutura composta por diferentes tecidos oculares. O modelo matemático foi construído considerando as seguintes hipóteses simplificadoras:

- a) O olho é uma estrutura composta por camadas de tecidos biológicos diferentes em contato;
- b) O laser incidente apresenta o padrão *spot*, i.e., com intensidade  $I_0$  constante e independente da posição radial em relação ao centro do feixe;
- c) A radiação do laser penetra no tecido sem sofrer espalhamento;
- d) Os diferentes tecidos são homogêneos e isotrópicos;
- e) A temperatura do sangue foi considerada constante e igual a 37 °C (Ng e Ooi, 2006);

- f) Não foi considerada a geração de calor metabólico, pois a mesma é muitas vezes menor do que a quantidade de calor depositada pela radiação ( $Q_m \ll Q$ );
- g) A retina e o tumor foram considerados como uma única região, aqui denominada de tumor, porque a retina possui uma espessura muito pequena e também porque a maior parcela da radiação infravermelha é absorvida no tecido do tumor rico em melanina;
- h) As propriedades físicas da íris e do corpo ciliar foram consideradas idênticas às do humor aquoso (Amara, 1995). Portanto, estas regiões foram tratadas como uma única região aqui denominada humor aquoso;
- i) O humor aquoso foi considerado estagnado (Emery et al., 1975; Scott, 1988; Kramar et al., 1978);
- j) A transferência de calor dentro do olho ocorre por condução;
- k) A perfusão sanguínea foi considerada apenas no tumor e na coroide porque, embora o fluxo de sangue dentro da íris e do corpo ciliar possa também ser uma fonte de calor no interior do olho, os efeitos são geralmente muito pequenos quando comparados aos efeitos do fluxo sanguíneo na coroide (Ooi e Ng, 2009);
- l) O feixe de laser foi considerado cilíndrico e atingiu a córnea numa direção paralela ao eixo pupilar, passando pelo centro óptico. Não foi considerada a ação focalizadora do cristalino;
- m) Uma condição de contorno de temperatura constante ou de troca de calor por convecção com o corpo foi imposta para a superfície posterior da esclera;
- n) A córnea foi considerada como a única superfície do olho em contato com o ambiente. Quando a temperatura ambiente é menor do que a temperatura da superfície da córnea, o olho perde calor por convecção, radiação e evaporação do filme lacrimal. Esta perda de calor pela córnea gera um escoamento de energia partindo das regiões de maior temperatura dentro do olho em direção à superfície da córnea. Então, uma condição de contorno convectiva foi imposta sobre a superfície da córnea com coeficiente de transferência de calor estimado por Legendijk (Scott, 1988) considerando a evaporação do

filme lacrimal e a troca de calor por radiação e convecção da córnea para o ambiente com  $h = (20 \pm 2) W/m^2\text{°C}$ ;

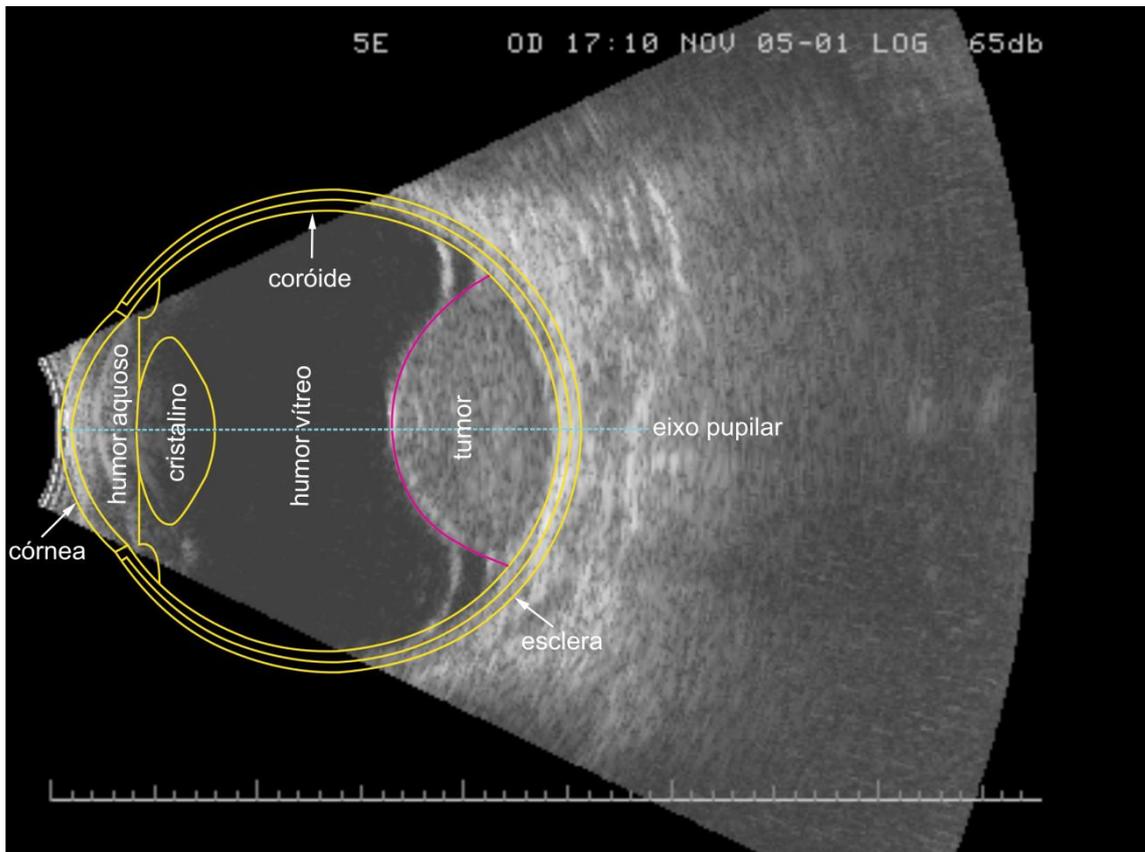
- o) As temperaturas iniciais nas diferentes regiões do olho foram obtidas através de uma simulação computacional preliminar em regime estacionário para o olho não exposto à radiação e com uma temperatura inicial uniforme e igual a 37°C;
- p) A radiação utilizada foi a do laser de diodo infravermelho contínuo de 810 nm, com feixe de diâmetro igual a 3,0 mm e potência de saída entre 400mW e 1090mW (Fuisting, 2010);
- q) O nervo óptico não foi considerado devido à sua pequena influência sobre a distribuição de temperaturas no olho (Ooi et al., 2008).

### **3.3 Geometria do olho e propriedades termofísicas**

A Figura 3.2 mostra um esquema do olho humano portador de um melanoma de coróide, construído a partir de uma imagem de ultrassom, dividido em sete regiões para os propósitos da modelagem. O diâmetro do olho ao longo do eixo pupilar é de aproximadamente 24 mm (Narasimhan et al., 2009). A metade posterior do globo ocular humano é quase esférica (Forrester et al., 2001). Cada região foi considerada homogênea e o olho pode ser considerado simétrico em relação ao eixo pupilar desde que se desconsidere a presença do nervo óptico.

A superfície anterior do olho é a córnea, por onde a radiação do laser penetra no globo ocular. Sua espessura foi assumida constante e igual a 0,4 mm. A esclera foi considerada com espessura aproximadamente constante de 0,53 mm (Cvetkovic et al., 2006). O cristalino do olho humano foi considerado com um diâmetro de 8,4 mm e maior espessura igual a 4,3 mm. A espessura da coróide variou entre 0,2 mm, próximo da córnea e 0,4 mm na parte posterior do olho. O diâmetro e a maior espessura do tumor são, respectivamente, iguais a 14,2 mm e 7,9 mm.

Figura 3.2 – Esquema para o modelo do olho portador de melanoma de coróide.



Encontrar valores apropriados para as propriedades termofísicas envolvidas nesta análise representa um grande desafio para a construção de modelos matemáticos para sistemas biológicos, principalmente quando o modelo é utilizado em diferentes condições fisiológicas e ambientais (Scott, 1988).

Uma das maiores dificuldades em modelagens precisas de aquecimentos em células cancerígenas provém da falta de informação e de confiabilidade sobre as taxas volumétricas de perfusão sanguínea e também de todas as demais propriedades dos diversos tecidos, especialmente de tecidos neoplásicos. Nos tumores o caso torna-se ainda mais complexo, pois o tumor cresce de forma desordenada e os valores das taxas de perfusão não podem ser considerados exatos, aumentando a imprecisão nos valores das temperaturas calculadas numericamente. Além do mais, o valor e a direção do fluxo sanguíneo nos tumores não são fixos devido ao seu crescimento vascular e devido ao processo necrótico. E ainda, a capilaridade venosa pode se comportar como uma capilaridade arterial em diferentes tempos (Jain, 1985).

De forma geral, existe grande carência de dados confiáveis sobre os parâmetros necessários para a modelagem de tecidos vivos. A maioria dos dados disponíveis na literatura foi obtida a partir de experimentos efetuados em animais, especialmente com porcos, coelhos e macacos, e foram extrapolados para o caso humano, o que envolve imprecisões (Silva, 2004). Portanto, assumiu-se que os valores da condutividade térmica ( $k$ ), massa específica ( $\rho$ ), calor específico ( $c$ ), perfusão sanguínea ( $\omega$ ) e coeficiente de absorção ( $\beta$ ) são constantes dentro de cada região do globo ocular durante todo intervalo de tempo da simulação com exceção do tumor. As propriedades termofísicas da esclera foram consideradas iguais às da córnea; as propriedades termofísicas e a taxa de perfusão sanguínea da coroide foram consideradas iguais às da retina. Estas propriedades podem ser encontradas na literatura e estão descritas na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Propriedades termofísicas para as camadas do olho e para o tumor.

Camada	Densidade ( $\text{kg m}^{-3}$ )	Calor específico ( $\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ )	Condutividade térmica ( $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ )	Coefficiente de absorção <sup>(*)</sup> ( $\text{m}^{-1}$ )	Taxa de perfusão sanguínea ( $\text{s}^{-1}$ )
Humor aquoso	1000(i)	3997(b)	0,58(c)	16,82(a)	-
Córnea	1050(f)	4178(i)	0,58(c)	120,52(a)	-
Coroide	1000(a)	4190(a)	0,628(a)	1377,88(e)	0,012(j)
Cristalino	1050(f)	3000(g)	0,40(g)	20,26(a)	-
Esclera	1050(f)	4178(g)	0,58(c)	120,52(a)	-
Tumor	1040(h)	3900(h)	0,70(h)	1377,88(e)	0,00399(j)
Humor vítreo	1000(i)	4178(i)	0,603(i)	7,69(a)	-

(a) Amara, 1995. (b) Solução salina. (c) Emery et al., 1975. (d) Lima e Silva, 2004. (e) Cheong et al., 1990.	(f) Neelakantaswamy e Ramakrishnam, 1979. (g) Lagendijk, 1982. (h) Rivolta et al., 1999. (i) Água. (j) Flyct et al., 2006.
---	--

(\*) Os valores para o coeficiente de absorção nas diversas camadas do olho para a radiação infravermelha do laser de diodo (810 nm) foram obtidos através de interpolação linear utilizando-se os dados encontrados na literatura para esses coeficientes. Para córnea, humor aquoso, cristalino e humor vítreo foram encontrados valores em Amara (1995) para os comprimentos de onda 694,3 nm e 1060 nm. Para a esclera foram considerados os mesmos

valores utilizados para a córnea. Para o melanoma, a interpolação foi feita com os valores encontrados em Cheong et al. (1990), comprimentos de onda 630 nm e 1064 nm. Para a coroide, foi considerado o valor utilizado para o tumor.

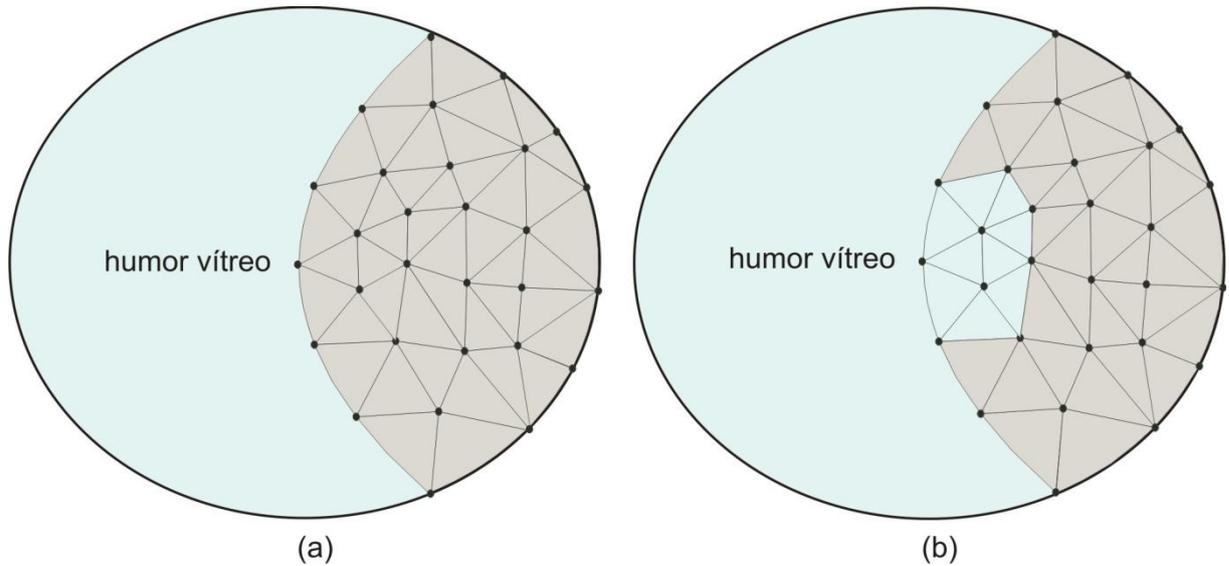
### 3.4 Estratégia utilizada para simular o encolhimento do tumor

A desnaturação é um processo que ocorre em moléculas biológicas, principalmente nas proteínas, expostas a condições adversas, tais como variações de temperatura e mudanças de pH, entre outras. A desnaturação ocorre porque as interações de ligação, responsáveis pela estrutura das proteínas, são interrompidas. A proteína perde a sua estrutura tridimensional e, portanto, as suas propriedades. O efeito mais comum observado no processo de desnaturação é a coagulação da proteína, tal qual ocorre com a albumina, presente na clara do ovo, que quando é aquecida transforma-se de um líquido viscoso e transparente em um sólido branco e opaco. Este processo é irreversível. Com a desnaturação, ocorre uma redução no volume total de água e de proteína presentes no tecido biológico (Despa et al., 2005).

Para o caso em estudo, a desnaturação por aquecimento promovido pela radiação do laser no tumor provoca o seu encolhimento, pelas razões acima expostas. Portanto, na medida em que o tratamento é executado, a superfície do tumor muda de lugar caracterizando um problema de fronteira móvel.

A Figura 3.3(a) representa o humor vítreo e o tumor (cinza) em um instante de tempo em que o valor da função dano térmico é menor do que um ( $\Omega_D < 1,0$ ) em todos os pontos que pertencem ao tumor. Nesse momento, o tumor está sendo irradiado pela fonte de laser, mas as proteínas das suas células ainda não foram desnaturadas. A Figura 3.3(b) representa as mesmas regiões, porém em outro instante de tempo. Agora, em vários pontos do tumor, já ocorreu a desnaturação das proteínas e o valor da função dano térmico é igual ou maior do que um ( $\Omega_D \geq 1,0$ ). Esse processo de desnaturação provocou o encolhimento do tumor e o avanço, simultâneo, do humor vítreo na região formada pelos pontos onde ocorreu a desnaturação das proteínas ou dano térmico (Lima et al., 2011). Portanto, é necessário considerar o movimento dessa fronteira durante a simulação da transferência de calor no olho humano portador de um melanoma de coroide durante a aplicação da TTT.

Figura 3.3 – Esquema para a estratégia utilizada na simulação do encolhimento do tumor.



O ANSYS CFX<sup>®</sup> pode simular o movimento de fronteiras por meio da especificação de um valor para a velocidade de deslocamento ou por meio da especificação do local para onde os nós se movimentarão. No primeiro caso, os nós serão deslocados de acordo com uma expressão que foi definida pelo usuário utilizando-se a linguagem CEL (*CFX Expression Language*). No segundo caso, os nós serão localizados de acordo com uma expressão em CEL também definida pelo usuário. Portanto, o usuário precisa conhecer a lei física que determinará o deslocamento ou a posição dos nós da malha. Acontece que essa informação não está disponível para o caso estudado no presente trabalho. Não foi encontrada uma regra ou uma lei para prever a posição na qual a função dano térmico seja igual ou maior do que um. Também não foi possível determinar, a priori, um valor de velocidade para o movimento da interface entre o humor vítreo e o tumor.

Para simular o encolhimento do tumor à medida que o processo de desnaturação das proteínas avança no tempo, foi desenvolvida uma estratégia que consiste em trocar as propriedades ópticas e termofísicas de acordo com o valor da função dano térmico. Foi assumido que o valor do dano térmico será o indicador da posição onde essa troca ocorrerá. Explicando melhor: para todos os pontos que se situam dentro do melanoma, a condutividade térmica ( $k$ ), a massa específica ( $\rho$ ), o calor específico ( $c$ ), a taxa de perfusão sanguínea ( $\omega$ ) e o coeficiente de absorção ( $\beta$ ) são considerados constantes e seus valores são aqueles correspondentes ao tumor enquanto o dano térmico nesses pontos é menor do que um. Quando o valor do dano térmico é igual ou maior do que um, essas propriedades assumem os valores correspondentes ao humor vítreo. Dessa maneira, como ilustrado na Figura 3.3, cada

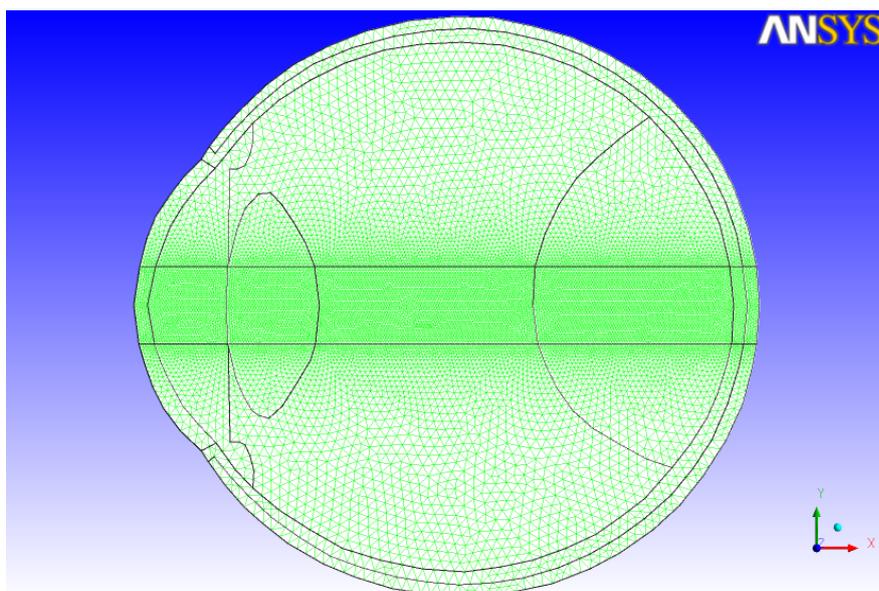
troca de propriedades representa um avanço do humor vítreo sobre o tumor tornando-o cada vez menor enquanto houver desnaturação de moléculas.

### 3.5 O domínio computacional

No domínio do problema analisado no presente trabalho foram usadas malhas não estruturadas devido à facilidade de geração destas malhas em geometrias complexas, permitindo ainda que refinamentos locais possam ser feitos em regiões específicas.

Na Figura 3.4 é mostrado o modelo geométrico bidimensional do olho humano, com uma malha computacional gerada no domínio em questão. Modelos para o olho foram criados usando o programa comercial GAMBIT<sup>®</sup>. As coordenadas dos pontos da imagem, utilizadas pelo GAMBIT<sup>®</sup> na geração da malha, foram adquiridas através do programa computacional APID - Aquisição de Pontos em Imagens Digitais – (Santos, 2007). Foram usados elementos triangulares para a malha no domínio do olho com refinamento no caminho da radiação do laser, onde são esperadas as maiores e as mais rápidas mudanças de temperatura. O programa comercial ANSYS CFX<sup>®</sup> (<http://www.ansys.com>), que emprega o método dos volumes finitos (MVF), foi utilizado para calcular as temperaturas e o dano térmico causado no olho e no tumor.

Figura 3.4 - Domínio computacional bidimensional com malha triangular.



O valor da função dano térmico, que é uma integral no tempo, foi calculado a cada *time-step* pelo ANSYS CFX<sup>®</sup> utilizando uma *additional variable*. Essa variável adicional foi escrita em uma linguagem interpretada, declarativa, denominada CEL (*CFX Expression Language*), desenvolvida para que os usuários personalizem suas simulações sem recorrerem à escrita e compilação de rotinas externas em FORTRAN. Maiores detalhes podem ser encontrados no Apêndice.

### 3.6 Testes para verificar a convergência da malha.

Um estudo de independência da malha foi realizado para o olho portador de melanoma de coróide quando exposto à radiação de um laser cujo feixe possui diâmetro de 3,0 milímetros e intensidade de  $56.588 \text{ W/m}^2$  na superfície externa da córnea, com perfusão sanguínea em condições de regime estacionário. As temperaturas do corpo e do sangue foram consideradas constantes e iguais a  $37^\circ\text{C}$ . A temperatura ambiente foi considerada igual a  $25^\circ\text{C}$ . Os resultados desse estudo são mostrados na Tabela 3.2 e nas Figuras 3.4 a 3.9. A Tabela 3.2 mostra as temperaturas em cinco pontos do domínio simulado, todos situados sobre o eixo pupilar e cujas abscissas são:  $x_1 = 3,69 \times 10^{-5} \text{ m}$ ;  $x_2 = 5,20669 \times 10^{-3} \text{ m}$ ;  $x_3 = 1,53196 \times 10^{-2} \text{ m}$ ;  $x_4 = 1,61038 \times 10^{-2} \text{ m}$  e  $x_5 = 2,34924 \times 10^{-2} \text{ m}$ . Estas abscissas correspondem à superfície da córnea, centro do cristalino, superfície do tumor, interior do tumor e fronteira entre a coróide e a esclera, respectivamente.

Tabela 3.2 - Resultado dos testes para a convergência da malha.

Teste	Número de elementos	T <sub>1</sub> (K)	T <sub>2</sub> (K)	T <sub>3</sub> (K)	T <sub>4</sub> (K)	T <sub>5</sub> (K)	EQM (%)
1	943	352,579	343,915	420,121	409,269	313,014	3,9599
2	1.174	351,003	342,614	407,620	404,080	312,820	2,3008
3	3.366	346,961	341,013	397,168	396,534	312,727	0,6243
6	9.372	346,840	340,985	394,519	395,135	312,669	0,3635
7	11.329	346,397	340,595	394,437	395,066	312,663	0,2921
8	29.388	344,689	339,665	393,444	394,505	312,760	0,0242
9	40.796	344,607	339,518	393,500	394,584	312,755	---

A sigla “EQM” nas Tabelas 3.2 e 3.4 e a sigla “eqm” nas Figuras 3.5 a 3.15, significam Raiz do Erro Quadrático Médio, cuja fórmula de cálculo encontra-se no Apêndice.

A seguir, são mostrados gráficos para a comparação entre soluções calculadas e uma solução obtida com a malha de 40.796 elementos, tomada como exata.

Nas Figuras 3.5 a 3.10 estão representados os valores para as temperaturas nos cinco pontos descritos no parágrafo anterior. É uma representação cartesiana dos valores calculados, obtidos com a utilização de malhas a partir de 943 elementos até 29.388 elementos, contra os valores considerados exatos, obtidos através de uma malha com 40.796 elementos triangulares. Nessas ilustrações “Teste 0” significa resultados exatos. Observando-as é possível notar que para o ponto situado na fronteira da coroide com a esclera as diferenças, entre os valores aproximados (calculados) e os valores exatos da temperatura, são bastante pequenas em todos os casos, variando entre 0,005 K e 0,259 K. É o primeiro ponto da esquerda no gráfico. Para os demais pontos essas diferenças não são tão pequenas, sendo as maiores observadas na superfície do tumor, variando entre 0,056 K e 26,621 K. Na medida em que a malha foi sendo refinada, essas diferenças foram se tornando cada vez menores.

Baseado nesses resultados, a malha com 29.388 elementos foi escolhida para efetuar as demais simulações.

Figura 3.5 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 943 elementos triangulares. A maior diferença observada foi de 26,621 K e ocorreu no ponto  $x_3$  situado na superfície do tumor.

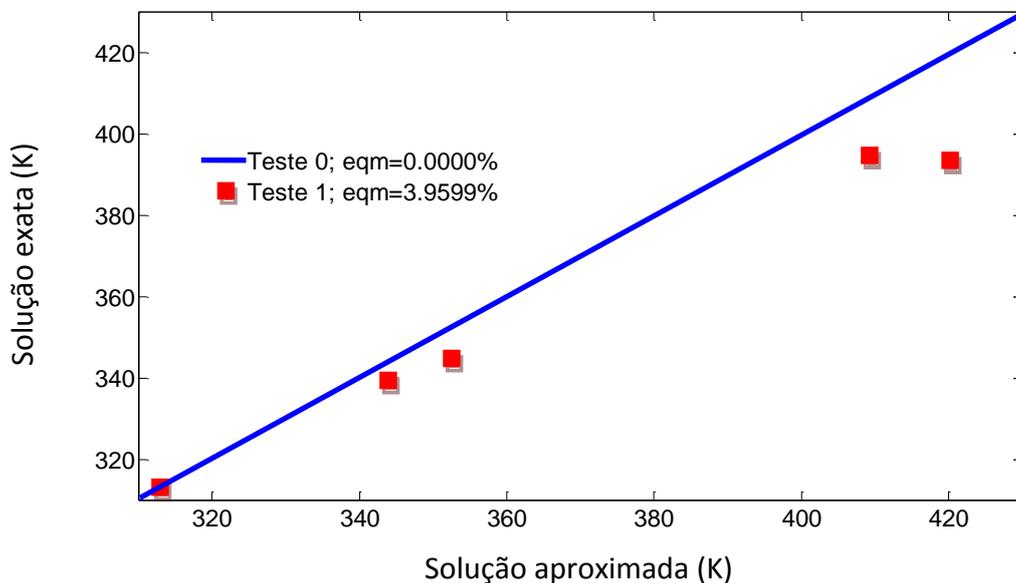


Figura 3.6 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 1.174 elementos triangulares. A maior diferença foi de 14,12 K na superfície do tumor, ponto  $x_3$ .

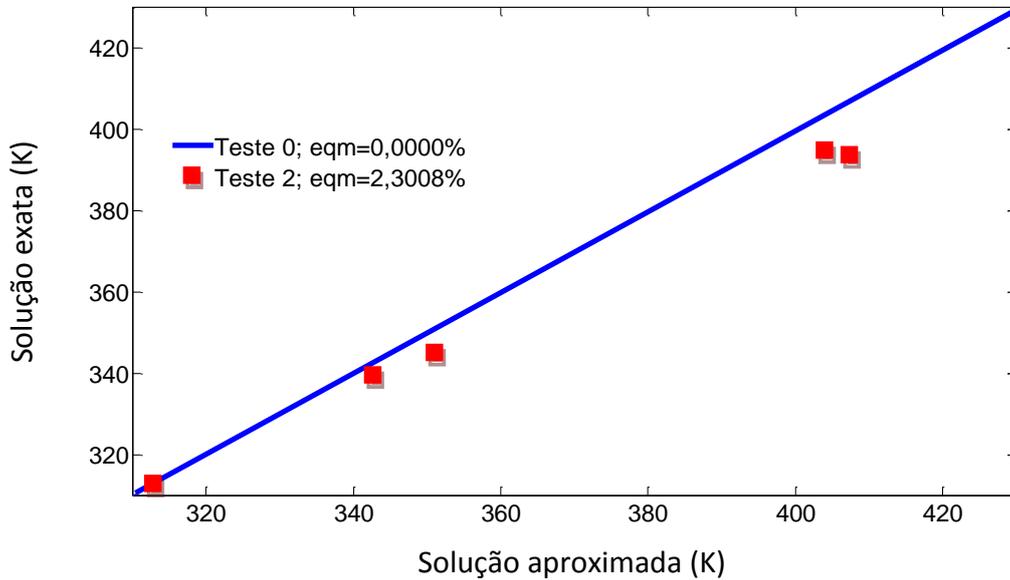


Figura 3.7 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 3.366 elementos. A maior diferença foi de 3,668 K e ocorreu na superfície do tumor, ponto  $x_3$ .

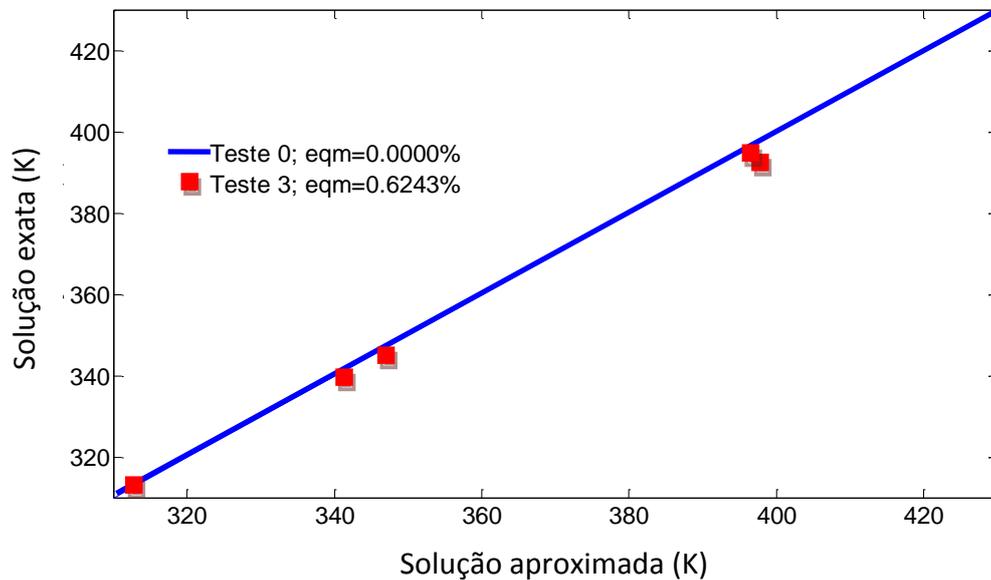


Figura 3.8 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 9.372 elementos triangulares. A maior diferença foi de 2,233 K e ocorreu na córnea, ponto  $x_1$ .

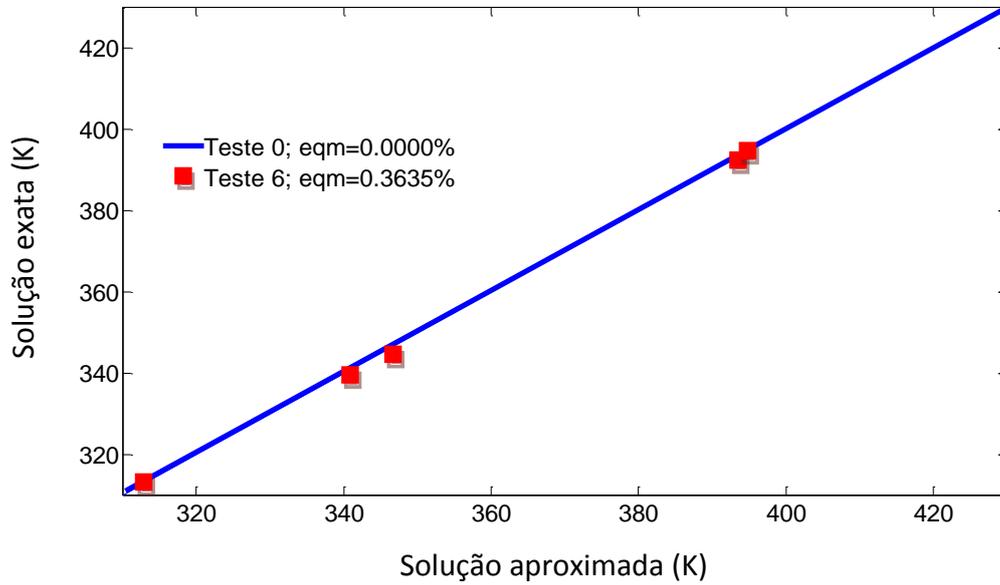


Figura 3.9 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 11.329 elementos triangulares. A maior diferença foi de 1,790 K e ocorreu na córnea, ponto  $x_1$ .

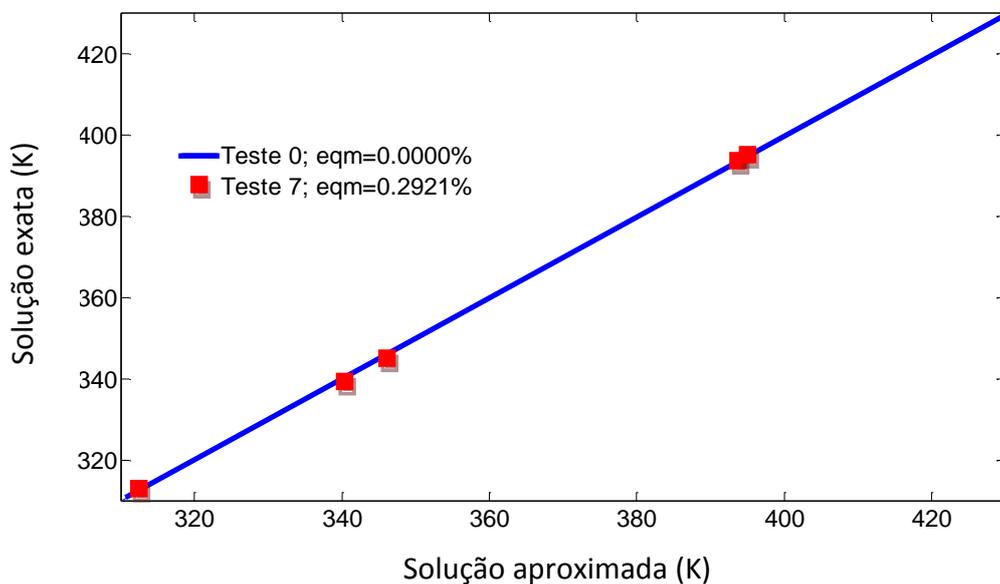
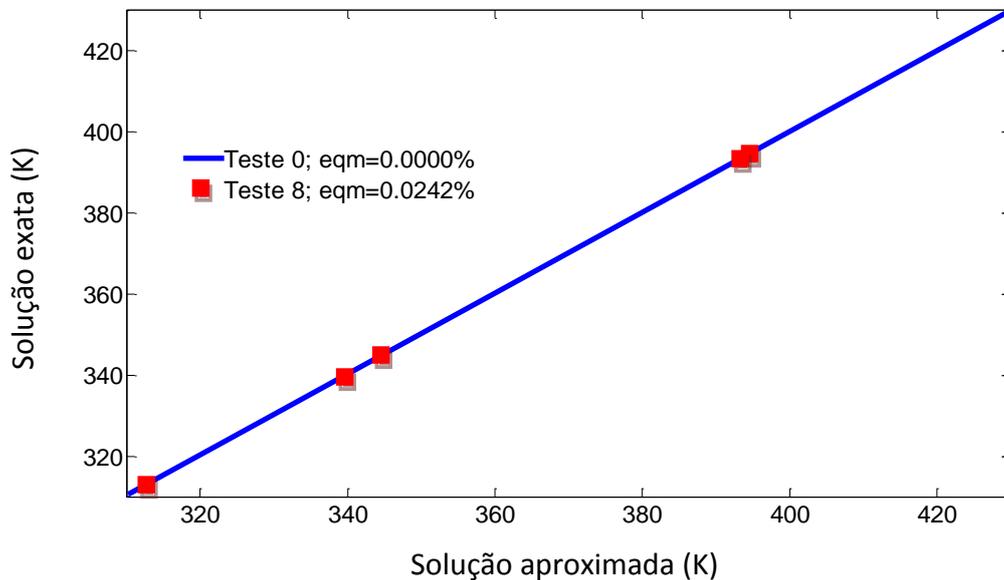


Figura 3.10 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com uma malha que possui 29.388 elementos triangular. A máxima diferença foi de 0,147 K e ocorreu para a temperatura no centro do cristalino, ponto  $x_2$ .



### 3.7 Verificação da qualidade da malha.

Uma das formas mais importantes de minimizar os erros de discretização é utilizar uma malha de boa qualidade. Dessa forma, uma malha de boa qualidade é essencial para a obtenção de uma boa análise do problema. A Tabela 3.3 mostra os valores das grandezas que caracterizam a qualidade da malha escolhida, com 29.388 elementos, e que será utilizada nas demais simulações.

Tabela 3.3 - Qualidade da malha escolhida com 29.388 elementos. <sup>(\*)</sup>Measures of Mesh Quality, ANSYS CFX-Solver Modeling Guide, p. 322, Release 12.0, April 2009.

Propriedade	Valor aceitável <sup>(*)</sup>	Valores encontrados	
		Mínimo	Máximo
<i>Maximum Face Angle</i>	< 170°	90°	111°
<i>Minimum Face Angle</i>	> 10°	12°	90°
<i>Edge Length Ratio</i>	< 100	1	6
<i>Connectivity Number</i>	< 50	1	16
<i>Element Volume Ratio</i>	< 20	1	3

Na Tabela 3.3 é possível verificar que todos os parâmetros que determinam a qualidade da malha se encontram dentro do intervalo aceitável.

*Definição dos parâmetros para a qualidade da malha:*

*Maximum Face Angle:* para todas as faces que tocam um determinado nó, é calculado o ângulo formado por dois lados que tocam o nó. O máximo valor desses ângulos é armazenado. Os valores reportados são o menor e o maior desses máximos em todo o domínio.

*Minimum Face Angle:* para todas as faces que tocam um determinado nó, é calculado o ângulo formado por dois lados que tocam o nó. O mínimo valor desses ângulos é armazenado. Os valores reportados são o menor e o maior desses mínimos em todo o domínio.

*Edge Length Ratio:* razão entre o maior e o menor lado de uma face. Para cada face esta razão é calculada para dois lados que tocam o nó. O máximo desses valores é armazenado. Os valores reportados são o menor e o maior desses máximos em todo o domínio.

*Connectivity Number:* número de elementos que tocam um nó. Os valores reportados são o menor e o maior desses valores em todo o domínio.

*Element Volume Ratio:* razão entre o volume do maior elemento e o volume do menor elemento que tocam um nó.

### **3.8 Testes para verificar a convergência do *time-step***

Com as mesmas condições utilizadas nos testes de convergência da malha, foram realizados testes para determinar a escolha do valor do *time-step* que será utilizado nas simulações em regime transitório. Os resultados desses testes são apresentados na Tabela 3.4 e nas Figuras 3.11 a 3.15. Baseado nestes resultados foi escolhido um *time-step* de cinco centésimos de segundo para as simulações posteriores, pois com a utilização do mesmo, o intervalo de tempo da simulação foi de, aproximadamente, 25 minutos e 19 segundos enquanto que para um *time-step* de um centésimo de segundo, o intervalo de tempo da simulação foi de quatro horas, um minuto e 12 segundos, ou seja, quase dez vezes maior.

Apesar desta grande diferença nos intervalos de tempo gastos nas simulações, a maior diferença encontrada nas temperaturas destes dois casos foi de apenas 0,003 K.

Tabela 3.4 - Testes para convergência do tamanho do *time-step*.

