



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia - CCET
Coordenação do Curso de Engenharia Mecânica - CCEM

Thiago Costa Ramos

**Modelagem Numérica da Aplicação de
Nanopartículas Ferromagnéticas (Fe_3O_4) para
Tratamento de câncer Renal**

São Luís - MA

2023

Thiago Costa Ramos

**Modelagem Numérica da Aplicação de Nanopartículas
Ferromagnéticas (Fe_3O_4) para Tratamento de câncer
Renal**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Engenharia Mecânica como pré-requisito para
obtenção do título de Bacharel em Engenharia
Mecânica.

Coordenação do Curso de Engenharia Mecânica - CCEM

Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Orientador: Prof. Dr. Glauber Cruz

São Luís - MA

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Ramos, Thiago Costa.

Modelagem Numérica da Aplicação de Nanopartículas
Ferromagnéticas Fe₃O₄ para Tratamento de Câncer Renal /
Thiago Costa Ramos. - 2023.

46 f.

Orientador(a): Glauber Cruz.

Curso de Engenharia Mecânica, Universidade Federal do
Maranhão, São Luís - MA, 2023.

1. BioEngenharia. 2. COMSOL Multiphysics. 3.
Hipertermia. 4. Modelo de Pennes. 5. Nanotecnologia. I.
Cruz, Glauber. II. Título.

Thiago Costa Ramos

Modelagem Numérica da Aplicação de Nanopartículas Ferromagnéticas (Fe_3O_4) para Tratamento de câncer Renal

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Bacharelado em Engenharia Mecânica como pré-requisito para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Mecânica.

Prof. Dr. Glauber Cruz

Orientador

Coordenação do Curso de Engenharia Mecânica - CCEM
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof. Dr. Dalmo Inácio Galdez Costa

Coordenação do Curso de Engenharia Mecânica - CCEM
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof. Dr. Rafael de Abreu Lima

Departamento de Enfermagem - DENF
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof. Dr. Alisson Augusto Azevedo Figueiredo

Departamento de Engenharia Mecânica e Produção - DEMEC
Universidade Estadual do Maranhão - UEMA

São Luís - MA

2023

*A Deus por ter me concedido o dom da vida e aos meus pais, pelo suporte durante esta
jornada.*

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, pela minha existência e saúde de todos familiares e amigos.

Aos meus familiares e amigos pelo suporte durante esta jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Glauber Cruz, cujos ensinamentos foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos demais professores e profissionais da UFMA pelos conhecimentos e dedicação.

"Aprendizagem nunca esgota a mente."

(Leonardo da Vinci)

Resumo

O câncer é atualmente uma das doenças que mais apresenta diagnóstico letal. Nessa perspectiva surgem diversos métodos para obtenção de um melhor tratamento, e entre estes destaca-se a hipertermia com utilização de nanopartículas compostas de óxido ferromagnético, magnetita (Fe_3O_4). Ainda no estágio inicial de desenvolvimento da doença é imprescindível um estudo mais aprofundado desta referida técnica. Diante deste cenário, esta pesquisa propõe um estudo mais detalhado, por meio de uma análise numérica computacional e ferramentas matemáticas para fins de comparação e obtenção de uma melhor abordagem para resolução deste problema. Para tanto, desenvolveu-se um algoritmo no *software MATLAB*, utilizando o método das diferenças finitas (MDF) para a resolução da equação teórica de biotransferência de calor bidimensional e um modelo bidimensional *software COMSOL Multiphysics* de um rim diagnosticado com câncer. Em ambas as análises foram considerados três cenários: 1) com nanopartículas e raio de dispersão ($r_0 = 10$ mm), 2) sem nanopartículas e 3) com nanopartículas e diferente raio de dispersão ($r_0 = 11$ mm) na região afetada pelo câncer renal. Pode-se observar a eficiência das nanopartículas no tratamento térmico e o impacto na dispersão destas, por exemplo, no cenário 3 quando comparado ao cenário 1, onde uma alteração de 1 mm, apresentou uma melhoria em torno de 3,0%, evidenciando a importância de ajustar r_0 , e de 17,63% quando comparado ao cenário 2. Também foram evidenciadas as principais diferenças entre os métodos numéricos e as ferramentas computacionais utilizadas (*MATLAB* e *COMSOL Multiphysics*). Espera-se que os resultados mais relevantes concebidos nesta pesquisa, tais como o impacto das nanopartículas no tratamento por hipertermia para o câncer renal e a influência dos métodos numéricos e ferramentas computacionais empregadas, possam servir de parâmetro fundamental para a tomada de decisões em pesquisas futuras na área da engenharia biomédica e/ou bioengenharia.

Palavras-chave: *COMSOL Multiphysics*, modelo de Pennes, hipertermia, nanotecnologia, bioengenharia.

Abstract

Cancer is currently one of the diseases with a high mortality rate upon diagnosis. In this perspective, various methods have emerged for obtaining better treatment, e.g., hyperthermia using nanoparticles composed of ferromagnetic oxide - magnetite (Fe_3O_4). In the early stages of disease development, a more in-depth study of this technique is essential. In this context, this research proposes a more detailed study through computational numerical analysis and mathematical tools comparison and obtaining a better approach to solving this problem. An algorithm was developed in the *MATLAB* software, using the finite difference method (FDM) to solve the theoretical equation of two-dimensional heat biotransfer, and a two-dimensional model in the *COMSOL Multiphysics* software of a kidney diagnosed with cancer. In both analyses, three scenarios were considered: 1) with nanoparticles and a dispersion radius ($r_0 = 10$ mm), 2) without nanoparticles, and 3) with nanoparticles and a different dispersion radius ($r_0 = 11$ mm) in the region affected by kidney cancer. The efficiency of the nanoparticles in thermal treatment and the impact on dispersion of these was observed, as in scenario 3 when compared to scenario 1, where a change of 1 mm resulted in an improvement of around 3.0%, highlighting the importance of adjusting r_0 , and 17.63% when compared to scenario 2. In addition, the main differences between the numerical methods and the computational tools (*MATLAB* and *COMSOL Multiphysics*) used were evidenced. It is expected that the most relevant results achieved in this research, such as the impact of nanoparticles on hyperthermia treatment for kidney cancer and the influence of the numerical methods and the computational tools employed, can serve as a fundamental parameter for decision-making in future research in the fields of Biomedical Engineering and/or Bioengineering.

Keywords: *COMSOL Multiphysics*, Pennes model, hyperthermia, nanotechnology, bioengineering.

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Principais estágios de mutação de uma célula cancerígena generalizada.	21
Figura 2 – Esquema de um tratamento de hipertermia com emprego de nanopartículas, (1) as quais são injetadas no paciente com Câncer, (2) estas são direcionadas para a região cancerosa e, então, (3) por meio de uma oscilação eletromagnética há um aumento de temperatura no local afetado pela referida patologia.	24
Figura 3 – Simplificação da malha utilizada no Método das Diferenças Finitas (MDF).	26
Figura 4 – a) Elementos de malha não estruturada usando o Método dos Elementos Finitos (MEF) e b) malha estruturada usando o Método das Diferenças Finitas (MDF).	28
Figura 5 – Representação esquemática e aproximada da geometria do problema proposto.	30
Figura 6 – Esquema ilustrando a aplicação das nanopartículas no centro do tumor.	31
Figura 7 – Malha não estruturada do domínio computacional do problema deste estudo.	32
Figura 8 – Distribuição de temperatura na região analisada (225 cm^2) no <i>software MATLAB</i> para os modelos: (a) cenário 1 - com a presença de nanopartículas ferromagnéticas e $r_0 = 10\text{ mm}$, (b) cenário 2 - sem a presença de nanopartículas e (c) cenário 3 - com nanopartículas e $r_0 = 11\text{ mm}$.	35
Figura 9 – Comparação dos perfis de temperatura nos cenários 1, 2 e 3	36
Figura 10 – Distribuição do campo de temperatura na região analisada (225 cm^2) no <i>software COMSOL Multiphysics</i> para os modelos: (a) cenário 1 - com a presença de nanopartículas ferromagnéticas e $r_0 = 10\text{ mm}$, (b) cenário 2 - sem a presença de nanopartículas e (c) e cenário 3 - com a presença de nanopartículas e $r_0 = 11\text{ mm}$.	37

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Propriedades térmicas e dielétricas dos rins.	29
Tabela 2 – Principais propriedades térmicas do sangue e da região do corpo estudada.	30
Tabela 3 – Valores ótimos dos parâmetros utilizados para ambos os <i>softwares</i> e inseridos nas Equações (4.3) e (4.5).	34
Tabela 4 – Compilação dos principais resultados obtidos para ambas as ferramentas computacionais <i>MATLAB</i> e <i>COMSOL Multiphysics</i>	39

Lista de abreviaturas e siglas

LITT	<i>Laser-induced interstitial thermotherapy</i>
HIFU	<i>High intensity focused ultrasound</i>
MW	<i>Microwave</i>
RF	<i>Radiofrequência</i>
BHTE	<i>Bioheat Transfer Equation</i>
MDF	<i>Método das Diferenças Finitas</i>
MEF	<i>Método dos Elementos Finitos</i>
FTCS	<i>Foward Time Central Space</i>
HGF	<i>Hospital Geral de Fortaleza</i>

Lista de símbolos

E	Campo elétrico [V/m]
Q_{ext}	Fonte de calor externa por radiofrequência [W/m ³]
Q_P	Fonte de calor externo devido a perfusão sanguínea [W/m ³]
Q_m	Fonte de calor externo devido ao metabolismo [W/m ³]
σ	Condutividade elétrica [S/m]
°C	Unidade de temperatura
k	Condutividade térmica [W/mK]
ρ	Massa específica [k/m ³]
t	Tempo [s]
ω	Perfusão sanguínea [1/s]
ρ_b	Massa específica do sangue [k/m ³]
c_ρ	Calor específico do tecido [J/kgK]
c_b	Calor específico do sangue [J/kgK]
T_a	Temperatura arterial do sangue no tecido [°C]
α	Difusividade térmica [m ² /s]
A	A taxa de de geração de calor máxima []
r_0	Raio de dispersão das nanopartículas
NH_3	Amônia

Sumário

1	INTRODUÇÃO	14
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo Geral	19
3.2	Objetivos Específicos	19
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
4.1	Câncer	20
4.1.1	Câncer renal	21
4.2	Biotransferência de Calor	22
4.3	Hipertermia com ou sem nanopartículas	23
4.4	Método das Diferenças Finitas	25
4.5	COMSOL Multiphysics	27
5	METODOLOGIA	29
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	40
7.1	Sugestões para trabalhos futuros	40
	REFERÊNCIAS	42

1 Introdução

O câncer é uma condição complexa cujo surgimento remonta a um conjunto variado de fatores genéticos, ambientais e comportamentais (SOCIETY, 2022). Acredita-se que as mutações genéticas desempenham um papel essencial, sendo algumas adquiridas ao longo da vida devido à exposição a carcinógenos ambientais, enquanto outras mutações são hereditárias (INSTITUTE, 2022).

Na medicina, a descrição mais antiga de algumas doenças e tipos de câncer, mais especificamente, um câncer de mama, é encontrada no Papiro Edwin Smith, que foi escrito por volta de 3000 a.C. (HAJDU, 2011). Assim como relatos em 1775, escritos pelo cirurgião inglês Percival Pott, relatando o surgimento de câncer de testículos em homens que trabalhavam como limpadores de chaminés, o qual relacionou o surgimento do câncer aos hábitos não saudáveis dos limpadores e o referido ambiente de trabalho (LIPSICK, 2021).

Nessa perspectiva, o câncer é uma doença complexa e devastadora que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (OMS, 2020). Caracterizado pelo crescimento descontrolado e anormal das células do corpo humano, o câncer pode ser manifestado em diferentes órgãos e tecidos, resultando em uma variedade de tipos e subtipos da doença (HAUSMAN, 2019).

As estatísticas relacionadas ao câncer são alarmantes e mostram a magnitude do impacto dessa doença na sociedade moderna, possivelmente, causada pelos maus hábitos alimentares, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e falta da prática de atividades físicas e desportivas com maiores frequências (SCELO; LAROSE, 2018). De acordo com a OMS (2022), o câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes anualmente. Estima-se que, em 2020, tenham sido diagnosticados cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo, com projeções preocupantes de aumento para as próximas décadas (WHO, 2023).

