



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA

CÁSSIA DE OLIVEIRA

**ANÁLISE COMPUTACIONAL DO DANO TÉRMICO EM TUMOR DE COROIDE
DE UMA PACIENTE JOVEM DURANTE TERAPIA TRANSPUPILAR A LASER**

Recife

2020

CÁSSIA DE OLIVEIRA

**ANÁLISE COMPUTACIONAL DO DANO TÉRMICO EM TUMOR DE COROIDE
DE UMA PACIENTE JOVEM DURANTE TERAPIA TRANSPUPILAR A LASER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Mecânica.

Área de concentração: Processos e Sistemas Térmicos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rita de Cássia Fernandes de Lima

Recife
2020

Catálogo na fonte
Bibliotecário Gabriel Luz, CRB-4 / 2222

- O48a Oliveira, Cássia de.
Análise computacional do dano térmico em tumor de coroide de uma paciente jovem durante terapia transpupilar a laser / Cássia de Oliveira – Recife, 2020.
102 f.: figs., tabs., abrev. e siglas.
- Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Fernandes de Lima.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, 2020.
Inclui referências e anexo.
1. Engenharia Mecânica. 2. Dano térmico em olho humano. 3. Distribuição de temperaturas. 4. Melanoma de coroide. 5. Simulação numérica. 6. Volume de tumor danificado. I. Lima, Rita de Cássia Fernandes de (Orientadora). II. Título.
- UFPE
- 621 CDD (22. ed.) BCTG / 2020-191

CÁSSIA DE OLIVEIRA

**ANÁLISE COMPUTACIONAL DO DANO TÉRMICO EM TUMOR DE COROIDE DE
UMA PACIENTE JOVEM DURANTE TERAPIA TRANSPUPILAR A LASER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Mecânica.

Aprovada em: 07/02/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Rita de Cássia Fernandes de Lima (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Paulo Roberto Maciel Lyra (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Luciete Alves Bezerra (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Aos que estarão sempre ao meu lado em quaisquer circunstâncias: minha mãe Betânia, meu pai José Fernandes (*in memoriam*), meu irmão Fernando, meu sobrinho Matheus e, claro, a minha linda filha Vitória Beatriz!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, pela dádiva da vida, por ter me concedido coragem e iluminação em todos os momentos durante minha caminhada e por permitir a concretização do meu desejo.

A minha mãe, por ser sempre a minha fonte de inspiração, a minha fortaleza, o meu porto seguro. Um dia espero ser um pouco da mulher guerreira e inteligente que ela é. Sem ela, eu nada seria.

A minha princesa Vitória Beatriz, pela paciência com a mamãe, por me fazer enxergar o lado bom da vida, por ser o motivo de dedicação e vontade de alcançar novos horizontes.

A todos os meus familiares por levantarem a minha autoestima com tantos elogios e por me fazerem sorrir.

A meu companheiro Paulo, por todo o incentivo, brincadeiras, carinho e compreensão.

A minha orientadora, Professora Rita Lima, pela compreensão e paciência em todas as minhas crises existenciais e emocionais, pela maestria com que conduziu a minha pesquisa junto comigo e por todos os aprendizados.

À médica Virgínia Torres, por disponibilizar as informações e imagens da paciente e por toda confiança depositada em nosso trabalho.

Aos Professores Claudino Lira, pelo incentivo constante, por não medir esforços em me ajudar e por confiar em mim mais do que eu mesma; e Ângelo Costa, por ser prestativo e buscar uma solução junto comigo quando eu já estava a ponto de desistir.

Aos Professores Fábio Magnani, pelas valiosas contribuições no seminário de dissertação; e Luciete Bezerra, pelas relevantes correções, comentários e sugestões, e também pelo incentivo inicial a fazer parte deste grupo de pesquisa.

Aos professores da banca desta dissertação, que se disponibilizaram em contribuir com seu conhecimento e competência.

Aos amigos do mestrado que vou levar sempre em meu coração, em especial Conceição e Monik; e aos amigos da vida, em especial Ícaro e Renan.

A todos os amigos e professores da minha graduação, que contribuíram para me tornar a profissional que hoje eu sou.

Aos colegas de trabalho do DEMEC que me apoiaram para que eu concluísse o mestrado e conseguisse conciliar com a jornada profissional, principalmente a Prof^a Paula Michima, que esteve ao meu lado me fazendo acreditar que é possível sonhar e realizar.

Aos meus alunos da Engenharia Naval, com os quais eu tive a oportunidade de aprender e ensinar. Não dá para citar todos, porque certeza que vou esquecer alguém, mas todos vocês sabem o quanto foram importantes na minha formação profissional.

Aos funcionários do PPGEM, especialmente Jorge e Luana, por serem sempre atenciosos e solícitos em responder as minhas dúvidas.

A minha jornada até aqui foi tão cheia de espinhos, que é momento de agradecer a todos que fizeram parte desta história. Foi muita gente envolvida. Abraços, sorrisos, afeto, brincadeiras, humanidade, conhecimento, técnica, palavras de incentivo, pensamentos positivos, orações.

Bom, é difícil citar todos que contribuíram e fazem parte de minha vida, vocês sabem da minha emoção neste momento e é provável que eu tenha lapsos de memória e esqueça de citar alguém. Por isso agradeço a todos que participaram diretamente e indiretamente da realização desta dissertação. Muito obrigada, de coração!!

RESUMO

Esta dissertação buscou analisar computacionalmente o dano térmico no olho de uma paciente jovem portadora de melanoma de coróide, que foi submetida a um tratamento oftalmológico a laser para destruição do tumor. A pesquisa foi categorizada como estudo de caso associadamente a simulações numéricas. O método da pesquisa consistiu em obter dados do procedimento médico real, formular a modelagem matemática e resolver as expressões matemáticas pelo Método dos Volume Finitos, através do *software* comercial Ansys CFX®. Para a distribuição de temperaturas no olho da paciente foi aplicado o Modelo de Pennes e para o cálculo do dano térmico foi usado o Modelo de Birngruber. Foram simuladas 5 configurações diferentes para o regime transitório (com aplicação do laser), incluindo a conduta real na paciente e mais alguns possíveis casos. No regime transitório os feixes de laser foram simulados durante 60s cada. O regime estacionário, sem aplicação do laser, foi usado como configuração inicial do regime transitório. Os resultados mostram que em nenhuma das configurações a temperatura do tecido chega a 60°C, que é a temperatura em que pode ocorrer a desnaturação proteica, no entanto por causa do tempo de exposição a região do tumor é destruída. O volume percentual de tumor danificado considerando 25 pontos de aplicação do laser chega a aproximadamente 50% de destruição irreversível do tecido. Confirmou-se ao final do trabalho que há oportunidades de melhoria na conduta do tratamento clínico, para melhorar a qualidade de vida de pessoas portadoras de tumores oculares. Há uma necessidade evidente de aprofundamento dos estudos nesta área de pesquisa.

Palavras-chave: Dano térmico em olho humano. Distribuição de temperaturas. Melanoma de coróide. Simulação numérica. Volume de tumor danificado.

ABSTRACT

This dissertation aimed to analyze computationally the thermal damage in the eye of a young patient with choroidal melanoma, who underwent laser eye treatment for tumor destruction. The research was categorized as a case study associated with numerical simulations. The research method consisted in obtaining data from the actual medical procedure, performing mathematical modeling and solving mathematical expressions using the Finite Volume Method through the commercial software Ansys CFX[®]. To calculate the temperature distribution in the patient's eye, The Pennes' Model was applied and for the calculation of thermal damage, The Birngruber's Model was used. Five different configurations for the transient state (with laser application) were simulated, including the actual patient conduct and other possible cases. In the transient state, the laser beams were simulated for 60s each, with the steady state, solution without laser application, being used as initial configuration. The results show that none of the configurations leads the tissue to reach a temperature of 60°C, which is the temperature at which protein denaturation may occur. However, because of the exposure time, the tumor region is destroyed. The percentage of irreversible tumor destruction considering 25 laser application points reaches approximately 50%. Finally, it was confirmed that there are opportunities for improvement in the conduct of clinical treatment to improve the quality of life of patients with eye tumors. There is an obvious need for further studies in this area of research.

Keywords: Thermal damage in human eye. Temperature distribution. Choroidal melanoma. Numerical simulation. Damaged tumor volume.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Síntese dos trabalhos recentes sobre a transferência de calor em olho utilizando simulação numérica.....	22
Figura 2 – Síntese de estudos clínicos sobre TTT.	28
Figura 3 – Anatomia do olho humano.	31
Figura 4 – Representação esquemática da perfusão sanguínea.	40
Figura 5 – Esquema da interação de tecidos biológicos com laser.....	42
Figura 6 – Respostas da matéria à interação com uma fonte de radiação.	43
Figura 7 – Matéria submetida a uma fonte de radiação.	45
Figura 8 – Diagrama representativo do domínio computacional no Ansys CFX®.	53
Figura 9 – Representação geométrica do objeto de simulação.....	57
Figura 10 – Representação esquemática das condições de contorno para o objeto de simulação.	58
Figura 11 – Estudo de independência de malha.	63
Figura 12 – Distribuição de temperaturas no plano sagital do olho em regime estacionário: (a) Modelo de Silva (2012); (b) Modelo de Garcia (2015); (c) Modelo da autora.	68
Figura 13 – Distribuição de temperaturas para o olho da paciente jovem em regime estacionário.	69
Figura 14 – Gráfico da distribuição de temperaturas ao longo do eixo pupilar no regime estacionário.	70
Figura 15 – Representação esquemática da configuração usada na simulação do Caso B.	71
Figura 16 – Isofaixas de temperatura no plano sagital central do olho, para o caso de análise B: (a) início da TTT; (b) final da TTT.	72
Figura 17 – Vista frontal da evolução na distribuição de temperaturas do olho em diferentes instantes de tempo, para o caso de análise B: (a) 60s; (b) 120s; (c) 180s; (d) 240s; (e) 300s.	73
Figura 18 – Dano térmico no plano sagital central do olho ao final da TTT, para o caso de análise B.....	74

Figura 19 – Evolução do dano térmico na córnea e no tumor ao final de cada disparo do feixe de laser para o caso de análise B: (a) 60s; (b) 120s; (c) 180s; (d) 240s; (e) 300s.	74
Figura 20 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da aplicação do laser em cada ponto para o caso de análise B.	75
Figura 21 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da TTT para o caso de análise B.	76
Figura 22 – Representação esquemática da configuração usada na simulação do Caso C.	77
Figura 23 – Distribuição de temperaturas no olho ao final da TTT, para o caso de análise C: (a) vista frontal; (b) plano sagital central.	77
Figura 24 – Dano térmico no plano sagital central do olho ao final da TTT, para o caso de análise C.	78
Figura 25 – Evolução do dano térmico na córnea e no tumor ao final de cada disparo do feixe de laser para o caso de análise C: (a) 60s; (b) 300s; (c) 600s; (d) 900s; (e) 1200s; (f) 1500s.	79
Figura 26 – Valores máximos do dano térmico nas regiões da córnea e do tumor, considerando o caso de análise C.	79
Figura 27 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da aplicação do laser em cada ponto para o caso de análise C.	80
Figura 28 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da TTT para o caso de análise C.	81
Figura 29 – Volume percentual de dano térmico na córnea ao final da TTT para o caso de análise C.	82
Figura 30 – Representação esquemática da configuração usada na simulação do Caso D.	83
Figura 31 – Distribuição de temperaturas no olho ao final da TTT, para o caso de análise D: (a) vista frontal; (b) plano sagital central.	83
Figura 32 – Dano térmico no plano sagital central do olho ao final da TTT, para o caso de análise D.	84
Figura 33 – Dano térmico na córnea e no tumor ao final da TTT, para o caso de análise D.	84
Figura 34 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da aplicação do laser em cada ponto para o caso de análise D.	85

Figura 35 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da TTT para o caso de análise D.....	86
Figura 36 – Volume percentual de dano térmico na córnea ao final da TTT para o caso de análise D.....	86
Figura 37 – Representação esquemática da configuração usada na simulação do Caso E.	87
Figura 38 – Distribuição de temperaturas no olho ao final da TTT, para o caso de análise E: (a) vista frontal; (b) plano sagital central.	88
Figura 39 – Dano térmico no plano sagital central do olho ao final da TTT, para o caso de análise E.....	88
Figura 40 – Evolução do dano térmico na córnea e no tumor ao final de cada disparo do feixe de laser para o caso de análise E: (a) 60s; (b) 540s; (c) 1020s; (d) 1500s.....	89
Figura 41 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da aplicação do laser em cada ponto para o caso de análise E.	90
Figura 42 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da TTT para o caso de análise E.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Efeitos térmicos da radiação do laser.	44
Tabela 2 –	Resumo dos dados utilizados pela médica durante a TTT.....	55
Tabela 3 –	Propriedades termofísicas dos tecidos biológicos do objeto de simulação.	57
Tabela 4 –	Parâmetros aplicados às condições de contorno.....	59
Tabela 5 –	Estudo de convergência de malha.	62
Tabela 6 –	Critérios de qualidade da malha para o <i>Orthogonal Quality</i>	64
Tabela 7 –	Testes de convergência para o passo no tempo.....	64
Tabela 8 –	Resumo dos casos de análise.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
BHTE	<i>Bioheat Transfer Equation</i>
EQM	Erro Quadrático Médio
IR	Infravermelho
MEF	Método dos Elementos Finitos
MVF	Método dos Volumes Finitos
PMOD	<i>Prediction Model for Ocular Damage</i>
RMS	<i>Root Mean Square</i>
TTT	Termoterapia Transpupilar a Laser

LISTA DE SÍMBOLOS

k	Condutividade térmica
T	Temperatura
x	Coordenada na direção horizontal
y	Coordenada na direção vertical
z	Coordenada na direção axial
Q_p	Taxa volumétrica de calor devido à perfusão sanguínea
Q_m	Taxa volumétrica de geração de calor metabólico
Q	Taxa volumétrica de geração de calor devido à fonte externa de calor
ρ	Massa específica
c	Calor específico
t	Tempo
ω	Taxa de perfusão sanguínea
ρ_s	Massa específica do sangue
c_s	Calor específico do sangue
T_a	Temperatura do sangue arterial entrando no tecido
T_v	Temperatura do sangue venoso saindo do tecido
T_t	Temperatura do tecido
k'	Parâmetro de equilíbrio térmico
k''	Fator que depende de outros parâmetros que não a concentração
I	Intensidade da luz incidente
I_0	Intensidade da luz incidente na superfície da camada absorvedora
c_{abs}	Concentração do meio absorvedor
β	Coefficiente de absorção
r'	Posição radial dentro do feixe cilíndrico de raio total r
Ω_D	Indicador adimensional de dano térmico
\bar{A}	Constante pré-exponencial de Henriques e Moritz
ΔE	Energia de ativação para a reação
R	Constante universal dos gases
N_A	Constante de Avogrado
h_p	Constante de Planck
ΔG	Energia livre de Gibbs para ativação do processo

ΔE_{atv}	Energia de ativação para o processo de desnaturação
ΔS	Variação de entropia durante a reação
C	Constante pré-exponencial de Birngruber
ϕ	Grandeza genérica
S	Termo de formação ou destruição da grandeza ϕ
\vec{F}	Função fluxo da grandeza ϕ
\vec{F}_a	Fluxo advectivo/convectivo
\vec{F}_d	Fluxo difusivo
\vec{v}	Campo de velocidades
$\Gamma\phi$	Coeficiente de difusão da propriedade ϕ
Ω_{VC}	Volume de controle
$\partial\Omega_{VC}$	Superfície de controle
η	Direção normal à superfície
h_e	Coeficiente de convecção entre a esclera e o interior do corpo
$h_{c\infty}$	Coeficiente de troca de calor por convecção entre a córnea e o ambiente
σ	Constante de Stefan-Boltzmann
ε	Emissividade da córnea
T_∞	Temperatura ambiente
E	Taxa de energia removida por evaporação do filme lacrimal

Subscritos

a	Arterial
i	Inicial
f	Final
t	Tecido
s	Sangue
v	Venoso

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO	19
2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVO GERAL.....	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	31
4.1	O OLHO HUMANO.....	31
4.2	TUMORES OCULARES	34
4.3	FORMAS DE TRATAMENTO DE TUMORES OCULARES	36
4.4	MODELOS MATEMÁTICOS PARA A BIOTRANSFERÊNCIA DE CALOR	38
4.4.1	O Modelo de Pennes	39
4.5	INTERAÇÃO DE FONTE DE RADIAÇÃO COM TECIDOS BIOLÓGICOS	41
4.5.1	Lei de Beer	44
4.5.2	Função dano térmico	47
4.5.2.1	Modelo de Henriques e Moritz.....	47
4.5.2.2	Modelo de Birngruber	48
4.6	MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS.....	50
4.6.1	Pacote computacional Ansys CFX®	52
5	METODOLOGIA	54
5.1	CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA.....	54
5.2	DESCRIÇÃO DA PROBLEMÁTICA	54
5.3	HIPÓTESES	55
5.4	GEOMETRIA E PROPRIEDADES TERMOFÍSICAS DO OLHO	56
5.5	FORMULAÇÃO MATEMÁTICA	58
5.6	ESTRATÉGIA DE SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL.....	60
5.7	ESCOLHA DA MALHA	60
5.8	QUALIDADE DA MALHA.....	63
5.9	ESCOLHA DO PASSO NO TEMPO.....	64
5.10	CONDIÇÕES DE SIMULAÇÃO NUMÉRICA.....	65

6	ANÁLISE DE RESULTADOS	67
6.1	CASO A	67
6.2	CASO B	70
6.3	CASO C	76
6.4	CASO D	82
6.5	CASO E	87
7	CONCLUSÕES	92
7.1	TRABALHOS FUTUROS.....	93
	REFERÊNCIAS.....	95
	APÊNDICE A - EXPRESSÕES EM CEL USADAS NAS	
	SIMULAÇÕES.....	99
	ANEXO A – IMAGENS DO EXAME DE ULTRASSONOGRRAFIA DA	
	PACIENTE ANALISADA (37 ANOS).....	102

1 INTRODUÇÃO

Os tumores oculares são lesões expansivas que, segundo a *American Cancer Society*¹, apresentam uma estatística para os Estados Unidos, em 2019, de 3.360 novos casos e 370 mortes. No Brasil, o melanoma de coróide, que é um tumor maligno que se desenvolve na coróide, é o tipo de tumor ocular que mais acomete adultos e que pode se apresentar em formatos de cogumelo ou de domo, podendo ser pigmentado ou não.

A forma de tratamento realizada nos pacientes com melanomas de coróide depende das características físicas do tumor, sua localização e fatores como acuidade visual, condição do olho oposto e condições gerais do paciente. Dentre as diversas modalidades de tratamento, a Termoterapia Transpupilar a Laser (TTT) tem se mostrado uma alternativa eficaz por apresentar uma rápida redução tumoral, maior controle em relação à destruição do tumor, ausência de necessidade de hospitalização e anestesia geral e menores custos. No entanto, há uma dificuldade com relação a informações precisas necessárias à condução do tratamento, como tempo de aplicação e a intensidade e comprimento de onda do laser.

Nessa perspectiva, para padronização desses parâmetros, o ideal seria realizar diversos experimentos, buscando a melhor forma de condução do tratamento e determinando temperaturas máximas aceitáveis em cada região do olho de forma a não danificar os tecidos biológicos, mas pela restrição a experimentos em seres humanos, por garantia da qualidade de vida e do bem-estar do paciente, a utilização de modelos matemáticos se apresentam como a melhor forma para compreender os fenômenos que podem interferir ou não no processo terapêutico. No caso da transferência de calor em sistemas biológicos, a formulação matemática mais utilizada é a proposta no Modelo de Pennes.

As simulações numéricas são aplicadas à projeção de modelos computacionais de sistemas reais para condução de experimentos, no intuito de entender o comportamento e conduzir estratégias de operação, ou seja, resolve o conjunto de equações desenvolvido nos modelos matemáticos e apresenta resultados confiáveis a menores tempo e custo. Atualmente os métodos numéricos são empregados em

¹ Informações disponíveis em: <<https://www.cancer.org/>>.

diversas áreas de estudo, sendo um dos mais utilizados o Método dos Volumes Finitos (MVF). Existem vários *softwares* que empregam esse método numérico.

Neste trabalho o MVF foi aplicado, usando o *software* CFX[®], no intuito de analisar computacionalmente o tratamento do melanoma de coroide de uma paciente jovem. O tratamento consistiu em irradiação de feixes de laser de diodo no olho da paciente. As simulações foram realizadas de acordo com a descrição da condução do tratamento clínico. Pretendeu-se investigar a efetividade do tratamento e a possibilidade de novas configurações na condução da terapia.

Além disso, são apresentados resultados relacionados à distribuição de temperaturas no olho da paciente, os danos térmicos em cada tecido biológico, principalmente na córnea e a redução volumétrica tumoral.

1.1 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

A descrição da pesquisa se encontra segmentada em sete capítulos, os quais estão arranjados da seguinte forma:

O Capítulo 2 apresenta os objetivos geral e específicos do trabalho, que devem ser atingidos ao final da pesquisa.

O Capítulo 3 aborda uma extensa revisão bibliográfica acerca dos trabalhos anteriores e publicações mais recentes sobre a transferência de calor em olho humano, tanto usando simulações numéricas quanto estudos de caso com pacientes submetidos a procedimentos oftalmológicos reais.

No Capítulo 4 é realizada uma fundamentação teórica sobre os conteúdos desta dissertação. A estrutura anatômica do olho humano, os tumores oculares e suas formas de tratamento, a modelagem matemática para problemas de transferência de calor em sistemas biológicos e o MVF são apresentados. O objetivo deste Capítulo é esclarecer os conceitos fundamentais norteadores deste trabalho.

No Capítulo 5 é mostrada a metodologia aplicada, explanando sucintamente a problemática desta pesquisa, expondo as considerações iniciais da situação-problema, descrevendo os dados coletados, a modelagem matemática e os procedimentos adotados para simular computacionalmente, juntamente com os parâmetros de entrada e as condições de simulação numérica.

O Capítulo 6 reúne as informações consideradas no Capítulo 5 e aplica no *software* comercial Ansys CFX[®], obtendo os resultados do objeto de estudo, como

distribuição de temperatura, dano térmico e redução do volume tumoral. Neste Capítulo são expostos e discutidos os resultados da situação-problema.

Por findar, no Capítulo 7, são apresentadas as conclusões do trabalho, com as análises críticas dos resultados obtidos, comentários sobre o dano térmico nas diferentes condições de simulação e observações gerais sobre o uso da simulação numérica em procedimentos oftalmológicos com tratamento a laser. Também são apresentadas sugestões para trabalhos futuros.

2 OBJETIVOS

Neste Capítulo são definidos o objetivo geral e os específicos, que descrevem a finalidade deste estudo, a serem alcançados e analisados nos resultados desta pesquisa.

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal deste trabalho consiste em analisar computacionalmente um modelo de olho de uma paciente jovem, portadora de melanoma de coroide, que foi submetida ao tratamento com a Termoterapia Transpupilar a Laser (TTT). O intuito é quantificar o dano térmico em todas as regiões do olho, principalmente no tecido tumoral e avaliar a possibilidade de novas configurações na conduta médica durante o procedimento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Com o intuito de atingir o objetivo geral, este é desmembrado nos seguintes objetivos específicos:

- I. Criar um modelo tridimensional (3D) do olho humano, com o tumor da paciente jovem;
- II. Desenvolver a modelagem matemática envolvida na situação-problema e aplicar as expressões matemáticas no CFX®;
- III. Simular computacionalmente o objeto de estudo de acordo com a descrição da conduta clínica durante a TTT;
- IV. Analisar a distribuição de temperaturas, o dano térmico e o volume do tumor danificado;
- V. Testar diferentes condições de simulação para verificar novas possibilidades na conduta clínica durante a TTT.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste Capítulo são apresentados alguns artigos científicos a respeito da transferência de calor em olho humano, para compreender e sistematizar os conceitos pertinentes à problemática desta dissertação, além de permitir o entendimento do estado atual de conhecimento sobre o tema.

A revisão foi dividida em dois grandes blocos: o primeiro aborda as pesquisas mais recentes utilizando simulação numérica (Figura 1) e o segundo diz respeito a estudos de caso, com informações reais em procedimentos oftalmológicos.

Figura 1 – Síntese dos trabalhos recentes sobre a transferência de calor em olho utilizando simulação numérica.

2011	Cvetkovic, Poljak e Peratta	Modelo 3D de olho humano para analisar os efeitos térmicos no tecido devido à aplicação de laser pulsado.
2013	Narasimhan e Sundarraj	Modelo 2D do olho humano, considerando o efeito da convecção natural no humor vítreo, submetido a tratamento a laser.
2015	Heussner et al.	Modelo 3D para previsão do dano ocular, validado com experimentos em suínos.
2015	Joukar, Nammakie e Niroomand-Oscuii	Modelo 3D de olho humano para análise de efeitos térmicos devido à aplicação de três diferentes tipos de laser.
2015	Wessapan e Rattanadecho	Modelo 2D para analisar os efeitos térmicos no olho humano quando expostos a radiação em saunas.
2016	Tiang e Ooi	Modelo 3D de olho humano, considerando a hidrodinâmica no humor aquoso, submetido a fontes externas de calor.
2016	Gurung, Gokul e Adhikary	Modelo matemático para analisar os efeitos de piscar e da pálpebra em diferentes condições de tratamentos oftalmológicos.
2016	Rafiq e Khanday	Modelo matemático para analisar o equilíbrio térmico no olho humano quando submetido a situações adversas.
2017	Das e Subashini M.	Modelo 3D de olho humano como ferramenta de diagnóstico para investigar a presença de melanoma de coróide.
2018	Rahbar e Shokooh-Saremi	Modelo 3D de olho humano com aplicação de dois tipos de laser em procedimentos oftalmológicos na córnea.
2019	Garcia et al.	Modelo 3D de olho portador de melanoma de coróide, considerando a variação da viscosidade no humor vítreo, submetido a TTT.

Fonte: a autora (2020).

Cvetkovic, Poljak e Peratta (2011) desenvolveram um modelo 3D de olho humano, com o objetivo de analisar os efeitos térmicos no tecido devido à aplicação do laser pulsado Ho:YAG. O método usa a Equação de Pennes e o laser foi modelado pela Lei de Lambert-Beer. Para resolução foi aplicado o Método dos Elementos Finitos (MEF) em regime transitório, através da plataforma Matlab. O laser aplicado possui comprimento de onda igual a 2.090nm, com aplicação de 7 pulsos com 200 μ s de duração cada, tempo entre cada pulso de 2s, potência do laser igual a 150W, diâmetro do feixe igual a 0,6mm e diâmetro da pupila igual a 1,5mm. Foi feita uma análise de sensibilidade, mostrando a influência do diâmetro da pupila, potência do laser e coeficiente de absorção da córnea na distribuição de temperaturas do olho. Os resultados mostraram que o diâmetro da pupila pode variar de 1,5 a 8mm, dependendo da intensidade da luz, e que quanto maior, mais significativo é o efeito térmico. Quanto maior a potência do laser, maior a temperatura do tecido. Com relação ao coeficiente de absorção, quanto maior, mais energia absorvida pela córnea e, portanto, maior a temperatura tecidual.

Narasimhan e Sundarraj (2013) analisaram o efeito da convecção natural no humor vítreo durante tratamento a laser, através da simulação numérica de um modelo bidimensional (2D) do olho humano. As equações governantes do problema foram a Equação de Transferência de Calor, de Pennes, da Continuidade e da Conservação do Momento. O dano térmico foi calculado usando o Modelo de Arrhenius. Na resolução do problema foi usado o MVF com o uso dos *softwares* Gambit 2.4.6 e Fluent 6.3.26. O laser foi modelado com diâmetro igual a 4mm e potência de 300mW, aplicado por 60s. Os resultados mostraram que o fluxo de velocidade fica concentrado na metade superior do humor vítreo, indicando a significativa presença da convecção natural na região. No regime permanente, considerando a presença da convecção natural no humor vítreo e combinando com a perfusão sanguínea, ocorreu uma redução da temperatura máxima na retina de 18K. No regime transitório, a diminuição na temperatura foi de 12K. Com relação ao dano térmico, este foi 2,8 vezes maior ao considerar a convecção natural no humor vítreo. Os autores concluíram que desconsiderar a convecção no humor vítreo pode induzir a erros na distribuição de temperatura e na extensão do dano térmico.

Heussner et al. (2015) desenvolveram um Modelo de Previsão do Dano Ocular (PMOD, do inglês *Prediction Model for Ocular Damage*) e o validaram com experimentos em suínos. O PMOD se baseou na Equação de Pennes, considerando

os termos de perfusão sanguínea e de fonte de calor externa. Para calcular o dano térmico foi aplicada a integral de Arrhenius. Foram realizados dois experimentos com os olhos dos suínos: 1- medição de temperaturas no olho exposto ao ar ambiente, com o uso de uma câmera infravermelha (IR); 2- medição de temperaturas no olho imerso em água, com um dispositivo de fibra óptica. Foram aplicadas fontes de calor com 3 diferentes potências (50, 100 e 200mw), feixe de diâmetro igual a 1,9mm, comprimento de onda igual a 532nm e tempo de exposição igual a 60s. Essas temperaturas foram comparadas com as obtidas no PMOD. O PMOD foi desenvolvido em dois blocos, sendo o bloco A o de determinação da solução da equação governante usando o *software* Zemax e a plataforma Matlab, e o bloco B o de previsão do dano térmico, usando o MVF. Os autores afirmaram que os resultados obtidos para o PMOD condizem com os experimentos realizados nos suínos, o que implica dizer que o modelo é eficiente na previsão de danos oculares. Sendo assim, o modelo pode ser aplicado em tratamentos a laser e cirurgias oftalmológicas.

