



**TÍTULO: SIMULAÇÕES NUMÉRICAS DE HIPERTERMIA COM NANOPARTÍCULAS
MAGNÉTICAS ATRAVÉS DE MEIO POROSO**

Gustavo R FATIGATE¹; Eliezer M MAFRA²; Ruy F REIS³; Rafael F C NEVES⁴

RESUMO

O câncer foi responsável por milhões de mortes, segundo a OMS. Os métodos de tratamento mais utilizados são a quimioterapia e a radioterapia. A hipertermia gerada por nanopartículas magnéticas é um tratamento que tem sido estudado com o intuito de auxiliar os tratamentos já existentes. A exposição das nanopartículas à um campo magnético alternado causa uma geração de calor cujo intuito é atingir o limiar de temperatura para o qual ocorra necrose celular das células cancerosas. Essa pesquisa busca simular computacionalmente a hipertermia utilizando o modelo de Pennes. Os parâmetros utilizados foram retirados da literatura havendo diferenciação para cada tipo de tecido, saudável e tumoral. Para obter a solução numérica dos modelos implementados foi utilizado o método das diferenças finitas.

Palavras-chave: *Hipertermia; Biotransferência de Calor; Pennes; Método das Diferenças Finitas*

1. INTRODUÇÃO

O câncer foi responsável por cerca de 8,8 milhões de mortes em 2015. Há inúmeros tipos de câncer dentre os mais comumente identificados estão o de pulmão e o de mama, segundo a OMS (OMS, 2017). Devido ao alto índice de mortalidade, diversas técnicas de tratamento foram criadas ao longo do tempo, dentre elas as mais conhecidas são a quimioterapia e radioterapia. A hipertermia é um tratamento que vem sendo pesquisado com o intuito de auxiliar os já existentes. O tratamento consiste no superaquecimento das células até sua necrose utilizando nanopartículas magnéticas que são injetadas no tecido tumoral e são submetidas ao um campo magnético alternado de baixa frequência.

A transferência de calor para o tecido pode ser modelada pela equação de biotransferência de calor de Pennes (PENNES, 1948). Esta pesquisa almeja simular o tratamento pela técnica de hipertermia por nanopartículas magnéticas utilizando a equação de biotransferência de calor de Pennes, ou seja, através de equações diferenciais parciais (EDPs). Esse trabalho será dividido em cinco seções começando pela Introdução, seguida pela Fundamentação Teórica, Material e Métodos, Resultados e Discussões e, por último, a seção de Conclusões.

1 IFSULDEMINAS – gustavoresende2010@gmail.com

2 IFSULDEMINAS – eliezermmafra@live.com

3 UFJF – ruyfreis@gmail.com

4 IFSULDEMINAS – rafael.neves@ifsulde Minas.edu.br



2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O modelo matemático utilizado para a biotransferência de calor em tecido vivo foi a equação desenvolvida por Pennes e é dado pela Equação (1).

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

onde $\Omega \in \mathbb{R}^3$ é o domínio espacial da equação, $I \in \mathbb{R}^+$ é o domínio do tempo, $T: \Omega \times I \rightarrow \mathbb{R}^+$ é o campo de temperaturas do tecido; ρ , c e k são, respectivamente, densidade, calor específico e condutividade térmica do tecido; ρ_b , c_b e ω_b são, respectivamente, densidade do sangue, calor específico do sangue e perfusão sanguínea; T_a e T_0 são temperatura do sangue arterial e inicial da simulação, respectivamente; Q_m e Q_r são quantidade de calor metabólico gerado e quantidade de calor externo adicionado, respectivamente. Finalmente, f_{tecido} é o valor da condição de contorno do tipo Neumann aplicado ao modelo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O método numérico utilizado foi o método das diferenças finitas (MDF) através de uma diferença centrada que possui ordem de convergência $O(\Delta_x^2)$ no espaço e no tempo foi utilizado uma diferença progressiva (ou Euler), com ordem de convergência $O(\Delta_t)$, obtendo um método explícito, conforme a seguinte equação:

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

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O simulador foi implementado com a linguagem de programação C/C++ e utilizando o compilador GNU-GCC, além da ferramenta de visualização GNUPlot. O domínio foi considerado unidimensional e o comprimento do tecido de 0,1m, contendo dois tipos de tecido o tumoral $x_1 \in (0,028; 0,032)$ e $x_2 \in (0,078; 0,082)$ e o restante do tecido foi considerado saudável. Os valores dos parâmetros foram retirados da literatura (SALLOUM, M.; MA; ZHU, 2009). A injeção foi modelada pela taxa de absorção específica (SAR) de acordo com (SALLOUM, MAHER; MA; ZHU, 2008). A função Q_r é calculada a partir da Equação (3):



$$Q_r = \sum_{i=1}^n A e^{-r(\vec{x})_i^2 / r_{0,i}^2} \quad (3)$$

onde n é o número de injeções. $r = ((x - x_0)^2)^{0,5}$, onde A é energia total gerada pela injeção, x e x_0 são, respectivamente, o local do espaço e a posição da injeção; r_0 é o raio de ação. Em todas as simulações a injeção foi posicionada no centro do tecido tumoral. As condições de contorno e inicial estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Condições iniciais e de contorno

Condição Inicial	Condição de Contorno
$T_0 = 37,0 \text{ °C } \forall x \in \Omega$	$k \nabla T \cdot \vec{n} = 0 \forall x \in \partial \Omega \times I$

Na Equação (3) utilizou $A = 0,17 \times 10^6 W$, $r_0 = 2,0 \times 10^{-3} m$ e $x_0 = 0,03 m$ e $x_0 = 0,08 m$. As simulações foram feitas considerando um tempo de simulação $t = 3000 s$. Todas as simulações utilizam uma discretização de $x = 0,001 m$ no espaço e $t = 0,0001 s$ no tempo.

