



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIA E GEOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA
CURSO DE DOUTORADO EM ENGENHARIA MECÂNICA

OLGA PINHEIRO GARCIA

**ESTUDOS COMPUTACIONAIS EM UM MODELO TRIDIMENSIONAL DO
OLHO HUMANO PORTADOR DE UM MELANOMA DE COROIDE E SUBMETI-
DO A TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR A LASER**

Recife

2020

OLGA PINHEIRO GARCIA

**ESTUDOS COMPUTACIONAIS EM UM MODELO TRIDIMENSIONAL
DO OLHO HUMANO PORTADOR DE UM MELANOMA DE COROIDE E SUB-
METIDO A TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR A LASER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica do Departamento de Engenharia Mecânica, Centro de Tecnologia e Geociências da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos parciais para a obtenção do título de doutora em Engenharia Mecânica.

Área de concentração: Energia.

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Maciel Lyra.

Recife

2020

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

- G216e Garcia, Olga Pinheiro.
Estudos computacionais em um modelo tridimensional do olho humano portador de um melanoma de coroide e submetido a termoterapia transpupilar a laser / Olga Pinheiro Garcia – Recife, 2020.
130 f.: figs., tabs., symbols., abrev. e siglas.
- Orientadora: Profª. Dra. Rita de Cássia Fernandes de Lima.
Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Maciel Lyra.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, 2020.
Inclui referências e apêndice.
1. Engenharia Mecânica. 2. Modelo 3D do olho humano. 3. Distribuição de temperatura. 4. Melanoma de coroide. 5. Termoterapia transpupilar. 6. Dano térmico. 7. Análise de sensibilidade. I. Lima, Rita de Cássia Fernandes de (Orientadora). II. Lyra, Paulo Roberto Maciel (Orientador). III. Título.

UFPE

621 CDD (22. ed.)

BCTG / 2020-166

Olga Pinheiro Garcia

**ESTUDOS COMPUTACIONAIS EM UM MODELO TRIDIMENSIONAL DO
OLHO HUMANO PORTADOR DE UM MELANOMA DE COROIDE E SUBME-
TIDO A TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR A LASER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica do Departamento de Engenharia Mecânica, Centro de Tecnologia e Geociências da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos parciais para a obtenção do título de doutora em Engenharia Mecânica.

Aprovada em: 20/02/2020.

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof. Dr. Ramiro Brito Willmersdorf (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fábio Martins Gonçalves Ferreira (Examinador Externo)
Universidade Federal de Alagoas

Prof^a. Dr^a. Virgínia Laura Lucas Torres (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Carlos Alberto Brayner De Oliveira Lira (Examinador Externo)
Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à professora Rita de Cássia e ao professor Paulo Lyra, que me acompanham desde o mestrado, pela orientação, pelas sugestões e por acreditarem no meu potencial mesmo nos momentos mais difíceis dessa jornada acadêmica.

Agradeço também a Alcides Fernandes, a Virgínia Torres e a Fábio Ferreira pelas colaborações valiosas ao trabalho, sempre com muita disposição.

À minha mãe, Jane Pinheiro, por me ensinar desde sempre que a condição de mulher nunca deveria limitar meus sonhos, apesar da sociedade patriarcal em que vivemos tentar frustrá-los diariamente. E também pelo amor, pelo incentivo e por me ajudar a organizar e escrever a tese e os artigos mesmo sem entender o tema.

Agradeço imensamente a Maria Gabriela Rangel, minha amiga querida, por estar comigo na pós do começo ao fim, tornando as dificuldades mais amenas e os triunfos mais felizes.

A Flávia Hellen, minha esposa, agradeço pelo amor, cuidado, incentivo e paciência diários, que me ajudaram a manter, tanto quanto possível minha saúde mental, e minha vida social.

Aos meus amigos da Labcodes, por toda compreensão quanto às minhas limitações durante o fim do doutorado, pela torcida e pela maravilhosa companhia cotidiana.

Aos amigos do Labtermo, pelos momentos agradáveis (os famosos cafés), pelas sugestões, disponibilidade e incentivo.

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

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelos recursos liberados para a realização desse trabalho.

Finalmente, agradeço também a Gabriel, Vinícius, Luísa, Suiany, Iracema, Sandra, Miguel; a minhas amigas da Acc; do Slam das Minas; dos movimentos sociais; e a todas as minhas pessoas queridas espalhadas pelo mundo, que torceram e esperaram por esse momento, compreensivas com minhas ausências.

RESUMO

A termoterapia transpupilar a *laser* (TTT) é um tratamento utilizado em melanomas de coroide – tumores oculares malignos. Os dados relativos às propriedades termofísicas dos tecidos oculares são limitados e incertos, e não foram encontrados na literatura estudos na área que incluam uma análise de incertezas em seu resultado. Neste trabalho, um modelo computacional tridimensional do olho humano foi utilizado para analisar três diferentes melanomas de coroide. O objetivo foi calcular as temperaturas e o dano térmico durante a TTT, reconhecendo as incertezas inerentes ao problema. Os modelos incluíram as equações de Navier-Stokes para considerar convecção natural dentro do Humor Vítreo (HV). Uma estratégia numérica simplificada foi utilizada para representar a destruição do tumor devida ao dano térmico. Estudou-se a influência: da viscosidade do Humor Vítreo; da potência do *laser*; e do tempo de aplicação do tratamento; relacionados ao tamanho do tumor. Os estudos mostraram que o HV liquefeito apresentou convecção natural, resultando em danos térmicos significativamente menores quando comparado aos casos com HV modelado como sólido. Entretanto, tumores grandes não respondem bem à TTT apresentando menos de 1% de volume danificado do tumor depois de 60 s de exposição a um *laser* de diodo contínuo com potência de 400mW a 600mW, mesmo com o HV considerado sólido. Os resultados sugerem que a TTT aplicada a pacientes com idade avançada deve ser estudada mais profundamente, necessitando que o protocolo seja reavaliado para compensar a perda de eficiência devida à convecção natural induzida pelo *laser* no HV. Utilizando o tumor pequeno (Modelo 2), com todas as regiões consideradas sólidas, foi realizada uma otimização através de Algoritmo Genético. A otimização não foi realizada com o Modelo 1, uma vez que tumores grandes normalmente não são tratados por TTT. O objetivo foi verificar o par: potência e tempo de aplicação do *laser*; que maximiza o percentual de tumor danificado enquanto garante que não exista dano irreversível na córnea ou na coroide. O melhor resultado foi encontrado para 550 mW de potência e 40 s de tempo de aplicação do *laser*, valores não muito distantes do padrão utilizado na medicina atualmente (60 s e 400 mW). Também foi estudado o efeito da atenuação pelo ar e da convergência da lente sobre o feixe de *laser* que atinge a superfície da córnea, que se mostraram fundamentais para evitar superestimar, nas simulações, o dano sofrido pela córnea. Foi realizada uma análise de sensibilidade, com planejamento de experimentos fatorial fracionado e aplicação da técnica de análise de variância (ANOVA) para verificar quais propriedades influenciam mais significativamente os resultados das simulações da aplicação de TTT sobre um mela-

noma de coroide. A propriedade que influencia mais significativamente os resultados é o coeficiente de absorção do *laser* no tumor, independentemente do tamanho do tumor. No caso do tumor pequeno (Modelo 2), o coeficiente de absorção do *laser* na coroide também tem influência significativa sobre o volume de tumor danificado. A variação dos outros fatores analisados não teve importância significativa sobre os resultados das simulações, de acordo com nossos estudos.

Palavras-chave: Modelo 3D do olho humano. Distribuição de temperatura. Melanoma de coroide. Termoterapia transpupilar. Dano térmico. Análise de sensibilidade.

ABSTRACT

Transpupillary thermotherapy (TTT) is a treatment used in choroidal melanomas - malignant eye tumors. The data regarding the thermophysical properties of ocular tissues are limited and uncertain, and studies in the area that include an analysis of uncertainties in their result have not been found in the literature. In the present work, a three-dimensional computational model of the human eye was used to analyze three different choroidal melanomas. The objective was to calculate temperatures and thermal damage during TTT, recognizing the uncertainties inherent to the problem. The models included the Navier-Stokes equations to consider natural convection within the Vitreous Humor (HV). A simplified numerical strategy was used to represent the destruction of the tumor due to thermal damage. The influence of: the vitreous humor viscosity; the laser power; and the time of application of the treatment; related to the size of the tumor, were studied. Studies have shown that liquefied HV exhibited natural convection, resulting in significantly less thermal damage when compared to cases with HV modeled as solid. In a small tumor (Model 2), the tumor volume damaged after 60 s of TTT application was 26.15% with solid HV and only 1.40% with liquefied HV. The large tumor (Model 1) was also less damaged when the HV was considered liquefied. However, large tumors do not respond well to TTT in any way, presenting less than 1% of damaged tumor volume after 60 s of exposure to a continuous diode laser with power from 400mW to 600mW, even with HV considered solid. The results suggest that TTT applied to patients with advanced age should be studied more deeply, requiring the protocol to be reevaluated to compensate for the loss of efficiency due to the natural laser-induced convection in HV. Using Model 2, with all regions considered solid, an optimization was performed through Genetic Algorithm. Optimization was not performed with Model 1, due to the fact that large tumors are usually not treated by TTT. The objective was to verify the pair: laser power and application time; which maximizes the percentage of damaged tumor while ensuring that there is no irreversible damage to the cornea or choroid. The best result was found for 550 mW of power and 40 s of laser application time, values not far from the standard used in medicine today (60 s and 400 mW). The effect of attenuation by air and the convergence of the lens on the laser beam that reaches the surface of the cornea was also studied, which proved to be fundamental to avoid overestimating, in the simulations, the damage suffered by the cornea. Finally, a sensitivity analysis was performed, with fractional factorial design of experiments and application of the variance analysis technique (ANOVA) to verify which properties most signif-

icantly influence the results of the simulations of the application of TTT on a choroidal melanoma. The property that most significantly influences the results is the laser absorption coefficient in the tumor, regardless of the tumor size. In the case of a small tumor (Model 2), the coefficient of absorption of the laser in the choroid also has a significant influence on the volume of the damaged tumor. The variation of the other factors analyzed did not have significant importance on the results of the simulations, according to our studies.

Keywords: 3D model of human eye. Temperature distribution. SolidWorks. ANSYS. Choroidal melanoma. Transpupillary thermotherapy. Thermal damage. Sensitivity analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia do olho humano.....	27
Figura 2 – Malhas selecionadas para (a) o Modelo 1 e (b) o Modelo 2.....	67
Figura 3 – Condições de contorno utilizadas nas simulações.....	70
Figura 4 – Vista em perspectiva ortogonal (a) Modelo 1. (b) Modelo 2. (c) Modelo 3.....	73
Figura 5 – Eixos cartesianos na posição em que foram utilizados ao longo do capítulo.....	73
Figura 6 – Mapas de temperatura e dano térmico para o Modelo 3, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do <i>laser</i> igual a 400 mW e viscosidade do HV típica. Percentual de volume do tumor danificado: 18,6%.....	74
Figura 7 – Mapas de temperatura e dano térmico para o Modelo 3, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do <i>laser</i> igual a 400 mW e viscosidade do HV liquefeito. Percentual de volume do tumor danificado: 1,2 %.....	75
Figura 8 – Mapa dos módulos de velocidade para o Modelo 1, no plano sagital do olho, em m/s, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do <i>laser</i> igual a 400 mW e viscosidade do HV típica (Caso 1), mostrando que a velocidade é nula em todo o domínio do HV.....	77
Figura 9 – Mapa de temperaturas para o Modelo 1, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do <i>laser</i> igual a 400 mW e viscosidade do HV típica (Caso 1).....	77
Figura 10 – Mapa dos módulos de velocidade para o Modelo 1, em m/s, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do <i>laser</i> igual a 400 mW e HV liquefeito (Caso 2).	78
Figura 11 – Mapa de temperaturas para o Modelo 1, em °C, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do <i>laser</i> igual a 400 mW e HV liquefeito (Caso 2).....	79
Figura 12 – Percentual volumétrico do tumor do Modelo 1 danificado pela TTT, após 60 s de aplicação de TTT.	80
Figura 13 – Mapa de temperaturas para o Modelo 2, em °C, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do laser igual a 400 mW e (a) HV normal (Caso 7) (b) HV liquefeito (Caso 8).	81

Figura 14 – Mapa dos módulos de velocidade para o Modelo 2, em m/s, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do <i>laser</i> igual a 400 mW e HV liquefeito (Caso 8).	81
Figura 15 – Percentual volumétrico do tumor do Modelo 2 danificado pela TTT, após 60 s de aplicação de TTT.	82
Figura 16 – Mapa de valores de dano térmico para o Modelo 2, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do laser igual a 600 mW e (a) HV normal (Caso 9) (b) HV liquefeito (Caso 10).....	83
Figura 17 – Dano térmico ao longo do eixo pupilar do Modelo 1, depois de 60 s de exposição ao <i>laser</i> com 800 mW de potência (Casos 5 e 6).....	84
Figura 18 – Dano térmico ao longo do eixo pupilar do Modelo 2, depois de 60 s de exposição ao <i>laser</i> com 800 mW de potência (Casos 11 e 12).....	84
Figura 19 – Resultados da otimização com algoritmo genético, utilizando 5 gerações e população de no máximo 10 indivíduos, para o caso do Modelo 2 sem convecção em nenhum domínio.....	102
Figura 20 – Resultados da otimização com algoritmo genético, utilizando população de 40 indivíduos (<i>default</i>) e sem restrição no número de gerações, para o caso do Modelo 2 sem convecção em nenhum domínio.....	102
Figura 21 – Percentual de volume do tumor danificado durante a TTT para casos com paciente sentado ou deitado.	103
Figura 22 – Mapas de temperatura (esquerda) e dano térmico (direita) no Modelo 2, após 60s de TTT para o caso de 500 mW/ 1mm com paciente sentado.....	104
Figura 23 – Mapas de temperatura (esquerda) e dano térmico (direita) no Modelo 2, após 60s de TTT para o caso de 500 mW/ 1mm com paciente deitado.	105
Figura 24 – Mapa de temperaturas (esquerda) e de dano térmico (direita) no plano sagital do olho após aplicação consecutiva da TTT por 60s em cada um de três pontos distintos distribuídos verticalmente. Modelo 2 com humor vítreo sólido. Percentual de volume do tumor danificado: 34,92%.	106
Figura 25 – Mapa de temperaturas (esquerda) e de dano térmico (direita) no plano sagital do olho após aplicação consecutiva da TTT por 60s em cada um de três pontos distintos distribuídos verticalmente. Modelo 2 com humor vítreo liquefeito e paciente sentado. Percentual de volume do tumor danificado: 28,08%.	107

- Figura 26 – Mapa de temperaturas (esquerda) e de dano térmico (direita) no plano sagital do olho após aplicação consecutiva da TTT por 60s em cada um de três pontos distintos distribuídos verticalmente. Modelo 2 com humor vítreo liquefeito e paciente deitado. Percentual de volume do tumor danificado: 27,70%.108
- Figura 27 – Mapa de temperaturas para o olho humano, após 60s de aplicação do laser, com potência de 380 mW, 1,5 mm de diâmetro e (a) HV normal (b) HV liquefeito deitado.....110
- Figura 28 – Mapa de dano térmico para o olho humano, após 60s de aplicação do laser, com potência de 380 mW, 1,5 mm de diâmetro e (a) HV normal (b) HV liquefeito deitado.....110
- Figura 29 – Mapa de temperaturas para o olho humano, após 180s de aplicação do laser em três pontos de incidência, com potência de 380 mW, 1,5 mm de diâmetro e (a) HV normal (b) HV liquefeito deitado.111
- Figura 30 – Mapa de dano térmico para o olho humano, após 180s de aplicação do laser em três pontos de incidência, com potência de 380 mW, 1,5 mm de diâmetro e (a) HV normal (b) HV liquefeito deitado.111
- Figura 31 – Mapas de dano térmico após 60 s de aplicação de laser, com potência de 400 mW e 3 mm de diâmetro do feixe. À esquerda, o tumor é um material líquido estagnado de alta viscosidade. À direita, o tumor é um material sólido.113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplo de planejamento fatorial com dois fatores e dois níveis. Os valores apresentados na tabela são as respostas em cada um dos quatro testes, com a combinação de todos os níveis possíveis para todos os fatores.	50
Tabela 2 – Exemplo de planejamento fatorial com dois fatores e dois níveis, com interação entre os fatores <i>A</i> e <i>B</i>	51
Tabela 3 – Alguns níveis de resolução e seus significados (TELFORD, 2007).	52
Tabela 4 – Planejamento fatorial de dois fatores genéricos.	53
Tabela 5 – A tabela de Análise de Variância para o Fatorial de Dois Fatores, modelo de efeitos fixos.	55
Tabela 6 – Propriedades termofísicas para as camadas do olho e para o tumor.	64
Tabela 7 – Resultados das temperaturas para o teste de convergência da malha do Modelo 1.	66
Tabela 8 – Resultados dos valores de dano térmico para o teste de convergência da malha do Modelo 1.	66
Tabela 9 – Resultados das temperaturas para o teste de convergência da malha do Modelo 2.	67
Tabela 10 – Resultados dos valores de dano térmico para o teste de convergência da malha do Modelo 2.	68
Tabela 11 – Qualidade da malha escolhida para o Modelo 1.	69
Tabela 12 – Qualidade da malha escolhida para o Modelo 2.	69
Tabela 13 – Parâmetros termofísicos para as simulações numéricas (SILVA, 2012).	71
Tabela 14 – Resumo dos casos analisados.	76
Tabela 15 – Propriedades com valores divergentes encontrados na literatura e os respectivos valores encontrados.	86
Tabela 16 – Níveis dos fatores em cada experimento.	87
Tabela 17 – Estimativas dos efeitos dos parâmetros sobre percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, para o Modelo 1. As últimas duas colunas apresentam o valor do percentual do volume danificado para os casos de HV sólido e HV liquefeito.	88
Tabela 18 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV sólido. Códigos de significância: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.	90

Tabela 19 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV liquefeito. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.....	90
Tabela 20 – Estimativas dos efeitos dos parâmetros sobre percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, para o Modelo 1. As últimas três colunas apresentam o valor do percentual do volume danificado para os casos de HV sólido; HV liquefeito com o paciente sentado; e HV liquefeito com o paciente deitado.....	92
Tabela 21 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV sólido, novo grupo de fatores. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.....	93
Tabela 22 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV liquefeito e paciente sentado, novo grupo de fatores. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.....	93
Tabela 23 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV liquefeito e paciente deitado, novo grupo de fatores. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.....	93
Tabela 24 – Estimativas dos efeitos dos parâmetros sobre percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, para o Modelo 2. As últimas duas colunas apresentam o valor do percentual do volume danificado para os casos de HV sólido e HV liquefeito.....	95
Tabela 25 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV sólido. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.....	96
Tabela 26 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV liquefeito. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.....	96
Tabela 27 – Estimativas dos efeitos dos parâmetros sobre percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, para o Modelo 2. As últimas três colunas apresentam o valor do percentual do volume danificado para os casos de HV sólido, HV liquefeito com o paciente sentado e HV liquefeito com o paciente deitado.....	98
Tabela 28 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV sólido, novo grupo de fatores. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.....	99
Tabela 29 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV liquefeito e paciente sentado, novo grupo de fatores. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’.....	99

Tabela 30 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV liquefeito e paciente deitado, novo grupo de fatores. Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’	100
Tabela 31 – Limites das variáveis de projeto.....	100
Tabela 32 – Percentual de volume do tumor danificado ao fim do tratamento, considerando potência de 380 mW e diâmetro do feixe de <i>laser</i> de 1,5 mm na superfície da córnea. A aplicação do <i>laser</i> dura 60 s em cada ponto de incidência.	109
Tabela 33 – Valores de profundidade do dano térmico após TTT. Adaptada de Silva (2012).....	114

LISTA DE SÍMBOLOS

\bar{A}	Constante pré-exponencial de Henriques e Moritz (s^{-1})
c	Calor específico ($J\ kg^{-1}\ K^{-1}$)
C	Constante pré-exponencial de Birngruber ($K^{-1}\ s^{-1}$)
C_x	Concentração de células não danificadas
E	Fluxo da energia retirada por evaporação do filme lacrimal ($W\ m^{-2}$)
EQM	Raiz do Erro Quadrático Médio (%)
\vec{F}	Fluxo da grandeza U através da superfície de controle
\vec{F}_C	Fluxo advectivo
\vec{F}_D	Fluxo difusivo
F_0	Valor F para comparação com tabelas estatísticas do teste de Fisher
\vec{g}	Vetor aceleração da gravidade ($m\ s^{-2}$)
h	Coefficiente de transferência de calor por convecção ($W\ m^{-2}K^{-1}$)
h_{cco}	Coefficiente de transferência de calor por convecção córnea-ambiente ($W\ m^{-2}K^{-1}$)
h_e	Coefficiente de transferência de calor por convecção esclera-corpo ($W\ m^{-2}K^{-1}$)
h_p	Constante de Planck
I	Irradiância do laser ($W\ m^{-2}$)
I_0	Irradiância do laser na superfície da camada absorvedora ($W\ m^{-2}$)
k	Condutividade térmica ($W\ m^{-1}\ K^{-1}$)
k'	Parâmetro de equilíbrio térmico (adimensional)
N_A	Número de Avogadro
p	Pressão (Pa)
p_{ref}	Pressão no estado de referência (Pa)
Q	Taxa volumétrica de geração de calor devido à fonte externa ($W\ m^{-3}$)
Q_m	Taxa volumétrica de geração de calor metabólico ($W\ m^{-3}$)
Q_p	Taxa volumétrica de geração de calor devido à perfusão sanguínea ($W\ m^{-3}$)
r'	Posição radial dentro do feixe cilíndrico de laser (m)
\vec{r}	Vetor posição (m)
R	Constante universal dos gases
S	Superfície de controle
τ	Tempo (s)

t^i	Instante inicial de tempo (s)
t^f	Instante final de tempo (s)
T	Temperatura (K)
T_a	Temperatura do sangue arterial (K)
T_{ref}	Temperatura de referência (K)
T_s	Temperatura do sangue (K)
T_v	Temperatura do sangue venoso (K)
T_∞	Temperatura do meio ambiente (K)
U	Grandeza genérica (massa, energia ou momento)
u	Componente x da velocidade (m s^{-1})
v	Componente y da velocidade (m s^{-1})
\vec{V}	Vetor velocidade (m s^{-1})
w	Componente z da velocidade (m s^{-1})
x	Coordenada na direção horizontal (m)
y	Coordenada na direção vertical (m)
z	Coordenada na direção axial (m)