Joukar, Nammakie e Niroomand-Oscuii (2015) desenvolveram um modelo 3D do olho humano, com o objetivo de analisar os efeitos térmicos decorrentes da aplicação de três diferentes tipos de lasers. O método usou a Equação de Pennes, incluindo a geração de calor metabólico e o termo de perfusão sanguínea. Para modelar o laser como uma fonte de calor externa foi usada a Lei de Lambert-Beer, com diâmetro do laser igual a 0,5mm. Os lasers aplicados foram: 1-Argon, com comprimento de onda (λ) igual a 193nm e tempo de duração do pulso (t_{pulso}) igual a 100ns; 2- Nd:Yag, $\lambda=1.340\text{nm}$ e $t_{pulso}=10\text{ms}$; 3- Nd:Yap, $\lambda=1.064\text{nm}$ e $t_{pulso}=1\text{ms}$. Para resolver a equação governante do problema foi usado o MEF através do *software* Comsol 4.4. Os resultados mostraram que quanto maior o tempo de exposição ao laser, maior a temperatura no tecido. Para o laser Argon, a temperatura máxima ($T_{m\acute{a}x}$) foi igual a 207°C e ocorreu na córnea; para o Nd:Yag, $T_{m\acute{a}x}=110^\circ\text{C}$ na retina; e para o Nd:Yap, $T_{m\acute{a}x}=49^\circ\text{C}$ na retina. Com a pesquisa foi comprovado que a escolha do laser foi essencial para atingir o objetivo do tratamento a laser ou cirurgia oftalmológica. Por exemplo, para cirurgia na retina é ideal que seja aplicado o laser Nd:Yap, Nd:Yag é usado na fotocoagulação da retina; e o laser Argon deve ser aplicado a cirurgias na córnea.

Wessapan e Rattanadecho (2015) analisaram a transferência de calor em olho humano, quando submetidos a diferentes condições de exposição em saunas, com o

desenvolvimento de um modelo 2D heterogêneo. O método usado se baseou na teoria dos meios porosos e as equações governantes foram resolvidas pelo MEF com o *software* COMSOL *Multiphysics*. Foram simuladas duas condições: sauna convencional e sauna IR. Os resultados obtidos mostraram que tanto na sauna convencional, na qual a transferência de calor se dá por condução e convecção, quanto na sauna IR, na qual o aquecimento se dá por radiação, ao aumentar a temperatura de aquecimento do ambiente, ocorreu um aumento na temperatura da superfície da córnea. Para ambas as condições, quanto maior o tempo de exposição, maior a temperatura do olho. Os autores também analisaram a circulação no humor aquoso do olho, mostrando que ocorreu a condução do calor no sentido da córnea para o cristalino (sentido horário) e comprovaram que a velocidade de circulação aumenta na sauna IR. Concluiu-se que as saunas são agentes potenciais perigosos ao olho humano e ao processo da visão e a pesquisa permite definir os limites de exposição em saunas em diferentes condições.

Tiang e Ooi (2016) estudaram o efeito da hidrodinâmica do humor aquoso na transferência de calor em olho humano devido a fonte externa de calor, através de um modelo 3D. O método se baseou nas Equações de Pennes e de Navier-Stokes. Para resolver o problema foi aplicado o MEF através do *software* COMSOL *Multiphysics*. Os resultados mostraram que o fluxo convectivo no humor aquoso contribui com 95% da transferência de calor total nesse tecido e é um fator importante para investigar a formação de catarata, além de fazer com que haja um deslocamento para cima dos pontos de calor. Considerando a fonte externa de calor com a irradiação de 750MHz, tem-se que o efeito térmico é mais significativo do que com a irradiação de 1,5GHz. Com o fluxo no humor aquoso, o fluxo total de calor nesse tecido é aproximadamente 30 vezes maior durante a exposição a $140\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$ de irradiação do que sem o fluxo naquela cavidade. Considerando uma irradiação de $1.700\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$, esse fluxo total é 20 vezes maior.

Gurung, Gokul e Adhikary (2016) estudaram os efeitos térmicos do piscar e a presença da pálpebra na superfície ocular, no intuito de prever a distribuição de temperaturas no olho humano em diferentes condições de tratamentos a laser e cirurgias oftalmológicas, bem como no tratamento de tumores como o melanoma de coroide. O modelo foi desenvolvido com base na Equação de Pennes e usando o MEF. Na integração temporal foi aplicado o método de Crank-Nicolson, considerando o problema unidimensional transitório na análise do efeito térmico do piscar. Os

resultados mostraram que ao aumentar as taxas de piscar, ocorreu um aumento da temperatura do olho, bem como diminuiu o tempo de estabilização da temperatura. Ao aumentar as taxas de evaporação, ocorreu uma diminuição da temperatura do olho e um tempo maior para alcançar a estabilização térmica. Com o aumento da temperatura ambiente, ocorreu um aumento na temperatura da córnea, por isso que quando a pálpebra está fechada o controle do aquecimento é mais efetivo. O aumento da temperatura do sangue causou um impacto maior quando o olho está fechado, por causa do fluxo sanguíneo na pálpebra. Quando as taxas de perfusão sanguínea aumentaram, menor foi o tempo de estabilização da temperatura no olho, e isso acontece com a pálpebra fechada. Os autores concluíram que piscar é importante para manter a temperatura do olho estabilizada e a variação dos parâmetros exercem maior influência no olho aberto. O modelo contribuiu para estimativa da distribuição de temperatura nas camadas do olho humano bem como na condução da melhor forma de tratamento de tumores na coroide.

Rafiq e Khanday (2016) analisaram o comportamento do olho humano, estimando a distribuição de temperaturas ao longo do eixo sagital, quando submetido a situações adversas, com o objetivo de garantir o equilíbrio térmico em condições de diagnóstico e/ou cirurgias oftalmológicas. Foi desenvolvido um modelo matemático baseado na Equação de Pennes modificada, que inclui o termo de porosidade no tecido, desprezando a geração de calor metabólico. Na resolução foram usados o MEF e o método de Crank-Nicolson, através da plataforma Matlab. As situações adversas simuladas foram variações na taxa de perfusão sanguínea, porosidade, evaporação e temperatura ambiente. Os resultados obtidos mostraram que ao aumentar a taxa de perfusão sanguínea, as temperaturas da córnea e da esclera também aumentaram, o que ajudou a manter o equilíbrio térmico com o corpo. A porosidade não influenciou na estabilidade térmica. Quanto maior a evaporação, menor a temperatura da córnea e houve uma leve variação nas temperaturas do cristalino, humor vítreo e esclera e essa leve variação se deu pelo fluxo sanguíneo na esclera que tentou manter o equilíbrio térmico com o corpo. Em relação à temperatura ambiente, quanto menor, maior a instabilidade porque foi maior a diferença entre a temperatura da córnea e a temperatura da esclera. Isso quer dizer que a temperatura ambiente é um dos parâmetros que deve ser analisado em aplicações terapêuticas a laser e exames de diagnóstico.

Das e Subashini M. (2017) propuseram um método não-invasivo para detecção de melanoma de coróide, através da investigação dos efeitos térmicos na superfície da córnea com a presença do tumor. Para tanto, desenvolveram um modelo 3D de um olho humano e aplicaram o MEF usando o Ansys. Foram realizadas 81 simulações, variando os tamanhos dos tumores (T1: maior diâmetro basal (LBD) =5mm e espessura (t_{tumor}) =2,5mm; T2: LBD=10mm e t_{tumor} =5mm; T3: LBD=15mm e t_{tumor} =7,5mm); a localização (0°, 45° e 90° em relação ao eixo sagital); a condutividade térmica (0,35; 0,45; 0,55 W.m⁻¹.K⁻¹) e a geração de calor metabólico (40.000, 60.000, 80.000W.m⁻³). Com os resultados das simulações, observou-se que quanto maior as dimensões do tumor e a geração de calor metabólico, maior a temperatura na superfície da córnea. Referente à localização do tumor, quanto mais próximo da córnea, maior foi a assimetria na distribuição de temperatura na superfície da córnea. Já a condutividade térmica do tumor não afetou a distribuição de temperatura na córnea. Os autores mostraram que a maior assimetria ocorreu para o tumor T3, com geração de calor metabólico igual a 80.000W.m⁻³ e localização a 0°. Os resultados do modelo foram comparados com a distribuição de temperatura em olho humano sem tumores. O método se mostrou eficaz como alternativa no entendimento do tratamento de melanoma de coróide.

Rahbar e Shokooh-Saremi (2018) desenvolveram um modelo 3D de um olho humano, com o objetivo de analisar os efeitos térmicos induzidos pela aplicação de dois tipos de laser em cirurgias de correção da córnea, bem como determinar a distribuição de temperatura e a profundidade de penetração do laser nesse tecido. O método usou a Equação de Pennes, excluindo o termo de perfusão sanguínea na córnea, e para resolvê-la foi aplicado o MEF. Na simulação do regime transitório foram usados dois lasers diferentes, com as seguintes características: a) ArF, que é usado para remodelagem da córnea, com comprimento de onda igual a 193nm, aplicado durante 15ns, com 450μJ de energia, 0,28mm de diâmetro do feixe, diâmetro da pupila igual a 1mm; b) Ho:YAG, usado para minimizar e encolher a superfície da córnea, com comprimento de onda igual a 2.090nm, 7 pulsos durante 200ms, 150W de potência, 0,6mm de diâmetro do feixe, diâmetro da pupila de 1,5mm. Os resultados da simulação sugeriram que a temperatura da córnea atingiu 263°C com a aplicação do ArF, que é suficiente para remodelar a córnea e é tolerada pelos tecidos adjacentes; e com a aplicação do Ho:YAG a temperatura da córnea chegou a 83,4°C, com profundidade de penetração igual a 0,167mm. Para validar o modelo, os autores

resolveram semi-analiticamente a equação da biotransferência de calor para um modelo unidimensional.

Garcia et al. (2019) desenvolveram um modelo 3D de olho humano com melanoma de coróide, analisaram os efeitos térmicos induzidos pela TTT, considerando a influência do humor vítreo, e calcularam o dano térmico. O modelo usou as Equações de Pennes e de Navier-Stokes. Para modelar a propagação do laser foi usada a Lei de Beer e para calcular o dano térmico foi usado o modelo de Birngruber. Foi aplicado o laser de diodo (810nm), com feixe de diâmetro igual a 4mm e potências de 400, 600 e 800mW. Os resultados mostraram que quanto menor o valor da viscosidade do humor vítreo, menor o dano térmico provocado no tumor. Ao aumentar a potência, aumentou-se também o volume de tumor destruído, e a potência exerceu maior influência no HV liquefeito. Considerando o tamanho do tumor, os autores confirmaram que a TTT é mais efetiva em tumores menores. Tumores menores são mais sensíveis às variações na viscosidade do HV.

Conforme Figura 2, a seguir são apresentados os estudos de caso sobre pacientes submetidos a procedimentos clínicos com a TTT.

Figura 2 – Síntese de estudos clínicos sobre TTT.



Fonte: a autora (2020).

Chojniak et al. (2001) avaliaram a resposta tumoral de uma amostra de 11 pacientes com melanomas de coróide pequenos, submetidos à TTT. O tratamento foi realizado com laser diodo infravermelho contínuo de 810nm, com mira de 3mm e potência de 500mW. O feixe foi aplicado durante 1min por ponto em toda a superfície do tumor, iniciando da periferia em direção ao centro da lesão, incluindo 1 a 2mm de tecido coroidal livre junto à margem tumoral (margem de segurança). Das lesões

tratadas, 100% apresentaram diminuição média da espessura de 0,89mm e do máximo diâmetro basal de 1,39mm. O tempo de tratamento foi de 3 a 8 meses.

Frising e Stoffelns (2002) realizaram o tratamento por TTT em um paciente masculino com 58 anos de idade, portador de melanoma de coroide, cujo tumor possuía 2,3mm de espessura. O tratamento foi realizado com laser diodo (810nm), diâmetro do feixe igual a 2mm e potência de 300mW. O feixe foi aplicado iniciando no centro do tumor e foi considerada uma margem de segurança de 0,5 a 1mm, com feixes de duração de 1min cada. O paciente foi acompanhado durante 21 meses e ao final foi observado que o tumor regrediu completamente, sem recorrências, deixando apenas uma cicatriz.

Roizenblatt e Rosa (2002) descreveram o estudo de caso de um homem, 48 anos, com hemangioma circunscrito de coroide tratado pela TTT, cuja lesão tinha cerca de 8mm de diâmetro basal e 4mm de espessura. O tratamento foi realizado com laser diodo (810nm), mira de 4,2mm, potência de 900mW e tempo de exposição de 3min. Um mês após o tratamento ocorreu redução significativa do hemangioma, com recuperação integral da visão deste olho e 5 meses depois, no local da lesão, tinha uma cicatriz pigmentada e plana, com discreta elevação junto do disco óptico.

Wang et al. (2005) realizaram um estudo de caso em um paciente masculino, chinês, 57 anos de idade, com hemangioma circunscrito de coroide, cuja espessura da lesão é de 3mm, submetido à TTT. O tratamento foi realizado com aplicação do laser diodo (810nm), diâmetro do feixe igual a 3mm, potência média de 400mW e tempo de duração de 1min por ponto. O paciente foi acompanhado durante 1 ano e a lesão regrediu completamente e não houve recorrências.

Gündüz, Karslıoğlu e Köse (2011) aplicaram a TTT em 24 pacientes com lesões melanocíticas de coroide, sendo 20 com melanoma de coroide e 4 com nevus de coroide, com idades entre 34 e 82 anos. Os tumores tinham diâmetro basal entre 3 e 10mm e espessura entre 1 e 5mm. O laser aplicado foi o de diodo (810nm), com diâmetro do feixe igual a 2mm, potência que se iniciou com 300mW e foi aumentando para um range de 400 a 850mW, a depender da resposta tecidual (coloração do tecido); da sessão do tratamento e do tempo de exposição de 1min por ponto. Os resultados mostraram uma diminuição na espessura do tumor de cerca de 1,2mm, no entanto houve taxas de recorrências de 9% depois de 1 ano e de 27% depois de 5 anos do tratamento. O fato indicou que os pacientes submetidos à TTT devem ser periodicamente monitorados.

Esta revisão bibliográfica mostra não apenas a evolução dos estudos científicos, que vem trabalhando extensivamente com as simulações numéricas, mas também a gama de oportunidades para desenvolver métodos, novas condutas clínicas e aprimorar procedimentos oftalmológicos no que diz respeito à tratamentos a laser.

Diante das informações expostas neste Capítulo, corroborou-se a motivação e a justificativa para analisar computacionalmente a transferência de calor em olho humano com tumor. Nesta dissertação foi realizada uma associação entre os dois grandes blocos de estudo: a simulação numérica foi referenciada pelo caso de uma paciente jovem, portadora de tumor maligno, que realizou a TTT.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

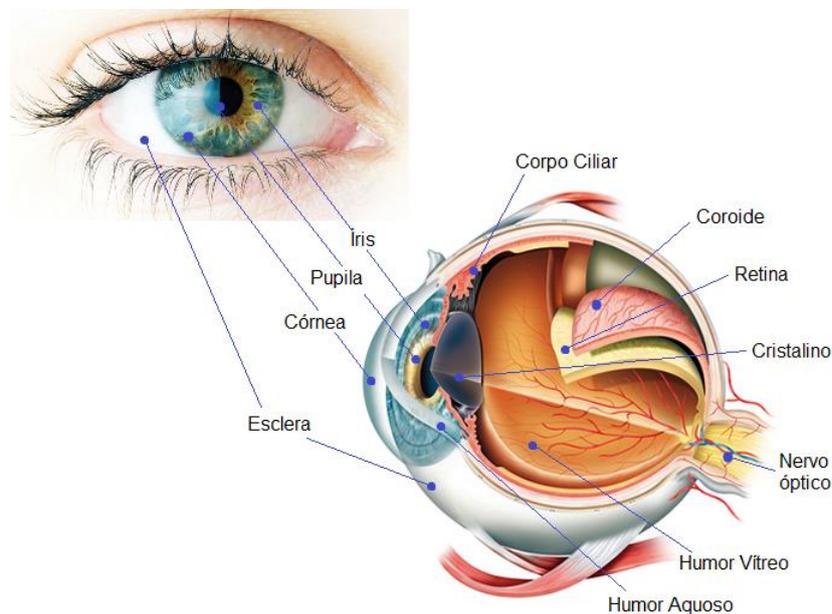
Neste capítulo são expostos os principais conceitos norteadores deste trabalho, necessários ao entendimento e aplicação metodológica da pesquisa.

4.1 O OLHO HUMANO

O olho é o órgão do corpo humano responsável por captar os raios de luz incidentes, converter a luz em impulsos elétricos e transmiti-los ao cérebro, onde são geradas as imagens perceptíveis reais – de uma forma simples, é assim que funciona o processo da visão.

A estrutura anatômica de um olho humano é complexa, com várias regiões que funcionam em conjunto e cada qual com sua função específica. Na Figura 3 são ilustradas as principais camadas do olho humano e sequencialmente tem uma breve explanação sobre cada uma das regiões do olho humano.

Figura 3 – Anatomia do olho humano.



Fonte: adaptada de Neovisão Oftalmologia².

² Disponível em: <<http://www.neovisao.com/saude-ocular/o-olho-humano/>>. Acesso em junho de 2019.

- Córnea

A córnea é uma camada transparente localizada no segmento anterior do olho, cujas principais funções são permitir a passagem de luz para dentro do globo ocular e atuar como uma barreira para agentes externos, protegendo, assim, as camadas internas do olho.

Segundo Sridhar (2018), a córnea é uma estrutura convexa, medindo cerca de 11 a 12mm horizontalmente e 9 a 11mm verticalmente. A curvatura é fixa, mas não é uniforme, com o raio de curvatura médio em torno de 7,8mm na superfície anterior e de 6,5mm na superfície posterior. A espessura da córnea varia de 0,551 a 0,565mm na região central e 0,612 a 0,640mm na região periférica.

- Humor aquoso

O humor aquoso é um fluido ocular composto por glicose, aminoácidos e oxigênio, opticamente claro, situado entre a córnea e a parte frontal do cristalino – região chamada de câmara anterior –, cujas funções são: regular a pressão intraocular para que seja mantida a forma do globo ocular, o que é necessário para garantir a integridade da visão; e fornecer nutrientes e um pouco de oxigênio para a córnea e para o cristalino, que são tecidos avasculares.

O humor aquoso permite a passagem de luz com comprimentos entre 220nm a 2.400nm, no entanto comprimentos de onda acima de 980nm começam a ser parcialmente absorvidos. A quantidade de absorção aumenta até chegar no comprimento de onda 2.400nm, onde os raios são totalmente absorvidos (BOETTNER; WOLTER, 1962).

- Íris e corpo ciliar

A íris é a parte mais escura do olho, às vezes colorida (olhos azuis ou verdes), e que tem uma abertura central, a pupila, cujo grau de contração ou dilatação, alterado pela ação das fibras musculares da íris, regula a passagem dos raios luminosos até o fundo do olho. Ou seja, essa região é responsável por controlar a quantidade de luz que penetra no globo ocular. O corpo ciliar é uma parte da íris que engloba o músculo ciliar e os processos ciliares, e é quem produz o humor aquoso.

- Cristalino

O cristalino é uma das lentes dos olhos, que fornece o ajuste necessário à formação da imagem através da contração dos músculos do corpo ciliar. Esses músculos ciliares mudam a curvatura da lente e acertam o foco para objetos tanto longe quanto próximos ao olho.

Segundo Schachar (2005), o cristalino tem de 7 a 9mm de comprimento no seu maior eixo e 2 a 4,5mm de espessura, com formato parecido com uma lentilha.

- Humor vítreo

A cavidade vítrea é a maior região do olho, preenchida por um líquido claro, transparente e gelatinoso, composto, aproximadamente, por mais de 98% de água e o restante de ácido hialurônico, colágeno, proteínas, potássio e outros. É chamado de humor vítreo.

O humor vítreo se localiza entre o cristalino e a retina, e as suas funções são: manter a forma do olho esférica, já que está sob pressão constante; sustentar o cristalino, permitindo a mudança de sua curvatura, e não causar refração da luz até esta chegar à retina. A degeneração vítrea (fenômeno da liquefação) é geralmente um processo senil e se caracteriza pelo aparecimento de vesículas líquidas no corpo vítreo. (KODAMA; MATSUURA; HARA, 2013).

- Retina

A retina é uma estrutura nervosa que se situa na parte mais interna do olho e tem a principal função de captar a luz, transformá-la em impulsos elétricos e enviá-los ao nervo óptico. Isso quer dizer que a retina é responsável pela formação das imagens.

- Coroide

A coroide é uma fina camada posicionada entre a esclera e a retina que contém os vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição de todas as células que compõem o olho. É responsável pela vascularização externa da retina e manutenção da aderência retiniana. Nessa camada também ocorre absorção da luz.

Segundo Nickla e Wallman (2010), para os humanos, a coroide tem aproximadamente 200µm de espessura no nascimento e diminui para cerca de 80µm aos 90 anos de idade.

- Esclera

A esclera compõe a maior parte do exterior do olho, correspondendo a 5/6 da superfície ocular, e tem como funções principais a proteção mecânica (a traumas e infecções) e manutenção da estrutura ocular, mesmo sob variação de pressão ou sob ação dos músculos adjacentes (internos ou externos).

Ela consiste em uma camada densa e compacta de fibras de colágeno entrelaçada com elastina, tornando-a opaca. Sua espessura pode variar entre 0,2mm (na região mais próxima da córnea) e 1mm (próximo ao nervo óptico) (URBANO et al., 2002).

4.2 TUMORES OCULARES

Tumores oculares são neoplasias, geralmente nodulares, que podem acometer qualquer estrutura do olho humano, podendo ser de natureza benigna (tumores benignos) ou maligna (tumores malignos ou câncer). Esses tumores podem ser originados no próprio olho (chamados tumores primários) ou ser uma metástase de um tumor que o paciente apresenta em outro local do corpo.

Segundo a *American Cancer Society*, estimou-se que em 2019 nos Estados Unidos aconteceriam 3.360 novos casos de tumores oculares, sendo 1.860 em homens e 1.500 em mulheres, e 370 mortes, sendo 200 homens e 170 mulheres.

No Brasil, os três tumores oculares encontrados com mais frequência nas clínicas oftalmológicas são: o carcinoma de conjuntiva, o melanoma de coroide e o retinoblastoma (COSTA, 1997). Desses três, o melanoma de coroide é o que mais acomete adultos, com uma incidência mundial de 7.095 casos, 6 casos para cada 1.000.000 de habitantes (PAL; GARGE; KETHAN, 2017).

O melanoma de coroide é um tumor grave, maligno que se desenvolve na coroide – como já mencionado, essa região é um microambiente vascular favorável à adesão e desenvolvimento de células tumorais. Esse tipo de neoplasia pode causar metástases no fígado, cérebro ou pulmões – e é por isso que é importante realizar

exames de rotina não só oftalmológicos, mas também, uma vez identificado o melanoma de coroide, exames para mapeamento do abdômen, tórax e crânio, para que seja feito o diagnóstico e tratamento precoces.

Alguns fatores de risco para esta doença são os pacientes de raça branca com cabelos loiros e olhos claros, residentes em lugares com baixos níveis de radiação ultravioleta. Outros fatores de desenvolvimento do melanoma são a presença de nevus (pintas) na coroide (cerca de 1 em 8.845 casos podem sofrer transformação maligna e dar origem a um melanoma) e melanocitose óculodermal (nevus de Ota), que apresenta o risco de 1 em 400 de ter o melanoma de coroide (PAL; GARGE; KETHAN, 2017).

Atualmente são bem reconhecidos alguns fatores de risco para crescimento e desenvolvimento de doença metastática em pequenas lesões melanocíticas da coroide, sendo sua presença indicativa de tratamento, são eles: crescimento documentado, localização de 0 a 3,0mm a partir do nervo óptico, presença de líquido subretiniano, presença de pigmentos alaranjados na superfície do tumor e sintomas. Se 4 fatores estiverem presentes, o risco de metástase estimado é de 25% (PAL; GARGE; KETHAN, 2017).

Os tumores na coroide podem se apresentar nos formatos de cogumelo ou de domo. Essas lesões podem ser pigmentadas ou não. Em 55% dos casos, se apresenta um pigmento alaranjado, em 30% dos casos ocorre a pigmentação mista e em 15% dos casos é predominantemente amelanótica (PAL; GARGE; KETHAN, 2017).

Segundo Santo e Bechara (1998), os melanomas de coroide podem ser classificados quanto à espessura e ao tamanho do maior eixo:

- Pequeno: espessura é menor que 3mm e o maior eixo é menor que 10mm
- Médio: espessura está entre 3 e 5mm e/ou o maior eixo tem entre 11 e 15mm
- Grande: espessura excede 5mm e/ou o maior eixo excede 15mm

Apesar de ainda ser um assunto de discussão, a conduta realizada nos pacientes com melanomas de coroide depende das características físicas do tumor (espessura e maior eixo) e devem ser considerados fatores como acuidade visual, condição do olho oposto e condições gerais do paciente. Este assunto é abordado na Seção 4.3.

4.3 FORMAS DE TRATAMENTO DE TUMORES OCULARES

O tratamento de tumores oculares pode ser feito de diferentes formas, a depender do tamanho, localização, influência do tumor na vida do paciente e condição do olho não atingido pela neoplasia. As modalidades terapêuticas são: observação periódica, fotocoagulação, hipertermia, radioterapia, incluindo a braquiterapia ou radioterapia por feixe externo de partículas carregadas, ressecção cirúrgica localizada, enucleação e exenteração (SILVA, 2012).

Para conduzir ao tratamento mais indicado no caso do melanoma de coroide, Erwenne (1998) sugeriu a seguinte conduta:

Paciente sem qualquer sinal de doença metastática

- Tumores de até 3mm de espessura: observação periódica
- Tumores de 3 a 8mm de espessura e base de até 15mm: braquiterapia
- Tumores com mais de 8mm de espessura: se base de até 15mm ainda pode-se tentar braquiterapia (prognóstico reservado); se a base for maior que 15mm: indica-se enucleação

Paciente com sinal de doença metastática

- Observação ou enucleação, se o olho for doloroso

A Termoterapia Transpupilar a Laser (TTT) é uma modalidade de tratamento recente que tem se revelado eficaz para os melanomas de coroide considerados pequenos. O método utiliza radiação infravermelha (laser) de diodo como fonte de calor, cujo comprimento de onda é de 810nm, para produzir um aquecimento localizado e uniforme no tecido tumoral, provocando a redução no tamanho do tumor pela necrose celular.

Conforme Garcia (2015):

Normalmente, a TTT utiliza um laser de diodo de infravermelho contínuo (810nm), com feixe de diâmetro de 2 a 3mm, potência de 300mW a 600mW.

Sua aplicação dura em torno de 60s. O laser causa um aquecimento no tecido irradiado produzindo temperaturas acima de 45°C, mas abaixo da temperatura provocada pela fotocoagulação (65°C). A profundidade da necrose do tumor causada pela TTT pode chegar a aproximadamente 3,9 mm (GARCIA, 2015, p.23).

A aplicação da TTT gera bastante discussão, principalmente porque tratamentos de tumores com essa técnica apresentaram maiores reincidências do que outras técnicas. É por isso que alguns autores defendem que essa modalidade de tratamento deve ser utilizada em pacientes com melanomas de coróide pequenos, já classificados anteriormente. Conforme Chojniak et al. (2001), “A termoterapia é utilizada para o tratamento de melanomas com até 4,0mm de espessura”. Para lesões de tamanho médio a terapia pode ser associada a outras técnicas. Assim Chojniak et al. (2001) citam “Para tumores maiores podemos associá-la à braquiterapia, geralmente sendo utilizada a primeira sessão no pós-operatório imediato à retirada da placa radioterápica”. Já para tumores grandes e/ou amelanóticos pode não ser eficaz pois apenas parte do tumor poderia ser eliminada, exigindo um maior número de sessões.

Para os melanomas de coróide a técnica da TTT consiste em liberar energia por toda a superfície do tumor, utilizando grandes miras de um tipo de laser de diodo modificado, de baixa potência. O tratamento dura em média de 20 a 40 minutos, com exposições sobrepostas de 1 minuto cada. A TTT deve ser utilizada também em pelo menos 1,0 a 1,5mm de tecido coroidal circundante de forma a criar-se uma margem de segurança evitando-se recorrências ou recidivas junto às margens tumorais (CHOJNIK et al., 2001).