Dentre os tipos de câncer mais comuns, destacam-se o câncer de pulmão, colorretal, mama, próstata e estômago (SAÚDE, 2019). No entanto, vale ressaltar que existem mais de 100 tipos diferentes de câncer, cada um com características específicas e diferentes necessidades de tratamento (IARC, 2022), por exemplo, o câncer renal que será abordado detalhadamente neste estudo.

As causas do câncer são multifatoriais e podem incluir diretamente fatores genéticos, exposição a agentes carcinogênicos, estilos de vida pouco saudáveis e idade avançada (INCA, 2022a). Para o caso específico do câncer renal, alguns dos fatores de risco que podem contribuir para o surgimento do mesmo são obesidade, histórico de hipertensão e tabagismo

(NETO *et al.*, 2023). Além disso, os avanços na detecção precoce e no respectivo diagnóstico têm contribuído fortemente para uma melhor compreensão desta doença e para um aumento significativo na sobrevida dos pacientes acometidos (SIEGEL *et al.*, 2022).

Com efeito, surge a necessidade de desenvolvimento ou melhoria das técnicas de tratamento utilizadas para prevenir os diversos tipos de câncer. Apesar da ressecção cirúrgica, seguida de radioterapia ainda ser um dos principais tratamentos para o câncer (DEBELA *et al.*, 2021), infelizmente, nem sempre é uma opção viável dependendo das condições de saúde do paciente, pois este pode apresentar outras comorbidades, as quais podem trazer riscos de morte, caso o paciente seja submetido ao procedimento de ressecção cirúrgica (ZHAO *et al.*, 2019).

Como uma possível resolução para essa patologia, surgem tratamentos alternativos para destruição de células cancerígenas de maneira menos invasiva, como a hipertermia, que consiste em aumentar de maneira controlada a temperatura de uma determinada região afetada pelo câncer até temperaturas que permitam a morte celular por necrose¹ ou apoptose² (ROTI, 2008). Dentre os métodos mais utilizados para a elevação de temperatura na hipertermia terapêutica, destaca-se a radiofrequência (CHUNG *et al.*, 2018). No entanto, um grande desafio reside em aquecer seletivamente as células cancerígenas naquela região sem danificar os tecidos saudáveis circundantes. Com isto, também surge a necessidade de técnicas como hipertermia com aplicação de nanopartículas, estas podem apresentar diferentes geometrias como nanotubos, nanobastões, nanocápsulas e nanoesferas (CHENG *et al.*, 2014).

A hipertermia com emprego de nanopartículas ferromagnéticas, como a magnetita (Fe_3O_4) (WAHAJUDDIN; ARORA, 2012), é uma abordagem terapêutica inovadora que utiliza nanopartículas para aquecer seletivamente células ou tecidos cancerígenos, visando destruí-los ou aumentar a eficácia de outros tratamentos, por exemplo, quimioterapia e radioterapia (DADFAR *et al.*, 2019). Essa técnica promissora tem o potencial de revolucionar o campo da Medicina, no que tange o tratamento do câncer, proporcionando terapias mais eficazes e menos invasivas (RAOUF *et al.*, 2020).

As nanopartículas são extremamente pequenas, na faixa de tamanho de 1 a 40 nm (nanômetros), e podem ser projetadas para ter propriedades físico-químicas e termofísicas específicas, como a absorção de luz ou aquecimento destas, quando expostas a certos estímulos, por exemplo, campos magnéticos ou radiação eletromagnética (SALLOUM; MA; ZHU, 2008).

No contexto da hipertermia, as nanopartículas podem ser projetadas para absorver seletivamente a energia de um estímulo externo, como a luz laser ou campos magnéticos

¹ Envolve a morte rápida das células. A necrose é normalmente induzida pela perda súbita da homeostase celular.

² É uma forma programada de morte celular necessária para a manutenção normal das células.

alternados (ASHIKBAYEVA *et al.*, 2021). Essa energia é convertida em calor, levando ao aumento da temperatura nas proximidades das nanopartículas (MESICEK; KUCA, 2018). As nanopartículas aquecidas podem ser direcionadas para o local do tumor, seja injetando-as diretamente no tumor ou usando técnicas de direcionamento, como revestimentos específicos que podem ser ligados às células cancerígenas (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2023; ROCHA *et al.*, 2022). Uma vez no local, as nanopartículas são ativadas pelo estímulo externo, aquecendo-as e, conseqüentemente, elevando a temperatura local (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2023).

O aumento da temperatura tem efeitos diversos nas células cancerígenas. Por um lado, as altas temperaturas podem induzir a morte celular, levando à destruição do tumor (ROTI, 2008). Entretanto, o calor também pode aumentar a eficácia de outros tratamentos, como a radioterapia ou a quimioterapia, tornando as células cancerígenas mais sensíveis à essas diferentes terapias (MAHMOOD *et al.*, 2018).

De acordo com Dadfar *et al.* (2019), a hipertermia com nanopartículas também pode ser combinada com técnicas de imagem, permitindo o monitoramento em tempo real da distribuição das nanopartículas e do aumento da temperatura no local do tumor cancerígeno. Isso possibilita um controle mais preciso do tratamento e a otimização dos resultados alcançados. Por exemplo, o estudo produzido por Gheflati e Naghavi (2019), no qual utilizaram o *software COMSOL Multiphysics* para otimizar um modelo numérico desenvolvido para tratamento de hipertermia induzida por laser. Em uma outra pesquisa conduzida por Montes-Robles *et al.* (2022), sobre hipertermia induzida por radiofrequência, foram elaborados algoritmos no *software Sim4Life* destinados a otimizar conjuntos de parâmetros específicos (distribuição, concentração e perda de energia das nanopartículas ferromagnéticas ao receberem ondas eletromagnéticas) para 3 (três) cenários: 1) dose pequena de nanopartículas ferromagnéticas sem difusão, 2) posição aleatória das injeções de nanopartículas ferromagnéticas com difusão e 3) um modelo tridimensional mais refinado do tumor, visando a eficiência da hipertermia terapêutica por radiofrequência.

Portanto, torna-se indispensável a aplicação de distintas ferramentas computacionais e métodos numéricos com o objetivo de investigar uma abordagem mais eficaz para o tratamento de diferentes tipos de câncer. O caráter diferencial e a contribuição proposta neste estudo em relação às pesquisas anteriores, foi o desenvolvimento de um algoritmo no *software MATLAB*, utilizando o método das diferenças finitas para resolução da equação de biocalor bidimensional com e sem nanopartículas ferromagnéticas, comparando com os resultados obtidos por meio de uma simulação numérica de um modelo bidimensional realizado no *software COMSOL Multiphysics*, utilizando os mesmos parâmetros para ambos os *softwares*.

Desta forma, tornam-se necessários estudos para desenvolver ou melhorar tratamentos para esta patologia, para que se possa expandir as opções terapêuticas, personalizar

tratamentos com base nas características individuais dos pacientes e gerenciar efeitos colaterais adversos. Por meio de estudos mais detalhados como o que será desenvolvido neste trabalho, é possível desenvolver terapias mais eficazes, identificar alvos terapêuticos específicos, melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento do câncer e explorar estratégias inovadoras para combatê-los, mais especificamente o câncer renal.

2 Justificativa

A utilização da hipertermia com uso de nanopartículas para o tratamento de Câncer tem sido uma área de pesquisa inovadora e promissora. A justificativa para essa abordagem baseia-se em várias considerações científicas e clínicas, que destacaram os benefícios potenciais desses métodos. Para isto, é relevante destacar a importância de leituras mais precisas do campo de temperaturas na região do tratamento específico que possa melhorar a eficácia deste ou reduzir os danos aos tecidos saudáveis próximos à região cancerígena.

Este estudo pretende, a partir de um modelo matemático e simulações numéricas, obter qual seria a melhor abordagem para o tratamento de um paciente com Câncer renal, visto que esta doença ainda é uma das mais letais (INCA, 2022a) e os tratamentos são invasivos e podem deixar o paciente muito debilitado. Por meio de pesquisas nessa área, pode-se evitar efeitos colaterais adversos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, contribuindo para técnicas inovadoras de tratamento como hipertermia com emprego de nanopartículas.

Para esta finalidade, é importante o desenvolvimento de um modelo matemático o mais próximo possível da realidade e, a partir deste modelo, realizar simulações numéricas com *softwares* comerciais e/ou livres para garantir o melhor desempenho desse tipo de tratamento, evitando custos desnecessários para sua realização e transtornos aos pacientes que serão submetidos ao mesmo.

Dessa forma, o presente estudo propõe a utilização dos *softwares* *COMSOL Multiphysics* e *MATLAB*, ambos como ferramentas para análise numérica, onde será desenvolvido um algoritmo para o *MATLAB*, utilizando o método das diferenças finitas (MDF) com esquema de diferenças espacialmente centralizado e progressivo no tempo (FTCS), e o resultado será comparado com o resultado alcançado por meio do *software* *COMSOL Multiphysics*. Para ambos os modelos serão considerados um Câncer renal, que na região cancerígena, serão aplicadas nanopartículas ferromagnéticas para melhorar o desempenho da distribuição de bio calor. Ambos os resultados também serão comparados com um cenário onde não haverá nanopartículas, para verificação da eficiência na utilização destas no tratamento por hipertermia.

3 Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Analisar a distribuição do campo de temperaturas durante o tratamento de um Câncer renal por meio de hipertermia empregando nanopartículas ferromagnéticas, com auxílio de ferramentas computacionais (*softwares COMSOL Multiphysics e MATLAB*).

3.2 Objetivos Específicos

- Elaborar um modelo matemático de biotransferência de calor utilizando o modelo de Pennes com nanopartículas;
- Utilizar revisão bibliográfica sistemática para encontrar os parâmetros ótimos para realizar uma análise teórica da biotransferência de calor;
- Desenvolver uma rotina no *software MATLAB* utilizando o método das diferenças finitas para realizar uma análise numérica;
- Desenvolver um modelo de rim bidimensional para realização de simulações numéricas no *software COMSOL Multiphysics*;
- Comparar os resultados obtidos no *MATLAB* com os resultados obtidos no *COMSOL Multiphysics* com e sem nanopartículas.

4 Fundamentação Teórica

Este capítulo apresenta os principais conceitos explorados para o desenvolvimento deste estudo, bem como conceitos referentes ao Câncer, ao modelo de biotransferência de calor, a hipertermia com ou sem emprego de nanopartículas e os métodos numéricos, os quais foram os parâmetros definidos para realização deste trabalho.

4.1 Câncer

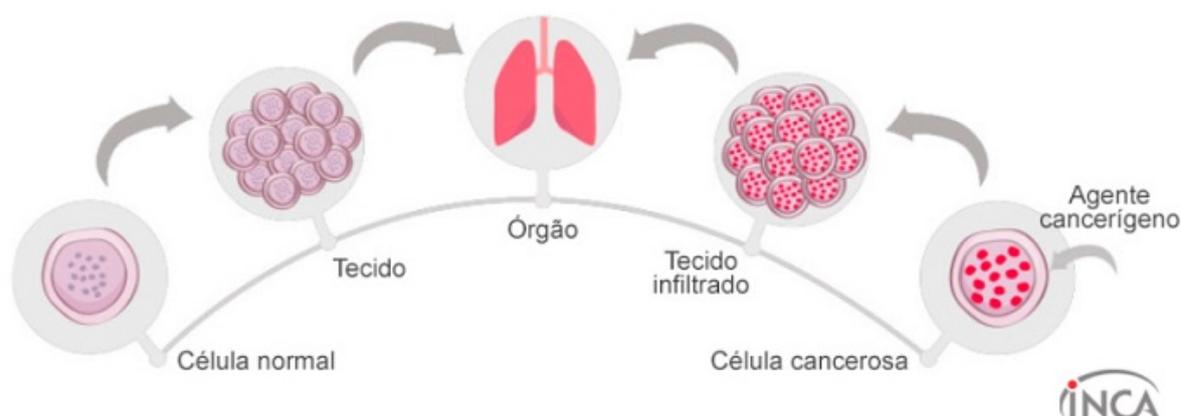
As “células normais” que formam os tecidos do corpo humano são capazes de sofrerem uma multiplicação por meio de um processo contínuo e de uma forma que é considerada natural (FUNG, 2020). A maioria das células normais crescem, multiplicam-se e morrem de uma maneira bem ordenada, porém, nem todas são iguais, ou seja, algumas nunca se subdividem, como é o caso dos neurônios; outras, como as células do tecido epitelial, dividem-se de forma muito rápida e contínua (SAÚDE, 2020). Desse modo, a proliferação celular não implica necessariamente à presença de malignidade, podendo, simplesmente, responder somente às necessidades específicas do próprio corpo humano.