Subscritos

a	arterial
e	esclera
s	sangue
t	tecido
v	venoso

Simbolos Gregos

β	Coeficiente de absorção da radiação (m^{-1})
β'	Coeficiente de expansão térmica (K^{-1})
μ	Viscosidade dinâmica ($\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}$)
ν	Viscosidade cinemática ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)
ρ	Massa específica (kg m^{-3})
ρ_0	Massa específica em um estado de referência (kg m^{-3})
σ	Constante de Stefan-Boltzmann ($\text{W m}^{-2} \text{K}^{-4}$)
η	Vetor normal unitário (m)

χ	Taxa de formação de um produto final da reação (s^{-1})
ω	Taxa de perfusão sanguínea (s^{-1})
Ω	Volume de controle
Ω_D	Dano térmico (adimensional)
∇	Operador nabla
∇^2	Operador Laplaciano
Φ	Função dissipação de energia
ΔE	Energia de ativação para a reação ($J mol^{-1}$)
ΔG	Energia Livre de Gibbs para ativação do processo ($J mol^{-1}$)
ΔS	Variação da entropia ($J mol^{-1} K^{-1}$)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Analysis of Variance
BHTE	Bioheat Transfer Equation
CAD	Computer-Aided Design
CEL	CFX Expression Language
CFD	Computational Fluid Dynamics
DOE	Design of Experiments
FVM	Finite Volume Method
GA	Genetic Algorithm
HV	Humor Vítreo
HA	Humor Aquoso
IR	Infra-Red
MVF	Método dos Volumes Finitos
OCR	Otimização Com Restrições
OSR	Otimização Sem Restrições
PI	Programação Irrestrita
PL	Programação Linear
PNL	Programação Não Linear
PQ	Programação Quadrática
PR	Programação Restrita
TTT	Transpupillary Thermotherapy

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	MOTIVAÇÃO	21
1.2	OBJETIVOS	24
1.2.1	Objetivos gerais	24
1.2.2	Objetivos específicos	24
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	33
3.1	MODELOS MATEMÁTICOS PARA A TRANSFERÊNCIA DE CALOR EM TECIDOS BIOLÓGICOS.....	33
3.2	MODELOS MATEMÁTICOS PARA A CONVECÇÃO NATURAL EM CAVIDADES PEQUENAS.....	35
3.3	INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA	38
3.4	A FUNÇÃO DANO TÉRMICO.....	40
3.5	O MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS	43
3.6	MODELOS DE PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS.....	45
3.7	MÉTODO ANOVA	53
3.8	OTIMIZAÇÃO	55
4	ANÁLISE DO PROBLEMA	60
4.1	MODELO MATEMÁTICO UTILIZADO	60
4.2	HIPÓTESES SIMPLIFICADORAS.....	60
4.3	GEOMETRIA DO OLHO HUMANO E SUAS PROPRIEDADES TERMOFÍSICAS.....	62
4.4	ESTRATÉGIA NUMÉRICA UTILIZADA PARA SIMULAR O ENCOLHIMENTO DO TUMOR.....	65
4.5	TESTES PARA VERIFICAR A CONVERGÊNCIA DA SOLUÇÃO NUMÉRICA COM A MALHA UTILIZADA	65

4.6	VERIFICAÇÃO DA QUALIDADE DA MALHA	68
4.7	ESCOLHA DO PASSO NO TEMPO UTILIZADO NAS SIMULAÇÕES NUMÉRICAS	69
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	70
5.1	CASOS SIMULADOS	70
5.2	NOVOS MODELOS TRIDIMENSIONAIS PARA O OLHO HUMANO.....	72
5.3	TAMANHO DO TUMOR	75
5.3.1	Modelo 1	76
5.3.2	Modelo 2	80
5.4	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	85
5.4.1	Modelo 1	88
5.4.2	Modelo 2	94
5.5	OTIMIZAÇÃO SIMPLIFICADA (MODELO SÓLIDO).....	100
5.6	POSIÇÃO DO PACIENTE	103
5.7	SIMULAÇÃO NUMÉRICA DE TRATAMENTO COM TRÊS PONTOS DE APLICAÇÃO.....	105
5.8	ATENUAÇÃO DO <i>LASER</i> PELO AR E CONVERGÊNCIA DA LENTE.....	108
5.9	TENTATIVAS DE ESTRATÉGIAS DE SIMULAÇÃO DO ENCOLHIMENTO DO TUMOR	112
5.10	PROFUNDIDADE DE DANO TÉRMICO E COMPARAÇÃO COM VALORES EXPERIMENTADOS EM PROCEDIMENTOS DE TTT	114
5.11	TRABALHOS PRODUZIDOS	115
6	CONCLUSÕES.....	116
	REFERÊNCIAS	119
	APÊNDICE A - CÁLCULO DA RAIZ DO ERRO QUADRÁTICO MÉDIO	127
	APÊNDICE B - EXPRESSÕES EM CEL (CFX EXPRESSION LAN- GUAGE) UTILIZADAS DURANTE AS SIMULAÇÕES	128

1 INTRODUÇÃO

Nesta seção, será apresentada a motivação do estudo, bem como seus objetivos gerais e específicos.

1.1 MOTIVAÇÃO

Alterações na temperatura em regiões de um organismo vivo podem indicar a presença de doenças ou condições atípicas de funcionamento naquela área, de forma que a troca de calor, especialmente no corpo humano, desperta o interesse de estudos há séculos (OOI & NG, 2009). Nas últimas cinco décadas, a transferência de calor no olho humano vem sendo investigada devido à diversidade de tratamentos que consistem na aplicação de radiação ou fontes de calor, de forma controlada, em determinadas regiões do olho (AMARA, 1995; OOI & NG, 2009; SILVA, 2012). Outra preocupação está relacionada à radiação proveniente de aparelhos sem fio, telas de televisão e computadores e redes wireless. O olho é mais sensível a esta radiação do que outras partes do corpo, já que a energia incidente é focalizada em uma pequena área chamada fôvea, na retina (AMARA, 1995). Além disso, o escoamento de sangue entre o olho e o resto do corpo é pequeno, o que significa que a manutenção da temperatura no interior do olho pode ser difícil, já que o sangue é o principal mecanismo de troca de calor no corpo humano (NARASIMHAN et al., 2010).

Vários tipos de tratamentos hipertérmicos são utilizados para combater tumores e outras doenças oculares. A termoterapia transpupilar a laser (TTT) é um desses tratamentos, que desperta interesse devido ao fato de ser não-invasivo e de fácil aplicação, além de não envolver exposição a material radioativo (NARASIMHAN & SUNDARRAJ, 2013; SILVA et al., 2014b). Diversos estudos vêm sendo realizados acerca da eficácia da TTT aplicada a melanomas de coróide, que são tumores malignos que representam cerca de 70% dos casos de tumores oculares (KHALIL & CARVAJAL, 2014). Os níveis de energia e o protocolo de tratamento de melanomas de coróide adequados na aplicação da TTT ainda não estão totalmente definidos, o que pode ser uma causa importante para a lenta expansão do seu uso (FUISTING & RICHARD, 2010).

Para definir com clareza as condições ideais de aplicação da TTT, seria desejável poder realizar diversos experimentos, variando tipo e tamanho do tumor, potência e frequência do *laser* e tempo de aplicação, entre tantos outros parâmetros.

No entanto, a medição experimental da temperatura do olho é bastante limitada, pois a maior parte dos métodos é invasiva, e o próprio equipamento interfere nos valores medidos (OOI & NG, 2009). A temperatura da superfície do olho tem sido medida principalmente por imagens de infravermelho (IR) com resultados satisfatórios e de maneira não-invasiva (OOI & NG, 2009). Porém, a termografia não é capaz de medir a temperatura de pontos internos.

Alternativamente, a utilização de modelos computacionais permite estimar a temperatura do olho para situações normais, e é capaz de prever a influência de fatores ambientais, de tipos de *laser* e de outras fontes de calor sobre os tecidos oculares. Apresenta-se, então, como uma ferramenta importante na padronização de procedimentos médicos, assim como na avaliação dos riscos ambientais aos quais o olho humano está exposto diariamente (JHA & NARASIMHAN, 2011; KUNTER & SELIM SEKER, 2011; MIRNEZAMI et al., 2013; NARASIMHAN & SUNDARRAJ, 2013).

Entretanto, os modelos computacionais do olho humano encontrados na literatura utilizam uma abordagem determinística, considerando que todas as propriedades do olho são perfeitamente conhecidas. Desta maneira, a qualidade dos resultados obtidos a partir de simulações numéricas do olho humano é desconhecida. Para possibilitar a obtenção de resultados com maior credibilidade, é necessário determinar as limitações de tais previsões e a sensibilidade dos resultados a variações naquelas propriedades.

A inclusão da incerteza no desenvolvimento de simulações computacionais em diversas áreas da engenharia, como, por exemplo, aquelas relacionadas a reservatórios de petróleo e engenharia nuclear, é uma prática cada vez mais comum (BABUŠKA & SILVA, 2014; GEFFRAY & MACIÁN-JUAN, 2015; MENDES & WILLMERSDORF, 2010). Em diversos casos, assim como no caso do olho humano, o conhecimento das propriedades relevantes é escasso e incerto, de forma que os resultados obtidos através das simulações também são incertos (LIRA JR et al., 2010). Os conhecimentos utilizados nas simulações computacionais de CFD (*Computational Fluid Dynamics*) para análise das incertezas em diferentes áreas da engenharia podem ser adaptados e aplicados à transferência de calor, de massa e de quantidade de movimento no olho humano.

Em geral, as incertezas são classificadas em duas categorias: incertezas epistêmicas e incertezas probabilísticas (BABUŠKA & SILVA, 2011, 2014; BAE et al., 2004; LOEVEN, 2010). As incertezas probabilísticas, aleatórias, ou irreduzíveis, são inerentes ao problema estudado, associadas à variabilidade física presente no sistema analisado ou em sua vizinhança. Já as incertezas epistêmicas, também chamadas de incertezas redutíveis, são aquelas associadas à falta de conhecimento. Portanto, em princípio, podem ser reduzidas ou eliminadas ao aumentar

o nível de conhecimento sobre o problema (BABUŠKA & SILVA, 2011; LOEVEN, 2010). As incertezas do modelo de uma análise computacional, embora sejam incertezas epistêmicas, muitas vezes são estudadas separadamente (BABUŠKA & SILVA, 2011).

Três partes essenciais de um problema de tratamento de incertezas em engenharia podem ser apontadas (BABUŠKA & SILVA, 2011):

- Obtenção dos dados relevantes, incluindo a caracterização e quantificação das suas incertezas. Pode ser feita de forma direta (através de experimentos e medições) ou indireta (através de fontes bibliográficas).
- Formulação do problema matemático, que depende das informações obtidas na etapa anterior. É aqui que são feitas e analisadas as hipóteses e a quantificação das incertezas é definida com precisão.
- Solução numérica do problema matemático.

Antes dessas etapas, é comum se realizar uma análise de sensibilidade para verificar quais parâmetros do problema exercem maior influência sobre a resposta do sistema. Assim é possível reduzir a quantidade de variáveis analisadas, o que normalmente é necessário para tornar viável a análise de incertezas (LOEVEN, 2010). A análise de sensibilidade é importante como estudo prévio de um processo de otimização (FERREIRA, 2016). Em problemas com poucos dados sobre distribuição das incertezas, a análise de sensibilidade, seguida de uma análise estatística, pode ser mais adequada do que uma análise de incertezas para avaliar a qualidade do modelo (MONTGOMERY, 2001).

Para realizar uma análise de sensibilidade, é necessário caracterizar o problema, definir os objetivos do estudo, escolher as variáveis de projeto e seus níveis, selecionar as variáveis de resposta e, a partir dessas informações, determinar um modelo de planejamento de experimentos adequado (MONTGOMERY, 2001). Os experimentos devem ser conduzidos de acordo com o planejamento e seus resultados podem ser tratados a partir de diferentes métodos estatísticos (MONTGOMERY, 2001).

Alguns modelos de planejamento de experimento incluem a abordagem de melhor palpite (“*best-guess approach*”), a variação de um fator por vez (“*one-factor-at-a-time*”), métodos exploratórios (sequência aleatória, sequência uniforme pseudo-aleatória, hipercubo latino, validação cruzada) e métodos para análise estatística (tais como: fatorial completo, fatorial fracionado, cubo de face centrada, quadrado latino) (MONTGOMERY, 2001). Os planejamentos fatoriais (completo e incompleto) estão entre os mais utilizados (FERREIRA, 2016).

O presente trabalho visou avaliar, qualitativa e quantitativamente, um modelo computacional tridimensional do olho humano, que simula a aplicação da TTT para tratamento de um

melanoma de coróide. Modelos de planejamento de experimentos e análise de sensibilidade, seguidos de uma avaliação estatística dos dados obtidos, foram usados com esse fim. O modelo utilizado é um aperfeiçoamento do modelo desenvolvido na dissertação de mestrado “Efeito da convecção no humor vítreo durante termoterapia transpupilar a laser”, de autoria própria (GARCIA, 2015). O modelo aperfeiçoado foi utilizado, também, em estudos de casos para três diferentes melanomas de coróide, diferentes potências e tempos de aplicação do tratamento, e para avaliação da influência da viscosidade do humor vítreo sobre os resultados do tratamento. Os trabalhos publicados durante a elaboração dessa tese estão descritos na Seção 5.10.

1.2 OBJETIVOS

A seguir, são apresentados os objetivos gerais e específicos do presente trabalho.

1.2.1 Objetivos gerais

O objetivo deste projeto de doutorado foi realizar uma análise de sensibilidade da simulação computacional da transferência de calor no olho humano durante a termoterapia transpupilar a *laser* para tratamento de melanoma de coróide, fornecendo resultados cuja qualidade possa ser avaliada. Assim, espera-se acrescentar confiabilidade aos protocolos sugeridos.

Além disso, o modelo computacional tridimensional do olho humano desenvolvido por Garcia (2015) foi aprimorado, incorporando detalhes geométricos que normalmente são desconsiderados. O objetivo deste trabalho também consistiu em avaliar a influência de parâmetros que não foram discutidos anteriormente, como tamanho do tumor e posição do paciente durante o tratamento.

1.2.2 Objetivos específicos

Como objetivos específicos, citam-se os seguintes tópicos:

- Criar um novo modelo tridimensional que represente o olho humano com um melanoma de coróide, no qual o humor aquoso, a íris e o corpo ciliar sejam tratados como regiões distintas;
- Simular numericamente o tratamento a laser de um melanoma de coróide, com inclusão dos efeitos da convecção natural no humor vítreo, utilizando o modelo 3D criado e o *software* comercial *Ansys-CFX*;

- Analisar a estratégia numérica que representa a frente de destruição do tumor durante a TTT, tratando a porção danificada do melanoma como um líquido em movimento, com viscosidade e coeficiente de expansão térmica iguais aos do humor vítreo;
- Realizar análises de sensibilidade para identificar os parâmetros cujas incertezas mais influenciam nos resultados das simulações;
- Realizar processo de otimização para verificar a melhor combinação de tempo de aplicação e potência do laser de forma a maximizar o dano no tumor e minimizar o dano na córnea;
- Avaliar a influência da posição do paciente, durante o tratamento, sobre o dano sofrido pelo tumor;
- Avaliar a influência do diâmetro do feixe, considerando ação das lentes utilizadas no tratamento;
- Avaliar a influência da atenuação do feixe de *laser* pela atmosfera;
- Avaliar o efeito de se considerar três pontos de aplicação do *laser* no tumor;

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

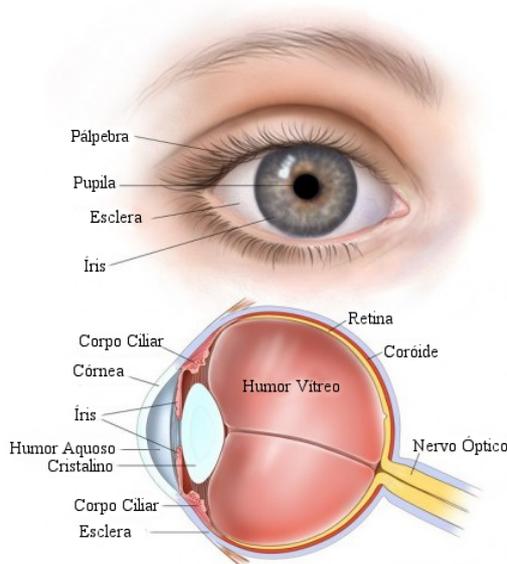
O olho humano tem aproximadamente 25 mm de diâmetro externo e é composto por diversas estruturas com características específicas, descritas com mais detalhes em trabalhos anteriores (GARCIA, 2015), com base principalmente nos trabalhos de Schünke et al. (2007) e Smerdon (2000). A Figura 1 representa esquematicamente a anatomia do globo ocular.

Os tratamentos para melanoma de coróide que envolvem irradiação com *laser*, como a TTT, passam diretamente pela córnea, humor aquoso, cristalino, humor vítreo e retina, até atingir o tumor, localizado na coróide. A córnea fica na camada mais externa do olho, é não vascularizada e bastante inervada, nutrida pelo humor aquoso e pelo filme lacrimal. Danos à córnea podem causar fortes dores ao paciente (SHÜNKE et al., 2007).

O humor aquoso é um fluido composto principalmente de água, além de uma mistura complexa de eletrólitos, solutos orgânicos, citocinas e proteínas, com densidade e viscosidade levemente maiores que as da água pura (IACUBITCHII et al., 2019). O cristalino é uma lente biconvexa transparente com poder de convergência variável, o que permite que a visão seja nítida para objetos próximos ou distantes. Já o humor vítreo, é uma substância transparente gelatinosa, composta principalmente por água, fibras de colágeno e ácido hialurônico, cuja viscosidade pode diminuir com o avanço da idade (SCHÜNKE et al., 2007; SMERDON, 2000). O humor aquoso, o cristalino e o humor vítreo absorvem muito pouca radiação na faixa de comprimento de onda emitida pelo *laser* utilizado na TTT.

A retina é uma camada muito fina, pouco vascularizada, responsável pela captação dos estímulos luminosos, transformando-os em sinais nervosos. A coróide, adjacente à retina e responsável por nutri-la, é altamente vascularizada e pigmentada, e é onde pode se desenvolver o melanoma de coróide (SHÜNKE et al., 2007).

Figura 1 – Anatomia do olho humano.



Fonte: adaptada de <http://www.reidaverdade.net/anatomia-do-olho-humano.html>

Melanomas de coróide são tumores oculares malignos com altas taxas de metástase, que representam aproximadamente 70% dos tumores oculares malignos (KHALIL & CARVAJAL, 2014; SAGOO et al., 2014; WEIDMAYER, 2012). Ocorrem com maior frequência em adultos entre 45 e 80 anos de idade, no caso de caucasianos não hispânicos, e uma ou duas décadas mais cedo em asiáticos. Porém, há relatos até mesmo em crianças, como o caso de uma garota asiática de 18 meses de idade citado no trabalho de Pal et al. (2017). Olhos e pele claros, e cabelo loiro, associados a altas latitudes, são alguns dos fatores de risco conhecidos para a ocorrência do melanoma de coróide (PAL et al., 2017). Não existem dados oficiais da incidência no Brasil. Para tumores de tamanho pequeno e médio, os tratamentos recomendados incluem radioterapia, fotocoagulação, termoterapia transpupilar (TTT) e ressecção cirúrgica (SAGOO et al., 2014; SILVA, 2012). Os tumores são classificados de acordo com o tamanho, segundo o COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*) (SKINNER et al., 2017): tumores pequenos apresentam espessura de 1,5-2,4 mm e 5-16 mm de diâmetro basal; tumores de médio porte apresentam 2,5-10 mm de espessura e ≤ 16 mm de diâmetro basal; tumores grandes apresentam dimensões acima dessas mencionadas.

O trabalho de Pal et al. (2017) apresenta uma revisão sobre o melanoma de coróide, sob uma perspectiva indiana, abordando sua epidemiologia, fatores genéticos associados, classificação, tratamentos, entre outros detalhes. JOUHI et al. (2019) estudaram 45 casos de melanoma de coróide sob uma perspectiva europeia, com o objetivo de determinar com que tamanho me-

lanomas de coróide podem apresentar metástase e identificar as características mais comuns em pequenos melanomas de coróide fatais.

O protocolo para o tratamento de melanomas oculares por TTT normalmente consiste na utilização de *laser* de diodo de infravermelho contínuo (810nm), com 2 a 3 mm de diâmetro de feixe, 300 a 600 mW de potência de saída do *laser*, aplicado por 60s. O *laser* aquece o tecido irradiado, provocando temperaturas acima de 45°C mas abaixo de 65°C, que é a temperatura da fotocoagulação, o que possibilita atingir regiões mais profundas do tumor. A profundidade da necrose do tumor induzida pela TTT pode atingir 3,9 mm (HOUSTON et al., 2013; SILVA, 2012). O tratamento por TTT é recomendado apenas como tratamento adjuvante e em pacientes com tumores pequenos e pigmentados, e sua aplicação como única terapia ainda é polêmica, pois apresenta altos índices de reincidência (CHOJNIAK et al., 2011; MASHAYEKHI et al., 2015). Além das limitações técnicas, os níveis de energia apropriados da aplicação de TTT ainda não foram bem definidos. Assim, sua utilização tem sido limitada devido à escassez de protocolos melhor validados (FUISTING & RICHARD, 2010). As simulações computacionais podem ser um meio de investigar os melhores parâmetros para esse tratamento, sem as limitações de experimentos *in vivo* (SILVA, 2012).