As principais vantagens do TTT em relação a outras formas de tratamento são:

- Redução tumoral mais rápida, com evidente regressão da lesão – consequente melhoria da qualidade de vida do paciente;
- Tratamento mais focalizado com menor destruição do tecido normal – pelo fato de a terapia ser realizada em sessões, tem-se o maior controle em relação à destruição do tumor;
- Ausência de necessidade de hospitalização e anestesia geral;
- Menor custo – quantidade menor de sessões terapêuticas para destruição do tumor.

4.4 MODELOS MATEMÁTICOS PARA A BIOTRANSFERÊNCIA DE CALOR

Os sistemas biológicos do corpo humano 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, ainda com poucas informações disponíveis na literatura. A transferência de calor em tecidos biológicos desempenha um papel importante no estudo de sistemas vivos, porque os processos bioquímicos nos tecidos vivos são dependentes da temperatura, e é um fenômeno de alta complexidade exatamente por causa da influência da circulação sanguínea e do calor gerado pelo metabolismo celular. No caso de procedimentos oftalmológicos a laser – a citar a TTT -, o fenômeno é complexo por abranger diversos fenômenos: condução, convecção, radiação, evaporação, aquecimento metabólico, perfusão sanguínea e mudanças de fases.

Infere-se das informações já apresentadas que o tratamento de melanomas de coroide pela TTT apresenta dificuldades com relação a informações assertivas sobre os parâmetros de entrada da terapia, como o tempo de aplicação e a intensidade e comprimento de onda do laser. Além disso, existe uma grande variedade de tipos, tamanhos e localização dos tumores.

Sendo assim, o ideal seria realizar variados experimentos, com as inúmeras configurações possíveis, em busca da padronização desses parâmetros de entrada. As condições necessárias para aplicação da TTT com eficácia e segurança poderiam ser definidas. As temperaturas máximas aceitáveis em cada região do olho humano poderiam ser determinadas. No entanto, experimentos em seres humanos são restritos por garantia da qualidade de vida e do bem-estar do paciente. Nesse sentido, a modelagem matemática surge como uma necessidade em termos de previsibilidade de eventos, para compreender os fenômenos que podem interferir ou não no processo terapêutico.

Existem diversos modelos para analisar a transferência de calor em sistemas biológicos: Modelo da Condutividade Térmica Efetiva, Modelo de Pennes, Modelo de Wulff, Modelo de Klinger, Modelo de Chen e Holmes, Modelo dos Vasos Emparelhados, Modelo de Weinbaum, Jiji e Lemons³.

³ Para mais informações sobre os modelos mencionados, consultar Silva (2012).

Para modelar o objeto de estudo deste trabalho e determinar a distribuição de temperatura em um olho humano com melanoma de coróide submetido a irradiação de um laser, foi aplicado o modelo matemático proposto por Pennes. Esse modelo foi usado pela simplicidade, facilidade de implementação e bons resultados já apresentados por outros autores.

4.4.1 O Modelo de Pennes

Um dos principais problemas para a previsão teórica da distribuição de temperatura em tecidos biológicos é a avaliação do efeito da circulação sanguínea, que é o modo dominante de remoção de calor e uma causa importante da falta de homogeneidade da temperatura do tecido.

Com base nesse problema, Harry H. Pennes, em 1948, propôs seu famoso modelo de transferência de calor, no qual se descreve o transporte de energia em tecidos vivos e inclui os efeitos do fluxo sanguíneo na temperatura tecidual em uma base contínua. A equação derivada deste estudo, originalmente concebida para prever os campos de temperatura no antebraço humano, é a representação mais comum da distribuição espacial e temporal da temperatura nos sistemas biológicos e é denominada “Equação da Biotransferência de Calor”, BHTE (*Bioheat Transfer Equation*) ou “Equação de Pennes”. (ZHU, 2009).

Em seu modelo, Pennes sugeriu que o efeito do fluxo sanguíneo no tecido fosse modelado como uma fonte de calor ou sumidouro adicionado à tradicional equação da condução de calor, considerando o meio isotrópico e homogêneo, conforme mostrado na Eq. (1).

$$\nabla \cdot (k \nabla T) + Q_p + Q_m + Q = \rho c \frac{\partial T}{\partial t} \quad (1)$$

onde k é a condutividade térmica; T é a temperatura; Q_p é a taxa volumétrica de calor devido à perfusão sanguínea; Q_m é a taxa volumétrica de geração de calor metabólico; Q é a taxa volumétrica de geração de calor devido à fonte externa de calor; ρ é a massa específica; c é o calor específico; t é o tempo.

A geração de calor metabólico Q_m pode ser definida como a taxa de deposição de energia por unidade de volume. O termo devido à fonte externa Q está relacionado

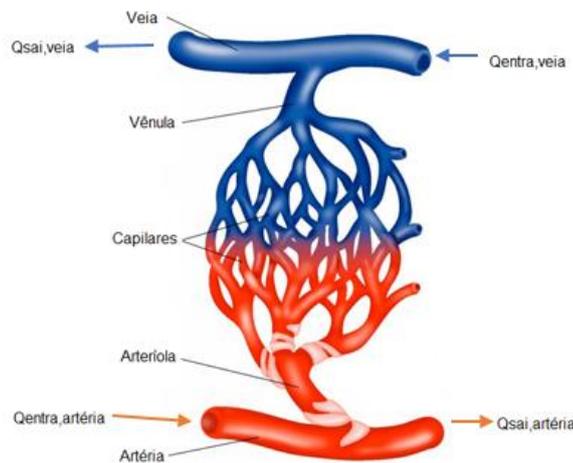
a qualquer meio de aquecimento, como radiofrequência, microondas, ultrassom e laser.

A fonte de calor devido à perfusão sanguínea Q_p caracteriza-se pela transferência de calor convectiva efetuada pelo sangue através da vascularização capilar presente nos tecidos vivos, que é proporcional a diferença de temperatura do sangue arterial que entra no tecido e da temperatura do sangue venoso que sai do tecido. A Figura 4 mostra um diagrama esquemático de um pequeno volume de tecido com um único par artéria-veia. Assumindo que tanto a artéria quanto a veia se mantêm a uma temperatura constante, o calor total liberado pode ser representado pela seguinte Eq. (2).

$$Q_p = \omega \rho_s c_s (T_a - T_v) \quad (2)$$

onde ω é a taxa de perfusão sanguínea; ρ_s é a massa específica do sangue; c_s é o calor específico do sangue; T_a é a temperatura do sangue arterial entrando no tecido; T_v é a temperatura do sangue venoso saindo do tecido.

Figura 4 – Representação esquemática da perfusão sanguínea.



Fonte: adaptada de Fisiologia Fácil⁴

Sabe-se que a temperatura do sangue arterial varia continuamente no interior do corpo à medida que percorre os vasos e a temperatura do sangue venoso, que

⁴ Disponível em: <<http://www.fisiologiafacil.com.br/cursos/fisiologia-geral-ii/sistema-cardiovascular>>. Acesso em junho de 2019.

está deixando o tecido, não é igual à do tecido. No entanto, Pennes simplificou o modelo, considerando o equilíbrio térmico, o que pode ser considerado como uma boa aproximação para capilares sanguíneos ao longo de tecidos biológicos, e então a temperatura do sangue deixando o tecido pode ser escrita da seguinte forma:

$$T_v = T_t + k'(T_a - T_t) \quad (3)$$

em que T_t é a temperatura do tecido e k' é o parâmetro de equilíbrio térmico.

Quando o tecido está em equilíbrio térmico com o sangue que sai (venoso), a temperatura do sangue venoso será igual à do tecido, o que implica $k'=0$. Quando a troca térmica entre o sangue e o tecido é desprezível, significa que a temperatura do sangue venoso pode ser considerada igual à do sangue arterial (temperatura que entra no tecido), logo $k'=1$.

Neste trabalho, considera-se que o sangue que sai do tecido está em total equilíbrio térmico com o tecido, ou seja, $T_v = T_t$. Esta hipótese é razoável, já que o termo de perfusão sanguínea só será aplicado às regiões do tumor e da coróide, suficientemente vascularizadas para que o equilíbrio térmico mencionado seja atingido (GARCIA, 2015).

Considerando que o meio biológico é heterogêneo, sólido e linear com propriedades termofísicas isotrópicas, a Equação de Pennes, então, pode ser escrita:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla \cdot (k_t \nabla T_t) + \omega \rho_s c_s [T_a - (T_t + k'(T_a - T_t))] + Q_m + Q \quad (4)$$

A Eq. (4) é uma equação diferencial parcial para a temperatura do tecido. Contanto que uma condição inicial apropriada e condições de contorno sejam prescritas, a distribuição de temperatura no tecido nos regimes permanente e transitório pode ser determinada em um domínio computacional.

4.5 INTERAÇÃO DE FONTE DE RADIAÇÃO COM TECIDOS BIOLÓGICOS

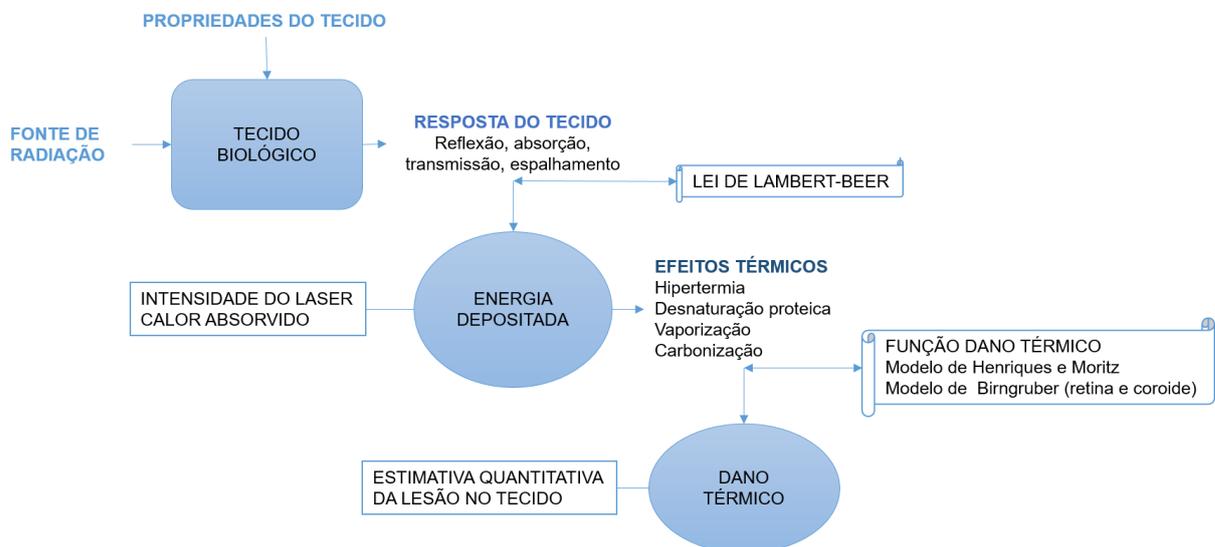
Laser é um acrônimo para *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, que significa amplificação da luz por emissão estimulada de radiação. O laser é uma fonte de radiação cujo processo consiste em emitir feixes de luz muito estreitos e intensos de radiação, com as seguintes características: monocromática,

significando que a luz emitida é composta de um único comprimento de onda; coerente - viajando em fase espacial e temporalmente; e colimada - emitida de maneira paralela com mínima divergência (HUSAIN; ALSTER, 2016).

A interação do laser com tecidos biológicos tem sido objeto de estudo em diversas áreas médicas, com aplicações em diagnóstico, terapias e cirurgias – a exemplo da TTT, que é a modalidade de tratamento usada no estudo de caso deste trabalho.

A Figura 5 representa o processo para análise térmica de tecidos biológicos submetidos a uma fonte de radiação.

Figura 5 – Esquema da interação de tecidos biológicos com laser.



Fonte: adaptado de Welch (1984).

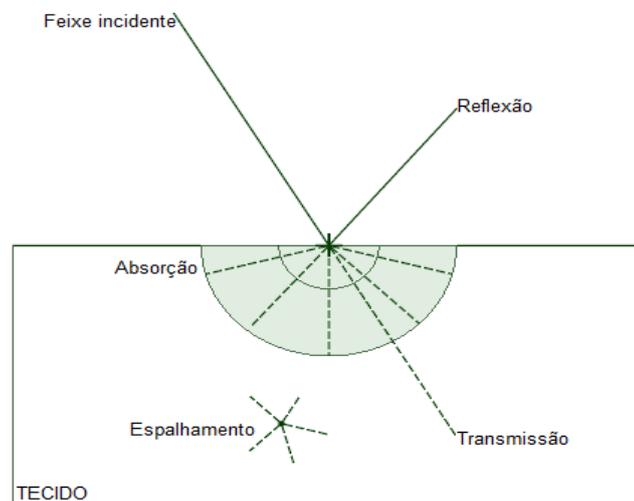
Segundo Husain e Alster:

A interação da energia do laser com o tecido alvo é determinada principalmente por dois fatores não dependentes do operador: o comprimento de onda específico do laser e as propriedades ópticas dos tecidos-alvo. A densidade de energia, a taxa de repetição do pulso, a duração do pulso e o modo de transferência de energia para o tecido são ditados pelo clínico. A combinação desses fatores permite controlar a resposta ideal para a aplicação clínica. (HUSAIN; ALSTER, 2016, p.29-30)

De uma forma simples e genérica, quando uma matéria é submetida a uma fonte de radiação, esta pode responder termicamente de variadas formas, a depender

de suas propriedades ópticas, podendo ocorrer reflexão, absorção, transmissão e dispersão (ou espalhamento), como mostrado na Figura 6. No que se refere a sistemas biológicos, segundo Cavalcanti et al. (2011) “para que haja efeito clínico é necessário que a luz seja absorvida pelo tecido”. É nesse sentido que as terapias e cirurgias a laser precisam levar em consideração o comprimento de onda da fonte de radiação (isso implica na escolha do laser), para que a absorção seja o fenômeno predominante nessa interação da fonte de radiação (neste caso, laser) com a matéria (tecido biológico).

Figura 6 – Respostas da matéria à interação com uma fonte de radiação.



Fonte: adaptado de Young (1998).

Para a modelagem matemática que envolve a absorção do tecido, usa-se a lei de Lambert-Beer e se obtém como resultado a intensidade do laser em cada camada do sistema biológico e conseqüentemente, a distribuição espacial da radiação absorvida ou, em outras palavras, a quantidade de energia absorvida pelo tecido.

À medida que uma fonte de radiação atua no tecido e este absorve energia, a temperatura tecidual também aumenta. Sabendo que os sistemas biológicos são complexos e compostos por uma grande variedade de células e fluidos teciduais, cada qual com diferentes características de absorção, a interação destes com uma fonte de radiação pode produzir diversos efeitos nos tecidos, desde aquecimentos pontuais, desnaturaçãoproteica, encolhimento tecidual, desintegraçãotecidual, ablação, até a carbonização e queima do tecido, a depender do tempo de exposição e da temperatura alcançada na região (NIEMZ, 2007).

Pelos dados apresentados na Tabela 1, observa-se que quando a temperatura se eleva, fenômenos biológicos podem acontecer por causa dos efeitos térmicos produzidos quando a fonte de radiação entra em contato com a superfície do tecido. É por isso que para pacientes com tumores oculares submetidos à TTT, faz-se necessário controlar a intensidade do laser e analisar com cautela a temperatura em cada região tecidual do olho humano, para que não haja prejuízos nesse órgão decorrentes do tratamento.

Tabela 1 – Efeitos térmicos da radiação do laser.

Temperatura (°C)	Efeito biológico
37	Normal
45	Hipertermia
50	Redução da atividade enzimática, imobilidade das células
60	Desnaturação de proteínas e colágeno, coagulação
80	Permeabilização das membranas
100	Vaporização, decomposição térmica (ablação)
>100	Carbonização
>300	Derretimento

Fonte: Niemz (2007).

Niemz (2007) ilustra que não apenas a temperatura alcançada, mas também o tempo de exposição à irradiação leva aos diversos efeitos no tecido, até provocar a irreversibilidade dos danos. Para quantificar a extensão dos efeitos térmicos no tecido, pode-se aplicar a função dano térmico, através do Modelo de Henriques e Moritz e, em especial para as regiões da retina e da coróide, do Modelo de Birngruber.

4.5.1 Lei de Beer

A habilidade de um meio absorver radiação eletromagnética depende de alguns fatores, principalmente da constituição eletrônica de seus átomos e moléculas, do comprimento de onda da radiação, da espessura da camada absorvedora e de parâmetros internos, tal como temperatura e concentração de agentes absorvedores (NIEMZ, 2007).

Duas leis são frequentemente aplicadas para descrever tanto o efeito da espessura quanto o efeito da concentração sobre a absorção: Lei de Lambert e Lei de

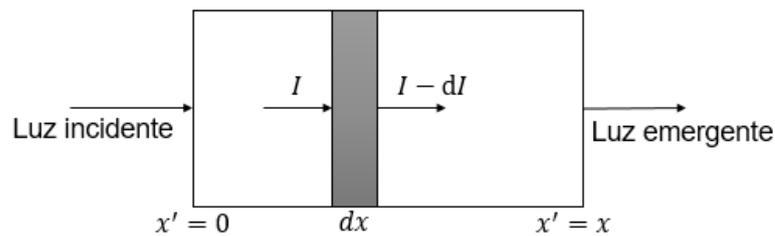
Beer, respectivamente. As duas leis são tratadas simultaneamente, já que a quantidade de luz absorvida depende da concentração bem como da espessura, e pode ser chamada de Lei de Lambert-Beer ou simplesmente Lei de Beer.

Supondo uma fonte de radiação incidindo em uma camada de espessura infinitesimal dx (Figura 7), a diminuição da energia é proporcional à energia incidente, à concentração das espécies absorventes e à espessura da seção⁵, e que pode ser expresso como:

$$dI = -k'' \cdot I \cdot cabs \cdot dx \quad (5)$$

onde k'' é um fator que depende de outros parâmetros que não a concentração, I é a intensidade da luz incidente e $cabs$ é a concentração do meio absorvedor.

Figura 7 – Matéria submetida a uma fonte de radiação.



Fonte: adaptada de notas de aula⁶

O sinal negativo indica uma diminuição em I quando x aumenta. Os limites de integração são $I = I_0$ em $x' = 0$ e $I = I$ em $x' = x$.

$$-\frac{dI}{I} = k'' cabs dx \quad (6)$$

$$-\int_{I_0}^I \frac{dI}{I} = k'' cabs \int_0^x dx \quad (7)$$

⁵ O procedimento matemático para chegar à intensidade da radiação está em Holman (1983).

⁶ Notas de aula do curso de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. Disponível em: <<http://www.ufjf.br/quimica/files/2016/08/Espectrometria-UV-vis.pdf>>. Acesso em Junho de 2019.

$$-\ln I - (-\ln I_0) = k'' cabs x \quad (8)$$

$$\ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = k'' cabs x \quad (9)$$

$$I = I_0 e^{-k'' cabs x} = I_0 e^{-\beta x} \quad (10)$$

Supondo um feixe de laser cilíndrico emitido ao longo do eixo sagital (direção x) do olho humano, a Eq. (10) pode ser escrita da seguinte forma:

$$I(r', x) = I_0(r') e^{-\beta x} \quad (11)$$

sendo β o coeficiente de absorção e r' a posição radial dentro do feixe cilíndrico de raio total r .

A Lei de Beer considera a radiação incidente como monocromática. Os efeitos de reflexão, refração e espalhamento não são considerados nesta lei. Consideram-se os centros absorventes respondendo independentemente um dos outros e a absorção ocorrendo em um volume de seção transversal uniforme. Portanto, A Lei de Beer é aplicável a mais de uma espécie absorvente, desde que não haja interação entre as diferentes espécies absorventes, pois as absortividades (medida da quantidade de luz que é absorvida pela amostra) são aditivas.

Conforme Niemz (2007), para um fluxo de energia incidente, através de um laser com feixe cilíndrico, em um meio predominante absorvedor, a quantidade de calor depositada por unidade de área em um meio com espessura Δx é dada por:

$$Q(r', x) = \frac{I(r', x) - I(r', x + \Delta x)}{\Delta x} \quad (12)$$

Com Δx tendendo a zero,

$$Q(r', x) = -\frac{\partial I(r', x)}{\partial x} \quad (13)$$

Sendo assim, a taxa volumétrica de geração de calor devida à fonte laser é dada por:

$$Q(r', x) = \beta I_o(r')e^{-\beta x} \quad (14)$$

A Eq. (14) representa o termo de fonte externa Q da Eq. (4) que modela a transferência de calor em tecidos biológicos. Neste trabalho a fonte externa é o laser.

A quantidade de energia Q é uma função do coeficiente de absorção e da intensidade local do laser, o que implica dizer que Q depende fortemente do comprimento de onda do laser e da natureza do tecido irradiado. Conseqüentemente, a escolha do tipo de laser influencia diretamente nos resultados dos tratamentos médicos.

4.5.2 Função dano térmico

O tratamento de tecidos biológicos por terapias térmicas pode induzir efeitos térmicos, como já visto, a depender do tempo de exposição à irradiação e da temperatura alcançado no tecido. A extensão e intensidade dos efeitos causados por alguns lasers podem ser compreendidos como dano térmico e esses danos podem ser irreversíveis.

Nessa perspectiva, existem modelos que podem ser usados para quantificar a lesão em tecidos vivos submetidos à irradiação de uma fonte externa de calor. O pioneiro é de Henriques e Moritz (1947) e alguns outros pesquisadores desenvolveram modelos baseados no primeiro. Na década de 80 foi desenvolvido por Birngruber (1980, 1985) um modelo específico para tecidos oculares. Os dois modelos citados são explicados nas Seções 4.5.2.1 e 4.5.2.2.

4.5.2.1 Modelo de Henriques e Moritz

Henriques e Moritz, em 1947, foram os pioneiros no desenvolvimento de modelos matemáticos para a determinação do dano térmico no tecido, propondo que este parâmetro pode ser obtido por meio de um processo químico e pode ser calculado pela equação de primeira ordem de Arrhenius.

$$\frac{d}{dt}\Omega_D(\vec{r}, t) = \bar{A}e^{\left[\frac{-\Delta E}{RT(\vec{r}, t)}\right]} \quad (15)$$

em que Ω_D representa o indicador adimensional de dano térmico, que depende do vetor posição no sistema \vec{r} e do tempo t ; \bar{A} é a constante pré-exponencial, ΔE é a energia de ativação para a reação e R é a constante universal dos gases. \bar{A} e ΔE dependem exclusivamente do processo químico de interesse, sendo obtidos através de medidas experimentais.

Como demonstrado por Ribeiro (2016), integrando a Eq. (15), é possível obter a função do dano térmico:

$$\Omega_D(\vec{r}, t) = \bar{A} \int_{t_i}^{t_f} e^{\left[\frac{-\Delta E}{RT(\vec{r}, t)}\right]} dt \quad (16)$$

Genericamente a Eq. (16) é avaliada numericamente para um determinado intervalo de tempo, ou seja, entre o início da elevação da temperatura (t_i) até à temperatura final (t_f) (RIBEIRO, 2016).

Através da realização de experiências com suínos e a pele humana, Henriques e Moritz classificaram as lesões de acordo com os valores do dano térmico obtidos pela Eq. (16) (RIBEIRO, 2016).

- Queimaduras de primeiro grau: $0,53 \leq \Omega_D < 1$ (dano reversível)
- Queimaduras de segundo grau: $1 \leq \Omega_D < 10^4$ (início de dano irreversível)
- Queimaduras de terceiro grau: $\Omega_D \geq 10^4$ (dano irreversível)

Assumindo que a função dano térmico é obtida durante o período de aquecimento, Henriques e Moritz obtiveram os seguintes coeficientes:

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

$$\Delta E = 6,27 \times 10^5 \left[\frac{J}{mol} \right]$$

4.5.2.2 Modelo de Birngruber

Para determinar o valor do dano térmico causado ao tecido nas várias camadas do olho, foi utilizado o modelo que Birngruber (1980, 1985 apud ROL et al., 2000)

desenvolveu para determinar a função dano na retina e na coroide durante tratamentos a laser.

O modelo de Birngruber descreve o efeito do calor na taxa de reações químicas utilizando a lei de Arrhenius, considerando que a taxa de formação do produto final é dada por:

$$\chi(T) = \frac{RT}{N_A h_P} e^{\left(\frac{-\Delta G}{RT}\right)} \quad (17)$$

onde R é a constante universal dos gases, T é a temperatura absoluta, N_A é a constante de Avogrado, h_P é a constante de Planck e ΔG é a energia livre de Gibbs para ativação do processo.

A variação de concentração das células não-danificadas pode ser escrita como

$$\frac{dc_x}{dt} = -\chi(T) c_x \quad (18)$$

Ao integrar a Eq. (18), tem-se a função dano térmico:

$$\Omega_D = \ln\left(\frac{c_x(0)}{c_x(t)}\right) = \int_0^t \chi dt \quad (19)$$

onde $c_x(0)$ e $c_x(t)$ são as concentrações das moléculas não danificadas nos estados inicial e depois de um tempo t , respectivamente.

A fração de moléculas não-desnaturadas durante o processo de aquecimento em um tempo t é dada por:

$$\frac{c_x(t)}{c_x(0)} = e^{-\Omega_D} \quad (20)$$

Pela Eq. (20), assumindo o dano térmico igual a 1, tem-se que a 63,2% das proteínas foram danificadas. Este ponto foi definido por Henriques como o ponto final de uma necrose completa. Este ponto também foi chamado de limite de desnaturação por Birngruber (SILVA, 2012).

A energia livre de Gibbs pode ser expressa em termos da energia total, da temperatura e da entropia:

$$\Delta G = \Delta E_{atv} - RT - T \Delta S \quad (21)$$

onde ΔE_{atv} é a energia de ativação para o processo de desnaturação e ΔS é a variação de entropia durante a reação.

Dessa forma, a Eq. (19) se torna:

$$\Omega_D = \frac{R}{N_A h_P} e^{\left(1 + \frac{\Delta S}{R}\right)} \int_0^\tau T(t) e^{\left(\frac{-\Delta E_{atv}}{R T(t)}\right)} dt \quad (22)$$

Definindo uma constante C , chamada de constante pré-exponencial:

$$C = \frac{R}{N_A h_P} e^{\left(1 + \frac{\Delta S}{R}\right)} \quad (23)$$

A Eq. (22) se torna:

$$\Omega_D = C \int_0^\tau T(t) e^{\left(\frac{-\Delta E_{atv}}{R T(t)}\right)} dt \quad (24)$$

A Eq. (24) difere dos modelos tradicionais pelo valor da constante pré-exponencial e pelo fato de a temperatura estar presente no integrando da mesma.

De acordo com Birngruber et al. (1980,1985 apud ROL et al., 2000), a energia de ativação e a variação da entropia para a retina são:

$$\Delta E_{atv} = 2,9 \cdot 10^5 [J.mol^{-1}]$$

$$\Delta S = 595 [J.mol^{-1}.K^{-1}]$$

Logo, a constante pré-exponencial assume o valor:

$$C = 6,81 \cdot 10^{41} [s^{-1}.K^{-1}]$$

4.6 MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS

Resolver matematicamente as equações apresentadas é impraticável e é nesse sentido que a busca por soluções aproximadas, com o uso dos métodos numéricos para soluções de equações diferenciais, vêm crescendo gradativamente ao longo do tempo.

Um dos métodos numéricos aplicados à resolução de problemas, representados por equações diferenciais que envolvem as leis de conservação, é o

MVF. Este método consiste em dividir o domínio em volumes de controle e realizar a integração no espaço e no tempo da equação diferencial na forma conservativa em cada um dos volumes de controle.

A descrição matemática detalhada desse método pode ser consultada em Maliska (2004).

As equações de conservação de um problema podem ser escritas da forma genérica:

$$\frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot \vec{F}(\phi) = S(\phi, t) \quad (25)$$

onde ρ é massa específica do componente transportado, S é o termo de formação ou destruição da grandeza ϕ e \vec{F} é a função fluxo da grandeza ϕ . Este fluxo pode ser dividido em duas parcelas:

$$\vec{F} = \vec{F}_a + \vec{F}_d = \rho\vec{v}\phi - \Gamma\phi\vec{\nabla}\phi \quad (26)$$

Na Eq. (26) a primeira parcela \vec{F}_a é chamada de fluxo advectivo/convectivo, a segunda parcela \vec{F}_d de fluxo difusivo, \vec{v} é o campo de velocidades e $\Gamma\phi$ o coeficiente de difusão da propriedade ϕ . Substituindo Eq. (26) em (25):

$$\frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u_j \phi)}{\partial x_j} = \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\Gamma\phi \frac{\partial\phi}{\partial x_j} \right) + S(\phi, t) \quad (27)$$

A Eq. (27) é a forma conservativa geral do transporte de uma grandeza ϕ . Esta representação é usualmente utilizada como ponto de partida para o processo de discretização no MVF, que consiste em integrá-la em um número finito de volumes de controles Ω_{VC} e no intervalo de tempo Δt .

$$\begin{aligned} & \int_t^{t+\Delta t} \int_{\Omega_{VC}} \frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t} dV dt + \int_t^{t+\Delta t} \int_{\Omega_{VC}} \frac{\partial(\rho u_j \phi)}{\partial x_j} dV dt \\ &= \int_t^{t+\Delta t} \int_{\Omega_{VC}} \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\Gamma\phi \frac{\partial\phi}{\partial x_j} \right) dV dt + \int_t^{t+\Delta t} \int_{\Omega_{VC}} S(\phi, t) dV dt \end{aligned} \quad (28)$$

Aplicando o teorema da divergência, que permite transformar integrais de domínio em integrais de contorno,

$$\begin{aligned}
& \int_t^{t+\Delta t} \int_{\Omega_{VC}} \frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t} dV dt + \int_t^{t+\Delta t} \int_{\partial\Omega_{VC}} \rho(u_j n_j) \phi dS dt \\
& = \int_t^{t+\Delta t} \int_{\partial\Omega_{VC}} \Gamma^\phi \left(\frac{\partial\phi}{\partial x_j} n_j \right) dS dt + \int_t^{t+\Delta t} \int_{\Omega_{VC}} S(\phi, t) dV dt
\end{aligned} \tag{29}$$

em que $\partial\Omega_{VC}$ é o contorno do volume Ω_{VC} .