Time step	T <sub>1</sub> (K)	T <sub>2</sub> (K)	T <sub>3</sub> (K)	T <sub>4</sub> (K)	T <sub>5</sub> (K)	EQM (%)	Tempo CPU (s)
0.5	324,005	317,222	322,320	323,702	311,997	0,0314	202
0.2	324,010	317,226	322,517	323,881	312,032	0,0077	428
0.1	324,013	317,228	322,500	323,838	312,049	0,0011	757
0.05	324,015	317,229	322,498	323,836	312,049	0,0007	1.520
0.02	324,016	317,230	322,497	323,834	312,050	0,0006	3.778
0.01	324,016	317,228	322,495	323,833	312,047	---	14.473

Figura 3.11 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada calculada para a temperatura em cinco pontos situados sobre o eixo pupilar, obtidas com um *time-step* de cinco décimos de segundo. A maior diferença foi de 0,95 K e ocorreu para a temperatura na interface entre a coróide e a esclera.

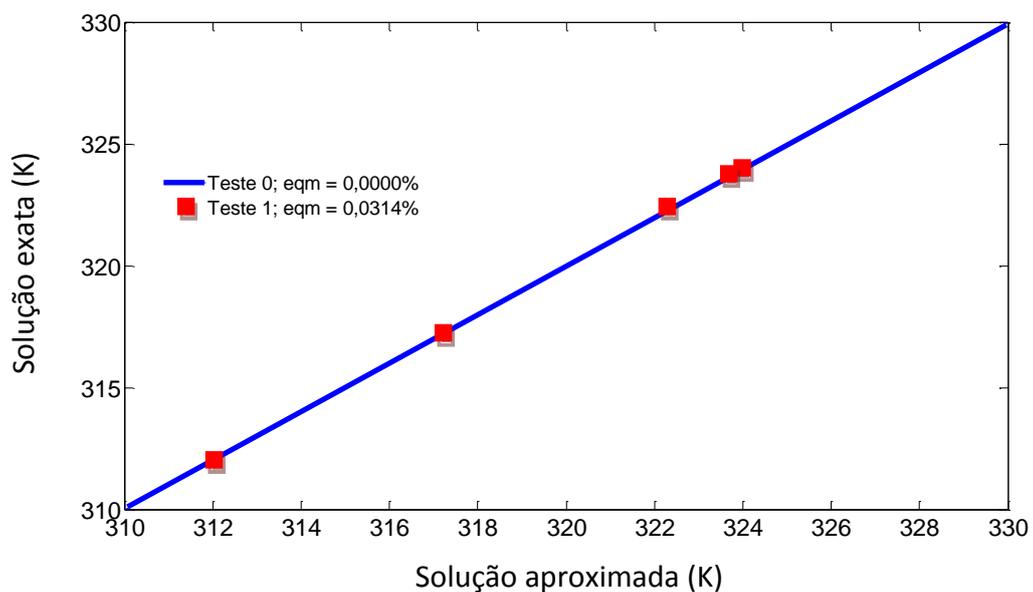


Figura 3.12 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada calculada para a temperatura em cinco pontos situados sobre o eixo pupilar, obtidas com um *time-step* de dois décimos de segundo. A maior diferença foi de 0,048 K e ocorreu para a temperatura no interior do tumor.

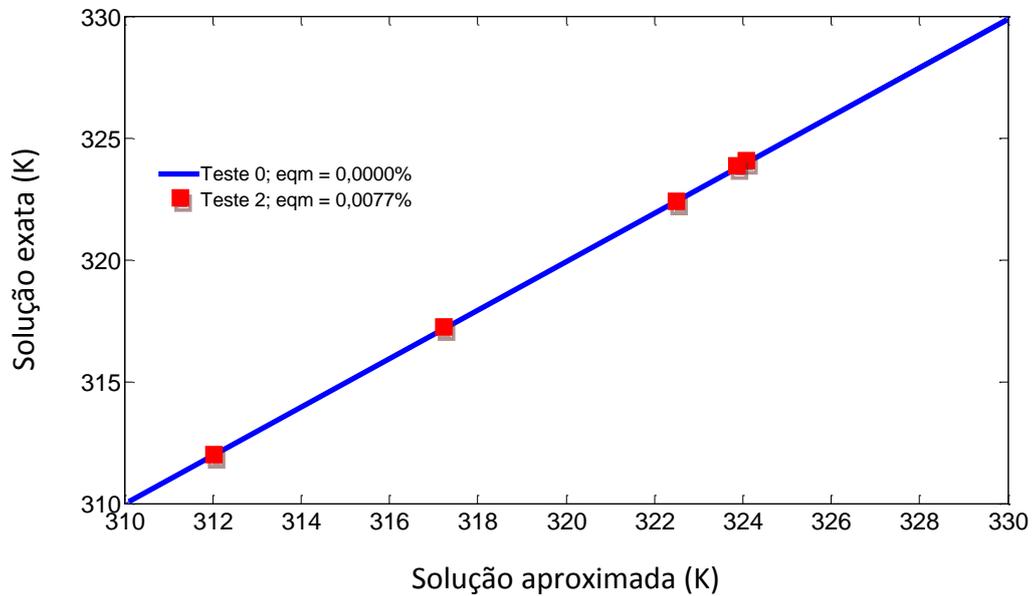


Figura 3.13 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada calculada para a temperatura em cinco pontos situados sobre o eixo pupilar, obtidas com um *time-step* de um décimo de segundo. A maior diferença foi de 0,005 K e ocorreu para as temperaturas na superfície e no interior do tumor.

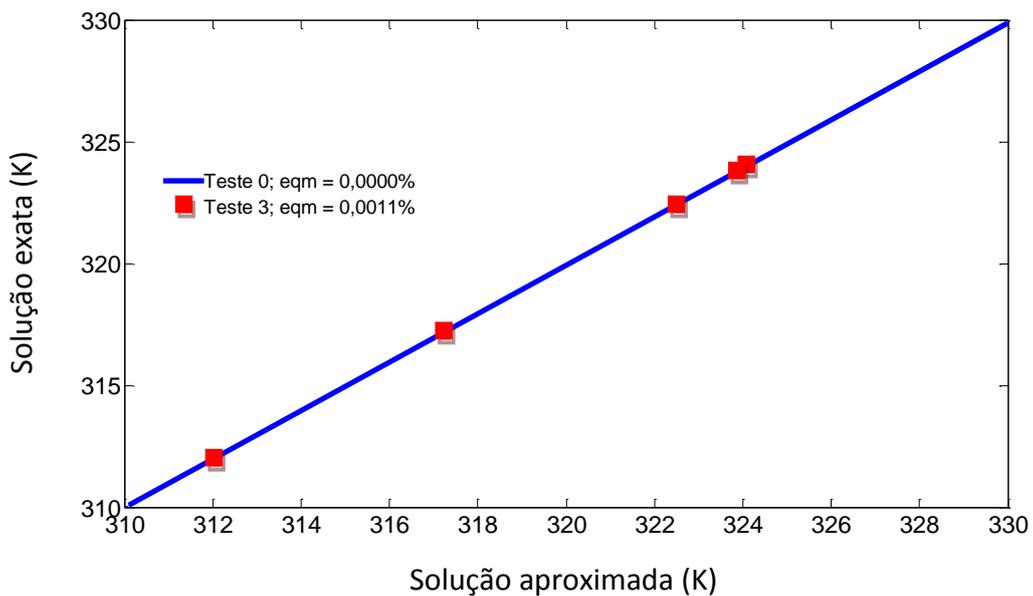


Figura 3.14 - Comparação entre a solução considerada como exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com um *time-step* de cinco centésimos de segundo. A maior diferença foi de 0,003 K e ocorreu para as temperaturas na superfície e no interior do tumor.

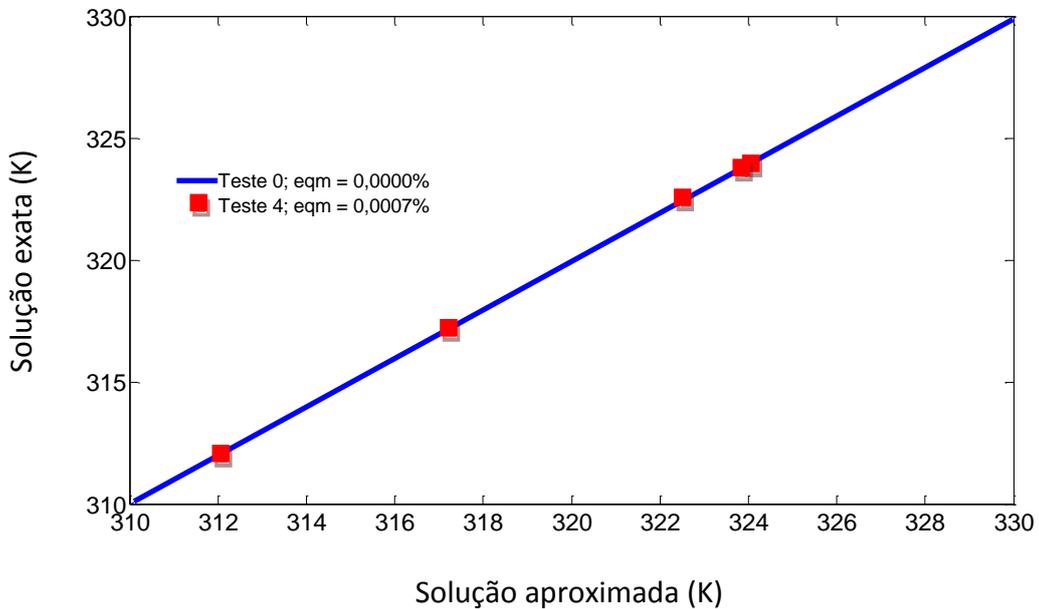
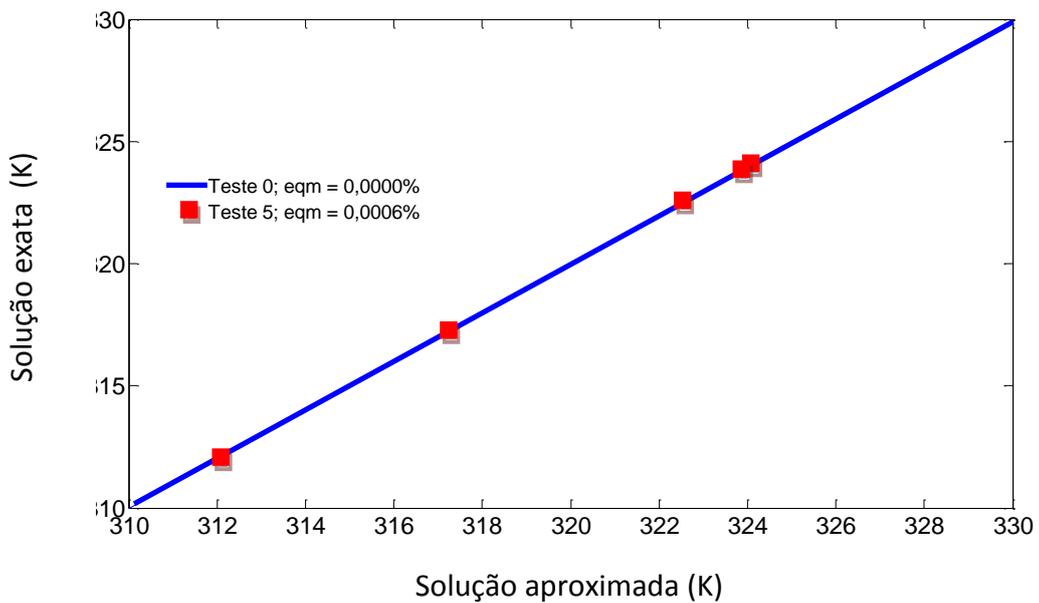


Figura 3.15 - Comparação entre a solução exata e a solução aproximada para a temperatura em cinco pontos do domínio simulado, obtidas com um *time-step* de dois centésimos de segundo. A maior diferença foi de 0,003 K e ocorreu para a temperatura na interface entre a coroide e a esclera.



### 3.9 Casos simulados

Foram simulados casos de estado estacionário para o olho não exposto à radiação do laser e de estado transitório para o olho irradiado com laser de diodo atendendo diversas condições, conforme descritos a seguir.

#### 3.9.1 Regime estacionário: olho não irradiado por laser

Uma simulação, de estado estacionário, foi efetuada para calcular a distribuição de temperaturas para o olho não exposto à radiação do laser. Para esses cálculos foram considerados, de acordo com a Tabela 3.5:

- Perfusão sanguínea na coroide;
- Perfusão sanguínea no tumor;
- Temperatura constante na região posterior da esclera;
- Temperatura constante para o sangue;
- Troca de calor entre a córnea e o meio ambiente por convecção, irradiação e evaporação do filme lacrimal.

Tabela 3.5 - Parâmetros para a simulação do regime estacionário.

Parâmetro	Valor	Referência
Temperatura na esclera posterior	37 °C	Narasimhan et al., 2009
Temperatura do sangue	37 °C	Ooi et al., 2007
Temperatura do ambiente	25 °C	Ooi et al., 2007
Coeficiente de transferência de calor córnea/ambiente	22 W m <sup>-1</sup> °C <sup>-1</sup>	Legendijk, 1982.
Taxa de perfusão na coroide	0,012 s <sup>-1</sup>	Flyckt et al., 2006
Taxa de perfusão no tumor	0,00399 s <sup>-1</sup>	Flyckt et al., 2006

### 3.9.2 Regime transitório: olho irradiado por laser

Diversos casos, em regime transitório, foram simulados para calcular a temperatura e o dano térmico nos tecidos oculares quando expostos à radiação de um laser de diodo (comprimento de onda de 810 nm) com um feixe cilíndrico de diâmetro igual a 3,0 milímetros. O tempo de exposição do tecido à radiação da fonte de laser foi escolhido como 60 segundos, na maioria das simulações, porque esse é o valor utilizado pelos médicos em procedimentos de TTT. Os valores iniciais para as temperaturas no domínio foram aqueles obtidos em estado estacionário, isto é, para o olho não irradiado por laser. Foram mantidos, nessa simulação, os valores da temperatura do sangue, da temperatura do ambiente, das taxas de perfusão na coroide e no tumor, e do coeficiente de transferência de calor entre a córnea e o meio exterior. A Tabela 3.6 mostra as condições que foram aplicadas nessas simulações.

Tabela 3.6 - Simulações efetuadas em regime transitório.

Frente móvel	Potência (mW)	Condição de contorno na esclera	Modelo de dano térmico	Tempo de exposição (s)	Condutividade do cristalino ( $W m^{-1}K^{-1}$ )
Não	400	Cauchy	Birngruber	60	0,40
Sim	400	Cauchy	Birngruber	60	0,40
				10	
				20	
				30	
				40	
Sim	400	Cauchy	Birngruber	50	0,40
				60	
				70	
				80	
				90	
	400				
	500				
	600				
Sim	700	Cauchy	Birngruber	60	0,40
	800				
	900				
	1000				
Sim	400	Dirichlet	Birngruber	60	0,40
Sim	400	Cauchy	Henriques e Moritz	60	0,40
					0,21
Sim	400	Cauchy	Birngruber	60	0,30
					0,40
					0,54

Tabela 3.7 – Simulações efetuadas em regime transitório.

Frente móvel	Potência (mW)	Condição de contorno na esclera	Modelo de dano térmico	Tempo de exposição (s)	Coefficiente de absorção no tumor ( $m^{-1}$ )
					688,94
					826,73
					964,52
					1102,30
					1240,09
Sim	400	Cauchy	Birngruber	60	1377,88
					1515,67
					1653,46
					1791,24
					1929,03
					2066,82

Para as simulações indicadas na Tabela 3.7, a condutividade térmica do cristalino e a taxa de perfusão sanguínea no tumor foram consideradas constantes e, respectivamente, iguais a  $0,40 \text{ W m}^{-1}\text{K}^{-1}$  e  $0,00399 \text{ s}^{-1}$ .

Para as simulações indicadas na Tabela 3.8, a condutividade térmica do cristalino e o coeficiente de absorção da radiação da fonte de laser no tumor foram considerados constantes e, respectivamente, iguais a  $0,40 \text{ W m}^{-1}\text{K}^{-1}$  e  $1377,88 \text{ m}^{-1}$ .

Tabela 3.8 - Simulações efetuadas em regime transitório.

Frente móvel	Potência (mW)	Condição de contorno na esclera	Modelo de dano térmico	Tempo de exposição (s)	Perfusão sanguínea no tumor ( $s^{-1}$ )
					0,00200
					0,00279
					0,00360
Sim	400	Cauchy	Birngruber	60	0,00399
					0,00439
					0,00519
					0,00600

Os resultados e as análises dessas simulações serão apresentados no capítulo seguinte.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo serão apresentados os resultados encontrados através da aplicação do nosso modelo para a temperatura, o dano térmico e a profundidade alcançada pelo dano dentro do tumor. Foram efetuadas simulações para o olho não exposto à radiação da fonte de laser e para o olho exposto à radiação de tal fonte, com potência de saída entre 400 mW e 1000 mW. Para determinar o valor da função dano térmico foram utilizados o modelo de Henriques e Moritz e o modelo de Birngruber, tendo este último sido desenvolvido especificamente para tecidos oculares. Foram executadas, também simulações com duas condições de contorno diferentes sobre a esclera: uma condição de temperatura constante e uma condição convectiva de troca de calor. Foi também realizado um estudo de sensibilidade do dano térmico no olho para alguns valores da condutividade térmica do cristalino e do coeficiente de absorção da radiação infravermelha do laser no tumor.

### 4.1 Perfil de temperatura nos tecidos oculares não expostos à radiação do laser

Inicialmente foi analisada a transferência de calor no olho humano não exposto à radiação do laser. Em regime estacionário, foram calculadas as temperaturas nas várias regiões do olho. Estes resultados serão utilizados como valores iniciais para os cálculos em regime transitório, quando da aplicação da radiação da fonte de laser.

Na Figura 4.1 é mostrada a distribuição de temperatura no olho humano normal, isto é: não exposto à radiação, calculadas pelo ANSYS-CFX em regime estacionário. A região mais quente está localizada na parte posterior do olho que recebeu calor da anatomia que a envolve, cuja temperatura era 37°C, enquanto a região mais fria está localizada na superfície da córnea, onde ocorreram as perdas de calor para o ambiente. A temperatura mais baixa foi de 34,46 °C no centro da superfície anterior da córnea.

A distribuição de temperaturas ao longo do eixo pupilar para o modelo do olho está representada graficamente na Figura 4.2. Tal eixo pupilar foi escolhido porque se encontra numa região atingida pela radiação do laser e, portanto, sendo esperado que as maiores temperaturas ocorressem sobre esse eixo; expectativa esta que foi confirmada pelos resultados dos cálculos efetuados.

Figura 4.1 - Isofaixas de temperatura, em regime permanente, dentro do olho humano não exposto à radiação da fonte de laser.

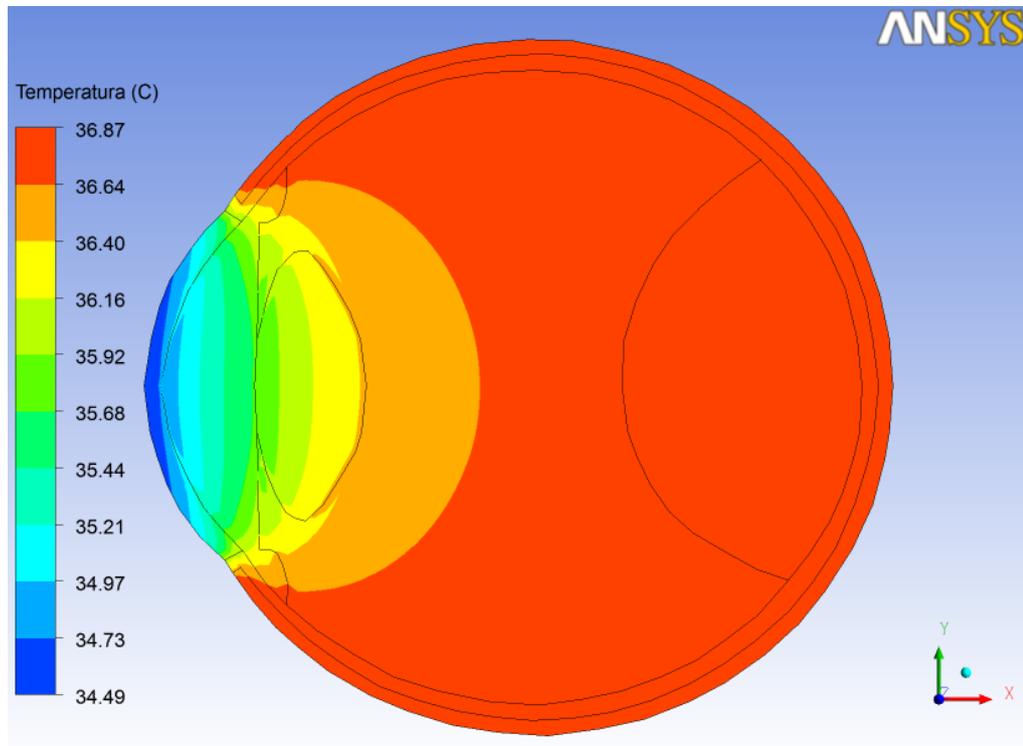
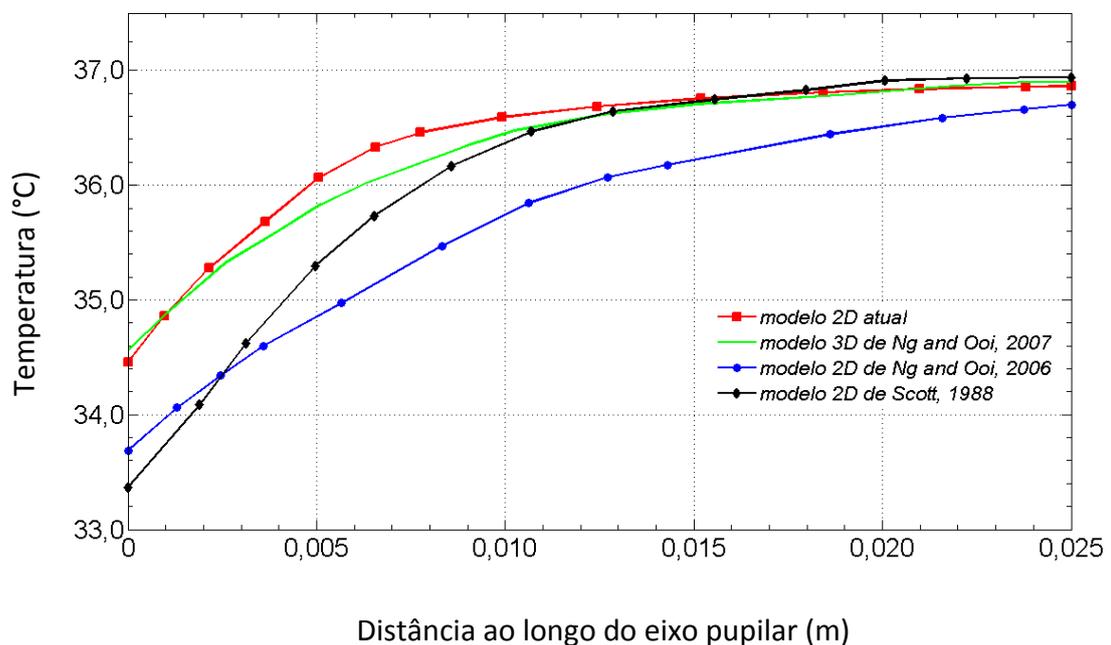


Figura 4.2 – Comparação entre o perfil de temperaturas, em regime estacionário, ao longo do eixo pupilar do olho humano não exposto à radiação e os resultados obtidos por de Scott (1988), pelo modelo bidimensional de Ng e Ooi (2006) e pelo modelo tridimensional de Ng e Ooi. (2007).

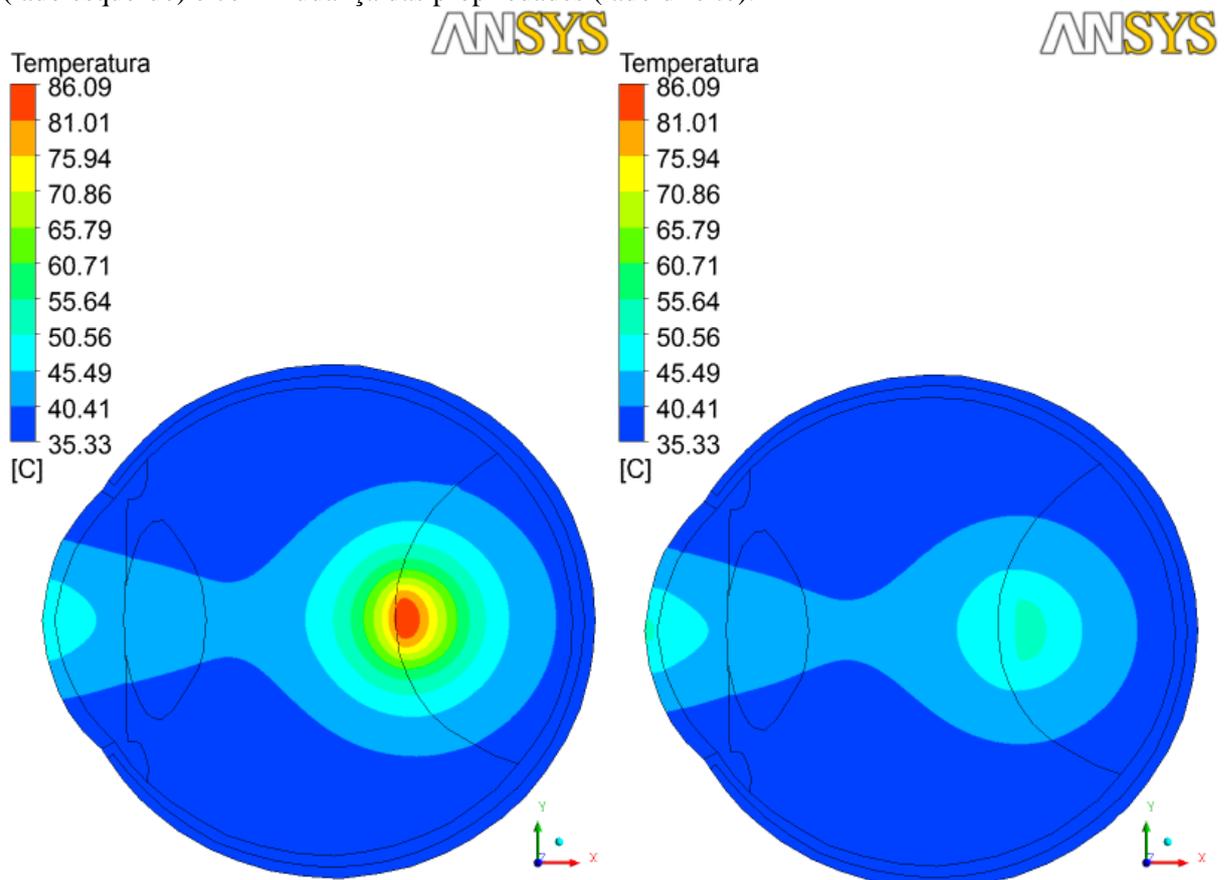


Na Figura 4.2, estão também representadas as distribuições de temperatura obtidas nos trabalhos de Scott (1988), Ng e Ooi (2006) e Ng e Ooi (2007). Resultado semelhante também foi obtido por Amara (1995). Comparando os resultados obtidos com o modelo atual e os resultados do trabalho de Ng e Ooi (2007), que é o mais recente e apresenta uma abordagem tridimensional, foram encontradas diferenças na temperatura, ao longo do eixo pupilar, de no máximo 0,29°C.

#### 4.2 Comparação entre simulações executadas sem alteração e com alteração das propriedades do tumor em função do dano térmico

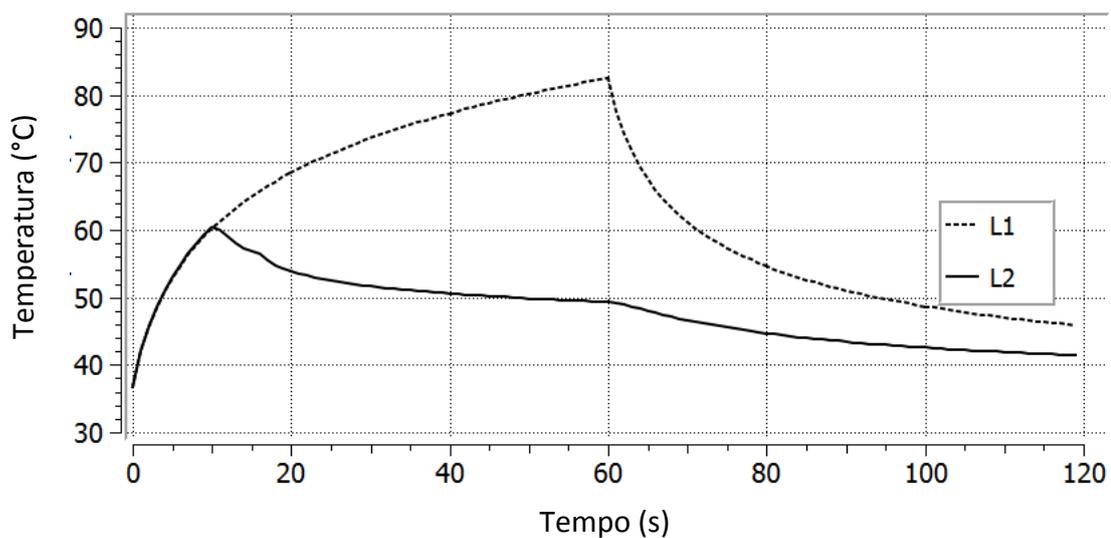
Na Figura 4.3 é mostrada a distribuição das temperaturas no olho humano com melanoma de coróide que foi exposto, durante 60 segundos, à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e 3,0 mm de diâmetro do feixe.

Figura 4.3 - Isofaixas de temperatura no olho após 60 segundos de exposição à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e 3,0 mm de diâmetro do feixe sem mudança de propriedades (lado esquerdo) e com mudança das propriedades (lado direito).



O resultado mostrado no lado esquerdo refere-se a uma simulação que foi executada sem alterar os valores da densidade, da condutividade térmica, do calor específico e do coeficiente de absorção no tumor em função do dano térmico. No lado direito, o resultado é relativo à mesma situação descrita acima, porém quando, num dado ponto dentro do tumor, o dano atinge um valor igual ou maior do que um, os valores daquelas propriedades do tumor são trocados pelos valores correspondentes aos do humor vítreo. Observando-a fica evidente que na primeira situação as temperaturas atingem valores bem maiores do que os citados na literatura que relata procedimentos de TTT, que são valores de temperatura entre 45 e 65 °C. Quando essas propriedades são alteradas no decorrer da simulação, os resultados para as temperaturas na região do tumor apresentam-se dentro do intervalo esperado. A Figura 4.4 mostra a variação da temperatura na superfície do tumor em função do tempo para as duas situações descritas acima.

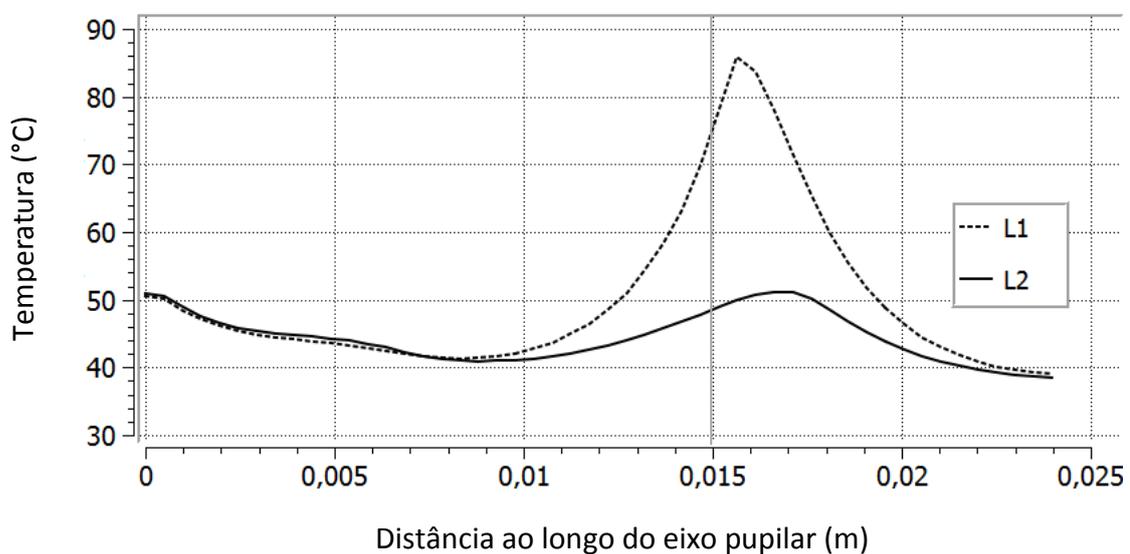
Figura 4.4 - Temperatura na superfície do tumor sem alteração (L1) e com alteração das propriedades ópticas e termofísicas (L2).



Na Figura 4.5 é mostrado o perfil da temperatura ao longo do eixo pupilar, 60 segundos após o início da aplicação da radiação. A curva formada pela linha pontilhada (L1) representa o perfil da temperatura obtido através de uma simulação em que os valores da densidade, do calor específico, da condutividade térmica e do coeficiente de absorção no tumor foram mantidos constantes em todo o intervalo. A curva formada pela linha contínua (L2) representa

o perfil da temperatura obtido através de uma simulação em que os valores das propriedades ópticas e termofísicas do tumor são substituídos pelos valores daquelas propriedades para o humor vítreo. A linha vertical cinza marca a posição da superfície do tumor sobre o eixo pupilar. De forma semelhante ao caso anterior, a temperatura atinge valores mais elevados quando as propriedades foram mantidas constantes. Com mudança dos valores das propriedades, dentro do tumor a temperatura atingiu um máximo de aproximadamente 52 °C enquanto que sem mudança a temperatura a máxima temperatura foi de 85 °C.

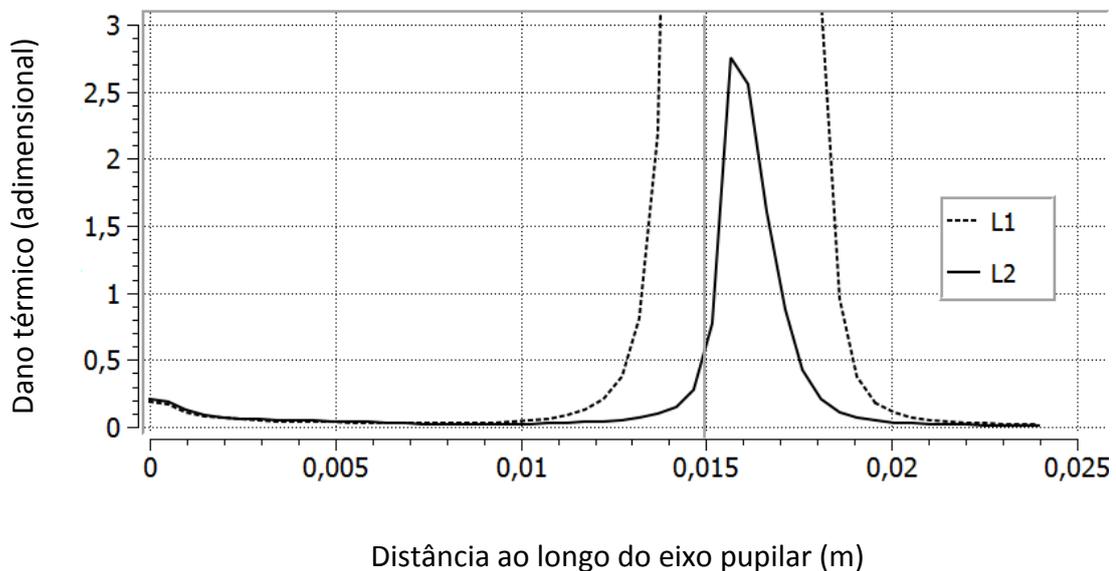
Figura 4.5 - Temperatura ao longo do eixo pupilar sem alteração (L1) e com alteração das propriedades ópticas e termofísicas (L2), para  $t = 60$  s. A linha cinza marca a posição da superfície do tumor sobre o eixo pupilar.



Os valores da função dano atingiram valores muito altos quando, durante a simulação, as propriedades do tumor não foram alteradas, conforme procedimento descrito. Para esta simulação, a função dano térmico acumulado atingiu valores superiores a 4000. Valores altos como esses, não garantem mais a integridade do tecido vivo. Quando os valores das propriedades do tumor foram trocados pelos do humor vítreo, a função dano térmico acumulado durante o procedimento de TTT atingiu um valor máximo de 2,8 dentro do tumor; ou seja, cerca de 1430 vezes, menor do que o anterior, caracterizando uma situação mais próxima da realidade. Na Figura 4.6 são mostrados os valores da função dano térmico acumulado ao longo do eixo pupilar, até o instante  $t = 120$  segundos, para as simulações com alteração e sem alteração das propriedades termofísicas e do coeficiente de absorção no tumor.

Todos os resultados que serão apresentados a partir da Seção 4.3 correspondem aos cálculos que foram executados utilizando-se a estratégia de trocar as propriedades do tumor pelas do humor vítreo para simular o avanço da frente de desnaturação, ou frente de dano térmico no tumor. Esta estratégia, de trocar as propriedades do tumor pelas do humor vítreo, computacionalmente, corresponde à diminuição do tamanho do tumor como efeito da desnaturação das células devido à absorção da radiação infravermelha do laser pelo tecido biológico.

Figura 4.6 - Comparação entre o dano térmico ao longo do eixo pupilar obtido através de uma simulação sem alteração (L1) e outra com alteração das propriedades ópticas e termofísicas do tumor (L2), para  $t = 120$  s.



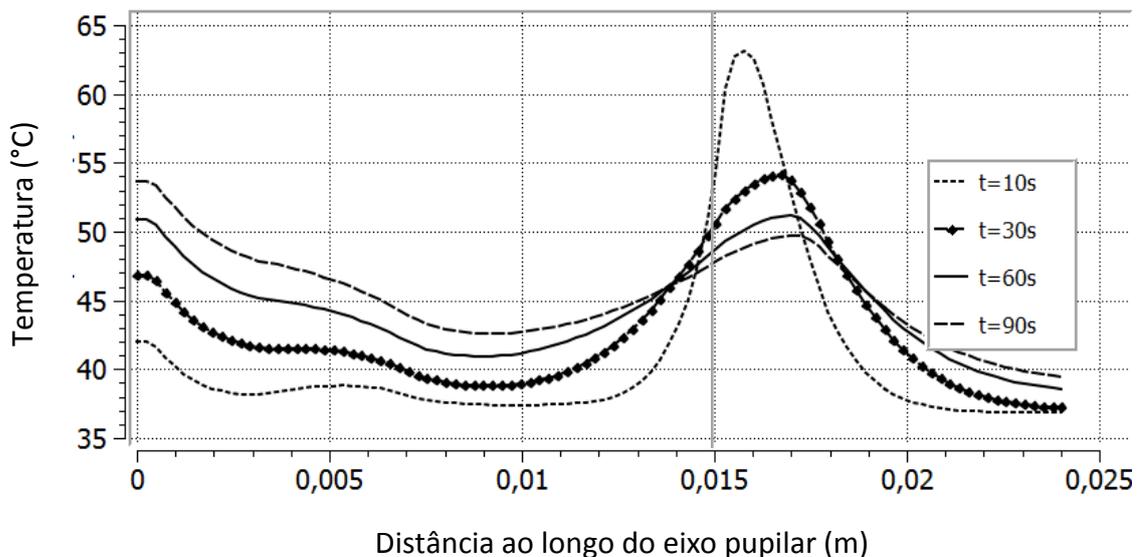
#### 4.3 Variação da temperatura e do dano térmico com o tempo de exposição

A Figura 4.7 representa o perfil de temperaturas ao longo do eixo pupilar para exposições de 10, 30, 60 e 90 segundos. O olho foi exposto à radiação de uma fonte de laser, com potência de saída de 400 mW e diâmetro do feixe de 3,0 mm.