Os modelos bidimensionais (2-D) simplificados do olho implicitamente aproximam o globo como um prisma infinitamente longo. Essa hipótese levou a resultados razoáveis, mas é claramente inconsistente com a realidade (NG et al., 2008). Segundo Ng et al. (2008) e Garcia (2015), os modelos 2-D subestimam as temperaturas no interior do olho. Avanços tecnológicos na última década permitiram a criação de modelos computacionais tridimensionais, que são capazes de investigar esse processo com muito mais acurácia.

Vários estudos usaram modelos 3-D do olho para análises de transferência de calor. Ng & Ooi (2007) usaram o Método dos Elementos Finitos (em inglês: *Finite Element Method – FEM*) para investigar o efeito da radiação eletromagnética sobre o olho. Kunter & Selim Seker (2011) obtiveram bons resultados estudando as temperaturas de um modelo do olho em estado permanente e usando *b-splines* estendidas como funções de forma para o *FEM*. Jha & Narasimhan (2011) testaram dois métodos cirúrgicos com *laser* (sequencial e simultâneo) para determinar o melhor método para situações específicas.

Os modelos 3-D ainda apresentam algumas limitações. Por exemplo, a maioria dos estudos negligencia a presença do nervo óptico, exceto pelos modelos usados por Ng & Ooi (2007), Heussner et al. (2014) e Firoozan et al. (2015), pelo que foi encontrado na literatura. Isto se deve à escassez de informações sobre as propriedades do nervo óptico, bem como por que sua influência sobre os perfis de temperatura é considerada desprezível (NG & OOI, 2007).

A contribuição das pálpebras e do seu movimento também costuma ser desprezada ou é incluída de alguma forma no valor do coeficiente de transferência de calor entre a córnea e o ambiente. Além disso, os domínios fluidos do olho – o humor vítreo e o humor aquoso – são normalmente tratados como sólidos ou fluidos estagnados.

Apesar disso, foram encontrados alguns modelos mais completos. Heussner et al. (2014), por exemplo, incorporou a contribuição das pálpebras, do nervo óptico e de vasos sanguíneos detalhados descrevendo o escoamento de sangue a partir de vetores de velocidade. A distribuição de temperaturas e os danos térmicos infligidos aos tecidos foram, então, calculados quando o olho foi exposto a um feixe de *laser*. Firoozan et al. (2015) incluíram uma camada de osso em torno do globo ocular. Além disso, consideraram a presença do nervo óptico e trataram retina e coróide como duas camadas distintas.

A convecção natural no humor aquoso (HA) foi implementada por Karampatzakis & Samaras (2010; 2013), por Papaioannou & Samaras (2011), por Wessapan & Rattanadecho (2013) e por Singh et al. (2017). Os resultados para o estado permanente mostraram que a distribuição geométrica de temperaturas no olho é influenciada pelo escoamento no HA, mas os valores médios não são afetados. O estudo de Karampatzakis & Samaras (2013) indicou que a incidência de radiação de onda milimétrica no olho pode induzir uma reversão do escoamento no HA, dependendo da densidade de potência incidente utilizada. Papaioannou & Samaras (2011) usaram um modelo numérico de olho de coelho para estudar a distribuição de temperaturas e o escoamento no HA durante a incidência de radiação de ondas milimétricas, obtendo bons resultados ao comparar com resultados experimentais para a temperatura máxima prevista. Eles também mostraram que acima de certa densidade de potência do *laser* incidente, a direção de escoamento do HA pode ser invertida. Wessapan & Rattanadecho (2013) mostraram que, quando olhos humanos foram expostos a campos eletromagnéticos com diferentes valores de frequência, a convecção natural teve um papel importante no resfriamento dos tecidos oculares na presença de uma fonte de calor externa. Singh et al. (2017) estudaram o olho humano sem tumor, em estado permanente, com convecção natural tanto no humor aquoso quanto no humor vítreo. Testaram os efeitos sobre o campo de distribuição de temperaturas e o escoamento dos fluidos no interior do olho humano, ao variar a condutividade do cristalino, a perfusão sanguínea na coróide, a direção da aceleração devido à gravidade e propriedades térmicas da vizinhança ao olho. Singh et al. (2017) adotaram os mesmos valores de viscosidade dinâmica e expansividade térmica para o humor aquoso e para o humor vítreo, sendo iguais aos valores da água a 25°C. Além disso, não foi apresentada comparação entre os resultados que consideram e que desprezam os efeitos de empuxo no humor vítreo e no humor aquoso.

A convecção natural no humor vítreo (HV) foi pouco explorada até então. Como já foi dito, o HV é uma substância mais viscosa que o HA e preenche a câmara posterior do olho. Os gradientes de temperatura no olho, em geral, não são suficientes para impor movimento convectivo a este fluido (NARASIMHAN & SUNDARRAJ, 2013). Entretanto, dois fatores podem contribuir para a existência de convecção na câmara posterior do olho. Primeiro, a viscosidade do HV pode ser reduzida pela idade ou pela substituição cirúrgica do fluido (NARASIMHAN & SUNDARRAJ, 2013; REPETTO et al., 2010; WALTON et al., 2000). Segundo, durante tratamentos hipertérmicos, como a TTT, os gradientes de temperatura podem se tornar altos o suficiente para criar efeitos de empuxo.

Narasimhan & Sundarraj (2013) consideraram esses fatores, usando um modelo 2-D para simular a aplicação de TTT a um olho humano sem tumor. Como esperado, os valores de temperatura no interior do olho foram mais baixos quando o movimento convectivo do HV foi incluído no modelo.

Em trabalhos anteriores, Garcia (2015) e Fernandes et al. (2016) usaram um modelo tridimensional do olho humano portador de melanoma de coróide. Uma estratégia numérica foi usada para representar o encolhimento do tumor durante a aplicação de TTT, baseada no trabalho de Silva (2012). Os efeitos da viscosidade sobre os perfis de temperatura e dano térmico foram avaliados, para diferentes valores de potência de saída do *laser*. Verificou-se que a presença de movimento convectivo no humor vítreo pode causar grandes diferenças nos valores de temperatura e de dano térmico no olho humano submetido a tratamentos hipertérmicos, embora não tenha grande influência quando o olho está em condições padrão. Garcia et al. (2019), onde está publicada parte do trabalho apresentado nesta tese, avaliaram também a influência do tamanho do tumor sobre os resultados da TTT. Verificou-se que a viscosidade do humor vítreo influencia mais os resultados do tratamento a *laser* no caso de um tumor pequeno do que no caso de um tumor grande.

Os modelos citados até então são modelos determinísticos, que não consideram nem avaliam as incertezas inerentes aos parâmetros termofísicos do olho. Em diversas áreas da engenharia, estimar as incertezas relativas aos modelos utilizados em simulações numéricas é uma prática cada vez mais comum (BABUŠKA & SILVA, 2014; GEFFRAY & MACIÁN-JUAN, 2015; MENDES & WILLMERSDORF, 2010).

Babuška & Silva (2011, 2014) apresentam estratégias para tratar as incertezas em simulações numéricas a partir do exemplo da análise térmica de um trocador de calor de duplo tubo em uma série de três trabalhos. Geffray & Macián-Juan (2015) realizaram uma análise de sensibilidade e uma análise de incerteza sobre os parâmetros termo-hidráulicos em um sistema

desenvolvido para investigar o comportamento do escoamento em uma piscina com chumbo-bismuto. Mendes & Willmersdorf (2010) estudaram a propagação de incertezas em reservatórios de petróleo, usando um método adequado a um número de variáveis incertas não muito grande, que é o Método de Colocação Probabilística.

Silva et al. (2014a) realizaram análise de incertezas e análise de sensibilidade de uma simulação para classificação de desempenho térmico de habitações. Já Yan et al. (2016) avaliaram as incertezas em simulações da camada de gelo no polo Antártico.

Buisson & Lakehal (2019) propuseram um novo paradigma para o tratamento de dados de simulação, que serve também como modelo alternativo para quantificação de incertezas de modelos computacionais. A ideia consiste em construir bancos de dados cobrindo um largo espectro de condições operacionais por meio de *machine-learning*, em vez de estudar um caso base com cenários específicos de variação. Kwon et al. (2020) estudaram um método de quantificação de incertezas que usa redes neurais aplicado à segmentação de imagens da retina.

Com relação a simulações computacionais do olho humano, poucas referências foram encontradas pela autora, com respeito à avaliação das incertezas durante simulações termofluidodinâmicas.

Dodig et al. (2014) utilizaram um método próximo ao de Monte Carlo para estudar as incertezas em um modelo 3-D usado para prever as distribuições eletromagnéticas dentro do olho humano.

Ridouane & Campo (2006) utilizaram um modelo computacional com simetria radial, desprezando os efeitos de empuxo no humor aquoso e no humor vítreo, para estudar a transferência de calor no olho humano saudável em regime permanente. Realizaram estudos de sensibilidade para avaliar a influência da condutividade térmica do cristalino, e de parâmetros termo-físicos da vizinhança, sobre as temperaturas no olho. Os estudos de sensibilidade foram realizados variando os parâmetros um a um, a partir de um estado base para todos os parâmetros. Não foram estudados efeitos de interação entre os parâmetros e não foram usados métodos estatísticos para avaliar os resultados. Os autores concluíram que a variação dos parâmetros estudados causa mudanças significativas na temperatura das regiões anteriores do olho.

Silva (2012) realizou estudos de sensibilidade com relação ao modelo 2-D do olho humano, que foi usado como base para a construção dos modelos 3-D usados no presente trabalho. Os resultados obtidos indicaram que a variação da condutividade térmica do cristalino causou mudanças no perfil de temperatura na região anterior do olho, mas não interferiu no perfil de dano térmico do tumor. O coeficiente de absorção no tumor exerceu grande influência sobre os resultados tanto de temperatura quanto de dano térmico. Densidade e calor específico do

tumor tiveram pequena influência sobre os resultados, enquanto a condutividade térmica do tumor exerceu uma influência um pouco maior. Neste trabalho, também não foram utilizados modelos estatísticos para avaliar o nível de influência da variação dos parâmetros sobre a resposta, nem foi medida a interação entre os parâmetros.

Montgomery (2001) descreve diversos métodos de planejamento e análise de experimentos, abordando a análise de variância (ANOVA) como uma maneira formal de determinar os efeitos de quais parâmetros são não nulos em um experimento. Ferreira (2016) e Ferreira et al. (2017) utilizaram a técnica estatística ANOVA para confirmar as interpretações dos resultados da análise de sensibilidade de suas simulações, verificando os fatores com efeitos mais significativos sobre a resposta do sistema. Seu trabalho analisou sistemas de ancoragem de estruturas *offshore* utilizadas na produção de petróleo. Jamil & Ng (2013) estudaram um modelo de regressão múltipla para avaliar o tratamento hipertérmico de tumores via eletrodos. A técnica de ANOVA foi utilizada em seu trabalho para validar a hipótese de que seu modelo acrescentava informações úteis e significativas à análise do problema. Cai et al. (2019) estudaram a interferência aerodinâmica de um sistema de aerofólio nas asas traseira e dianteira de aeronaves com configurações não tradicionais. Simulações computacionais fluidodinâmicas foram realizadas para analisar o sistema com diferentes posições relativas, e a ANOVA foi utilizada para verificar a significância dos coeficientes em estudo.

Não foi encontrado na literatura nenhum estudo que avalie estatisticamente um modelo tridimensional termofluidodinâmico do olho humano portador de melanoma de coroide. As metodologias utilizadas em trabalhos de outras áreas, bem como os dados sobre parâmetros termofísicos do olho encontrados em diversas fontes, foram utilizados para possibilitar o desenvolvimento da presente tese. O modelo aperfeiçoado, juntamente com a análise de sensibilidade realizada utilizando planejamento de experimentos fatorial e o método de análise de variância (ANOVA), descritos nas Seções 0 e 0, visam oferecer mais informações para facilitar decisões médicas relacionadas ao uso de TTT e enriquecer futuras pesquisas na área.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo são apresentados os conceitos e os modelos, matemáticos e estatísticos, que fundamentaram este trabalho.

3.1 MODELOS MATEMÁTICOS PARA A TRANSFERÊNCIA DE CALOR EM TECIDOS BIOLÓGICOS

A temperatura é um parâmetro fundamental na manutenção da vida. Tecidos biológicos têm natureza heterogênea, propriedades termofísicas anisotrópicas, geração de energia térmica por metabolismo e um amplo sistema vascular que transporta fluidos e participa ativamente das trocas térmicas. Tudo isso contribui para a complexidade da modelagem matemática e computacional destes sistemas (SILVA, 2012).

Silva (2012) apresenta diversos estudos que tratam da transferência de calor em tecidos biológicos, com variados graus de simplificação. Enquanto modelos mais complexos podem ser inviáveis, devido à dificuldade de obtenção dos parâmetros termofísicos e de resolução das equações, os mais simples fazem aproximações que podem não descrever a realidade com suficiente fidelidade.

O modelo térmico desenvolvido por Pennes (1948) foi utilizado neste trabalho, e é comumente conhecido como “Equação da Biotransferência de Calor”, BHTE (*Bioheat Transfer Equation*), ou como “Modelo de Pennes”. Esse modelo considera que a taxa de transferência de calor líquida entre o tecido vivo e o sangue pode ser tratada como uma fonte ou um sumidouro de calor por unidade de volume. Essa taxa é proporcional à diferença entre a temperatura do sangue que entra no tecido (arterial) e a do sangue que sai do tecido (venoso). Já a constante de proporcionalidade é igual ao produto de uma taxa volumétrica de perfusão sanguínea, ω , pela massa específica e o calor específico do sangue.

$$Q_P = \omega \rho_s c_s (T_a - T_v) \quad (1)$$

Na equação acima, Q_P é a taxa volumétrica de geração de energia térmica devido à perfusão sanguínea; ω é a taxa de perfusão sanguínea; ρ_s e c_s são, respectivamente, a massa específica e o calor específico do sangue; T_a e T_v são as temperaturas do sangue arterial (entrando no tecido) e do sangue venoso (saindo do tecido).

A Equação (2) relaciona T_v a T_a e à temperatura calculada do tecido, T_t , segundo o modelo de Pennes. O grau do equilíbrio térmico entre o tecido e o sangue é representado por k' , um parâmetro adimensional de equilíbrio térmico.

$$T_v = T_t + k'(T_a - T_t) \quad (2)$$

Quando $k' = 0$, a temperatura do sangue venoso é igual à temperatura do tecido – ou seja, o sangue que sai do tecido está em total equilíbrio térmico com ele. Já no caso de k' apresentar valores próximos a 1, a temperatura de saída do sangue é aproximadamente igual à temperatura de entrada do sangue no tecido, o que significa que não houve troca de energia térmica significativa entre o sangue e o tecido.

Para os casos estudados neste trabalho, o termo de perfusão sanguínea foi aplicado apenas às regiões da coroide e do tumor. Tais regiões são bastante vascularizadas, o que torna razoável a hipótese de que o sangue que sai do tecido atinge total equilíbrio térmico com o tecido. Assim, considerou-se que $k' = 0$ e, portanto, $T_v = T_t$.

Em um volume de controle infinitesimal no interior do olho, acontecem os seguintes fenômenos associados à energia térmica:

- Transferência de calor por condução
- Transferência de calor por convecção (no caso das regiões fluidas)
- Armazenamento de energia interna
- Geração de calor metabólico
- Troca de calor com o sangue (representada por Q_p)
- E pode haver presença de uma fonte externa de calor (a irradiação por uma fonte de *laser*, no caso deste trabalho)

Considerando os termos acima (exceto a transferência de calor por convecção que será tratada posteriormente), um balanço de energia resulta na Equação (3).

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial \tau} = \nabla \cdot (k_t \nabla T_t) + Q_m + Q_p + Q \quad (3)$$

onde ρ_t , c_t , T_t e k_t são, respectivamente, a massa específica, o calor específico, a temperatura e a condutividade térmica do tecido; τ é o tempo, Q_m é a taxa volumétrica de geração de calor metabólico, Q_p é a taxa volumétrica de geração/remoção de calor devido à perfusão

sanguínea e Q é a taxa volumétrica de geração/remoção de calor devido a uma fonte externa. Além disso, $\frac{\partial}{\partial \tau}$ é o operador de derivada parcial com relação ao tempo, e ∇ é o operador diferencial *nabla*, também conhecido como operador diferencial del.

Uma das principais dificuldades da BHTE é determinar com precisão os valores do coeficiente de perfusão sanguínea, das temperaturas do sangue e do parâmetro de equilíbrio térmico em cada tecido vivo (SILVA, 2012). Apesar disso, a BHTE é um modelo que fornece resultados razoáveis, onde a troca de calor entre o sangue e o tecido varia linearmente com a temperatura, o que facilita a solução da equação, tornando-o um dos modelos térmicos mais usados para a modelagem de transferência de calor em tecidos vivos (GONZALEZ-HERNANDEZ et al., 2019; SILVA, 2012).

3.2 MODELOS MATEMÁTICOS PARA A CONVECÇÃO NATURAL EM CAVIDADES PEQUENAS

O estudo da transferência de calor por convecção trata da interação térmica entre uma superfície e um fluido adjacente, incluindo também a interação térmica entre dois ou mais fluidos (JIJI, 2006). A convecção de calor representa a ação conjunta da troca de energia térmica por advecção e por difusão. A advecção é o transporte de energia causado pelo movimento macroscópico do fluido, enquanto a difusão é a energia transportada pelo movimento aleatório das moléculas do fluido. Assim, quanto maior a velocidade do fluido próximo a uma superfície, maior o transporte de energia entre eles, pois o movimento global do fluido acrescenta mais uma forma de transferência de calor (INCROPERA et al., 2007).

De acordo com a causa do escoamento do fluido, pode-se classificar a convecção como convecção natural ou convecção forçada. A convecção natural é aquela que acontece devido à ação do campo gravitacional sobre um fluido onde existem diferenças espaciais de densidade, causadas por diferenças espaciais de temperatura (JIJI, 2006). Já no caso da convecção forçada, o escoamento ocorre devido à ação de meios externos, como bombas, ventiladores e compressores (INCROPERA et al., 2007). As velocidades de escoamento em casos de convecção forçada costumam ser muito maiores do que em escoamentos por convecção natural.

Em um sistema fluido onde ocorre convecção natural, os fenômenos térmicos são influenciados pelo perfil de velocidades, ao mesmo tempo em que o perfil de velocidades depende da massa específica do fluido, que é função da temperatura. Assim, sua modelagem envolve a

solução de um sistema de equações composto por balanços de massa, de quantidade de movimento e de energia (JIJI, 2006).

Considerando um volume de controle infinitesimal, um balanço de massa em um meio contínuo resulta na Equação (4), conhecida como Equação da Continuidade, onde ρ é a massa específica e \vec{V} é o vetor velocidade do fluido.

$$\frac{\partial \rho}{\partial \tau} + \nabla \cdot (\rho \vec{V}) = 0 \quad (4)$$

Em sistemas onde a massa específica do fluido pode ser considerada constante, todas as suas derivadas são nulas e, portanto, a Equação da Continuidade se resume à Equação (5). Neste trabalho, a conservação de massa nas regiões que não apresentam movimento global de fluido é modelada de acordo com a Equação (5). Por outro lado, nas regiões que apresentam convecção natural, não se pode desprezar as variações na massa específica do fluido, já que é isso que provoca o escoamento, então nesses casos a conservação de massa é regida pela Equação (4).

$$\nabla \cdot \vec{V} = 0 \quad (5)$$

O balanço de quantidade de movimento para um volume de controle infinitesimal de um fluido Newtoniano, considerando válida a hipótese do contínuo, resulta nas chamadas Equações de Navier-Stokes (JIJI, 2006). As equações de conservação de quantidade de movimento são equações vetoriais, portanto suas componentes dependem do sistema de coordenadas adotado. Entretanto, a Equação (6) – sua forma compacta –, é a mesma em qualquer sistema.

$$\begin{aligned} \rho \frac{D\vec{V}}{D\tau} = & \rho \vec{g} - \nabla p + \frac{4}{3} \nabla (\mu \nabla \cdot \vec{V}) + \nabla (\vec{V} \cdot \nabla \mu) - \vec{V} \nabla^2 \mu + \nabla \mu \times (\nabla \times \vec{V}) \\ & - (\nabla \cdot \vec{V}) \nabla \mu - \nabla \times (\nabla \times \mu \vec{V}) \end{aligned} \quad (6)$$

Nessa equação, \vec{g} é o vetor aceleração da gravidade, p é a pressão hidrostática, μ é a viscosidade dinâmica do fluido, $\frac{D\vec{V}}{D\tau}$ é a derivada total do vetor velocidade e ∇ é o operador diferencial *nabla*. A Equação (6) pode ser simplificada se considerarmos a viscosidade constante, como pode ser visto na Equação (7).

$$\rho \frac{D\vec{V}}{D\tau} = \rho \vec{g} - \nabla p + \frac{1}{3} \mu \nabla (\nabla \cdot \vec{V}) + (\nabla \cdot \nabla) \mu \vec{V} \quad (7)$$

Já a equação diferencial que representa a conservação de energia, é dada pela Equação (8):

$$\rho c_p \frac{DT}{d\tau} = \nabla \cdot k \nabla T + \beta' T \frac{Dp}{d\tau} + \mu \Phi \quad (8)$$

onde c_p , k , β' e T são, respectivamente, o calor específico a pressão constante, condutividade térmica, coeficiente volumétrico de expansão térmica e temperatura do fluido, e τ é o tempo. O último termo da Equação (8), onde Φ é a função dissipação, está associado à dissipação de energia devido à fricção. É importante, portanto, em escoamentos com alta velocidade e viscosidade do fluido. As expressões para β' e Φ podem ser encontradas em Jiji (2006).