Os parâmetros foram retirados da literatura (REIS; LOUREIRO; LOBOSCO, 2015; SALLOUM, MAHER; MA; ZHU, 2008; SALLOUM, M; MA; ZHU, 2009) conforme a Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros do modelo

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

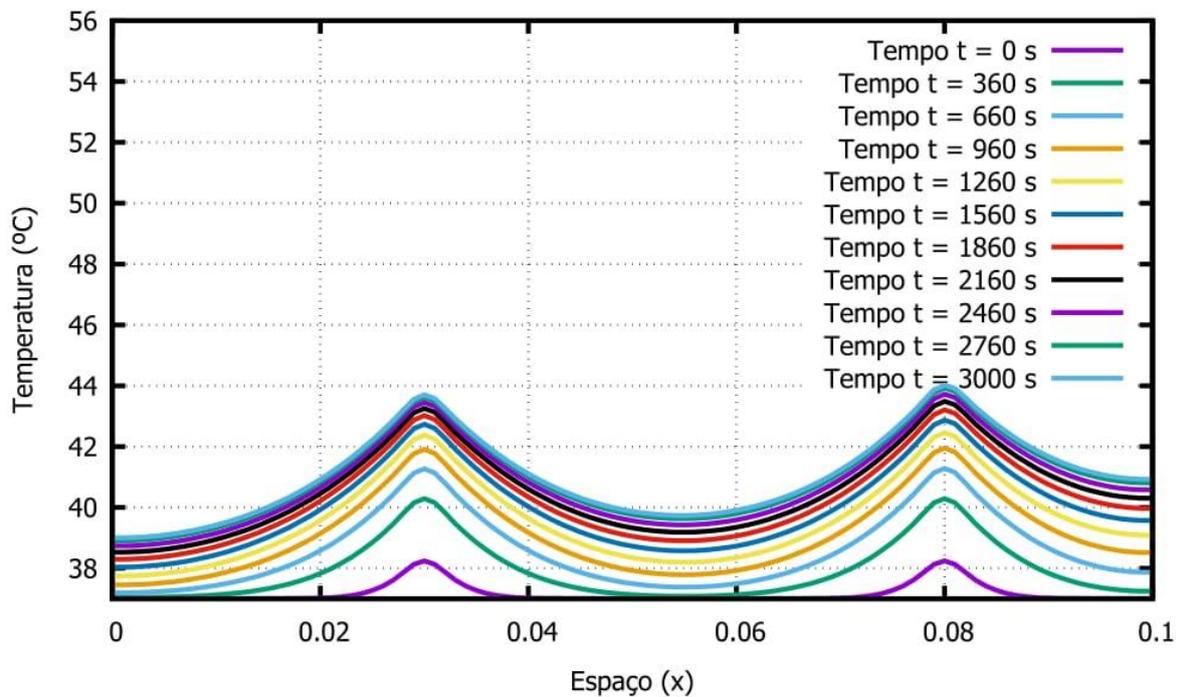


Figura 1: Resultado utilizando a Equação 1.

5. CONCLUSÕES

Conforme pode ser observado na Figura 1, após os 3000s de simulação o tecido cancerígeno ultrapassou 43°C atingindo sua necrose celular. Vale destacar se a posição da injeção for no centro do tecido tumoral obteve-se 100% de morte de todo tecido e somente 3,30% do tecido saudável.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às instituições FAPEMIG, IFSULDEMINAS, CNPq e CAPES.

REFERÊNCIAS

- OMS 2017 Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <<http://www.who.int>>. Acesso em: 12 ago. 2017.
- PENNES, Harry H. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. **Journal of Applied Physiology** v. 1, n. 2, 1948.
- REIS, Ruy Freitas; LOUREIRO, Felipe dos Santos; LOBOSCO, Marcelo. Parameters analysis of a porous medium model for treatment with hyperthermia using OpenMP. **Journal of Physics: Conference Series** v. 633, p. 12087, 21 set. 2015.
- SALLOUM, M.; MA, R.; ZHU, L. Enhancement in treatment planning for magnetic nanoparticle hyperthermia: Optimization of the heat absorption pattern. **International Journal of Hyperthermia** v. 25, n. 4, p. 309–321, 21 jan. 2009.
- SALLOUM, Maher; MA, Ronghui; ZHU, Liang. An in-vivo experimental study of temperature elevations in animal tissue during magnetic nanoparticle hyperthermia. **International Journal of Hyperthermia** v. 24, n. 7, p. 589–601, 9 jan. 2008.
- SALLOUM, M; MA, R; ZHU, L. Enhancement in treatment planning for magnetic nanoparticle hyperthermia: Optimization of the heat absorption pattern. **International Journal of Hyperthermia** v. 25, n. 4, p. 309–321, 2009.