Observando o conjunto de gráficos apresentados na Figura 4.7 é possível perceber que, por volta do instante de tempo  $t=10$  segundos, a temperatura atingiu o seu valor máximo no domínio, de aproximadamente  $63^{\circ}\text{C}$ . Esta temperatura máxima ocorreu dentro do melanoma, numa região situada a, aproximadamente, um milímetro da superfície. Para intervalos de

exposição maiores do que 10 segundos, a temperatura dessa região diminuiu gradativamente, ocorrendo, porém, um aumento na temperatura do tecido circunvizinho. Este aumento de temperatura foi se espalhando, aumentando a extensão do dano térmico dentro do tumor.

Figura 4.7 – Perfil de temperaturas ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros, em diversos instantes de tempo.



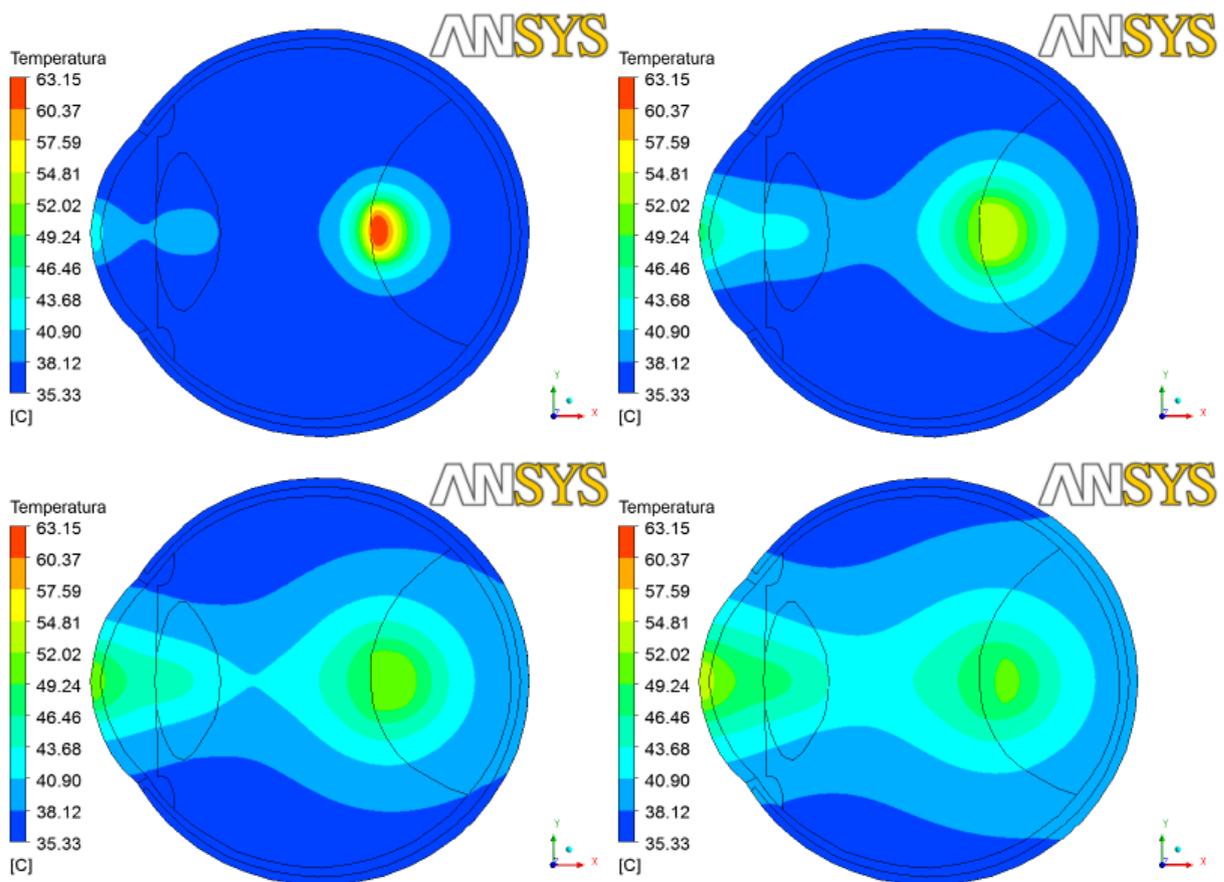
As pequenas alterações de temperatura na parte posterior do tumor,  $x=0,022$  m, estão de acordo com a literatura (Journée-de Korver, 1997), que afirma não ser eficaz a redução do tumor nessa região. Portanto nessa região não ocorrem efeitos hipertérmicos satisfatórios. Nota-se também que o tumor, devido ao seu coeficiente de absorção, tornou-se a região mais aquecida quando comparada com as demais, fato este também em concordância com a literatura.

Na Figura 4.8 é mostrado o campo de temperaturas no domínio da simulação para os instantes 10 segundos (superior esquerda), 30 segundos (superior direita), 60 segundos (inferior esquerda) e 90 segundos (inferior direita). Observando-as pode-se perceber o comportamento descrito com relação à Figura 4.7, acima.

As variações da temperatura na superfície da córnea, no centro do cristalino e na superfície anterior da coroide (base do tumor) em função do tempo, para um intervalo de exposição igual a 60 segundos, são mostradas na Figura 4.9, onde se pode notar que a temperatura

umenta no intervalo de tempo em que o tecido encontra-se exposto à radiação do laser, isto é, entre zero e 60 segundos. Após esse tempo o laser foi desligado e até completar 120 segundos, período do resfriamento, a temperatura diminuiu se aproximando do valor inicial quando não havia radiação incidente sobre o olho.

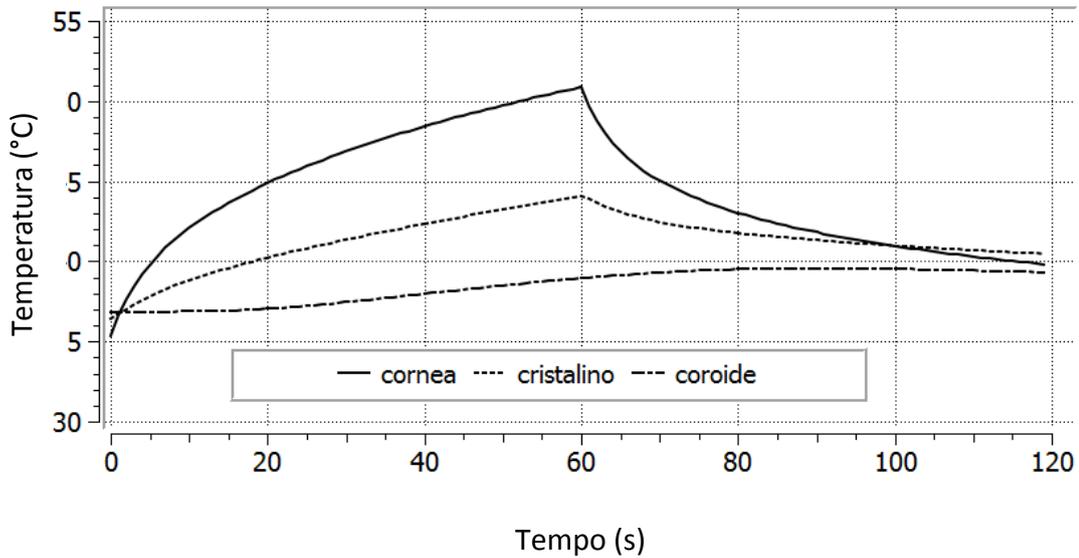
Figura 4.8 - Isofaixas de temperatura para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



É importante observar que a temperatura na superfície anterior da córnea, após 20 segundos, ultrapassou os 45 °C e manteve-se acima desse valor durante 45 segundos. Contudo, esses valores não foram suficientemente elevados para produzirem dano térmico irreversível nessa região.

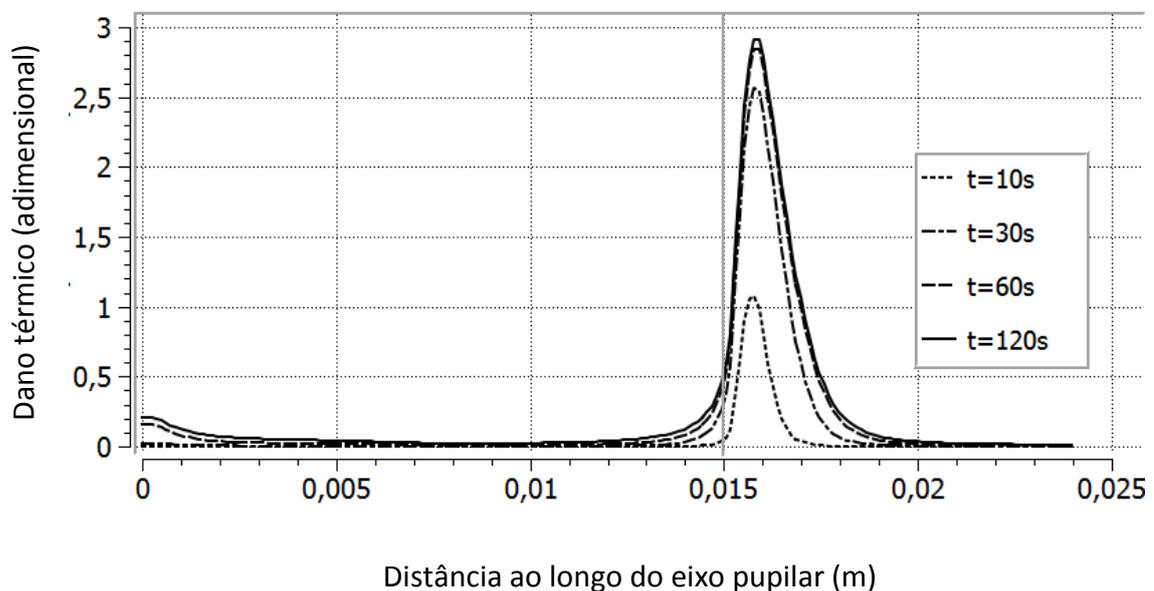
O efeito do dano térmico na temperatura, devido à desnaturação das células, pode ser explicado a partir da Figura 4.4, onde está representada a variação da temperatura na superfície do tumor em função do tempo.

Figura 4.9 - Variação da temperatura na superfície da córnea em função do tempo para olho exposto à radiação de um laser com potência de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



É possível se notar que a temperatura, na superfície do tumor, aumentou durante 10 segundos, quando atingiu o seu maior valor ao mesmo tempo em que um grande número de células sofreu o processo de desnaturação induzido pelas altas temperaturas aqui registradas. Isto ocasionou uma alteração nas propriedades termofísicas desta região, na propagação do calor e, conseqüentemente, no perfil de temperaturas.

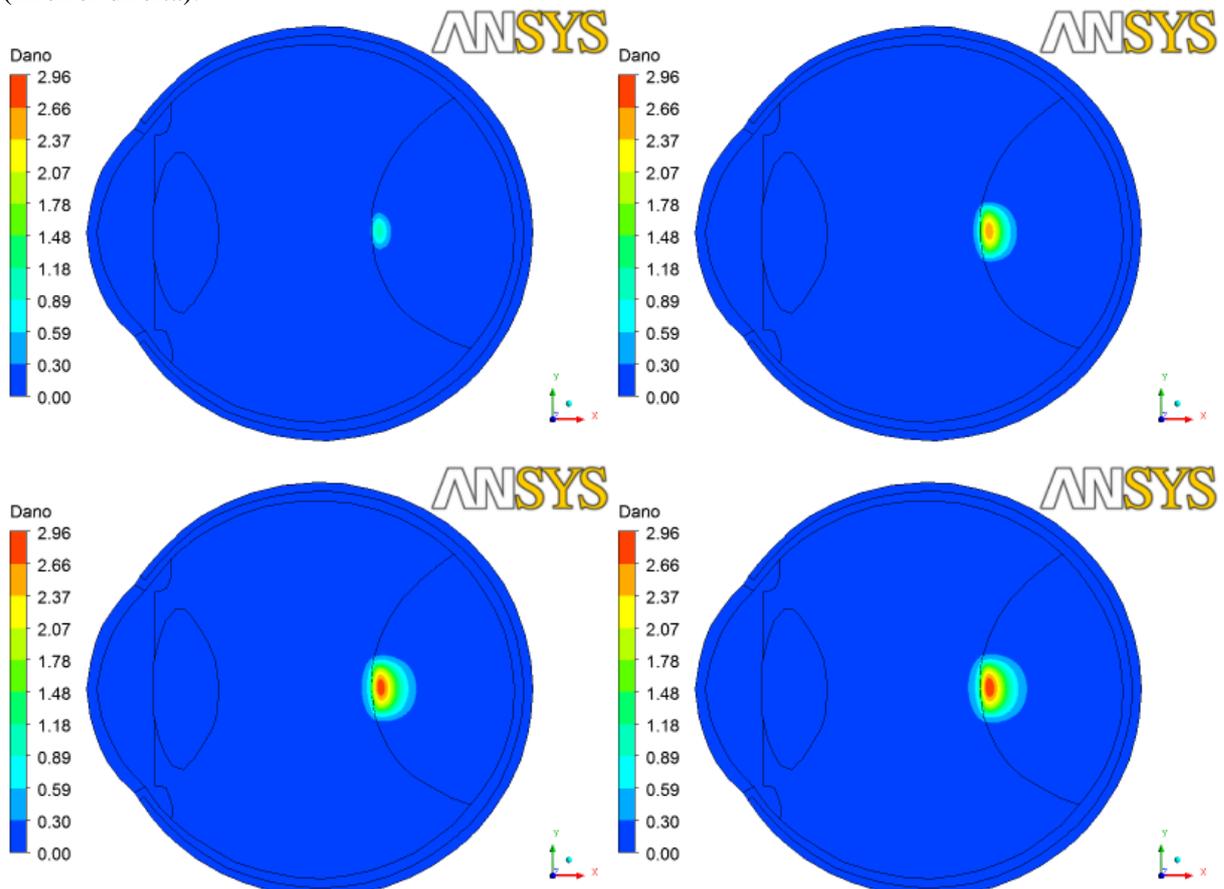
Figura 4.10 - Dano térmico ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



Na Figura 4.10 é mostrado o perfil do dano térmico ao longo do eixo pupilar em quatro instantes de tempo. Nela, se percebe que tanto a intensidade quanto a extensão do dano aumentaram com o passar do tempo, até o instante em que o laser foi desligado ( $t=60s$ ). A partir desse instante, o valor do dano térmico continuou aumentando, porém com uma taxa inferior quando comparada com a ocorrida anteriormente, fato esse que pode ser entendido por meio do caráter acumulativo da função dano térmico. Durante a aplicação da radiação do laser, a temperatura sofreu as maiores variações fazendo com que a função dano térmico aumentasse numa taxa maior. Nessa figura também pode ser visto que as profundidades do dano nos instantes 60 e 120 segundos são praticamente iguais, indicando que mesmo com o aumento no valor da função dano após o instante de tempo  $t=60s$ , o dano térmico não atingiu o patamar de dano irreversível nos locais onde isso não havia ocorrido até o instante do desligamento do laser.

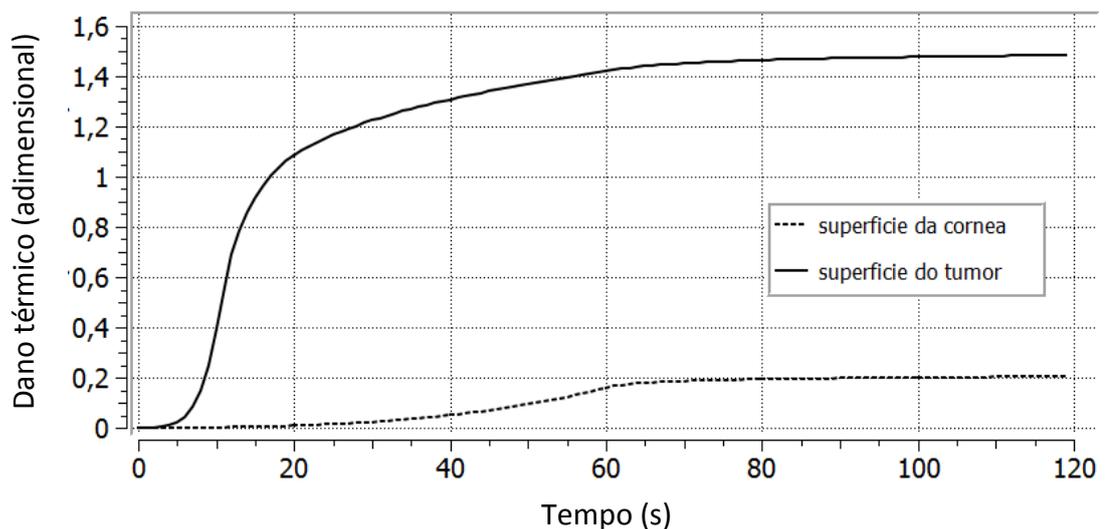
Na Figura 4.11 está representada a distribuição da função dano térmico nos tecidos oculares. O valor máximo da função dano ocorreu dentro do tumor.

Figura 4.11 - Isofaixas de dano térmico no olho humano exposto à radiação de um laser com potência de 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros para os instantes de tempo 10 segundos (superior esquerda), 30 segundos (superior direita), 60 segundos (inferior esquerda) e 120 segundos (inferior direita).



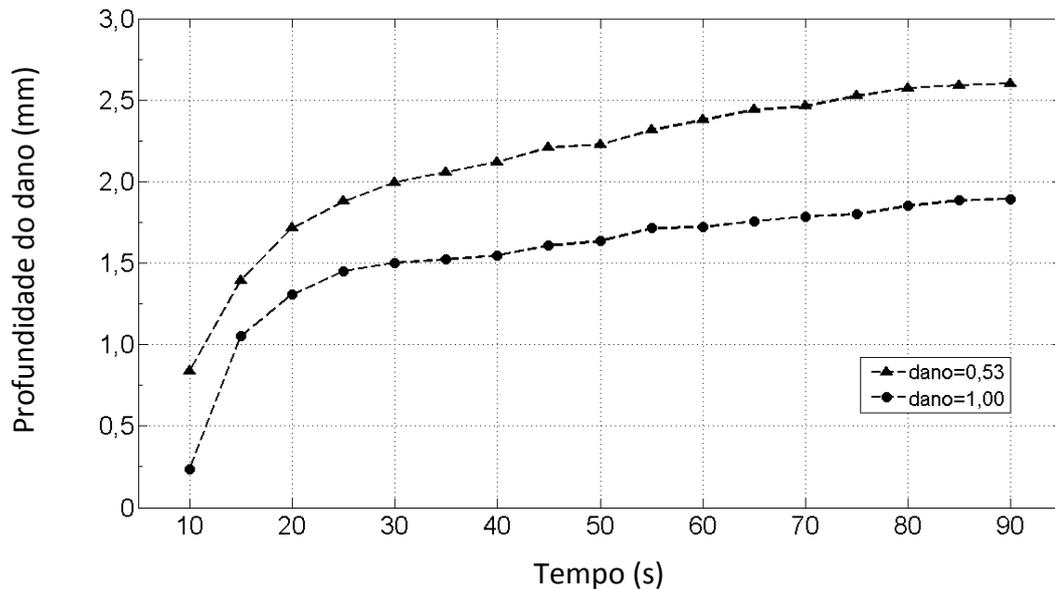
De acordo com a Figura 4.12, para uma potência de saída de 400 mW e para um diâmetro do feixe do laser igual a 3,0 milímetros, o valor máximo que a função dano atinge na superfície da córnea é  $\Omega_D = 0,2$  significando que a quantidade de células desnaturadas nesta região é menor do que aquela considerada como limiar para causar dano irreversível ao tecido. Com relação ao tumor, o valor da função dano atinge o limiar de dano irreversível ao tecido ( $\Omega_D = 0,53$ ) por volta do instante de tempo  $t = 10$  segundos e segue crescendo de forma acentuada até aproximadamente  $\Omega_D = 1,1$  (instante de tempo  $t=20$  segundos). Após o instante 20 segundos, o valor do dano continua aumentando, porém, de forma moderada até o instante em que o laser é desligado ( $t=60$  segundos) atingindo um valor de aproximadamente  $\Omega_D = 1,5$ . A partir do instante em que o laser foi desligado, a função dano apresenta um pequeno aumento tendendo assintoticamente para o valor  $\Omega_D = 1,6$  até que a simulação seja finalizada ( $t=120$  segundos).

Figura 4.12 - Dano térmico na superfície da córnea e na superfície do tumor em função do tempo para o olho exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



Como se pode ver na Figura 4.13, os limiares de dano térmico, causado pela radiação de um laser com 400 mW de potência de saída e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm, atingem as camadas mais profundas do tumor à medida que aumenta o tempo de exposição do tecido ocular à radiação do laser.

Figura 4.13 - Profundidade dos limiares do dano térmico no tumor em função do tempo.



Quando o olho foi exposto à radiação do laser durante 60 segundos e durante 90 segundos, as profundidades do dano igual a 0,53 foram, respectivamente, de 2,37 mm e 2,70 mm. Dessa forma, observou-se que um aumento de 50% no tempo de exposição ocasionou um aumento de 13,6% na profundidade do dano. Já para o dano térmico igual a um, as profundidades do dano foram de 1,82 mm (60s) e 1,99 mm (90s); agora mostrando um aumento de 9,5%. Considerando um tempo de exposição de 60 segundos, notou-se que por volta dos 40 segundos, tanto para o dano igual 0,53 quanto para um, a profundidade do dano atingiu, aproximadamente, 90% do seu valor final.

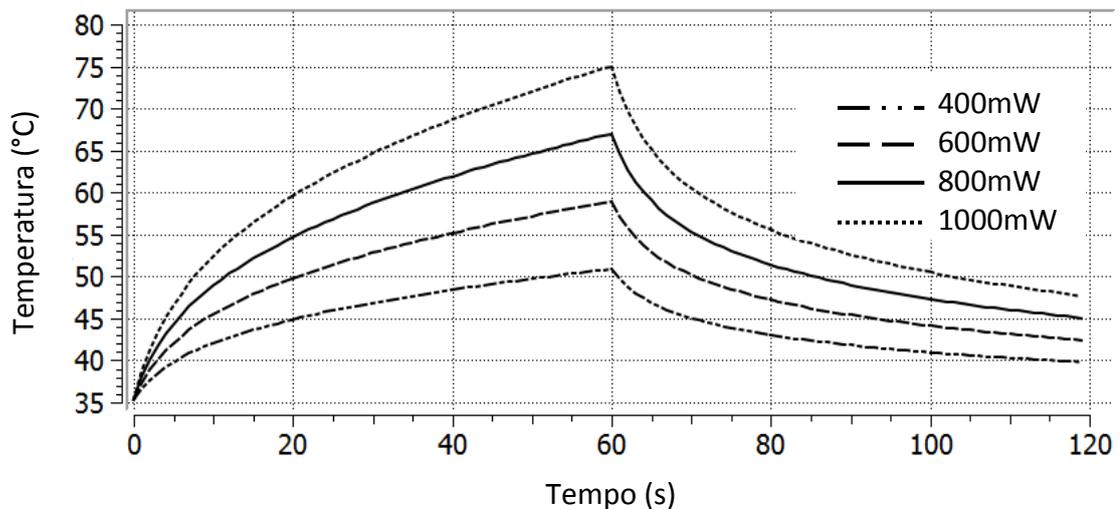
#### 4.4 Relação da profundidade do dano com a potência do laser

Para determinar uma relação entre a potência de saída do laser e a extensão do dano térmico causado ao tumor, foram efetuados cálculos de temperatura e dano térmico causado por um feixe de laser de 3,0 milímetros e com potência que variou entre 400 e 1000 W (Fuisting & Richard, 2010).

A variação da temperatura na superfície da córnea em função do tempo é mostrada na Fig. 4.14. Para a maior potência de saída do laser (1000 mW) a temperatura alcançou valores

superiores a 45 °C aproximadamente a partir do instante  $t=4$  s. No instante final da irradiação ( $t=60$  s) seu valor foi de 75,10 °C enquanto que para a menor potência o valor da temperatura foi de 50,95 °C. Nesse caso, uma variação de 150% na potência de saída do laser provocou uma variação de 47,3% no valor dessa temperatura.

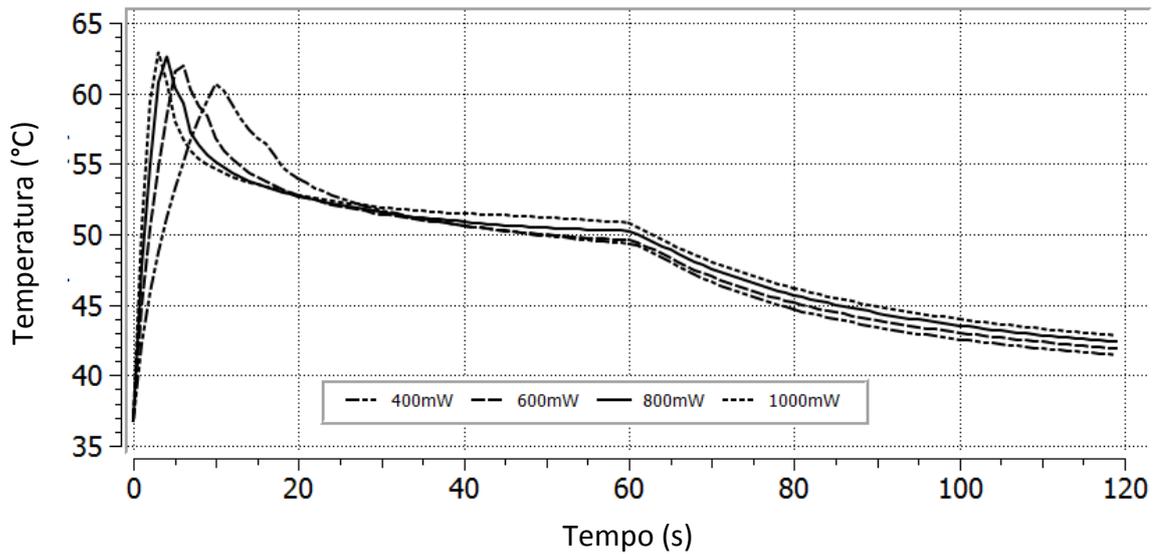
Figura 4.14 - Temperatura na superfície da córnea em função do tempo para o olho exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



Na superfície do tumor, Figura 4.15, o valor máximo da temperatura para uma potência de saída do laser igual a 400 mW foi de 60,66 °C e ocorreu no instante de tempo dez segundos. Já para uma potência de saída do laser igual a 1000 mW, o valor máximo da temperatura foi de 62,91 °C e ocorreu no instante de tempo três segundos. Portanto uma variação de 150% na potência de saída do laser ocasionou uma variação de 3,7% no valor máximo da temperatura. Os valores da temperatura mostraram diferenças de 1,59 °C e de 1,30 °C nos instantes de tempo 60 e 120 segundos, respectivamente.

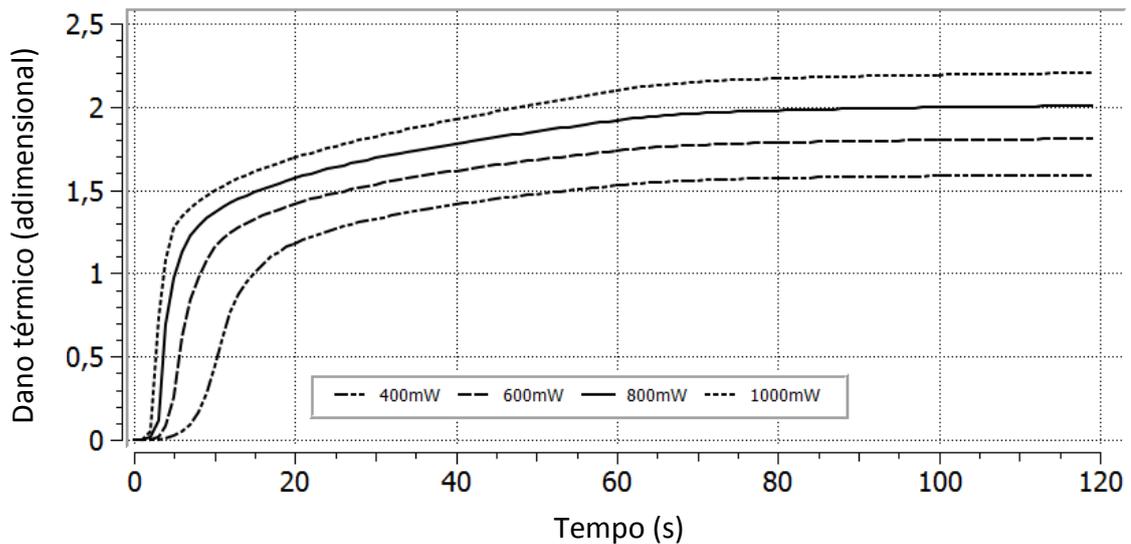
Resultados para o dano térmico causado pela radiação na superfície do tumor para potências de 400, 600, 800 e 1000 mW são mostrados na Figura 4.16. Com potência de 1000 mW, 150% maior comparada com a menor potência, o dano térmico igual a um foi alcançado em quatro segundos. Com potência de 400 mW esse valor ocorreu no instante quatorze segundos, o que representou um intervalo de tempo quase quatro vezes maior.

Figura 4.15 - Temperatura na superfície do tumor em função do tempo para o olho exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



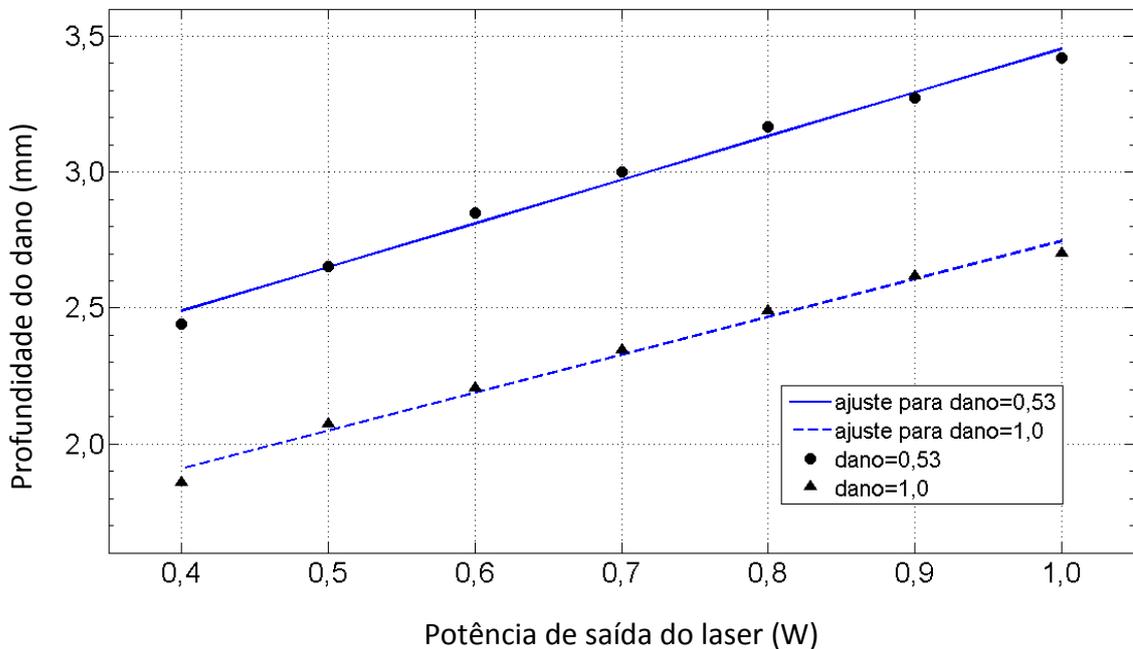
O valor do dano final acumulado para a potência de 1000 mW foi de 2,21 enquanto que para a potência de 400 mW foi de 1,59. Portanto um aumento de 150% na potência de saída do laser provocou um aumento de apenas 39,2% no valor do dano final acumulado.

Figura 4.16 - Dano térmico na superfície do tumor em função do tempo para o olho exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



Os resultados para a profundidade do dano térmico no tumor são mostrados na Figura 4.17 e na Tabela 4.1. Nelas é possível perceber que a extensão do dano dentro do tumor aumentou de forma quase linear com a potência do laser, a partir do instante  $t=10$  segundos da exposição à radiação do laser, tanto para dano igual a um ( $\Omega_D = 1,0$ ), quanto para dano igual a 0,53 ( $\Omega_D = 0,53$ ). Com potência de 400 mW, a profundidade do dano igual a 0,53 foi de 2,44 mm e para dano igual a um foi de 1,88 mm. Com potência de 1000 mW, a profundidade do início do dano irreversível ( $\Omega_D = 0,53$ ) foi de 3,42 mm e para dano igual a um foi de 2,70 mm. Esses resultados mostraram que com potência de 1000 mW a profundidade do dano igual a 0,53 e do dano igual a um foram, respectivamente, 40,1% e 43,6% superiores em relação aos obtidos com a potência de 400 mW. Porém, é importante ressaltar que para potências acima de 500 mW a temperatura na córnea atingiu valores suficientemente elevados para causar danos térmicos que chegaram ao valor de 0,63. Este valor da função dano se encontra acima do considerado por Henriques e Moritz ( $\Omega_D = 0,53$ ) como critério para o início de dano irreversível (Welch, 1985) e que são indesejados nesta região.

Figura 4.17 - Profundidade ou extensão do dano térmico ( $\Omega_D = 1,0$  e  $\Omega_D = 0,53$ ) causado pela radiação do laser no tumor.



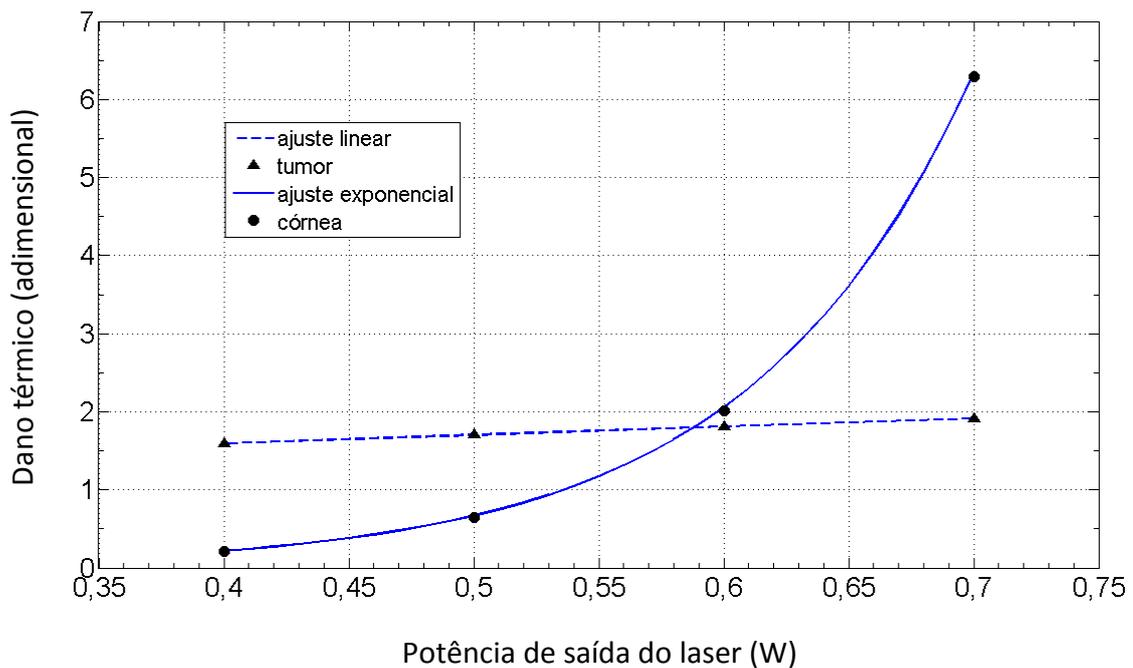
Uma comparação entre os valores do dano térmico na superfície da córnea e na superfície do tumor é mostrada na Figura 4.18. A linha tracejada com marcadores triangulares representam os valores do dano no tumor. A linha contínua com marcadores circulares representam os valores do dano na córnea.

Tabela 4.1 – Extensão do dano térmico no tumor após exposição de 60 segundos à radiação de um laser com feixe de diâmetro igual a 3,0 mm em função da potência de saída do laser.

Potência de saída (mW)	Extensão do dano (mm)	
	$\Omega_D = 1,0$	$\Omega_D = 0,53$
400	1,86	2,44
500	2,07	2,65
600	2,21	2,85
700	2,35	3,00
800	2,49	3,17
900	2,62	3,27
1000	2,70	3,42

Pode-se notar que o valor do dano térmico apresentou uma variação linear e uma variação exponencial com a potência de saída do laser, respectivamente, no tumor e na córnea. É importante ressaltar que a partir da potência 500 mW, o dano térmico na córnea assumiu valores maiores do que aquele indicado como início de dano irreversível, ou seja: dano térmico igual a 0,53.

Figura 4.18 - Dano térmico causado pela radiação do laser na superfície do tumor e na superfície da córnea para potências de saída entre 0,4 W e 0,7 W.

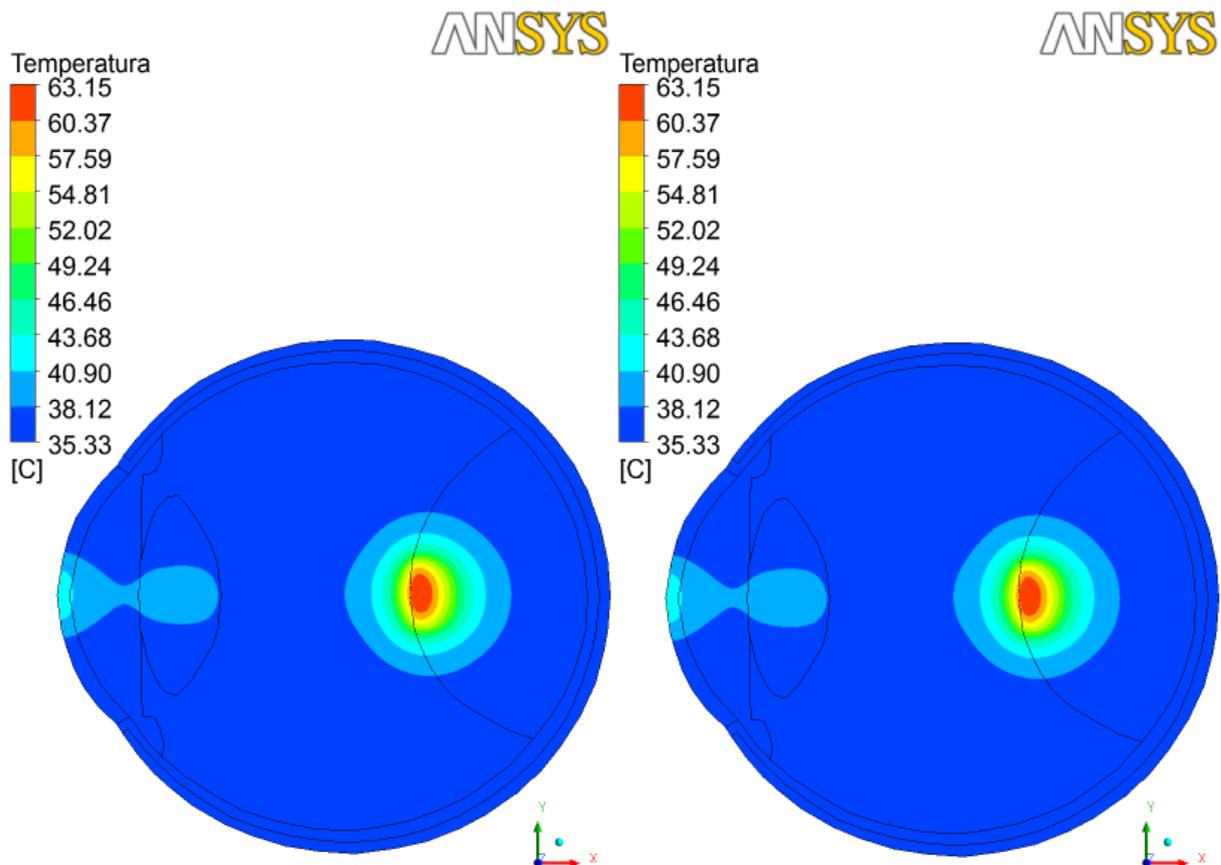


#### 4.5 Influência do tipo da condição de contorno na esclera sobre a temperatura e sobre o dano térmico

As Figuras 4.19 a 4.21 mostram os resultados de temperatura e dano térmico obtidos através de simulações efetuadas com potência de saída do laser igual a 400 mW, diâmetro do feixe do laser igual a 3,0 milímetros, tempo de exposição à radiação do laser de 60 segundos, tempo de resfriamento igual a 60 segundos e uma condição de contorno imposta sobre a superfície externa da esclera:

- condição de contorno de primeira espécie ou de Dirichlet, temperatura especificada, denominada CC1;
- condição de contorno de terceira espécie ou de Cauchy, convecção na superfície com coeficiente de transferência de calor especificado, denominada CC2.