A *Aproximação de Boussinesq*, para convecção natural, facilita a resolução do sistema de equações resultante dos balanços de massa, energia e quantidade de movimento. Nesse caso, a massa específica é tratada como constante na equação da continuidade e no termo inercial da equação de Navier-Stokes, enquanto é considerada variável no termo da gravidade (Jiji, 2006; OOI & NG, 2008).

A massa específica no primeiro termo da Equação (7) é, então, considerada um valor de referência, constante, e chamada de ρ_0 . Substituindo a Equação (5) na Equação (7), obtém-se a Equação (9):

$$\rho_0 \frac{D\vec{V}}{D\tau} = \rho_0 \vec{g} - \nabla p + (\nabla \cdot \nabla) \mu \vec{V} \quad (9)$$

A partir da definição do coeficiente volumétrico de expansão térmica, considerando o fluido incompressível, pode-se relacionar a massa específica a uma temperatura qualquer, com a massa específica em um estado de referência, onde a temperatura é T_{ref} e a pressão é p_{ref} , como mostra a Equação (10).

$$\rho = \rho_{ref} [1 - \beta' (T - T_{ref})] \quad (10)$$

Então, a Equação (9) pode ser reescrita como:

$$\frac{D\vec{V}}{D\tau} = -\vec{g}\beta'(T - T_{ref}) - \frac{1}{\rho_0}\nabla(p - p_{ref}) + \nu(\nabla \cdot \nabla)\vec{V} \quad (11)$$

onde ν é a viscosidade cinemática do fluido, que é a razão entre sua viscosidade dinâmica e sua massa específica (μ/ρ).

Portanto, o problema da convecção natural em uma cavidade pequena, como é o caso da região do humor vítreo liquefeito no olho humano, pode ser modelado a partir de um sistema de cinco equações diferenciais parciais e cinco incógnitas. As equações são: balanço de massa – Eq. (5); balanço de energia – Eq. (8); e a equação vetorial (3 componentes) do balanço de quantidade de movimento – Eq. (11). As incógnitas são T , u , v , w e p , sendo u , v , w as componentes de \vec{V} nas três direções ortogonais do sistema de coordenadas. Todas as equações são acopladas e devem ser resolvidas simultaneamente para fornecer a distribuição de temperaturas no olho humano.

3.3 INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA

O *laser* (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) é um dispositivo capaz de emitir feixes de radiação de alta potência, com alta coerência espacial e temporal. A coerência espacial implica em um diâmetro estreito de feixes quase paralelos. Já a coerência temporal diz respeito ao fato de que os fótons emitidos estão em fase e apresentam a mesma frequência, de forma que o feixe é monocromático.

O primeiro *laser* foi produzido em 1960, e nas últimas décadas, o *laser* vem ganhando cada vez mais aplicações na medicina, desde cirurgias ortopédicas a tratamentos oculares, passando pela extirpação de tumores, remoção de queimaduras, tratamentos fisioterapêuticos, entre outros. Uma das vantagens deste equipamento é sua potência estável e facilmente controlada, que pode ser focalizada em pequenas regiões gerando alta densidade de energia. Além disso, o pequeno ângulo de divergência permite controle preciso da área irradiada e existe disponibilidade de uma vasta gama de comprimentos de onda (SILVA, 2012).

Parte da energia absorvida por um tecido irradiado com *laser* é absorvida por ele e convertida em energia térmica. A fração que é absorvida depende das propriedades ópticas do tecido irradiado. A energia térmica, por sua vez, pode ser armazenada ou transferida para regiões

de menor temperatura, a depender das propriedades termofísicas da vizinhança e do sistema (SILVA, 2012).

A maior parte dos modelos utilizados para descrever os fenômenos térmicos em um tecido irradiado por *laser* considera apenas os efeitos da condução de calor, armazenamento de energia interna e geração interna de calor devida à fonte de *laser*. A troca de calor entre o tecido e o sangue circulante normalmente é desprezada (SILVA, 2012).

Considerando que o tecido é isotrópico, o processo pode ser descrito pela Equação (3) onde Q é a taxa volumétrica de geração de calor, que representa a quantidade de energia que é absorvida pelo tecido irradiado com *laser*. Tal quantidade de energia pode ser calculada a partir da lei de Beer. Segundo ela, o espalhamento da radiação é desprezado e a taxa local de absorção de energia é proporcional à intensidade local do feixe. Dessa forma, a intensidade, $I(r', x)$ de um feixe de *laser* cilíndrico é descrita pela Equação (12), como função da posição, x , no eixo de aplicação do feixe e da intensidade inicial do feixe, $I_0(r')$ (WELCH, 1985).

$$I(r', x) = I_0(r') \cdot e^{-\beta x} \quad (12)$$

Na equação acima, r' é a posição radial dentro do feixe, x é a distância da superfície que recebe o *laser* até a camada absorvedora local em um meio homogêneo, e β é o coeficiente de absorção.

O coeficiente de absorção depende fortemente do comprimento de onda do *laser* e do material irradiado. Assim, fontes de *laser* diferentes apresentam poder diferente de penetração em cada tecido (WELCH, 1985).

A taxa volumétrica de energia absorvida no tecido, Equação (13), é obtida ao derivar a Equação (12) com relação à posição, com sinal negativo, pois a taxa de energia que é absorvida tem o mesmo valor e sinal oposto à variação da intensidade do feixe. O valor obtido depende da posição radial e da distância à superfície irradiada (WELCH, 1985).

$$Q(r', x) = \beta I_0(r') e^{-\beta x} \quad (13)$$

No presente estudo, foi considerado que a intensidade do *laser* segue o padrão “*spot*” (ou “disco”). Ou seja, a intensidade não varia radialmente dentro do feixe.

3.4 A FUNÇÃO DANO TÉRMICO

A energia absorvida pelo tecido, proveniente de uma fonte de *laser* ou outras fontes externas, pode chegar a causar coagulação ou ablação. A extensão ou intensidade do dano dependem dos valores de temperatura atingidos no tecido e da duração da exposição. A função dano térmico pode ser utilizada para caracterizar este processo.

O fenômeno conhecido como dano térmico pode acontecer a temperaturas altas demais, ou muito baixas. A exposição de tecidos vivos a temperaturas fora de determinada faixa de valores pode desnaturar proteínas necessárias para a manutenção da integridade do tecido (ROL et al., 2000). Exemplos típicos de dano térmico são queimaduras por aquecimento ou resfriamento excessivos. O intervalo de temperaturas tolerado depende de cada tecido (SILVA, 2012).

Os modelos mais utilizados para descrever o dano térmico consideram-no uma reação química (GUPTA & SRIVASTAVA, 2018; MANUCHEHRABADI & ZHU, 2014; PAUL & PAUL, 2018). Esta reação depende da temperatura e do intervalo de tempo durante o qual o tecido ficou submetido a ela (SILVA, 2012). Silva (2012) e Rol et al. (2000) descrevem alguns desses modelos.

O modelo de Henriques & Moritz (1947), Equação (14), é o mais usado. Ele é baseado na cinética de reação química de primeira ordem e na equação de Arrhenius (DILLER, 1992).

$$\frac{d}{dt}\Omega_D(\vec{r}, \tau) = \bar{A} \cdot \exp\left[\frac{-\Delta E}{RT(\vec{r}, \tau)}\right] \quad (14)$$

Na equação acima, Ω_D é o indicador adimensional de dano térmico (ou função dano), \vec{r} é o vetor posição no sistema e τ é o tempo. \bar{A} é a constante pré-exponencial, ΔE é a energia de ativação para a reação e R é a constante universal dos gases.

A função dano térmico é obtida ao se integrar a Equação (14) do instante τ_i até o instante τ_f , onde τ_i representa o início da elevação induzida de temperatura, enquanto τ_f representa o instante final de tal elevação – Equação (15).

$$\Omega_D(\vec{r}, \tau) = \bar{A} \cdot \int_{\tau_i}^{\tau_f} \exp\left[\frac{-\Delta E}{RT(\vec{r}, \tau)}\right] d\tau \quad (15)$$

A partir de trabalhos experimentais com epiderme de porco-espinho, Henriques e Moritz (in: DILLER, 1992) obtiveram valores para \bar{A} e ΔE , de forma que alguns valores da função dano fossem representativos quanto ao grau da queimadura. Ou seja:

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

Os valores dos coeficientes obtidos foram:

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

$$\Delta E = 6,27 \cdot 10^5 J/mol$$

Outros autores têm se baseado no modelo de Henrique e Moritz utilizando, porém, valores ligeiramente diferentes para o coeficiente \bar{A} . Um valor frequentemente utilizado é (HEUSSNER et al., 2014; NARASIMHAN & SUNDARRAJ, 2013; SCHULMEISTER et al., 2008):

$$\bar{A} = 1,3 \cdot 10^{99} s^{-1}$$

Birngruber et al., (1985) desenvolveu um modelo especificamente para determinar o dano na retina durante tratamentos com termoterapia transpupilar a laser. Utilizando a teoria do complexo ativado, a lei de Arrhenius é aplicada para calcular a taxa de variação da concentração de células não danificadas (C_x). Assim:

$$\chi(T) = \frac{RT}{N_A h_p} \exp\left(\frac{-\Delta G}{RT}\right) \quad (16)$$

$$\frac{dC_x}{d\tau} = -\chi(T) \cdot C_x \quad (17)$$

Nas equações acima, N_A é o número de Avogadro, h_p é a constante de Plank, ΔG é a Energia Livre de Gibbs para ativação do processo e os outros parâmetros já foram definidos anteriormente.

Integrando-se a Equação (17), obtém-se a Equação (18), que define o dano térmico Ω_D :

$$\Omega_D = \ln\left(\frac{C_x(t)}{C_x(0)}\right) = -\int_0^t \chi dt \quad (18)$$

Ou seja, após um tempo t , a fração de moléculas que não foi desnaturada pelo processo de aquecimento é dada por:

$$\frac{C_x(t)}{C_x(0)} = e^{-\Omega_D} \quad (19)$$

O valor $\Omega_D = 1$ foi definido por Birngruber (1985) como o limite de desnaturação, no qual a fração de proteínas não danificadas é igual a 36,8% (ou $1/e$). Obviamente, este valor indica que 63,2% das proteínas terão sido desnaturadas.

Mas a Energia Livre de Gibbs pode ser expressa como função da energia total, da temperatura e da entropia:

$$\Delta G = \Delta E - RT - T\Delta S \quad (20)$$

onde ΔE é a energia de ativação para o processo de desnaturação e ΔS é a variação de entropia durante a reação. A Equação (18) pode então ser reescrita como:

$$\Omega_D = \frac{R}{N_A h_P} \exp\left(1 + \frac{\Delta S}{R}\right) \int_0^t T(\tau) \cdot \exp\left(\frac{-\Delta E}{RT(\tau)}\right) dt \quad (21)$$

ou, de forma mais compacta:

$$\Omega_D = C \int_0^t T(\tau) \cdot \exp\left(\frac{-\Delta E}{RT(\tau)}\right) d\tau \quad (22)$$

onde:

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

Os valores indicados por Birngruber et al. (1985) para o tecido retinal, que foram os valores utilizados nesse trabalho, são:

$$\Delta E = 2,9 \cdot 10^5 \text{ J/mol}$$

$$\Delta S = 595 \text{ J/mol} \cdot \text{K}$$

o que permitiu o cálculo da constante pré-exponencial como sendo:

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

3.5 O MÉTODO DOS VOLUMES FINITOS

A modelagem de fenômenos físicos pode ser descrita de algumas maneiras diferentes, matematicamente equivalentes. Até aqui, os modelos foram apresentados em sua forma diferencial.

O problema deste trabalho não tem solução analítica e foi resolvido através de simulações numéricas utilizando o *software* comercial *ANSYS CFX*[®]. Assim como em outros *softwares* recentes de CFD (*Computational Fluid Dynamics*), a forma discretizada dos modelos matemáticos é implementada.

O *CFX* utiliza o Método dos Volumes Finitos (em inglês, *Finite Volume Method – FVM*), uma técnica através da qual a formulação integral das leis de conservação é, em geral, discretizada diretamente no espaço físico. Desta forma, garante-se, automaticamente, a conservação das grandezas nos níveis local e global (HIRSCH, 2007). Outras grandes vantagens do FVM estão relacionadas à sua generalidade, à simplicidade conceitual e à facilidade de implementação tanto para malhas estruturadas como para não-estruturadas.

A formulação integral para a lei de conservação de uma grandeza genérica U (por ex.: massa, energia ou momento) pode ser escrita como (HIRSCH, 2007):

$$\frac{\partial}{\partial \tau} \int_{\Omega} U \, d\Omega + \oint_S \vec{F} \cdot d\vec{S} = \int_{\Omega} Q \, d\Omega \quad (24)$$

onde τ é o tempo, Ω é um volume de controle arbitrário contornado por uma superfície fechada, S , chamada de superfície de controle. \vec{F} é o fluxo da grandeza U que atravessa a superfície S , e tem unidade de U por unidade de tempo por unidade de área. Já o termo Q representa uma fonte ou sumidouro da grandeza U por unidade de tempo e de volume. Logo, a Equação (24) indica que a taxa de acúmulo de uma determinada grandeza em um volume de controle será igual à quantidade gerada menos a quantidade líquida desta grandeza que está saindo do volume de controle. A equação acima é a forma mais geral de uma lei de conservação, pois

permanece válida mesmo nos casos nos quais haja presença de descontinuidades (HIRSCH, 2007).

O fluxo \vec{F} pode acontecer por dois mecanismos distintos: advecção e difusão. O fluxo advectivo acontece devido ao movimento global do fluido, como foi discutido na Seção 3.2, e pode ser expresso como $\vec{F}_C = U \vec{V}$, onde \vec{V} é a velocidade do escoamento. Já o fluxo difusivo, deve-se à agitação molecular e pode acontecer mesmo quando o fluido está matematicamente em repouso. A difusão ocorre devido ao gradiente da grandeza U , sendo proporcional a ela: $\vec{F}_D \propto \nabla U$.

Após a modelagem da geometria do problema, é efetuada a discretização espacial do domínio computacional em volumes finitos e a formulação integral é aplicada a cada um desses volumes. A partir de uma discretização temporal em diferenças finitas, expressando as integrais de volume como o valor médio na célula J e as integrais de superfície como o somatório de todas as faces limitantes do volume Ω_J , a Equação (24) é reescrita como:

$$\frac{U_J^{n+1} - U_J^n}{\Delta\tau} \Omega_J + \sum_{\text{faces}} (\vec{F} \cdot \Delta\vec{S}) = Q_J \Omega_J \quad (25)$$

onde U_J^n representa o valor médio da grandeza U no volume J no tempo $n\Delta\tau$, enquanto U_J^{n+1} é o valor da mesma grandeza, no mesmo volume, porém no tempo $(n+1)\Delta\tau$. É possível optar entre as formulações implícita ou explícita no tempo. O momento em que os fluxos ou termos de fonte estão sendo calculados não foi representado na equação acima para deixar clara esta liberdade.

O *software* comercial *ANSYS-CFX*[®], que implementa o FVM centrado no nó, utiliza volumes de controle do tipo “*median dual*”, na solução de problemas de CFD. A Equação genérica (25) foi utilizada para representar a conservação da energia térmica em todas as regiões do olho, e também para representar a conservação de massa e da quantidade de movimento na região do humor vítreo, quando o seu movimento global é levado em conta.

Nas regiões do olho em que não há movimento global, os fluxos convectivos são nulos, exceto em algumas condições de contorno. O fluxo difusivo da energia térmica é calculado a partir da lei de Fourier, que pode ser expressa como:

$$\vec{F}_D = -k \nabla(T) \quad (26)$$

onde k representa a condutividade térmica do meio, sendo um escalar em meios isotrópicos, ou tensorial em meios anisotrópicos.

Nas simulações em que não há aplicação do laser e deseja-se encontrar a distribuição de temperaturas do olho em estado estacionário, o termo de variação com o tempo é nulo. Em regiões do olho onde não foram considerados perfusão sanguínea e calor metabólico, e em qualquer ponto que não esteja recebendo radiação da fonte de *laser*, o termo de fonte de energia térmica é inexistente.

3.6 MODELOS DE PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS

Para obter informações mais sistematizadas sobre um processo, é possível utilizar técnicas para planejar os experimentos. Nesta seção, serão apresentados conceitos relacionados ao *DOE* (do inglês *Design of Experiments*), situações em que é importante sua utilização e alguns métodos comuns. Os métodos de planejamento fatorial receberam uma ênfase especial, pois foram os métodos de *DOE* escolhidos para serem aplicados no presente trabalho.

Segundo Montgomery (2001), um experimento pode ser definido como um teste, ou uma série de testes, em que se altera propositalmente uma ou mais variáveis de entrada de um processo ou sistema, de forma que seja possível observar e identificar conseqüentes mudanças nas respostas resultantes.

A maneira como os dados experimentais são coletados pode influenciar consideravelmente os resultados obtidos e as possíveis conclusões. Frequentemente, os experimentos envolvem diversos fatores, controláveis ou não, e o objetivo do experimentador pode ser determinar a influência desses fatores sobre as respostas do sistema ou processo (FERREIRA, 2016).

Uma metodologia comum e intuitiva consiste em variar os parâmetros do processo, um a um, registrando o efeito de cada variação sobre a resposta do sistema. Entretanto, o custo dessa abordagem cresce rapidamente à medida em que cresce o número de parâmetros envolvidos. Tal abordagem também não é capaz de possibilitar a avaliação de efeitos combinados da variação de dois ou mais parâmetros simultaneamente, além de não oferecer ferramentas para tratamento de alguns tipos de erros experimentais.

Os experimentos podem ser planejados e executados de maneira a reduzir os recursos necessários para que conclusões válidas e objetivas sejam obtidas a partir de uma análise adequada dos dados. O estudo das técnicas e ferramentas utilizadas para tal planejamento, execução e análise pode ser chamado de *Design of Experiments (DOE)* (MONTGOMERY, 2001). Tais metodologias podem ser aplicadas a experimentos físicos ou a análises computacionais.

Em DOE, as variáveis de entrada de um experimento são chamadas de *fatores*. As medidas de performance resultantes dos experimentos são chamadas *respostas*. Numa série de experimentos, cada fator pode assumir dois ou mais valores distintos, representados por *níveis*. Frequentemente, são adotados apenas dois níveis para cada fator, em geral representados pelos pares *baixo/alto* ou $-1/+1$.

Segundo Telford (2007), os principais usos do DOE são:

- Descobrir interações entre fatores;
- Fazer a triagem de fatores (análise de sensibilidade);
- Estabelecer e manter controle de qualidade;
- Otimizar um processo;
- Projetar produtos robustos.

Interações acontecem quando o efeito, sobre a resposta, da mudança no nível de um fator depende do nível de outro fator. O efeito combinado pode ser maior do que o efeito de cada fator separado, sendo uma interação de sinergia. Em outros casos, o efeito combinado é menor, então chamado de interferência. Quando há interação entre dois ou mais fatores, não é possível prever o efeito desses fatores sobre a resposta a partir do efeito de cada fator separadamente (TELFORD, 2007).

Um experimento de triagem dos fatores, comumente chamado de análise de sensibilidade ou de teste de caracterização, identifica quais fatores causam a maior variabilidade na(s) resposta(s). Isso é importante, frequentemente, quando existe a necessidade de avaliar um processo com muitas variáveis de entrada (TELFORD, 2007). Identificar os fatores que mais interferem na resposta de um sistema, permite selecionar uma quantidade menor de fatores para analisar em um experimento subsequente ou em uma otimização, ou ainda para controlar com mais rigor esses fatores durante a manufatura de um produto. Normalmente, uma análise de sensibilidade envolve apenas dois níveis de cada fator.

Para estabelecer e manter o controle de qualidade em um processo, é necessário identificar o que está fazendo com que a resposta esteja fora da especificação (“fora do controle estatístico”). Para tanto, pode ser utilizado um *design* de experimento parecido com o que seria usado para análise de sensibilidade, porém com número de níveis que pode ser diferente de dois para cada fator (TELFORD, 2007).

O *design*, ou planejamento, de experimentos utilizado para planejar e executar processos de otimização normalmente envolve vários níveis (em geral três ou quatro) de cada fator, para que seja possível determinar uma superfície de resposta mais detalhada sobre o processo.

Para viabilizar tal determinação, é comum realizar uma análise de sensibilidade prévia, selecionando assim relativamente poucos fatores que são realmente importantes para o processo. Em especial, deseja-se obter informações sobre quais fatores têm curvatura, assim como sobre áreas da resposta onde acontecem picos e platôs.

Segundo Montgomery (2001), os três princípios básicos do DOE, no caso de experimentos físicos, são *replicação*, *aleatorização* e *blocagem*. No caso de análises computacionais, estes princípios normalmente não são relevantes, visto que na maioria dos casos a repetição de uma simulação computacional obtém sempre o mesmo resultado. Ainda assim, segue uma breve explicação dos três princípios.

Replicação consiste em repetir o mesmo experimento em mais de uma unidade experimental. Por exemplo, se uma reação está sendo testada a duas temperaturas diferentes, pode-se fazer três *réplicas* do experimento a cada temperatura. Para cada réplica, devem ser utilizados os mesmos níveis dos fatores (MONTGOMERY, 2001). A replicação aumenta o tamanho da amostra e, conseqüentemente, a precisão do experimento (TELFORD, 2007). É um método importante porque permite que se obtenha uma estimativa dos erros experimentais. Conhecendo tal estimativa, torna-se possível avaliar se as diferenças observadas entre experimentos são estatisticamente significativas. Em outras palavras, se são causadas pelas incertezas dos experimentos, ou realmente por características próprias do sistema ou processo (MONTGOMERY, 2001).