Na Eq. (29), o primeiro termo do lado esquerdo representa a taxa de armazenamento e o segundo o termo advectivo/convectivo. Do lado direito, o primeiro termo é o termo difusivo e o segundo é o termo fonte.

Considerando o meio em repouso, o termo advectivo/convectivo se torna nulo, então,

$$\int_t^{t+\Delta t} \int_{\Omega_{VC}} \frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t} dV dt = \int_t^{t+\Delta t} \int_{\partial\Omega_{VC}} \Gamma^\phi \left(\frac{\partial\phi}{\partial x_j} n_j \right) dS dt + \int_t^{t+\Delta t} \int_{\Omega_{VC}} S(\phi, t) dV dt \tag{30}$$

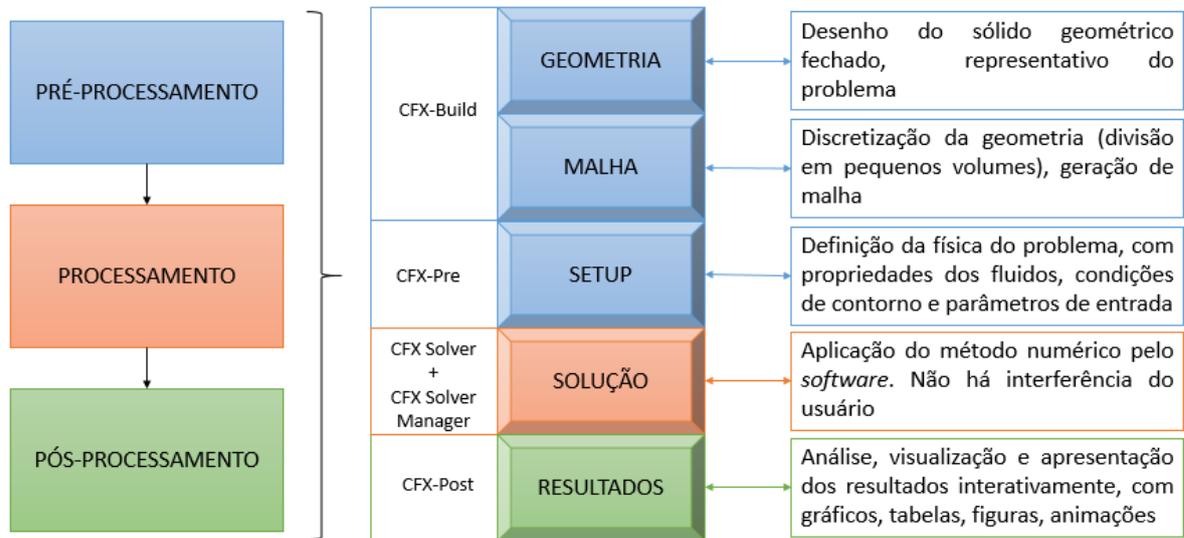
Neste trabalho foi aplicado o Método dos Volumes Finitos, através da modelagem no *software* comercial Ansys CFX®.

4.6.1 Pacote computacional Ansys CFX®

O CFX® é um *software* de Dinâmica dos Fluidos Computacional (CFD) integrado, pertencente aos pacotes computacionais da ANSYS, que fornece soluções confiáveis e precisas de maneira rápida e robusta em uma ampla variedade de aplicações de CFD e de multifísica.

Simulações de CFD geralmente são delineadas em três etapas bem definidas: pré-processamento, processamento e pós-processamento. No CFX® é possível criar a geometria, definir a malha numérica, configurar os parâmetros da simulação, resolver e realizar análises posteriores.

Figura 8 – Diagrama representativo do domínio computacional no Ansys CFX®.



Fonte: a autora (2020).

Como mostrado na Figura 8 o CFX® trabalha em 5 módulos:

- 1) *CFX-Build*: Criação da geometria e geração de malha;
- 2) *CFX-Pre*: Inserção da análise do escoamento e suas características;
- 3) *CFX Solver Manager*: Interface de acompanhamento do progresso da simulação;
- 4) *CFX Solver*: Processamento interno, onde não há interferência do usuário;
- 5) *CFX-Post*: Processamento dos resultados.

5 METODOLOGIA

Neste Capítulo se apresenta a classificação desta pesquisa, os materiais a serem analisados, o instrumento de coleta de dados e a forma de condução (método) à análise do problema. São apresentados também os parâmetros de entrada para a problemática e as condições da simulação numérica.

5.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

Do ponto de vista da natureza, esta dissertação se classifica como aplicada, pois tem o objetivo de gerar conhecimentos para aplicação prática e para solucionar problemas específicos, envolvendo verdades e interesses locais (SILVA E MENEZES, 2005).

Com relação à forma de abordagem do problema, esta pesquisa é classificada como quantitativa, pois requer o uso de recursos e técnicas estatísticas, por meio de formulações matemáticas ligadas à transferência de calor para determinar a distribuição de temperaturas e o dano térmico no olho humano (SILVA E MENEZES, 2005).

Do ponto de vista dos objetivos, este trabalho é classificado como exploratório, pois tem o objetivo de tornar o problema explícito e construir hipóteses por meio de revisão bibliográfica e análise de casos para formular a ideia principal (SILVA E MENEZES, 2005).

Em relação aos procedimentos técnicos, o estudo em questão apresenta características de pesquisa experimental numérica e estudo de caso (SILVA E MENEZES, 2005).

5.2 DESCRIÇÃO DA PROBLEMÁTICA

Neste estudo foi considerado um modelo 3D de olho humano com um melanoma de coróide, para determinar a distribuição de temperaturas no olho e o dano térmico no tumor durante aplicação da TTT. O modelo 3D foi construído no *software* comercial Ansys CFX®, a partir da geometria disponibilizada no SolidWorks por Garcia (2015), e foi aplicado o MVF para resolver numericamente o problema.

Os parâmetros de entrada são reais e correspondem a um paciente do sexo feminino, 37 anos, portadora de melanoma de coróide, com diagnóstico realizado em abril de 2017. O tumor da paciente foi classificado como pequeno na área macular do olho esquerdo.

A paciente foi submetida a tratamento inicial com TTT com laser de diodo – cujo comprimento de onda foi igual a 810nm, com feixe de diâmetro igual a 1,0 mm e potência de saída igual a 400mW – no mesmo período de diagnóstico e até então tem sido acompanhada com realização de exames periódicos de fundoscopia e exames complementares como: ultrassonografia; retinografia e angiografia fluoresceínica; e tomografia de coerência óptica.

As informações técnicas e médicas estão sintetizadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Resumo dos dados utilizados pela médica durante a TTT.

Temperatura ambiente	20°C
Tipo do laser	Diodo
Comprimento de onda do laser	810nm
Diâmetro do feixe de laser	1,0mm
Potência de saída do laser	400mW
Tempo de execução de cada feixe de laser	60s
Quantidade de pontos de aplicação do laser	25

Fonte: a autora (2020).

5.3 HIPÓTESES

Para simplificação do problema, as hipóteses adotadas, semelhantes às de Silva (2012) e Garcia (2015) são:

- Os tecidos biológicos do olho humano são homogêneos, isotrópicos e estão em contato entre si;
- Por ser uma paciente jovem, os tecidos são sólidos, não há alteração na viscosidade do humor vítreo;
- A temperatura do sangue é considerada constante e igual a 37°C e a temperatura ambiente igual a 20°C;
- As propriedades termofísicas da íris e do corpo ciliar são consideradas iguais às do humor aquoso;

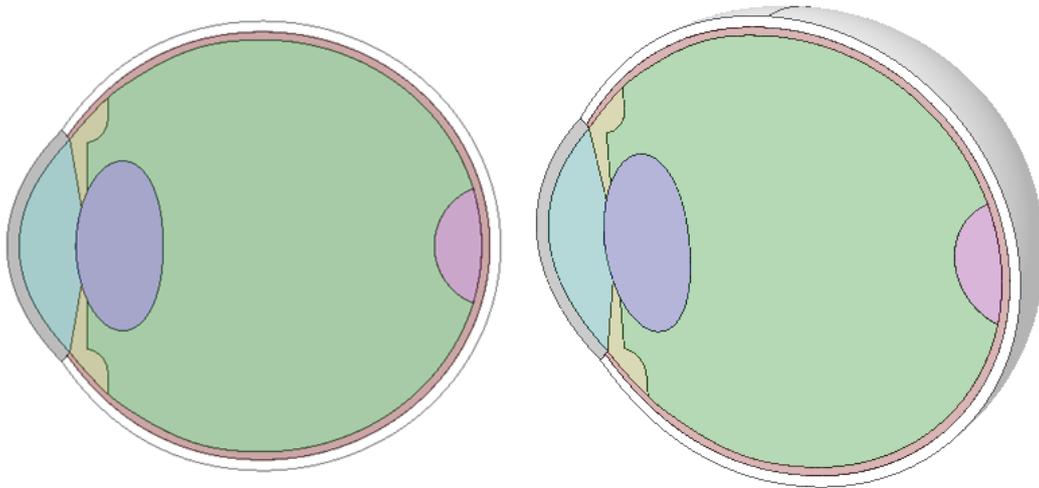
- A perfusão sanguínea foi considerada apenas no tumor e na coroide, por causa de seus efeitos serem maiores nessas regiões, que são altamente vascularizadas;
- A geração de calor metabólico foi desconsiderada, por ser muito menor que a energia depositada pela fonte de calor externa ($Q \gg Q_m$);
- A transferência de calor dentro do olho ocorre por condução;
- O feixe de laser é cilíndrico, sua incidência apresenta o padrão *spot*, ou seja, sua intensidade é independente da posição radial em relação ao centro do feixe e não ocorre espalhamento durante sua aplicação;
- Desconsidera-se a ação focalizadora do cristalino;
- Retina e tumor são consideradas uma única região, por causa da parcela de absorção no tumor ser muito maior e pela fina espessura da retina;
- O nervo óptico não foi considerado devido à sua pequena influência sobre a distribuição de temperaturas no olho.

5.4 GEOMETRIA E PROPRIEDADES TERMOFÍSICAS DO OLHO

A geometria do olho foi criada em 3D, considerando que o olho é simétrico em relação ao eixo pupilar e desconsiderando a presença do nervo óptico, com as seguintes características: diâmetro do eixo pupilar = 24mm; espessura da córnea = 0,4mm; espessura da esclera = 0,53mm; cristalino é uma lente biconvexa com diâmetro perpendicular ao eixo pupilar = 8,4mm e espessura = 4,3mm; espessura da coroide = 0,2mm próximo à esclera e 0,4mm na parte posterior do olho. O tumor da paciente jovem possui as seguintes características: altura do tamanho do maior eixo = 5,68mm; e espessura = 2,33mm. Essas informações foram obtidas das imagens da paciente (Anexo A).

A Figura 9 apresenta a geometria definida no módulo *CFX-Build* do Ansys CFX®, cujas regiões foram consideradas sólidas.

Figura 9 – Representação geométrica do objeto de simulação.



Fonte: a autora (2020).

As propriedades dos tecidos biológicos do olho humano foram consideradas constantes em cada região. A Tabela 3 apresenta as informações usadas neste trabalho e iguais às usadas por Garcia (2015) e Silva (2012).

Tabela 3 – Propriedades termofísicas dos tecidos biológicos do objeto de simulação.

TECIDO	Córnea	Humor Aquoso	Cristalino	Humor Vítreo	Tumor	Coroide	Esclera
Calor específico (J.kg⁻¹.K⁻¹)	4.178 ⁽ⁱ⁾	3.997 ^(b)	3.000 ^(g)	4.178 ⁽ⁱ⁾	3.900 ^(h)	4.190 ^(a)	4.178 ^(g)
Condutividade térmica (W.m⁻¹.K⁻¹)	0,58 ^(c)	0,58 ^(c)	0,4 ^(g)	0,603 ⁽ⁱ⁾	0,7 ^(h)	0,628 ^(a)	0,58 ^(c)
Massa específica (kg.m⁻³)	1.050 ^(f)	1.000 ⁽ⁱ⁾	1.050 ^(f)	1.000 ⁽ⁱ⁾	1.040 ^(h)	1.000 ^(a)	1.050 ^(f)
Coefficiente de absorção (m⁻¹)	120,52 ^(a)	16,82 ^(a)	20,26 ^(a)	7,69 ^(a)	1.377,88 ^(e)	1377,88 ^(e)	120,52 ^(a)
Taxa de perfusão sanguínea (s⁻¹)	-	-	-	-	0,00399 ^(j)	0,012 ^(j)	-

(a) Amara (1995).

(b) Solução salina.

(c) Emery et al. (1975).

(d) Lima & Silva (2004).

(e) Cheong et al. (1990).

(f) Neelakantaswamy & Ramakrishnan (1979).

(g) Lagendijk (1982).

(h) Rivolta et al. (1999).

(i) Água.

(j) Flyckt et al. (2006)

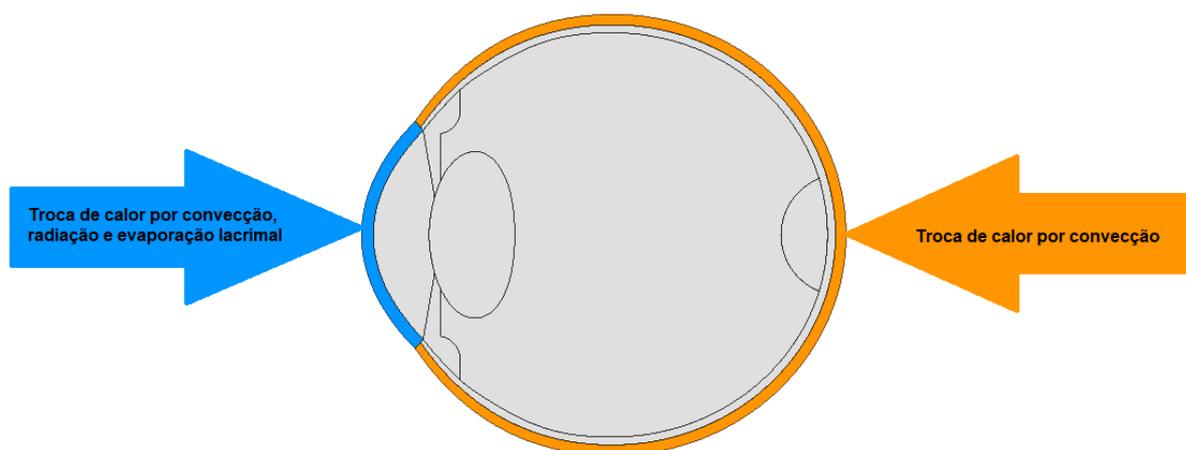
As informações referentes ao coeficiente de absorção levam em consideração o comprimento de onda do laser aplicado durante a terapia, isto é, o laser de diodo com comprimento de onda igual a 810nm. Como alguns desses valores não foram encontrados na literatura para o comprimento de onda desejado, Silva (2012) realizou interpolação linear entre valores encontrados para lasers de outros comprimentos de onda.

5.5 FORMULAÇÃO MATEMÁTICA

Considerando que as regiões do olho da paciente se comportam como sólidas, a equação governante do problema corresponde à Equação da Biotransferência de Calor, apresentada na Seção 4.4.

Conforme representação esquemática do problema (Figura 10), há duas condições existentes nas fronteiras do sistema com o meio, sendo a primeira condição de contorno em relação à troca de calor entre a superfície mais externa da esclera e o interior do corpo humano; e a segunda condição de contorno, cuja troca de calor ocorre entre a superfície externa da córnea e o meio ambiente.

Figura 10 – Representação esquemática das condições de contorno para o objeto de simulação.



Fonte: a autora (2020).

Para a primeira condição de contorno, a troca de calor ocorre por convecção e se considera que o interior do corpo humano é um meio homogêneo a temperatura constante. A expressão matemática desta condição é representada pela Eq. (31), em

que η é a direção normal à superfície, h_e é o coeficiente de convecção entre a esclera e o interior do corpo e os outros parâmetros foram definidos anteriormente.

$$-k_t \frac{\partial T_t}{\partial \eta} = h_e(T_t - T_s) \quad (31)$$

Para a segunda condição de contorno, tem-se a troca de calor por convecção, por radiação e por evaporação lacrimal. Aplicando um balanço de energia na superfície, chega-se à Eq. (32).

$$-k_t \frac{\partial T_t}{\partial \eta} = h_{c\infty}(T_t - T_\infty) + \sigma\varepsilon(T_t^4 - T_\infty^4) + E \quad (32)$$

onde $h_{c\infty}$ é o coeficiente de troca de calor por convecção entre a córnea e o ambiente, σ é a constante de Stefan-Boltzmann, ε é a emissividade da córnea, T_∞ é a temperatura ambiente e E é a taxa de energia removida por evaporação do filme lacrimal.

Com relação ao tempo, a temperatura em qualquer ponto em um determinado momento depende da condição no início do processo de condução de calor. Portanto, para as simulações em regime transitório, a condição inicial utilizada foi obtida da simulação numérica considerando o olho humano em regime permanente. Ou seja, a distribuição inicial da temperatura no olho humano foi calculada sem a aplicação da fonte de calor devido à radiação do laser.

A Tabela 4 mostra os valores dos parâmetros de entrada das condições de contorno utilizados na simulação numérica, tanto para o regime estacionário, quanto para o regime transitório.

Tabela 4 – Parâmetros aplicados às condições de contorno.

Parâmetro	Valor
Coefficiente de transferência de calor por convecção entre a córnea e o ambiente	$10 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{°C}^{-1}$
Calor perdido na córnea devido à evaporação lacrimal	$40 \text{ W} \cdot \text{m}^{-2}$
Emissividade da córnea	0,975
Coefficiente de transferência de calor por convecção entre a esclera e o interior do corpo	$65 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{°C}^{-1}$

Fonte: Garcia (2015).

5.6 ESTRATÉGIA DE SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

Se o tecido biológico, ao interagir com uma fonte de radiação, atingir a temperatura de 60°C, ocorre a desnaturação de proteínas. O fenômeno depende do comprimento de onda da radiação incidente. Na perspectiva deste trabalho, à medida que o laser é aplicado em um paciente com tumor ocular durante uma TTT, pode ocorrer um efeito térmico no tumor, o qual pode ser suficiente para destruir o tecido. Consequentemente, a superfície do tumor pode encolher e o humor vítreo passa a ocupar o seu espaço.

Para tratar este problema, que tem como característica a mobilidade da fronteira (problema de fronteira móvel), Silva (2012) desenvolveu uma estratégia computacional para representar a destruição do tumor, substituindo as propriedades termofísicas do tumor pelas do humor vítreo em função do valor do dano térmico. Quando os valores de dano térmico nos nós atingem valores iguais ou maiores que 1,0 ($\Omega \geq 1$), as propriedades do tumor são substituídas pelas do humor vítreo. Enquanto o dano térmico for menor que 1,0 ($\Omega < 1$), as propriedades nos nós continuam sendo as do tumor, o que significa que o tumor ainda não foi destruído.

Segundo Garcia (2015), a não utilização de frentes móveis superestima os melanomas. A autora afirma que “não se considerar a troca das citadas propriedades depois de o tecido ter sido danificado não tem sentido físico”. É por isso que neste trabalho se considera a estratégia de utilização de frentes móveis.

5.7 ESCOLHA DA MALHA

O estudo de convergência de malha em simulações numéricas é realizado, geralmente, levando em consideração os resíduos numéricos, a norma do erro da solução entre duas malhas consecutivas e o tempo de processamento da simulação.

Os resíduos numéricos correspondem à medida do desbalanceamento local das variáveis, ou seja, se há ou não conservação das quantidades importantes do problema (para este trabalho, a temperatura) no volume analisado. Normalmente o *solver* do CFX acompanha a convergência através dos resíduos RMS (*Root Mean Square*), que significa Raiz do Valor Quadrado Médio. A cada malha analisada, o *solver* do CFX mostra os valores do RMS, a cada passo no tempo, ao longo de todo

domínio. Neste trabalho o valor do RMS foi analisado ao final da simulação, no tempo de 60s.

Para verificar a acurácia dos modelos numéricos, pode ser usado o erro quadrático médio (EQM), que calcula a diferença entre o valor aproximado (calculado) da variável de interesse e o valor da variável de uma solução tomada como exata (verdadeira), como mostra a Eq. (33) (SILVA, 2012). Neste trabalho, a variável de interesse foi a temperatura e a solução da Malha 6 foi tomada como exata. Assim, as soluções calculadas nas outras malhas foram comparadas com a solução obtida na Malha 6.

$$EQM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{T-T_i}{T_i}\right)^2}{n}} * 100\% \quad (33)$$

O tempo de simulação depende das propriedades do computador e do modelo adotado. As configurações de *hardware* do computador em que os modelos deste trabalho foram simulados são: um processador Core i7, com 8GB de memória, 1TB de disco rígido e Windows 10 Home como sistema operacional.

A Tabela 5 apresenta um estudo de convergência da malha levando em consideração que a variável de interesse é a temperatura em cada região do olho, após 60s de aplicação de fonte externa de calor.

Foram consideradas malhas progressivamente refinadas, utilizando-se elementos tetraédricos.

Os pontos de análise da temperatura estão sobre o eixo pupilar e correspondem às abscissas: $x_1 = 0mm$ (origem do sistema de coordenadas), $x_2 = 0,6mm$, $x_3 = 3,37mm$, $x_4 = 7,67mm$, $x_5 = 20,99mm$, $x_6 = 23,32mm$ e $x_7 = 23,72mm$, que correspondem ao ponto inicial em cada região tecidual de análise. Durante os testes, foi considerado um passo no tempo de 1s.

Tabela 5 – Estudo de convergência de malha.

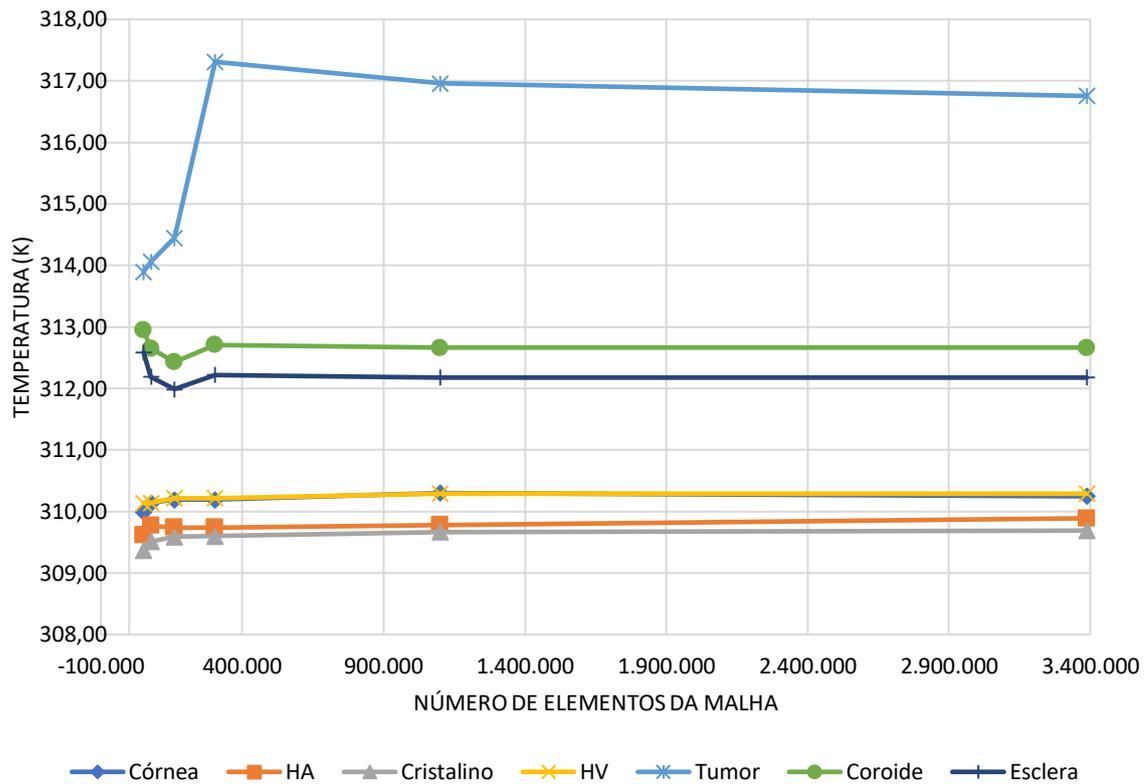
MALHA		1	2	3	4	5	6
ELEMENTOS		50.589	76.494	159.942	303.412	1.100.010	3.387.386
TEMPERATURA	Córnea	309,99	310,14	310,19	310,19	310,30	310,25
	Humor aquoso	309,62	309,77	309,74	309,74	309,78	309,89
	Cristalino	309,37	309,51	309,59	309,60	309,67	309,69
	Humor vítreo	310,14	310,14	310,22	310,22	310,29	310,29
	Tumor	313,90	314,06	314,45	317,31	316,96	316,76
	Coroide	312,95	312,65	312,43	312,71	312,66	312,66
	Esclera	312,59	312,19	311,99	312,22	312,18	312,18
RMS		3,37E-06	2,68E-06	2,78E-06	4,03E-06	5,98E-07	2,78E-07
EQM		0,35	0,32	0,28	0,07	0,03	-
TEMPO DE SIMULAÇÃO (s)		46,345	55,931	158,604	179,872	417,258	1.193,259

Fonte: a autora (2020).

Além do estudo de convergência baseado nos fatores mencionados, faz-se necessário ter a certeza que a solução é independente do refinamento da malha. Neste sentido, analisando a variável de interesse ao final do regime transitório e variando a quantidade de elementos da malha (refinamento), escolheu-se a malha que alcança os melhores resultados, que é uma combinação entre precisão e custo computacional.

A Figura 11 mostra a temperatura em cada região do olho para os seis tipos de malha mencionados, com as variações no número de elementos da malha. É nessa figura que pode ser observado que as três últimas malhas apresentam resultados mais semelhantes, principalmente na região do tumor.

Figura 11 – Estudo de independência de malha.



Fonte: a autora (2020).

A malha escolhida foi a Malha 4, por apresentar resultados praticamente idênticos em seu estudo de independência e por apresentar valores baixos tanto para o RMS quanto para o EQM, além de apresentar um tempo de simulação menor em relação às Malhas 5 e 6.

5.8 QUALIDADE DA MALHA

A qualidade da malha é importante para a precisão e estabilidade da solução numérica e diferentes critérios podem ser utilizados para verificá-la. Neste trabalho foi utilizado o parâmetro *Orthogonal Quality*, que consiste em verificar a ortogonalidade dos elementos.

Conforme Tabela 6, esse parâmetro varia de 0 a 1, e quanto mais próximo desse último valor, melhor é a qualidade.

Tabela 6 – Critérios de qualidade da malha para o *Orthogonal Quality*.

INACEITÁVEL	RUIM	ACEITÁVEL	BOA	MUITO BOA	EXCELENTE
0-0,001	0,001-0,14	0,15-0,20	0,20-0,69	0,70-0,95	0,95-1,00

Fonte: a autora (2020).

Para a malha escolhida, com 303.412 elementos, o parâmetro avaliado é igual a 0,77045, o que se considera, de acordo com os critérios do Ansys CFX[®] que a malha é de muito boa qualidade.

5.9 ESCOLHA DO PASSO NO TEMPO

Definida a malha de acordo com as condições do teste de convergência, foram realizados testes para determinar o valor do passo no tempo a ser utilizado nas simulações em regime transitório. Analogamente ao estudo de malha, o EQM e o tempo de simulação foram utilizados como parâmetros de escolha do passo no tempo.

Tabela 7 – Testes de convergência para o passo no tempo.

PASSO NO TEMPO (s)		1	0,5	0,2	0,1
TEMPERATURA (K)	Córnea	310,194	310,194	310,195	310,195
	Humor aquoso	309,739	309,740	309,740	309,741
	Cristalino	309,595	309,595	309,596	309,596
	Humor vítreo	310,217	310,218	310,218	310,218
	Tumor	317,306	317,309	317,311	317,311
	Coroide	312,708	312,710	312,712	312,713
	Esclera	312,216	312,218	312,220	312,221
EQM (%)		0,001091	0,000604	0,00021	-
TEMPO DE SIMULAÇÃO (s)		179,872	428,792	969,973	981,474

Fonte: a autora (2020).