O crescimento das células cancerosas ou cancerígenas é diferente do crescimento das células normais (STEWART; WILD, 2014). As células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais (YIN *et al.*, 2021). As principais propriedades que podem ser encontradas em uma proliferação cancerígena foram listadas no estudo proposto por Fung (2020), as quais foram reunidas em 4 (quatro) principais propriedades e estas são chamadas de *hallmarks* do Câncer, a saber:

1. Crescimento: autossuficiência em sinais estimuladores de crescimento, insensibilidade para fatores que inibem o crescimento, potencial ilimitado de multiplicação, estímulo ao desenvolvimento de novos vasos sanguíneos;
2. Imortalidade: bloqueio dos mecanismos naturais de morte celular;
3. Espalhamento: invasão de outros tecidos e capacidade de fazer metástases, escape da resposta imune;
4. Usa o efeito *Warburg*: desregulação energética da célula.

A Figura 1 ilustra as etapas de progressão que ocorrem nas células normais até que estas estejam acometidas por diferentes agentes externos e sejam transformadas em células cancerosas.

Figura 1 – Principais estágios de mutação de uma célula cancerígena generalizada.



Fonte: Retirado de [Saúde \(2020\)](#)

Dentro do contexto supramencionado, este estudo abordará um tipo específico de Câncer, o Câncer renal, para o qual uma breve descrição será feita a seguir.

4.1.1 Câncer renal

Os rins são importantes órgãos para o corpo humano, e apresentam várias funções homeostáticas essenciais. Essas funções incluem a remoção de resíduos de amônia (NH_3), o equilíbrio de fluidos/eletrólitos, o equilíbrio metabólico ácido-base do sangue, bem como a produção/modificação de hormônios para a pressão arterial, a homeostase de cálcio (Ca)/potássio (K) e a produção de glóbulos vermelhos ([MURRAY; PAOLINI, 2023](#)).

De acordo com a [OMS \(2022\)](#), o Câncer renal está entre os 14 tipos mais comuns de Câncer no Mundo, sendo carcinoma de células renais a maioria dos casos e responsável por mais de 400 mil diagnósticos e 170 mil óbitos no ano de 2020. No mesmo período, no Brasil, foram registrados 12 mil casos e 4 mil óbitos e cerca de 6 mil casos de Câncer renal são registrados todo ano, segundo o [Instituto Nacional do Câncer \(2022b\)](#).

As taxas de incidência de Câncer renal aumentam constantemente com a idade, atingindo um pico por volta dos 75 anos ([FREDDIE *et al.*, 2021](#)). O excesso de peso corporal e as condições relacionadas, tais como hipertensão, diabetes e perturbações metabólicas, estão entre os fatores de risco mais comuns para o Câncer renal ([SCELO; LAROSE, 2018](#)). Um estudo realizado no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), relatado por [Neto *et al.* \(2023\)](#), coletou dados referentes aos pacientes submetidos a nefrectomia radical ou parcial, ou seja, a remoção cirúrgica de um rim inteiro e/ou parcialmente. Neste estudo foram analisados 102 procedimentos cirúrgicos, dos quais 63,1% corresponderam a nefrectomia radical e 30,1% nefrectomia parcial e verificaram uma maior incidência no sexo masculino, com predominância na sexta e sétima décadas de vida.

Um tratamento que pode ser uma alternativa a nefrectomia radical ou parcial é a

hipertermia terapêutica, onde há o aumento local de temperatura para causar a morte das células cancerosas, para isto, há a necessidade de entendimento do comportamento desta interação com o corpo humano por meio da avaliação dos mecanismos da biotransferência de calor.

4.2 Biotransferência de Calor

O modelo de biotransferência de calor de Pennes, proposto pelo fisiologista e engenheiro biomédico Lee J. Pennes em 1948, é amplamente utilizado para estudar a transferência de calor em organismos vivos ou no corpo humano durante os processos fisiológicos, também conhecido como termorregulação (WANG; BURGEI; ZHOU, 2020).

A Equação (4.1) descreve a transferência de calor nos tecidos biológicos, ou organismos vivos, também conhecida como Equação de Pennes ou BHTE (*Bioheat Transfer Equation*, em tradução livre equação da biotransferência de calor). A equação fundamental desse modelo é a equação do balanço de energia, que considera as contribuições das equações governantes da condução de calor, convecção sanguínea e metabolismo (PENNES, 1948). A Equação (4.1) caracteriza a biotransferência de calor e pode ser expressa por:

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T + Q_p + Q_{ext} + Q_m \quad (4.1)$$

onde ρ é massa específica do tecido [kg m^{-3}], c_p calor específico do tecido [$\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$], T a temperatura [$^{\circ}\text{C}$], t o tempo [s], k é a condutividade térmica [$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$], Q_p é a fonte de calor devido à perfusão sanguínea [W m^{-3}], Q_{ext} é a fonte externa [W m^{-3}] e dependerá do método de aquecimento utilizado no tratamento escolhido. No caso deste trabalho, o método de aquecimento utilizado será a radiofrequência e Q_m é a fonte de calor devido ao metabolismo volumétrico, que quando comparada com a fonte de calor externo é muito menor e por isso, em alguns casos, pode ser negligenciado da Equação (4.1) (BURGANI, 2022).

A Equação (4.2) descreve a fonte devido à perfusão sanguínea Q_p , que para o caso de um tratamento por hipertermia, representará uma perda térmica, pois este fluxo sanguíneo é responsável pelo resfriamento da região (ROSETO, 2018).

$$Q_p = \omega \rho_b c_b (T_a - T) \quad (4.2)$$

onde ω [s^{-1}] é a taxa de perfusão sanguínea, ρ_b [kg m^{-3}] é a massa específica do sangue, c_b [$\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$] é o calor específico do sangue e T_a a temperatura arterial do sangue no tecido [$^{\circ}\text{C}$].

O modelo de Pennes possui algumas limitações, conforme será observado na seção metodológica deste trabalho, entretanto, ainda é amplamente empregado, devido à simplicidade quando comparado a outros modelos mais complexos, o que faz com que tenha uma implementação simples e, apesar destas limitações, apresenta resultados satisfatórios (HUANG; HORNG, 2015). Como no trabalho conduzido por Hamouda, Eldosokyl e Elhggar (2021), no qual foi utilizado o método de elementos finitos para a resolução da Equação (4.1), os autores observaram a importância do modelo tridimensional e também o impacto do material utilizado nas sondas dos equipamentos de radiofrequência.

4.3 Hipertermia com ou sem nanopartículas

A hipertermia terapêutica pode ser definida como um tratamento clínico, no qual os tecidos tumorais são aquecidos a temperaturas de no mínimo 40-41 °C por meio de equipamentos médicos previamente estabelecidos (BARONZIO *et al.*, 2014). De acordo com Rieke e Pauly (2008), a depender da técnica utilizada, as principais técnicas de aquecimento empregadas no tratamento contra Câncer são:

- Laser (*Lase-induced interstitial thermotherapy* - LITT);
- Ultrassom (*High intensity focused ultrasound* - HIGU);
- Microondas (*Microwave* - MW);
- Radiofrequência (RF).

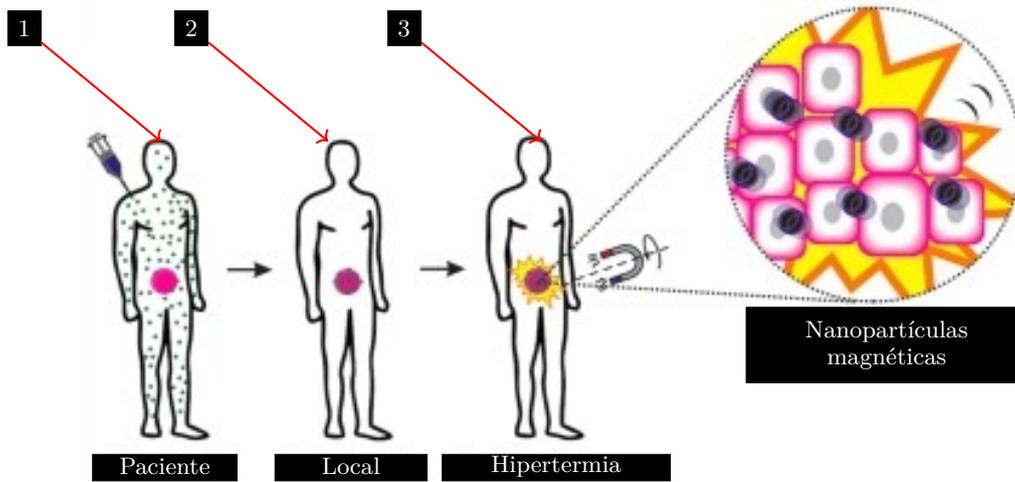
Vale destacar que abordagens minimamente invasivas têm sido extensivamente empregadas no tratamento de cânceres, apresentando diversas vantagens em relação aos métodos convencionais, conforme descrito no estudo conduzido por Hynynen *et al.* (1996):

1. Menor risco de complicações pós-cirúrgicas;
2. Menor tempo de recuperação;
3. Possibilidade de uso de anestesia local ao invés de anestesia geral;
4. Redução de custos dos procedimentos.

Dentro deste contexto, há também tratamentos que visam melhorar ainda mais a eficiência da hipertermia terapêutica, como a hipertermia com nanopartículas, que é uma área emergente de pesquisa, combinando os princípios da nanotecnologia e da hipertermia terapêutica para o tratamento de diferentes tipos de Câncer (RAOUF *et al.*, 2020). Nessa abordagem terapêutica, nanopartículas são projetadas e utilizadas para gerar uma fonte

de calor seletivo dentro das células cancerígenas, causando danos térmicos localizados e, conseqüentemente, a destruição dessas células afetadas pela doença (SHAO *et al.*, 2017). A Figura 2 ilustra o esquema de funcionamento do tratamento de um Câncer genérico baseado na aplicação do procedimento com nanopartículas.

Figura 2 – Esquema de um tratamento de hipertermia com emprego de nanopartículas, (1) as quais são injetadas no paciente com Câncer, (2) estas são direcionadas para a região cancerosa e, então, (3) por meio de uma oscilação eletromagnética há um aumento de temperatura no local afetado pela referida patologia.



Fonte: Adaptado de Lima-Tenório *et al.* (2015)

Para o caso deste trabalho, será empregado um método de aquecimento por radiofrequência (RF), então, a fonte de calor externa para o caso sem a presença de nanopartículas (Q_{ext_1}) é definida por meio da Equação (4.3):

$$Q_{ext_1} = \sigma \frac{|E|^2}{2} \quad (4.3)$$

onde $|E|$ é a norma de E que é o campo elétrico [$V m^{-1}$], σ é a condutividade elétrica [Sm^{-1}], que dependerá da temperatura, pois, com o aumento da temperatura há uma variação da condutividade elétrica (TRUJILLO *et al.*, 2016), e esta variação é descrita pela Equação (4.4):

$$\sigma(T) = \begin{cases} \sigma(37)e^{0,015(T-37)} & 0 \leq T < 99^\circ C \\ \sigma(37)2,5345 & 99^\circ C \leq T \leq 100^\circ C \\ \sigma(37)2,5345 - 0,50183(T - 100) & 100^\circ C < T < 105^\circ C \\ \sigma(37)2,5345 \times 10^{-2} & T > 105^\circ C \end{cases} \quad (4.4)$$

onde $\sigma(37)$ é a condutividade elétrica na temperatura de $37^\circ C$, que é a temperatura natural do corpo humano (HALL; OOI; PAYNE, 2015). E como verificado no trabalho realizado

por Ramos e Cruz (2022), os quais levaram em consideração a variação da condutividade elétrica de acordo com a temperatura, ressaltando que essa variação é importante para que resultados mais precisos possam ser alcançados e, conseqüentemente, um modelo mais próximo possível do que ocorre experimentalmente.