Ao utilizar o princípio de aleatorização, ou randomização, tanto a alocação dos materiais experimentais quanto a ordem na qual as análises ou tratamentos individuais são realizados, devem ser determinados aleatoriamente. Com isso, a randomização normalmente torna válida a hipótese de que os erros sejam variáveis aleatórias independentemente distribuídas. Além do mais, o processo evita a introdução de vício no experimento ao distribuir a variabilidade casualmente; assim como aumenta a validade da estimativa do erro experimental e da estimativa do efeito do tratamento. *Softwares* computacionais e tabelas de números randômicos podem ser utilizados para garantir a aleatoriedade da distribuição dos experimentos e materiais experimentais (MONTGOMERY, 2001).

Em alguns casos, a completa aleatorização de algum aspecto do experimento pode ser difícil ou quase impossível. Existem métodos estatísticos para lidar com restrições em randomizações, que são abordados por Montgomery (2001).

Por fim, o princípio da blocagem é utilizado para melhorar a precisão das comparações entre fatores, reduzindo a variabilidade gerada por fatores de perturbação. Fatores de perturbação são fatores que podem influenciar a resposta do experimento, mas nos quais não se tem

interesse direto. Por exemplo, um experimento pode requerer dois lotes de certo material para que seja possível realizar todos os testes necessários. Se não houver interesse direto sobre o efeito das diferenças que podem haver entre materiais provenientes de lotes distintos, o lote desse material pode ser considerado um fator de perturbação. Para reduzir esse efeito, pode-se fazer blocos de testes em que o fator de perturbação é mantido aproximadamente constante. No exemplo, poderiam ser feitos dois blocos, um para cada lote do material, e em cada bloco seriam realizados todos os testes previstos, porque a variabilidade esperada entre testes de um mesmo bloco é menor do que a variabilidade esperada entre blocos distintos. Tipicamente, cada nível do fator de perturbação é tratado como um bloco, de forma que as observações do planejamento estatístico são divididas em grupos que são executados em cada bloco (MONTGOMERY, 2001).

Segundo Montgomery (2001), para planejar e analisar experimentos seguindo uma abordagem estatística é preciso seguir algumas etapas básicas. Primeiramente, é importante reconhecer e elaborar claramente qual o problema que se deseja resolver e quais são os objetivos específicos dos experimentos. Diferentes pontos de vista podem enriquecer essa análise, por isso recomenda-se uma abordagem em equipe para planejar os experimentos. É necessário, também, escolher quais são os fatores de interesse a serem analisados, qual a faixa de valores que eles devem assumir e quais os níveis específicos a serem testados. É importante ter um bom conhecimento sobre o processo para que essa etapa seja bem realizada. Além disso, é preciso selecionar a variável de resposta do processo ou sistema, sabendo que ela deve oferecer informação realmente útil sobre o problema analisado. Frequentemente, a variável de resposta é a média ou o desvio padrão (ou ambos) de uma medida característica. É fundamental que a resposta do sistema possa ser medida, e possíveis dificuldades devem ser analisadas antes da condução dos experimentos (MONTGOMERY, 2001).

O planejamento experimental deve ser selecionado com base nos objetivos do experimento, na quantidade de fatores, níveis e réplicas, e nas características específicas do problema, como a necessidade mais acentuada de randomização ou blocagem. Se as etapas anteriores tiverem sido realizadas corretamente, essa escolha deve ser relativamente simples (MONTGOMERY, 2001). Livros, artigos e *softwares* computacionais podem ser utilizados como referência para apoiar tal decisão. Montgomery (2001), por exemplo, apresenta diversas opções de *design* experimental, considerando cenários variados.

O experimento, então, deve ser executado cuidadosamente, pois erros nessa etapa podem invalidar completamente os dados. Para reduzir os riscos de erros de execução, podem-se

realizar alguns ensaios de teste ou testes piloto, que permitem verificar, por exemplo, o sistema de medidas e a consistência do material experimental (MONTGOMERY, 2001).

Os dados experimentais devem ser analisados a partir de métodos estatísticos, de forma a obter conclusões objetivas. A partir do conjunto de informações obtidas, conclusões práticas devem ser elaboradas sobre os resultados, e um curso de ação recomendado, de acordo com os objetivos do experimento. Ensaio de acompanhamento e testes de confirmação também devem ser realizados, se necessário (MONTGOMERY, 2001).

Ao longo de todo o processo, é importante ter em mente que a experimentação é parte importante da aprendizagem, envolvendo a formulação de teorias, o teste dessas teorias e a formulação de novas hipóteses de acordo com os resultados. O processo é iterativo, portanto é preferível começar com um experimento pequeno, de maneira que haja recursos suficientes para outros experimentos sequenciais. A partir de cada experimento, o conhecimento sobre o sistema estudado vai sendo aprimorado, o que gradualmente leva a planejamentos melhores e conclusões mais completas.

Existem diversos tipos de planejamento de experimento, que dependem da quantidade de fatores de interesse, dos fatores de perturbação e dos recursos disponíveis. Entre os planejamentos mais comuns, estão os planejamentos fatoriais e os fatoriais fracionados, muito utilizados para experimentos de triagem de fatores e para analisar a interação entre fatores. Também pode-se citar os planejamentos de Quadrados Latinos, Quadrados de Youden, Hierárquico, Blocos Aleatorizados, Métodos de Superfície de Resposta. Muitos desses são descritos por Montgomery (2001).

Os planejamentos fatoriais, completos ou fracionados, são *designs* capazes de estimar os efeitos devidos a cada fator e à interação entre fatores. Nos planejamentos fatoriais, todas as possíveis combinações de níveis e fatores são investigadas (MONTGOMERY, 2001). Em fatoriais de dois níveis, que são os mais comuns, os dados são coletados nos vértices de um cubo de p dimensões, onde p é o número de fatores sendo analisados. Nesse caso, o fatorial completo utiliza os dados de todos os vértices, de forma que são necessários 2^p testes. Ao aumentar o número de fatores estudados, o número de testes necessários para um fatorial completo aumenta exponencialmente, podendo se tornar inviável muito rápido – para cinco fatores, por exemplo, já são necessárias 32 execuções (TELFORD, 2007).

Frações do planejamento fatorial completo podem ser construídas, selecionando subconjuntos específicos dos vértices que serão considerados, de maneira a, ainda assim, permitir a estimativa dos efeitos individuais e de algumas interações entre os fatores. O número de execu-

ções necessárias é igual a 2^{p-q} , onde p é o número de fatores e 2^{-q} é a fração do *design* completo que será executada ($1/2, 1/4, 1/8, 1/16 \dots$) (TELFORD, 2007).

Segundo Telford (2007), planejamentos fatoriais apresentam maior precisão que outros tipos de planejamento porque têm, embutida em sua construção, replicação interna. O efeito de cada fator é calculado pela diferença entre a média de todas as execuções em nível “alto” e todas as execuções em nível “baixo” para aquele fator (TELFORD, 2007).

Não há necessidade de replicação de cada ponto de um planejamento fatorial, pois metade do total de pontos é tomada no nível alto de cada fator, enquanto a outra metade é tomada no nível baixo, o que funciona como um grande número de réplicas para cada fator.

O *efeito* de um fator, também chamado de *efeito principal* ou *primário*, é definido como a mudança na resposta causada por uma mudança no nível do fator (MONTGOMERY, 2001). A Tabela 1 apresenta como exemplo as respostas de um experimento com dois fatores, A e B , e dois níveis, representados por $+I$ e $-I$.

Tabela 1 – Exemplo de planejamento fatorial com dois fatores e dois níveis. Os valores apresentados na tabela são as respostas em cada um dos quatro testes, com a combinação de todos os níveis possíveis para todos os fatores.

		B	
		$+I$	$-I$
A	$+I$	30	40
	$-I$	10	20

Fonte: a autora, 2020

Neste caso, para estimar o efeito do fator A , calcula-se a média dos efeitos causados no nível alto, menos a média dos efeitos causados no nível baixo, como mostra a Equação (27). O resultado indica a estimativa de que um aumento do fator A do nível baixo ($-I$) para o nível alto ($+I$) causa um aumento médio de 20 unidades na resposta, i.e.:

$$A = \frac{30 + 40}{2} - \frac{10 + 20}{2} = 20 \quad (27)$$

Analogamente, o efeito primário do fator B pode ser calculado como mostra a Equação (28). O resultado, agora, indica que um aumento no fator B do nível baixo para o nível alto causa uma redução média de dez unidades na resposta do sistema.

$$B = \frac{30 + 10}{2} - \frac{40 + 20}{2} = -10 \quad (28)$$

Se o experimento envolver mais de dois níveis para cada fator, existem outras formas de calcular a estimativa dos efeitos principais (MONTGOMERY, 2001).

Diz-se que existe uma interação entre fatores quando o efeito de determinado fator é diferente a depender do nível de outro fator (MONTGOMERY, 2001). No exemplo apresentado, Tabela 1, o aumento do nível baixo para o nível alto de A gera um aumento de 20 unidades na resposta, independentemente do nível de B . Já no exemplo da Tabela 2, o efeito de A sobre a resposta é igual a 20 quando B está no nível alto; e é igual a 15 quando B está no nível baixo. Assim, existe interação entre os fatores A e B . O efeito da interação é a diferença média entre os dois efeitos de A , ou seja: $AB = (20 - 15)/2 = 2,5$.

Tabela 2 – Exemplo de planejamento fatorial com dois fatores e dois níveis, com interação entre os fatores A e B .

		B	
		$+I$	$-I$
	$+I$	30	35
A	$-I$	10	20

Fonte: a autora, 2020

Os efeitos de interação entre dois fatores são chamados de *efeitos secundários*, ou *efeitos de segunda ordem*. Analogamente, efeitos da interação entre três fatores são *efeitos terciários* ou *de terceira ordem*, entre quatro fatores são *efeitos de quarta ordem* e assim por diante. O conceito da interação entre os fatores também pode ser analisado a partir da representação do experimento por um modelo de regressão, o que pode ser estudado em Telford (2007) e Montgomery (2001).

Os planejamentos fatoriais fracionados podem ser classificados por níveis de resolução, como pode ser visto na Tabela 3, adaptada de Telford (2007). Quanto mais alto o nível de resolução, mais pontos experimentais compõem o planejamento, de maneira que mais recursos são necessários. Por outro lado, se a resolução do experimento for muito baixa, os dados coletados podem não ser suficientes para a obtenção de conclusões úteis, ou podem levar a falhas de interpretação. No caso de um fatorial fracionado com três fatores, dois níveis e resolução III, por

exemplo, não é possível diferenciar o efeito de *C* do efeito de interação *AB*, pois efeitos primários se confundem com efeitos secundários. Experimentos com resolução III são recomendados apenas quando há certeza de que não existem interações de segunda ordem entre os fatores. Considerando desprezíveis as interações de terceira ordem em diante, é suficiente usar resoluções IV se não houver interesse na estimativa dos efeitos secundários, ou resoluções V caso exista interesse nesses efeitos de interação.

Tabela 3 – Alguns níveis de resolução e seus significados (TELFORD, 2007)

Nível de resolução	Significado
<i>II</i>	Efeitos primários são linearmente combinados uns com os outros
<i>III</i>	Efeitos primários são linearmente combinados com efeitos de interação de segunda ordem
<i>IV</i>	Efeitos primários são linearmente combinados com efeitos de interação de terceira ordem e efeitos secundários são linearmente combinados uns com os outros
<i>V</i>	Efeitos primários e efeitos secundários não são linearmente combinados, exceto com interações de ordens superiores

Fonte: a autora, 2020

Os planejamentos fatoriais fracionados devem ser realizados de acordo com uma matriz de planejamento que indica a combinação dos níveis de cada fator a ser usada em cada ponto experimental. Essa matriz de planejamento deve ser gerada a partir de uma sistemática específica que permite a avaliação estatística dos dados a serem obtidos. Acessando <<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pri/section3/pri3347.htm>> é possível obter as matrizes de planejamento para várias resoluções, número de fatores e frações do planejamento fatorial completo (FERREIRA, 2016).

No presente trabalho, foram utilizados planejamentos fatoriais fracionados de resolução *IV*, em casos com 4 e 6 fatores, utilizando dois níveis para cada fator. A Seção 5.4 descreve com mais detalhes os métodos de planejamento de experimentos utilizados e os resultados obtidos.

3.7 MÉTODO ANOVA

A análise de variância (ANOVA) é uma técnica estatística que consiste de testes de hipótese simultâneos para determinar se cada efeito é estatisticamente significativo (FERREIRA, 2016). Partindo dos cálculos de estimativas dos efeitos, a tabela da ANOVA reúne a soma de quadrados, os graus de liberdade, quadrados médios e o valor F para cada fonte de variação. Lembrando que as fontes de variação são os fatores, as interações entre os fatores, e os erros (MONTGOMERY, 2001). Apesar de ser possível realizar os cálculos manualmente, existem *softwares* que auxiliam na construção da tabela com mais velocidade e menor possibilidade de erros de execução. Neste trabalho, foi utilizado o *R*, ambiente de programação para cálculos estatísticos, juntamente com o *R Studio*, que fornece uma interface amigável para a utilização do *R*. Ambos são gratuitos e comumente utilizados pela comunidade científica.

Considerando um planejamento fatorial com dois fatores, pode-se chamar de y_{ijk} a resposta observada quando o fator *A* está no *i*-ésimo nível ($i = 1, 2, \dots, a$) e o fator *B* está no *j*-ésimo nível ($j = 1, 2, \dots, b$) para a *k*-ésima réplica ($k = 1, 2, \dots, n$). A Tabela 4 apresenta a organização de um planejamento fatorial de dois fatores genéricos (MONTGOMERY, 2011).

Tabela 4 – Planejamento fatorial de dois fatores genéricos.

		Fator B			
		1	2	...	<i>b</i>
Fator A	1	$y_{111}, y_{112}, \dots, y_{11n}$	$y_{121}, y_{122}, \dots, y_{12n}$...	$y_{1b1}, y_{1b2}, \dots, y_{1bn}$
	2	$y_{211}, y_{212}, \dots, y_{21n}$	$y_{221}, y_{222}, \dots, y_{22n}$...	$y_{2b1}, y_{2b2}, \dots, y_{2bn}$
	⋮				
	<i>a</i>	$y_{a11}, y_{a12}, \dots, y_{a1n}$	$y_{a21}, y_{a22}, \dots, y_{a2n}$...	$y_{ab1}, y_{ab2}, \dots, y_{abn}$

Fonte: Montgomery (2011)

Seguindo a mesma lógica, chama-se de $y_{i..}$ o total de todas as observações sob o *i*-ésimo nível do fator *A*, enquanto $y_{.j.}$ denota o total de todas as observações sob o *j*-ésimo nível do fator *B*, $y_{ij.}$ denota o total de todas as observações na célula *ij*, e $y_{...}$ corresponde ao grande

total de todas as observações. As médias correspondentes são representadas por $\bar{y}_{i..}$, $\bar{y}_{.j.}$, $\bar{y}_{ij.}$ e $\bar{y}_{...}$. Matematicamente:

$$\begin{aligned}
 y_{i..} &= \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk} & \bar{y}_{i..} &= \frac{y_{i..}}{bn} & i &= 1, 2, \dots, a \\
 y_{.j.} &= \sum_{i=1}^a \sum_{k=1}^n y_{ijk} & \bar{y}_{.j.} &= \frac{y_{.j.}}{bn} & j &= 1, 2, \dots, b \\
 y_{ij.} &= \sum_{k=1}^n y_{ijk} & \bar{y}_{ij.} &= \frac{y_{ij.}}{n} & i &= 1, 2, \dots, a \\
 & & & & j &= 1, 2, \dots, b \\
 y_{...} &= \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n y_{ijk} & \bar{y}_{...} &= \frac{y_{...}}{abn}
 \end{aligned} \tag{29}$$

A soma total de quadrados corrigida, após alguma manipulação matemática para reorganizar os termos, pode ser vista na Equação (30).

$$\begin{aligned}
 \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{...})^2 &= bn \sum_{i=1}^a (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...})^2 + \dots \\
 \dots + an \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{...})^2 &+ n \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..} - \bar{y}_{.j.} + \bar{y}_{...})^2 + \dots \\
 \dots + \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})^2 &
 \end{aligned} \tag{30}$$

Observando a Equação (30), pode-se identificar que a soma de quadrados total, do lado esquerdo da equação, pode ser dividida em uma soma de quadrados relativa às “linhas”, ou fator A (SS_A); uma soma de quadrados devida às “colunas”, ou fator B (SS_B); uma soma de quadrados devida à interação entre A e B (SS_{AB}); e uma soma de quadrados relativa ao erro (SS_E). É necessário que existam pelo menos duas réplicas para obter uma soma de quadrados relativa ao erro (MONTGOMERY, 2011).

Assim, a Equação (30) pode ser reescrita conforme a Equação (31).

$$SS_T = SS_A + SS_B + SS_{AB} + SS_E \tag{31}$$

A soma dos quadrados é a primeira coisa que deve ser calculada para a construção da tabela ANOVA, conforme a terceira coluna da Tabela 5, que apresenta a análise de variância para um caso genérico de planejamento fatorial fracionado de dois fatores. O número de graus de liberdade de cada fonte de variação pode ser visto na segunda coluna da mesma tabela. Dividindo cada soma de quadrados pelo seu número de graus de liberdade, obtém-se um quadrado médio. Os quadrados médios podem ser vistos na quarta coluna da tabela. A quinta coluna apresenta os valores F , que podem ser comparados com tabelas estatísticas do teste de Fisher para verificar a probabilidade de que os dados apoiem a hipótese nula. A hipótese nula é a hipótese de que a variação dos fatores não cause variação significativa na resposta.

Tabela 5 – A tabela de Análise de Variância para o Fatorial de Dois Fatores, modelo de efeitos fixos

Fonte de variação	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	F_0
<i>tratamentos A</i>	$a - 1$	SS_A	$MS_A = \frac{SS_A}{a - 1}$	$F_0 = \frac{MS_A}{MS_E}$
<i>tratamentos B</i>	$b - 1$	SS_B	$MS_B = \frac{SS_B}{b - 1}$	$F_0 = \frac{MS_B}{MS_E}$
<i>Interação</i>	$(a - 1)(b - 1)$	SS_{AB}	$MS_{AB} = \frac{SS_{AB}}{(a - 1)(b - 1)}$	$F_0 = \frac{MS_{AB}}{MS_E}$
<i>Erro</i>	$ab(n - 1)$	SS_E	$MS_E = \frac{SS_E}{ab(n - 1)}$	
<i>Total</i>	$abn - 1$	SS_T		

Fonte: Montgomery, 2001

No presente trabalho, a tabela ANOVA foi usada para avaliar os resultados dos testes de sensibilidade que foram realizados a partir dos planejamentos fatoriais fracionados. Assim, verificou-se quais propriedades termofísicas do olho humano cuja variação causa efeito significativo no volume danificado do tumor. Tais resultados estão descritos também na Seção 5.4.

3.8 OTIMIZAÇÃO

Segundo Antoniou & Lu (2007), o processo de *otimização* é o processo de obtenção do “melhor” resultado para uma situação ou sistema, se for possível medir e modificar o que é “bom” e o que é “ruim”. Na prática, deseja-se atingir o “máximo” ou o “mínimo” de determi-

nada função, a partir da escolha dos valores adequados de variáveis que podem ser manipuladas (ANTONIOU & LU, 2007).

Para a formulação de um problema de otimização, é necessária a determinação de três elementos chave: a função objetivo, o modelo do processo e as restrições. A *função objetivo* é a função que se deseja maximizar ou minimizar, em função de um número qualquer de *variáveis de decisão* do sistema ou processo (SECCHI, 2015; VAZ et al., 2011). Pode representar, por exemplo, lucro, custo, distância, volume produzido. No presente trabalho, a função objetivo representa o volume de tumor irreversivelmente danificado, em função do tempo de aplicação do tratamento e da potência do *laser* utilizado. O modelo do processo e as restrições descrevem as relações entre essas variáveis (SECCHI, 2015).

As restrições que limitam as variáveis de decisão podem ser de igualdade e/ou desigualdade. Restrições laterais são restrições de desigualdade que definem limites superior e inferior para as variáveis (VAZ et al., 2011).

Os problemas de otimização podem ser classificados de acordo com sua função, suas restrições e suas variáveis. Quando as variáveis de decisão podem assumir apenas valores inteiros, trata-se de um problema de *Programação Inteira*. Existem também problemas de *Otimização Sem Restrições (OSR)* ou *Programação Irrestrita (PI)*, e problemas de *Otimização Com Restrições (OCR)* ou *Programação Restrita (PR)* (VAZ et al., 2011).

O problema é chamado de problema padrão de *Programação Linear (PL)* se a função objetivo e as restrições forem lineares, e se além disso todas as variáveis de decisão estiverem sujeitas a restrições laterais do tipo “maior ou igual a zero”. Já no caso das restrições serem do mesmo tipo, com a diferença de que a função objetivo é quadrática, o problema é chamado de problema padrão de *Programação Quadrática (PQ)* (VAZ et al., 2011).

O termo *Programação Não Linear (PNL)* inclui problemas gerais de OCR em que a função objetivo e as restrições são não-lineares (VAZ et al., 2011).

Tipos específicos de problemas de otimização costumam ser resolvidos por algoritmos específicos para sua solução. Por exemplo o algoritmo Simplex é usado para resolver problemas de PL (VAZ et al., 2011).