Como é possível ver na Tabela 7, a escolha do passo no tempo não altera significativamente o resultado da temperatura ao final da simulação. Por isso, o tempo de simulação foi o fator indicativo na definição do passo no tempo. Foi definido um

passo no tempo de 1s, já que este valor apresenta um tempo de simulação razoavelmente pequeno.

5.10 CONDIÇÕES DE SIMULAÇÃO NUMÉRICA

A simulação numérica foi conduzida de acordo com a conduta do tratamento na paciente jovem durante a TTT, mas também foram simuladas outras possíveis configurações.

Segundo a conduta clínica, o laser de diodo é disparado da região central para periférica, com diâmetro do feixe igual a 1mm, potência inicial de 400mW e tempo de execução de 60s a cada emissão de energia. Os feixes do laser são emitidos de forma a cobrir toda a região tumoral e extrapolando ligeiramente os limites do tumor (margem de segurança) sem prejudicar os tecidos adjacentes, no intuito de garantir o dano em todo o tumor. É colocada uma lente de aumento entre olho e o laser. Aplica-se anestésico e a pupila é dilatada.

Foram realizados cálculos considerando o regime permanente como configuração inicial do regime transitório. Posteriormente, a cada 60s foram emitidos os feixes do laser de diodo, na direção perpendicular à córnea, sendo os feixes emitidos paralelamente ao eixo pupilar, até que toda a região do tumor seja atingida e considerando uma margem de segurança ao aumentar a região de exposição ao feixe de laser. Durante a simulação não foi considerada a superposição dos feixes de laser.

A título de simplificação computacional, foi considerado o eixo de coordenadas global ao aplicar o laser paralelamente, sem rotacionar o sistema do eixo de coordenadas local. Com isso, a curvatura da córnea não foi considerada. Para garantir que não influenciaria nos resultados, foram testados os dois casos (com rotação e sem rotação do eixo de coordenadas local) e não houve alteração no valor das variáveis da temperatura e do dano térmico. Os resultados deste teste estão apresentados na Seção 6.2.

Nas expressões matemáticas foi considerada uma potência do laser incidente na córnea igual a 380mW, por causa do coeficiente de atenuação do ar, o que diminui em cerca de 5% a energia do laser. Ainda na inserção das equações no programa, o diâmetro do feixe de laser foi considerado igual a 1,5mm, por causa da lente de aumento.

Numericamente os pontos de aplicação do laser são simulados com distribuição vertical no plano sagital do olho, espaçados entre os centros dos feixes vizinhos por uma distância de 1,5mm. Todos os feixes são paralelos ao eixo pupilar do olho, sendo um deles centralizado no eixo pupilar. O tumor tem aproximadamente 5,68mm de altura de tamanho do maior eixo e 2,33mm de espessura. Não foi considerado intervalo de tempo entre as aplicações do laser.

Para introduzir as expressões matemáticas no Ansys CFX[®], foi utilizada a linguagem CEL (*CFX Expression Language*), que permite ao usuário personalizar as simulações numéricas sem recorrer à escrita e compilação de rotinas externas. As expressões aplicadas estão no Apêndice A.

6 ANÁLISE DE RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os resultados para as diferentes configurações de simulação numérica, que inclui a conduta aplicada à paciente jovem durante o tratamento real.

Para garantir que o modelo criado estava funcionando adequadamente, foi realizada uma simulação numérica em regime estacionário, sem a incidência do laser sobre o olho humano, considerando as condições utilizadas por Garcia (2015) e os resultados foram comparados.

Posteriormente foram analisados os casos em regime transitório, com aplicação do laser durante 60s, seguindo o procedimento oftalmológico da TTT na clínica médica. Além da simulação considerando a conduta real da paciente, foram simulados casos com diferentes possíveis configurações.

A Tabela 8 mostra um resumo dos diferentes casos de análise, que foram simulados numericamente no Ansys CFX®. O Caso A é condição inicial para todos os outros casos. Em todas as configurações são usados os parâmetros da conduta médica.

Tabela 8 – Resumo dos casos de análise.

CASO A	Regime estacionário
CASO B	Regime transitório, com 5 pontos de aplicação do laser
CASO C	Regime transitório, com 25 pontos de aplicação do laser, do centro para periferia
CASO D	Regime transitório, com 25 pontos de aplicação do laser, da periferia para o centro
CASO E	Regime transitório, com 25 pontos de aplicação do laser de forma alternada

Fonte: a autora (2020).

6.1 CASO A

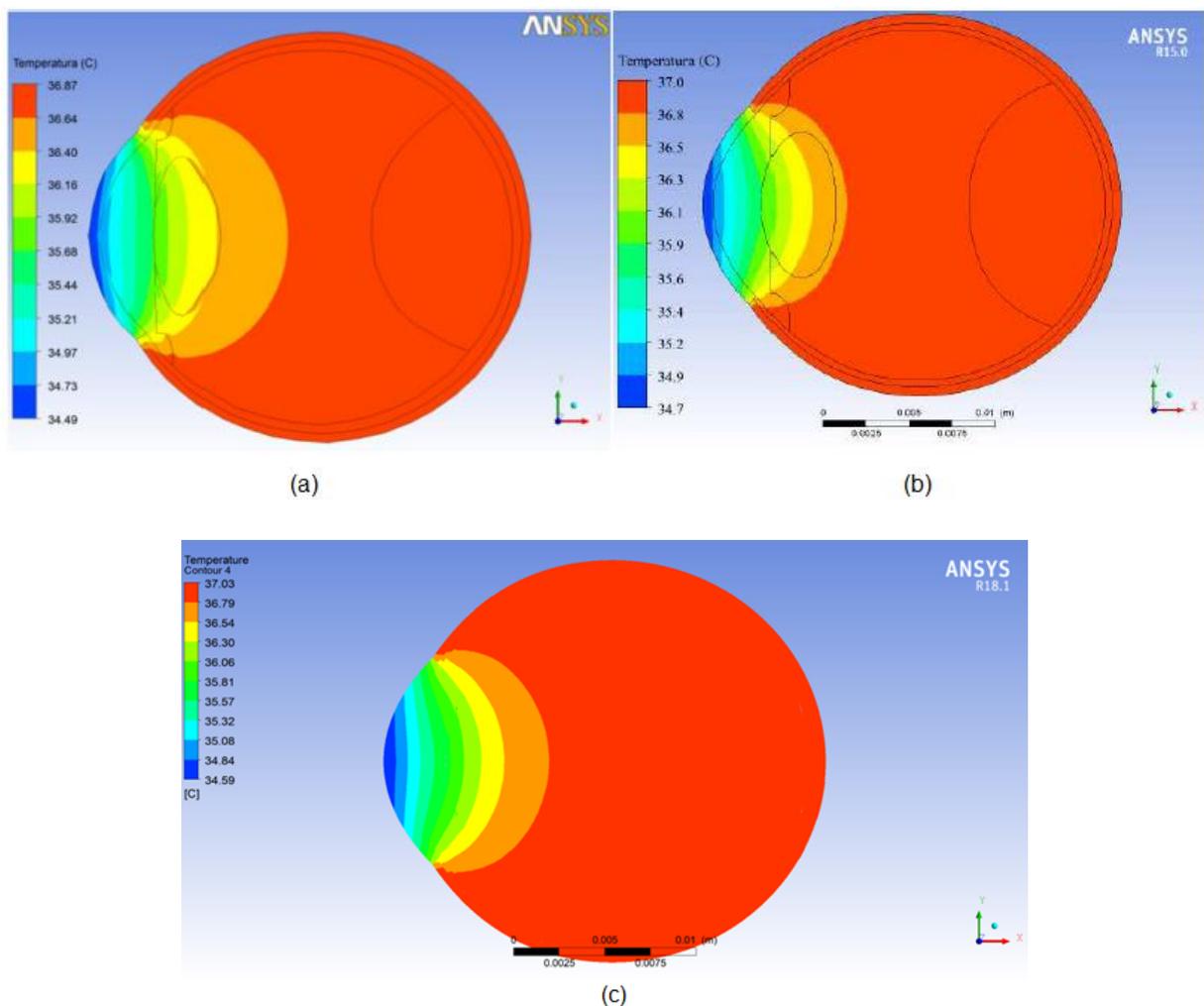
Este é o caso simulado referente ao regime permanente, que é utilizado como configuração inicial do regime transitório.

Tomando como referência as condições de contorno e as características do tumor usadas por Silva (2012) e também inicialmente usadas por Garcia (2015), este caso funcionou como uma comparação qualitativa do modelo, necessária para verificar se o modelo criado estaria funcionando adequadamente. As configurações impostas a esse primeiro modelo foram: 1) Temperatura fixa na superfície posterior

da esclera – 37°C ; 2) Troca de calor por convecção entre a superfície da córnea e o ambiente, com coeficiente de convecção equivalente igual a $22\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot^{\circ}\text{C}^{-1}$ e temperatura do ambiente igual a 25°C .

A Figura 12 apresenta as isoformas de temperatura para os modelos mencionados, comparando visualmente os resultados obtidos. Vale lembrar que o modelo de Silva (2012) é 2D e os modelos de Garcia (2015) e da autora são 3D.

Figura 12 – Distribuição de temperaturas no plano sagital do olho em regime estacionário: (a) Modelo de Silva (2012); (b) Modelo de Garcia (2015); (c) Modelo da autora.



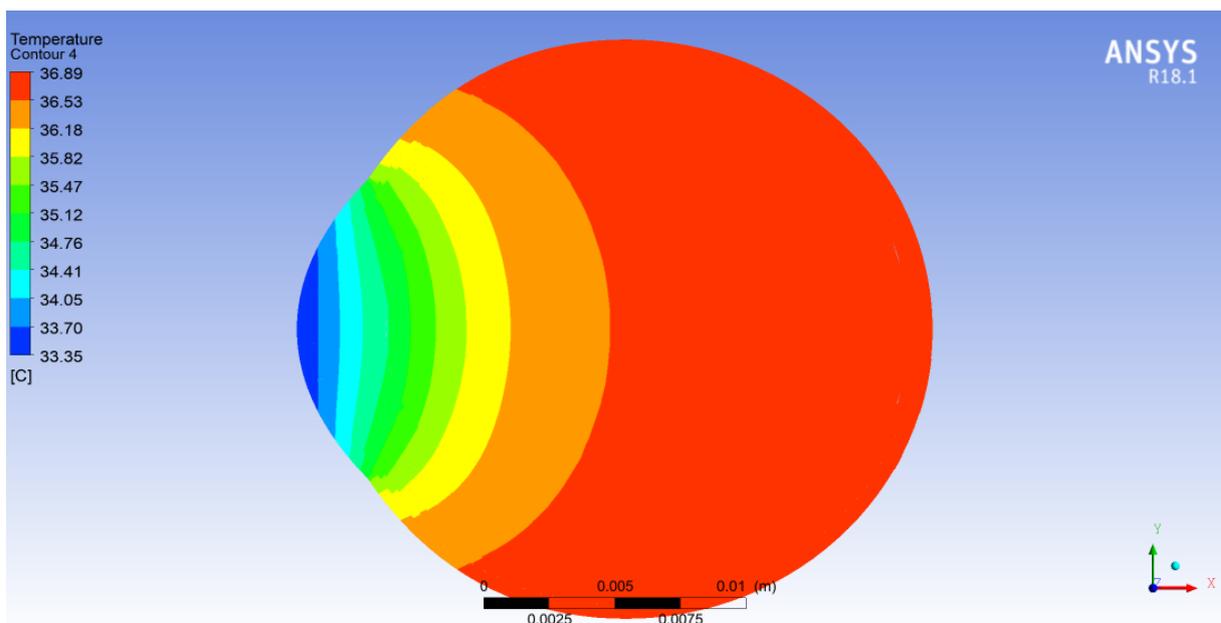
Fonte: a autora (2020).

É possível observar que as isoformas são semelhantes nos três modelos, com temperaturas mais elevadas no interior do olho humano, por causa da condição de contorno de temperatura fixa, e temperaturas mais baixas na superfície da córnea, por causa da troca de calor com o ambiente. Esses resultados são esperados e condizem com a física real do olho.

Com a comparação qualitativa realizada, as condições de contorno foram substituídas por outras mais realistas, que simulam o ambiente clínico onde a TTT foi realizada: 1) Troca de calor por convecção, por radiação e por evaporação lacrimal na superfície da córnea; 2) Troca de calor por convecção na superfície posterior da esclera. A temperatura do ambiente foi considerada igual a 20°C e os valores adotados para os demais parâmetros estão na Seção 5.5. A geometria do tumor também foi substituída, considerando, após a comparação qualitativa, as características do tumor da paciente jovem.

A Figura 13 mostra as isofaixas de temperaturas no plano sagital do olho da paciente jovem, considerando as novas condições de contorno, as hipóteses e todos os demais procedimentos metodológicos apresentados na Seção 5.

Figura 13 – Distribuição de temperaturas para o olho da paciente jovem em regime estacionário.



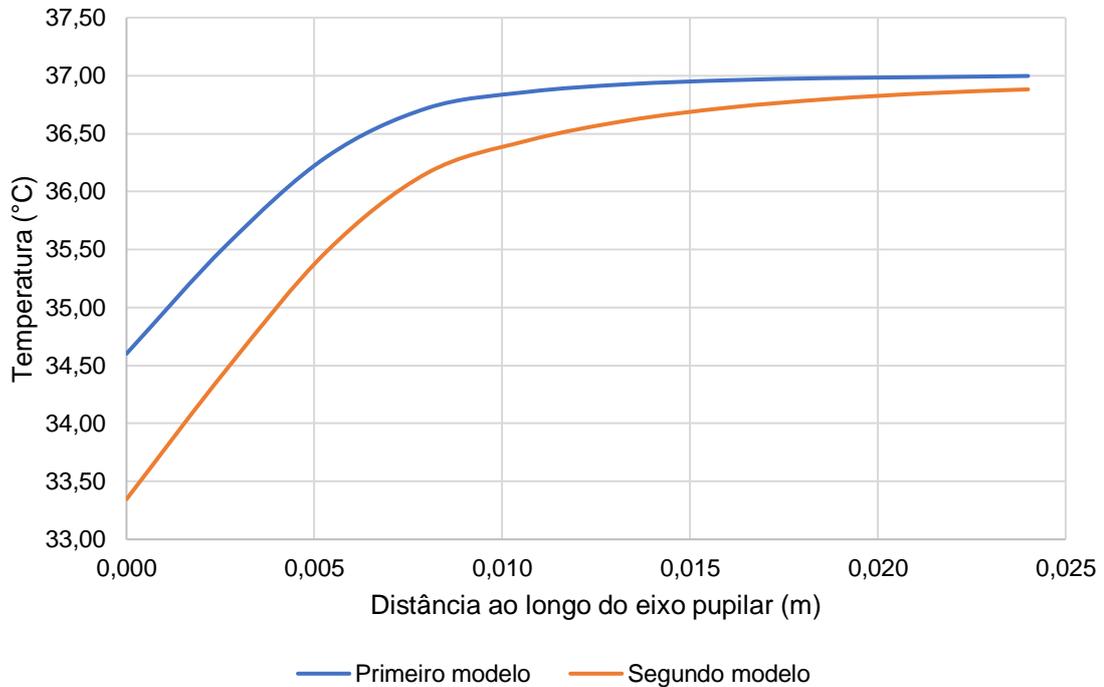
Fonte: a autora (2020).

Analisando a córnea, as temperaturas diminuem cerca de 3,6% em relação ao primeiro modelo usado na calibração, o que já se esperava devido à diminuição da temperatura ambiente e por apresentar um fluxo na córnea envolvendo não só a convecção, mas também a radiação e a evaporação lacrimal.

Essa diferença na distribuição de temperaturas também acontece por causa da condição de contorno na superfície posterior da esclera, já que não foi fixado um valor para temperatura. Ainda assim, como visto na Figura 14, a temperatura na esclera

chega próximo ao valor de 37°C, uma diferença de apenas 0,3% nessa região. A diferença máxima de temperatura ao longo do eixo pupilar se encontra na superfície da córnea (origem do eixo pupilar) por causa da condição de contorno nessa região.

Figura 14 – Gráfico da distribuição de temperaturas ao longo do eixo pupilar no regime estacionário.



Fonte: a autora (2020).

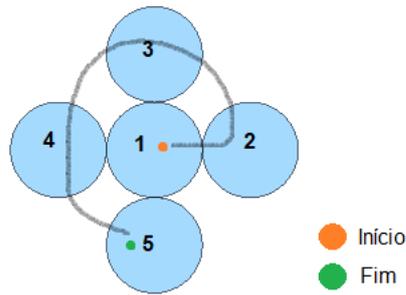
O segundo modelo simulado servirá como configuração inicial do regime transitório. Os casos simulados da Seção 6.2 até a Seção 6.5, que são as simulações em regime transitório utilizam essa configuração, realizadas apenas para o olho da paciente jovem com melanoma de coróide.

6.2 CASO B

Este caso simulado diz respeito ao disparo do feixe de laser em 5 pontos de aplicação, conforme conduta médica, desconsiderando a sobreposição e supondo que o feixe inicial é disparado no centro da córnea. Lembrando que o tempo de aplicação de cada feixe de laser foi de 60s.

A configuração usada para simular o Caso B está representada na Figura 15. Os números indicam a sequência de aplicação do laser.

Figura 15 – Representação esquemática da configuração usada na simulação do Caso B.



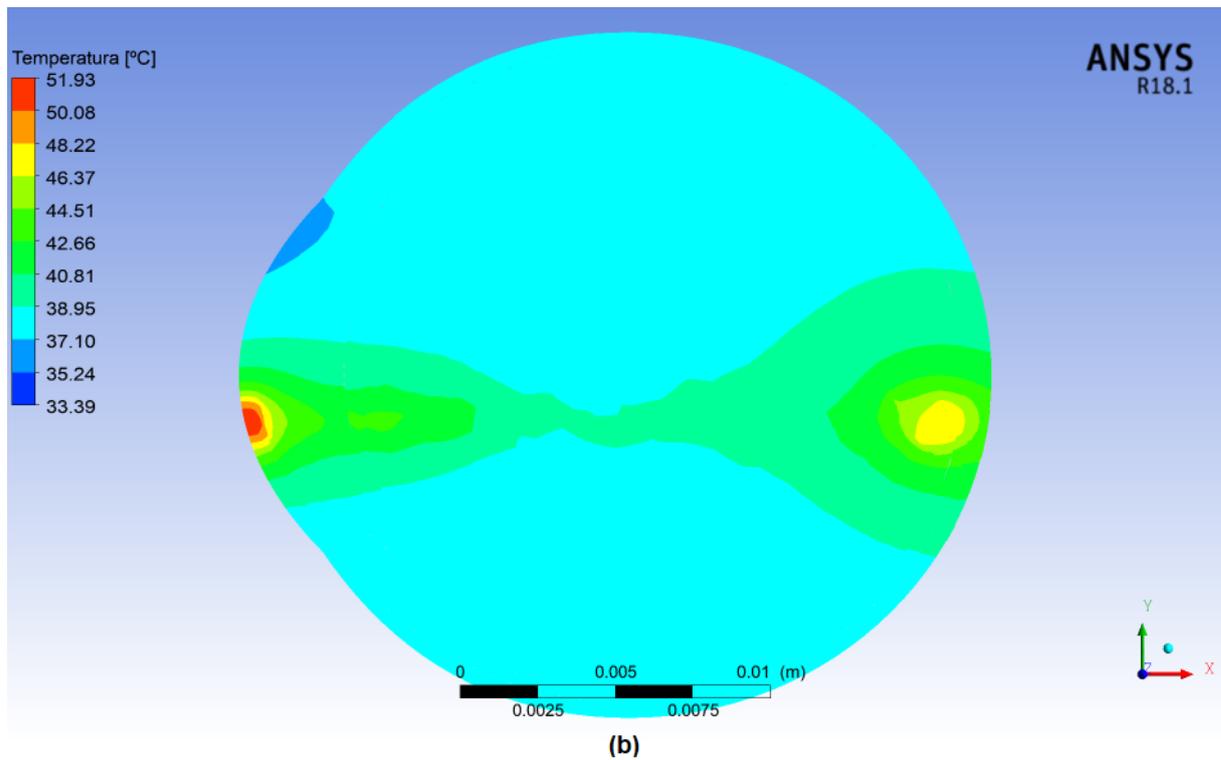
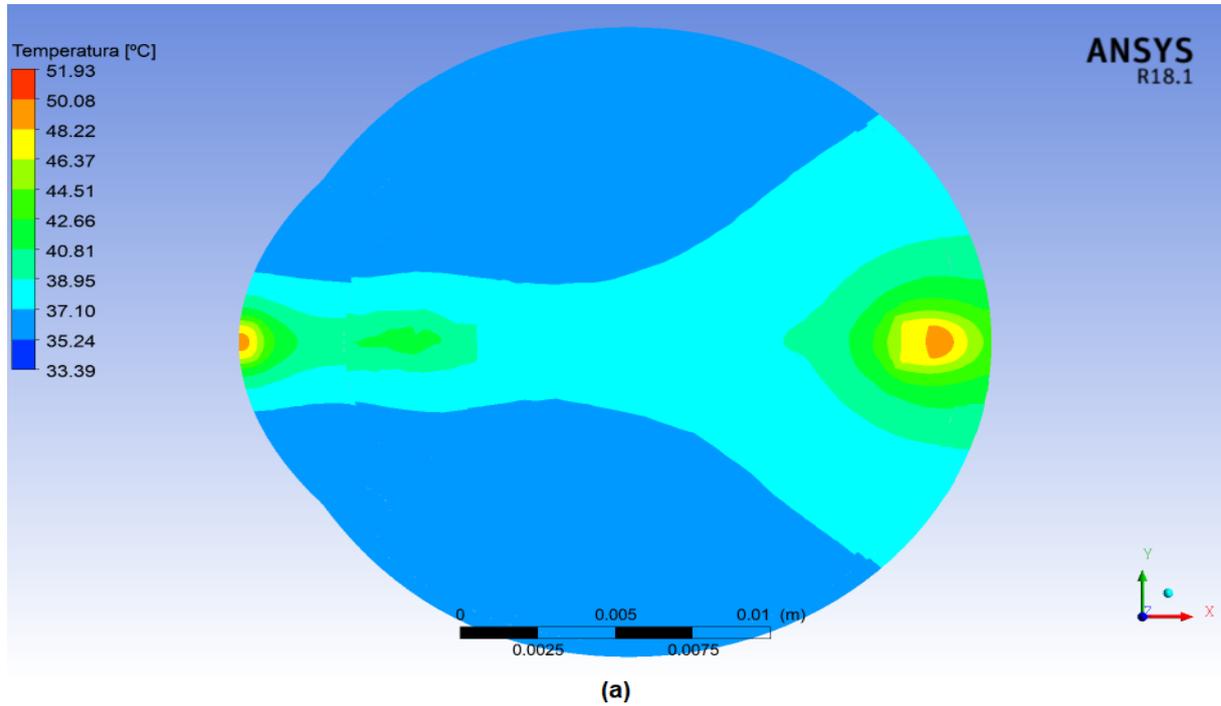
Fonte: a autora (2020).

Conforme exposto na Seção 5.6, as simulações em regime transitório foram conduzidas com substituição dos valores da condutividade térmica e do coeficiente de absorção do tumor pelos do humor vítreo quando o dano térmico atingiu valores iguais ou maiores que 1,0 na região do tumor.

A Figura 16 mostra a distribuição de temperaturas no olho da paciente ao final do primeiro e do último feixe de laser, respectivas posições 1 e 5.

É possível ver que no primeiro feixe de laser, há uma simetria na distribuição de temperaturas no plano sagital central, enquanto no final do tratamento as temperaturas são mais elevadas em todas as regiões do olho.

Figura 16 – Isofaixas de temperatura no plano sagital central do olho, para o caso de análise B: (a) início da TTT; (b) final da TTT.

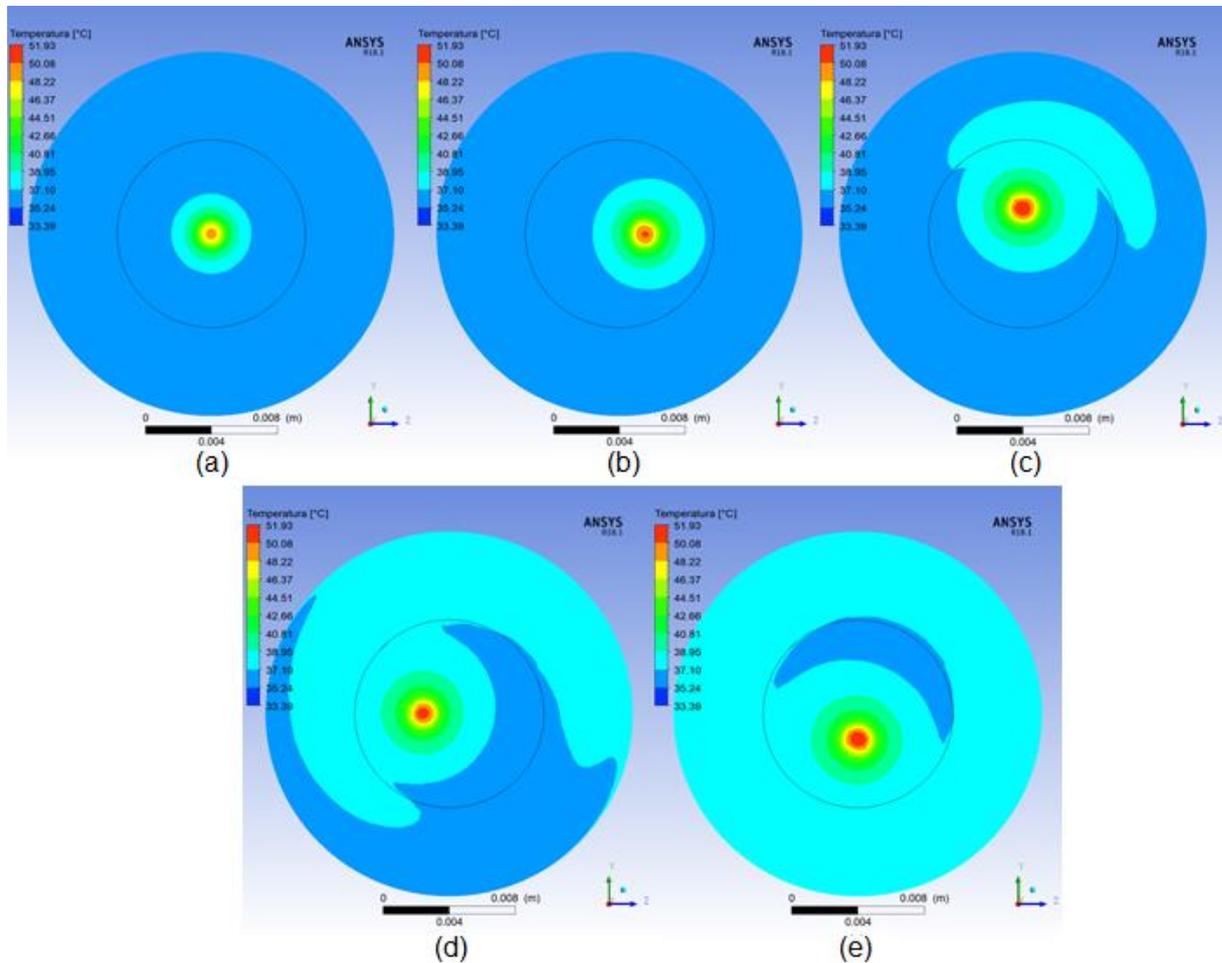


Fonte: a autora (2020).

Durante a TTT é preciso observar cuidadosamente o aumento de temperatura na córnea, para que não haja efeitos térmicos que possam provocar a destruição

desse tecido. A Figura 17 mostra o comportamento da temperatura, em uma vista frontal do olho, a cada disparo do feixe de laser durante a TTT.

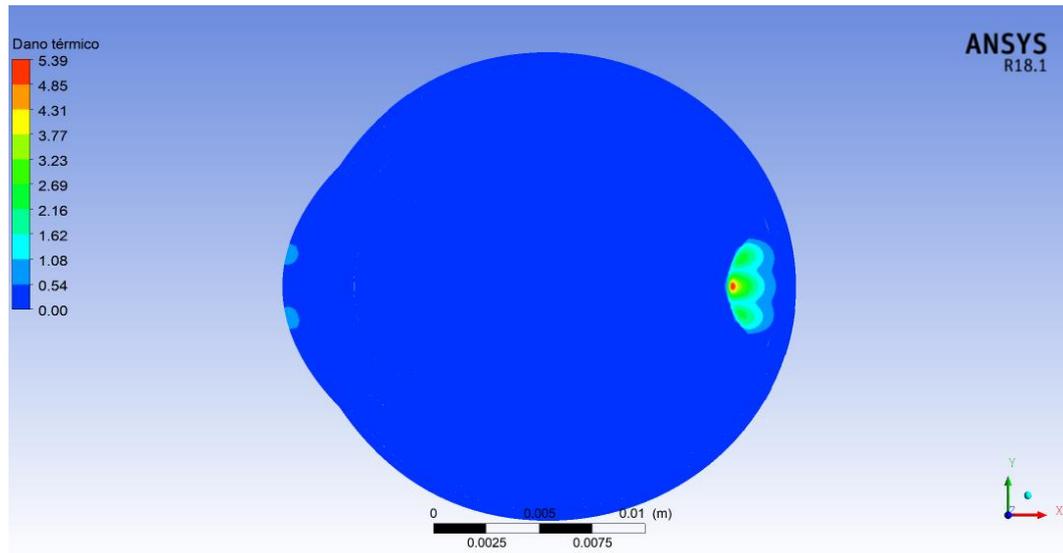
Figura 17 – Vista frontal da evolução na distribuição de temperaturas do olho em diferentes instantes de tempo, para o caso de análise B: (a) 60s; (b) 120s; (c) 180s; (d) 240s; (e) 300s.