Para o caso onde há presença de nanopartículas na região afetada pelo Câncer, a fonte de calor externa pode ser aproximada por uma curva de distribuição Gaussiana, como ilustrado na Equação (4.5), que é o termo responsável pela interação entre as nanopartículas ferromagnéticas e o campo eletromagnético gerado pelo equipamento de radiofrequência, como observado no estudo experimental *in vivo* realizado por Salloum, Ma e Zhu (2008). É interessante destacar que a Equação (4.5), descreve a equação de geração de calor externa (Q_{ext2}) com todas as alterações necessárias para o problema final, onde há a presença de nanopartículas, enquanto a Equação (4.3) descreve a equação de geração de calor para o problema final, onde não há a presença de nanopartículas.

$$Q_{ext2} = \sum_{i=1}^M A_i e^{-\frac{r^2}{r_0^2}} \quad (4.5)$$

onde M é o número de injeções de nanopartículas na região do tumor, r_0 é o raio de dispersão das nanopartículas a partir do ponto de injeção [m], A é a taxa de geração de calor máxima [W m^{-3}] e r a posição do ponto de injeção [m]. A é uma variável que dependerá dos parâmetros utilizados no equipamento de radiofrequência, para este dado foi utilizado como referência o trabalho proposto por Montes-Robles *et al.* (2022), e r_0 é uma aproximação a partir de dados experimentais *in vivo* retirado do estudo conduzido por Salloum, Ma e Zhu (2008). No trabalho realizado por Reis (2014), foi utilizado a Equação (4.5), no qual foi possível observar uma aplicação da hipertermia terapêutica com nanopartículas ferromagnéticas para o tratamento de um câncer genérico (não foi definido o local da doença), e comparar duas possibilidades de perfusão sanguínea, a primeira constante e, a segunda, dependente da temperatura. O principal objetivo desse estudo foi analisar qual a plataforma computacional seria mais interessante e eficiente para análise das equações sugeridas para a biotransferência de calor.

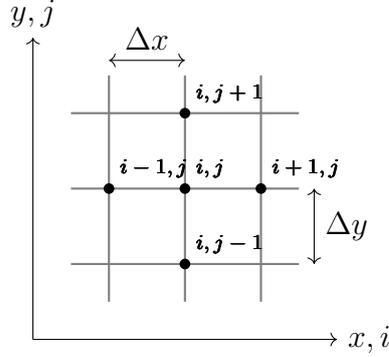
4.4 Método das Diferenças Finitas

MATLAB é um *software* de cálculo numérico que utiliza uma linguagem de programação interativa com o auxílio de um conjunto de bibliotecas (*toolboxes*).

Nesta pesquisa será utilizado o método das diferenças finitas (MDF), com um esquema espacialmente centrado e progressivo no tempo, também conhecido como *Forward Time Central Space* (FTCS), para resolução da Equação (4.1). Primeiramente, o domínio bidimensional a ser estudado é discretizado, o espaçamento entre cada ponto ou nó desta

malha discretizada é determinado por Δx para a direção no eixo x , Δy para a direção no eixo y , enquanto, a discretização do domínio do tempo é representado por Δt , como representado por Figura 3.

Figura 3 – Simplificação da malha utilizada no Método das Diferenças Finitas (MDF).



Então, as derivadas parciais presentes na Equação (4.1) são aproximadas por diferenças finitas bidimensionais, como ilustrado nas Equações (4.6) a (4.8).

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{T_{i,j}^{n+1} - T_{i,j}^n}{\Delta t} \quad (4.6)$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} = \frac{T_{i-1,j}^n - 2T_{i,j}^n + T_{i+1,j}^n}{\Delta x^2} \quad (4.7)$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial y^2} = \frac{T_{i,j-1}^n - 2T_{i,j}^n + T_{i,j+1}^n}{\Delta y^2} \quad (4.8)$$

Substituindo as Equações (4.6) a (4.8) na Equação (4.1) e utilizando o termo da difusividade térmica como $\alpha = k/\rho c_p$, obtém-se a Equação (4.9), a qual representa o campo global de temperatura bidimensional discretizada em termos de coordenadas espaciais e temporal, mais o termo da fonte de geração de calor:

$$T_{i,j}^{n+1} = \alpha \Delta t \left(\frac{T_{i-1,j}^n - 2T_{i,j}^n + T_{i+1,j}^n}{\Delta x^2} + \frac{T_{i,j-1}^n - 2T_{i,j}^n + T_{i,j+1}^n}{\Delta y^2} \right) + \frac{\Delta t}{\rho c_p} \left(\rho_b c_b \omega (T_a - T_{i,j}^n) + Q_{ext} \right) + T_{i,j}^n \quad (4.9)$$

Desenvolvendo um algoritmo no *software MATLAB* é possível resolver a Equação (4.9) para obter a solução bidimensional discretizada da Equação (4.1), onde Q_{ext} vai corresponder a Equação (4.3) para o caso sem nanopartículas e a Equação (4.5), com nanopartículas. Uma aplicação do método das diferenças finitas (MDF) para obtenção do gradiente de temperatura pode ser encontrada no estudo realizado por Souza *et al.* (2022), os quais

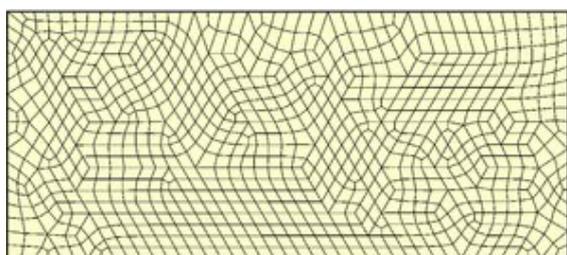
analisaram tecidos oculares quando expostos a uma fonte de calor externa de 70 °C, simulando um tratamento por hipertermia terapêutica e observaram que as simulações utilizando este método foram satisfatórias, quando comparados com a literatura.

4.5 COMSOL Multiphysics

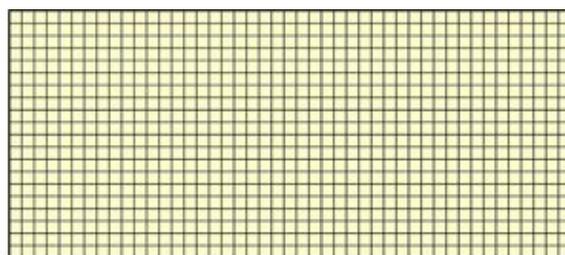
COMSOL Multiphysics é um *software* de simulação e análise numérica tridimensional de problemas físicos e com muitas aplicações no ramo das Engenharias. Este *software* utiliza o Método dos Elementos Finitos (MEF) como um método numérico para obter soluções aproximadas dos problemas governados por equações diferenciais parciais e ordinárias, envolvendo multi-físicas dos problemas reais, que é o acoplamento de diferentes fenômenos físicos que, geralmente, e tradicionalmente, são áreas da Física e Engenharias que são estudados de maneira separada (DICKINSON; EKSTRÖM; FONTES, 2014). Um exemplo de multi-física computacional é o problema evidenciado neste trabalho, onde há o fenômeno eletromagnético, devido à aplicação de radiofrequência na região afetada pelo Câncer renal, com a utilização de nanopartículas ferromagnéticas e o fenômeno relacionado à biotransferência de calor, ou seja, acoplando simultaneamente desses dois mecanismos.

É interessante notar que o Método dos Elementos Finitos (MEF) é uma análise matemática que consiste na discretização de um meio contínuo em pequenos elementos, mantendo constante as propriedades termofísicas do meio original, e formando um conjunto denominado de malha computacional estruturada ou não-estruturada, como ilustrado na Figura 4 (LOTTI *et al.*, 2006). Um exemplo da utilização do Método dos Elementos Finitos por meio do *software COMSOL Multiphysics*, foi verificado em uma análise realizada por Xu *et al.* (2019), na qual realizaram simulações numéricas para investigar a distribuição de temperatura em matrizes laboratoriais (camundongos) afetadas por células cancerígenas, utilizando a cultura de células tumorais de Câncer de mama, as quais foram injetadas nas costas das matrizes laboratoriais, durante o tratamento de hipertermia induzida por laser. Esse estudo revelou que os dados gerados nas simulações numéricas estão de acordo com os obtidos experimentalmente, demonstrando a utilidade e confiabilidade deste tipo de abordagem, os quais permaneceram com um erro entre 5,0% e 10,0%, valores estes totalmente aceitáveis para esse tipo de aproximação computacional.

Figura 4 – a) Elementos de malha não estruturada usando o Método dos Elementos Finitos (MEF) e b) malha estruturada usando o Método das Diferenças Finitas (MDF).



(a)



(b)

Fonte: Adaptado de [Ferreira *et al.* \(2015\)](#)

5 Metodologia

Para o adequado desenvolvimento deste trabalho, primeiramente, será necessário assumir algumas simplificações para o modelo da biotransferência de calor proposto por Pennes em 1948 (Equação (4.1)). De acordo com Jiji (2009), estas simplificações envolvem parâmetros físicos, químicos e térmicos, por exemplo:

- Região de equilíbrio: ocorrência da biotransferência de calor entre o sangue e o tecido adjacente, principalmente, nos leitos capilares;
- Perfusão sanguínea: o escoamento de sangue nos capilares é assumido isotrópico;
- Arquitetura vascular: os grandes vasos na vizinhança dos leitos capilares não são importantes na biotransferência de calor;
- Temperatura do sangue: o sangue chega no leito capilar na temperatura do núcleo do corpo e instantaneamente, entra em equilíbrio com a temperatura local do tecido.

O tipo de Câncer utilizado neste trabalho será o Câncer renal, as Tabelas 1 a 3 apresentam os parâmetros ótimos encontrados na literatura para a realização das análises numéricas deste estudo.

Tabela 1 – Propriedades térmicas e dielétricas dos rins.

Propriedades	Símbolos	Valores de referência
Condutividade térmica [$\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$]	k	0,54
Massa específica [kg m^{-3}]	ρ	1066
Calor específico [$\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$]	c_p	3763
Condutividade elétrica [Sm^{-1}]	σ	0,34
Perfusão sanguínea [s^{-1}]	ω	0,002

Fonte: Hasgall (2022)

A Tabela 2 exhibe os principais parâmetros para o sangue que foram utilizados no modelo elaborado para este estudo:

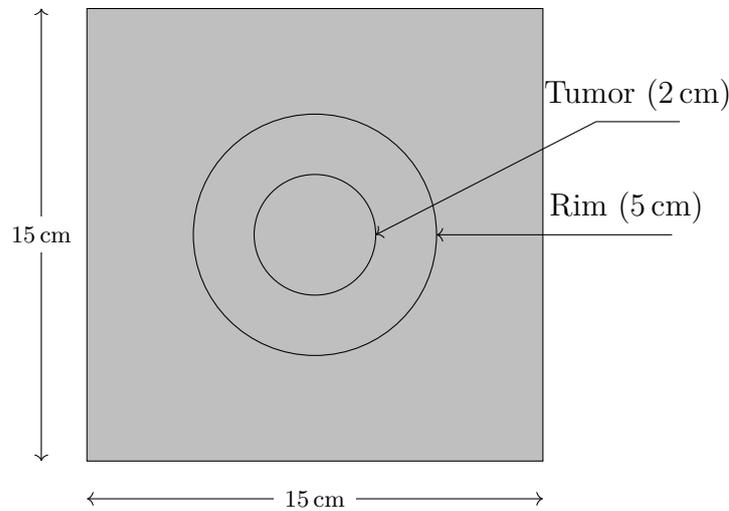
Tabela 2 – Principais propriedades térmicas do sangue e da região do corpo estudada.