Matematicamente, um problema genérico de otimização pode ser representado como:

$$\left\{ \begin{array}{lll} \min & f(\mathbf{x}) & \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \\ \text{sujeito a} & h_k(\mathbf{x}) = 0 & k = 1 \dots m \\ & c_l(\mathbf{x}) \leq 0 & l = 1 \dots p \\ & x_i^l \leq x_i \leq x_i^u & i = 1 \dots n \end{array} \right. \quad (32)$$

que pode ser lido como: minimizar a função $f(\mathbf{x})$, chamada de função objetivo, de n variáveis contidas no vetor \mathbf{x} , o vetor das variáveis de projeto, sendo que as n variáveis estão submetidas a m restrições de igualdade $h_k(\mathbf{x})$, p restrições de desigualdade $c_l(\mathbf{x})$ e n restrições laterais do tipo maior ou igual a um limite inferior x_i^l (l , do inglês *lower limit*), e menor ou igual a um limite superior x_i^u (u , do inglês *upper limit*) (VAZ et al., 2011).

A formulação acima pode ser utilizada para qualquer problema genérico de otimização das mais diversas áreas. Por exemplo, problemas em que se deseja maximizar uma função podem ser facilmente reescritos de forma que a função objetivo, a ser minimizada, seja o inverso da função que se deseja otimizar.

É importante notar que o número de restrições de igualdade, m , deve ser menor ou igual ao número de variáveis de projeto, n . Se $m > n$, tem-se um sistema de equações sobredeterminado, portanto a formulação do problema precisa ser reavaliada. Se houver equações redundantes, devem ser excluídas, e caso assim obtenha-se $m \leq n$ o problema pode então ser resolvido. Caso contrário, o problema não tem solução e sua modelagem precisa ser estudada cautelosamente para chegar a uma formulação válida. Já se $m = n$, não é necessário otimizar o problema, pois apenas as soluções das restrições de igualdade são opções válidas para o *design* ótimo (ARORA, 2004).

Em vários casos, uma ou mais variáveis de projeto podem assumir apenas valores inteiros ou discretos. Variáveis *discretas* são aquelas cujo valor precisa ser selecionado a partir de um conjunto finito de valores. É o caso, por exemplo, de dimensões de equipamentos que precisam ser disponíveis no mercado, como o diâmetro de uma tubulação. Variáveis *inteiras*, por sua vez, são aquelas que podem assumir apenas valores inteiros (ARORA, 2004).

Chama-se de “*conjunto viável*” ou “*espaço de busca*”, o conjunto de todos os *designs* viáveis, ou seja, todos que satisfazem às restrições. O conjunto viável pode ser representado por S , como está expresso na Equação (33).

$$S = \{\mathbf{x} \mid h_k(\mathbf{x}) = 0, k = 1, \dots, m; c_l(\mathbf{x}) \leq 0, l = 1, \dots, p\} \quad (33)$$

Uma restrição pode estar ativa, quando um ponto está na fronteira da região viável; inativa, quando um ponto está dentro da região viável; ou violada, quando um ponto está fora da região viável (ARORA, 2004).

Existem diversas técnicas de algoritmos evolucionários. Dentre elas, os Algoritmos Genéticos (GA, do inglês *Genetic Algorithm*) usam técnicas inspiradas pela biologia evolutiva e pertencem à classe de métodos estocásticos de busca e otimização. Esses algoritmos usam apenas valores da função objetivo, independentemente de como a função é avaliada, de seus gradientes ou das restrições. Por isso, são métodos fáceis de usar e programar. Continuidade e diferenciabilidade não são necessárias para os cálculos dos GA, de forma que esses métodos são bastante genéricos, capazes de resolver qualquer tipo de problema: discretos, contínuos e não-diferenciáveis, com ou sem restrições (ARORA, 2004).

Por outro lado, GA apresentam um alto custo computacional, mesmo para problemas relativamente pequenos, e, como qualquer método numérico de otimização, não oferecem garantia de que o máximo global foi atingido. Essas dificuldades podem ser superadas utilizando computadores paralelos, executando o algoritmo várias vezes e permitindo que seja executado por mais tempo (ARORA, 2004).

Devido à origem dos Algoritmos Genéticos, a maioria dos termos utilizados são da biologia. Um *indivíduo* é um portador de *código genético*, representando um ponto no espaço de busca do problema, seja ele viável ou não, e contém valores para todas as variáveis de projeto do sistema. Um *gene* é o valor de uma variável de projeto específica. *Cromossomo* é o termo usado para representar um conjunto de genes. O código genético pode apresentar um ou mais cromossomos, normalmente expressos em forma de *bits* para que possam ser usados e manipulados pelo algoritmo. *População* é o conjunto indivíduos na iteração atual. N_p é o número de pontos em uma população, também chamado de tamanho da população. *Geração* é uma iteração do algoritmo genético, com população de tamanho N_p (ARORA, 2004).

Apesar de a implementação dos GA variar, o algoritmo é formado por algumas etapas básicas. É necessária, primeiramente, a seleção de uma população inicial, normalmente gerada aleatoriamente. Às vezes alguns indivíduos são utilizados como “semente” para esse processo. É importante que a diversidade da população seja alta, ou seja, que a distância entre os indivíduos seja grande, para que o algoritmo não fique restrito a uma pequena região do espaço de

busca. Isso aumenta as chances de encontrar um mínimo global, em vez de um mínimo local. A partir da população inicial, as gerações são criadas iterativamente seguindo um processo de *seleção dos pais, reprodução e mutação*, em analogia à biologia genética e à teoria da evolução.

A cada geração, alguns pares de indivíduos são selecionados aleatoriamente, em geral com maior probabilidade de escolha daqueles que tem maior *score* (pontuação atribuída de acordo com o valor da função objetivo). Os indivíduos de *score* mais elevado são chamados de *elite*, e são ditos mais *aptos* ou mais *adaptados*. Os pares selecionados são utilizados na etapa de *reprodução* para gerar *descendentes* – novos indivíduos, com material genético formado a partir da mistura aleatória de metade dos genes de cada indivíduo pai. Para que o tamanho da população se mantenha constante, o número de descendentes normalmente é igual ao número de indivíduos pais. Por fim, alguns indivíduos da nova geração sofrem *mutação*, uma alteração aleatória em algum(ns) gene(s), gerada a uma *taxa de mutação* que deve ser pequena, mas suficiente para gerar mais diversidade às populações, impedindo que a busca fique estagnada em um mínimo local. Então, os valores da função objetivo de cada indivíduo são reavaliados e verifica-se se algum critério de parada foi atingido. Caso não tenha sido atingido um critério de parada, repetem-se os passos descritos acima.

Existem diversas implementações diferentes dos Algoritmos Genéticos, sendo algumas disponíveis comercialmente ou em *softwares* livres. No presente trabalho, o algoritmo genético disponível na plataforma *MATLAB* foi utilizado para maximizar o volume do tumor danificado pela TTT. As variáveis de projeto foram o tempo de aplicação e a potência de saída do *laser*. Como restrições do problema, garantiu-se que o dano térmico na região da córnea e na região da coroide fossem nulos. O problema foi tratado como um problema de variáveis discretas com restrições, pois, apesar de tempo e potência serem variáveis contínuas, certos valores não fariam sentido na prática medicinal.

4 ANÁLISE DO PROBLEMA

No presente capítulo, o modelo matemático utilizado ao longo da tese é especificado, as e hipóteses simplificadoras que foram adotadas são apresentadas. Além disso, é apresentada a geometria do olho humano e suas propriedades termofísicas, a estratégia numérica que foi utilizada para simular o encolhimento do tumor durante a TTT, verificações acerca da qualidade da malha utilizada e do passo no tempo adotado nas simulações.

4.1 MODELO MATEMÁTICO UTILIZADO

No presente trabalho, o modelo tridimensional do olho humano foi construído com uso do *software* comercial *SolidWorks*[®], a partir de um modelo mais simples previamente desenvolvido em (GARCIA, 2015).

Posteriormente, o modelo construído foi exportado para a plataforma de *software* comercial *ANSYS Workbench*[®], onde as simulações foram executadas com uso do *software* *ANSYS-CFX*, integrado com os módulos de geração de malha, pré-processamento e pós-processamento da plataforma. O *ANSYS-CFX* utiliza o Método dos Volumes Finitos (MVF) para resolver as equações diferenciais que descrevem o problema (ANSYS, 2006). As equações básicas de conservação de energia, momento e massa são embutidas no *ANSYS-CFX* e devem ser ativadas pelo usuário em cada domínio que se deseje computá-las. Tais equações podem ser alteradas a partir da inserção de termos fonte. Os termos fonte são constantes ou expressões, podendo inclusive conter variáveis do sistema, como a temperatura.

Nas regiões do olho humano tratadas como domínios sólidos, a transferência de calor é descrita pelas Equações (1) e (2), explicadas na Seção 3.1, com $T_v = T_t$.

Já no humor vítreo, são incluídas no modelo as equações de conservação da massa, da energia e da quantidade de movimento. Nas duas regiões, é utilizada a aproximação de Boussinesq e o escoamento é considerado laminar. Tais equações e as condições de contorno utilizadas foram descritas detalhadamente em (GARCIA, 2015), na Seção 4.1.

4.2 HIPÓTESES SIMPLIFICADORAS

O modelo matemático foi construído com base nas mesmas hipóteses simplificadoras utilizadas em Garcia (2015), exceto pelo fato de que no presente trabalho o humor aquoso foi representado em uma região separada da região combinada da íris e do corpo ciliar. São elas:

- O modelo do olho humano é composto por oito camadas homogêneas e isotrópicas de tecidos biológicos com diferentes propriedades termofísicas. Existe contato entre as referidas camadas;
- A radiação do laser penetra no tecido sem sofrer espalhamento;
- A temperatura do sangue foi considerada constante e igual a 37 °C;
- Não foi considerada a geração de calor metabólico, pois a mesma é muitas vezes menor que a quantidade de calor depositada pela radiação da fonte de *laser* ($Q_m \ll Q$);
- A retina e o tumor foram considerados como uma única região, aqui denominada de tumor, pois além de a retina possuir uma espessura muito pequena, o tumor absorve a maior parcela da radiação infravermelha por ser rico em melanina;
- As propriedades físicas da íris e do corpo ciliar foram consideradas como uma única região devido à escassez de dados relativos às suas propriedades termofísicas e ao fato de que apenas uma pequena fração da radiação infravermelha é absorvida por esses tecidos;
- A transferência de calor dentro do olho acontece por condução, exceto no humor vítreo, onde foi considerada a presença de convecção em alguns casos;
- O humor aquoso foi considerado estagnado, pois durante a TTT os maiores gradientes de temperatura acontecem na região próxima ao melanoma;
- Os efeitos da perfusão sanguínea na íris e no corpo ciliar foram considerados desprezíveis quando comparados aos efeitos do fluxo sanguíneo na coroide e no tumor, que são mais vascularizados (OOI & NG, 2009). Assim, a perfusão sanguínea foi considerada apenas no tumor e na coroide;
- Não foi considerada a ação focalizadora do cristalino;
- A córnea foi considerada como a única superfície do olho em contato com o ambiente;
- O nervo óptico não foi considerado devido à sua pequena influência sobre a distribuição de temperaturas no olho (OOI et al., 2008);
- O humor vítreo foi considerado um fluido newtoniano, com coeficiente de expansão térmica igual ao da água. A viscosidade assumiu valores entre 0,72 cP e 700 cP (ou $7,2 \cdot 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ e $0,7 \text{ Pa} \cdot \text{s}$), que são respectivamente a viscosidade da água a 35°C e do humor vítreo normal.

- A densidade do humor vítreo foi considerada função apenas da temperatura (Aproximação de Boussinesq);
- A radiação utilizada foi a do *laser* de diodo infravermelho contínuo de 810 nm, com feixe de diâmetro igual a 3,0 mm e potência de saída entre 400 mW e 1000 mW (FUISTING & RICHARD, 2010; SILVA, 2012);
- O feixe de laser foi considerado cilíndrico, agindo numa direção paralela ao eixo pupilar, passando pelo centro óptico. Além disso, considerou-se que apresenta o padrão *spot*, ou seja, sua intensidade é independente da posição radial em relação ao centro do feixe;
- Não foi considerado o uso de colírio ou substância viscoelástica sobre a córnea antes ou durante a aplicação do *laser*.

4.3 GEOMETRIA DO OLHO HUMANO E SUAS PROPRIEDADES TERMOFÍSICAS

As dimensões das estruturas do olho humano variam para cada indivíduo. Dados das propriedades termofísicas são escassos e frequentemente imprecisos (SMERDON, 2000). Os modelos usados em simulações numéricas foram simplificados, considerando certas estruturas em grupos ou regiões unificadas, e também utilizando valores médios de propriedades e de dimensões obtidos na literatura.

Para este trabalho, três modelos tridimensionais, detalhados na Seção 5.2, foram criados utilizando o *software* comercial *SolidWorks*[®]. O Modelo 1 (volume do tumor = 362,45 mm³) foi uma adaptação de um modelo utilizado em trabalhos anteriores (FERNANDES et al., 2016; GARCIA, 2015). A diferença é que, no modelo anterior, considerou-se o humor aquoso, a íris e o corpo ciliar como um único subdomínio. No estudo atual, entretanto, foi utilizado um subdomínio para o humor aquoso e outro subdomínio para a íris e o corpo ciliar combinados. O modelo antigo foi baseado em um modelo bidimensional utilizado por Silva (2012), cujas dimensões foram definidas a partir de uma imagem de ultrassonografia de um olho humano portador de um melanoma de coróide.

O Modelo 2 (volume do tumor = 3,24 mm³, espessura do tumor = 1,5 mm) e o Modelo 3 (volume do tumor = 4,62 mm³) são semelhantes ao Modelo 1, exceto pelo fato de que os tumores menores foram desenhados livremente com base no tamanho e forma médios de melanomas de coróide pequenos. A diferença entre os Modelos 2 e 3 é que o Modelo 2 é axissimétrico com relação ao eixo pupilar. Enquanto isso, o Modelo 3 é simétrico somente com relação

ao plano vertical que contém o eixo pupilar, e encontra-se posicionado na região superior do olho.

Os modelos atuais utilizaram as seguintes medidas: o diâmetro ao longo do eixo pupilar foi de 24 mm de comprimento; as espessuras da córnea e da esclera foram consideradas constantes e iguais a 0,4 mm e 0,53 mm, respectivamente. O cristalino foi representado por uma geometria biconvexa, cujo diâmetro (perpendicular ao eixo pupilar) foi de 8,4 mm e cuja espessura máxima foi de 4,3 mm. A espessura da coroide variou entre 0,2 mm na região próxima à córnea e 0,4 mm na região posterior do olho. Todas as dimensões são similares aos valores médios encontrados na literatura. O olho foi considerado axissimétrico com relação ao eixo pupilar.

Os valores das propriedades termofísicas de cada região do olho foram considerados constantes em cada região, e iguais àqueles utilizados em Silva (2012), e os meios foram considerados isotrópicos. Nas seções em que são descritos os processos de Análise de Sensibilidade, os valores de algumas propriedades termofísicas foram modificados e serão descritos contextualmente. Nos casos de estudo em que a convecção no humor vítreo foi considerada, os valores do coeficiente de expansão térmica e da viscosidade dinâmica desta região foram considerados iguais aos da água (NARASIMHAN & SUNDARRAJ, 2013). A Tabela 6 apresenta os valores utilizados neste trabalho e as respectivas referências bibliográficas.

Tabela 6 – Propriedades termofísicas para as camadas do olho e para o tumor.

Propriedade	Humor aquoso	Córnea	Coroide	Cristalino	Esclera	Tumor	Humor vítreo
Densidade (kg m ⁻³)	1.000(i)	1.050(f)	1.000(a)	1.050(f)	1.050(f)	1.040(h)	1.000(i)
Calor específico (J kg ⁻¹ K ⁻¹)	3.997(b)	4.178(i)	4.190(a)	3.000(g)	4.178(g)	3.900(h)	4.178(i)
Condutividade térmica (W m ⁻¹ K ⁻¹)	0,58(c)	0,58(c)	0,628(a)	0,40(g)	0,58(c)	0,70(h)	0,603(i)
Coefficiente de absorção (m ⁻¹)	16,82(a)	120,52(a)	1.377,88(e)	20,26(a)	120,52(a)	1.377,88(e)	7,69(a)
Taxa de perfusão sanguínea (s ⁻¹)	-	-	0,012(j)	-	-	0,00399(j)	-
Coefficiente de expansão térmica (10 ⁻⁴ K ⁻¹)	-	-	-	-	-	-	3,45(i)
Viscosidade dinâmica (10 ⁻⁴ Pa s)	-	-	-	-	-	-	7,19(i)
Referências							
(a)(AMARA ,1995).			(f) (NEELAKANTASWAMY & RAMAKRISHNAN, 1979).				
(b)Solução salina (SILVA, 2012)			(g) (LAGENDIJK, 1982).				
(c)(EMERY et al., 1975).			(h) (RIVOLTA et al., 1999).				
(d)(LIMA & SILVA, 2004).			(i) Propriedades da água a 20°C (INCROPERA et al., 2007).				
(e)(CHEONG et al., 1990).			(j) (FLYCKT et al., 2006)				

Fonte: a autora, 2020

4.4 ESTRATÉGIA NUMÉRICA UTILIZADA PARA SIMULAR O ENCOLHIMENTO DO TUMOR

Para representar o encolhimento do tumor, foi utilizada a estratégia numérica desenvolvida por Silva (2012) e adotada em trabalhos anteriores (GARCIA, 2015). A estratégia consiste em tratar as propriedades da região computacional que representa o tumor como uma função do dano térmico sofrido. Aos volumes de controle, contidos nessa região, com valores de dano menores que a unidade ($\Omega < 1$) foram atribuídos os valores das propriedades termofísicas do tumor. Já àqueles com valores de dano maiores ou iguais à unidade ($\Omega \geq 1$), atribuíram-se os valores das propriedades termofísicas do humor vítreo. As propriedades modificadas desta forma foram a densidade e o coeficiente de absorção.

Entretanto, a região computacional do humor vítreo é um domínio líquido, enquanto a do tumor é um domínio sólido. Nesta situação, restrições no *ANSYS CFX*[®], impediram a modificação do estado termodinâmico de um domínio durante a simulação.

Na presente tese, algumas estratégias alternativas foram estudadas para aperfeiçoar a representação do encolhimento do tumor durante o TTT, permitindo que a região danificada se comportasse como um líquido passível de movimento convectivo. Porém, não foi obtido sucesso. As tentativas de estratégias estão descritas na Seção 5.8.

4.5 TESTES PARA VERIFICAR A CONVERGÊNCIA DA SOLUÇÃO NUMÉRICA COM A MALHA UTILIZADA

Foi realizado um estudo de independência da malha para os Modelos 1 e 2 do olho portador de melanoma de coroide, com perfusão sanguínea, submetido a um feixe de *laser* de 3,0 mm de diâmetro, com potência de 400 mW na superfície da córnea, incidindo na direção do eixo pupilar. O passo no tempo utilizado foi de 1 s. Durante os testes, o humor vítreo foi considerado líquido, com viscosidade constante e a densidade foi considerada função apenas da temperatura (aproximação de Boussinesq). O humor aquoso foi considerado sólido. As temperaturas do sangue e do corpo foram consideradas iguais a 37°C e a temperatura ambiente igual a 25°C.

A Tabela 7 apresenta as temperaturas e a Tabela 8 apresenta os valores de dano térmico no Modelo 1 após 60 s de aplicação do laser em cinco pontos distintos do domínio, para malhas progressivamente mais refinadas. Foram comparadas as temperaturas máxima e mínima no tumor (T_{tumor}^{max} e T_{tumor}^{min}), máxima e mínima na córnea ($T_{córnea}^{max}$ e $T_{córnea}^{min}$), e a temperatura mé-

dia do olho ($T^{m\u00e9dia}$). A Tabela 9 apresenta as temperaturas e a Tabela 10 apresenta os valores de dano t\u00e9rmico relativos ao Modelo 2 nas mesmas condi\u00e7\u00f5es.

Todas as malhas testadas utilizaram elementos tetra\u00e9dricos. O refinamento foi definido de acordo com o tamanho dos elementos, que est\u00e1 discriminado nas tabelas para cada teste. Em cada tabela, considerou-se que a malha mais refinada oferece os resultados de refer\u00eancia. Assim, a EQM (Raiz do Erro Quadr\u00e1tico M\u00e9dio) de cada malha foi calculada para o conjunto das cinco temperaturas escolhidas, com rela\u00e7\u00e3o ao teste com maior n\u00famero de elementos. A express\u00e3o utilizada para calcular a EQM pode ser encontrada no Ap\u00eandice.

Tabela 7 – Resultados das temperaturas para o teste de converg\u00eancia da malha do Modelo 1.

Elemento	N\u00b0 de Elementos	T_{tumor}^{max} (K)	T_{tumor}^{min} (K)	$T_{c\u00f3rnea}^{max}$ (K)	$T_{c\u00f3rnea}^{min}$ (K)	$T^{m\u00e9dia}$ (K)	EQM (%)
0,0008	69.491	322,464	310,075	317,053	309,321	310,379	44,3%
0,0004	438.830	323,306	310,074	317,459	309,313	310,499	8,9%
0,0003	1.006.441	323,477	310,084	317,418	309,309	310,524	2,7%
0,0002	3.351.146	323,522	310,085	317,358	309,318	310,53	1,1%
0,00015	7.625.734	323,495	310,085	317,355	309,316	310,532	--

Fonte: a autora, 2020

Tabela 8 – Resultados dos valores de dano t\u00e9rmico para o teste de converg\u00eancia da malha do Modelo 1.