Fonte: a autora (2020).

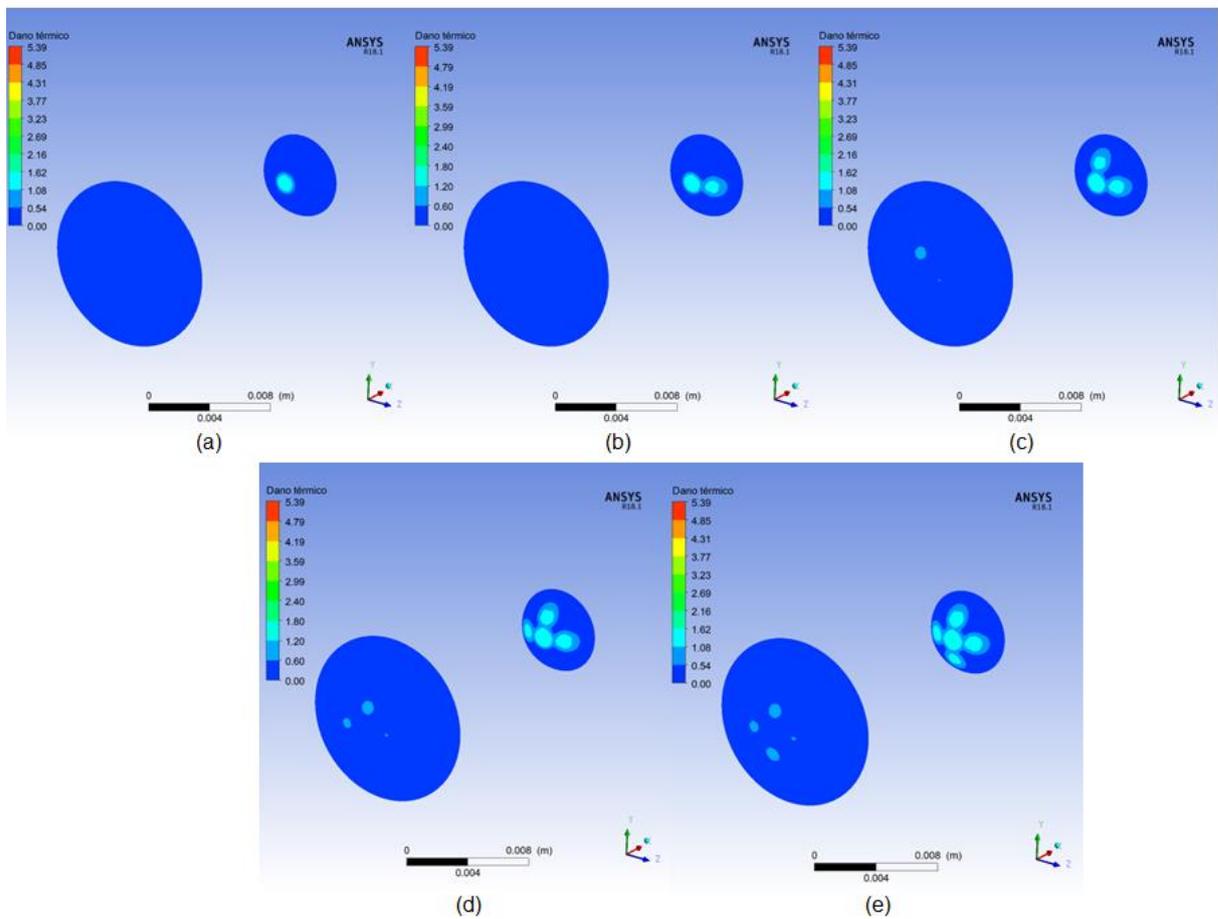
Nota-se que nenhum ponto da córnea atinge temperaturas acima de 60°C , o que é um indicativo de que não houve a desnaturação proteica, porém é preciso avaliar associadamente o tempo de exposição para afirmar se o tecido foi danificado. Por isso as Figura 18 e Figura 19 apresentam o dano térmico no plano sagital central e também nas regiões da córnea e do tumor.

Figura 18 – Dano térmico no plano sagital central do olho ao final da TTT, para o caso de análise B.



Fonte: a autora (2020).

Figura 19 – Evolução do dano térmico na córnea e no tumor ao final de cada disparo do feixe de laser para o caso de análise B: (a) 60s; (b) 120s; (c) 180s; (d) 240s; (e) 300s.

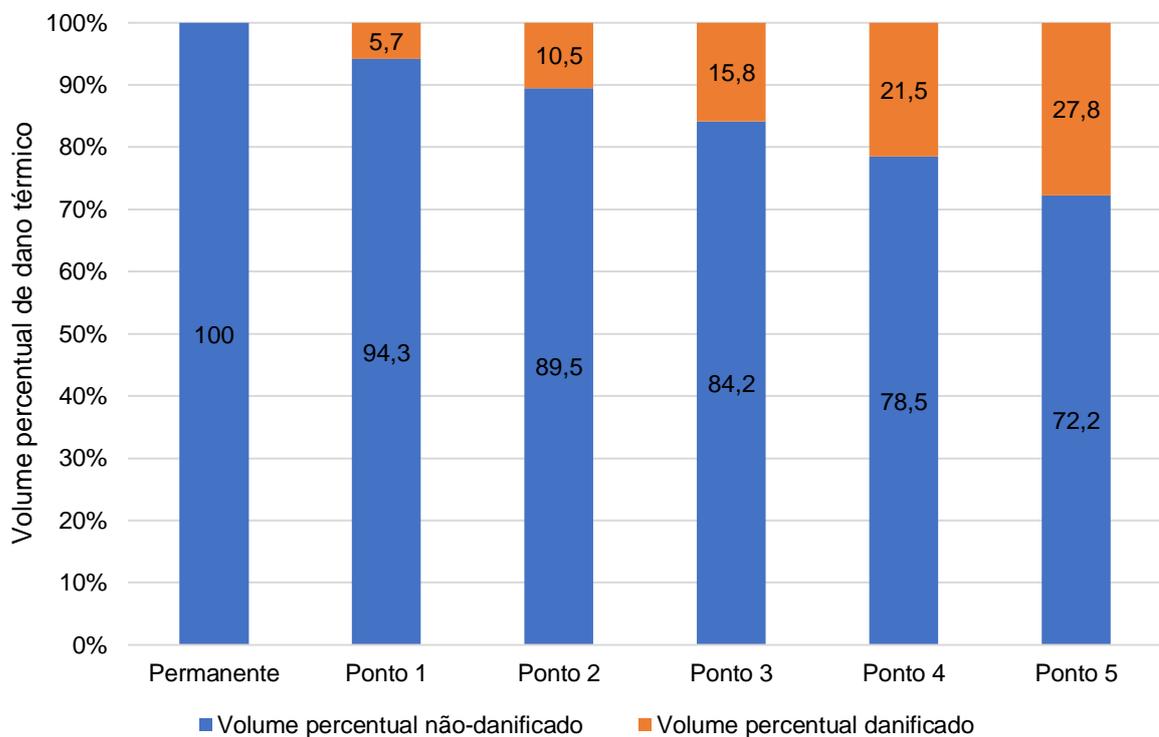


Fonte: a autora (2020).

O aumento da temperatura associado ao tempo de exposição faz com que o tumor seja danificado (valor do dano térmico maior do que 1,0). A córnea não foi danificada, mesmo com pontos de dano térmico reversíveis.

A Figura 20 mostra os cálculos percentuais dos volumes danificados do tumor, o que indica quantitativamente que à medida que o laser é aplicado, aumenta também o volume de tecido tumoral destruído irreversivelmente.

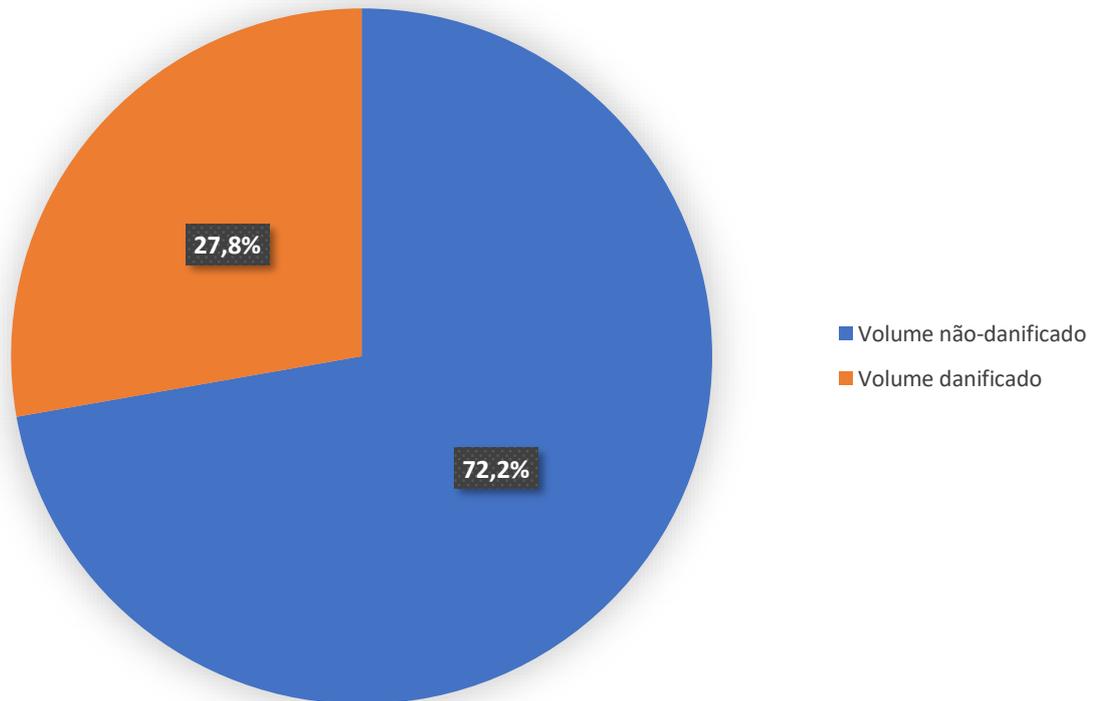
Figura 20 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da aplicação do laser em cada ponto para o caso de análise B.



Fonte: a autora (2020).

Ao final do tratamento com a TTT, os resultados para o modelo adotado apontam uma redução tumoral em volume de $2,39 \cdot 10^{-8} m^3$ para $3,32 \cdot 10^{-8} m^3$. Conforme ilustrado na Figura 21, isso quer dizer que o volume percentual destruído do tumor é de aproximadamente 27,8%.

Figura 21 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da TTT para o caso de análise B.



Fonte: a autora (2020).

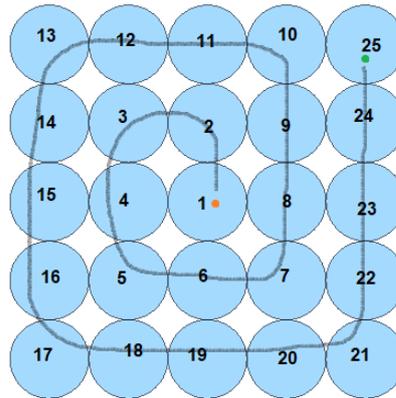
6.3 CASO C

Este caso simulado corresponde ao tratamento a laser real realizado na paciente jovem, na tentativa de reproduzir o ambiente clínico e a conduta médica durante a TTT.

A simulação foi executada de forma a cobrir toda a região tumoral com os feixes de laser, o que totalizou 25 pontos de aplicação para atingir todo o tumor acrescido da margem de segurança. Desconsiderou-se a sobreposição e, segundo conduta médica, o feixe inicial é disparado no centro da córnea em direção à periferia.

A configuração usada para simular o Caso C está representada na Figura 22. Os números indicam a sequência de aplicação do laser.

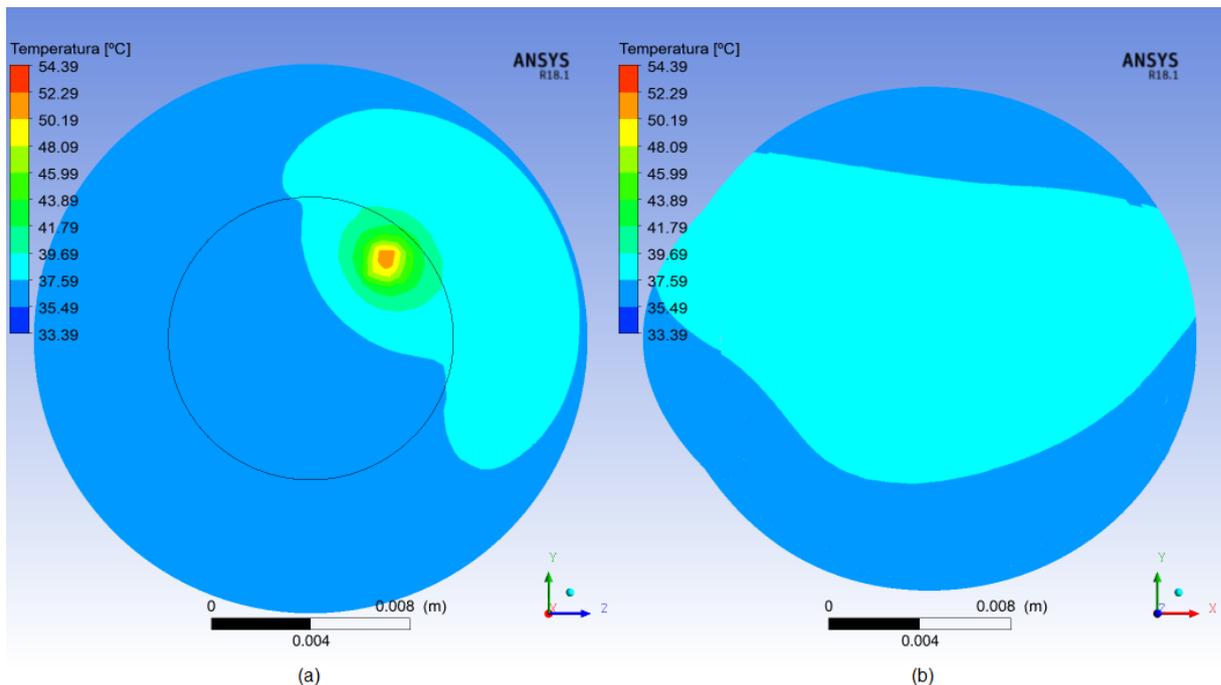
Figura 22 – Representação esquemática da configuração usada na simulação do Caso C.



Fonte: a autora (2020).

A Figura 23 mostra a distribuição de temperaturas no olho da paciente ao final da TTT, correspondente à posição 25.

Figura 23 – Distribuição de temperaturas no olho ao final da TTT, para o caso de análise C: (a) vista frontal; (b) plano sagital central.

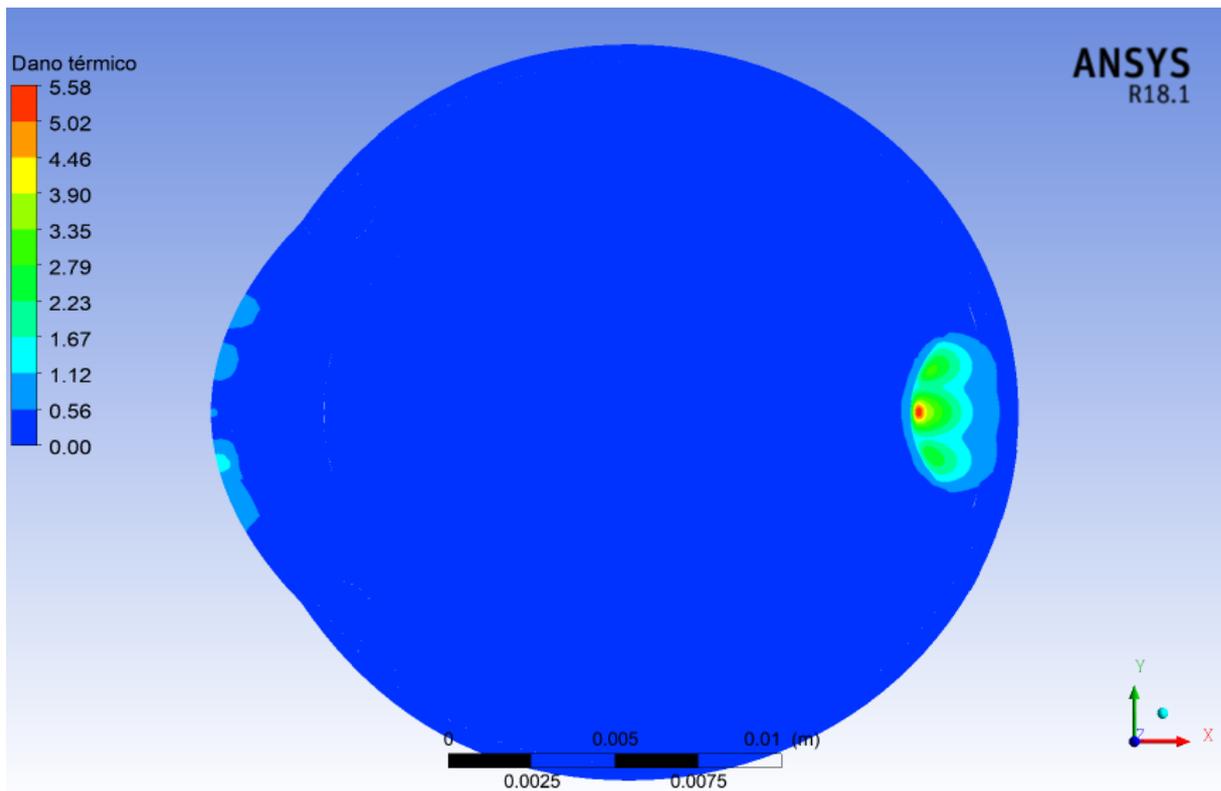


Fonte: a autora (2020).

É possível verificar que ao final dos 60s do último feixe de laser, nenhum tecido atinge a temperatura da desnaturação proteica (60°C), e por isso novamente deve ser verificado associadamente o tempo de exposição dos tecidos ao laser, para definir se houve ou não dano irreversível.

A Figura 24 mostra o dano térmico no plano sagital do olho da paciente ao final da TTT. Como é possível ver, alguns pontos da córnea apresentam dano térmico superior a 1,0, o que significa que a conduta realizada no tratamento pode prejudicar o tecido corneal.

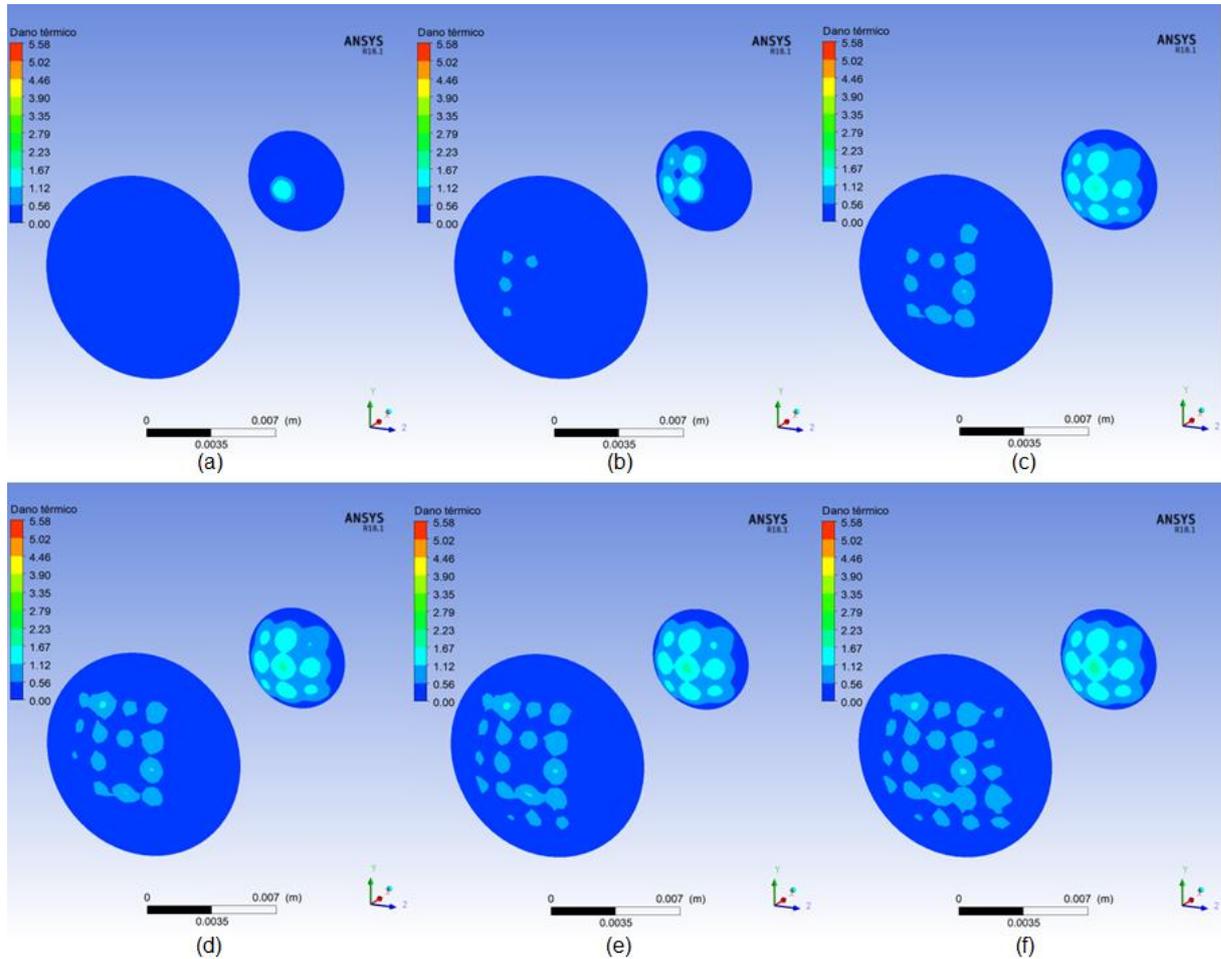
Figura 24 – Dano térmico no plano sagital central do olho ao final da TTT, para o caso de análise C.



Fonte: a autora (2020).

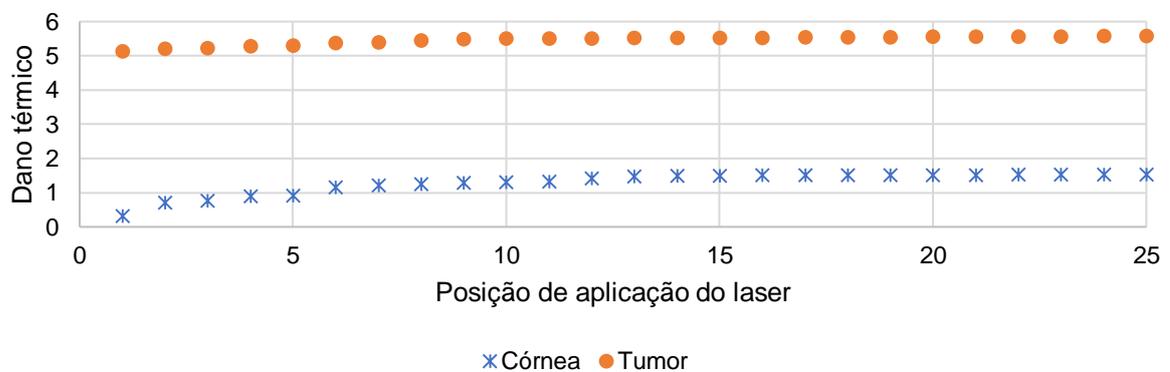
A Figura 25 mostra visualmente a evolução do dano térmico tanto na córnea quanto no tumor em diferentes instantes de tempo (isto é, ao final da aplicação do laser em diferentes posições). O gráfico da Figura 26 exemplifica, quantitativamente, que a partir da posição 6 há um valor de dano térmico máximo maior do que 1,0 na córnea, e que a destruição do tumor se inicia no primeiro feixe de laser.

Figura 25 – Evolução do dano térmico na córnea e no tumor ao final de cada disparo do feixe de laser para o caso de análise C: (a) 60s; (b) 300s; (c) 600s; (d) 900s; (e) 1200s; (f) 1500s.



Fonte: a autora (2020).

Figura 26 – Valores máximos do dano térmico nas regiões da córnea e do tumor, considerando o caso de análise C.



Fonte: a autora (2020).

Observa-se que a córnea foi danificada em três pontos distintos, o que pode ser entendido como uma necessidade de verificar como o procedimento é realizado

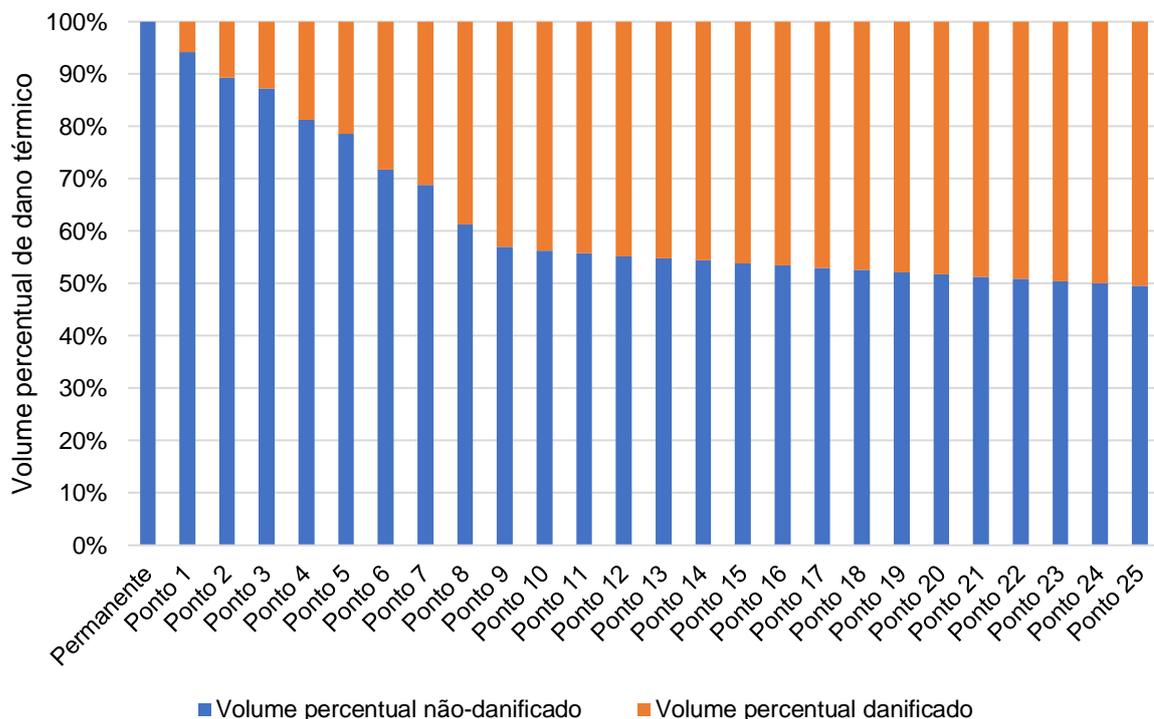
nos mínimos detalhes, usando por exemplo instrumentos de medição da temperatura ambiente; verificar se a paciente é deixada em repouso a cada disparo do feixe de laser, de forma que a cada disparo o olho se encontre com o perfil de temperaturas semelhante ao do regime estacionário; ou ainda a necessidade de reformulação da conduta médica.

Existem algumas razões que podem explicar os valores máximos do dano térmico na córnea: 1) não foi reproduzido fielmente o ambiente onde foi realizada a TTT; 2) a córnea realmente foi danificada durante o procedimento; 3) o modelo matemático ainda é um modelo simplificado.

No que concerne ao tumor, nota-se que praticamente toda a superfície foi destruída, e que desde o primeiro ponto de aplicação do laser os valores do dano térmico são superiores a 1,0.

A Figura 27 mostra os cálculos percentuais dos volumes danificados do tumor.

Figura 27 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da aplicação do laser em cada ponto para o caso de análise C.