Propriedades	Símbolos	Valores de referência
Densidade do sangue [kg m^{-3}]	ρ_b	1050
Calor específico do sangue [$\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$]	c_b	3617
Temperatura do corpo [$^{\circ}\text{C}$]	T_a	37
Região estudada [m^2]		0,0225
Raio do tumor [m]		0,02

Fonte: [Prakash e Srimathveeravalli \(2022\)](#)

Portanto, desenvolveu-se um algoritmo para a resolução da Equação (4.1), utilizando-se o Método das Diferenças Finitas, cujo formato foi obtido de acordo com a Equação (4.9). O tempo total da simulação numérica foi de 180 [s] para ambos os cenários: 1) com a região afetada pelo Câncer renal sem tratamento com nanopartículas, e 2) com a região afetada sendo tratada pela adição de nanopartículas ferromagnéticas. A região de estudo (domínio) é delimitada, como ilustrado na Figura 5, a qual apresenta as seguintes dimensões: 15 cm de comprimento e largura. O rim será considerado como um círculo de raio (r) com 5 cm e a região afetada pelo Câncer renal como um círculo de raio com 2 cm.

Figura 5 – Representação esquemática e aproximada da geometria do problema proposto.



A determinação da discretização espacial levou em conta considerações sobre recursos computacionais e a precisão dos resultados, com isto, as quantidades de nós para ambos os eixos x e y foi de 500, os valores de Δx e Δy foram determinados de acordo com as Equações (5.1) e (5.2), respectivamente:

$$\Delta x = \frac{L_x}{N_x - 1} \quad (5.1)$$

$$\Delta y = \frac{L_y}{N_y - 1} \quad (5.2)$$

Onde L_x e L_y , são a largura e o comprimento, respectivamente, da região estudada, as quais medem 15 cm e N_x e N_y são as quantidades de nós nos eixos x e y. O valor para Δt foi obtido de acordo com a Equação (5.3), respeitando o critério de estabilidade observado no modelo contido no estudo de Souza *et al.* (2022).

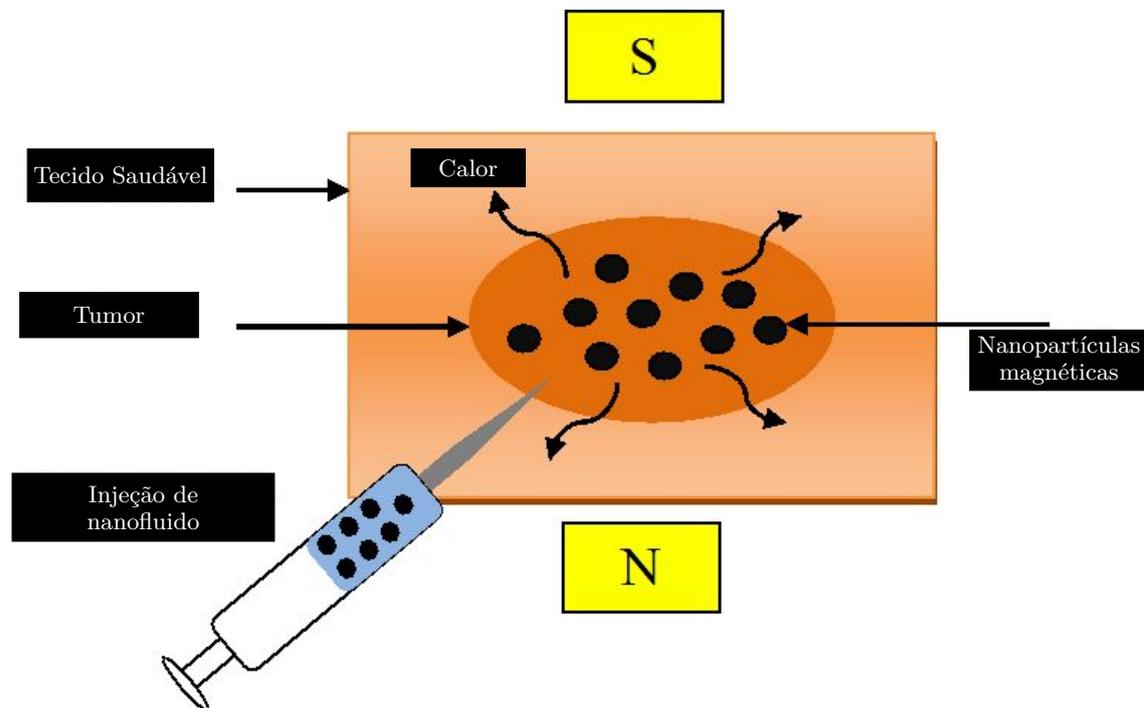
$$\Delta t \leq \frac{\Delta x^2}{4\alpha} \quad (5.3)$$

Onde α é o termo de difusividade, ou seja, $k/(\rho c_p)$.

As dimensões das nanopartículas ferromagnéticas de Fe_3O_4 foram retiradas do trabalho realizado por Salloum, Ma e Zhu (2008), as quais apresentaram diâmetros médios da ordem de 10 nm. É interessante destacar que estas permanecem suspensas em uma base líquida aquosa, passando a ser considerado um nanofluido. Este nanofluido contém uma concentração de 3,3% de ferrofluido por unidade de volume, levando-se em consideração a densidade das nanopartículas (5240 kg m^{-3}), tem-se que uma dose de $0,2 \text{ cm}^3$ desse nanofluido contém aproximadamente 34,6 mg de nanopartículas (SALLOUM; MA; ZHU, 2008).

A Figura 6 ilustra o esquema da aplicação das nanopartículas, utilizando uma seringa com $0,2 \text{ cm}^3$ de nanofluido injetado diretamente no centro da região tumoral, então, estas são estimuladas por um campo eletromagnético.

Figura 6 – Esquema ilustrando a aplicação das nanopartículas no centro do tumor.



Fonte: Adaptado de Lahonian (2013)

As condições de contorno que serão implementadas na região estudada são descritas

por meio das Equações (5.4) a (5.7), ambas foram utilizadas para as simulações numéricas realizadas nos *softwares* *MATLAB* e *COMSOL Multiphysics*:

$$\left. \frac{\partial T}{\partial x} \right|_{x=0} = 0 \quad (5.4)$$

$$T(L,y,t) = T_a \quad (5.5)$$

$$T(x,0,t) = T_a \quad (5.6)$$

$$T(x,W,t) = T_a \quad (5.7)$$

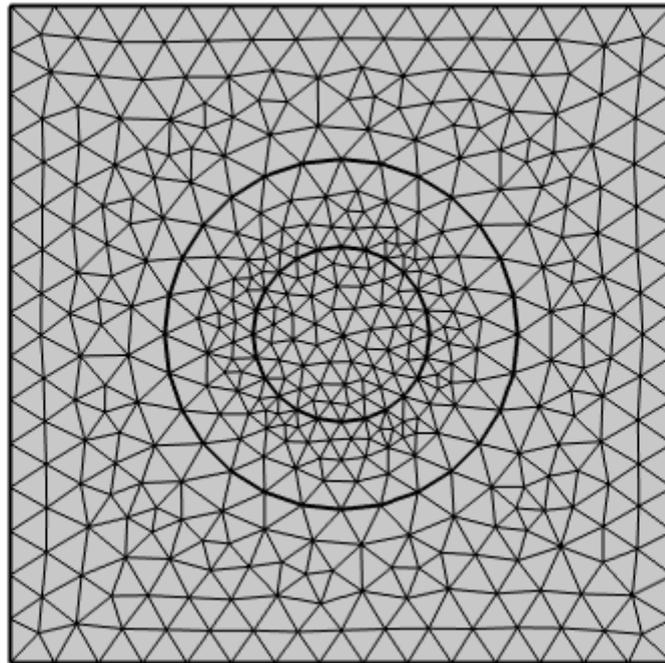
Onde $L = W = 15$ cm

A condição de contorno inicial é demonstrada na Equação (5.8):

$$T(x,y,0) = T_a \quad (5.8)$$

Com isto, foi desenvolvido um modelo bidimensional (2D) da região afetada pelo Câncer, utilizando as ferramentas de construção de geometrias 2D do *software* *COMSOL Multiphysics*, uma vez que a geometria foi definida, com os mesmos valores da simulação no *MATLAB*, foi gerado uma malha não estruturada, como ilustrado na Figura 7.

Figura 7 – Malha não estruturada do domínio computacional do problema deste estudo.



O tipo de elemento escolhido para a resolução deste problema em específico foi triangular, devido à maior facilidade de gerar um malha para elementos irregulares (WU;

LEE, 1997). É interessante destacar que a referida malha possui 860 elementos triangulares e um maior refinamento na região central, a qual foi afetada pelo tumor renal.

Então, foram implementadas as condições de contorno do problema, de acordo com as Equações (5.4) e (5.5), e a condição inicial conforme demonstrado na Equação (5.8). Após esta etapa, foram realizadas as análises numéricas para os dois cenários definidos previamente: 1) hipertermia terapêutica com a presença de nanopartículas e 2) hipertermia terapêutica sem a presença de nanopartículas, utilizando as ferramentas computacionais disponíveis para o estudo da biotransferência de calor nesse referido órgão.

6 Resultados e Discussão

Neste capítulo são apresentados os principais resultados obtidos na análise teórica da biotransferência de calor para tratamentos de células ou tecidos que recobrem os rins diagnosticados com Câncer, com e sem a utilização de nanopartículas ferromagnéticas, utilizando-se o modelo demonstrado no Capítulo 4 e os *softwares* *MATLAB* e *COMSOL Multiphysics*. Para a realização das análises numéricas foram utilizadas as propriedades descritas nas Tabelas 1 e 2, as quais foram empregadas para os seguintes cenários: 1) com a presença de nanopartículas no tumor e com a fonte de calor, conforme a Equação (4.3); 2) sem a presença de nanopartículas e com a fonte de calor, segundo a Equação (4.5) e um 3) terceiro caso variando o valor do parâmetro r_0 da Equação (4.5). O mesmo procedimento e propriedades foram repetidos nas simulações numéricas no *software* *COMSOL Multiphysics*.

Os valores do campo elétrico (E) e da taxa de geração de calor máxima (A) foram retirados do trabalho realizado por Montes-Robles *et al.* (2022) e r_0 foi determinado de acordo com o estudo feito por Salloum, Ma e Zhu (2008). Para o terceiro caso o valor de r_0 foi variado para uma verificação da influência do mesmo e estes valores estão descritos na Tabela 3.