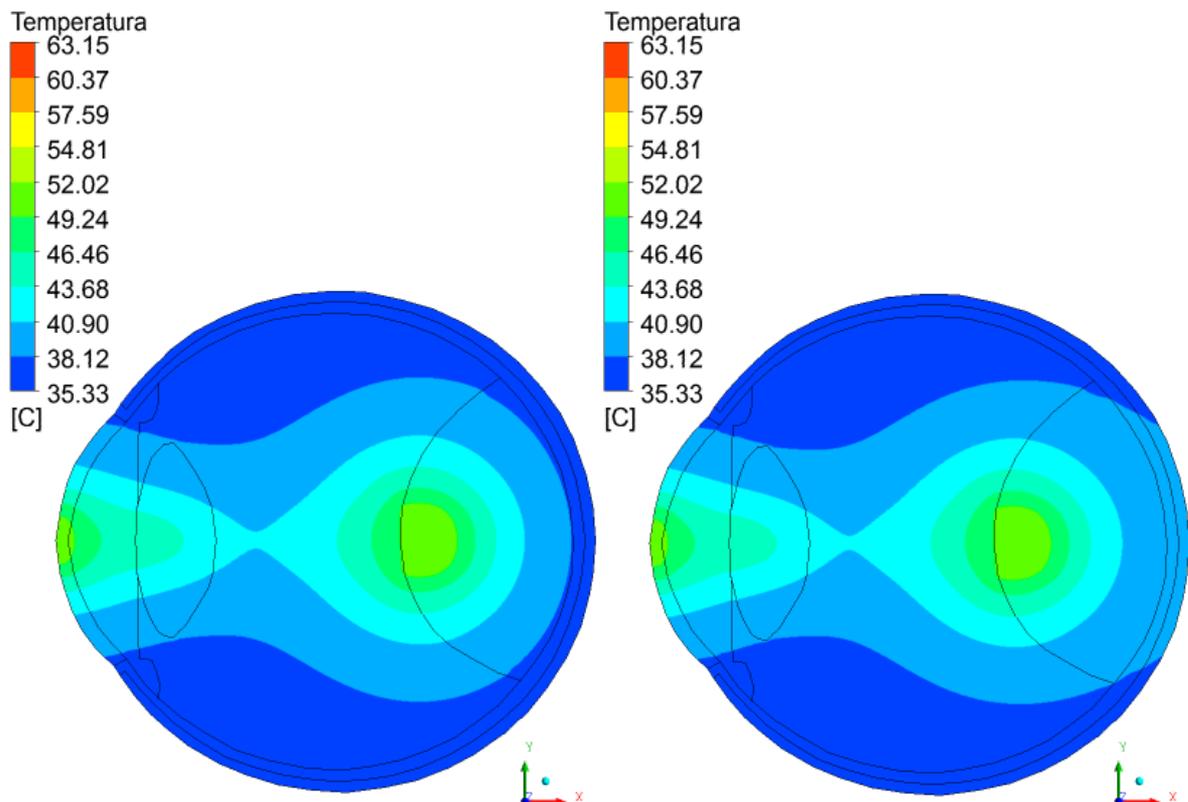
Figura 4.19 - Isofaixas de temperatura após 10 segundos de exposição à radiação de laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm. Estes resultados foram obtidos com as condições de contorno CC1 (lado esquerdo) e CC2 (lado direito).



As isofaixas de temperatura mostradas no lado esquerdo da Figura 4.19 foram obtidas com uma condição de contorno de temperatura constante (37 °C) sobre a superfície externa da

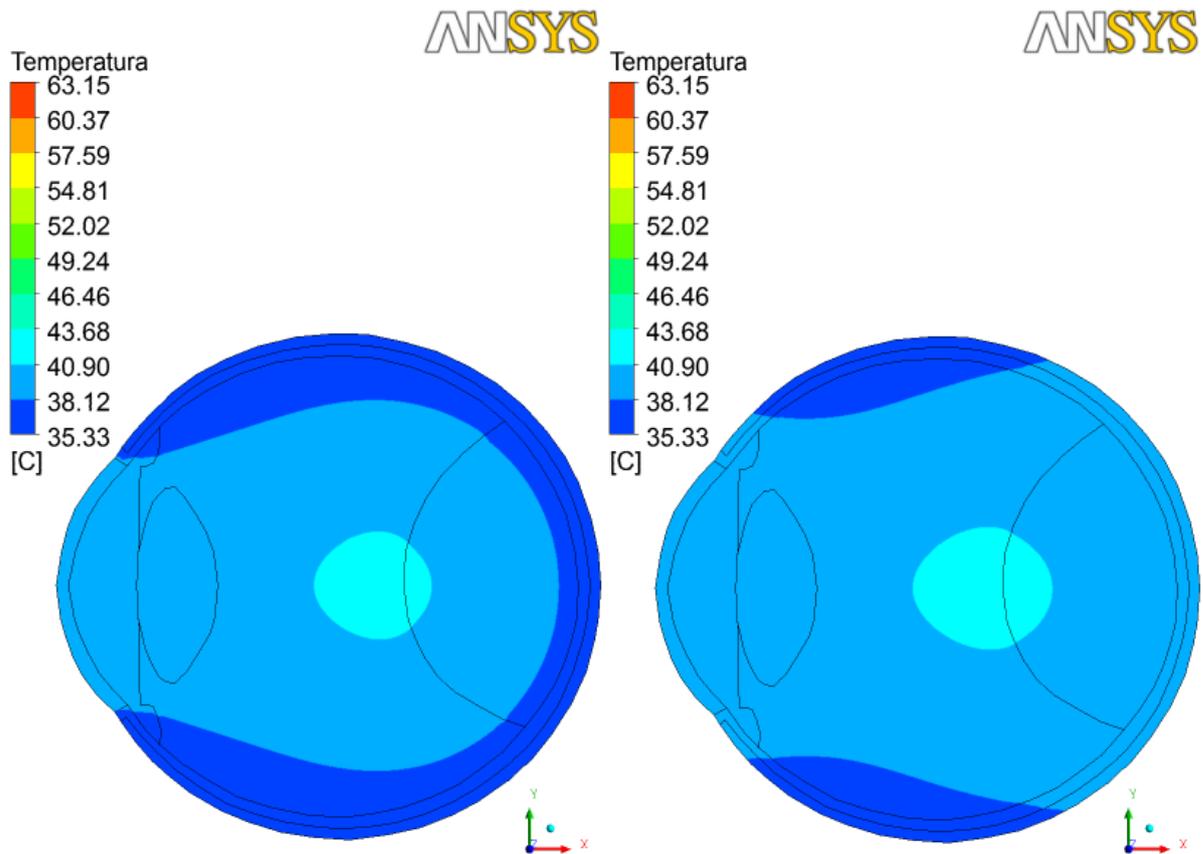
esclera. As do lado direito foram obtidas com uma condição de contorno convectiva ( $65 \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-1}$ ) sobre a superfície externa de esclera. Observando a Figura 4.19 não é possível perceber diferença alguma entre esses dois campos de temperaturas, significando que a escolha de qualquer uma dessas condições de contorno conduzirá aos mesmos resultados ao final de 10 segundos. Esta mesma observação não pode ser feita com relação à Figura 4.20 que mostra os campos de temperaturas ao final de 60 segundos de exposição à radiação do laser, onde é possível se perceber uma diferença sutil no campo de temperaturas do lado direito (CC2). Neste, a região central posterior da coroide e da esclera apresentaram temperaturas que em média foram  $2 \text{ }^\circ\text{C}$  maiores do que as registradas no lado esquerdo (CC1). Já para os campos de temperaturas ao final de 120 segundos, mostrados na Figura 4.21, é possível se notar uma diferença acentuada nas isofaixas de temperatura. Lá, no lado direito, quando foi utilizada uma condição de contorno convectiva (CC2) para a esclera, percebemos que ocorreu uma maior difusão da energia depositada pela radiação do laser ocasionando um alargamento das isofaixas onde se encontram as maiores temperaturas, observando-se uma maior penetração do calor dentro do melanoma.

Figura 4.20 - Isofaixas de temperatura após 60 segundos de exposição à radiação de laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm.



Apesar da existência de diferenças nos campos de temperaturas para os cálculos efetuados com as condições de contorno CC1 e CC2, como anteriormente citado, essa diferença não foi suficiente para alterar o valor da função dano térmico.

Figura 4.21 - Isofaixas de temperatura, no instante de tempo 120 s e após 60 segundos de exposição à radiação de laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm. Estes resultados foram obtidos com as condições de contorno CC1 (lado esquerdo) e CC2 (lado direito).



A Figura 4.22 e a Figura 4.23 ilustram este fato, conduzindo à afirmação de que, observando-as não é possível perceber diferença significativa entre os valores do dano térmico causado pela radiação do laser nestas duas situações, ou seja, com temperatura constante especificada (CC1) ou coeficiente de transferência de calor especificado (CC2) na superfície posterior da esclera.

Figura 4.22 - Isofaixas de dano térmico no tumor, no instante de tempo 120 segundos, após 60 segundos de exposição à radiação de laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm. Estes resultados foram obtidos com as condições de contorno CC1 (lado esquerdo) e CC2 (lado direito).

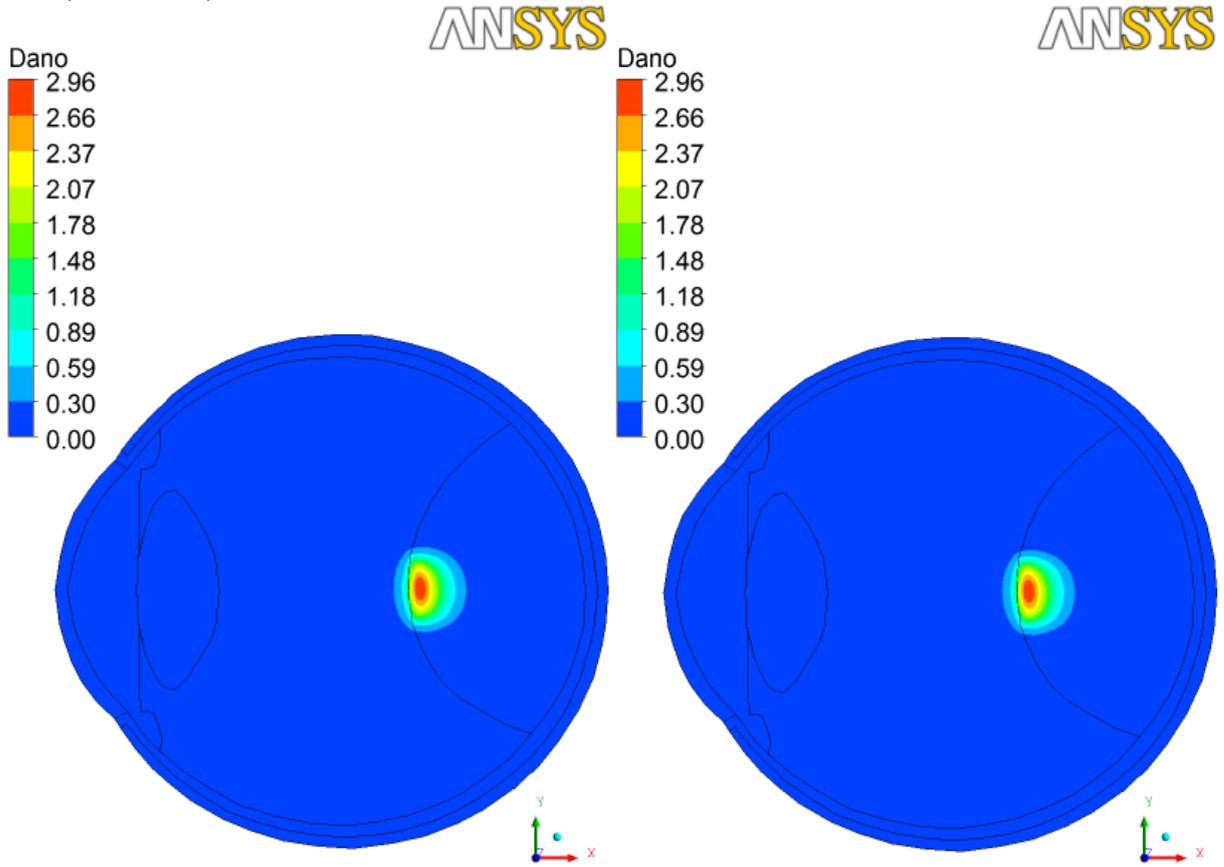
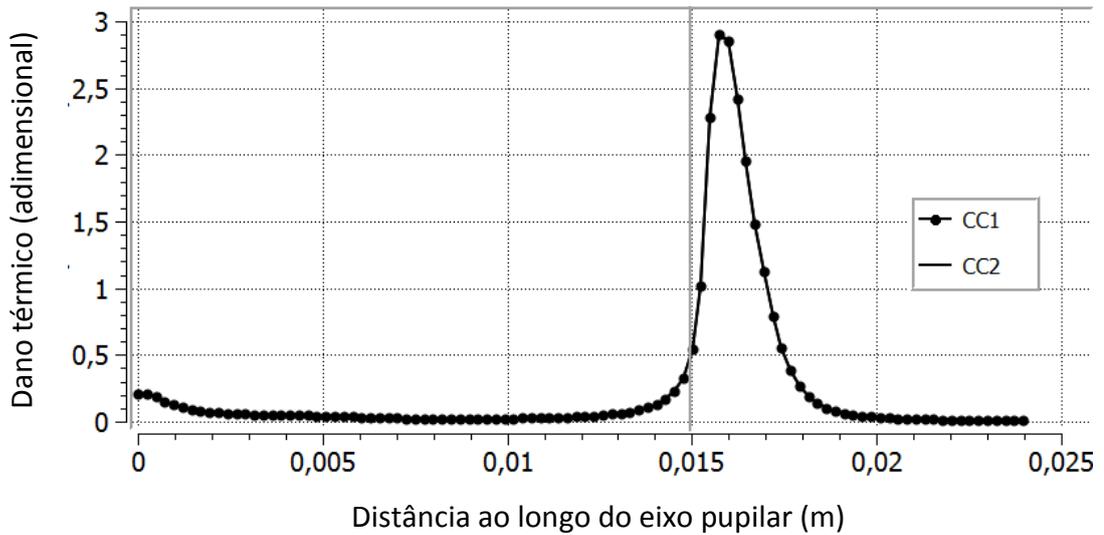
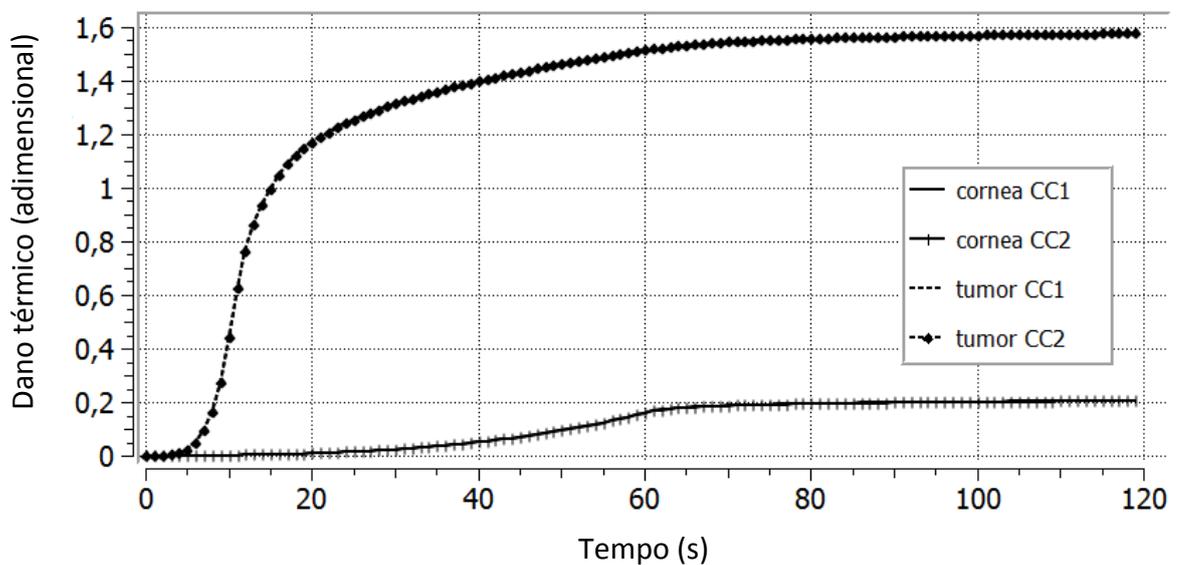


Figura 4.23 - Comparação entre dano térmico após 120 segundos (60 segundos de exposição ao laser) calculados a partir das temperaturas obtidas com as condições de contorno CC1 e CC2.



A variação do dano térmico na córnea e no tumor em função do tempo é mostrada na Figura 4.24 para as duas condições de contorno citadas anteriormente. Aqui, também, não é possível notar diferença alguma entre os resultados obtidos com a condição de contorno de temperatura constante e com a condição de contorno convectiva.

Figura 4.24 - Dano térmico na superfície da córnea e dentro do tumor em função do tempo para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros submetido às condições de contorno CC1 e CC2.



Nas Figuras 4.25, 4.26 e 4.27 é mostrada a distribuição da temperatura ao longo do eixo pupilar para os instantes de tempo 10s, 60s e 120s. Observando-a é possível notar que, para o instante de tempo 10 segundos, os perfis de temperatura são quase idênticos; para o instante de tempo 60 segundos já se percebe uma diferença de 0,38 °C na posição 0,021 m; essa diferença aumenta em direção à superfície externa da esclera, onde atingiu o valor de 1,60 °C. No instante de tempo 120 segundos, essa diferença foi praticamente inexistente até a posição 0,013 m e, a partir desse ponto, foi aumentando até atingir o valor de 2,07 °C na superfície externa da esclera. Contudo, essa diferença foi suficientemente pequena, de tal maneira que não induziu alterações no padrão do dano térmico causado pela radiação do laser nestas regiões, como mostrado na Fig. 4.23. Nas simulações posteriores foi utilizada a condição de contorno convectiva, uma vez que permitiu maior penetração de calor dentro do tumor.

Figura 4.25 - Temperatura, no instante de tempo  $t=10$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e submetido às condições de contorno CC1 e CC2 impostas sobre a esclera.

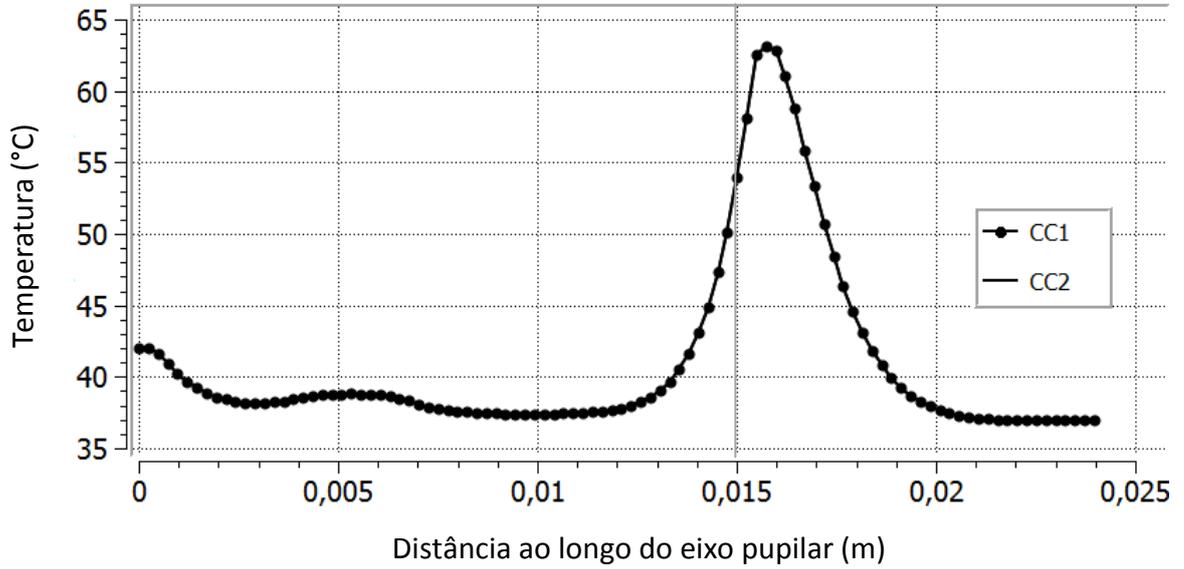


Figura 4.26 - Temperatura, no instante de tempo  $t=60$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e submetido às condições de contorno CC1 e CC2 impostas sobre a esclera.

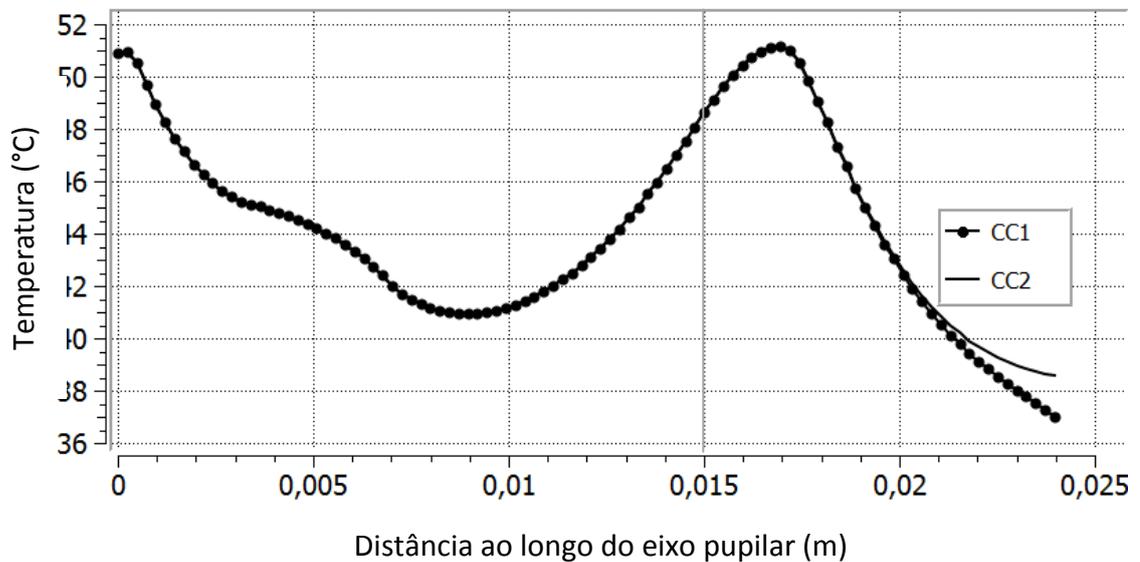
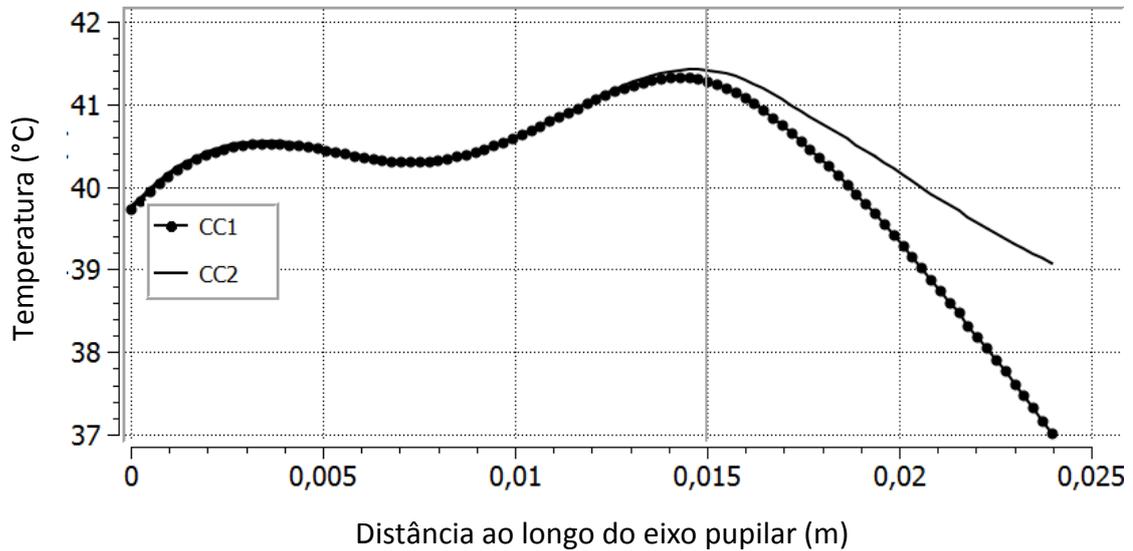


Figura 4.27 - Temperatura, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e submetido às condições de contorno CC1 e CC2 impostas sobre a esclera.



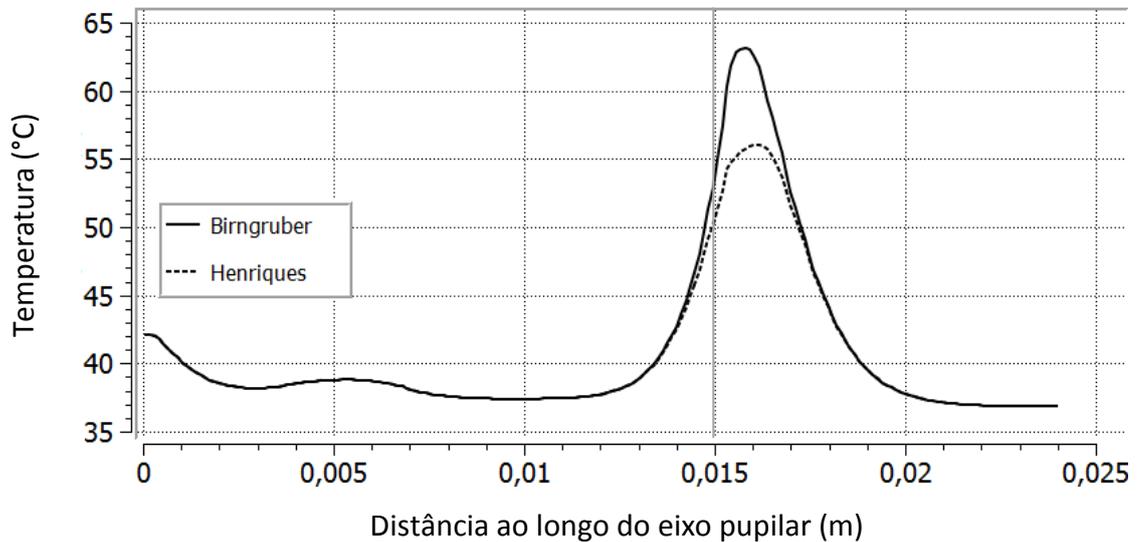
#### 4.6 Comparação entre os modelos de Henriques e Moritz e de Birngruber

Vários autores estudaram o dano térmico causado por fontes de laser ao tecido humano. No presente estudo serão considerados os modelos de Henriques e Moritz (1947), por se tratar de um modelo clássico, amplamente utilizado, e um modelo mais recente, devido a Birngruber (in: Rol et al., 2000), que foi desenvolvido especificamente para tecidos oculares enquanto os demais foram utilizados para queimaduras de pele. Outros pesquisadores se basearam no modelo de Henriques e Moritz para estudar o dano causado por aquecimento em outras partes do corpo, como no coração e nas artérias (Diller, 1992).

A seguir serão apresentados os resultados e comparações entre as temperaturas e o dano térmico nas várias regiões do olho exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 mm para dois modelos de dano térmico: o de Henriques e Moritz e o de Birngruber.

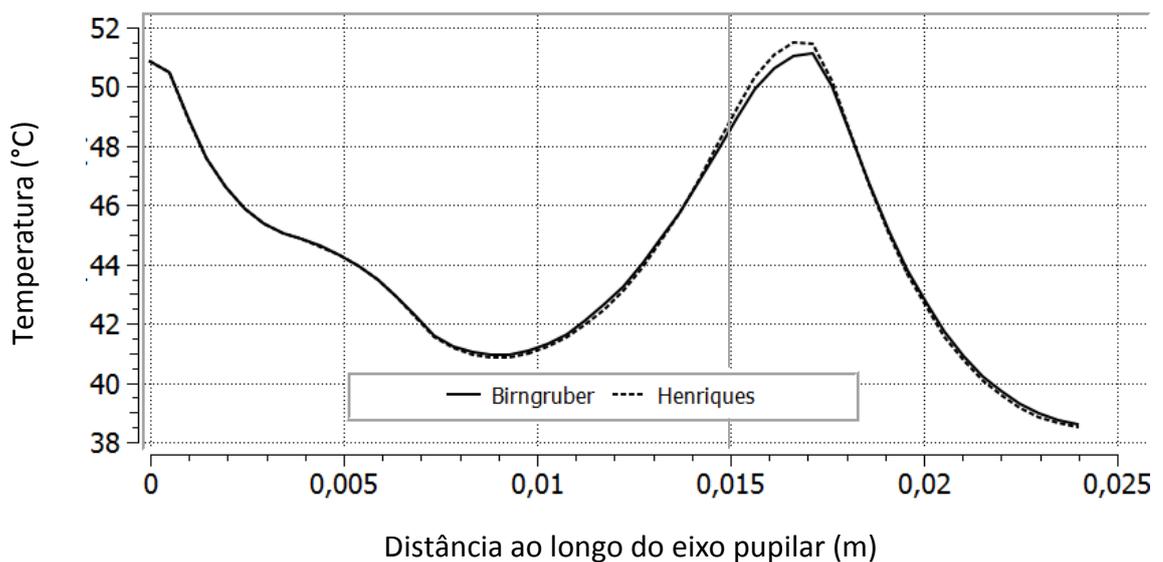
A Figura 4.28 mostra o perfil de temperatura ao longo do eixo pupilar no instante  $t = 10$  segundos. Como é possível ver, o perfil de temperatura para o modelo de Henriques e Moritz é praticamente idêntico ao de Birngruber, exceto para a região compreendida, aproximadamente, entre as posições 0,014 e 0,017 m com diferença máxima de 6,85 °C.

Figura 4.28 - Temperatura, no instante de tempo  $t=10$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros segundo os modelos de dano de Henriques e Moritz e de Birngruber.



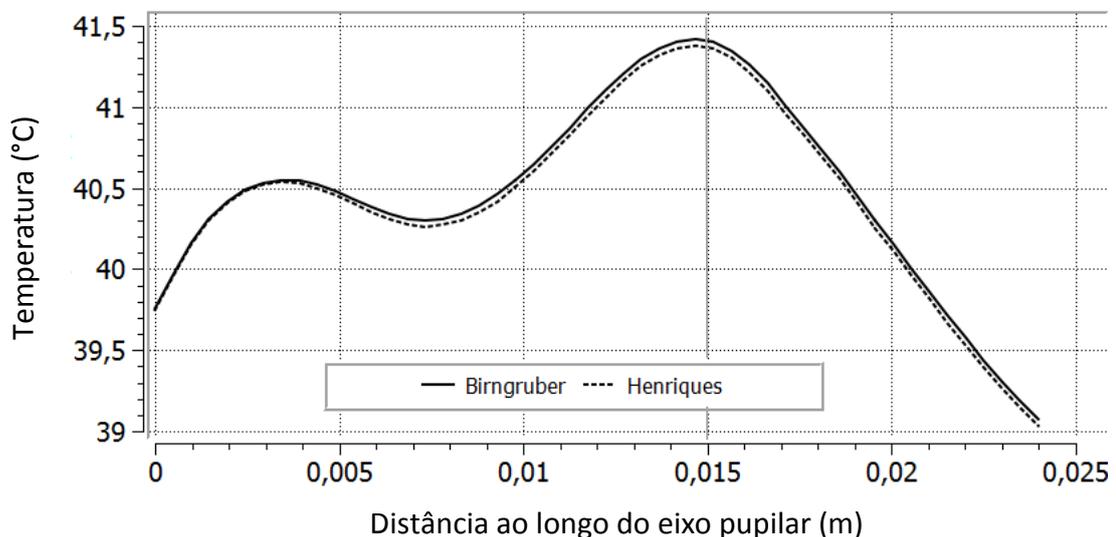
Na Figura 4.29 são mostrados os perfis de temperatura ao longo do eixo pupilar no instante  $t=60$  segundos para os modelos de Birngruber e de Henriques e Moritz. Neste instante, a diferença entre os dois perfis é quase imperceptível em toda a extensão do eixo pupilar. Uma pequena diferença é notada entre as posições 0,015 m e 0,017 m, com valor máximo de 0,47 °C.

Figura 4.29 - Temperatura, no instante de tempo  $t=60$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros segundo os modelos de dano de Birngruber e de Henriques e Moritz.



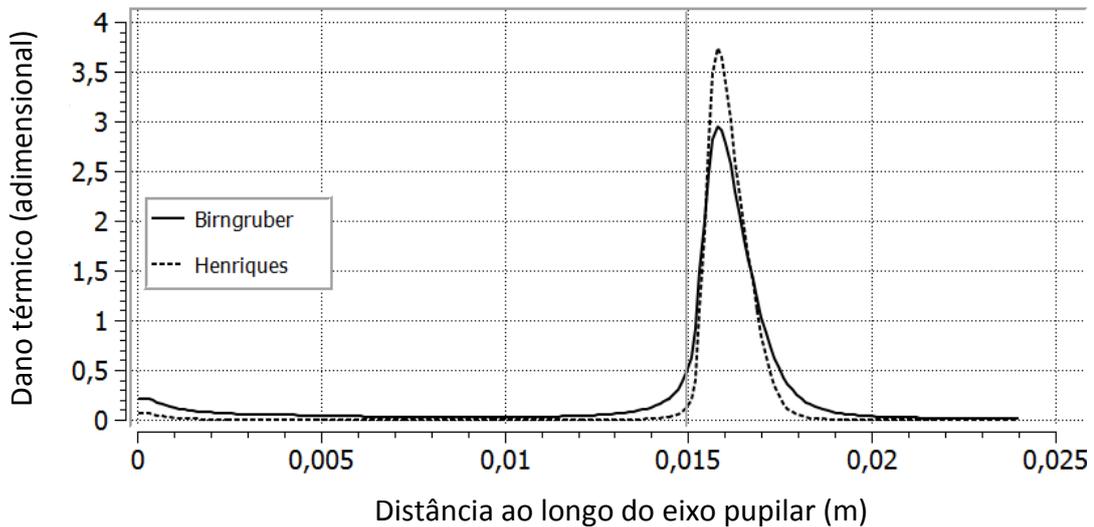
A Figura 4.30 mostra os perfis de temperatura ao longo do eixo pupilar no instante  $t = 120$  segundos para o modelo de dano térmico de Henriques e Moritz e para o modelo de dano térmico de Birngruber. Neste instante o perfil de temperatura obtido com o modelo de Henriques segue de perto o perfil de temperatura obtido com o modelo de Birngruber com uma diferença média de aproximadamente  $0,05\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Figura 4.30 - Temperatura, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a  $400\text{ mW}$  e diâmetro do feixe igual a  $3,0\text{ milímetros}$  segundo o modelo de dano de Henriques e Moritz e segundo o modelo de Birngruber.



Como consequência das pequenas diferenças encontradas nas temperaturas dos dois perfis, os perfis de dano térmico ao longo do eixo pupilar obtidos com os dois modelos são bastante parecidos. Olhando a Fig. 4.31, nota-se que o dano térmico obtido com o modelo de Henriques e Moritz atinge valores maiores do que o obtido com o modelo de Birngruber, dentro do tumor, com uma diferença máxima de  $0,77$ . Apesar disso, as profundidades do dano dentro do tumor não são muito diferentes; elas são iguais a  $1,65\text{ mm}$  (Henriques e Moritz) e  $1,86\text{ mm}$  (Birngruber).

Figura 4.31 - Dano térmico, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros segundo o modelo de dano de Henriques e Moritz e segundo o modelo de Birngruber.



O modelo de dano térmico de Birngruber foi adotado como o modelo padrão para as demais simulações, pois o mesmo foi desenvolvido especificamente para determinar a função dano na retina e na coroide durante tratamentos com termoterapia transpupilar a laser. Dessa forma, onde não houver afirmação contrária, foi utilizado esse modelo para calcular o valor do dano térmico.

#### 4.7 Influência da condutividade térmica do cristalino sobre o dano térmico

É conhecido que o teor de água no cristalino decresce com o aumento da idade do paciente causando a opacificação do cristalino e uma consequente diminuição da acuidade visual (que se denomina catarata). Esta diminuição no teor de água do cristalino gera mudanças no valor da condutividade térmica desse meio. Para estudar o efeito da mudança da condutividade térmica do cristalino nos campos de temperatura e no dano térmico causado pela radiação do laser, foram utilizados valores da condutividade térmica do cristalino no intervalo de  $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$  (Emery et al., 1975) a  $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$  (Neelakantaswamy e Ramakrishnan, 1979). Na execução destas simulações foram utilizadas as seguintes condições: temperatura ambiente

de 25 °C; coeficiente de transferência de calor entre a córnea e o ambiente igual a 20 W m<sup>-2</sup> °C<sup>-1</sup>; coeficiente de transferência de calor entre a esclera e o corpo igual a 65 W m<sup>-2</sup> °C<sup>-1</sup>; potência de saída do laser igual a 400 mW; diâmetro do feixe do laser igual a 3,0 milímetros e tempo de exposição à radiação de laser igual a 60 segundos e mais 60 segundos de resfriamento.

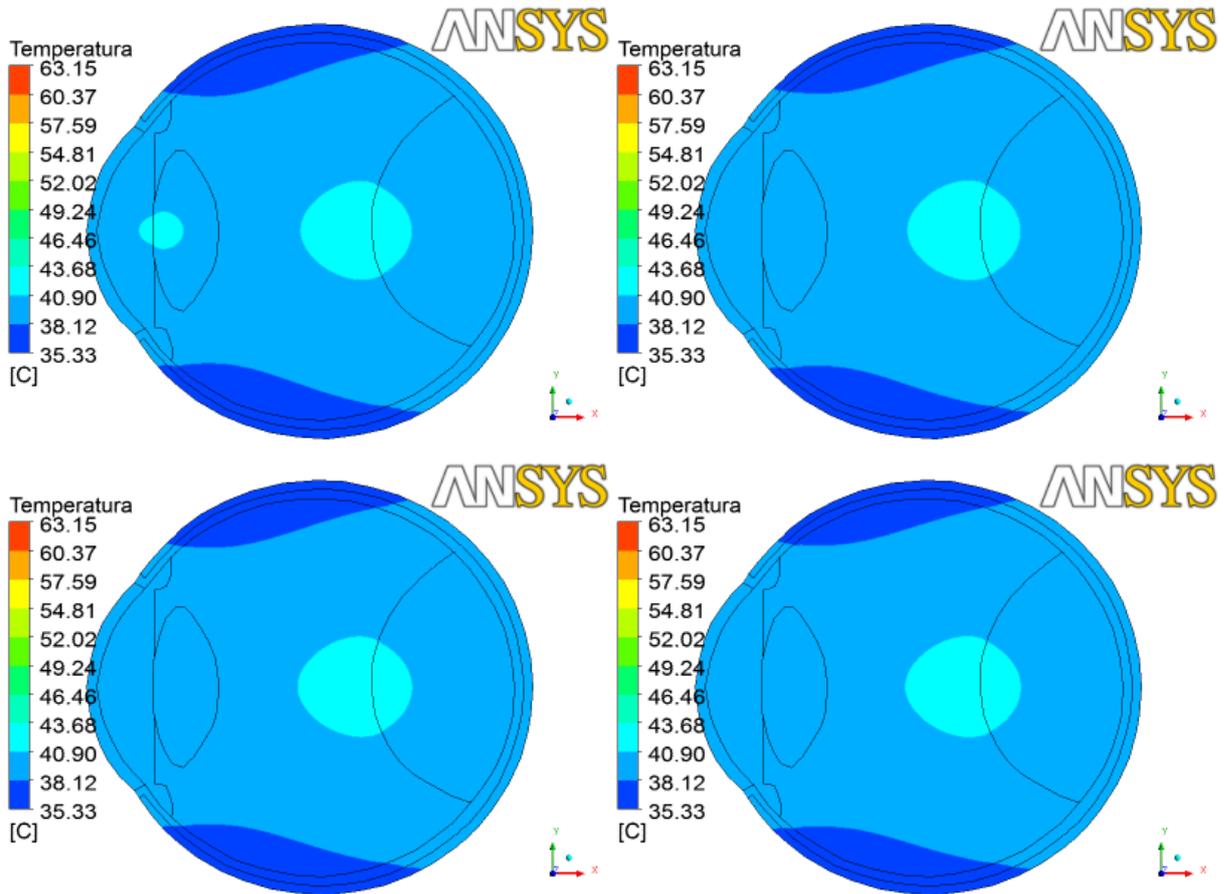
Na Tabela 4.2 são mostrados valores de temperaturas e dano térmico em alguns pontos de interesse. T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> representam temperaturas em pontos situados sobre o eixo pupilar; estando o ponto 1 na superfície da córnea (x=3.69e-5m), o ponto 2 no centro do cristalino (x=0,0050542m), o ponto 3 na superfície anterior do tumor (x=0,0153651m) e o ponto 4 no interior do tumor (x=0,0159007m). Os valores do dano foram tomados na superfície do tumor.