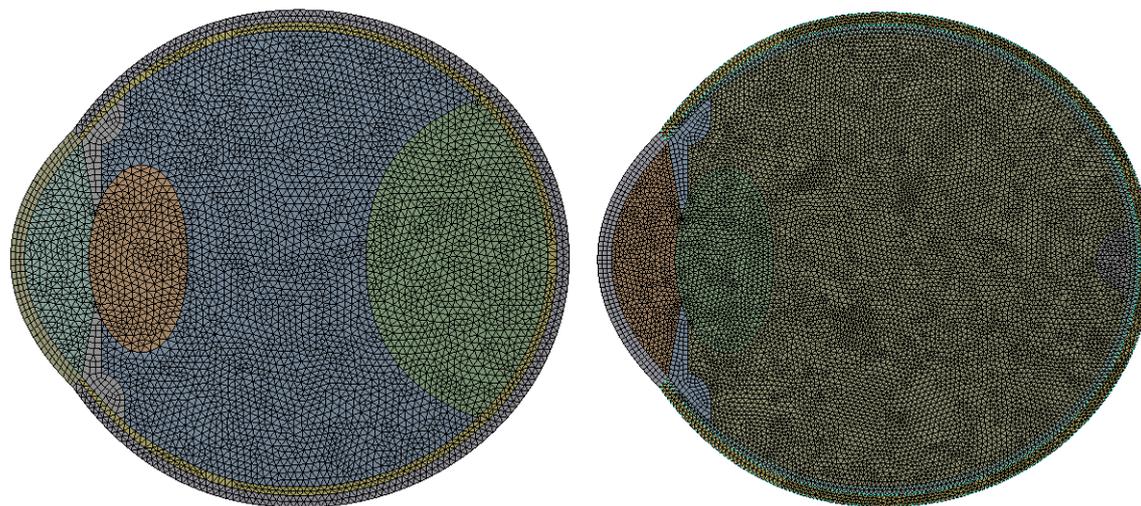
Elemento	N\u00b0 de Elementos	Ω_{tumor}^{max}	Ω_{tumor}^{min}	$\Omega_{c\u00f3rnea}^{max}$	$\Omega_{c\u00f3rnea}^{min}$	$\Omega^{m\u00e9dia}$	EQM (%)
0,0008	69.491	1,4484	0,0075	0,0539	0,0048	0,0100	14,6%
0,0004	438.830	1,8629	0,0058	0,0464	0,0037	0,0077	2,3%
0,0003	1.006.441	1,7978	0,0057	0,0450	0,0036	0,0076	0,4%
0,0002	3.351.146	1,7816	0,0055	0,0428	0,0035	0,0073	1,0%
0,00015	7.625.734	1,8070	0,0054	0,0426	0,0034	0,0073	--

Fonte: a autora, 2020

De acordo com os resultados, selecionou-se a malha com 1.006.441 elementos para o Modelo 1, pois apresenta EQM das temperaturas menor que 5%, como pode ser visto na Tabela 7, e EQM do dano t\u00e9rmico de apenas 0,4% (Tabela 8). Al\u00e9m disso, com um n\u00famero maior de elementos seria necess\u00e1rio utilizar um passo no tempo maior para evitar que o tempo computacional de cada simula\u00e7\u00e3o fosse excessivamente grande. Entretanto, como existem mudan\u00e7as

muito bruscas com o tempo, é desejável utilizar um passo no tempo suficientemente pequeno (1 s ou menos) para capturar devidamente a evolução dos fenômenos envolvidos. A escolha do intervalo de tempo adotado está descrita na Seção 4.7. A malha selecionada pode ser vista na Figura 2.(a).

Figura 2 – Malhas selecionadas para (a) o Modelo 1 e (b) o Modelo 2.



(a)

Fonte: ANSYS Meshing

(b)

Tabela 9 – Resultados das temperaturas para o teste de convergência da malha do Modelo 2.

Elemento	Nº de Elementos	T_{tumor}^{max} (K)	T_{tumor}^{min} (K)	$T_{córnea}^{max}$ (K)	$T_{córnea}^{min}$ (K)	$T^{média}$ (K)	EQM (%)
0,0008	140.017	323,74	315,17	317,29	309,34	310,29	9%
0,0004	424.938	323,03	319,26	315,62	308,89	310,22	202%
0,0003	988.516	324,21	314,97	317,35	309,32	310,26	19%
0,00025	1.690.095	324,019	314,908	317.271	309.312	310.255	17%
0,0002	3.277.166	323,90	315,21	317,37	309,31	310,26	3%
0,00015	7.701.085	323,88	315,23	317,42	309,32	310,26	--

Fonte: a autora, 2020

Tabela 10 – Resultados dos valores de dano térmico para o teste de convergência da malha do Modelo 2.

Elemento	Nº de Elementos	Ω_{tumor}^{max}	Ω_{tumor}^{min}	$\Omega_{córnea}^{max}$	$\Omega_{córnea}^{min}$	$\Omega^{média}$	EQM (%)
0,0008	140.017	1,43545	0,04204	0,057972	0,004874	0,008477	37,83%
0,0004	424.938	1,88151	0,15452	0,036691	0,004187	0,008955	58,03%
0,0003	988.516	0,67602	0,028989	0,044109	0,003668	0,006308	3,86%
0,00025	1.690.095	0,63040	0,027954	0,042865	0,003623	0,006180	1,82%
0,0002	3.277.166	0,59716	0,030725	0,044173	0,003607	0,006122	0,33%
0,00015	7.701.085	0,58982	0,030676	0,044802	0,003586	0,006072	--

Fonte: a autora, 2020

De acordo com os resultados, selecionou-se a malha com 3.277.166 elementos para o Modelo 2, pois apresenta EQM das temperaturas menor que 5%, como pode ser visto na Tabela 9 e EQM do dano térmico de apenas 0,33% (Tabela 10). Além disso, com um número de elementos maior do que foi adotado, seria novamente necessário utilizar um passo no tempo maior para evitar que o tempo computacional de cada simulação fosse excessivamente grande. Entretanto, como existem mudanças muito bruscas com o tempo, é desejável utilizar um passo no tempo suficientemente pequeno (1 s ou menos), cuja escolha está descrita na Seção 4.7. A malha selecionada para o Modelo 2 pode ser vista na Figura 2.(b).

4.6 VERIFICAÇÃO DA QUALIDADE DA MALHA

A validade dos resultados obtidos em uma simulação numérica depende da qualidade da malha utilizada. A quantidade de elementos utilizados (o refinamento da malha) é um fator importante para determinar a adequação da malha, porém não é o único. Para o problema analisado, os parâmetros listados na Tabela 11 para o Modelo 1, e na Tabela 12 para o Modelo 2, caracterizaram a malha de acordo com valores aceitáveis encontrados na literatura. Como todos os valores encontram-se dentro dos limites indicados, considerou-se que as malhas escolhidas apresentam boa qualidade.

Tabela 11 – Qualidade da malha escolhida para o Modelo 1.

Propriedade	Valor aceitável ^(*)	Valores encontrados	
		Mínimo	Máximo
<i>Maximum Face Angle</i>	< 170°	54°	159°
<i>Minimum Face Angle</i>	> 10°	10.3°	90°
<i>Edge Length Ratio</i>	< 100	1	6
<i>Connectivity Number</i>	< 50	1	40

^(*) *Measures of Mesh Quality, ANSYS CFX-Solver Modeling Guide, p. 322, Release 12.0, April 2009.*

Fonte: Valores gerados pelo ANSYS Meshing

Tabela 12 – Qualidade da malha escolhida para o Modelo 2.

Propriedade	Valor aceitável ^(*)	Valores encontrados	
		Mínimo	Máximo
<i>Maximum Face Angle</i>	< 170°	55°	140°
<i>Minimum Face Angle</i>	> 10°	11°	90°
<i>Edge Length Ratio</i>	< 100	1	5
<i>Connectivity Number</i>	< 50	1	40

^(*) *Measures of Mesh Quality, ANSYS CFX-Solver Modeling Guide, p. 322, Release 12.0, April 2009.*

Fonte: Valores gerados pelo ANSYS Meshing

4.7 ESCOLHA DO PASSO NO TEMPO UTILIZADO NAS SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Os testes de convergência da solução numérica com a malha foram realizados utilizando um passo no tempo de 1s. Em trabalhos anteriores (GARCIA, 2015), foram realizados testes para verificar a convergência da solução numérica com o passo no tempo. Porém, no presente trabalho, as malhas selecionadas são mais refinadas, de maneira que adotar o passo no tempo menor do que 1s tornaria o tempo de execução muito grande. Por outro lado, passos no tempo acima de 1s podem não captar variações no tempo que acontecem muito rapidamente durante o aquecimento do olho com o *laser*. Por estes motivos, decidiu-se utilizar o passo no tempo de 1s nas simulações numéricas do presente trabalho.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

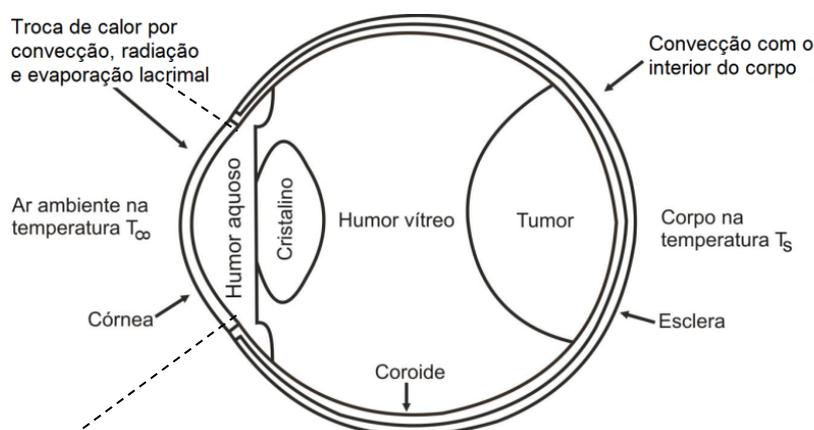
O presente capítulo apresenta os resultados de diversos casos de estudo relacionados à simulação numérica do olho humano portador de um melanoma de coroide submetido ao tratamento por Termoterapia Transpupilar a *laser*. Na Seção 5.2 estão descritos os novos modelos tridimensionais para o olho humano, criados no *SolidWorks*® e utilizados nas simulações numéricas das seções seguintes.

5.1 CASOS SIMULADOS

Em todos os casos simulados, exceto quando explicitado no texto, as propriedades termofísicas dos tecidos oculares foram consideradas iguais aos dados da Tabela 6. As condições de contorno utilizadas estão resumidas na Figura 3, com os valores dos parâmetros termofísicos apresentados na Tabela 13. Considerou-se que a esclera realiza troca de energia térmica com o corpo através de um coeficiente de convecção constante. Além disso, considerou-se que a córnea é a única região do olho que troca calor com o ambiente externo, através dos mecanismos simultâneos de evaporação lacrimal, convecção e radiação. A condição de contorno na superfície da córnea foi definida no *ANSYS CFX*® como um fluxo de calor com valor dado pela expressão em CEL (*CFX Expression Language*) que representa a Equação (34).

$$-k_t \frac{\partial T}{\partial \eta} = h_{c\infty}(T_t - T_\infty) + \sigma\varepsilon(T_t^4 - T_\infty^4) + E \quad (34)$$

Figura 3 – Condições de contorno utilizadas nas simulações.



Fonte: adaptada de Silva, 2012

Tabela 13 – Parâmetros termofísicos para as simulações numéricas (SILVA, 2012).

Parâmetro	Valor	Referência
Coefficiente de transferência de calor por convecção córnea/ambiente	$10 \text{ W m}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$	Ng e Ooi (2007)
Calor perdido na córnea devido à evaporação lacrimal	40 W m^{-2}	Ng e Ooi (2007)
Emissividade da córnea	0,975	Ng e Ooi (2007)
Temperatura do sangue	37°C	Ooi et al. (2007)
Temperatura do ambiente	25°C	Ooi et al. (2007)
Taxa de perfusão na coroide	$0,012 \text{ s}^{-1}$	Flyckt et al. (2006)
Taxa de perfusão no tumor	$0,00399 \text{ s}^{-1}$	Flyckt et al. (2006)

Fonte: a autora, 2020

Na Seção 5.3, foi avaliada a influência do tamanho do tumor sobre os resultados do tratamento. Para tanto, foram realizadas simulações para os Modelos 1 e 2, descritos na Seção 5.2, alterando a potência do *laser* e a viscosidade do humor vítreo, e mantendo os outros parâmetros constantes. As condições utilizadas nesses casos estão descritas no começo da Seção 5.3.

Já na Seção 5.4, foram realizados estudos de análise de sensibilidade para os Modelos 1 e 2, com e sem convecção no humor vítreo. O objetivo foi avaliar a sensibilidade do resultado das simulações às propriedades termofísicas do olho. Considerando que os dados sobre as propriedades do olho humano são escassos e imprecisos, essa informação possibilita estimar a validade dos resultados obtidos no presente trabalho.

A Seção 5.5 apresenta os resultados de um estudo de otimização do Modelo 2, utilizando Algoritmos Genéticos, com o objetivo de determinar o melhor par de tempo de aplicação e potência de saída do *laser*. A restrição utilizada foi manter valores nulos de dano térmico na córnea e na coroide. As propriedades do olho foram mantidas constantes, e tanto o humor vítreo quanto o humor aquoso foram considerados como domínios sólidos.

Na Seção 5.6, foi avaliada a influência da posição do paciente durante o tratamento sobre a redução do tumor provocada pelo *laser*. As simulações foram realizadas variando a direção do vetor gravidade: normal ao eixo pupilar (paciente em pé), assim como nos demais casos analisados nas outras seções; e paralelo ao eixo pupilar (paciente deitado). No caso do humor vítreo considerado sólido, a gravidade não exerce influência sobre a transferência de energia térmica. Por isso, todas as simulações nesta seção foram executadas considerando a viscosidade do humor vítreo igual à da água.

A Seção 5.7 apresenta resultados de simulações nas quais foram utilizados três pontos de aplicação diferentes do *laser* no olho, consecutivamente, por 60s em cada ponto. Para estas simulações, foi utilizado o Modelo 2, que, em termos de tamanho, é mais próximo aos melanomas de coróide rotineiramente tratados por TTT. Esta forma de aplicação da TTT foi baseada em um relato médico.

Na Seção 5.8, foi avaliada a importância de se considerar a atenuação do *laser* pelo ar e a convergência da lente utilizada entre a fonte de *laser* e o olho do paciente. Esses fatores reduzem, respectivamente, a potência e o diâmetro do feixe de *laser* que atinge a superfície da córnea.

As tentativas de aperfeiçoamento da estratégia de simulação do encolhimento do tumor foram descritas na Seção 5.9.

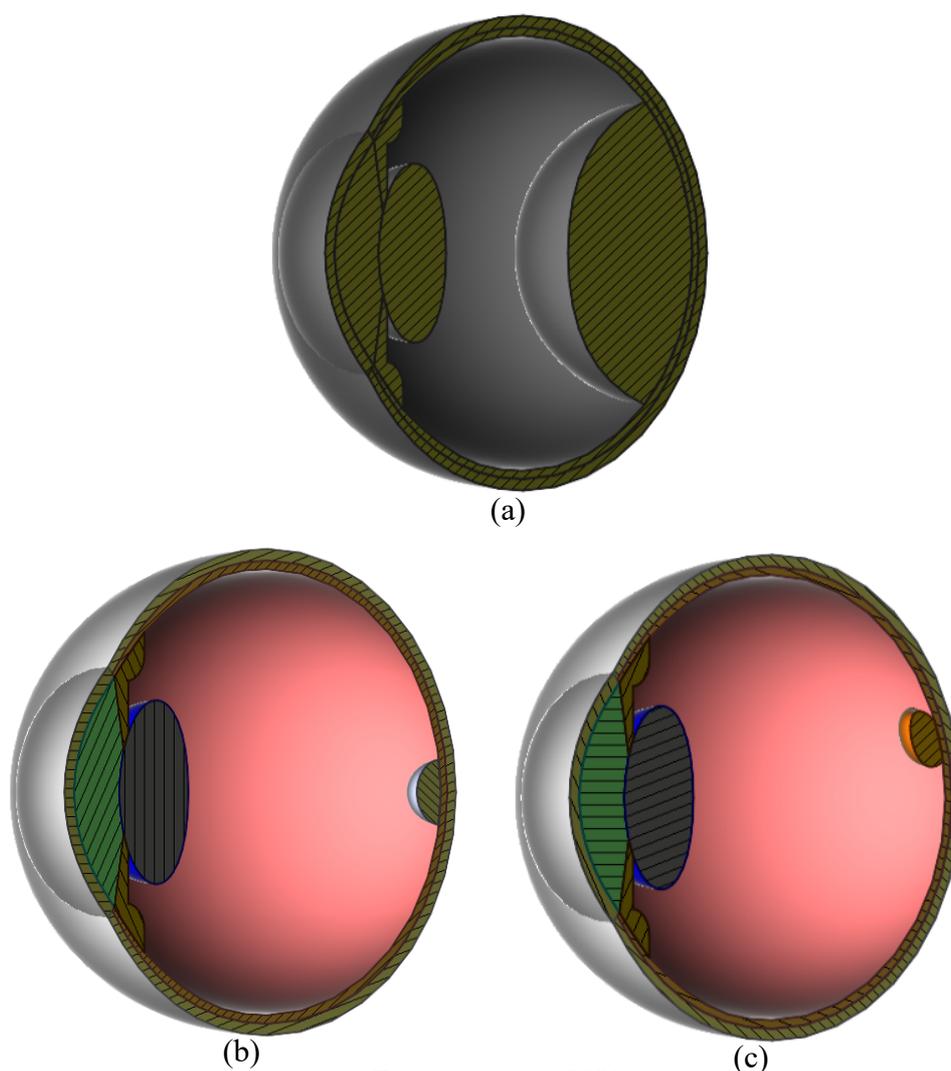
A Seção 5.10 lista os trabalhos publicados e apresentados durante a elaboração desta tese de doutorado.

5.2 NOVOS MODELOS TRIDIMENSIONAIS PARA O OLHO HUMANO

Novos modelos geométricos foram criados no *SolidWorks*[®], aproveitando o modelo antigo (FERNANDES et al., 2016; GARCIA, 2015). No modelo antigo, o humor aquoso era representado no mesmo domínio da íris e do corpo ciliar, como se fossem uma única região homogênea. Os novos modelos foram construídos representando o humor aquoso com uma região própria, separada da região que inclui íris e corpo ciliar.

Utilizando a nova configuração do humor aquoso, três tumores diferentes foram analisados, sendo, um deles, o tumor grande (Figura 4.a) representado no modelo antigo (Modelo 1). Os outros dois tumores são pequenos e foram modelados arbitrariamente, seguindo o formato de domo comumente encontrado em melanomas de coróide. O Modelo 2 apresenta um tumor axissimétrico e centralizado no eixo pupilar (Figura 4.b). Já o tumor do Modelo 3 é assimétrico em relação ao plano transversal, porém simétrico com relação ao plano sagital do olho e posicionado no seu hemisfério superior (Figura 4.c).

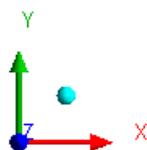
Figura 4 – Vista em perspectiva ortogonal (a) Modelo 1. (b) Modelo 2. (c) Modelo 3.



Fonte: a autora, 2020

Ao longo desse capítulo, os mapas de temperatura, dano térmico e velocidade seguem a posição dos eixos cartesianos, segundo a Figura 5. Além disso, as figuras apresentam o modelo do olho com um corte no plano sagital, ou seja, no plano que divide o olho em metades esquerda e direita.

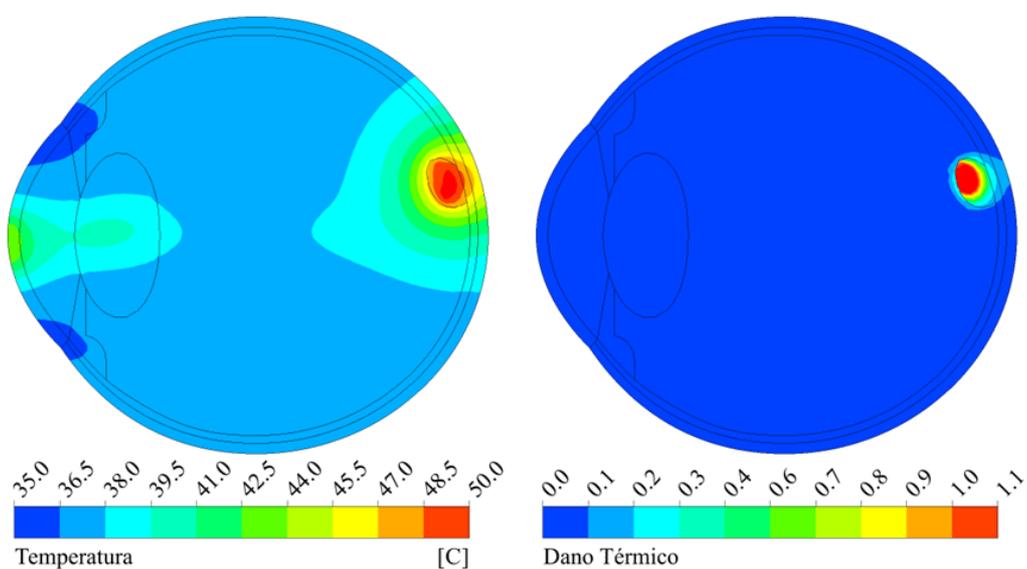
Figura 5 – Eixos cartesianos na posição em que foram utilizados ao longo do capítulo.