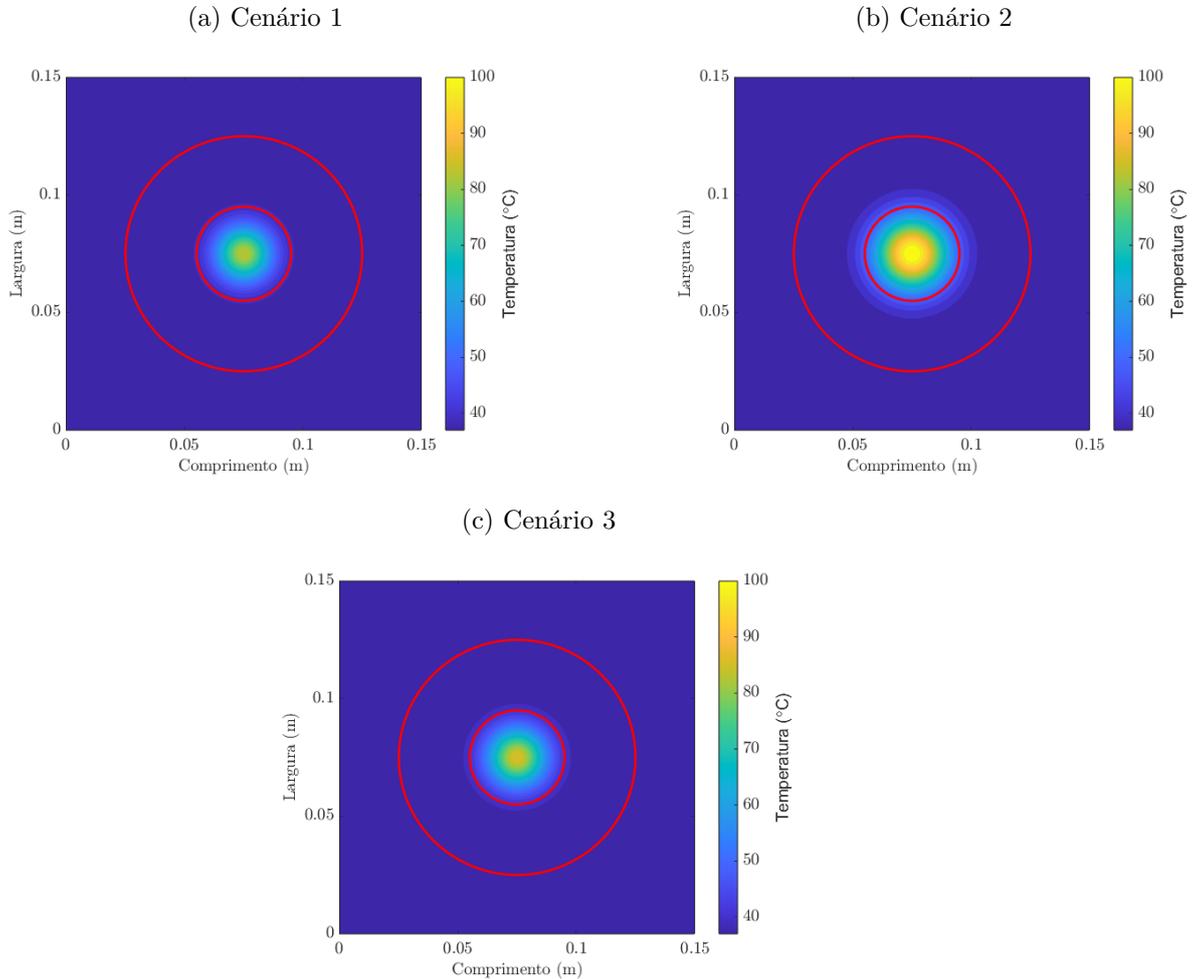
Tabela 3 – Valores ótimos dos parâmetros utilizados para ambos os *softwares* e inseridos nas Equações (4.3) e (4.5).

Parâmetros	Símbolos	Valores
Taxa de geração de calor máxima [W m^{-3}]	A	$1,3 \times 10^6$
Campo elétrico [V m^{-1}]	E	3×10^3
Raio de dispersão - cenário 1 [mm]	r_0	10
Raio de dispersão - cenário 3 [mm]	r_0	11

Fonte: Salloum, Ma e Zhu (2008), Montes-Robles *et al.* (2022)

A Figura 8 apresenta as principais diferenças na distribuição do campo de temperatura entre os cenários 1, 2 e 3 para as simulações numéricas realizadas no *software* *MATLAB*.

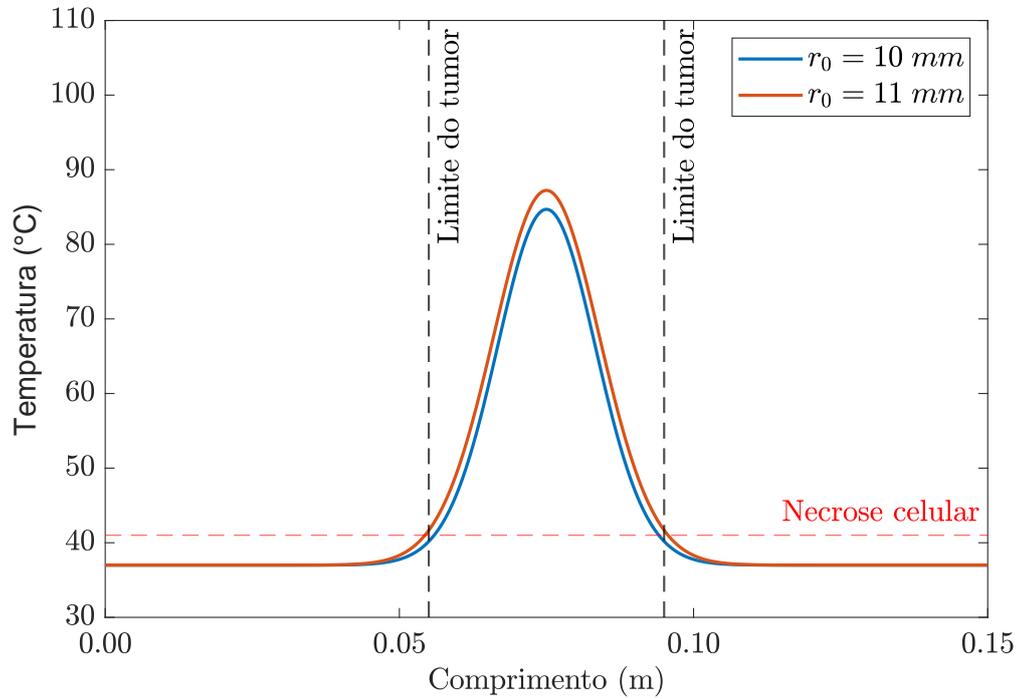
Figura 8 – Distribuição de temperatura na região analisada (225 cm^2) no *software MATLAB* para os modelos: (a) cenário 1 - com a presença de nanopartículas ferromagnéticas e $r_0 = 10 \text{ mm}$, (b) cenário 2 - sem a presença de nanopartículas e (c) cenário 3 - com nanopartículas e $r_0 = 11 \text{ mm}$.



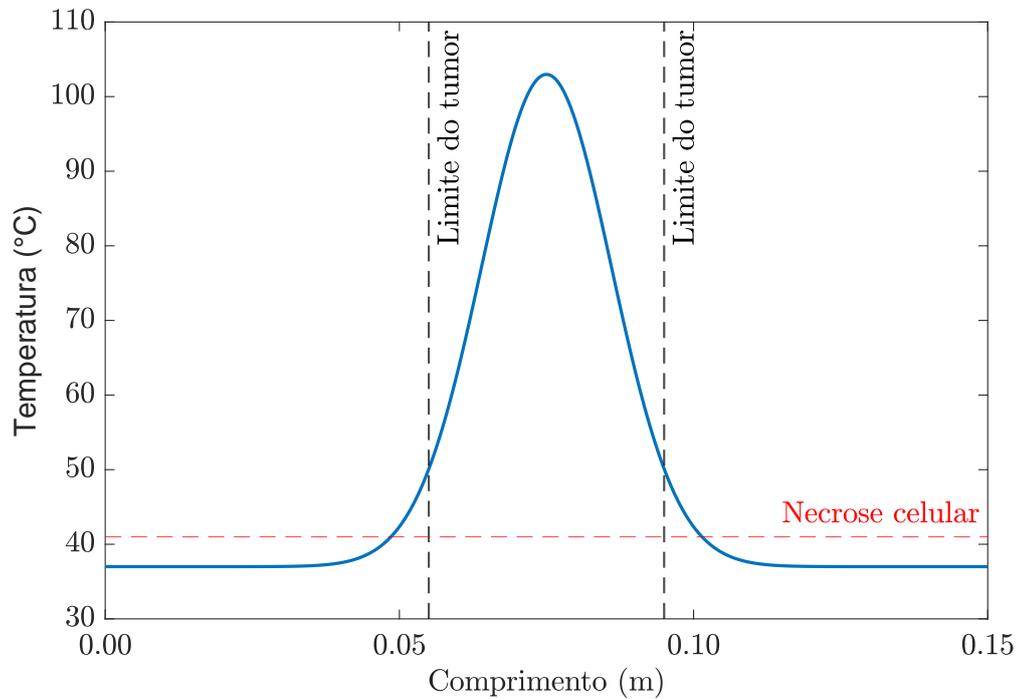
Na Figura 8 observou-se que em ambos os modelos o centro da região afetada atingiu temperaturas necessárias para que o processo de necrose celular ($41 \text{ }^\circ\text{C}$) pudesse ocorrer (TSENG *et al.*, 2016). Os valores máximos de temperatura encontrados nos cenários 1, 2 e 3 foram $84,68 \text{ }^\circ\text{C}$, $102,97 \text{ }^\circ\text{C}$ e $87,21 \text{ }^\circ\text{C}$, respectivamente. Ao afastar-se do centro da região tumoral, pode-se verificar uma redução na temperatura nos três cenários propostos. Por exemplo, no cenário 1, na extremidade do raio do tumor renal (2 cm) mediu-se uma temperatura da ordem de $40,19 \text{ }^\circ\text{C}$, para cenário 2 mediu-se $50,12 \text{ }^\circ\text{C}$, enquanto, para cenário 3, esta temperatura ficou em torno de $41,68 \text{ }^\circ\text{C}$ para o mesmo valor de raio ($r_0 = 10 \text{ mm}$). Na Figura 9 (a) e (b) é possível observar melhor estes valores e as regiões impactadas pela temperatura durante o tratamento por hipertermia, utilizando ou não nanopartículas ferromagnéticas.

Figura 9 – Comparação dos perfis de temperatura nos cenários 1, 2 e 3

(a) Cenário 1 e 3



(b) Cenário 2

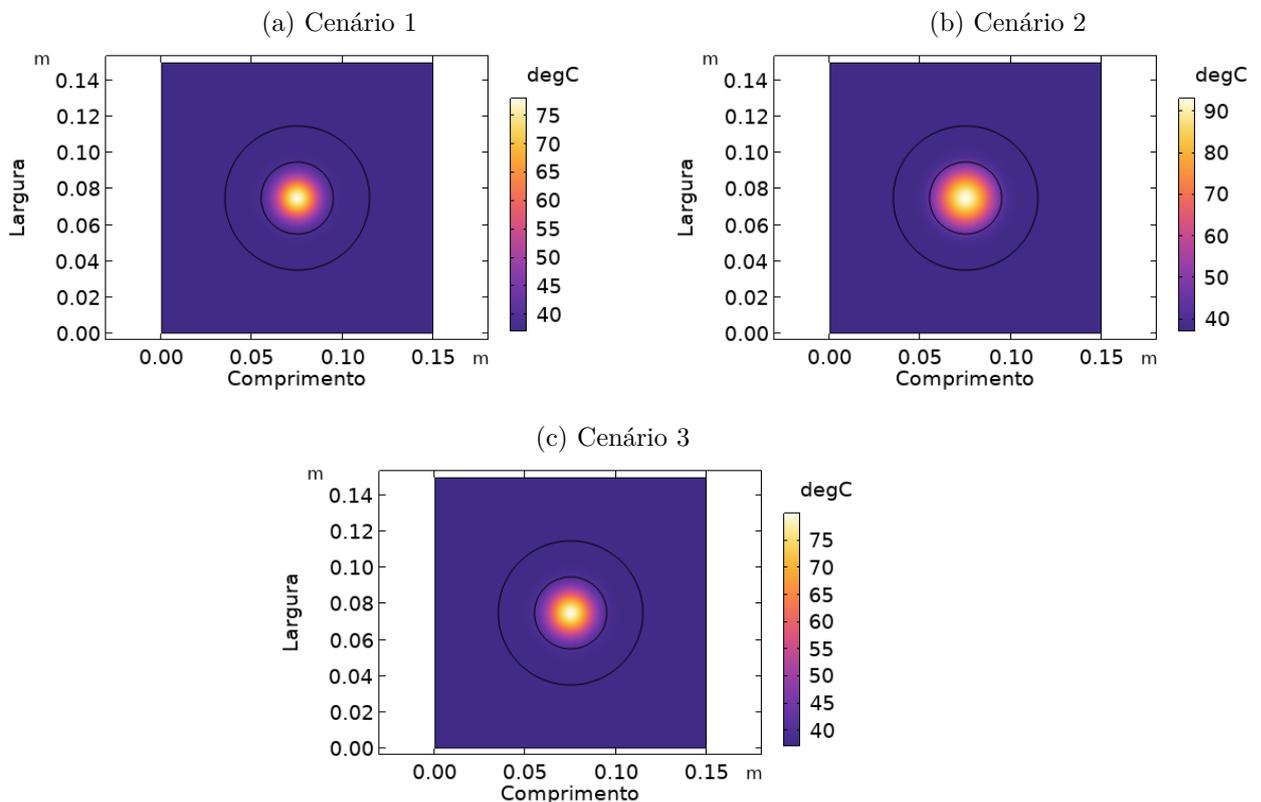


Na Figura 9a cerca de 0,1 cm próximo às extremidades do raio da região tumoral,

representado pela linha tracejada que delimita o limite do tumor, totalizando $1,22 \text{ cm}^2$, ou seja, cerca de 10% da área do tumor renal não atingiu a temperatura necessária para que ocorresse a necrose celular, o que pode acarretar em uma recorrência do tumor ou a necessidade de mais sessões do tratamento por hipertermia para eliminação total do tumor renal (HINES-PERALTA; GOLDBERG, 2004). Na Figura 9b é possível observar que a região tumoral foi toda eliminada, mas também houve um dano à região saudável do rim, cerca de $8,67 \text{ cm}^2$, ou seja, em torno de 40% de área além da região delimitada pelo tumor renal. Enquanto, na Figura 9a, é possível observar que para o cenário 3 em torno de $1,28 \text{ cm}^2$, ou seja, aproximadamente de 10% da área além da região do tumor renal, causando danos a região de tecido saudável do rim.