Tabela 4.2 – Temperaturas e dano térmico, no instante t= 60 segundos, para diferentes condutividades térmicas do cristalino.

k(W m <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	T <sub>1</sub> (°C)	T <sub>2</sub> (°C)	T <sub>3</sub> (°C)	T <sub>4</sub> (°C)	$\Omega_D$
0,21	50,96	45,87	49,37	50,32	1,58
0,30	50,92	44,86	49,38	50,32	1,58
0,40	50,86	44,22	49,38	50,32	1,58
0,54	50,79	43,59	49,38	50,32	1,58

Na Figura 4.32 são mostradas as isofaixas de temperatura, no instante t=120s, para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a: 0,21 W m<sup>-1</sup> °C<sup>-1</sup>; 0,30 W m<sup>-1</sup> °C<sup>-1</sup>; 0,40 W m<sup>-1</sup> °C<sup>-1</sup> (valor de referência) e 0,54 W m<sup>-1</sup> °C<sup>-1</sup>. Ela mostra distribuições de temperatura muito semelhantes, exceto pelo fato de que, para a condutividade térmica de 0,21 W m<sup>-1</sup> °C<sup>-1</sup>, uma região circular com diâmetro médio de 2,1 mm surgiu dentro do cristalino e do humor aquoso com temperaturas maiores quando comparada com os casos onde foram utilizados os outros valores da condutividade térmica. Nessa região encontrou-se uma diferença média, nas temperaturas, de 0,285 °C; sendo essa a maior diferença encontrada, no instante final da simulação, ou seja, 120 segundos.

Figura 4.32 - Isofaixas de temperatura, no instante  $t=120s$ , para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a:  $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$  (superior esquerdo);  $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$  (superior direito);  $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$  (inferior esquerdo) e  $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$  (inferior direito).



Observando a temperatura ao longo do eixo pupilar nos instante de tempo  $t=60s$  e  $t=120s$ , mostrada na Figura 4.33 e 4.34, respectivamente, é possível notar que a porção anterior do olho, que compreende desde a córnea até o cristalino, teve sua temperatura alterada. Na Figura 4.33 é possível notar que há uma diferença de  $0,22 \text{ }^{\circ}\text{C}$  entre as temperaturas da córnea para a menor e a maior condutividade, ou seja,  $k = 0,21 \text{ W/m }^{\circ}\text{C}$  e  $k = 0,54 \text{ W/m }^{\circ}\text{C}$ . A máxima diferença entre essas temperaturas ocorreu no cristalino e foi de  $1,99 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , sendo que a temperatura maior ocorreu para o menor valor da condutividade, o que era esperado porque um valor pequeno da condutividade conduz a um, também, pequeno valor da difusividade térmica. Já para o instante de tempo 120 segundos, constatou-se que esta diferença foi de  $0,42 \text{ }^{\circ}\text{C}$  na córnea e de  $0,69 \text{ }^{\circ}\text{C}$  no cristalino. Dirigindo-se para a porção posterior do olho, indo do humor vítreo até a esclera, praticamente não foram observadas diferenças nas temperaturas

para as diversas condutividades térmicas do cristalino, tanto no instante de tempo 60 quanto no instante de tempo 120 segundos.

Figura 4.33 - Temperatura, no instante de tempo  $t=60$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a:  $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ;  $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ;  $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$  e  $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ .

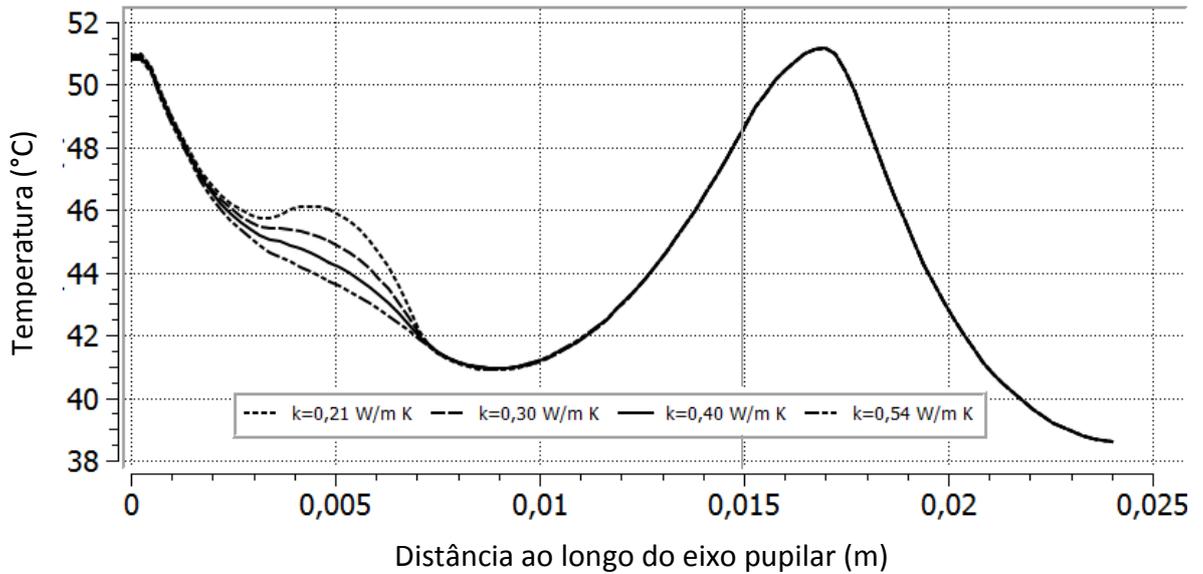
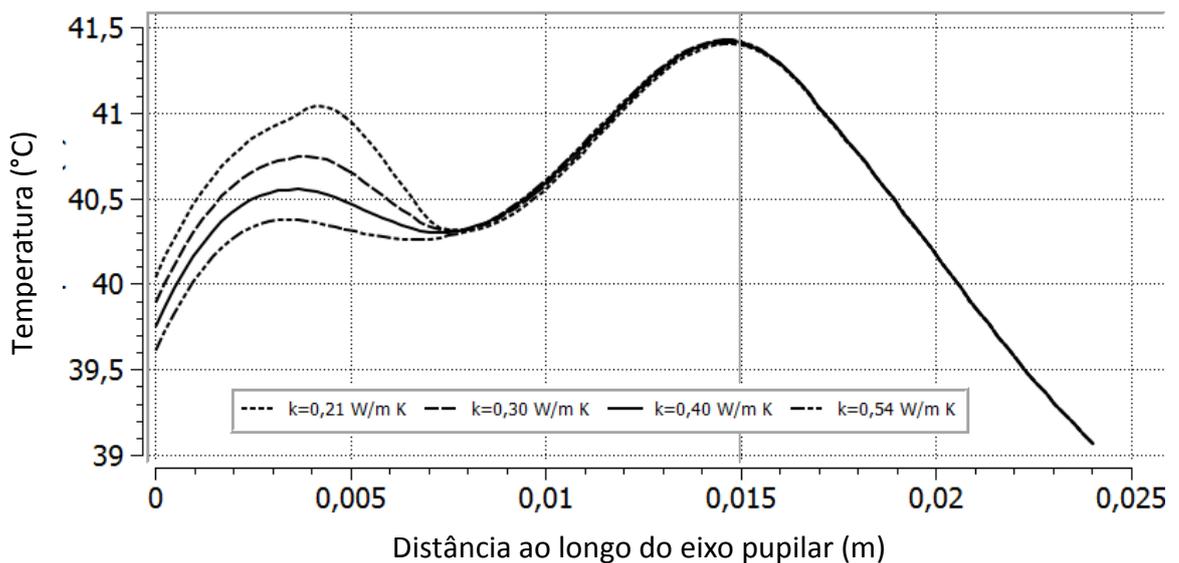


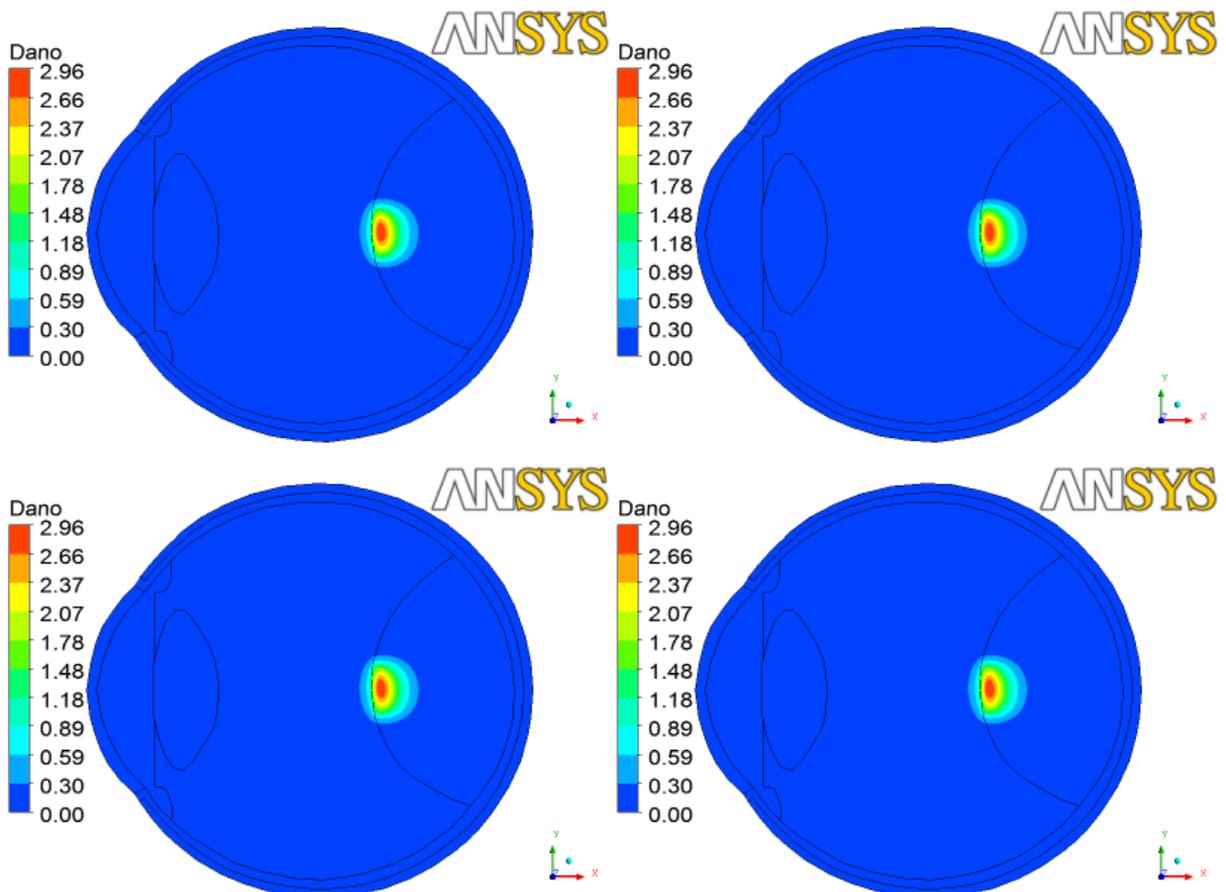
Figura 4.34 - Temperatura, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a:  $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ;  $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ;  $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$  e  $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ .



Com relação ao dano térmico acumulado, os resultados mostram que os diferentes valores utilizados para a condutividade térmica do cristalino não causaram alterações significativas no valor dessa grandeza, apesar das alterações ocorridas nos valores da temperatura em algumas regiões.

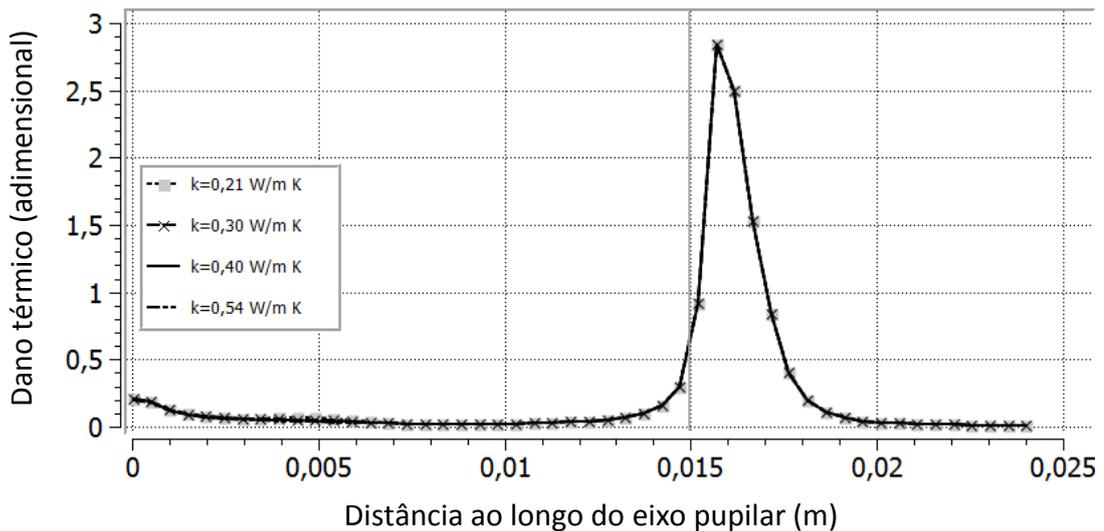
A máxima diferença entre os valores do dano térmico foi de 0,00005 em valor absoluto que corresponde a 0,0017% do valor médio dessa grandeza no ponto considerado. Desta forma, pode-se concluir que, para o intervalo testado, a condutividade térmica do cristalino não altera o valor do dano térmico acumulado na superfície do tumor. Fato esse que pode ser constatado nas Figuras 4.35 e 4.36 onde se percebe uma pequena alteração, apenas, na região do cristalino.

Figura 4.35 - Isofaixas de dano térmico, no instante  $t=120s$ , para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a:  $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$  (superior esquerdo);  $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$  (superior direito);  $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$  (inferior esquerdo) e  $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$  (inferior direito).



Na Figura 4.36 são mostrados os perfis do dano térmico ao longo do eixo pupilar para diferentes valores da condutividade térmica do cristalino. Observando-a, percebe-se que estes perfis são praticamente idênticos, com uma ligeira diferença na região do cristalino, conduzindo à afirmação de que a variação na condutividade térmica do cristalino, em decorrência da idade do paciente, não modifica os valores da função dano térmico na região investigada.

Figura 4.36 - Dano térmico, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com condutividades térmicas do cristalino iguais a:  $0,21 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ;  $0,30 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ ;  $0,40 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$  e  $0,54 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ .



#### 4.8 Influência do coeficiente de absorção sobre a temperatura, sobre o dano térmico e sobre a profundidade do dano térmico no tumor

O coeficiente de absorção da energia radiante em melanomas de coróide não é bem conhecido, exceto para alguns tumores experimentais, devido à heterogeneidade desse tecido (Svaasand et al., 1990). Para tumores amelanóticos, valores típicos para a profundidade da penetração da radiação do laser de diodo é da ordem de 4,2 mm enquanto que para tumores melanóticos este valor cai para 0,5 mm (Rol et al., 2000). Embora a absorção de energia seja uma característica desejável para a destruição do tumor, obviamente a profundidade de penetração é igualmente importante. Contudo, estes fenômenos são mutuamente excludentes.

Ademais, não se sabe se as diferenças de profundidade de penetração entre os comprimentos de onda são clinicamente relevantes. É sabido que o coeficiente de absorção depende da natureza do tecido absorvedor e do comprimento de onda da radiação incidente.

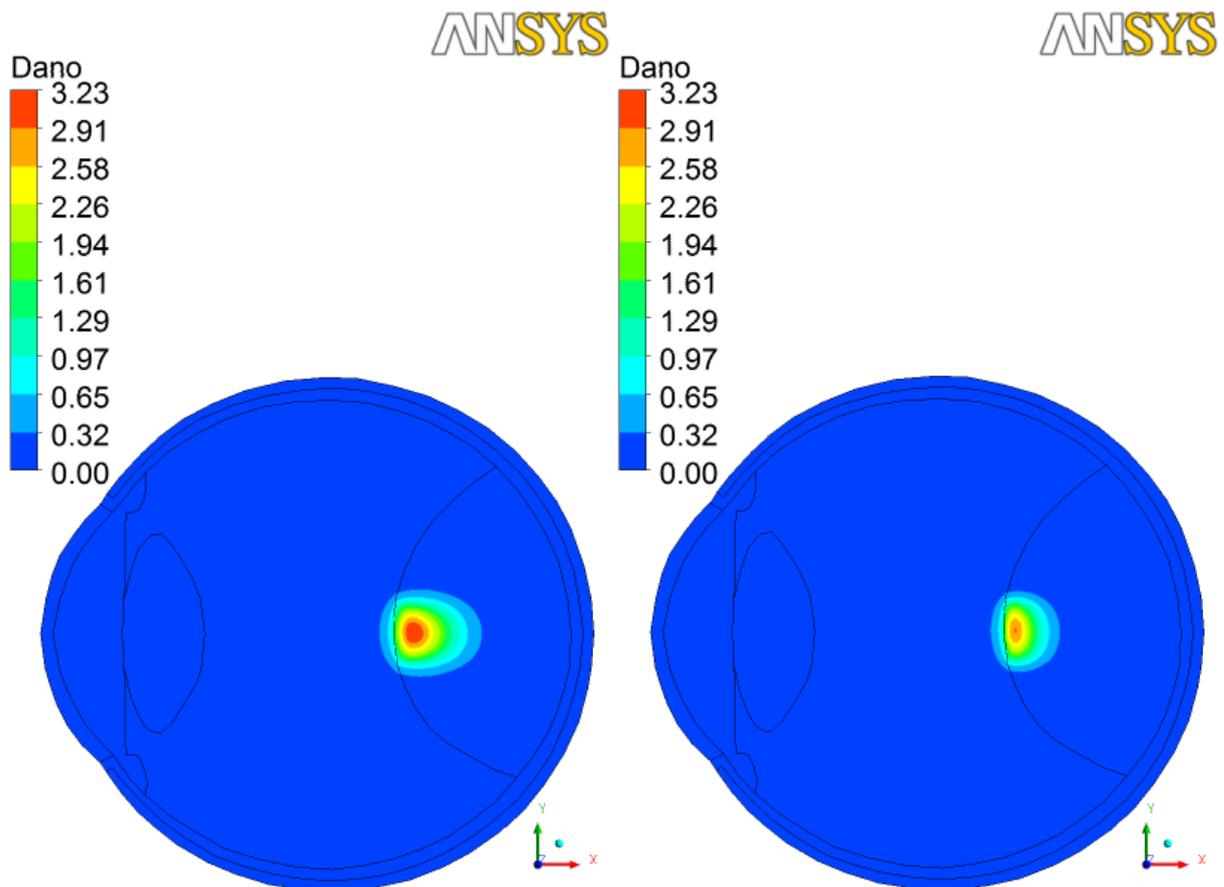
Os valores para o coeficiente de absorção nas diversas camadas do olho para a radiação infravermelha do laser de diodo (810 nm) foram obtidos através de interpolação linear utilizando-se os dados encontrados na literatura para esses coeficientes. Para córnea, humor aquoso, cristalino e humor vítreo foram encontrados valores em Amara (1995) para os comprimentos de onda 694,3 nm (laser de Rubi) e 1060 nm (laser de Nd:YAG). Para a esclera foram considerados os mesmos valores utilizados para a córnea. Para o melanoma, a interpolação foi feita com os valores encontrados em Cheong et al. (1990), comprimentos de onda 630 nm e 1064 nm; Para a coroide, a interpolação foi efetuada com os valores encontrados em Niemz (2004), comprimentos de onda 300 nm e 730 nm. Por este motivo, foi realizado um estudo de sensibilidade do dano térmico causado pela radiação do laser com relação ao coeficiente de absorção. Nesse estudo foram utilizados, para o coeficiente de absorção no tumor, valores que variaram entre  $\pm 50\%$  em relação ao valor de referência. Na Tabela 4.3 são mostrados os valores de temperatura, dano térmico e profundidade do dano no instante de tempo  $t = 120$  segundos.

Tabela 4.3 – Estudo de sensibilidade do dano com relação ao coeficiente de absorção no instante de tempo  $t=120s$ .

$\Delta\%$	Coeficiente de absorção no tumor ( $m^{-1}$ )	Superfície do tumor		Profundidade do dano (mm)
		Temperatura ( $^{\circ}C$ )	Dano térmico (adimensional)	
- 50	688,94	42,21	1,41	3,01
- 40	826,73	41,93	1,46	2,68
- 30	964,52	41,73	1,50	2,36
- 20	1102,30	41,56	1,53	2,14
- 10	1240,09	41,42	1,55	2,01
interpolado	1377,88	41,38	1,59	1,88
+ 10	1515,67	41,21	1,59	1,74
+ 20	1653,46	41,12	1,61	1,66
+ 30	1791,24	41,04	1,62	1,53
+ 40	1929,03	40,97	1,64	1,51
+ 50	2066,82	40,91	1,65	1,40

Na Figura 4.37 é mostrada uma diferença considerável na profundidade do dano térmico, igual a um, dentro do tumor. A profundidade até onde a radiação causou danos irreversíveis aos tecidos biológicos foi de 3,01 mm quando se utilizou um coeficiente de absorção igual a  $688,94 \text{ m}^{-1}$  e foi de 1,85 mm quando se utilizou um coeficiente de absorção igual a  $1377,88 \text{ m}^{-1}$ . A profundidade do dano para o menor coeficiente de absorção foi, aproximadamente, 62,7% maior do que a profundidade de dano para o coeficiente de absorção de referência.

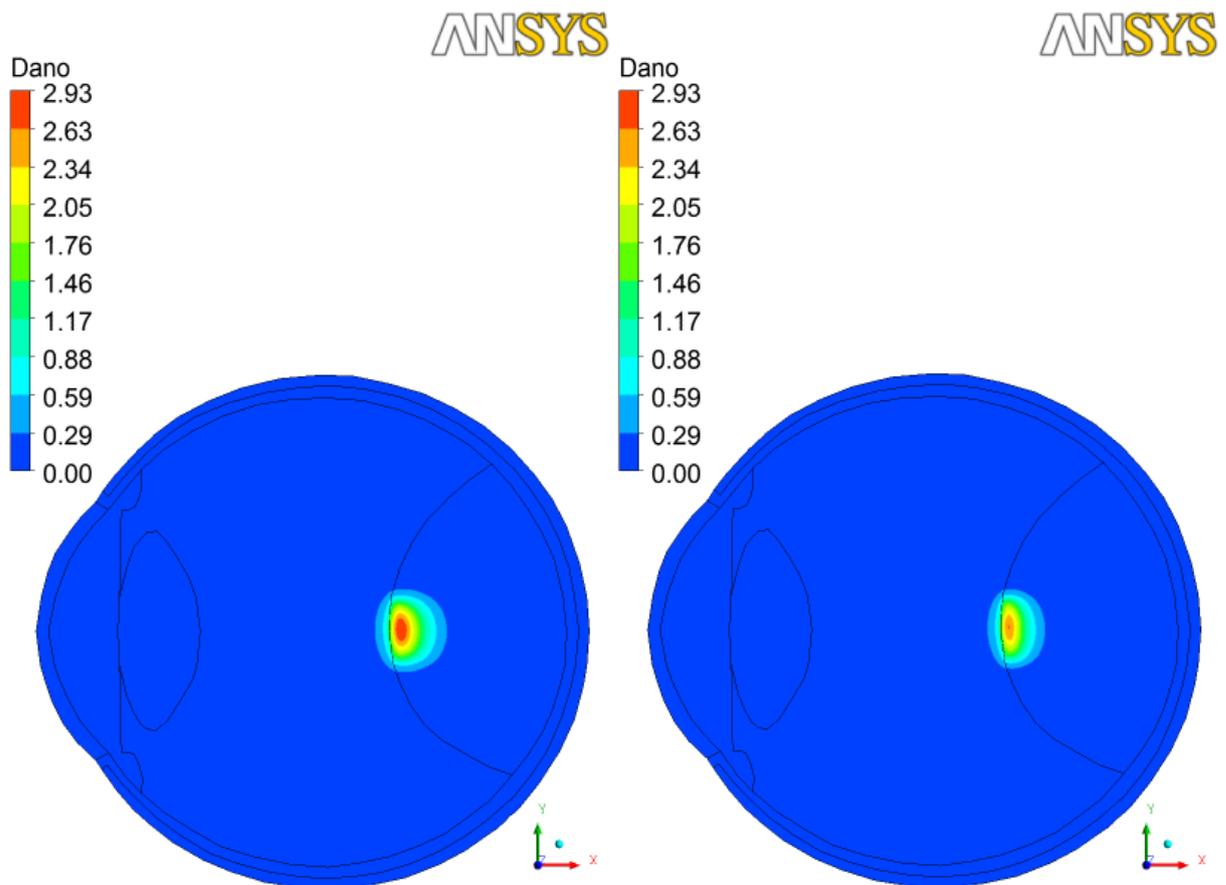
Figura 4.37 - Isofaixas de dano térmico, no instante  $t=120\text{s}$ , para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção no tumor iguais a:  $688,94 \text{ m}^{-1}$  (esquerda) e  $1377,88 \text{ m}^{-1}$  (direita).



Na Figura 4.38 é mostrada uma situação semelhante onde é possível comparar o resultado obtido com um coeficiente de absorção 50% maior em relação ao valor de referência. Neste caso, o dano térmico atingiu uma profundidade aproximadamente 24,3% menor do que o

valor conseguido com o coeficiente de absorção de referência. Aqui, também, é válida a análise anterior. Então, pode-se afirmar que um valor maior para o coeficiente de absorção causará danos térmicos mais superficiais ou menos profundos nos tecidos biológicos.

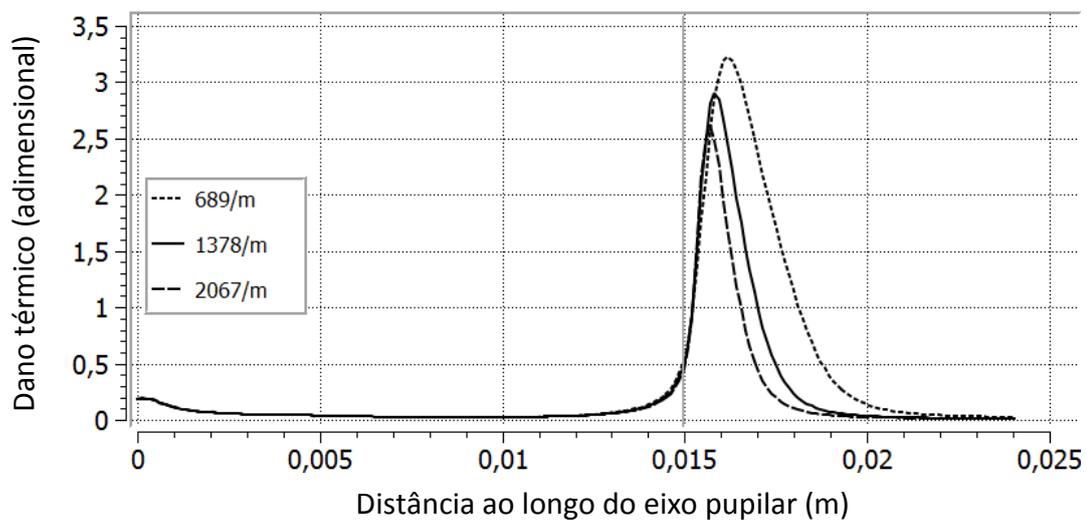
Figura 4.38 - Isofaixas de dano térmico, no instante  $t=120s$ , para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção no tumor iguais a  $1377,88 \text{ m}^{-1}$  (esquerda) e  $2066,82 \text{ m}^{-1}$  (direita).



O dano térmico, no instante  $t=120s$ , ao longo do eixo pupilar, após o olho ter sido irradiado durante 60 segundos com laser, obtido para três diferentes coeficientes de absorção, é mostrado na Figura 4.39. Pode-se perceber que os valores de pico para a função dano são distintos e ocorreram em posições diferentes sobre o eixo pupilar. Os valores de pico da função dano térmico ocorreu na posição 16,21 mm para  $\beta = 688,94 \text{ m}^{-1}$  e foi igual a 3,22; ocorreu na posição 15,81 mm para  $\beta = 1377,88 \text{ m}^{-1}$  e foi igual a 2,84; ocorreu na posição 15,67 mm para  $\beta = 2066,82 \text{ m}^{-1}$  e foi igual a 2,53. A profundidade do dano térmico apresentou um comportamento semelhante. Ou seja, ela foi maior para o menor coeficiente de

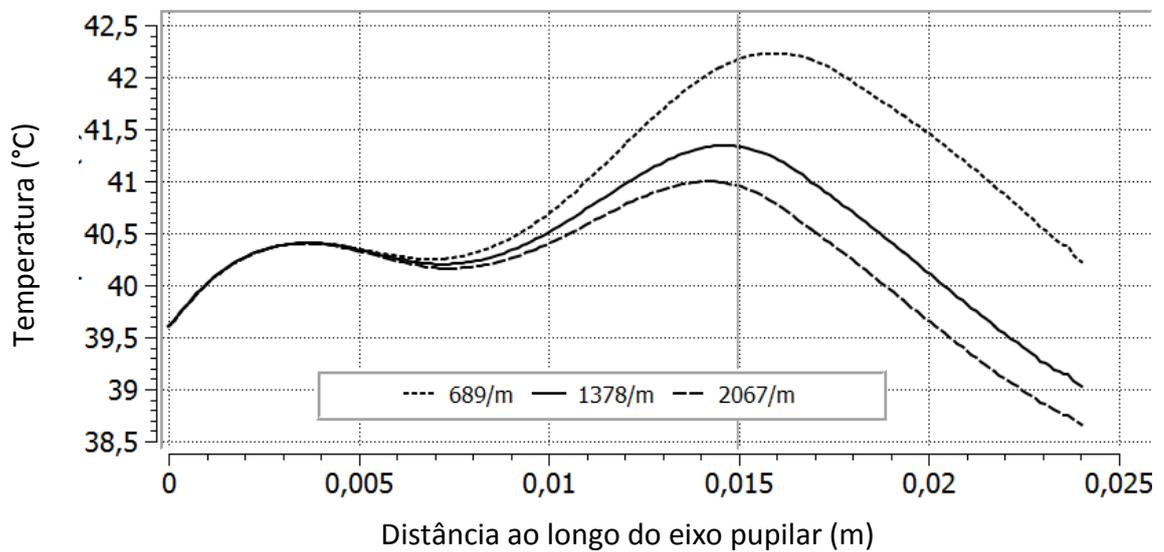
absorção, sendo igual a 3,01 mm para  $\beta = 688,94 \text{ m}^{-1}$ ; 1,85 mm para  $\beta = 1377,88 \text{ m}^{-1}$  e foi igual a 1,40 mm para  $\beta = 2066,82 \text{ m}^{-1}$ .

Figura 4.39 - Dano térmico, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção da radiação do laser no tumor iguais a  $688,94 \text{ m}^{-1}$ ,  $1377,88 \text{ m}^{-1}$  e  $2066,82 \text{ m}^{-1}$ .



A distribuição de temperaturas, no instante final da simulação ( $t=120$ s), ao longo do eixo pupilar é mostrada na Figura 4.40 para três diferentes valores do coeficiente de absorção da radiação do laser no tumor. Pode-se perceber que existe uma diferença significativa nas temperaturas máximas alcançadas em cada caso. As temperaturas máximas foram de  $42,23 \text{ }^\circ\text{C}$ , na posição 15,93 mm para  $\beta = 688,94 \text{ m}^{-1}$ ; Para o  $\beta = 1377,88 \text{ m}^{-1}$ , o máximo valor da temperatura foi de  $41,36 \text{ }^\circ\text{C}$  e ocorreu na posição 14,63 mm; Para o  $\beta = 2066,82 \text{ m}^{-1}$ , a maior temperatura foi de  $41,01 \text{ }^\circ\text{C}$  e ocorreu na posição 14,18 mm. Aqui, os maiores valores para a função dano térmico foram obtidos com os menores valores do coeficiente de absorção.

Figura 4.40 - Temperatura, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção da radiação do laser no tumor iguais a  $625 \text{ m}^{-1}$ ,  $1250 \text{ m}^{-1}$  e  $1875 \text{ m}^{-1}$ .



A variação do valor da função dano térmico, na superfície do tumor, com o tempo é apresentada na Figura 4.41. Ela mostra uma grande variação nos valores do dano nos primeiros segundos da irradiação e, em seguida, uma mudança brusca na taxa da variação, tendendo a um valor limite final. Embora as curvas sejam semelhantes na forma, há uma diferença significativa entre os valores obtidos com os diversos coeficientes de absorção. Para  $\beta = 688,94 \text{ m}^{-1}$ , o valor do dano total foi de 1,41 tendo sido atingido 97% desse valor no instante do desligamento do laser, ou seja,  $t=60$  segundos. Já para  $\beta = 1377,88 \text{ m}^{-1}$ , o valor do dano foi de 1,59 com 96% do mesmo sendo atingido em  $t=60$  segundos; enquanto que para  $\beta = 2066,82 \text{ m}^{-1}$ , o dano chegou a 1,64 tendo atingido 94% do valor total no instante  $t=60$  segundos. Neste caso, observou-se que o maior valor do dano térmico correspondeu ao maior valor do coeficiente de absorção; e o menor valor do dano térmico correspondeu ao menor valor do coeficiente de absorção.

Figura 4.41 - Dano térmico na superfície do tumor em função do tempo para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção da radiação do laser no tumor iguais a  $688,94 \text{ m}^{-1}$ ,  $1377,88 \text{ m}^{-1}$  e  $2066,82 \text{ m}^{-1}$ .

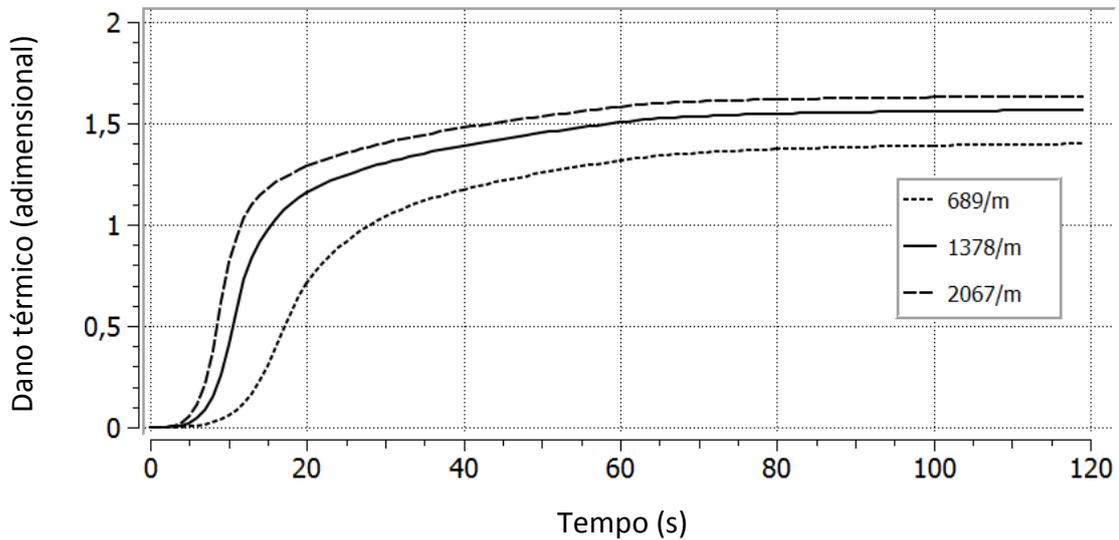
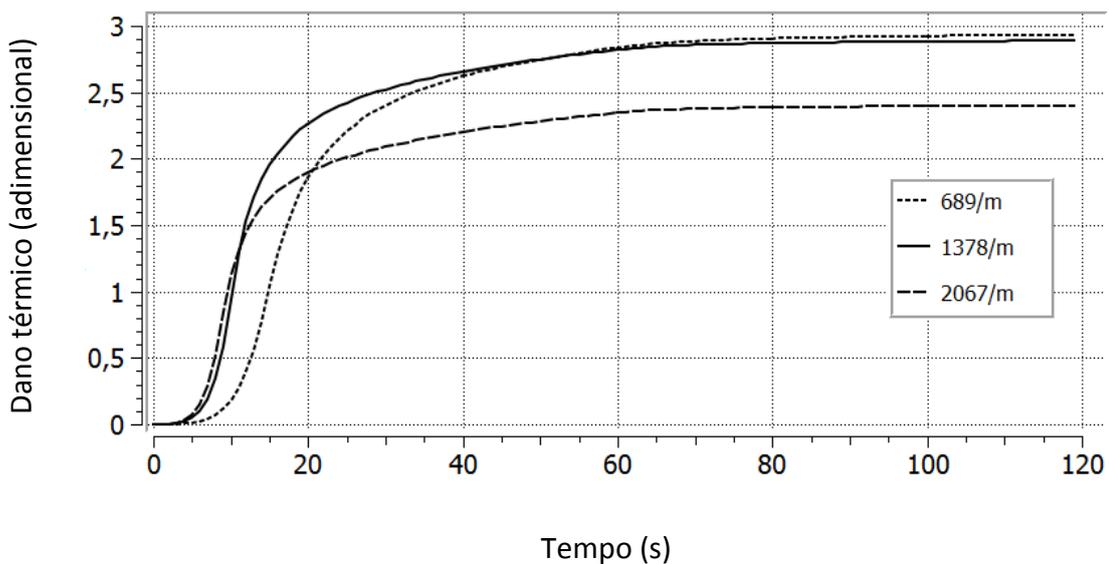


Figura 4.42 - Dano térmico dentro do tumor em função do tempo para o olho humano exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com coeficientes de absorção da radiação do laser no tumor iguais a  $688,94 \text{ m}^{-1}$ ,  $1377,88 \text{ m}^{-1}$  e  $2066,82 \text{ m}^{-1}$ .