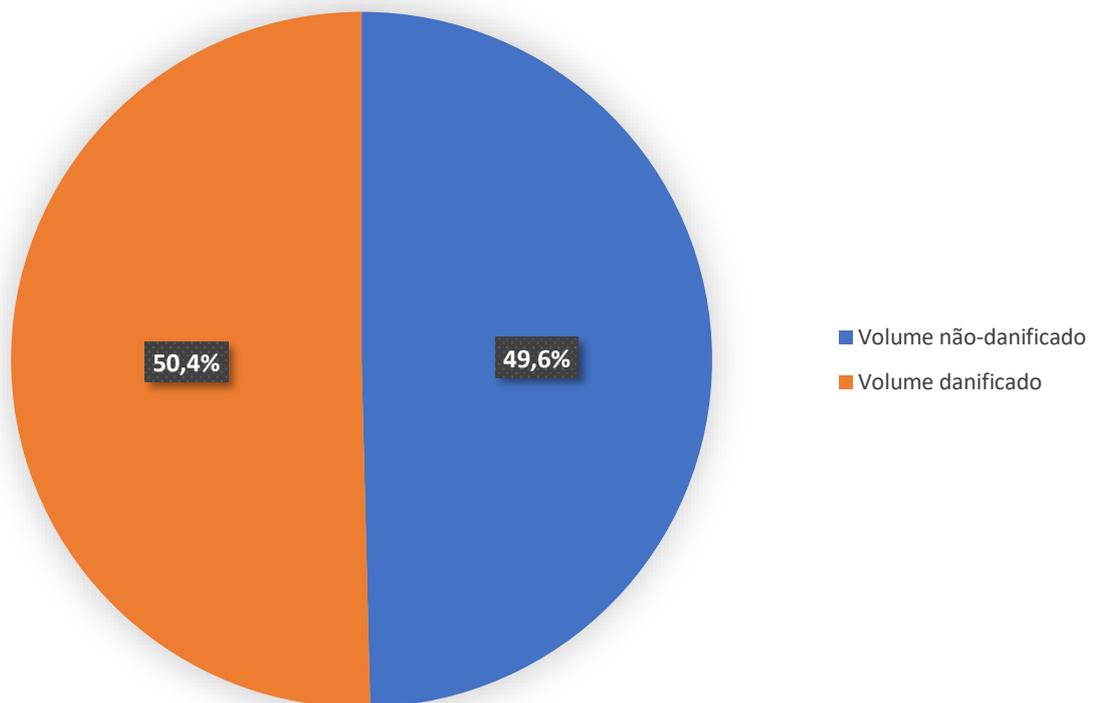
Fonte: a autora (2020).

Visualmente, a partir do ponto de aplicação 8 ocorre uma redução no volume percentual de tumor destruído, sendo o valor percentual do dano térmico irreversível igual a 38,7%.

No ponto de aplicação 25 o volume percentual de tumor danificado irreversivelmente é igual a 50,4%, o que representa aproximadamente metade do volume do tumor, como mostrado na Figura 28.

É preciso avaliar as condições do paciente e a efetividade do tratamento para saber se é vantajoso aplicar os 25 feixes de laser em uma única sessão.

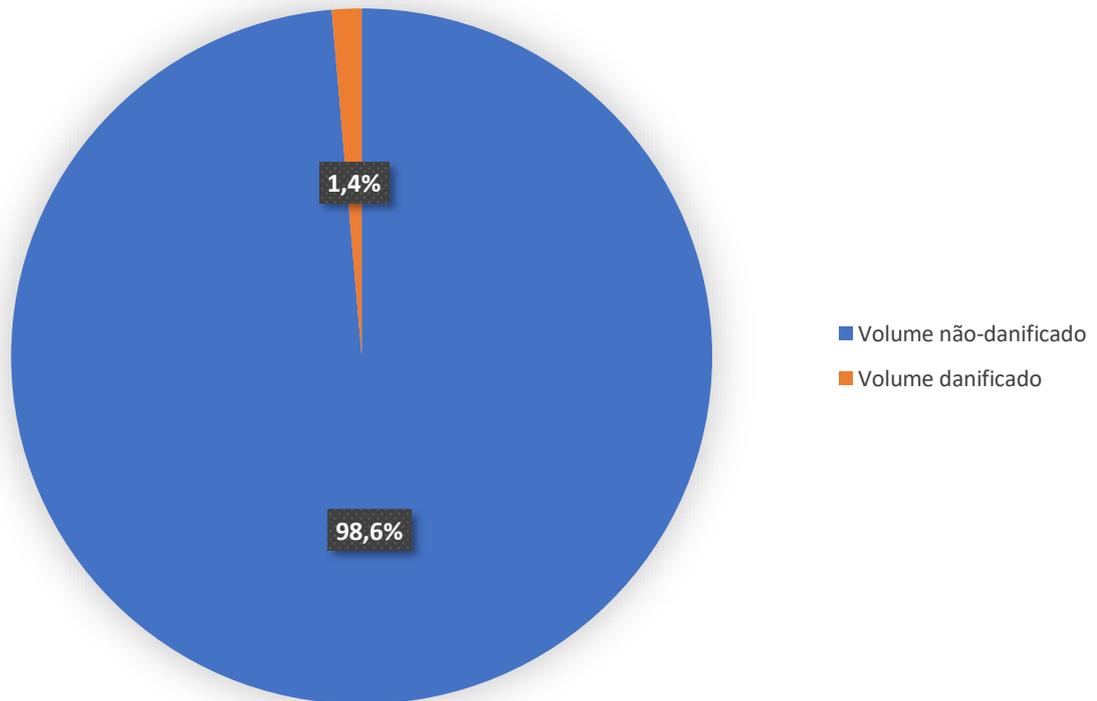
Figura 28 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da TTT para o caso de análise C.



Fonte: a autora (2020).

Em relação à córnea, a Figura 29 ilustra o dano térmico ocorrido na córnea em termos percentuais. Houve uma destruição de 1,4% do volume total da córnea.

Figura 29 – Volume percentual de dano térmico na córnea ao final da TTT para o caso de análise C.



Fonte: a autora (2020).

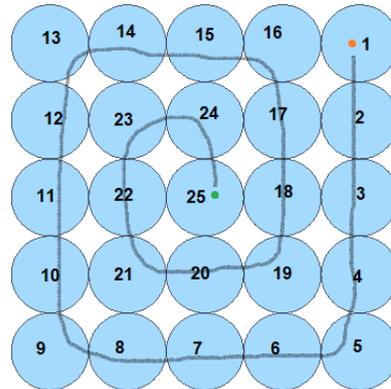
6.4 CASO D

Este caso simulado é uma possibilidade de realização da TTT, executado numericamente com 25 pontos de aplicação do laser para atingir toda a região do tumor mais a margem de segurança, no sentido da periferia para o centro.

A configuração usada para simular o Caso D está representada na Figura 30. Os números indicam a sequência de aplicação do laser.

Esta configuração foi simulada por causa de estudos de caso anteriores que mostraram essa conduta médica.

Figura 30 – Representação esquemática da configuração usada na simulação do Caso D.

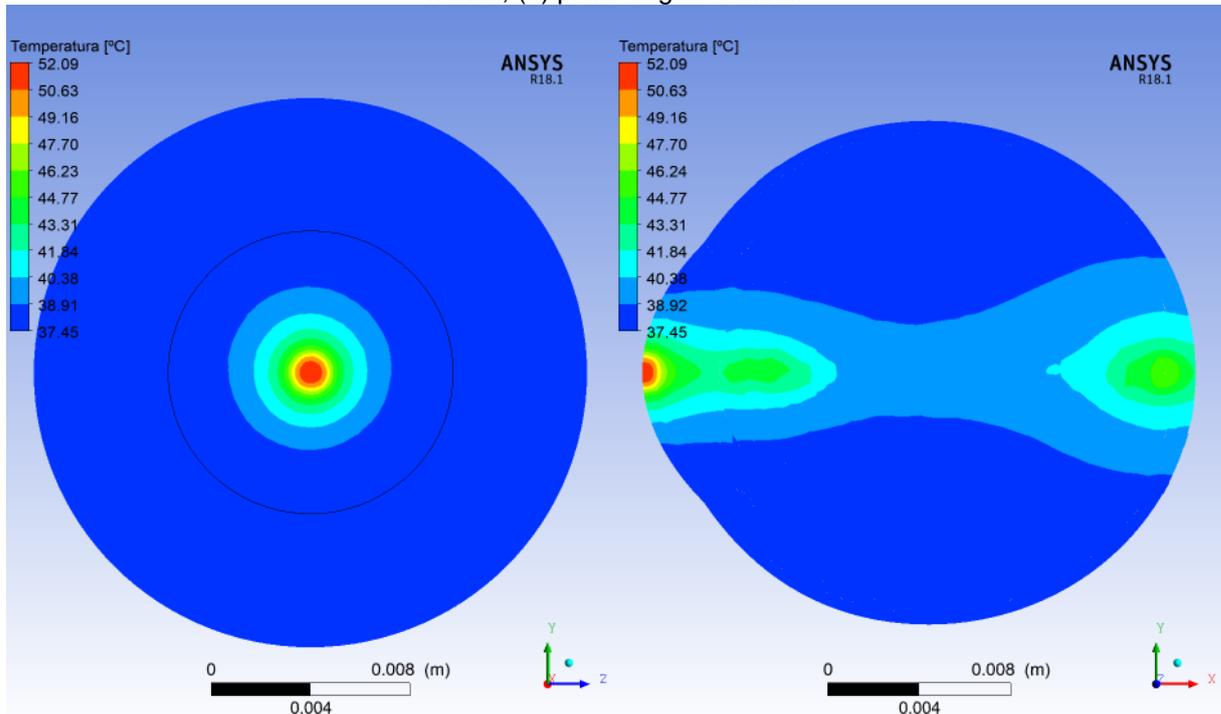


Fonte: a autora (2020).

A Figura 31 apresenta a vista frontal e o plano sagital central ao final do tratamento, ou seja, depois dos 25 disparos do feixe de laser, correspondente à distribuição de temperaturas no olho da paciente.

Assim como nos casos de análise B e C, nenhum tecido do olho atinge a temperatura da desnaturação proteica e é preciso analisar o tempo de exposição ao laser.

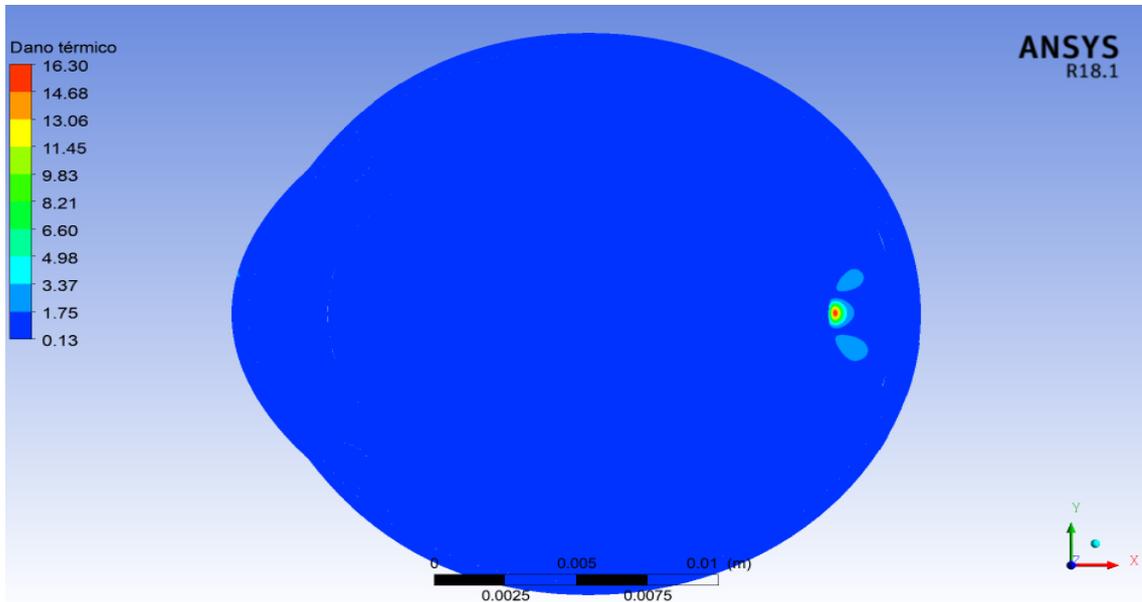
Figura 31 – Distribuição de temperaturas no olho ao final da TTT, para o caso de análise D: (a) vista frontal; (b) plano sagital central.



Fonte: a autora (2020).

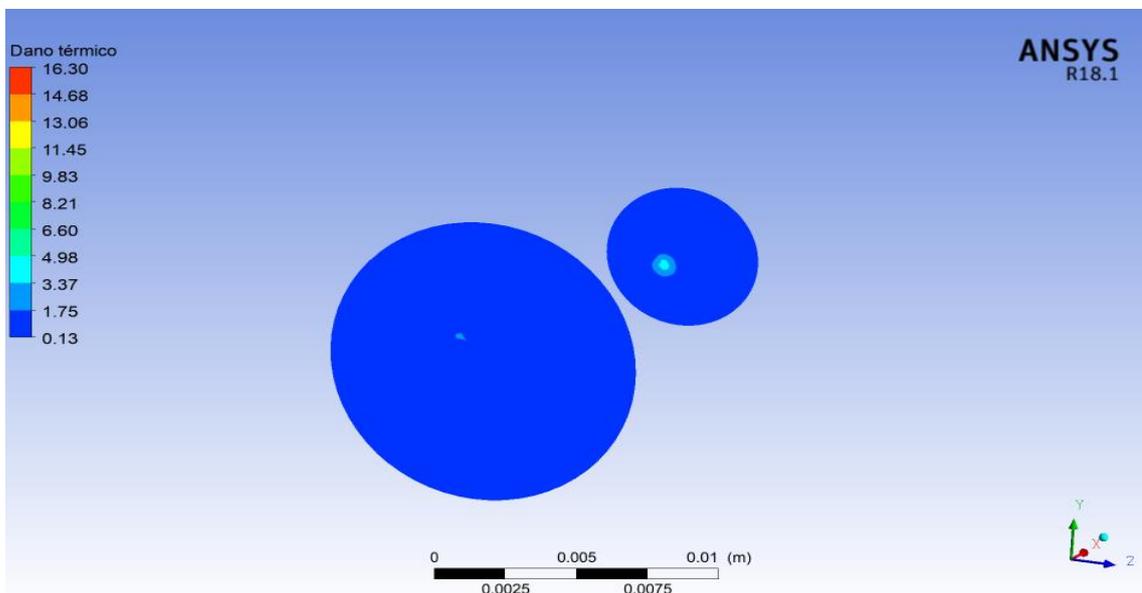
As Figura 32 e Figura 33 apresentam o plano sagital central do olho no que diz respeito ao dano térmico ao final do tratamento e o dano térmico em volume na córnea e no tumor.

Figura 32 – Dano térmico no plano sagital central do olho ao final da TTT, para o caso de análise D.



Fonte: a autora (2020).

Figura 33 – Dano térmico na córnea e no tumor ao final da TTT, para o caso de análise D.



Fonte: a autora (2020).

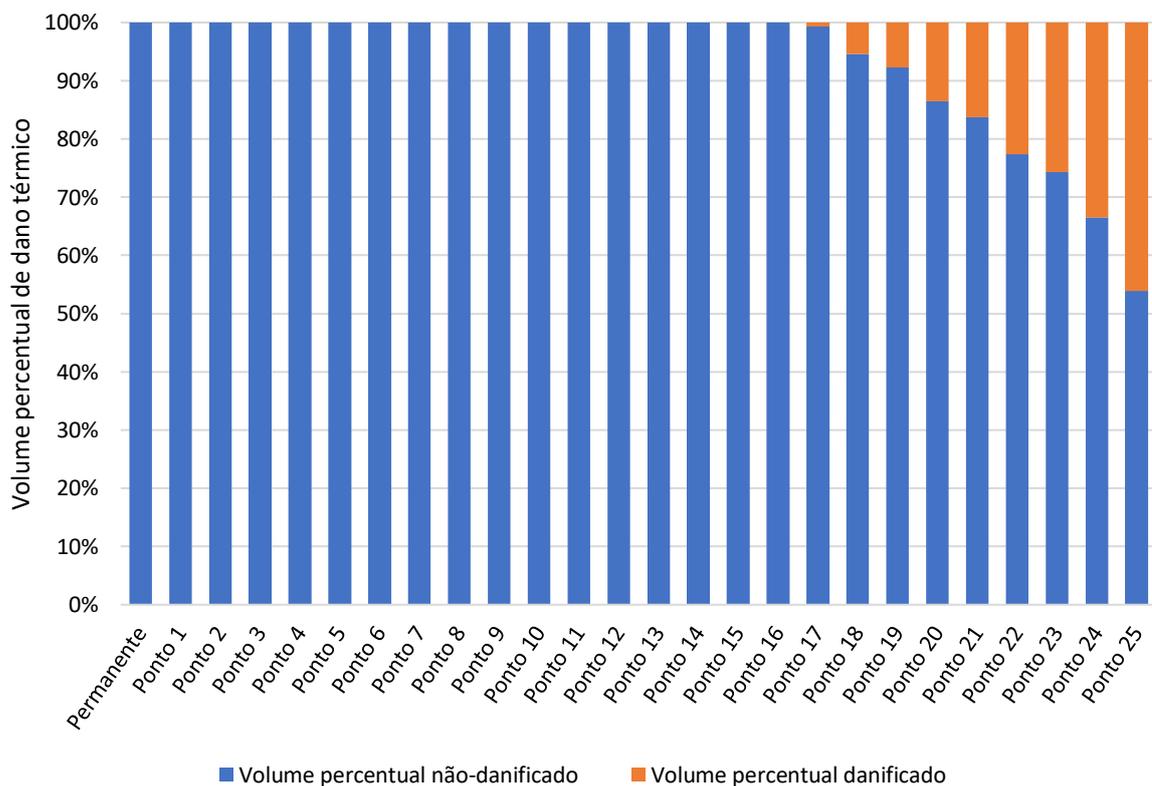
Como é possível ver, o dano térmico possui valores muito elevados no interior do tumor, no entanto na superfície apenas o último ponto de aplicação (posição 25) é que registra visualmente a destruição do tecido. Isso acontece por causa das regiões teciduais adjacentes que trocam calor com o tumor. Como o processo ocorre da

periferia para o centro, as temperaturas nos pontos de aplicação periféricos se dissipam (isto é, trocam calor com os nós do humor vítreo), logo o dano térmico é menor.

Na córnea existe um ponto de aplicação do laser que apresenta dano térmico maior do que 1,0. Diferente do caso de análise C, na análise D o volume de córnea destruída é bem pequeno, o que indica que houve uma melhoria nessa forma de condução da TTT.

A evolução na destruição do tecido tumoral é mostrada na Figura 34, na qual se apresenta os cálculos percentuais dos volumes danificados do tumor ao final da aplicação do laser em cada um dos 25 pontos.

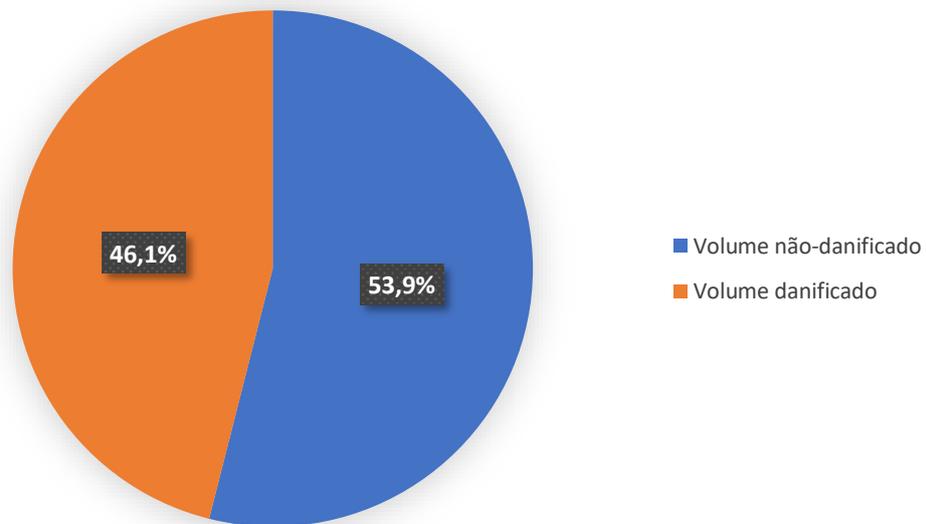
Figura 34 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da aplicação do laser em cada ponto para o caso de análise D.



Fonte: a autora (2020).

Apesar de, na escala de cores, não ficar nítido quanto o tumor foi destruído irreversivelmente tem-se um volume percentual destruído, que é mostrado no gráfico da Figura 35, corresponde a aproximadamente 46,1% do volume total do tumor.

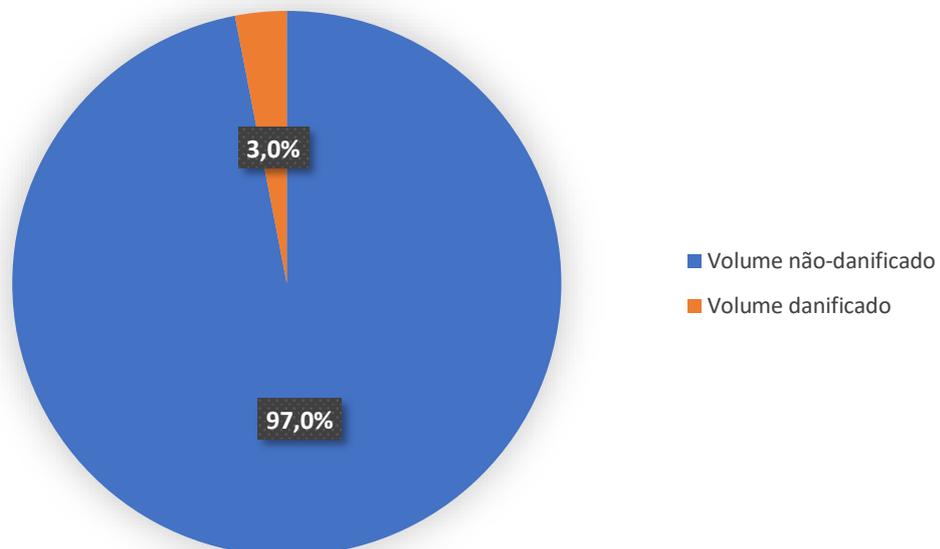
Figura 35 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da TTT para o caso de análise D.



Fonte: a autora (2020).

Com relação à córnea, o volume percentual danificado deste tecido é de cerca de 3% em relação ao volume total da córnea, como mostrado no gráfico da Figura 36.

Figura 36 – Volume percentual de dano térmico na córnea ao final da TTT para o caso de análise D.



Fonte: a autora (2020).

A simulação numérica dessa possibilidade de conduta médica durante a TTT, que conduz o tratamento da periferia para o centro, comprova que o tumor é destruído irreversivelmente ao passo que diminui os pontos de dano térmico na córnea, quando

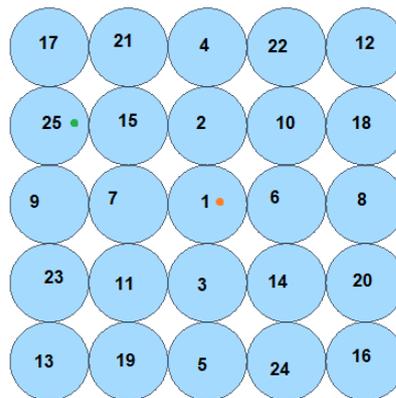
comparado ao caso de análise C. É uma das possibilidades que pode ser estudada de forma mais aprofundada para ser aplicada no procedimento clínico.

6.5 CASO E

Este caso simulado é uma possibilidade de aplicação do laser com aplicação alternada, que é uma das formas usadas em cirurgias de hipermetropia. A simulação foi executada com 25 pontos de aplicação do laser para atingir toda a região do tumor mais a margem de segurança. A configuração alternada foi criada de uma forma que fosse possível ser reproduzida na conduta médica durante a TTT.

A configuração usada para simular o Caso E está representada na Figura 37. Os números indicam a sequência de aplicação do laser.

Figura 37 – Representação esquemática da configuração usada na simulação do Caso E.

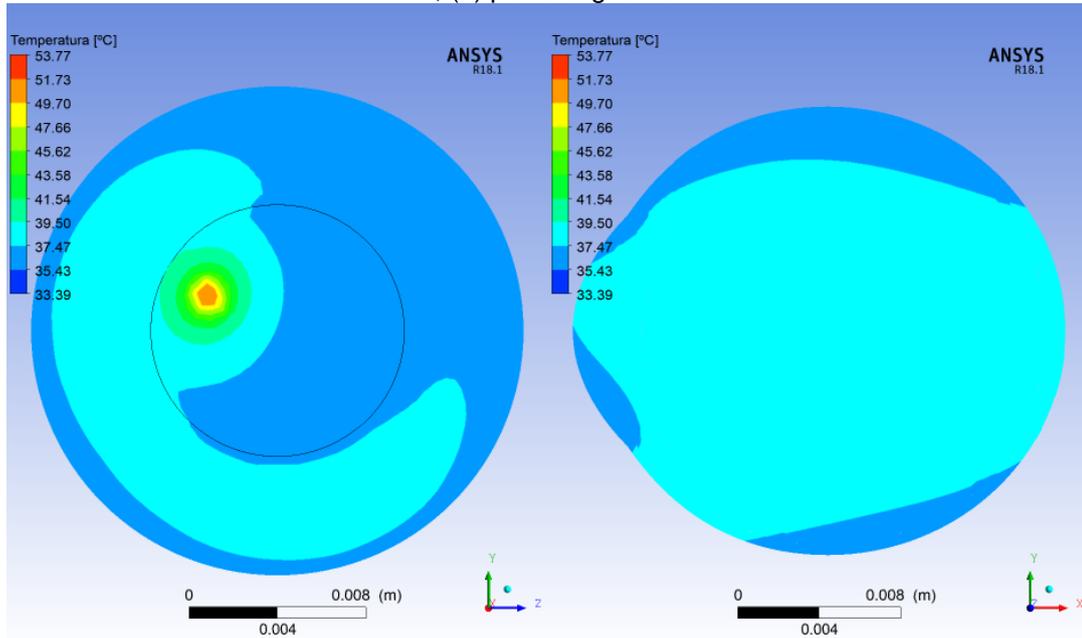


Fonte: a autora (2020).

A Figura 38 apresenta a vista frontal e o plano sagital central, após a aplicação dos 25 pontos de laser de forma alternada, da distribuição de temperaturas no olho humano.

Neste caso de análise as temperaturas são mais elevadas do que no caso de análise D, como esperado, por causa da configuração da aplicação do laser, mas ainda assim não atinge o valor de 60°C em nenhum tecido do olho.

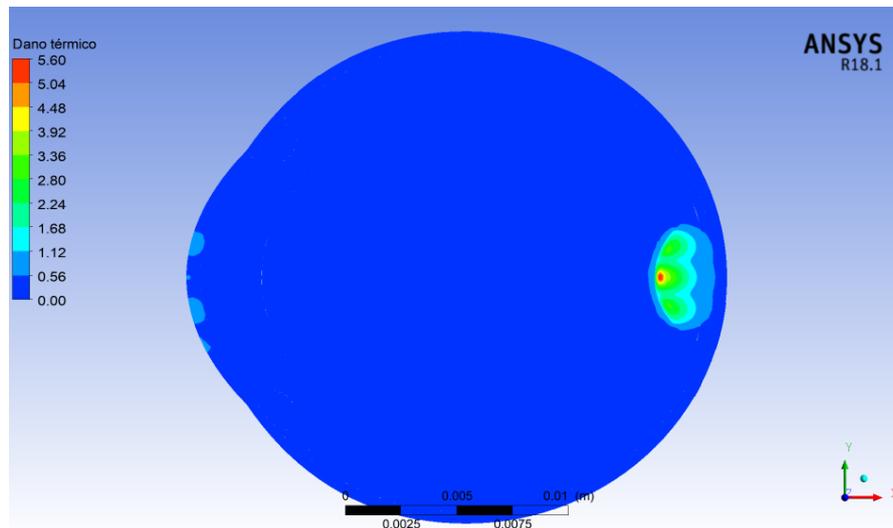
Figura 38 – Distribuição de temperaturas no olho ao final da TTT, para o caso de análise E: (a) vista frontal; (b) plano sagital central.



Fonte: a autora (2020).

Associando a temperatura nos tecidos ao tempo de exposição do laser durante a TTT, na Figura 39 se apresenta o dano térmico no plano sagital central do olho.