Na Figura 10a e 10b pode-se observar a distribuição do campo de temperatura no *software COMSOL Multiphysics*, verificando-se que houve algumas diferenças quando comparado aos valores obtidos com as rotinas realizadas no *MATLAB*, como observado na Tabela 4.

Figura 10 – Distribuição do campo de temperatura na região analisada (225 cm^2) no *software COMSOL Multiphysics* para os modelos: (a) cenário 1 - com a presença de nanopartículas ferromagnéticas e $r_0 = 10 \text{ mm}$, (b) cenário 2 - sem a presença de nanopartículas e (c) e cenário 3 - com a presença de nanopartículas e $r_0 = 11 \text{ mm}$.



Verificou-se que as temperaturas máximas foram alcançadas em torno de $77,86 \text{ }^\circ\text{C}$, $93 \text{ }^\circ\text{C}$ e $79,91 \text{ }^\circ\text{C}$ para os cenários 1, 2 e 3, respectivamente. Para o cenário 1, aproximadamente

2,38 cm² da região tumoral não atingiu a temperatura necessária para que ocorresse a necrose celular, ou seja, cerca de 21% da área da região permaneceu intacta. No cenário 2 houve dano ao tecido saudável do rim, cerca de 2,63 cm² da área, ou seja, ultrapassou em 18% da região tumoral. No cenário 3, assim como o cenário 1, também teve uma região da área do tumor que ficou intacta, aproximadamente 1,19 cm², em torno de 10%, sendo este o melhor cenário dos três apresentados.

Estas diferenças entre os valores alcançados para ambas as ferramentas foram devido aos diferentes métodos aplicados. No caso do *software COMSOL Multiphysics*, devido à malha não-estruturada, estes resultados podem ser melhorados por meio de um maior refinamento na região tumoral, com isto, acredita-se em uma diferença nos valores nas regiões onde haverá esse maior refinamento, pois, esse fator é crucial para uma maior precisão e estabilidade do modelo, como foi verificado no estudo realizado por Grosge, Vial e Barchiesi (2005). Tal procedimento se torna uma grande vantagem na utilização do *COMSOL Multiphysics*, pois quanto melhor o refinamento da malha, mais acuracidade nos resultados obtidos, o que, eventualmente, reflete em um estudo muito mais próximo do tratamento por hipertermia com aplicação de nanopartículas, na prática.

Também há a questão da abordagem computacional das ferramentas, como estas resolvem estes cálculos a nível de *hardware* e como ocorre esta interação entre *software* e *hardware*. Este também é um fator importante na realização de simulações numéricas, como foi verificado em estudos anteriores realizados por Reis (2014) e Zhang *et al.* (2019), que analisaram diferentes abordagens de técnicas de computação para a realização de simulações numéricas para a resolução da equação de biotransferência de calor. É interessante destacar que *MATLAB* e *COMSOL Multiphysics* são *softwares* proprietários, porém, não são apresentadas muitas informações sobre como é feita esta interação entre *software* e *hardware* (MATHWORKS, 2023; COMSOL, 2023).

De uma maneira geral, o *software COMSOL Multiphysics* se mostrou mais adequado para realizar estudos sobre hipertermia terapêutica, devido à um ambiente mais intuitivo e possuir uma interface gráfica mais amigável para biotransferência de calor, apesar disto, o *software MATLAB* não deixa de ser uma opção válida para cálculos bidimensionais de biotransferência de calor, apesar de ser necessário desenvolver neste o próprio algoritmo para resolução da Equação (4.1), o que, de uma certa maneira, pode ser uma vantagem, pois há uma maior liberdade em relação ao método numérico utilizado.

A Tabela 4 apresenta os principais resultados obtidos por ambos os *softwares*:

Tabela 4 – Compilação dos principais resultados obtidos para ambas as ferramentas computacionais *MATLAB* e *COMSOL Multiphysics*.

Resultados	MATLAB			COMSOL			Diferença %		
	Cenário			Cenário			Cenário		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Temperatura máxima [°C]	84,68	102,97	87,21	77,86	93	79,91	9,36%	-25,21%	-8,73%
Região tumoral intacta [mm ²]	1,22	-	-	2,38	-	1,19	64,44%	-	-
Região saudável danificada [mm]	-	8,67	1,28	-	2,63	-	-	-106,91%	-

Em ambas as ferramentas, tanto para o cenários 1 quanto para o 2, não obteve-se o resultado ideal. Por exemplo, no cenário 1 não houve a eliminação total do tumor e no 2 ocorreu algum dano ao tecido saudável do rim. Mas é interessante destacar que no cenário 1, de acordo com Equação (4.5) pode-se alterar o valor de r_0 , como observado no trabalho realizado por [Salloum, Ma e Zhu \(2008\)](#). A variação deste parâmetro é o principal responsável pela dispersão do nanofluido na região tumoral, e a partir da alteração do mesmo é possível obter melhores resultados nas análises numéricas, como observado no cenário 3, os quais forneceram uma eliminação total do tumor renal sem que haja danificação da região saudável ([ANDREOZZI et al., 2019](#)).

Embora, os valores de temperaturas máximos sejam considerados altos quando comparados aos encontrados em estudos prévios, por exemplo, [Burgani \(2022\)](#). Isto pode ter ocorrido devido às simplificações ao longo do modelo, ainda assim, o resultado dos cenários 1 e 3, com a presença de nanopartículas, de fato, torna o tratamento de hipertermia terapêutica mais eficiente e coerente, como verificado no estudo elaborado por [Reis \(2014\)](#), o qual desenvolveu um algoritmo em linguagem de programação C++ para simulação da utilização de nanopartículas magnéticas no tratamento de tumores sólidos.

Com relação às principais diferenças entre os dois *softwares* empregados neste estudo, acredita-se que um motivo importante é devido aos métodos numéricos aplicados. Observou-se que os melhores resultados foram obtidos no *software COMSOL Multiphysics*, mais especificamente no cenário 3, onde obteve-se a menor temperatura e a maior região tumoral eliminada, fazendo uso do método dos elementos finitos, apresentando uma maior acuracidade, pois, utiliza malhas não-estruturadas ([GROSGES; VIAL; BARCHIESI, 2005](#)). Convém ressaltar que o fato de empregar uma malha não-estruturada também é o ideal para formas irregulares, como é o caso dos órgãos humanos ([ZHANG et al., 2019](#)).

7 Conclusão

Foram apresentados neste estudo três cenários utilizando o modelo de biotransferência de calor para tratamento de células cancerígenas nos rins, um com nanopartículas ferromagnéticas, outro sem a utilização de nanopartículas e um terceiro cenário variando o parâmetro de dispersão das nanopartículas do primeiro cenário. Foi realizada uma simulação numérica para os três cenários utilizando os *softwares* *MATLAB* e *COMSOL Multiphysics*, para ambos os *softwares* foi possível observar a forte influência do parâmetro de dispersão das nanopartículas ao realizar o procedimento de radiofrequência com a presença de nanopartículas ferromagnéticas para o tratamento. Também constatou-se que o método numérico utilizado pela ferramenta computacional apresentou um impacto coerente nos resultados dos campos de temperaturas.

Os resultados obtidos foram importantes, pois, quanto mais próxima da realidade for o modelo utilizado, melhor será o controle do procedimento real, melhorando a eficiência deste e evitando possíveis lesões em tecidos saudáveis. Estas respostas foram obtidas apenas observando três cenários possíveis, com um dos possíveis modelos para nanopartículas ferromagnéticas, mas existem outros modelos para nanopartículas, mais complexos, refinando ainda mais os resultados para a modelagem numérica do tratamento por hipertermia terapêutica e contribuindo para uma melhoria nos procedimentos termo elétricos. É interessante mencionar que este modelo foi suficiente para demonstrar a importância de um modelo matemático adequado, das nanopartículas ferromagnéticas, método numérico e ferramenta computacional utilizada para o estudo da distribuição de biocalor em tecidos humanos.

Finalmente, entende-se que os estudos com essa temática podem contribuir de uma maneira satisfatória para melhorar os tratamentos de ablação térmica existentes para os diferentes tipos de Câncer. No caso deste trabalho, o Câncer nos rins, para os quais este tipo de tratamento poderia ser empregado de uma maneira menos invasiva do que aqueles conhecidos atualmente, sendo este tratamento com menos danos ou sequelas aos pacientes acometidos.

7.1 Sugestões para trabalhos futuros

Devido aos diversos fatores que envolvem o estudo da biotransferência de calor em tecidos humanos, propõe-se algumas sugestões para trabalhos futuros.

- Utilização de outros modelos matemáticos para biotransferência de calor com nanopartículas, como *Bermeo Varon*, ou até mesmo fazer uma comparação entre os

modelos existentes;

- Elaborar um modelo de biotransferência de calor mais complexo, com a variação de outros parâmetros conforme a temperatura, como perfusão sanguínea ou condutividade térmica;
- Estudo em geometrias 3D e mais realistas de órgãos humanos reais.

Referências

- ANDREOZZI, A.; BRUNESE, L.; IASIELLO, M.; TUCCI, C.; VANOLI, G. P. Modeling Heat Transfer in Tumors: A Review of Thermal Therapies. *Annals of Biomedical Engineering*, v. 47, n. 3, mar. 2019.
- ASHIKBAYEVA, Z.; AITKULOV, A.; WOLF, A.; DOSTOVALOV, A.; AMANTAYEVA, A.; KURBANOVA, A.; INGLEZAKIS, V. J.; TOSI, D. Investigation of Thermal Effects of Radiofrequency Ablation Mediated with Iron Oxide Nanoparticles Dispersed in Agarose and Chitosan Solvents. 2021.
- BARONZIO, G.; PARMAR, G.; BALLERINI, M.; SZASZ, A. A Brief Overview of Hyperthermia in Cancer Treatment. *Journal of Integrative Oncology*, v. 03, n. 01, 2014.
- BURGANI, J. L. Aplicação do filtro de kalman para controle do aquecimento para tratamento de tumores por hipertermia com radiofrequência. p. 94, 2022.
- CHENG, Y.; MORSHED, R. A.; AUFFINGER, B.; TOBIAS, A. L.; LESNIAK, M. S. Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 66, fev. 2014.
- CHUNG, H.-J.; LEE, H.-K.; KWON, K. B.; KIM, H.-J.; HONG, S.-T. Transferrin as a thermosensitizer in radiofrequency hyperthermia for cancer treatment. *Scientific Reports*, set. 2018.
- COMSOL. Comsol multiphysics license agreement. 2023. Acessado: 08-12-2023. Disponível em: <<https://www.comsol.com/sla>>.
- DADFAR, S. M.; ROEMHILD, K.; DRUDE, N. I.; von Stillfried, S.; KNÜCHEL, R.; KIESSLING, F.; LAMMERS, T. Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 138, jan. 2019.
- DEBELA, D. T.; MUZAZU, S. G.; HERARO, K. D.; NDALAMA, M. T.; MESELE, B. W.; HAILE, D. C.; KITUI, S. K.; MANYAZEWAL, T. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*, v. 9, ago. 2021.
- DICKINSON, E. J. F.; EKSTRÖM, H.; FONTES, E. COMSOL Multiphysics®: Finite element software for electrochemical analysis. A mini-review. *Electrochemistry Communications*, v. 40, mar. 2014.
- FERREIRA, L. A.; FONSECA, A. R.; LIMA, N. Z.; MESQUITA, R. C.; SALGADO, G. C. Graphical Interface for Electromagnetic Problem Solving Using Meshless Methods. v. 14, 2015.
- FREDDIE, B.; M, C.; L, M.; M, P.; A, Z.; R, Z.; J, F. *Cancer Incidence in Five Continents Volume XI*. [S.l.: s.n.], 2021. ISBN 978-92-832-2219-4 978-92-832-2218-7.
- FUNG, D. J. *The Cancer Code: A Revolutionary New Understanding of a Medical Mystery: 3*. New York, NY: Harper Wave, 2020. ISBN 978-0-06-289400-7.