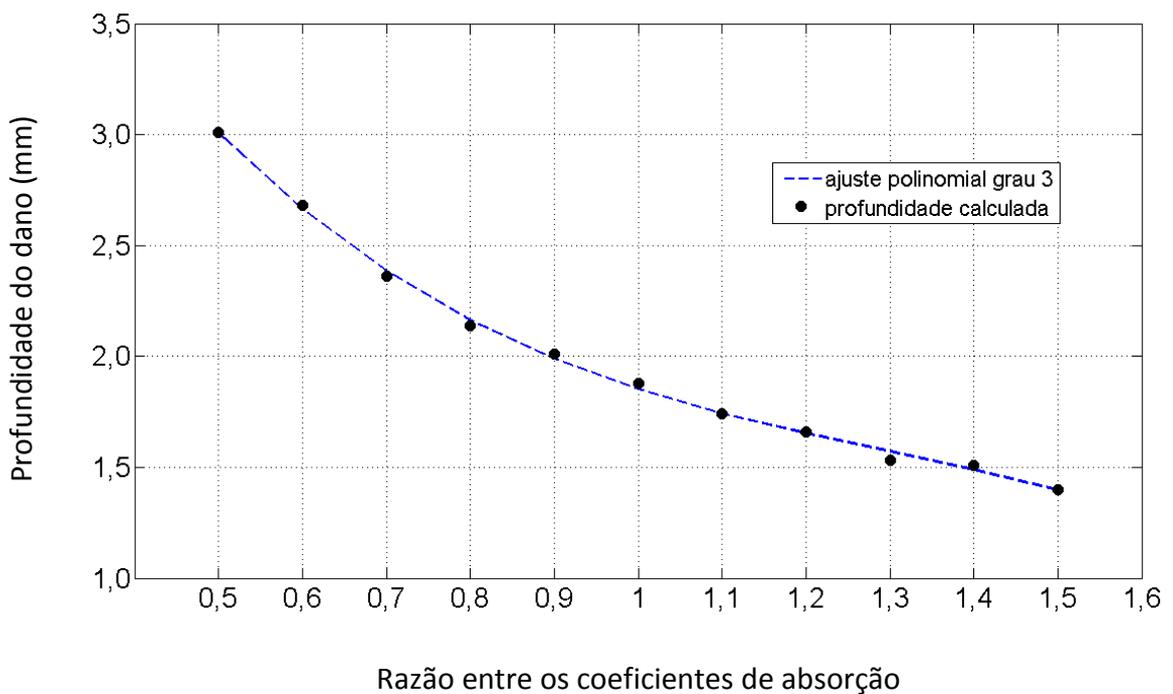
A variação do dano térmico em um ponto dentro do tumor ( $x=0,0158573 \text{ m}$ ) em função do tempo é mostrada na Figura 4.42. Diferentemente do caso anterior, aqui o maior valor do

dano térmico acumulado correspondeu ao menor valor do coeficiente de absorção e vice-versa.

Para analisar a influência do coeficiente de absorção no tumor sobre a profundidade do dano, foram calculados valores da profundidade do dano em função do valor do coeficiente de absorção no tumor. Os valores utilizados para o coeficiente de absorção variaram entre -50% até +50% do valor de referência ( $\beta = 1377,88 \text{ m}^{-1}$ ).

Na Figura 4.43 são mostrados os resultados desses cálculos. Percebe-se que com o aumento do coeficiente de absorção, a profundidade do dano diminuiu e vice-versa. Para um coeficiente de absorção 50% menor, em relação ao valor de referência, a profundidade do dano foi 62,7% maior. Para um coeficiente de absorção 50% maior, a profundidade do dano foi 24,3% menor.

Figura 4.43 - Profundidade do dano térmico no tumor em função do coeficiente de absorção no tumor para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



#### 4.9 Influência da taxa de perfusão sanguínea sobre a temperatura, dano térmico e profundidade do dano térmico no tumor

O fluxo sanguíneo através dos tecidos biológicos, termicamente, pode funcionar como uma fonte ou como um sumidouro de calor dependendo da relação entre a temperatura do sangue arterial que chega ao tecido e a temperatura local. Durante a irradiação do laser, a temperatura do tecido é maior do que a temperatura do sangue arterial que flui no mesmo. Nesses momentos, calor é removido do tecido por meio do escoamento sanguíneo. Essa quantidade de calor depende da taxa de perfusão sanguínea que por sua vez depende do tipo de tecido (Jain, 1985). Essas taxas de perfusão não podem ser medidas diretamente (Charny, 1992) havendo, portanto, uma grande dificuldade em se obter valores precisos para os diversos tipos de tecidos. Por esse motivo e para avaliar a influência da taxa de perfusão sanguínea sobre a temperatura do tecido biológico irradiado por laser, sobre o valor do dano térmico e sobre a sua profundidade, foi realizado um estudo paramétrico dessas grandezas com relação à taxa de perfusão sanguínea no tumor. Essas grandezas foram calculadas utilizando-se valores para a taxa de perfusão no tumor que variaram entre  $\pm 50\%$  em relação ao valor de referência assumido como  $0,00399 \text{ s}^{-1}$  conforme mostrado na Tabela 4.4. Os valores apresentados correspondem ao instante de tempo  $t = 120$  segundos.

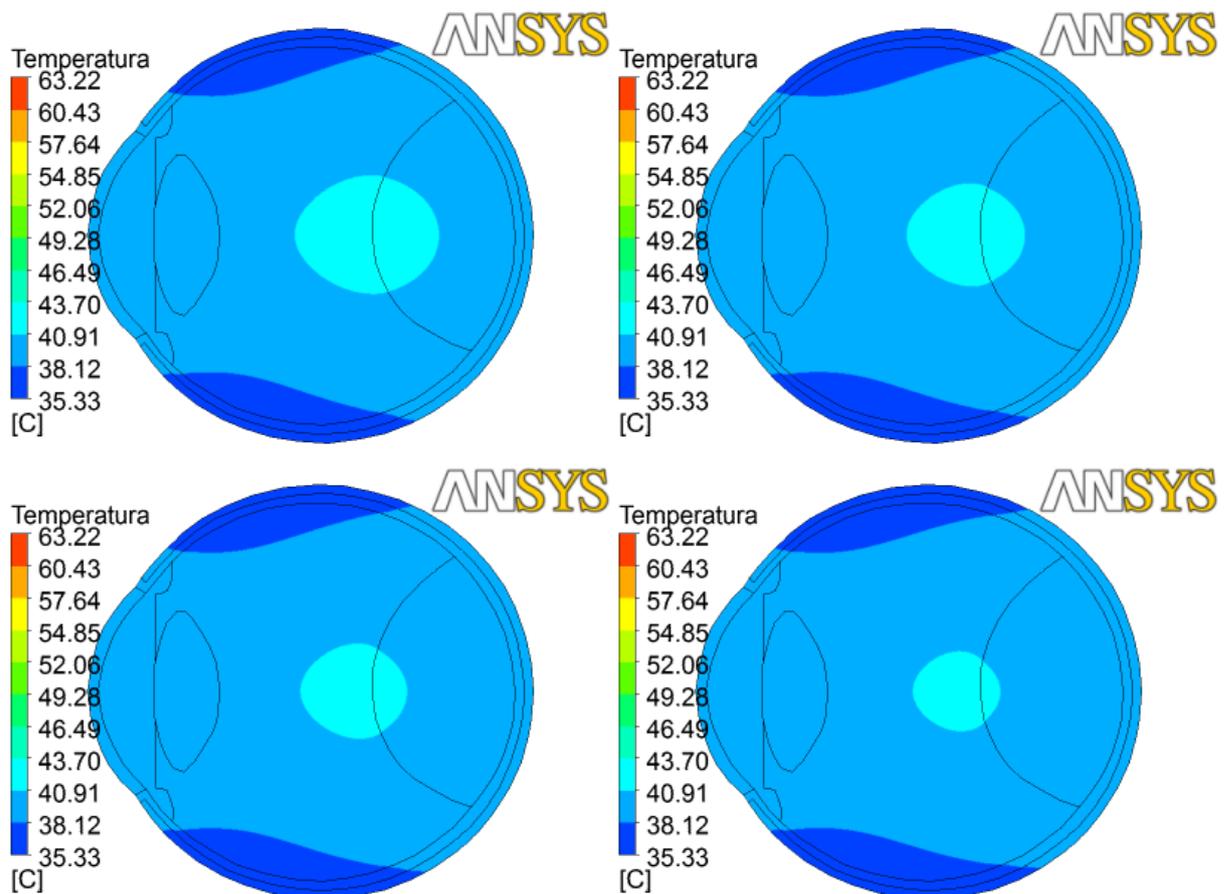
Tabela 4.4 – Estudo de sensibilidade do dano com relação à taxa de perfusão sanguínea no instante de tempo  $t=120\text{s}$ .

$\Delta\%$	Superfície do tumor		Dentro do tumor		Profundidade do dano (mm)
	Temperatura (°C)	Dano (adimensional)	Temperatura (°C)	Dano (adimensional)	
- 50	41,63	1,68	41,60	2,99	1,89
- 30	41,53	1,68	41,49	2,98	1,87
- 10	41,43	1,67	41,38	2,97	1,84
referência	41,38	1,67	41,32	2,96	1,85
+ 10	41,34	1,67	41,27	2,95	1,82
+ 30	41,25	1,67	41,17	2,94	1,80
+ 50	41,16	1,66	41,07	2,93	1,80

Na Figura 4.44 são mostradas as isofaixas de temperatura obtidas com quatro diferentes taxas de perfusão sanguínea:  $\omega = 0,001995 \text{ s}^{-1}$  que é 50% menor do que o valor de referência (superior esquerdo);  $\omega = 0,003591 \text{ s}^{-1}$  que é 10% menor do que o valor de

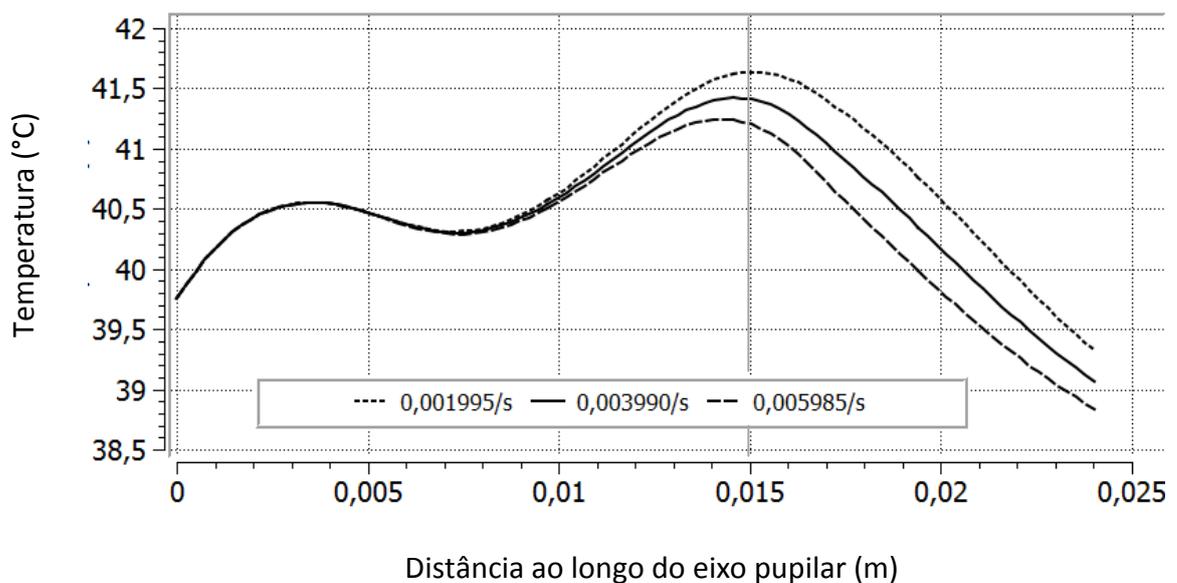
referência (superior direito);  $\omega = 0,004389s^{-1}$  que é 10% maior do que o valor de referência (inferior esquerdo) e  $\omega = 0,005985 s^{-1}$  que é 50% maior do que o valor de referência (inferior direito). Percebe-se que as quatro representações são bastante semelhantes, porém é possível notar que a região central mais aquecida, todas com temperaturas entre 40,90 e 43,70 °C, é maior para a menor taxa de perfusão sanguínea e decresce gradualmente a medida que a taxa de perfusão sanguínea no tumor foi se tornando maior, indicando que, quando foi utilizado um valor maior para a taxa de perfusão sanguínea, uma quantidade maior de calor foi removida do tecido tumoral por meio do escoamento sanguíneo.

Figura 4.44 - Isofaixas de temperatura, no instante  $t=120s$ , para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros e com taxas de perfusão sanguínea no tumor iguais a:  $0,001995 s^{-1}$  (superior esquerdo);  $0,003591 s^{-1}$  (superior direito);  $0,004389 s^{-1}$  (inferior esquerdo) e  $0,005985 s^{-1}$  (inferior direito).



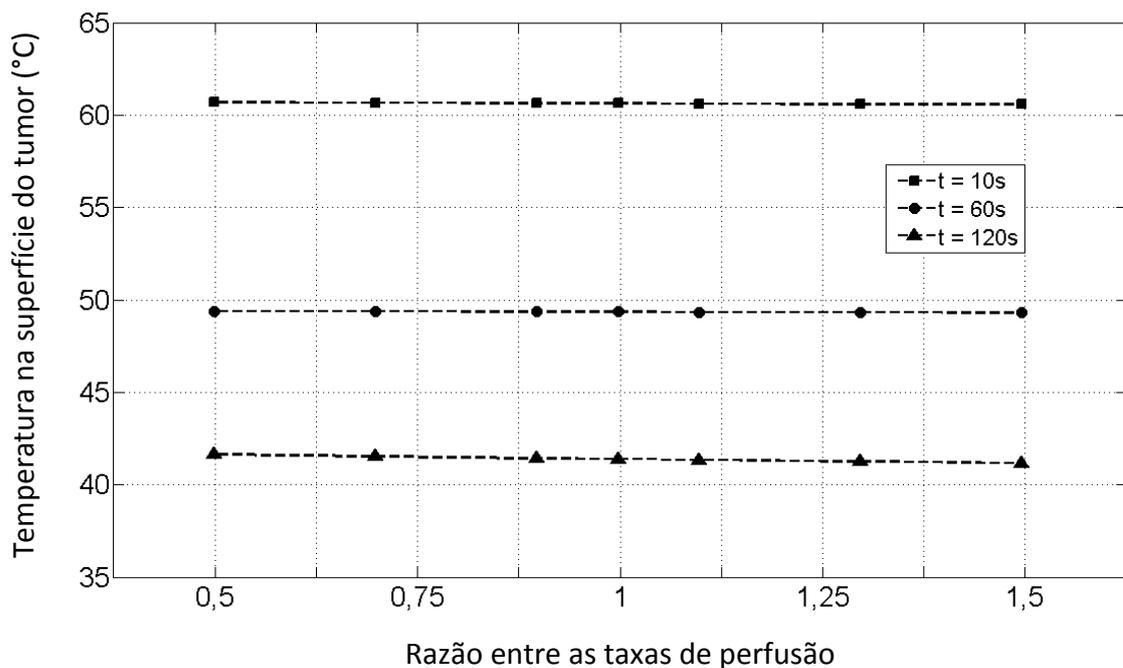
A distribuição de temperaturas, no instante final da simulação ( $t=120s$ ), ao longo do eixo pupilar é mostrada na Figura 4.45 para três diferentes valores da taxa de perfusão sanguínea no tumor. Pode-se perceber que existe uma pequena diferença nas temperaturas máximas alcançadas em cada caso. As temperaturas máximas foram de  $41,64\text{ }^{\circ}\text{C}$ , na posição  $15,12\text{ mm}$  para uma taxa de perfusão  $\omega = 0,001995\text{ s}^{-1}$  (50% menor do que o valor de referência); Para  $\omega = 0,003990\text{ s}^{-1}$  (valor de referência da taxa de perfusão sanguínea), o máximo valor da temperatura foi de  $41,42\text{ }^{\circ}\text{C}$  e ocorreu na posição  $14,51\text{ mm}$ ; Para a taxa de perfusão  $\omega = 0,005985\text{ s}^{-1}$  (50% maior do que o valor de referência), a maior temperatura foi de  $41,23\text{ }^{\circ}\text{C}$  e ocorreu na posição  $14,42\text{ mm}$ . Portanto, os maiores valores para a temperatura máxima no instante de tempo  $t = 120$  segundos foram obtidos com os menores valores da taxa de perfusão. Isto significa que, considerando os valores de temperatura máxima obtidos com a menor e com a maior taxa de perfusão, um aumento de 100% no valor dessa taxa ocasionou uma diminuição de 1% no valor da temperatura máxima no instante de tempo final, qual seja  $t = 120$  segundos.

Figura 4.45 - Temperatura, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a  $400\text{ mW}$  e diâmetro do feixe igual a  $3,0\text{ milímetros}$  para três valores da taxa de perfusão sanguínea no tumor.



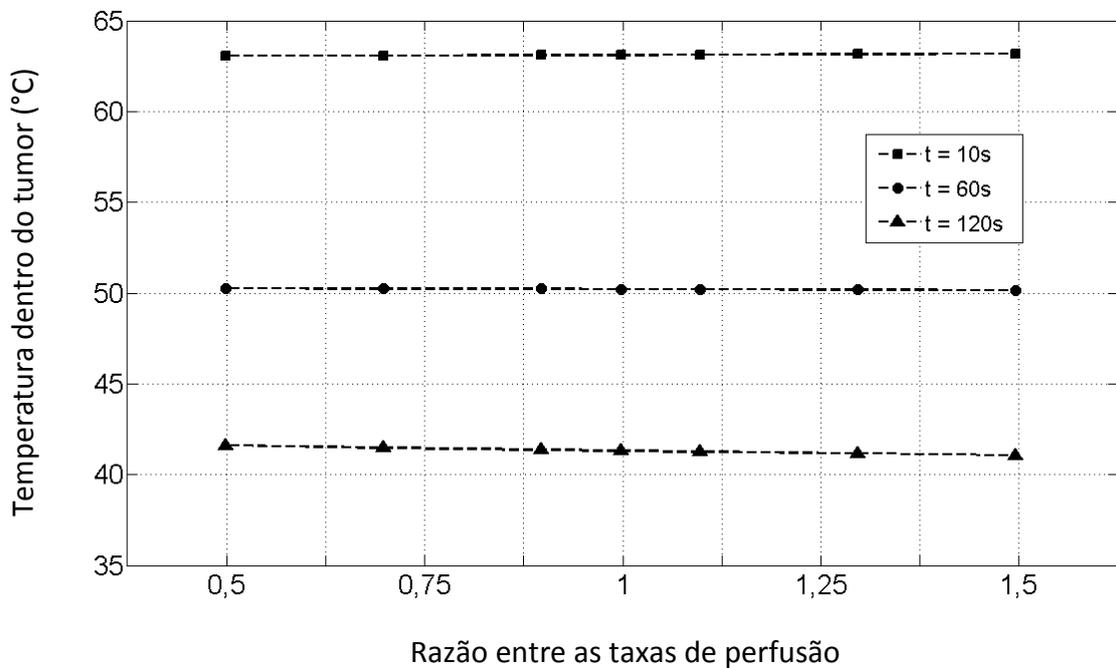
Na Figura 4.46 estão representados os valores da temperatura na superfície do tumor nos instantes de tempo  $t = 10$ ,  $t = 60$  e  $t = 120$  segundos obtidos com taxas de perfusão sanguínea no tumor cujos valores correspondem a 50%, 30% e 10% maiores e menores do que o valor de referência. Foram observadas pequenas variações nesses valores. No instante de tempo  $t = 10$  segundos, os valores das temperaturas apresentaram uma diferença máxima menor do que  $0,05 \text{ }^\circ\text{C}$ , o que corresponde a, aproximadamente, 0,1% da temperatura obtida com a taxa de perfusão de referência. No instante de tempo  $t = 60$  segundos, a máxima diferença foi menor do que  $0,05 \text{ }^\circ\text{C}$ , o que correspondeu a 0,1% da temperatura obtida com o valor de referência para a taxa de perfusão. No instante de tempo  $t = 120$  segundos, as temperaturas apresentaram diferenças cujo máximo foi de  $0,25 \text{ }^\circ\text{C}$ , que nesse caso correspondeu a 0,6% da temperatura de referência. Essas diferenças tornaram-se maiores a partir do instante de tempo  $t = 60$  segundos, ou seja, após o desligamento do laser, indicando que a taxa de perfusão sanguínea exerceu uma influencia maior sobre o valor da temperatura, na superfície do tumor, durante o período de resfriamento, entre 60 e 120 segundos, do que durante o período da irradiação do tecido pelo laser, de 0 a 60 segundos.

Figura 4.46 - Temperatura na superfície do tumor em função da taxa de perfusão sanguínea nos instantes de tempo  $t = 10$  segundos,  $t = 60$  segundos e  $t = 120$  segundos.



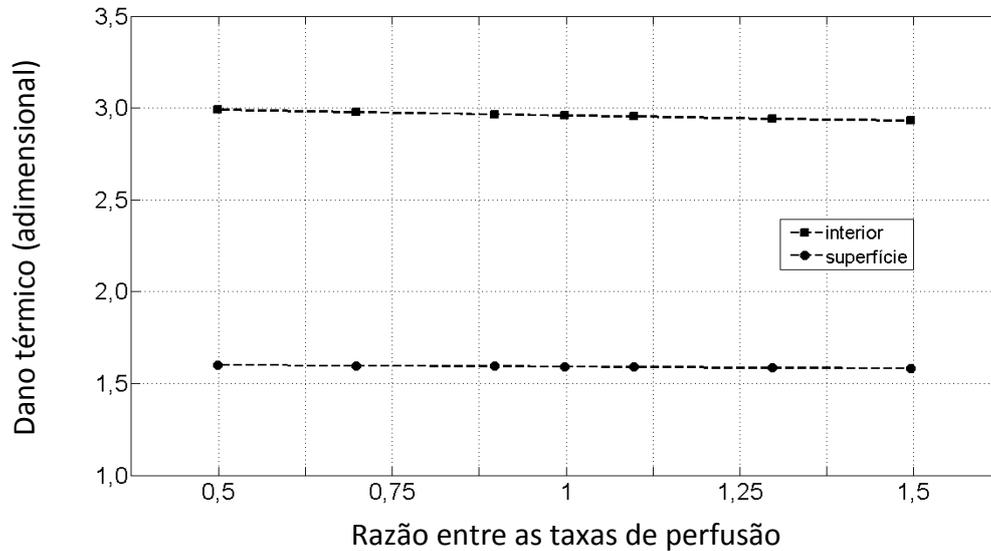
Para um ponto situado dentro do tumor, para a mesma variação da taxa de perfusão sanguínea considerada na Figura 4.46, os resultados são mostrados na Figura 4.47. Agora, as maiores diferenças encontradas nos valores das temperaturas foram de  $0,08^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 10$  segundos; de  $0,06^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 60$  segundos e foi de  $0,28^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 120$  segundos.

Figura 4.47 - Temperatura dentro do tumor em função da taxa de perfusão sanguínea nos instantes de tempo  $t = 10$  segundos,  $t = 60$  segundos e  $t = 120$  segundos.



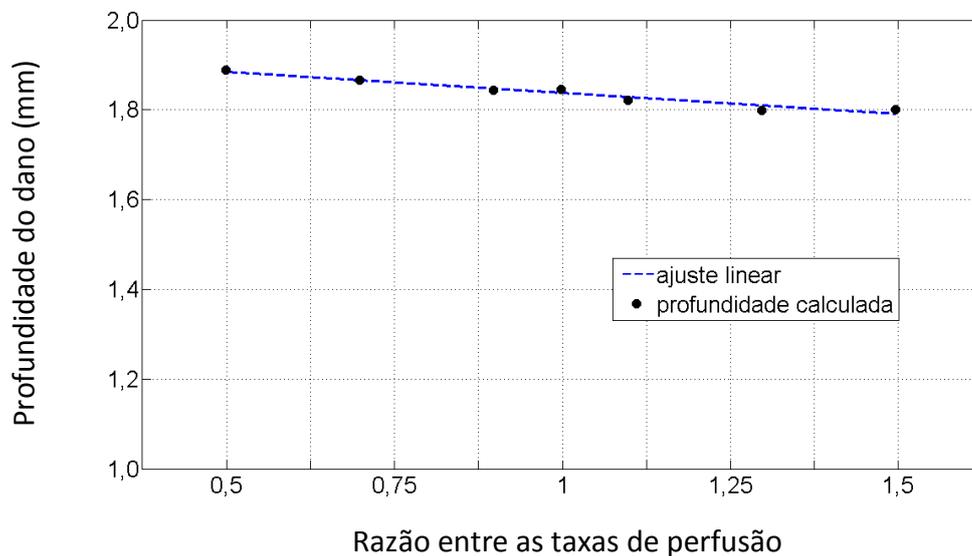
Na Figura 4.48 são mostrados os valores para o dano térmico na superfície e dentro do tumor que foram calculados para valores da taxa de perfusão sanguínea no intervalo de  $-50\%$  a  $+50\%$  do valor de referência. A maior diferença encontrada para os valores do dano térmico na superfície do tumor foi de  $0,02$  e foi de  $0,06$  dentro do tumor. Uma variação de  $\pm 50\%$  no valor da taxa de perfusão ocasionou uma variação de  $0,6\%$  e de  $1,0\%$  no valor do dano térmico, respectivamente, na superfície e dentro do tumor.

Figura 4.48 - Dano térmico na superfície e dentro do tumor, no instante de tempo  $t=120s$ , em função da taxa de perfusão sanguínea.



Na Figura 4.49 está representada a profundidade do dano térmico no instante de tempo  $t = 120$  segundos para valores da taxa de perfusão sanguínea entre  $\pm 50\%$  do valor de referência. A profundidade do dano térmico variou de forma quase linear com a taxa de perfusão sanguínea do tumor. Aumentando o valor da taxa de perfusão sanguínea no tumor, ocorreu uma pequena diminuição no valor da profundidade do dano térmico. Observou-se que um aumento de 50% no valor da taxa de perfusão sanguínea ocasionou uma diminuição de 2,7% no valor da profundidade do dano.

Figura 4.49 - Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função da taxa de perfusão sanguínea no tumor para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



#### 4.10 Influência da densidade do tumor sobre a temperatura, dano térmico e profundidade do dano térmico no melanoma

Devido às incertezas que existem sobre o valor da densidade nos tecidos biológicos e para avaliar a sua influência sobre a temperatura, sobre o valor do dano térmico e sobre a profundidade do dano térmico, foi realizado um estudo paramétrico dessas grandezas com relação à densidade do tumor. Essas grandezas foram calculadas utilizando-se valores para a densidade do tumor que variaram entre  $1560 \text{ kg/m}^3$  e  $520 \text{ kg/m}^3$ , ou seja,  $\pm 50\%$  em relação ao valor de referência assumido como  $1040 \text{ kg/m}^3$ , conforme mostrado na Tabela 4.5. Os valores apresentados correspondem ao instante de tempo  $t = 120$  segundos.

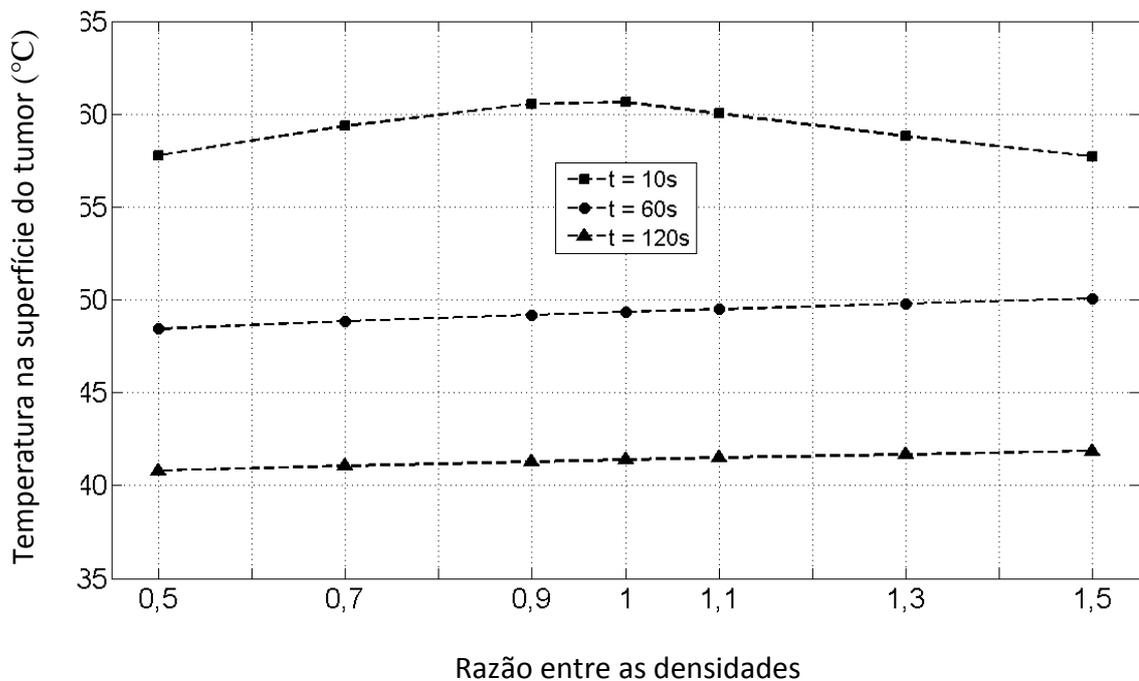
Tabela 4.5 – Estudo de sensibilidade do dano com relação à densidade do tumor no instante de tempo  $t=120\text{s}$ .

$\Delta\%$	Superfície do tumor		Dentro do tumor		Profundidade do dano (mm)
	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Dano (adimensional)	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Dano (adimensional)	
- 50	40,82	1,38	40,65	3,02	1,95
- 30	41,06	1,46	40,94	2,98	1,91
- 10	41,28	1,55	41,20	2,95	1,88
referência	41,38	1,59	41,32	2,94	1,85
+ 10	41,49	1,63	41,44	2,93	1,84
+ 30	41,68	1,71	41,65	2,91	1,82
+ 50	41,86	1,78	41,85	2,90	1,81

Na Figura 4.50 estão representados os valores da temperatura na superfície do tumor nos instantes de tempo  $t = 10$ ,  $t = 60$  e  $t = 120$  segundos que foram obtidos com valores 50%, 30% e 10% maiores e menores do que o valor de referência para a densidade do tumor. Foram observadas pequenas variações nesses valores. No instante de tempo  $t = 10$  segundos, os valores das temperaturas apresentaram uma diferença máxima de  $2,92 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , o que corresponde a, aproximadamente, 4,8% da temperatura obtida com a densidade de referência. No instante de tempo  $t = 60$  segundos, a maior diferença foi  $0,91 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , o que correspondeu a 1,8% da temperatura obtida com o valor de referência para a densidade. No instante de tempo  $t = 120$  segundos, as temperaturas apresentaram diferenças cujo máximo foi de  $0,56 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , que nesse

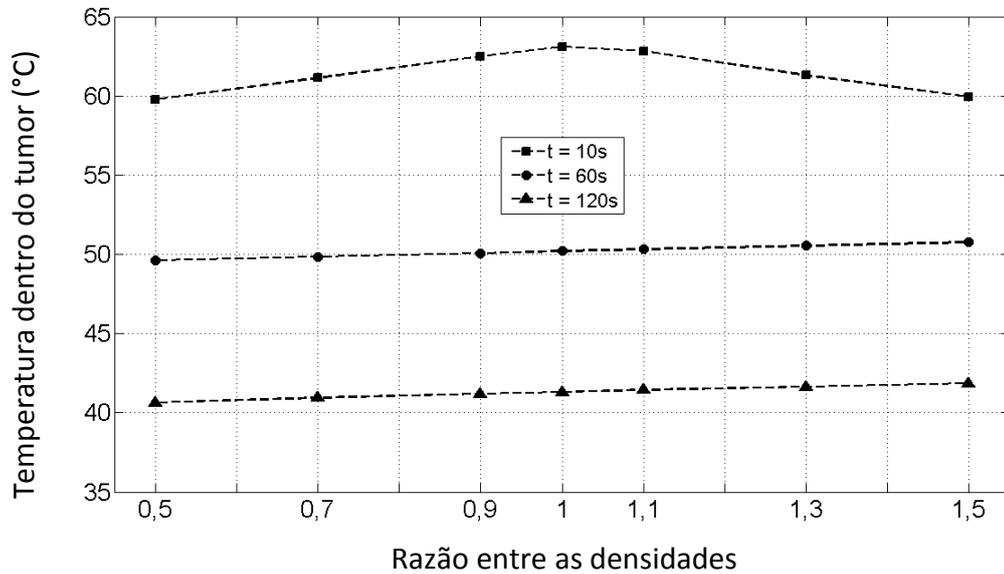
caso correspondeu a 1,4% da temperatura de referência. Essas diferenças tornaram-se menores a partir do instante de tempo  $t = 60$  segundos, ou seja, após o desligamento do laser, indicando que a densidade exerceu uma influência maior sobre o valor da temperatura, na superfície do tumor, durante o período de aquecimento, entre zero e 60 segundos, do que durante o período de resfriamento do tecido, de 60 a 120 segundos.

Figura 4.50 - Temperatura na superfície do tumor em função da densidade nos instantes de tempo  $t = 10$  segundos,  $t = 60$  segundos e  $t = 120$  segundos.



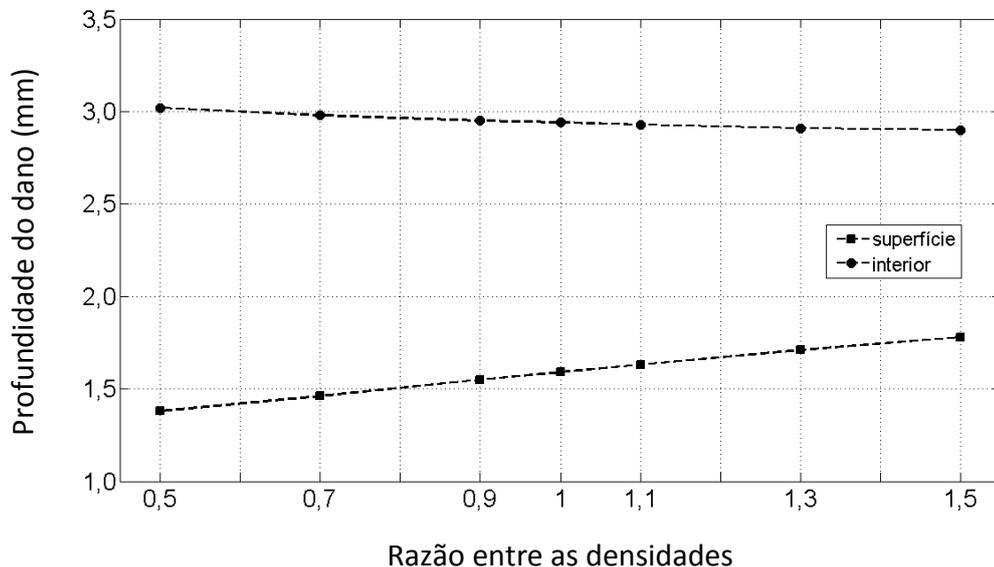
Para um ponto situado dentro do tumor, para a mesma variação da densidade considerada na Figura 4.50, os resultados são mostrados na Figura 4.51. Agora, as maiores diferenças encontradas nos valores das temperaturas foram de  $3,32^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 10$  segundos; de  $0,58^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 60$  segundos e foi de  $0,68^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 120$  segundos.

Figura 4.51 - Temperatura dentro do tumor em função da densidade nos instantes de tempo  $t = 10$  segundos,  $t = 60$  segundos e  $t = 120$  segundos.



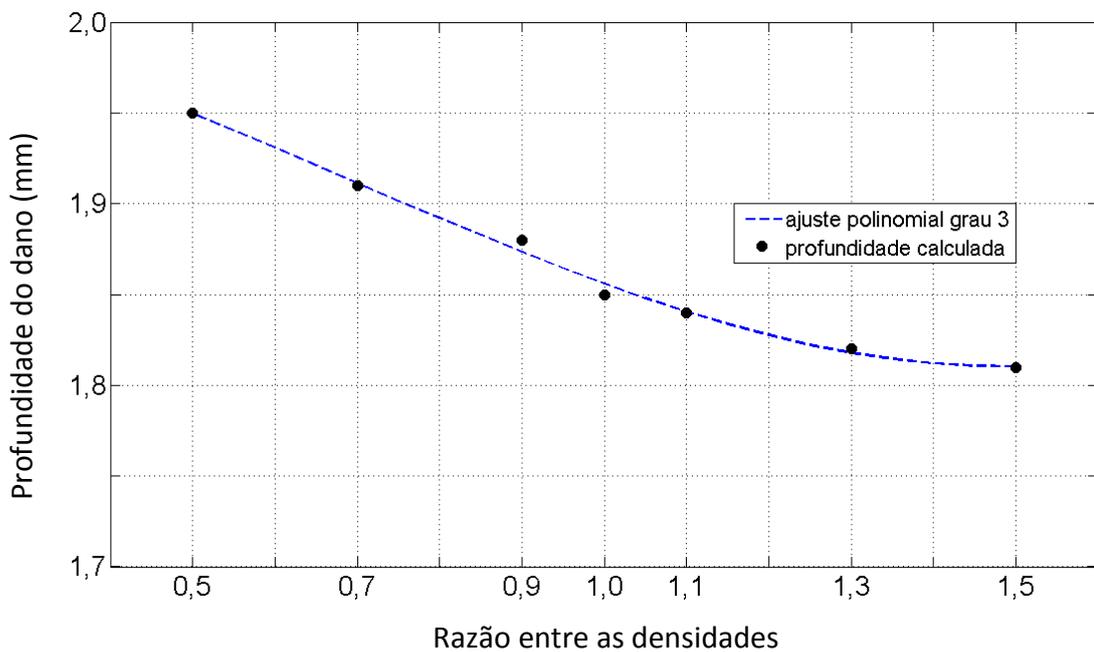
Na Figura 4.52 são mostrados os valores para o dano térmico na superfície e dentro do tumor que foram calculados para valores de densidade no intervalo de -50% a +50% do valor de referência. A maior diferença encontrada para os valores do dano térmico na superfície do tumor foi de 0,21 e foi de 0,08 dentro do tumor. Uma variação de  $\pm 50\%$  no valor da taxa de perfusão ocasionou uma variação de 13% e de 2,7% no valor do dano térmico, respectivamente, na superfície e dentro do tumor.

Figura 4.52 - Dano térmico na superfície e dentro do tumor, no instante de tempo  $t=120s$ , em função da densidade.



Na Figura 4.53 está representada a profundidade do dano térmico no instante de tempo  $t = 120$  segundos para valores de densidade entre  $\pm 50\%$  do valor de referência. A profundidade do dano térmico variou de forma não linear com a densidade do tumor. Aumentando o valor da densidade do tumor, ocorreu uma diminuição no valor da profundidade do dano térmico. Observou-se que um aumento de 50% no valor da densidade ocasionou uma diminuição de 2,2% no valor da profundidade do dano e uma diminuição de 50% no valor da densidade provocou um aumento de 5,4% no valor da profundidade do dano térmico. Esses resultados mostraram que a profundidade do dano térmico não apresentou grande sensibilidade com relação à densidade do tumor. Neste caso, a variação máxima da profundidade do dano correspondeu a 10% da variação ocorrida na densidade do tumor.