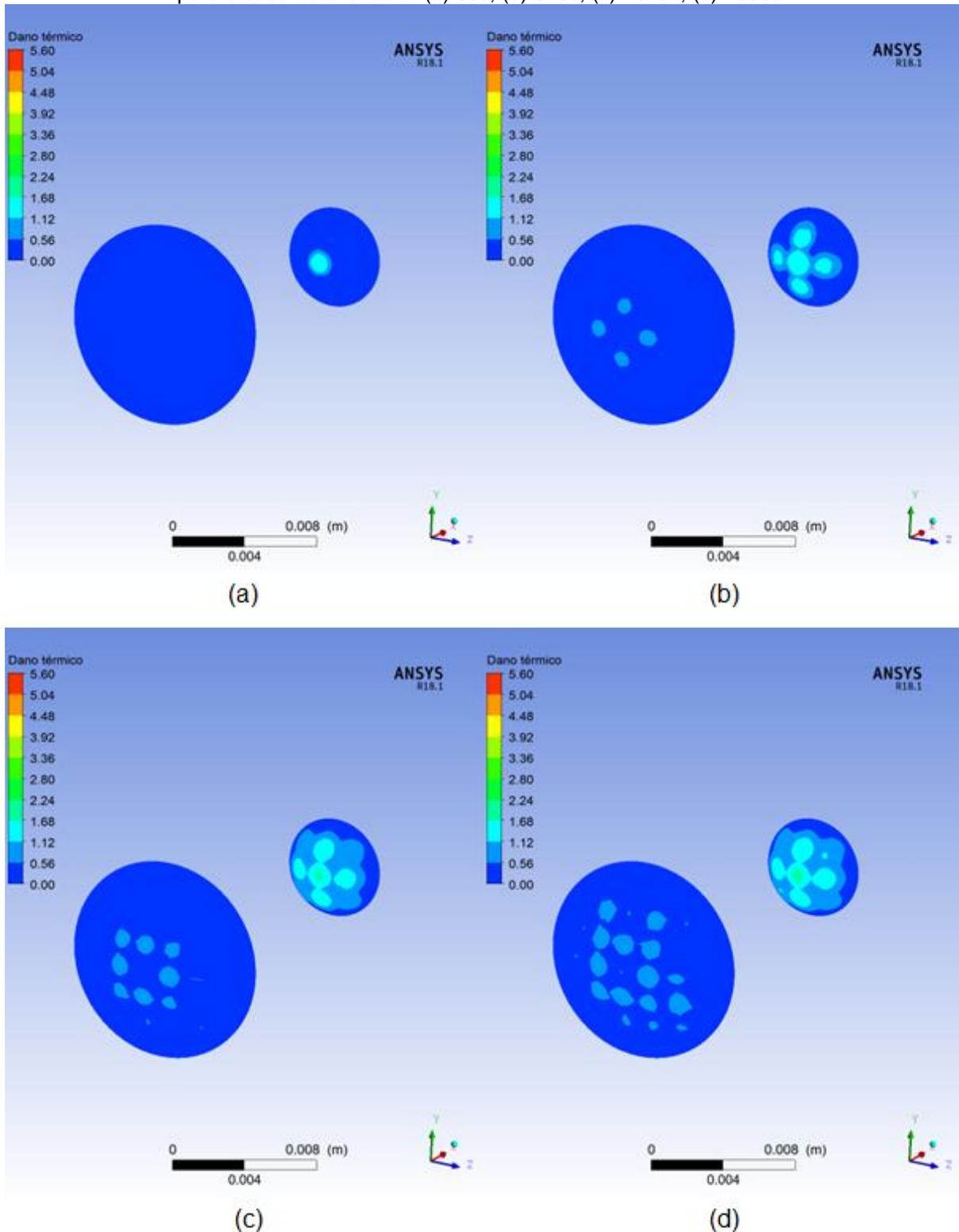
Figura 39 – Dano térmico no plano sagital central do olho ao final da TTT, para o caso de análise E.



Fonte: a autora (2020).

A evolução do dano térmico no tumor é mostrada na Figura 40 para diferentes instantes de tempo e nas respectivas posições 1, 9, 17 e 25.

Figura 40 – Evolução do dano térmico na córnea e no tumor ao final de cada disparo do feixe de laser para o caso de análise E: (a) 60s; (b) 540s; (c) 1020s; (d) 1500s.

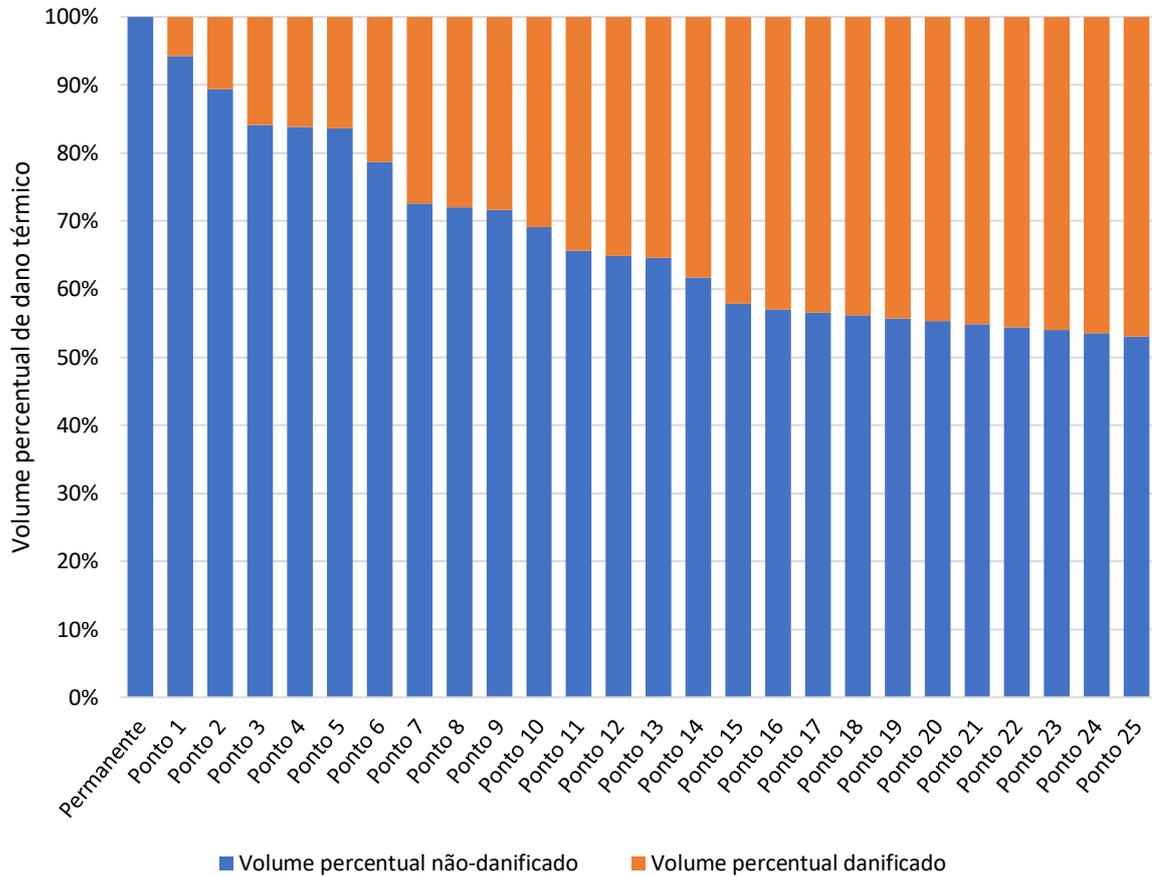


Fonte: a autora (2020).

Observa-se que a córnea não apresenta nenhum ponto em que haja dano térmico irreversível, enquanto o tumor apresenta uma região quase totalmente destruída.

A Figura 41 apresenta a evolução percentual dos volumes danificados do tumor ao final da aplicação do laser em cada um dos pontos.

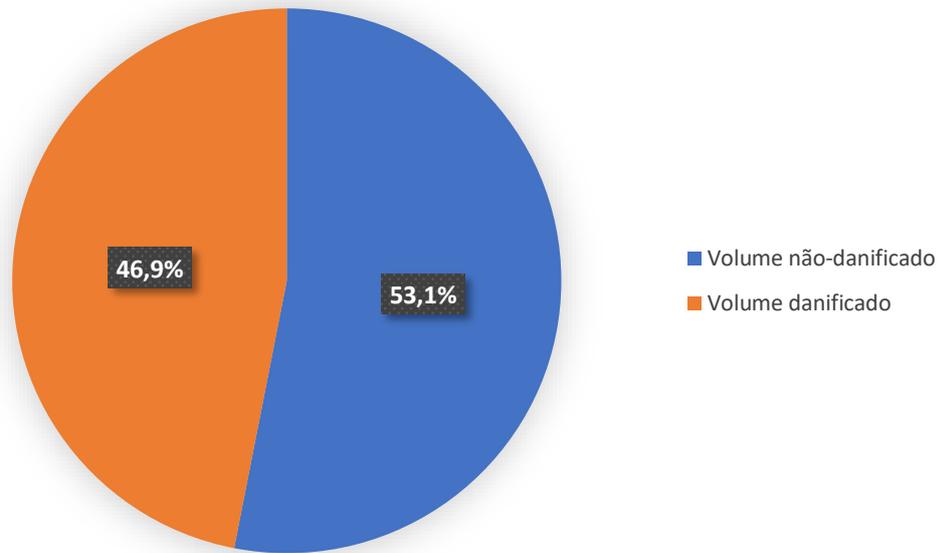
Figura 41 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da aplicação do laser em cada ponto para o caso de análise E.



Fonte: a autora (2020).

Em termos percentuais, o volume de tumor danificado chega a aproximadamente 47% do volume total, exemplificado na Figura 42, enquanto na córnea não há nenhum volume de tecido destruído irreversivelmente.

Figura 42 – Volume percentual de dano térmico no tumor ao final da TTT para o caso de análise E.



Fonte: a autora (2020).

Com os dados apresentados, tem-se que o uso de um laser com aplicação alternada pode apresentar uma melhoria na condução da TTT. Mesmo sendo simulado em condições que podem não reproduzir fielmente o ambiente clínico, os resultados mostram que há considerável destruição volumétrica do tumor e não há dano térmico irreversível na córnea.

É uma das possibilidades que pode ser estudada de forma mais aprofundada para ser aplicada no procedimento clínico, bem como o caso de análise D.

7 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram analisados numericamente, através do *software* comercial Ansys CFX®, 5 configurações diferentes, para um olho humano submetido à TTT com o intuito de destruição de um melanoma de coróide considerado pequeno.

Para analisar computacionalmente, primeiramente foi criado um modelo 3D do olho humano, dividido em 7 regiões. Com as informações de um exame oftalmológico de uma paciente jovem portadora de melanoma de coróide, foi modelado um tumor com 5,68mm de tamanho do maior eixo e 2,33mm de espessura.

Foram analisados a distribuição de temperaturas, o dano térmico e o volume percentual de tumor danificado.

Infere-se dos resultados da Seção 6.1 (Caso A) que o parâmetro da temperatura ambiente influencia diretamente na distribuição de temperaturas e, conseqüentemente, no dano térmico. Por isto, é interessante que sejam desenvolvidos estudos para determinar qual é o ponto ótimo da temperatura ambiente de forma que o tumor seja destruído irreversivelmente, o dano térmico na córnea seja o menor possível e se mantenha o equilíbrio térmico no interior do olho.

Além dos casos simulados, apresentados na Seção 6, também foram realizados testes para verificar essa influência da temperatura ambiente no resultado final do tratamento a laser. Aplicando a temperatura ambiente de 25°C (usada em trabalhos científicos anteriores) no modelo deste trabalho, a córnea é quase em sua totalidade destruída. Esta foi a confirmação da necessidade de simular fielmente o local de realização da TTT, por isso ficou estipulada a temperatura ambiente de 20°C. Acompanhar o procedimento clínico e realizar as devidas medições de temperatura ambiente ajudariam a reproduzir o cenário ambulatorial e obter resultados ainda mais realistas.

Pelos resultados das simulações em regime transitório é possível afirmar que quanto mais próximos os pontos de aplicação do laser, maior é a energia acumulada e, portanto, os tecidos estão mais susceptíveis a serem danificados termicamente, inclusive com valor de dano térmico irreversível. Nesse sentido, controlar os pontos de aplicação do laser é uma das condutas médicas que deve ser avaliada, já que atualmente o procedimento oftalmológico durante a TTT é instável, sem padronização e depende exclusivamente da sensibilidade da médica quanto à destruição do tumor.

Os resultados dos casos simulados também comprovam que o volume de tumor com dano térmico maior do que 1,0 é de aproximadamente 50% de destruição após o procedimento com 25 pontos de aplicação (Casos C, D e E), independente da configuração usada, seja da periferia para o centro, do centro para a periferia ou com aplicação alternada. Aqui se confirma a vantagem da TTT de redução tumoral mais rápida, com evidente regressão da lesão.

Apesar dessa redução pela metade do volume do tumor, é preciso lembrar que, ao considerar apenas 5 pontos de aplicação do tumor (Caso B), o volume percentual de tumor danificado corresponde a 27,8%, que corresponde a uma diferença de cerca de 22% em relação a 25 pontos de aplicação. Nessa perspectiva, é preciso avaliar o estado do paciente e realizar acompanhamento com exames oftalmológicos, para que seja possível definir a melhor forma (quantidade de sessões) de realizar a TTT.

Os resultados obtidos para a reprodução do procedimento realizado na paciente jovem (Caso C) mostram que o tratamento a laser é uma opção vantajosa no que diz respeito ao percentual volumétrico danificado do tumor e por ser um método não-invasivo. Por ser um campo de estudo mais recente, é preciso que as pesquisas sejam desenvolvidas para encontrar um método de padronização, não só durante a conduta médica real, mas também para definir variáveis, parâmetros de entrada mais realistas nas simulações numéricas.

Acrescenta-se que os procedimentos oftalmológicos a laser para tratamento de tumores oculares constituem uma oportunidade de melhoria na vida de pacientes portadores dessas doenças. Há possibilidades aceitáveis para melhorar a conduta médica durante a TTT e também durante as simulações numéricas. Este modelo pode funcionar como auxílio na definição de parâmetros e reformulação dos procedimentos práticos clínicos.

Uma das limitações do trabalho é a falta de informações com relação ao olho da paciente jovem após a TTT e seu estado de saúde atual. Portanto, não foi possível comparar os resultados numéricos e práticos.

7.1 TRABALHOS FUTUROS

No intuito de aperfeiçoamento e continuidade deste trabalho, indica-se alguns tópicos de pesquisa para trabalhos futuros:

- Considerar a presença do nervo óptico e da retina;

- Analisar um modelo 3D em que se considera também parte da esclera exposta ao ambiente;
- Avaliar o modelo com convecção no humor vítreo, simulando um paciente com idade mais avançada;
- Simular os feixes de laser em diferentes ângulos sobre o olho, não apenas em feixes paralelos;
- Investigar a influência de outros parâmetros, como potência, diâmetro do feixe de laser e comprimento de onda do laser, nos resultados do tratamento;
- Acompanhar um paciente antes e após a TTT, com as informações clínicas e de exames oftalmológicos, para simular numericamente de forma mais realista e realizar um estudo comparativo;
- Usar instrumentos de medição para reproduzir fielmente o ambiente do procedimento, como temperatura ambiente;
- Realizar cálculos estatísticos para avaliar a propagação de incertezas no modelo;
- Automatizar as análises, possibilitando estudar inúmeras configurações de tratamento.

REFERÊNCIAS

BOETTNER, Edward A.; WOLTER, J. Reimer. Transmission of the Ocular Media. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 1, p. 776-783, 1962.

CAVALCANTI, Thiago Maciel; CATÃO, Maria Helena Chaves de Vasconcelos; LINS, Ruthinéia Diógenes Alves Uchôa; ALMEIDA-BARROS, Renata Quirino de; FEITOSA, Ana Patrícia Aguiar. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, ed. 5, p. 955-960, 2011.

CHOJNIAK, Martha M. Motomo; GUIA, Tércio; UNO, Fausto; ERWENNE, Clélia Maria. Termoterapia transpupilar em melanoma maligno da coróide. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 64, p. 133-138, 2001.

COSTA, Laudo Silva. Oncologia Ocular. **Revista Medicina**, v. 30, p. 74-75, 1997.

CVETKOVIC, M.; POLJAK, D.; PERATTA, A. Fethd computation of the temperature distribution induced into a human eye by a pulsed laser. **Progress In Electromagnetics Research**, v. 120, p. 403-421, 2011.

DAS, Sreethul; M., Monica Subashini. Fem modelling of human eye for investigating the thermal effects of tumor on the ocular surface temperature. **ARPJ Journal of Engineering and Applied Sciences**, v. 12, ed. 23, p. 6741-6754, Dezembro/2017.

ERWENNE, Clélia Maria. Os métodos de tratamento e as rotinas em tumores intra-oculares. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 61, ed. 5, p. 602-607, 1998.

FRISING, Martine; STOFFELNS, Bernhard M. The Infrared Diode Laser (810 nm) for Transpupillary Thermotherapy in Human Malignant Choroidal Melanomas. **Medical Laser Application**, v. 17, p. 291-296, 2002.

GARCIA, Olga Pinheiro. **Efeito da convecção no humor vítreo sobre o dano térmico de um melanoma de coróide durante termoterapia transpupilar a laser**. Orientador: Rita de Cássia Fernandes de Lima. 2015. 97 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

GARCIA, Olga Pinheiro; LYRA, Paulo Roberto Maciel; FERNANDES, Alcides; LIMA, Rita de Cássia Fernandes de. The influence of the vitreous humor viscosity during laser-induced thermal damage in choroidal melanomas. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 136, p. 444-456, 2019.

GÜNDÜZ, Kaan; KARSLIOĞLU, Melisa Zişan; KÖSE, Kenan. Primary Transpupillary Thermotherapy of Choroidal Melanocytic Lesions. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, v. 18, n. 2, p. 183-188, 2011.

- GURUNG, D. B.; GOKUL, K. C.; ADHIKARY, P. R. Mathematical model of thermal effects of blinking in human eye. **International Journal of Biomathematics**, v. 9, n. 01, p. 1650006 (24 pages), 2016.
- HEUSSNER, Nico; VAGOS, Márcia; SPITZER, Martin S.; STORK, Wilhelm. A prediction model for ocular damage – Experimental validation. **Journal of Thermal Biology**, v. 52, p. 38-44, 2015.
- HUSAIN, Zain; ALSTER, Tina S. The role of lasers and intense pulsed light technology in dermatology. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 9, p. 29-40, 2016.
- JOUKAR, Amin; NAMMAKIE, Erfan; NIROOMAND-OSCUII, Hanieh. A comparative study of thermal effects of 3 types of laser in eye: 3D simulation with bioheat equation. **Journal of Thermal Biology**, v. 49-50, p. 74-81, 2015.
- KODAMA, Makoto; MATSUURA, Toyoaki; HARA, Yoshiaki. Structure of vitreous body and its relationship with liquefaction. **Journal of Biomedical Science and Engineering**, v. 6, p. 739-745, 2013.
- MALISKA, C. R. Transferência de Calor e Mecânica dos Fluidos Computacional. 2ª ed.; LTC editora: Rio de Janeiro. 2004.
- NARASIMHAN, Arunn; SUNDARRAJ, C. Effect of choroidal blood perfusion and natural convection in vitreous humor during transpupillary thermotherapy (TTT). **International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering**, v. 29, p. 530-541, 2013.
- NICKLA, Debora L.; WALLMAN, Josh. The multifunctional choroid. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 29, p. 144-168, 2010.
- NIEMZ, M. H. Laser-Tissue Interactions. Fundamentals and Applications, 3ª ed.; Springer: Berlin, 2007.
- PAL, Bikramjit P.; GARGE, Saili; KHETAN, Vikas. Choroidal melanoma: A short review with an Indian perspective. **Oman Journal of Ophthalmology**, v. 10, ed. 3, p. 135-144, 2017.
- RAFIQ, Aasma; KHANDAY, M.A. Thermal behavior of human eye in relation with change in blood perfusion, porosity, evaporation and ambient temperature. **Journal of Thermal Biology**, v. 62, p. 138-142, 2016.
- RAHBAR, Sahar; SHOKOOH-SAREMI, Mehrdad. Mathematical modeling of laser linear thermal effects on the anterior layer of the human eye. **Optics and Laser Technology**, v. 99, p. 72-80, 2018.
- RIBEIRO, Thiago dos Santos. **Simulações numéricas de queimaduras em tecidos via modelo não linear de biotransferência de calor**. Orientador: Felipe dos Santos Loureiro. 2016. 105 p. Dissertação (Mestrado em Modelagem

Computacional) - Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.

ROIZENBLATT, Jaime; ROSA, Alexandre Antonio Marques. Termoterapia transpupilar como opção terapêutica para hemangioma circunscrito de coróide - Relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 65, p. 257-260, 2002.

ROL, P. et al. Transpupillar laser phototherapy for retinal and choroidal tumors: A rational approach. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 238, p. 249-272, 2000.

SANTO, Ruth Miyuki; BECHARA, Sarnir Jacob. Tumores intra-oculares. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 61, ed. 2, p. 242-255, 1998.

SCHACHAR, Ronald A. Growth patterns of fresh human crystalline lenses measured by in vitro photographic biometry. **Journal of Anatomy**, v. 206, ed. 6, p. 575-580, 2005.

SILVA, Edna Lúcia da; MENEZES, Estera Muszkat. **Metodologia da Pesquisa e Elaboração de Dissertação**. 4. ed. rev. e atual. Florianópolis: UFSC, 2005. 138 p.

SILVA, José Duarte da. **Modelagem computacional dos efeitos da termoterapia transpupilar em tumores oculares através do método dos volumes finitos em malhas não estruturadas**. Orientador: Paulo Roberto Maciel Lyra e Rita de Cássia Fernandes de Lima. 2012. 173 p. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

SRIDHAR, Mittanamalli S. Anatomy of cornea and ocular surface. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 2, n. 66, p. 190-194, 2018.

TIANG, Kor L.; OOI, Ean H. Effects of aqueous humor hydrodynamics on human eye heat transfer under external heat sources. **Medical Engineering and Physics**, v. 000, p. 1-9, 2016.

URBANO, Andréia Peltier; URBANO, Alessandra Peltier; URBANO, Ivan; KARA-JOSÉ, Newton. Episclerite e esclerite. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 65, p. 591-598, 2002.

WANG, Jia-Kang; LAI, Pei-Ching; YANG, Chung-May; CHEN, Chao-Hsun; CHANG, Shu-Wen. Circumscribed choroidal hemangioma in a chinese patient treated using transpupillary thermotherapy: a case report. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 21, ed. 9, p. 433-437, 2005.

WELCH, A. J. Laser irradiation of tissue. In: SHITZER, A.; EBERHART, R. C. (Eds.). **Heat Transfer in Medicine and Biology**. New York: Plenum Publishing Corporation, 1985.

WESSAPAN, Teerapot; RATTANADECHO, Phadungsak. Heat Transfer Analysis of the Human Eye During Exposure to Sauna Therapy. **Numerical Heat Transfer: Part**

A: Applications: An International Journal of Computation and Methodology, v. 68, p. 566-582, 2015.

ZHU, Liang. Heat Transfer Applications in Biological Systems. *In*: KUTZ, Myer. **Biomedical Engineering and Design Handbook**. 2. ed.: McGraw-Hill Education, 2009. v. 1, cap. 2, p. 33-67. ISBN 978-0071498388.

APÊNDICE A – EXPRESSÕES EM CEL USADAS NAS SIMULAÇÕES.

A.1 Abscissas iniciais das camadas do olho humano.

REGIÃO	EXPRESSÃO
Córnea	$x_{cornea} = 0 [mm]$
Humor Aquoso	$x_{haquoso} = 0.6[mm]$
Cristalino	$x_{cristalino} = 3.37[mm]$
Humor Vítreo	$x_{hvitreo} = 7.67[mm]$
Tumor	$x_{tumor} = 20.99[mm]$
Coroide	$x_{coroide} = 23.32[mm]$
Esclera	$x_{esclera} = 23.72[mm]$

A.2 Coeficientes de absorção para o laser de diodo em cada região tecidual do olho humano.

REGIÃO	EXPRESSÃO
Córnea	$betacornea = 120.52 [m^{-1}]$
Humor Aquoso	$betahaquoso = 16.82[m^{-1}]$
Cristalino	$betacristalino = 20.26[m^{-1}]$
Humor Vítreo	$betahvitreo = 7.69[m^{-1}]$
Tumor	$betatumor = 1377.88[m^{-1}]$
Coroide	$betacoroide = 1377.88[m^{-1}]$
Esclera	$betaesclera = 120.52[m^{-1}]$

A.3 Taxa volumétrica de geração de calor devida à perfusão sanguínea.

REGIÃO	EXPRESSÃO
Coroide	$perfcoroide = 1000 [kg.m^{-3}] * 4190[J.kg^{-1} * K^{-1}] * coefperfcoroide * (310[K] - T)$
Tumor	$perftumorD = if(dano < 1.0, perftumor, 0.0[W.m^{-3}])$ $perftumor = 1040 [kg.m^{-3}] * 3900[J.kg^{-1} * K^{-1}] * coefperftumor * (310[K] - T)$

Em que $coefperfcoroide = 0.012 [s^{-1}]$ e $coefperftumor = 0.00399 [s^{-1}]$

A.4 Intensidade da radiação do laser em cada região tecidual do olho humano.

REGIÃO	EXPRESSÃO
Córnea	$icornea = Pot / (\pi * ((1.5[mm])^2) / 4)$
Humor Aquoso	$ihaquoso = icornea * \exp(-betacornea * (xhaquoso - xcornea))$
Cristalino	$icristalino = ihaquoso * \exp(-betahaquoso * (xcristalino - xhaquoso))$

Humor Vítreo	$ihvitreo = icristalino * exp(-betacristalino * (xhvitreo - xcristalino))$
Tumor	$itumor = itumorA + itumorB$ $itumorA = step(limitedano - dano) * ihvitreo * exp(-betahvitreo * (xtumor - xhvitreo))$ $itumorB = step(dano - limitedano) * ihvitreo * exp(-betahvitreo * (x - xhvitreo))$
Coroide	$icoroide = itumor * exp(-betatumor * (xcoroide - xtumor))$
Esclera	$iesclera = icoroide * exp(-betacoroide * (xesclera - xcoroide))$

Em que $limitedano = 1.0$

A.5 Absorção da energia da radiação do laser em cada região tecidual do olho humano.

REGIÃO	EXPRESSÃO
Córnea	$Qcornea = step(-CilindroFeixe/1[m^2]) * step((nts + 0.5) - atstep) * betacornea * icornea * exp(-betacornea * sqrt((x - xcornea)^2 + (CentroFeixeA * (x - xcornea))^2))$
Humor Aquoso	$Qhaquoso = step(-CilindroFeixe/1[m^2]) * step((nts + 0.5) - atstep) * betahaquoso * ihaquoso * exp(-betahaquoso * sqrt((x - xhaquoso)^2 + (CentroFeixeA * (x - xhaquoso))^2))$
Cristalino	$Qcristalino = step(-CilindroFeixe/1[m^2]) * step((nts + 0.5) - atstep) * betacristalino * icristalino * exp(-betacristalino * sqrt((x - xcristalino)^2 + (CentroFeixeA * (x - xcristalino))^2))$
Humor Vítreo	$Qhvitreo = step(-CilindroFeixe/1[m^2]) * step((nts + 0.5) - atstep) * betahvitreo * ihvitreo * exp(-betahvitreo * sqrt((x - xhvitreo)^2 + (CentroFeixeA * (x - xhvitreo))^2))$
Tumor	$Qtumor = step(-CilindroFeixe/1[m^2]) * step((nts + 0.5) - atstep) * (if(dano < limitedano, tumorA + tumorB, tumorA + tumorB/0.603))$ $tumorA = step(limitedano - dano * betatumor * itumor * exp(-betatumor * sqrt((x - xtumor)^2 + (CentroFeixeA * (x - xtumor))^2))$ $tumorB = step(dano - limitedano) * betahvitreo * itumor * exp(-betahvitreo * sqrt((x - xtumor)^2 + (CentroFeixeA * (x - xtumor))^2))$
Coroide	$Qcoroide = step(-CilindroFeixe/1[m^2]) * step((nts + 0.5) - atstep) * betacoroide * icoroide * exp(-betacoroide * sqrt((x - xcoroide)^2 + (CentroFeixeA * (x - xcoroide))^2))$
Esclera	$Qesclera = step(-CilindroFeixe/1[m^2]) * step((nts + 0.5) - atstep) * betaesclera * iesclera * exp(-betaesclera * sqrt((x - xesclera)^2 + (CentroFeixeA * (x - xesclera))^2))$

Em que *dano* é o valor do dano térmico, representado por meio de uma variável adicional definida em todos os domínios como $dano = somadano$, $nts = 60[s]/Time\ Step\ Size$, que é o número de passos necessários para completar a simulação e $CilindroFeixe = (y - CentroFeixe)^2 + z^2 - raioFeixe^2$.

A.6 Dano térmico segundo o modelo de Birngruber.

$$danoA = deltaTXCPreXTemp * MetadeExpTfunc$$

$$danoB = ComplementoCPre * MetadeExpTfunc$$

$$danototal = danoA * danoB$$

$$somadano = dano + danototal$$

$$deltaTXCPreXTemp = T * (dstep/1[s]) * 6.81[K^{-1}] * 10^{21}$$

$$MetadeExpTfunc = \exp(-EativConstgas/T)$$

$$ComplementoCpre = 1.0 * 10^{20}$$

$$EativConstgas = 17439.4718[K]$$

**ANEXO A – IMAGENS DO EXAME DE ULTRASSONOGRAFIA DA PACIENTE
ANALISADA (37 ANOS)**