- GHEFLATI, B.; NAGHAVI, N. Optimization of Laser Power for Laser-Induced Hyperthermia in the Presence of Nanoparticles using MATLAB and COMSOL Multiphysics. In: *2019 27th Iranian Conference on Electrical Engineering (ICEE)*. [S.l.: s.n.], 2019.
- GROSGES, T.; VIAL, A.; BARCHIESI, D. Models of near-field spectroscopic studies: Comparison between Finite-Element and Finite-Difference methods. *Optics Express*, Optica Publishing Group, v. 13, n. 21, out. 2005.
- HAJDU, S. I. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, v. 117, n. 5, mar. 2011.
- HALL, S. K.; OOI, E. H.; PAYNE, S. J. Cell death, perfusion and electrical parameters are critical in models of hepatic radiofrequency ablation. *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, v. 31, n. 5, 2015.
- HAMOUDA, R. S.; ELDOSOKYL, M. A.; ELHGGAR, A. S. Radiofrequency Ablation of the Renal Tumors. In: *2021 38th National Radio Science Conference (NRSC)*. Mansoura, Egypt: IEEE, 2021. ISBN 978-1-66541-859-1.
- HASGALL, P. A. Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues. fev. 2022.
- HAUSMAN, D. M. What Is Cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, 2019.
- HINES-PERALTA, A.; GOLDBERG, S. N. Review of Radiofrequency Ablation for Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, v. 10, n. 18, set. 2004.
- HUANG, H.-W.; HORNG, T.-L. Bioheat Transfer and Thermal Heating for Tumor Treatment. In: *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes*. [S.l.: s.n.], 2015. p. 1-42. ISBN 978-0-12-408077-5.
- HYNYNEN, K.; FREUND, W.; CLINE, H.; CHUNG, A.; WATKINS, R.; VETRO, J.; JOLESZ, F. A clinical, noninvasive, MR imaging-monitored ultrasound surgery method. *RadioGraphics*, Radiological Society of North America, v. 16, n. 1, jan. 1996.
- IARC, I. *Observatório Global do Câncer*. 2022. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>.
- INCA, I. O que causa Câncer. 2022a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br>>.
- INSTITUTE, N. C. Cancer types. 2022. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types>>.
- Instituto Nacional do Câncer. O que é Câncer. 2022b. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br>>.
- JJI, L. M. *Heat Conduction*. 3ª edição. ed. [S.l.]: Springer, 2009.
- LAHONIAN, M. Diffusion of Magnetic Nanoparticles Within a Biological Tissue During Magnetic Fluid Hyperthermia. In: *Hyperthermia*. [S.l.]: IntechOpen, 2013. ISBN 978-953-51-1129-0.
- LIMA-TENÓRIO, M. K.; PINEDA, E. A. G.; AHMAD, N. M.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Magnetic nanoparticles: *In Vivo* cancer diagnosis and therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 493, n. 1, set. 2015.

- LIPSICK, J. A History of Cancer Research: Carcinogens and Mutagens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 11, n. 3, mar. 2021.
- LOTTI, R. S.; MACHADO, A. W.; MAZZIEIRO, Ê. T.; JÚNIOR, J. L. Aplicabilidade científica do método dos elementos finitos. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, Dental Press Editora, v. 11, abr. 2006.
- MAHMOOD, J.; SHUKLA, H. D.; SOMAN, S.; SAMANTA, S.; SINGH, P.; KAMLAPURKAR, S.; SAEED, A.; AMIN, N. P.; VUJASKOVIC, Z. Immunotherapy, Radiotherapy, and Hyperthermia: A Combined Therapeutic Approach in Pancreatic Cancer Treatment. *Cancers*, v. 10, n. 12, nov. 2018.
- MATHWORKS. *MATHWORKS LIMITED LICENSE*. 2023. Acessado: 08-12-2023.
- MESICEK, J.; KUCA, K. Summary of numerical analyses for therapeutic uses of laser-activated gold nanoparticles. *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, v. 34, n. 8, dez. 2018.
- MONTAZERSAHEB, P.; PISHGAHZADEH, E.; JAHANI, V. B.; FARAHZADI, R.; MONTAZERSAHEB, S. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia: A prospect in cancer stem cell tracking and therapy. *Life Sciences*, v. 323, jun. 2023.
- Montes-Robles, R.; MONTANARO, H.; CAPSTICK, M.; Ibáñez-Civera, J.; Masot-Peris, R.; García-Breijo, E.; Laguarda-Miró, N.; Martínez-Mañez, R. Tailored cancer therapy by magnetic nanoparticle hyperthermia: A virtual scenario simulation method. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 226, nov. 2022.
- MURRAY, I. V.; PAOLINI, M. A. Histology, Kidney and Glomerulus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- NETO, F. V. S.; BENTO, L. B. B. B.; GONCALVES, M. P.; CAXILÉ, M. G. D. C.; NUNES, P. H. S.; COSTA, P. A. C.; LIMA, L. D. O.; CAVALCANTE, J. S. V. N.; QUENTAL, F. C. M.; FILHO, F. E. D. V.; GONÇALVES, F. S. D. S.; ROCHA, M. F. H. Análise dos pacientes com Câncer Renal no Hospital Geral de Fortaleza no período de 2017 a 2022. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023.
- OMS, O. M. d. S. Agência internacional de pesquisa em Câncer. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/pt>>.
- OMS, O. M. d. S. *Observatório Global do Câncer*. 2022. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>.
- PENNES, H. H. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. *Journal of Applied Physiology*, American Physiological Society, v. 1, n. 2, ago. 1948.
- PRAKASH, P.; SRIMATHVEERAVALLI, G. *Principles and Technologies for Electromagnetic Energy Based Therapies*. [S.l.]: Elsevier, 2022. ISBN 978-0-12-820594-5.
- RAMOS, T. C.; CRUZ, G. ANÁLISE TEÓRICA DA BIOTRANSFERÊNCIA DE CALOR EM UM ÓRGÃO HUMANO DIAGNOSTICADO COM CÂNCER. In: *Anais do(a) Anais do Encontro Nacional de Modelagem Computacional, Encontro de Ciência e*

Tecnologia de Materiais, Conferência Sul em Modelagem Computacional e Seminário e Workshop em Engenharia Oceânica. UFPel / FURG / UNIPAMPA: Even3, 2022.

RAOUF, I.; KHALID, S.; KHAN, A.; LEE, J.; KIM, H. S.; KIM, M.-H. A review on numerical modeling for magnetic nanoparticle hyperthermia: Progress and challenges. *Journal of Thermal Biology*, v. 91, jul. 2020.

REIS, R. F. Simulações Numéricas 3D em Ambiente Paralelo de Hipertermia com Nanopartículas Magnéticas. 2014.

RIEKE, V.; PAULY, K. B. MR thermometry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 27, n. 2, fev. 2008.

ROCHA, J. M. V.; SOUZA, V. B. D.; PANUNTO, P. C.; NICOLOSI, J. S.; SILVA, E. D. N. D.; CADORE, S.; LONDONO, O. M.; MURACA, D.; TANCREDI, P.; BROT, M. D.; NADRUZ, W.; RUIZ, A. L. T. G.; KNOBEL, M.; SCHENKA, A. A. *In Vitro* and *in vivo* acute toxicity of a novel citrate-coated magnetite nanoparticle. 2022.

ROSETO, O. F. G. *PREDIÇÃO DA ZONA DE ABLAÇÃO NA TERAPIA DE ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR*. Tese (Doutorado) — Universidade de Brasília, 2018.

ROTI, J. L. R. Cellular responses to hyperthermia (40-46 degrees C): Cell killing and molecular events. *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, v. 24, n. 1, p. 3-15, fev. 2008.

SALLOUM, M.; MA, R.; ZHU, L. An *in-vivo* experimental study of temperature elevations in animal tissue during magnetic nanoparticle hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, v. 24, n. 7, nov. 2008.

SAÚDE, M. da. *Estimativa/2020 Incidência de Câncer no Brasil*. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br>>.

SAÚDE, M. da. ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br>>.

SCELO, G.; LAROSE, T. L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 36, n. 36, dez. 2018.

SHAO, Y. L.; ARJUN, B.; LEO, H. L.; CHUA, K. J. Nano-assisted radiofrequency ablation of clinically extracted irregularly-shaped liver tumors. *Journal of Thermal Biology*, v. 66, maio 2017.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; FUCHS, H. E.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2022. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, jan. 2022.

SOCIETY, A. C. Understanding Cancer. 2022. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer>>.

- SOUZA, S. F. D.; JÚNIOR, C. A. T. D. C.; MONTERO, C. J. E.; SILVA, V. B. D.; RICCIOTTI, A. C. D.; PEQUENO, P. L. D. L.; SAMPAIO, D. D. A.; LIMA, J. L. N. D. Methods of Finite Differences in the Domain of Time Applied to the Equation of Heat Biotransfer in Ocular Tissues. *International Journal for Innovation Education and Research*, v. 10, n. 5, maio 2022.
- STEWART, B. W.; WILD, C. P. *World Cancer Report 2014*. [S.l.: s.n.], 2014. OCLC: 903962851. ISBN 978-92-832-0429-9 978-92-832-0443-5.
- TRUJILLO, M.; BON, J.; RIVERA, M. J.; BURDÍO, F.; BERJANO, E. Computer modelling of an impedance-controlled pulsing protocol for RF tumour ablation with a cooled electrode. *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, v. 32, n. 8, dez. 2016.
- TSENG, HOW.; LIN, S.-E.; CHANG, Y.-L.; CHEN, M.-H.; HUNG, S.-H. Determining the critical effective temperature and heat dispersal pattern in monopolar radiofrequency ablation using temperature-time integration. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 11, n. 3, mar. 2016.
- WAHAJUDDIN; ARORA, S. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Magnetic nanoplatforms as drug carriers. *International Journal of Nanomedicine*, v. 7, 2012.
- WANG, H.; BURGEI, W. A.; ZHOU, H. Analytical solution of one-dimensional Pennes' bioheat equation. *Open Physics*, v. 18, n. 1, dez. 2020.
- WHO, W. H. O. *World Health Organization*. 2023.
- WU, J.-Y.; LEE, R. The advantages of triangular and tetrahedral edge elements for electromagnetic modeling with the finite-element method. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, v. 45, n. 9, set. 1997.
- XU, Y.; LONG, S.; YANG, Y.; ZHOU, F.; DONG, N.; YAN, K.; WANG, B.; ZENG, Y.; DU, N.; LI, X.; CHEN, W. R. Mathematical simulation of temperature distribution in tumor tissue and surrounding healthy tissue treated by laser combined with indocyanine green. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, v. 16, n. 1, dez. 2019.
- YIN, W.; WANG, J.; JIANG, L.; KANG, Y. J. Cancer and stem cells. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, v. 246, n. 16, ago. 2021.
- ZHANG, J.; HILLS, J.; ZHONG, Y.; SHIRINZADEH, B.; SMITH, J.; GU, C. Modeling of soft tissue thermal damage based on GPU acceleration. *Computer Assisted Surgery*, v. 24, n. sup1, out. 2019.
- ZHAO, W.-J.; ZHU, G.-Q.; WU, Y.-M.; WANG, W.-W.; BAI, B.-L. Comparative Effectiveness of Radiofrequency Ablation, Surgical Resection and Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma by Cancer Risk Groups: Results of Propensity Score-Weighted Analysis. *Oncotargets and Therapy*, 2019.