Figura 4.53 - Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função da densidade para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



#### 4.11 Influência do calor específico do tumor sobre a temperatura, dano térmico e profundidade do dano térmico no melanoma

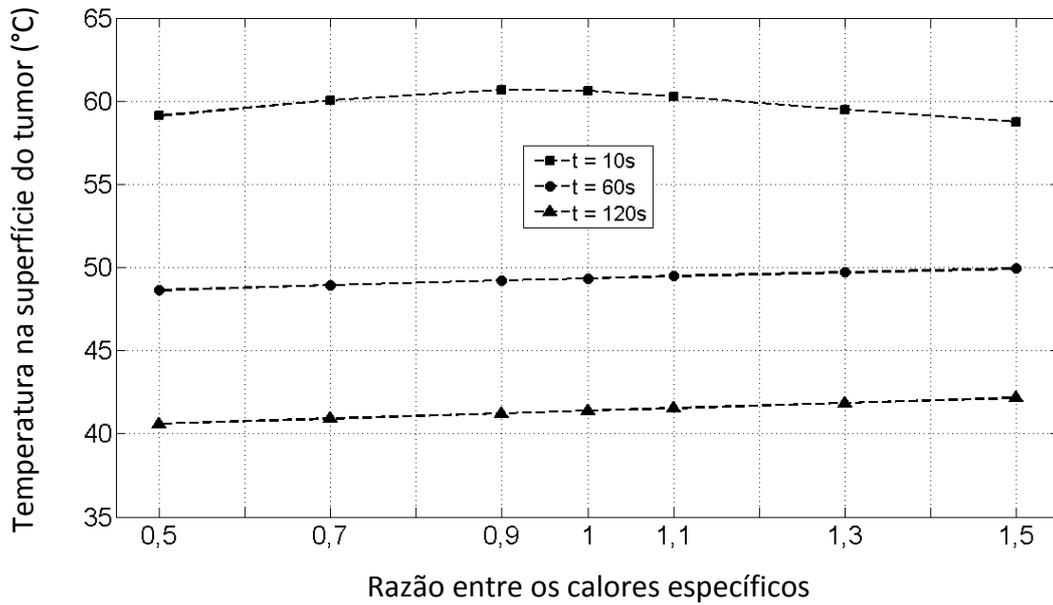
Pelos mesmos motivos declarados na Seção 4.10, foi realizado, também, um estudo paramétrico para quantificar a influência do calor específico sobre a temperatura, sobre o dano térmico e sobre a profundidade desse dano no tumor. Essas grandezas foram calculadas utilizando-se valores para o calor específico do tumor que variaram entre 5850 J/kg °C e 1950 J/kg °C, ou seja,  $\pm 50\%$  em relação ao valor de referência assumido como 3900 J/kg °C conforme mostrado na Tabela 4.6. Os valores apresentados correspondem ao instante de tempo  $t = 120$  segundos.

Na Figura 4.54 estão representados os valores da temperatura na superfície do tumor nos instantes de tempo  $t = 10$ ,  $t = 60$  e  $t = 120$  segundos que foram obtidos com valores 50%, 30% e 10% maiores e menores do que o valor de referência para o calor específico do tumor. As maiores diferenças na temperatura foram de 1,86 °C; 0,73 °C e 0,77 °C nos instantes de tempo  $t=10s$ ,  $t=60s$  e  $t=120s$ , respectivamente. Essas diferenças correspondem a 3,1%, 1,5% e 1,9% do valor de referência.

Tabela 4.6 – Estudo de sensibilidade do dano com relação ao calor específico do tumor no instante de tempo  $t=120s$ .

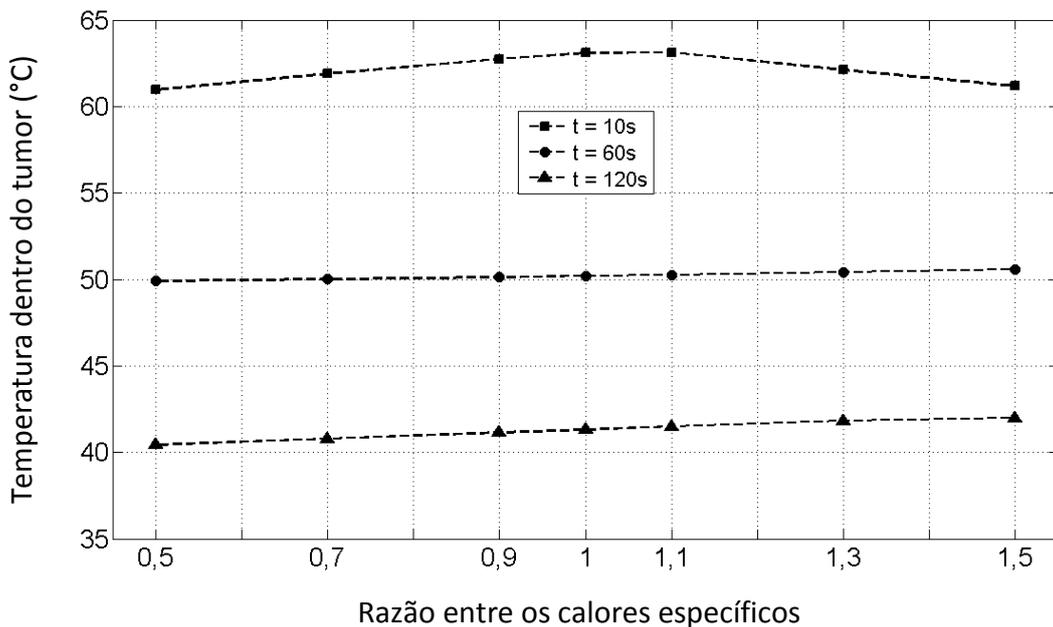
$\Delta\%$	Superfície do tumor		Dentro do tumor		Profundidade do dano (mm)
	Temperatura (°C)	Dano (adimensional)	Temperatura (°C)	Dano (adimensional)	
- 50	40,61	1,39	40,42	2,91	1,85
- 30	40,91	1,47	40,79	2,92	1,85
- 10	41,23	1,55	41,15	2,93	1,87
referência	41,38	1,59	41,32	2,94	1,87
+ 10	41,54	1,63	41,50	2,95	1,87
+ 30	41,85	1,71	41,83	2,96	1,87
+ 50	42,16	1,79	42,00	2,98	1,89

Figura 4.54 - Temperatura na superfície do tumor em função do calor específico nos instantes de tempo  $t = 10$  segundos,  $t = 60$  segundos e  $t = 120$  segundos.



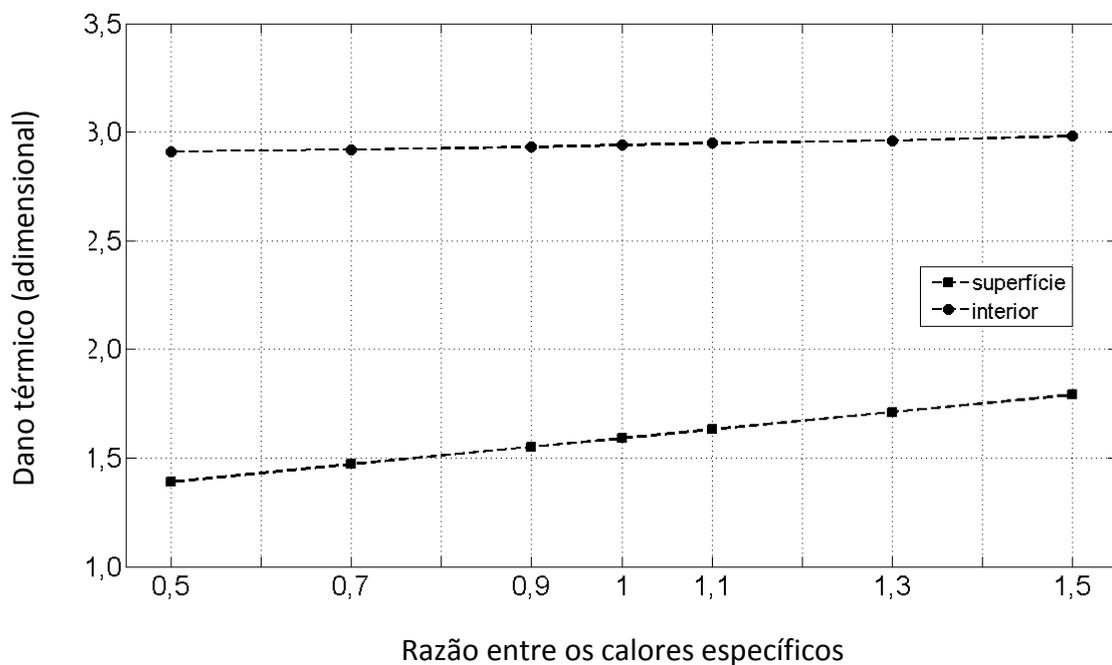
Para um ponto situado dentro do tumor, para a mesma variação do calor específico considerada na Figura 4.54, os resultados são mostrados na Figura 4.55. Agora, as maiores diferenças encontradas nos valores das temperaturas foram de  $2,13^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 10$  segundos; de  $0,38^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 60$  segundos e foi de  $0,90^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 120$  segundos.

Figura 4.55 - Temperatura dentro do tumor em função do calor específico nos instantes de tempo  $t = 10$  segundos,  $t = 60$  segundos e  $t = 120$  segundos.



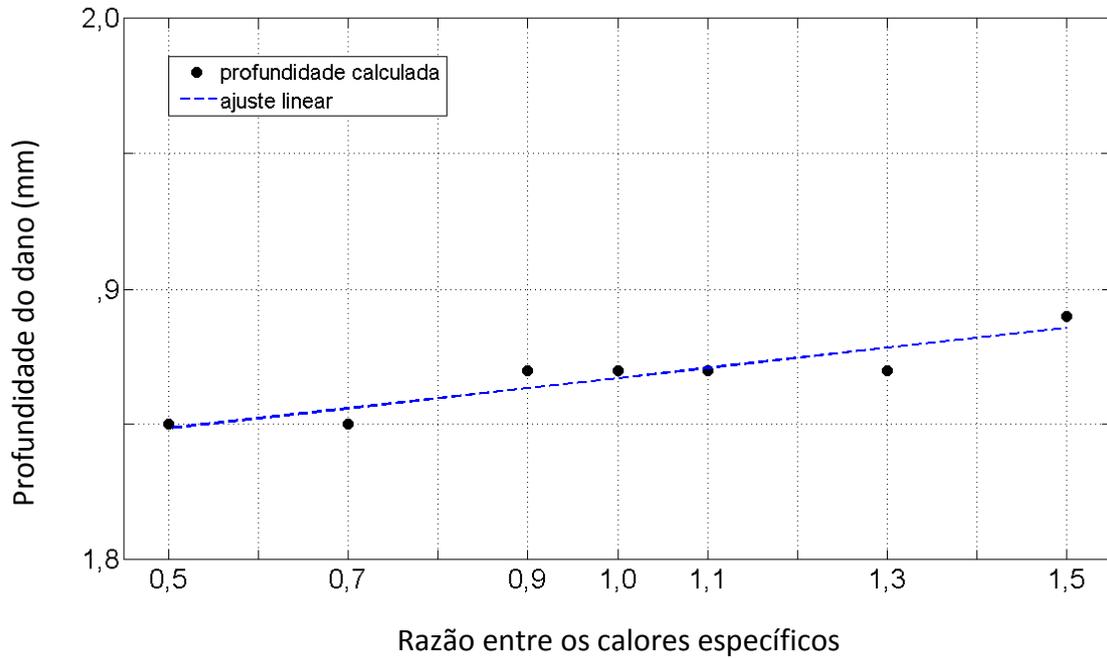
Na Figura 4.56 são mostrados os valores de térmico na superfície e dentro do tumor que foram calculados para valores do calor específico no intervalo de -50% a +50% do valor de referência. A maior diferença encontrada para os valores do dano térmico foi de 0,2 na superfície do tumor e foi de 0,04 dentro do tumor. Uma variação de  $\pm 50\%$  no valor do calor específico ocasionou uma variação de  $\pm 15,5\%$  e  $\pm 2,1\%$  no valor do dano térmico na superfície e dentro do tumor, respectivamente.

Figura 4.56 - Dano térmico na superfície e dentro do tumor, no instante de tempo  $t=120s$ , em função do calor específico.



Na Figura 4.57 está representada a profundidade do dano térmico no instante de tempo  $t = 120$  segundos para valores do calor específico entre  $\pm 50\%$  do valor de referência. Aumentando o valor do calor específico do tumor, ocorreu um aumento no valor da profundidade do dano térmico. Observou-se que uma variação de  $\pm 50\%$  no valor do calor específico ocasionou uma variação de  $\pm 1,1\%$  no valor da profundidade do dano térmico.

Figura 4.57 - Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função do calor específico para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



#### 4.12 Influência da condutividade térmica do tumor sobre a temperatura, dano térmico e profundidade do dano térmico no melanoma

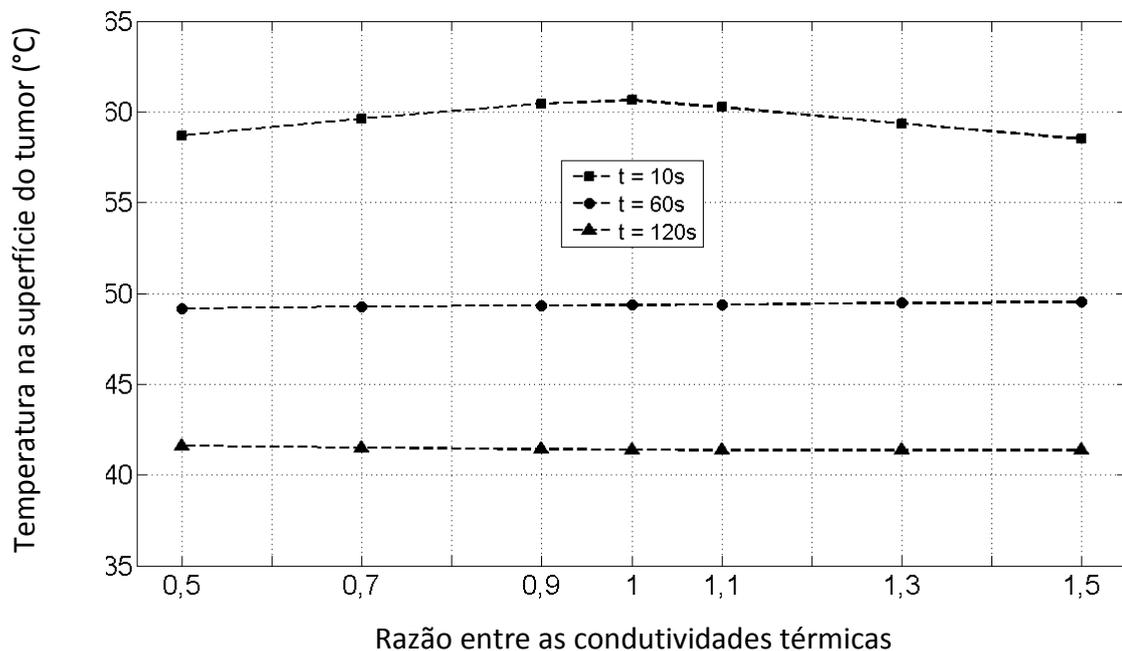
Nesta seção serão apresentados os resultados de um estudo paramétrico efetuado para analisar a influência da condutividade térmica sobre a temperatura, sobre o dano térmico e sobre a profundidade do dano no tumor. Essas grandezas foram calculadas utilizando-se valores para condutividade térmica do tumor que variaram entre 1,05 W/m °C e 0,35 W/m °C, ou seja,  $\pm 50\%$  em relação ao valor de referência assumido como 0,70 W/m °C conforme mostrado na Tabela 4.7. Os valores apresentados correspondem ao instante de tempo  $t = 120$  segundos.

Tabela 4.7 – Estudo de sensibilidade do dano com relação à condutividade térmica do tumor no instante de tempo  $t=120s$ .

$\Delta\%$	Superfície do tumor		Dentro do tumor		Profundidade do dano (mm)
	Temperatura (°C)	Dano (adimensional)	Temperatura (°C)	Dano (adimensional)	
- 50	41,62	1,48	41,63	3,94	2,13
- 30	41,49	1,53	41,46	3,43	1,98
- 10	41,41	1,57	41,36	3,08	1,89
referência	41,38	1,59	41,32	2,94	1,87
+ 10	41,37	1,61	41,30	2,82	1,85
+ 30	41,35	1,63	41,28	2,62	1,76
+ 50	41,36	1,65	41,28	2,46	1,72

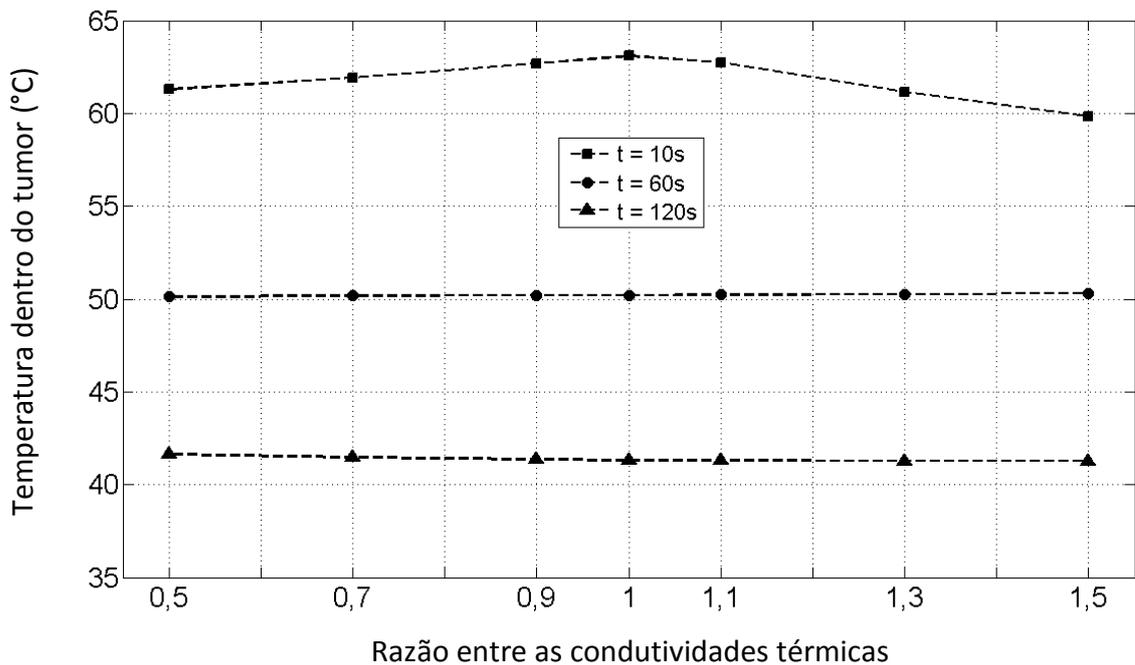
Na Figura 4.58 estão representados os valores da temperatura na superfície do tumor nos instantes de tempo  $t = 10$ ,  $t = 60$  e  $t = 120$  segundos que foram obtidos com valores 50%, 30% e 10% maiores e menores do que o valor de referência para a condutividade térmica do tumor. As maiores diferenças na temperatura foram de 2,13 °C; 0,18 °C e 0,24 °C nos instantes de tempo  $t=10s$ ,  $t=60s$  e  $t=120s$ , respectivamente. Essas diferenças correspondem a 3,5%, 0,4% e 0,6% do valor de referência.

Figura 4.58 - Temperatura na superfície do tumor em função da condutividade térmica nos instantes de tempo  $t = 10$  segundos,  $t = 60$  segundos e  $t = 120$  segundos.



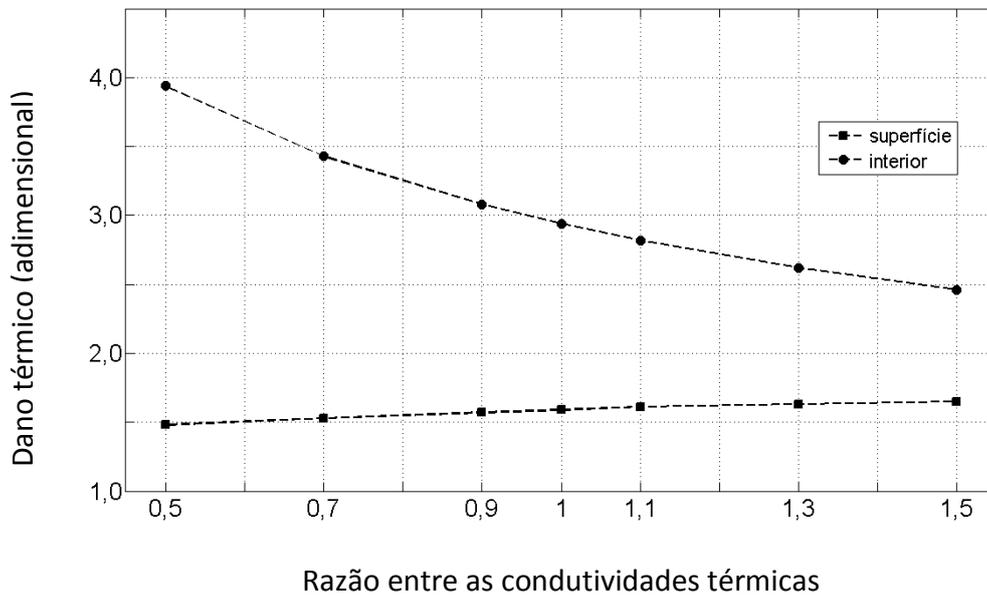
Para um ponto situado dentro do tumor, para a mesma variação do calor específico considerada na Figura 4.58, os resultados são mostrados na Figura 4.59. Agora, as maiores diferenças encontradas nos valores das temperaturas foram de  $3,26\text{ }^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 10$  segundos; de  $0,10\text{ }^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 60$  segundos e foi de  $0,31\text{ }^{\circ}\text{C}$  no instante de tempo  $t = 120$  segundos.

Figura 4.59 - Temperatura dentro do tumor em função da condutividade térmica nos instantes de tempo  $t = 10$  segundos,  $t = 60$  segundos e  $t = 120$  segundos.



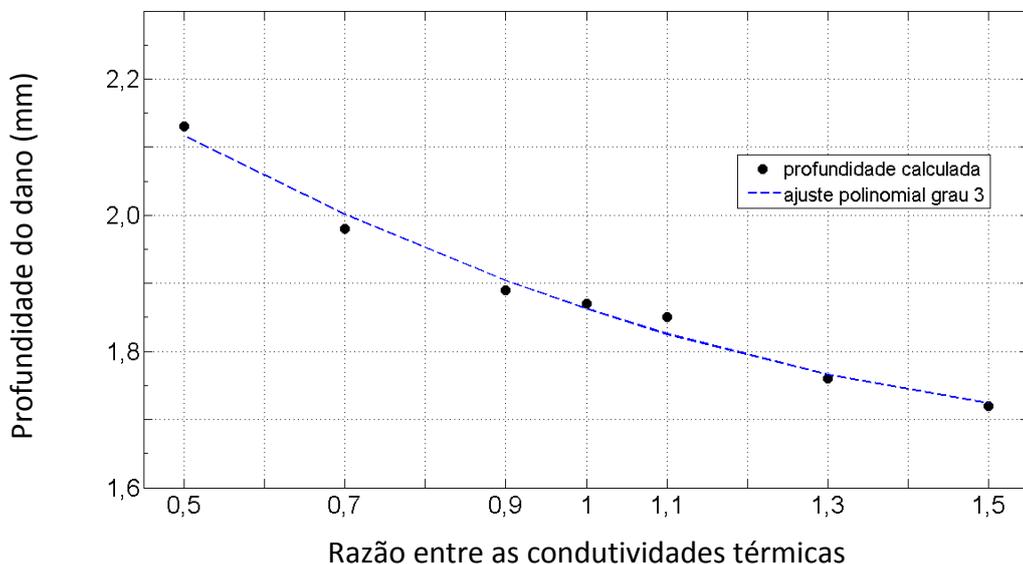
Na Figura 4.60 são mostrados os valores para o dano térmico na superfície e dentro do tumor que foram calculados para valores da condutividade térmica no intervalo de  $-50\%$  a  $+50\%$  do valor de referência. A maior diferença encontrada para os valores do dano térmico, em relação ao valor de referência, foi de  $0,11$  e  $1,00$  na superfície e dentro do tumor, respectivamente. Um aumento de  $50\%$  no valor da condutividade térmica ocasionou um aumento de  $3,8\%$  e uma diminuição de  $16,3\%$  no valor do dano térmico, respectivamente na superfície e dentro do tumor.

Figura 4.60 - Dano térmico na superfície e dentro do tumor, no instante de tempo  $t=120s$ , em função da condutividade térmica.



Na Figura 4.61 está representada a profundidade do dano térmico no instante de tempo  $t = 120$  segundos para valores da condutividade térmica entre  $\pm 50\%$  do valor de referência. Um aumento de 50% no valor da condutividade térmica ocasionou uma diminuição de 8,0% na profundidade do dano térmico. Enquanto que uma diminuição de 50% no valor da condutividade térmica ocasionou um aumento de 13,9% na profundidade do dano térmico.

Figura 4.61 - Profundidade do dano térmico dentro do tumor em função da condutividade térmica para o olho humano exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



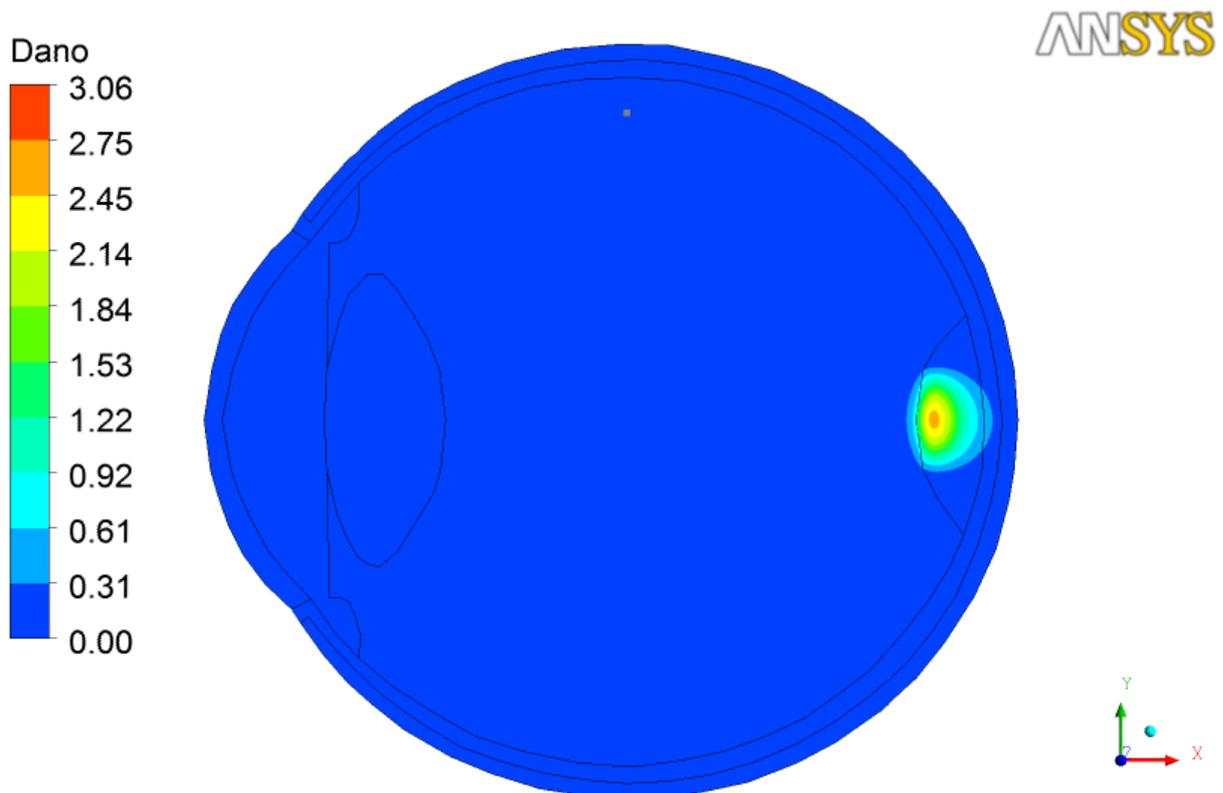
#### 4.13 Temperaturas e dano térmico calculados no olho portador de um pequeno melanoma de coroide

Para observar o comportamento do modelo quando utilizado para simular um tratamento de termoterapia transpupilar aplicada em pequenos melanomas de coroide, foram calculados a temperatura e o dano térmico no olho humano portador de um melanoma de coroide com espessura de 2,0 milímetros.

Na Figura 4.62 são mostradas as isofaixas de dano térmico obtidas para um olho que foi exposto durante 60 segundos à radiação infravermelha de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.

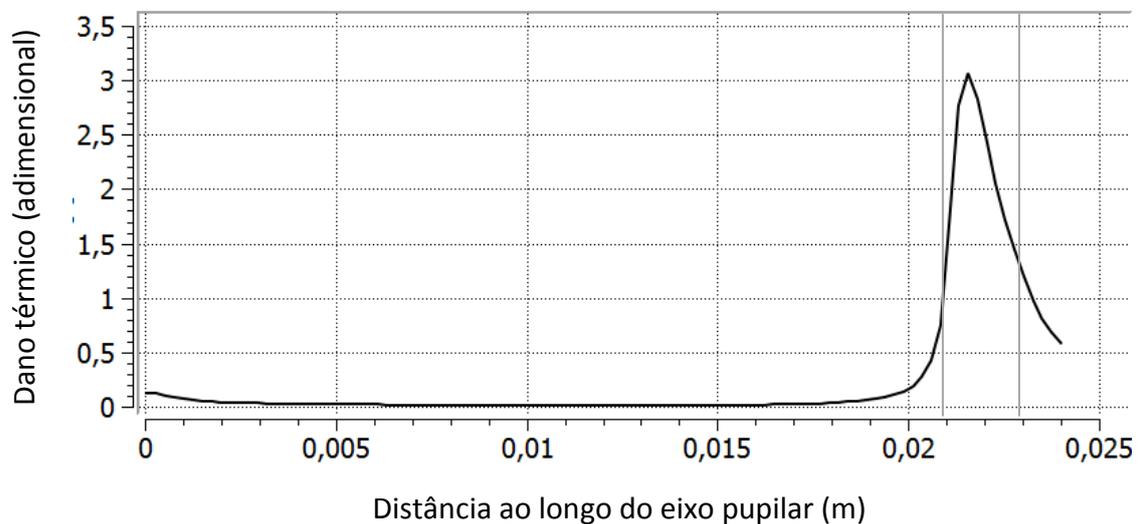
Percebe-se que ocorreu dano térmico irreversível até a base do tumor, ou seja, em toda a extensão da sua espessura.

Figura 4.62 - Isofaixas de dano térmico, no instante  $t=120s$ , para o olho humano portador de um pequeno melanoma de coroide exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



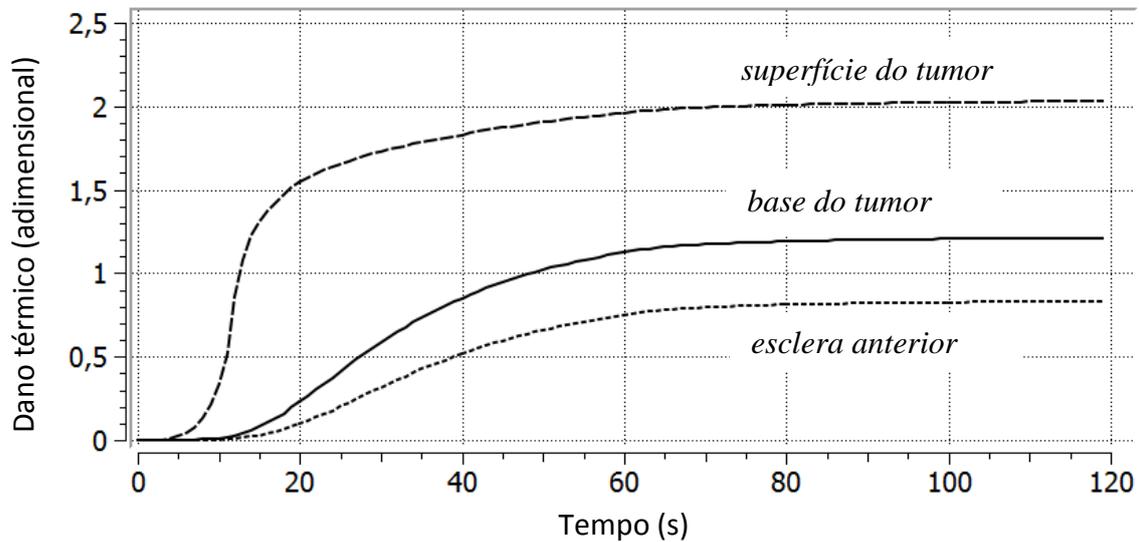
Na Figura 4.63 estão representados os valores do dano térmico total acumulado em pontos situados sobre o eixo pupilar. As duas linhas contínuas de cor cinza delimitam a espessura do tumor. É possível notar que, entre a superfície e a base do tumor, a função dano térmico apresenta valores maiores do que um, indicando que o tecido sofreu dano térmico irreversível. Nota-se, também, que uma boa extensão da coroide (de aproximadamente três décimos de milímetro) sofreu dano térmico maior ou igual a um.

Figura 4.63 - Dano térmico, no instante de tempo  $t=120$  segundos, ao longo do eixo pupilar para o olho humano portador de um pequeno melanoma de coroide que foi exposto durante 60 segundos à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



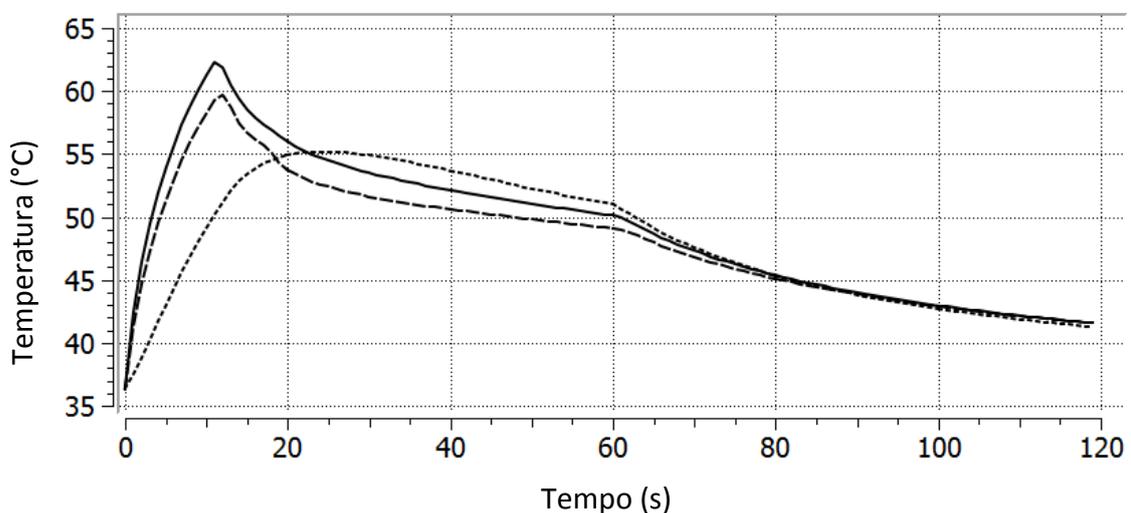
A variação da função dano térmico em função do tempo na superfície do tumor ( $x = 21,0 \text{ mm}$ ), na base do tumor ( $x = 23,0 \text{ mm}$ ) e na esclera anterior ( $x = 23,5 \text{ mm}$ ) está representada na Figura 4.64. Os pontos citados estão situados sobre o eixo pupilar. É possível notar que para os pontos situados no melanoma, até o final do tratamento, a função dano térmico atingiu valores iguais ou maiores do que um. Na esclera os maiores valores da função dano térmico foram, sempre, menores do que um; indicando que nessa região não ocorreram danos térmicos irreversíveis.

Figura 4.64 - Dano térmico em função do tempo para o olho humano portador de um pequeno melanoma de coróide que foi exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



Na Figura 4.65 é mostrada evolução temporal da temperatura em três pontos no tumor e cujas abscissas são  $x_1 = 21,0 \text{ mm}$  (na superfície do tumor),  $x_2 = 21,6 \text{ mm}$  (dentro do tumor) e  $x_3 = 23,0 \text{ mm}$  (na superfície posterior ou base do tumor). Pode-se notar que, aproximadamente, entre os instantes 5 e 80 segundos as temperaturas calculadas encontram-se dentro do intervalo admitido para esse tipo de tratamento, qual seja, de 45 a 65 °C.

Figura 4.65 – Variação da temperatura em função do tempo para três pontos de um olho portador de um pequeno melanoma de coróide que foi exposto à radiação de um laser com potência de saída igual a 400 mW e diâmetro do feixe igual a 3,0 milímetros.



#### 4.14 Comparação entre os valores da profundidade do dano térmico calculados e os valores experimentados em procedimentos de TTT

Alguns valores para a profundidade do dano térmico encontrados na literatura médica que reportam resultados obtidos após tratamento de melanomas de coróide por meio de TTT são mostrados na Tabela 4.8. Para esse tipo de terapia não há padronização quanto à potência de saída do laser e diâmetro do feixe do laser. A potência de saída do laser esteve no intervalo de 96 a 1257 mW enquanto que o diâmetro do feixe variou de 1,0 a 4,5 milímetros. Em alguns casos foi utilizado um laser com potência constante enquanto que em outros casos essa potência variou na forma de degraus. Contudo, quase todos os relatos concordam quanto ao tempo de exposição que foi de 60 segundos por aplicação. Esses resultados mostram uma boa concordância com aqueles obtidos por meio do modelo que foi utilizado nesse trabalho.

Tabela 4.8 - Profundidade do dano térmico após TTT

Diâmetro do feixe (mm)	Potência (mW)	Profundidade do dano (mm)	Referência
3,0	400 a 850	1,2	Gündüz et al., 2011.
1,2	500	1,36	Chojniak et al., 2011.
1,0 a 3,0	400 a 1090	---	Fuisting et al., 2010.
3,0	300 a 550	3,25	Schöpfer & Stoffelns, 2010.
1,2 a 3,0	---	até 3,9	Parrozzani et al., 2008.
---	600 to 825	0,5 a 2,5	Spire et al., 2006.
2,0	250 a 800	---	Cajigal-Morales et al., 2005.
2,0 a 3,0	500 a 920	até 3,9	Journée-de Korver & Keunen, 2002.
3,0	815	0,7	Shields et al., 2002.
3,0	500	0,87 a 0,93	Chojniak et al., 2001.
3,0	600	1,4 a 1,7	Robertson et al., 1999.
2,0 a 4,5	96 a 1257	1,3 a 3,9	Journée-de Korver et al., 1997.
3,0	400	1,34 a 3,01	Trabalho presente.

## 5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

### 5.1 Conclusões

O modelo, aqui apresentado, foi construído com o propósito de calcular, além da temperatura, o valor do dano térmico nas várias camadas do olho humano e avaliar a sua profundidade dentro do melanoma. Apesar das simplificações adotadas o modelo utilizou uma estratégia para simular o encolhimento do tumor decorrente do processo de desnaturação que ocorreu no tecido biológico por meio do aquecimento. Os resultados apresentaram uma boa concordância com aqueles observados na prática médica. Portanto, esse modelo que utilizou uma estratégia para considerar o encolhimento do tumor, trocando os valores das propriedades ópticas e termofísicas do tumor pelas do humor vítreo, pode ser utilizado para calcular a temperatura, o dano térmico e o seu avanço dentro do melanoma, constituindo-se num mecanismo auxiliar na escolha adequada da potência e do diâmetro do feixe do laser, bem como do tempo de exposição, nos procedimentos de TTT.

- As temperaturas calculadas por meio desse modelo, em regime estacionário, para o olho humano portador de um melanoma de coróide não exposto à radiação infravermelha do laser de diodo (810 nm) estão em boa concordância com os resultados obtidos nos trabalhos de Scott (1988), de Ng e Ooi (2006), de Ng et al. (2007) e de Amara (1995).
- Para o olho exposto à radiação do laser e quando a simulação foi realizada sem considerar o encolhimento do tumor, após 60 segundos de exposição ao laser, a temperatura máxima na superfície do tumor passou de 80°C (acima do intervalo que caracteriza a TTT); o valor da função dano térmico foi maior do que 4000 e atingiu uma profundidade de 6,4 mm (maior do que os valores observados em tratamentos de TTT).
- Com esse modelo, que considerou o encolhimento do tumor, e para o olho exposto à radiação do laser, a temperatura máxima na superfície do tumor ficou em torno de 60°C, portanto dentro do intervalo que caracteriza a TTT; o valor da função dano térmico foi de 2,8 e atingiu uma profundidade igual a 2,02 mm (dentro do intervalo observado em tratamentos de TTT).

- A utilização de duas condições de contorno sobre a superfície posterior da esclera, quais sejam: condição de contorno de Dirichlet (temperatura prescrita) e condição de contorno de Cauchy (coeficiente de transferência de calor por convecção prescrito) geraram campos de temperatura ligeiramente diferentes, com diferença perceptível de no máximo 0,38 °C na esclera, no instante final da exposição à radiação do laser. Porém, essa diferença surgiu apenas a partir da posição 0,021 m em relação à superfície externa da córnea. Entre a córnea e esse ponto, as temperaturas não mostraram diferenças significativas. Observou-se, também, que o perfil de dano térmico acumulado não sofreu alteração quando foi trocada a condição de contorno de Dirichlet pela condição de contorno de Cauchy.
- Quanto ao tempo de exposição ao laser, observou-se que até o instante final da aplicação do laser as temperaturas aumentaram de forma exponencial nos locais atingidos pela radiação, exceto naqueles onde foi alcançado o valor de dano térmico irreversível. Em 30 segundos, após o início da aplicação do laser, o valor da função dano e a profundidade do dano térmico chegaram, respectivamente, a 75,0% e 79,4% do seu valor final.
- Os resultados obtidos por meio de simulações com diferentes potências de saída do laser mostraram que tanto o valor do dano térmico na superfície do tumor quanto a sua profundidade variaram quase que linearmente com a potência, porém o valor do dano térmico na superfície da córnea variou de forma exponencial, atingindo valores bastantes elevados.
- Quanto aos modelos de dano térmico que foram utilizados, o modelo de Birngruber e o modelo de Henriques e Moritz, foram observadas pequenas variações nos perfis de temperatura, sendo 0,5 °C a maior diferença observada ao final da aplicação do laser. Para o dano térmico, o modelo de Henriques e Moritz conduziu a valores maiores com relação ao modelo de Birngruber, contudo a profundidade do dano térmico igual a um foi praticamente a mesma para ambos os modelos.
- A variação no valor da condutividade térmica do cristalino devido à sua opacificação com o avançar da idade do paciente, gerou mudanças no perfil de temperaturas na região anterior do olho, ou seja, entre a córnea e o humor vítreo. Entretanto, essa diferença na temperatura não foi suficiente para causar alteração significativa no perfil do dano térmico, cuja maior diferença registrada foi de 0,0017% em relação ao valor de referência.

- Os resultados obtidos com diferentes valores do coeficiente de absorção no tumor mostraram que este é um parâmetro importante, pois tanto a temperatura quanto o dano térmico variam bastante com o mesmo. Para o maior valor do coeficiente de absorção ocorreu grande elevação de temperatura nas camadas superficiais do tumor e por isso o dano térmico atingiu uma menor profundidade. De modo adverso, para o menor valor do coeficiente de absorção, o calor penetrou mais no tecido tumoral e por isso o dano térmico atingiu uma profundidade maior dentro do melanoma. Estas observações indicam que a aquisição de valores confiáveis para o coeficiente de absorção, através da realização de experimentos ou através de métodos matemáticos, constitui-se em um objetivo relevante a ser alcançado, haja vista que os valores tanto da temperatura quanto do dano são fortemente influenciados pelo mesmo.
- Os resultados obtidos com diferentes valores da taxa de perfusão sanguínea no tumor mostraram que esse parâmetro exerceu uma pequena influência sobre os valores da temperatura no tumor, durante a irradiação do tecido pelo laser, que foram capazes de provocar pequenas alterações no valor e na profundidade do dano térmico. Diminuindo a taxa de perfusão em 50%, as diferenças encontradas foram as seguintes: a temperatura dentro do tumor passou de 50,21°C para 50,27°C; o valor do dano térmico passou de 2,96 para 2,99 e a profundidade do dano passou de 1,85mm para 1,89mm. Portanto, conclui-se que a temperatura dentro do tumor, o valor do dano térmico e a profundidade do mesmo apresentaram pequena sensibilidade com relação ao valor da taxa de perfusão sanguínea.
- Os resultados obtidos com diferentes valores da densidade, do calor específico e da condutividade térmica do tumor indicaram que, entre esses, o parâmetro que exerceu maior influência sobre a profundidade do dano térmico foi a condutividade térmica. A profundidade do dano térmico variou de - 8% a + 14% para uma variação de  $\pm 50\%$  na condutividade térmica do tumor.
- Baseando-se nos resultados obtidos por meio das simulações, especialmente os que foram apresentados na Seção 4.13, e considerando um melanoma de coróide posterior com espessura aproximada de 2,0 milímetros e com diâmetro basal igual a 3,0 milímetros, pode-se sugerir um protocolo para o tratamento primário desse melanoma por meio da termoterapia transpupilar (TTT) como descrito a seguir: aplicação de radiação de um laser infravermelho de diodo (comprimento de onda igual 810 nm) com potência de saída igual a 400 mW e feixe

cilíndrico de diâmetro igual a 3,0 milímetros, padrão *spot*, durante 60 segundos. Para tumores com espessuras maiores do que 2,0 mm pode-se repetir o tratamento, algum tempo depois, não dispensando um acompanhamento criterioso que verifique o resultado obtido após cada sessão do tratamento.

## 5.2 Sugestões para trabalhos futuros

Para aperfeiçoar o modelo, aqui apresentado, que simula a transferência de calor no olho humano com melanoma de coroide durante um tratamento de TTT e visando dar continuidade ao trabalho desenvolvido na presente tese, são indicados os seguintes tópicos para pesquisa:

- Utilizar correlações que considerem a variação das propriedades físicas com a temperatura, especialmente nos tecidos melanóticos onde o coeficiente de atenuação pode diferir do coeficiente de absorção em maior ou menor grau, dependendo das características particulares do tecido e do comprimento de onda da radiação utilizada.
- Incluir a retina como uma camada diferente com as suas respectivas propriedades e a consideração do espalhamento da radiação na retina, na coroide e no tumor, analisando as possíveis diferenças entre esse e o novo modelo.
- Elaborar um modelo tridimensional para o olho humano portador de um melanoma de coroide, desde que se disponha de imagens digitais adequadas.
- Utilizar diferentes estratégias, se possível, mais precisas, para tratar o problema da fronteira móvel devido ao encolhimento do tumor durante o tratamento de TTT.
- Efetuar um estudo de casos e tratamento estatístico.
- Efetuar um estudo para acoplar mecanismos de resfriamento na córnea de modo a permitir que radiação de laser com maior potência possa ser aplicada em procedimentos de TTT sem causar grande dano térmico nessa região do olho.

- Considerar aplicações do feixe de laser em direções não paralelas ao eixo pupilar.
- Efetuar simulações da aplicação do laser para tratamentos de melanomas de coroide, utilizando um modelo axissimétrico tendo em vista que em vários pacientes observa-se uma boa simetria do tumor com relação ao eixo pupilar.
- Realizar um estudo da propagação das incertezas causadas na temperatura, no dano térmico e na profundidade do dano térmico devido às variações que podem ocorrer nos valores das grandezas ópticas e termofísicas bem como as devidas ao modelo utilizado.
- Utilizando o modelo para simular a aplicação da TTT, efetuar análises não-determinísticas considerando distribuição de probabilidades para os seguintes parâmetros: espessura, diâmetro da base e grau de pigmentação do tumor para investigar incertezas no modelo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARA, E. H. *Numerical investigation on thermal effects of laser ocular media interaction*, International Journal of Heat and Mass Transfer, vol.38 (13), pp.2479-88, 1995.

ARCIERI, E. S.; FONSECA, D.; FRANÇA, E. T.; BRAGA, E. F.; FERREIRA, M. A. *Estudo de melanoma de coróide na Universidade Federal de Uberlândia*, Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, vol.65, pp.89-93, 2002.

BAZZET, H. C. & McGLONE, B. *Temperature gradients in the tissues in man*, American Journal of Physiology, vol.82, pp.415-28, 1927.

BENHAM, C. J.; KOZAK, J.J. *Denaturation: an example of a catastrophe*. Journal of Theoretical Biology, vol.63, pp.125-49, 1976.

BIRNGRUBER, R. *Thermal modeling in biological tissues*. In: Hillenkamp F, Pratesi R, Sacchi CA (Eds) Lasers in Biology and Medicine, Plenum Press, New York, 1980.

BURGESS, S. E. P.; CHANG, S.; SVITRA, P.; DRILLER, J.; LIZZI, F. L.; COLEMAN, D. J. *Effect of hyperthermia on experimental choroidal melanoma*, British Journal of Ophthalmology, 1985.

CAJIGAL-MORALES, C.; VALVERDE-ALMOHALLA, S.; ENCINAS-MARTIN, J. L. *Tratamiento primario del melanoma de coroides mediante termoterapia transpupilar*, Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología, vol.80(3), pp. 171-8, 2005.

CHARNY, C. K. *Mathematical Models of Bioheat Transfer*. In: CHO, Y.I., ed. Advances in Heat Transfer: Bioengineering Heat Transfer, Academic Press, Inc. vol.22, pp.19-155, 1992.

CHEN, M. M.; HOLMES, K. R. *Microvascular contributions in tissue heat transfer*, Annals of the New York Academy of Science, vol.325, pp.137-50, 1980.

CHEONG, W.; PRAHL S. A.; WELCH, A. J. *A Review of the Optical Properties of Biological Tissues*, Journal of Quantum Electronics, vol.26(12), pp.2166-2185, 1990.

CHOJNIAK, M. M.; CHOJNIAK, R.; NISHIMOTO, I. N.; ALLEMANN, N.; ERWENNE, C. M. *Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma*, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, vol. 249(12), pp. 1859-65, 2011.

COLEMAN, D. J.; SILVERMAN, R. H.; IWAMOTO, T.; LIZZI, F.L.; RONDEAU, M.J.; DRILLER et al. *Histopathologic effects of ultrasonically induced hyperthermia in intraocular malignant melanoma*, Ophthalmology, 1988.

COLEMAN, D. J.; SILVERMAN, R. H.; RONDEAU, M. J.; COLEMAN, J. A.; ROSBERGER, D.; ELLSWORTH R. M.; LIZZI, F. L. *Ultrasonic tissue characterization of uveal melanoma and prediction of patient survival after enucleation and brachytherapy*, American Journal of Ophthalmology, vol.112, pp. 682-8, 1991.

CRUICKSHANKS, K. J.; FRYBACK, D. G.; NONDAHL, D. M.; ROBINSON, N.; KEESEY, U.; DALTON et al. *Treatment choice and quality of life in patients with choroidal melanoma*, Archives of Ophthalmology, vol.117, pp.461-7, 1999.

CUNHA, A. A. F.; RODRIGUES, N. H. T.; ALMEIDA, G. A.; PICANÇO, B. C.; NETTO, J. A. *Melanoma de corpo ciliar e coroide: relato de caso*, Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, vol.73(2), pp.193-6, 2010.

CUNHA, D. C. de A. *Melanoma de Coróide*, Medstudents: Artigos – Clínica: Oftalmologia. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, 2000.

CVETKOVIĆ, M.; ČAVKA, D.; POLJAK, D. *A Simple Finite Element Model of Heat Transfer in the Human Eye*, International Conference on Software in Telecommunications and Computer Networks, softcom, pp.27-31, 2006.

DAVIDORF, F. H.; NEWMAN, G. H.; HAVENER, W. H.; MAKLEY, T. *Conservative management of malignant melanoma. II. Transscler diathermy as a method of treatment for malignant melanomas of the choroid*, Archives of Ophthalmology, vol.83(3), pp.273–80, 1970.

DE LAEY, J. J.; HANSENS, M.; RYCKAERT, S. *Photocoagulation of malignant melanomas of the choroid, a reappraisal*. Bulletin de la Societe Belge d’Ophthalmologie, vol.213, pp.9–18, 1986.

DESPA, F.; ORGIL, D. P.; LEE, R. C. *Effects of crowding on the thermal stability of heterogeneous protein solutions*, Annals of Biomedical Engineering, vol. 33, pp.1125-1131, 2005.

DILLER, K. R. *Modeling of Bioheat Transfer Process*, Bioengineering Heat Transfer, vol. 22. Editado por Young I. Cho, Academic Press. 1992.

DILLER, K. R.; PEARCE, J. A.; *Issues in Modeling Thermal Alterations in Tissues*, Annals of New York Academy of Sciences, vol.888, pp.153-64, 1999.

EIDE, N. *Primary laser photocoagulation of “small” choroidal melanomas*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, vol.77, pp.351–4, 1999.

EMERY, A. F.; KRAMAR, P.; GUY, A. W.; LIN, J. C. *Microwave induced temperature rises in rabbit eye during hyperthermic treatment*, Journal of Heat Transfer, vol.97, pp.123-8, 1975.

FINGER P. T.; PACKER S.; SVITRA P. P.; PAGLIONE R. W.; CHESS J.; ALBERT D. M. *Hyperthermic treatment of intraocular tumors*, Archives of Ophthalmology, 1984.

FLORY, P. J.; GARRET, R. R. *Phase transitions in collagen and gelatin systems*. Journal of American Chemical Society, vol.80, pp.4836–45, 1958.

FLYCKT, V. M. M.; RAAJMAKERS, B. W.; LAGENDIJK, J. J. W. *Modelling the impact of blood flow on temperature distribution in the human eye and the orbit: fixed heat transfer*

*coefficients versus the Pennes bioheat model versus discrete blood vessels*, Physics in Medicine and Biology, vol.51, pp.5007–21, 2006.

FONSECA, F. L.; MATAYOSHI, S. *Metástases cutâneas em melanoma de coróide*, Revista Brasileira de Oftalmologia, vol.70(5), pp.300-2, 2011.

FORRESTER, J. V.; DICK, A. D.; McMENAMIN, P.; LEE, W. *The Eye: Basic Sciences in Practice*, Elsevier Health Sciences, 2001.

FUISTING, B.; RICHARD, G. *Transpupillary thermotherapy (TTT) – Review of the clinical indication spectrum*, Medical Laser Application, vol.25, pp.214–22, 2010.

GARCIA-ARUMI J.; RAMSAY L. S.; GURAYA B. C.; *Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangiomas*, Ophthalmology, 2000.

GARDNER, G. G.; MARTIN, C. J. *The Mathematical Modeling of Thermal Responses of Normal Subjects and Burned Patients*, Physiological Measurement, vol.15, pp.381-400, 1994.

GOTTSCHALL, C. A. M. Os determinantes do modelo circulatório, in: O sopro da alma e a bomba da vida, Ed. AGE LTDA, Porto Alegre, 2000.

GÜNDÜZ, K.; KARSLIOĞLU, M. Z.; KÖSE, K. *Primary Transpupillary Thermotherapy of Choroidal Melanocytic Lesions*, Middle East African Journal of Ophthalmology, vol. 18(2), pp. 183-8, 2011.

HENRIQUES, F. C.; MORITZ, A. R. *Studies of thermal injury, I. Conduction of heat to and through the skin and the temperature attained therein. A theoretical and an experimental investigation*, American Journal of Pathology, vol.23, pp.531-49, 1947.

JAIN, R. K. *Analysis of heat transfer and temperature distributions in tissues during local and whole-body hyperthermia*. In: Heat Transfer in Medicine and Biology – Analysis and Applications, Eds.: A. Shitzer, R.C. Eberhart, New York: Plenum Press, vol.2, pp.3-53, 1985.

JOURNÉE-DE KORVER, J. G.; KEUNEN, J. E. E., *Thermotherapy in the management of choroidal melanoma*, Progress in Retinal and Eye Research, vol.21, pp.303-17, 2002.

JOURNÉE-DE KORVER, J. G.; OOSTERHUIS, J. A.; KAKEBEEKE-KEMME, H. M.; WOLFF- ROUENDAAL, D. *Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma*, Documenta Ophthalmologica, vol.82(3), pp. 185-91, 1992.

JOURNÉE-DE KORVER, J. G.; OOSTERHUIS, J. A.; WOLFF-ROUENDAAL, D.; KEMME, H. *Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy*, British Journal of Ophthalmology, vol. 81, pp. 234–239, 1997.

JOURNÉE-DE KORVER, J. G.; OOSTERHUIS, J. A.; VAN BEST, J.; FAKKEL, J. *Xenon-arc photocoagulator used for transpupillary thermotherapy*, Documenta Ophthalmologica, vol.78, pp.183-7, 1991.

JOURNÉE-DE KORVER, J. G.; VERBURG, van der M. E. H.; OOSTERHUIS et al. *Tumoricidal effect of hiperthermia by near infrared irradiation on pigmented hamster melanoma*, Lasers and Light in Ophthalmology, vol.4, pp.175-80, 1992.

JÚNIOR, A. G.; NETO, A. A.; LIMA, G. C.; VERGINI, F.; SOUZA, T. A. B. *Estudo de melanoma da coróide no Hospital Regional de São José – Santa Catarina*, Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, vol. 69(4), pp. 551-5, 2006.

KAISERMAN, I.; AMER, R.; KAISERMAN, N.; PEER, J. *Ultrasonographic tissue characteristics of mushroom-shaped uveal melanoma*, Current Eye Research, vol.30 (3), pp.171-7, 2005.

KAMAL, A.; WATTS, A. R.; RENNIE, I. G.; *Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy of circumscribed choroidal haemangioma*, Eye 2000.

KAPLAN, I. *Five years experience with the CO<sub>2</sub> laser*, Laser Surgery, vol.2, I.Kaplan, ed. (Jerusalem Academic, Jerusalem, 1978) pp.355-389.

KIM, J. H.; HAHN, E. W.; TOKITA, N. *Combination hyperthermia and radiation therapy for cutaneous malignant melanoma*, Cancer, 1978.

KLINGER, H. G. *Heat transfer in perfused biological tissue. I. General theory*, Bulletin of Mathematical Biology., vol. 36(4), pp. 403-15, 1974.

KRAMAR, P.; HARRIS, C.; EMERY, A. F.; GUY, A. W. *Acute microwave irradiation and cataract formation in rabbits and monkeys*, The Journal of Microwave Power, vol.13(3), pp.239-88, 1978.

LAGENDIJK, J. J. W. *A mathematical model to calculate temperature distribution in human and rabbit eye during hyperthermic treatment*, Physics in Medicine and Biology, vol.27, pp.1301-11, 1982.

LEE, C. F. *Experimental validation of retinal temperature distribution model for laser irradiation*, Austin, 1977. (Master thesis, University of Texas,).

LIMA, R. C. F.; HOLANDA, G. S.; SILVA, G. M. L. L. *Análise do dano térmico provocado no olho em cirurgias refrativas de hipermetropia – uma comparação entre diversos modelos para simular queimas térmicas*, Anais do CONEM2004-Congresso Nacional de Engenharia Mecânica, Belém-PA, 2004.

LIMA, R. C. F. e Silva, G. M. L. L. da. *Um estudo numérico preliminar do campo de temperaturas durante o tratamento por termoterapia transpupilar a laser em tumores oculares*, Anais do CILAMCE2004-Congresso Ibero-Latino-Americano de Métodos Computacionais para Engenharia; Recife-PE, 2004.

LIMA, R. C. F.; SILVA, J. D.; FERNANDES, A.; LYRA, P. R. M. *Computational and Mathematical Models of Laser Induced Thermal Damage for Choroidal Melanomas*, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting-ARVO2012, Fort Lauderdale-FL, 2012.

- MELCHERS, M. J. *Diathermy treatment of intraocular tumours*, Thesis, Utrecht University, The Netherlands; Schotanus and Jens, Utrecht, 1953.
- MEYER-SCHWICKERATH, G.; BORNFELD, N. *Photocoagulation of choroidal melanomas. Thirty years experience*, In: Lommatsch, P.K., Bloch, F.C. (Eds.), *Intraocular Tumors (Fortschritte der Onkologie)*. Akademie Verlag, Berlin, 1983.
- MITCHELL, J. W.; MYERS, G. E. *An analytical model of the countercurrent heat exchange phenomena*, *Biophysical Journal*, vol.8, pp.897-911, 1968.
- NARASIMHAN, A.; JHA, K. K.; GOPAL, L. *Transient simulations of heat transfer in human eye undergoing laser surgery*, *Int. J. Heat Mass Transfer* (2009), doi:10.1016/j.ijheatmasstransfer.2009.09.007
- NEELAKANTASWAMY, P. S.; RAMAKRISHNAN, K. P. *Microwave-induced hazardous nonlinear thermoelastic vibrations of the ocular lens in the human eye*, *Journal of Biomechanics*, vol.12, pp. 205-10, 1979.
- NEWSOM R. S. B.; McALISTER J. C.; SAEED M.; McHUGH J. D. A. *Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation*, *British Journal of Ophthalmology*, vol. 85, pp.173–8, 2001.
- NG, E. Y. K.; OOI, E. H. *FEM simulation of the eye structure with bioheat analysis*, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 82 (3), pp.268–76, 2006.
- NG, E. Y. K.; OOI, E. H. *Ocular surface temperature: A 3D FEM prediction using bioheat equation*, *Computers in Biology and Medicine*, vol.37, pp.829-35, 2007.
- NIEMZ, M. H. *Laser-Tissue Interactions – Fundamentals and Applications*. Third ed. Springer: Berlin; 2004.
- OOI, E. H.; ANG, W. T.; NG, E. Y. K. *A boundary element model of the human eye undergoing laser thermokeratoplasty*, *Computers in Biology and Medicine*, vol.38, pp.727-37, 2008.
- OOI, E. H.; ANG, W. T.; NG, E. Y. K. *Bioheat transfer in the human eye: A boundary element approach*, *Engineering Analysis with Boundary Elements*, vol.31, pp.494-500, 2007.
- OOI, E. H.; NG, E. Y. K. *Ocular Temperature Distribution: A Mathematical Perspective*, *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, vol. 9(2), pp.199-227, 2009.
- OOSTERHUIS, J. A.; JOURNEE-DE KORVER, H. G.; KAKEBEEKE-KEMME, H. M.; BLEEKER, J. C. *Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas*, *Archives of Ophthalmology*, vol.113, pp.315–21, 1995.
- OTHAMNE, I. S.; SHIELDS, C. L.; SHIELDS, J. A.; GÜNDÜZ, K.; MERCADO, G. *Circumscribed choroidal hemangiomas managed by transpupillary thermotherapy*, *Archives of Ophthalmology*, vol.117, pp.136-7, 1999.

OVERGAARD, J.; OVERGAARD, M. *Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma*, International Journal of Hyperthermia, vol.4, pp.373-81, 1987.

PARROZZANI, R.; BOCCASSINI, B.; DE BELVIS, V.; PIETRO PAOLO RADIN, P. P.; MIDENA, E. *Long-term outcome of transpupillary thermotherapy as primary treatment of selected choroidal melanoma*, Acta Ophthalmologica, vol.87, pp. 789-92, 2009.

PENNES, H. H. *Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting forearm*, Journal of Applied Physiology, vol.1, pp.93-122, 1948.

RAPIZZI, E.; GRIZZARD, W. S.; CAPONE, A. *Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangiomas*, American Journal of Ophthalmology, vol.127, pp.481-2, 1999.

RIVOLTA, B.; INZOLI, F.; MANTERO, S.; SEVERINI, A. *Evaluation of temperature distribution during hyperthermic treatment in biliary tumors: a computational approach*, Journal of Biomechanical Engineering, vol.121(2), PP.141-7, 1999.

ROBERTSON, D. M.; BUETTNER, H.; BENNETT, S. R. *Transpupillary Thermotherapy as Primary Treatment for Small Choroidal Melanomas*, Transactions of the American Ophthalmological Society, vol. XCVII, pp. 407-34, 1999.

ROIZENBLATT, J.; ROSA, A. A. M. *Termoterapia transpupilar como opção terapêutica para hemangiomas circunscrito de coróide – Relato de caso*. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, vol.65, pp.257-60, 2002.

ROL, P.; FANKHAUSER, F.; GIGER, H.; DÜRR, U.; KWASNIEWSKA, S. *Transpupillar laser phototherapy for retinal and choroidal tumors: a rational approach*, Graefe's Arch. Clinical and Experimental Ophthalmology, vol.238, pp.249-72, 2000.

ROMERO, J. M.; FINGER, P. T.; ROSEN, R. B.; IEZZI, R. *Three-dimensional ultrasound for measurement of choroidal melanoma*, Archives of Ophthalmology, vol.119 (9), pp.1275-82, 2001.

SANTOS, S. K da S. de L. *Desenvolvimento de uma ferramenta para aquisição de pontos em imagens digitais para a utilização no cálculo de temperaturas através de modelagem computacional*, Recife, (Mestrado-Universidade Federal de Pernambuco), 75p, 2007.

SCHÖPFER, K.; STOFFELNS, B. M. *Development of choroidal neovascularization following transpupillary thermotherapy (TTT) for a small malignant melanoma of the choroid at the posterior pole – A case report*, Medical Laser Application, vol. 25, pp. 223-8, 2010.

SCOTT, J. A. *A finite element model of heat transport in the human eye*, Physics in Medicine and Biology, vol. 33 (2), pp.227-41, 1988.

SHIELDS, C. L.; SHIELDS, J. A.; GÜNDÜZ, K.; FREIRE, J. E.; MERCADO, G. *Radiation therapy for uveal malignant melanoma*, Ophthalmic Surgery and Lasers, vol. 29, pp.397-409, 1998a.

SHIELDS, C. L.; SHIELDS, J. A.; CATER, J.; LOIS, N.; EDELSTEIN, C.; GÜNDÜZ, K.; MERCADO, G. *Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results of 100 consecutive cases*, *Ophthalmology*, vol.105, pp.581-90, 1998b.

SHIELDS, C. L.; SHIELDS, J. A.; De POTTER, P.; CATER, J.; TARDIO, D.; BARRET, J. *Diffuse choroidal melanoma: clinical features predictive of metastasis*, *Archives of Ophthalmology*, vol. 114, pp.956–63, 1996.

SHIELDS, J. A.; SHIELDS, C. L. *Intraocular tumors: a text and atlas*, WB Saunders, Philadelphia, pp. 117–206, 1992.

SHIELDS, J. A.; SHIELDS, C. L.; DONOSO, L. A. *Management of posterior uveal melanoma*, *Survey of Ophthalmology*, vol.36, pp.161-95, 1991.

SHIELDS, C. L.; SHIELDS, J. A.; PEREZ, N.; SINGH, A. D.; CATER, J. *Primary Transpupillary Thermotherapy for Small Choroidal Melanoma in 256 Consecutive Cases*, vol. 109(2), pp. 225-34, 2002.

SHITZER, A.; EBERHART, R. C. *Heat Transfer in Medicine and Biology: Analysis and Applications*. Nova York, Plenum Press, vol. 1 e 2, 1985.

SILVA, G. M. L. L. *Análise da Biotransferência de Calor nos Tecidos oculares devido à presença de implantes retinianos através da utilização do método dos volumes finitos em malhas não-estruturadas*, Recife, (Mestrado – Universidade Federal de Pernambuco), 72p, 2004.

SPIRE, M.; DEVOUASSOUX, M. S.; KODJIKIAN, L.; JANIN-MAGNIFICAT, H.; FLEURY, J.; GRANGE, J. *Primary Transpupillary Thermotherapy for 18 Small Posterior Pole Uveal Melanomas*, *American Journal of Ophthalmology*, vol. 141(5), pp. 840-9, 2006.

STOFFELNS, B. M. *Primary transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma*, *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, vol.80, pp.25–31, 2002.

SVAASAND L. O.; MORINELLI, E.; GOMER C. J. PROFIO, A. E. *Optical characteristics of intraocular tumors in the visible and near infrared*. In: *Photodynamic therapy: mechanisms II*. SPIE proceedings (Society of Photooptical Instrumentation Engineers), vol.1213, pp.2–11, 1990.

SVAASAND, L. O.; BOERSLID, T.; OEVERAASEN, M. *Thermal and optical properties of living tissue: application to laser-induced hyperthermia*, *Lasers in Surgery and Medicine*, vol.5, pp.589-602, 1985.

THOMSEN, S.; PEARCE, J. A. *Thermal Damage and Rate Process in Biologic Tissues*. In: *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. Eds.: Ashley J. Welch, Martin J. C. Gemert, Austin: Springer, 2nd ed, pp.487-549, 2011.

VALENZUELA, V. H. G. *Melanoma Choroidal: Treatment & Medication*. Medscape's Continually Updated 625 Clinical Reference [Internet]. 2009 [cited 2010 Feb 05]; Available from: 626 <http://emedicine.medscape.com>

VAN DEN BERG, T. J. T. P.; SPEKREYSE, H. *Near infrared light absorption in the human eye media*, Vision Research, vol.37, pp.249–53, 1997.

WEENINK, A. C.; VAN BEST, J. A.; OOSTERHUIS, J. A.; KEUNEN, J. E. E. *Lens transmission by fluorophotometry after brachytherapy and thermotherapy of choroidal melanoma*, Ophthalmic Research, vol.30, p.402–06, 1998.

WEINBAUM, S.; JIJI, L. M.; LEMONS, D. E. *Theory and experiment for the effect of vascular microstructure on surface tissue heat transfer – part I: anatomical foundation and model conceptualization*, Journal of Biomechanical Engineering, vol.106, pp.321-30, 1984.

WELCH, A. J. *Laser irradiation of tissue*, In: Heat Transfer in Medicine and Biology – Analysis and Applications”, Eds.: A. Shitzer, R.C. Eberhart, New York: Plenum Press, vol.2, pp.135-84, 1985.

WELCH, A. J.; PEARCE, J. A.; DILLER, K. R.; YOON, G.; CHEONG, W.F. *Heat generation in laser irradiated tissue*, Journal of Biomechanical Engineering, vol.111(1), pp.62-8, 1989.

WELCH, A. J.; PRIEBE, L. A.; FORSTER, L. D.; GILBERT, R.; LEE, C.; DRAKE, P. *Experimental validation of thermal retinal models of damage from laser radiation*, SAM-TR-79-9, USAF School of Aerospace Medicine, (IIT Research Institute, Chicago, 1979).

WELSCH, H.; BIRNGRUBER, R.; BOERGEN, K. P.; GABEL, V. P.; HILLENKAMP, F. *The influence of scattering on the wavelength-dependent light absorption in blood*, Proc. Lasers in Medicine and Biology (GSF Neuherberg), vol. 68F-Bericht BPT5 14-1 to 14-8, 1997.

WEENINK, A. C.; VAN BEST, J. A.; OOSTERHUIS, J. A.; KEUNEN, J. E. E. *Lens transmission by fluorophotometry after brachytherapy and thermotherapy of choroidal melanoma*, Ophthalmic Research, vol.30, pp.402–406, 1998.

WULFF, W. *The energy conservation equation for living tissue*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol.21, pp.494-5, 1974.

ZIMMERMAN, L. E.; McLEAN, I. W.; FOSTER, W. D. *Statistical analysis of follow-up data concerning uveal melanomas, and the influence of enucleation*, Ophthalmology, vol.87, pp.557-64, 1980.

ZHU, M.; WEINBAUM, S.; JIJI, L. M.; LEMONS, D. E. *On the generalization of the Weinbaum-Jiji bioheat equation to microvessels of unequal size: the relation between the near field and local average tissue temperatures*, Journal of Biomechanical Engineering, vol. 110, pp. 74-81, 1988.

**APÊNDICE - MODELAGEM COMPUTACIONAL DAS FONTES DE CALOR, DA INTENSIDADE DO LASER E DO DANO TÉRMICO SEGUNDO OS MODELOS DE BIRNGRUBER E DE HENRIQUES E MORITZ.**

**1. A absorção da energia da radiação do laser em cada camada do olho humano foi modelada com a lei de Lambert-Beer,**

$$Q(x) = \beta I_0 e^{-\beta x} \quad (1)$$

onde:

$x$	=	Distância entre o ponto de incidência e o de absorção;
$I_0$	=	Intensidade do feixe no ponto de incidência;
$\beta$	=	Coefficiente de absorção.

Desta forma, a Equação (1) foi escrita para cada região do olho utilizando uma linguagem interpretada, declarativa, denominada CEL (*CFX Expression Language*), desenvolvida para que os usuários do ANSYS-CFX personalizem suas simulações sem recorrerem à escrita e compilação de rotinas externas em FORTRAN.

*Fonte de calor devido ao laser no humor aquoso:*

*aqueousHS =*

$$= \text{step}((\text{nts} + 0.5) - \text{atstep}) * \text{betaaq} * \text{ioaq} * \exp(-\text{betaaq} * (x - \text{xaquo}))$$

onde *nts* é o número de passos no tempo necessários para completar a simulação.

*Fonte de calor devido ao laser na coróide:*

*choroidHS =*

$$= \text{step}((\text{nts} + 0.5) - \text{atstep}) * \text{betach} * \text{ioch} * \exp(-\text{betach} * (x - \text{xchor}))$$

*Fonte de calor devido ao laser na córnea:*

*corneaHS =*

$$= \text{step}((\text{nts} + 0.5) - \text{atstep}) * \text{betaco} * \text{ioco} * \exp(-\text{betaco} * (x - \text{xzero}))$$

*Fonte de calor devido ao laser no cristalino:*

*lensHS =*

$$= \text{step}((\text{nts} + 0.5) - \text{atstep}) * \text{betale} * \text{iole} * \exp(-\text{betale} * (x - \text{xlens}))$$

*Fonte de calor devido ao laser na esclera:*

*scleraHS =*

$$= \text{step}((\text{nts} + 0.5) - \text{atstep}) * \text{betasc} * \text{iosc} * \exp(-\text{betasc} * (x - \text{xscle}))$$

*Fonte de calor devido ao laser no tumor:*

*tumorHSD =*

$$= \text{step}((\text{nts} + 0.5) - \text{atstep}) * \left( \text{if} \left( \text{QQ} < 1.0, \text{tumorA} + \text{tumorB}, \text{tumorA} + \frac{\text{tumorB}}{0.603} \right) \right)$$

$$\text{tumorA} = \text{step}(1 - \text{QQ}) * \text{betale} * \text{iotu} * \exp(-\text{betatu} * (x - \text{xtumo}))$$

$$\text{tumorB} = \text{step}(\text{QQ} - 1) * \text{betavi} * \text{iotu} * \exp(-\text{betavi} * (x - \text{xtumo}))$$

*Fonte de calor devido ao laser no humor vítreo:*

*vitreousHS =*

$$= \text{step}((\text{nts} + 0.5) - \text{atstep}) * \text{betavi} * \text{iovi} * \exp(-\text{betavi} * (x - \text{xvitr}))$$

**2. O calor transferido por convecção entre o tecido biológico e o escoamento sanguíneo foi calculado por meio da seguinte equação:**

$$Q_p = \rho_s c_s \omega (T_s - T_t) \quad (2)$$

onde:

$Q_p$	=	Taxa volumétrica de geração de calor devida à perfusão sanguínea;
$\rho_s$	=	Densidade do sangue;
$c_s$	=	Calor específico do sangue;
$\omega$	=	Taxa de perfusão sanguínea;
$T_s$	=	Temperatura do sangue;
$T_t$	=	Temperatura calculada do tecido.

*Perfusão na coróide:*

$$\text{choroidPerfusion} = 1000[\text{kg m}^{-3}] * 4190[\text{J kg}^{-1}\text{K}^{-1}] * \text{omecho} * (310[\text{K}] - T)$$

onde,  $\text{omecho} = 0.012[\text{s}^{-1}]$  é a taxa de perfusão sanguínea na coróide.

*Perfusão no tumor:*

$$\text{tumorPerfusionD} = \text{if}(QQ < 1.0, \text{tumorPerfusion}, 0.0[\text{Wm}^{-3}])$$

$$\text{tumorPerfusion} = 1040[\text{kg m}^{-3}] * 3900[\text{J kg}^{-1}\text{K}^{-1}] * \text{ometu} * (310[\text{K}] - T)$$

$\text{ometu} = 0.00399[\text{s}^{-1}]$  é a taxa de perfusão sanguínea no tumor.

### 3. Intensidade da radiação do laser no tecido biológico

A intensidade da radiação decresce exponencialmente à medida que penetra em um meio homogêneo. Matematicamente, essa lei pode ser expressa como,

$$I = I_0 \exp(-\beta x) \quad (3)$$

A Eq.(3) será utilizada para calcular a intensidade da radiação incidente na superfície anterior de cada camada do olho humano, como mostrado a seguir:

Córnea:  $ioco$

Humor aquoso:  $ioaq = ioco * \exp(-betaco * (xaquo - xzero))$

Coroide:  $ioch = iotu * \exp(-betatu * (xchor - xtumo))$

Cristalino:  $iole = ioaq * \exp(-betaaq * (xlens - xaquo))$

Esclera:  $iosc = ioch * \exp(-betach * (xscler - xchor))$

Humor vítreo:  $iovi = iole * \exp(-betale * (xvitr - xlens))$

Tumor:  $iotu = iotuA + iotuB$

$$iotuA = \text{step}(1 - QQ) * iovi * \exp(-betavi * (xtumo - xvitr))$$

$$iotuB = \text{step}(QQ - 1) * iovi * \exp(-betavi * (x - xvitr))$$

### 4. Condutividade térmica do tumor:

$$\text{conduD} = \text{step}(1 - QQ) * 0.7[W m^{-1}K^{-1}] + \text{step}(QQ - 1) * 0.585[W m^{-1}K^{-1}]$$

**5. Dano térmico segundo o modelo de Birngruber:**

$$damageA = TStepXCPreXTemp * HalfExponenteTfunc$$

$$damageB = ComplementCPre * HalfExponenteTfunc$$

$$damageTot = damageA * damageB$$

$$damasum = QQ + damageTot$$

$$ComplementCPre = 1.0E20$$

$$HalfExponenteTfunc = \exp\left(-\frac{EactbyGasConst}{T}\right)$$

$$EactbyGasConst = 17439.4718[K]$$

$$TStepXCPreXTemp = T * \left(\frac{dstep}{1[s]} * 6.81E21[K^{-1}]\right)$$

**6. Dano térmico segundo o modelo de Henriques e Moritz:**

$$tempera = (T/1.[K])$$

$$EactHenriR = 7.54107e04$$

$$EactHenriBy4 = EactHenriR/4.$$

$$fedh = \exp\left(-\frac{EactHenriBy4}{tempera}\right)$$

$$damageA = (3.1e25) * (dstep/1.[s]) * fedh$$

$$damageB = (1.e25) * fedh$$

$$damageC = (1.e24) * fedh$$

$$damageTot = damageA * damageB * damageC * damageC$$

$$damasum = QQ + damageTot$$

Observações:

1. Nas equações  $damageA$ ,  $damageB$  e  $damageC$  os valores numéricos são resultantes do desmembramento da constante pré-exponencial  $A = 3.1e98s^{-1}$ . O produto daqueles valores é igual a  $A$ .
2.  $EactHenriR = \Delta E/R$ 
  - $\Delta E = 6.27e05 J/mol$  é a energia de ativação para o processo de dano térmico de Henriques.
  - $R = 8.3145 J/mol.K$  é a constante dos gases perfeitos.

Abcissas iniciais das camadas do olho humano:

$x_{aquo}$	abscissa inicial do humor aquoso
$x_{chor}$	abscissa inicial da coroide
$x_{lens}$	abscissa inicial do cristalino
$x_{scler}$	abscissa inicial da esclera
$x_{tumor}$	abscissa inicial do tumor
$x_{vitro}$	abscissa inicial do humor vítreo
$x_{zero}$	abscissa inicial da córnea
$atstep$	número do <i>time-step</i>

Coefficientes de absorção para a radiação infravermelha do laser de diodo.

$\beta_{aquo}$	humor aquoso
$\beta_{chor}$	coroide
$\beta_{cor}$	córnea
$\beta_{lens}$	cristalino
$\beta_{scler}$	esclera
$\beta_{tumor}$	tumor
$\beta_{vitro}$	humor vítreo

**7. Fórmula para o cálculo da Raiz do Erro Quadrático Médio:**

$$EQM = \sqrt{\frac{\sum_i (T_i - T)^2}{n}} \quad (4)$$

onde:

$T_i$  = Valor calculado para a temperatura no ponto  $i$ ;

$T$  = Valor exato da temperatura no ponto  $i$ ;

$n$  = Número de pontos onde a temperatura foi calculada;