Fonte: a autora, 2020

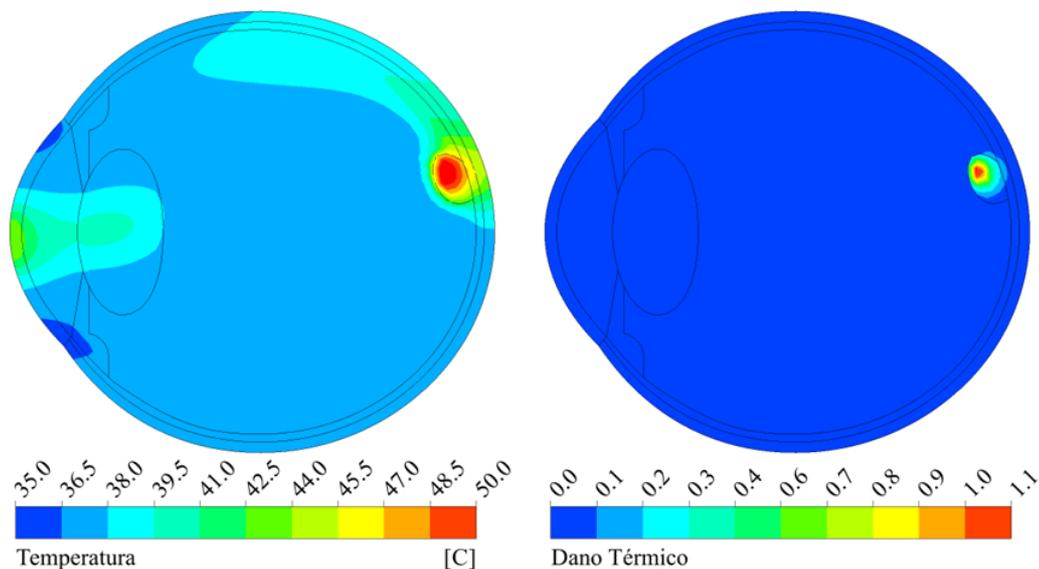
Por ser assimétrico e com formato diferente, o Modelo 3 não foi comparado diretamente com os outros dois modelos. Foi avaliado um caso com humor vítreo sólido e um com humor vítreo liquefeito, ambos submetidos à TTT com 400 mW de potência, 3mm de diâmetro do *laser* e 60 s de aplicação. Os resultados podem ser vistos na Figura 6 e na Figura 7. É possível perceber que existe convecção no HV quando sua viscosidade é considerada igual à da água. O volume de tumor danificado é de 18,6% no caso do HV sólido e de apenas 1,2% no caso do HV liquefeito.

Figura 6 – Mapas de temperatura e dano térmico para o Modelo 3, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do *laser* igual a 400 mW e viscosidade do HV típica. Percentual de volume do tumor danificado: 18,6%.



Fonte: a autora, 2020

Figura 7 – Mapas de temperatura e dano térmico para o Modelo 3, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do *laser* igual a 400 mW e viscosidade do HV liquefeito. Percentual de volume do tumor danificado: 1,2 %.



Fonte: a autora, 2020

5.3 TAMANHO DO TUMOR

Para avaliar como o tamanho do tumor influencia os resultados do tratamento, foram estudados 12 casos distintos, resumidos na Tabela 14. Foram utilizados três valores de potência de aplicação do laser, com o mesmo tempo de aplicação. Valores acima de 800 mW não foram utilizados, pois cálculos anteriores indicaram grande risco de dano à córnea (FERNANDES et al., 2016). Neste momento, foram comparados apenas o Modelo 1 e o Modelo 2, pois ambos são axissimétricos e estão centralizados no eixo pupilar. Estas simulações foram realizadas desconsiderando a convecção no humor aquoso, mas comparando diferentes valores de viscosidade do humor vítreo. As propriedades da região da íris/corpo ciliar foram consideradas iguais às da esclera, enquanto as propriedades do humor aquoso foram obtidas em diferentes referências (AMARA, 1995; EMERY et al., 1975).

Tabela 14 – Resumo dos casos analisados.

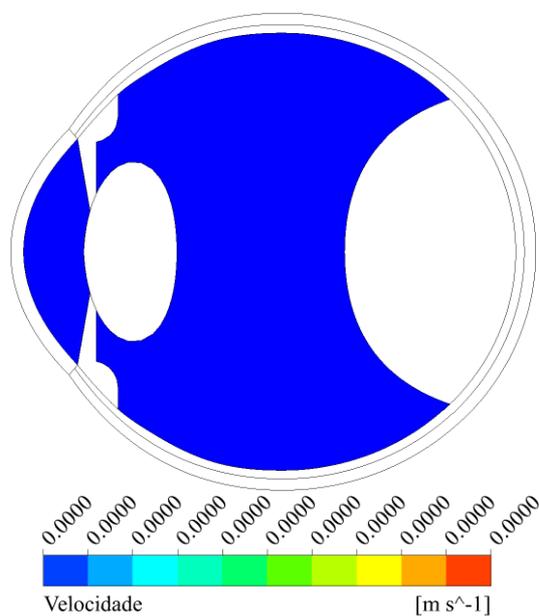
Geometria	Potência do Laser	Viscosidade do HV	Caso
Modelo 1	400 mW	0,7 Pa.s	1
		$7,2 \cdot 10^{-4}$ Pa.s	2
	600 mW	0,7 Pa.s	3
		$7,2 \cdot 10^{-4}$ Pa.s	4
	800 mW	0,7 Pa.s	5
		$7,2 \cdot 10^{-4}$ Pa.s	6
Modelo 2	400 mW	0,7 Pa.s	7
		$7,2 \cdot 10^{-4}$ Pa.s	8
	600 mW	0,7 Pa.s	9
		$7,2 \cdot 10^{-4}$ Pa.s	10
	800 mW	0,7 Pa.s	11
		$7,2 \cdot 10^{-4}$ Pa.s	12

Fonte: a autora, 2020

5.3.1 Modelo 1

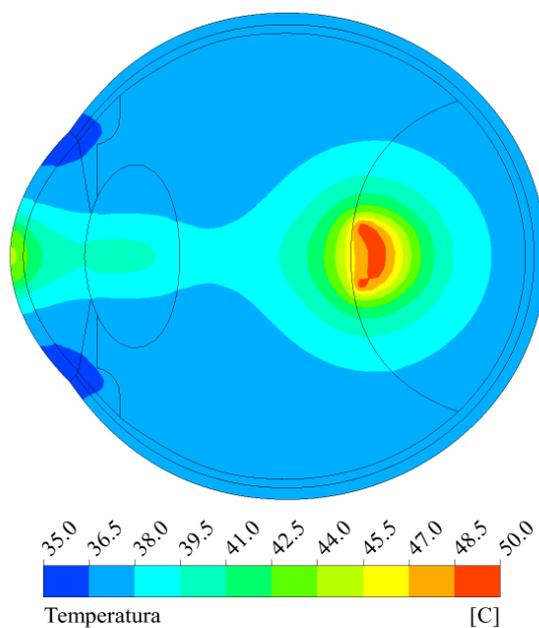
A Figura 8 mostra o perfil de velocidade no plano sagital do olho, calculado para o Modelo 1, depois de 60 s de irradiação com laser, com potência de 400 mW, viscosidade do Humor Vítreo (HV) igual a 0,7 Pa.s (Caso 1 – viscosidade típica). Os resultados sugerem que o HV com viscosidade típica pode, de fato, ser tratado como uma região sólida, mesmo durante a TTT, já que o aumento na temperatura não foi suficiente para induzir um movimento convectivo nessa região (a velocidade é nula em todo o domínio). Portanto, neste caso a troca de calor dentro do olho ocorreu apenas por condução térmica e o perfil de temperaturas é axissimétrico como mostrado na Figura 9.

Figura 8 – Mapa dos módulos de velocidade para o Modelo 1, no plano sagital do olho, em m/s, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do laser igual a 400 mW e viscosidade do HV típica (Caso 1), mostrando que a velocidade é nula em todo o domínio do HV.



Fonte: a autora, 2020

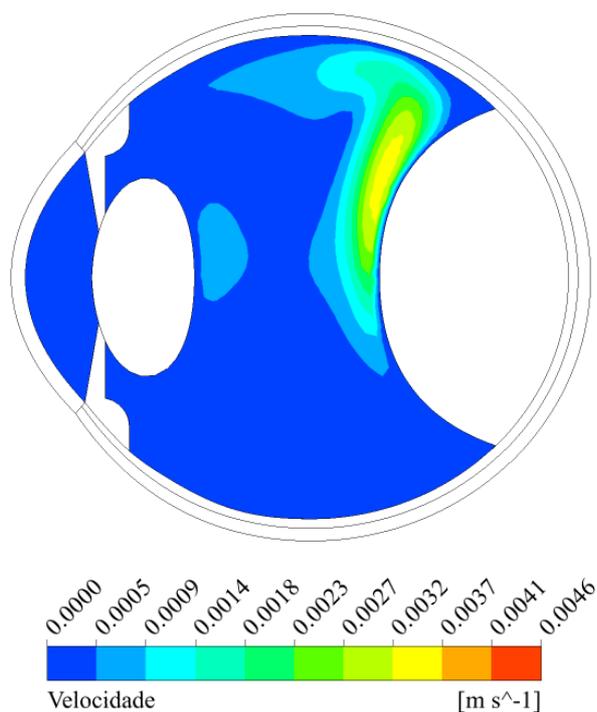
Figura 9 – Mapa de temperaturas para o Modelo 1, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do *laser* igual a 400 mW e viscosidade do HV típica (Caso 1).



Fonte: a autora, 2020

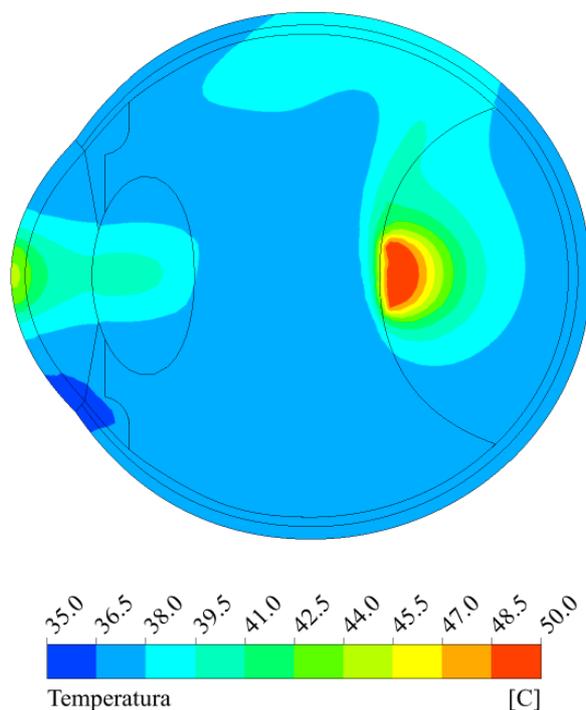
Reduzindo a viscosidade do HV para o valor da viscosidade da água ($=7,2 \cdot 10^{-4}$ Pa.s), mantendo os outros parâmetros, ocorreu movimento convectivo dentro do HV. As velocidades encontradas são da ordem de 10^{-3} m/s (Figura 10), suficiente para criar um perfil de temperaturas assimétrico (Figura 11). Como esperado, o fluido mais quente, portanto menos denso, escoava para a porção superior do olho, enquanto o fluido frio, mais denso, escoava para a porção inferior do olho.

Figura 10 – Mapa dos módulos de velocidade para o Modelo 1, em m/s, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do *laser* igual a 400 mW e HV liquefeito (Caso 2).



Fonte: a autora, 2020

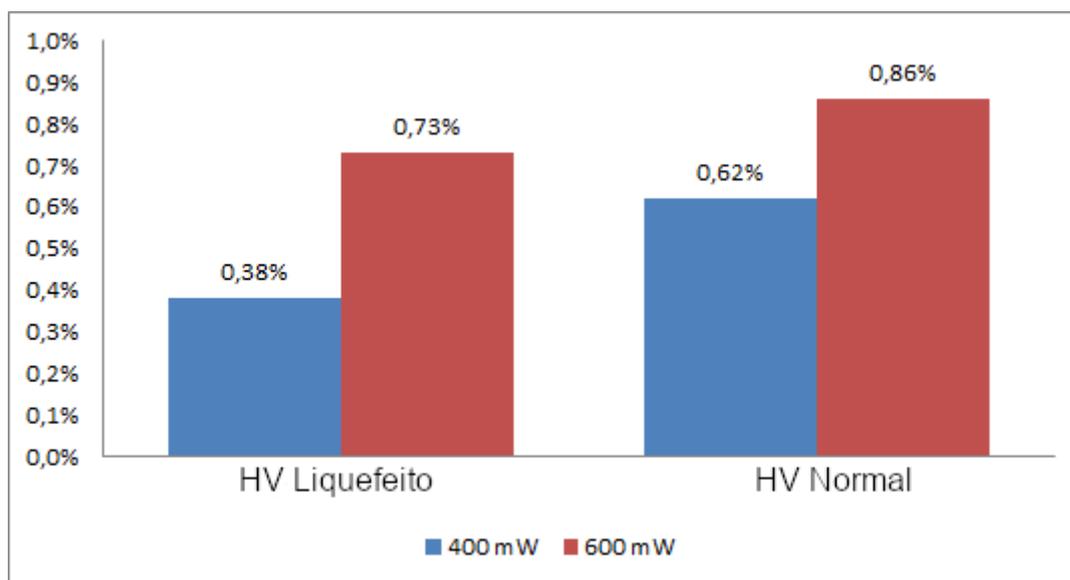
Figura 11 – Mapa de temperaturas para o Modelo 1, em °C, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do *laser* igual a 400 mW e HV liquefeito (Caso 2).



Fonte: a autora, 2020

A viscosidade mais baixa também resultou em um volume danificado significativamente menor no tumor (Figura 12), já que o movimento no HV resfria a superfície do tumor. Os efeitos da potência do laser foram mais importantes para o HV liquefeito, quando a potência do laser foi aumentada de 400 mW para 600 mW. Ao aumentar a potência quando o HV estava liquefeito, o percentual do volume do tumor que foi danificado irreversivelmente aumentou aproximadamente 1,9 vezes. Quando o HV foi considerado uma região sólida, o percentual destruído foi aumentado em aproximadamente 1,4 vezes.

Figura 12 – Percentual volumétrico do tumor do Modelo 1 danificado pela TTT, após 60 s de aplicação de TTT.



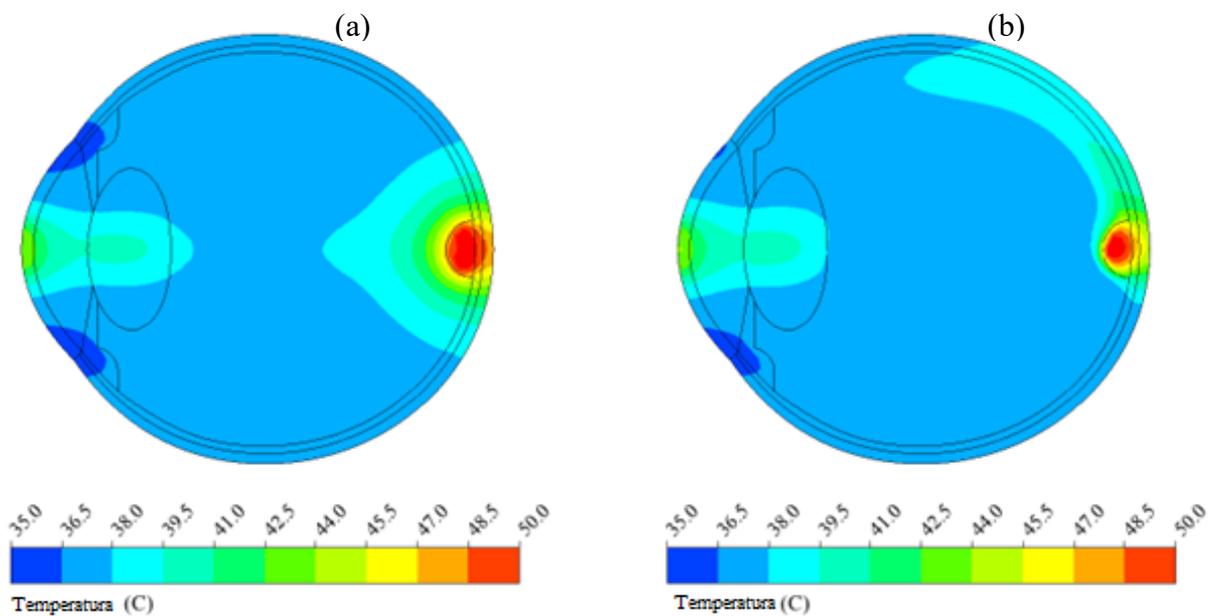
Fonte: a autora, 2020

5.3.2 Modelo 2

Os mesmos testes foram executados para o Modelo 2, cujo tumor tem aproximadamente 1% do volume do tumor do Modelo 1. Foram obtidos resultados análogos. A Figura 13 mostra o perfil de temperatura axissimétrico quando a viscosidade do HV é normal (Figura 13.a), comparado ao perfil assimétrico de quando o HV é considerado liquefeito (Figura 13.b). Mais uma vez, quando o HV é considerado liquefeito, o fluido mais quente flui para a porção superior do olho, enquanto o fluido mais frio e pesado escoava para a porção inferior do olho.

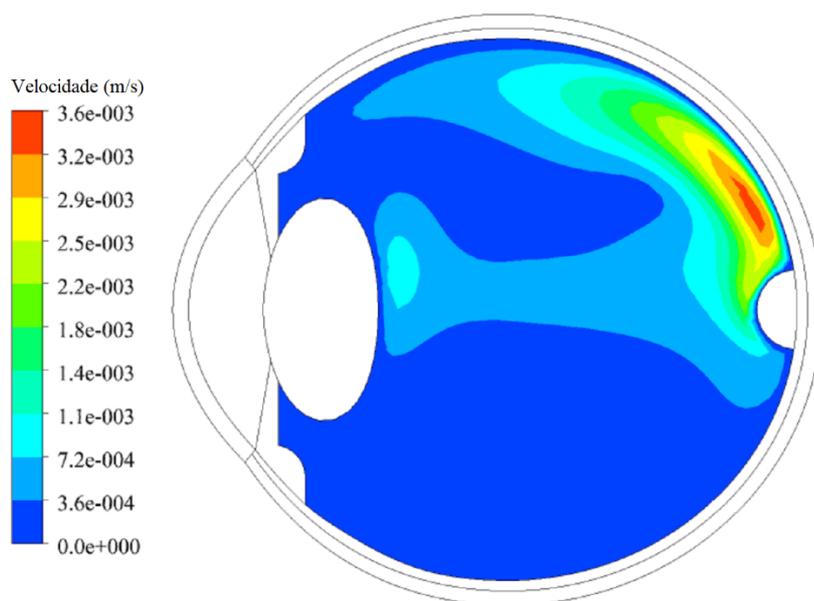
Os perfis dos módulos de velocidade para o Caso 8 podem ser vistos na Figura 14. Os valores calculados são da mesma ordem de grandeza que aqueles do Caso 2.

Figura 13 – Mapa de temperaturas para o Modelo 2, em °C, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do laser igual a 400 mW e (a) HV normal (Caso 7) (b) HV liquefeito (Caso 8).



Fonte: a autora, 2020

Figura 14 – Mapa dos módulos de velocidade para o Modelo 2, em m/s, no plano sagital do olho, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do *laser* igual a 400 mW e HV liquefeito (Caso 8).

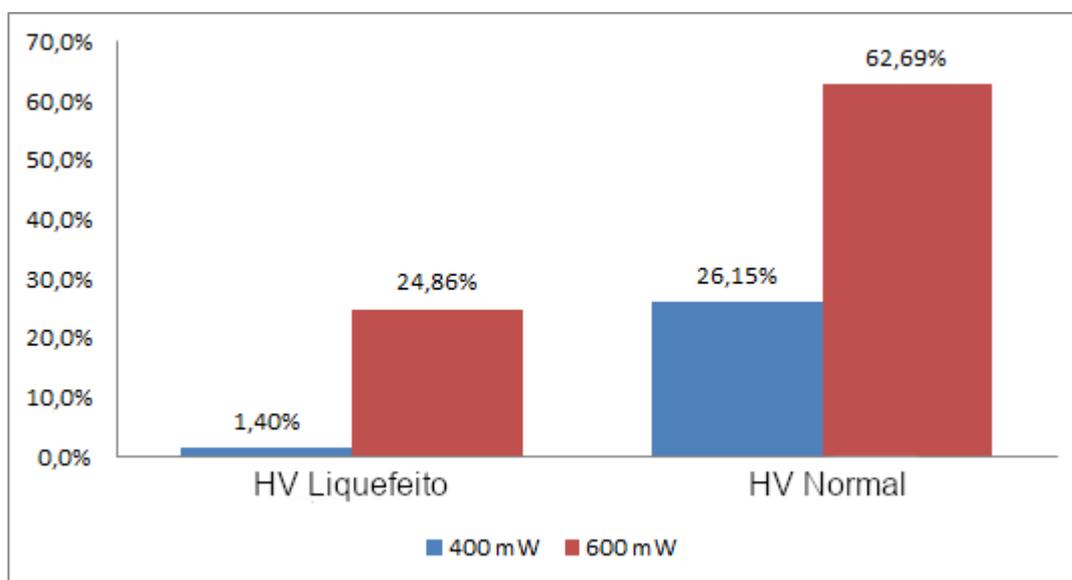


Fonte: a autora, 2020

Vale a pena enfatizar que os efeitos de mudança na viscosidade do HV foram ainda mais importantes no Modelo 2 do que no Modelo 1 (Figura 15). Novamente, aumentar a potência do laser de 400 mW para 600 mW causa efeitos mais importantes quando o HV está liquefeito. Ao aumentar a potência quando o HV estava liquefeito, o percentual de destruição do tumor aumentou aproximadamente 17,8 vezes. Lembrando que o aumento foi de apenas 1,9 vezes quando o Modelo 1 foi estudado. Ao aumentar a potência de 400 para 600 mW quando o HV estava com viscosidade normal, o percentual de destruição do volume do tumor aumentou cerca de 2,4 vezes. Este comportamento era previsível, já que a área de contato entre o tumor e o humor vítreo, em relação ao volume total do tumor, é maior no Modelo 2 (a razão área/volume no Modelo 1 é $330,9 \text{ m}^{-1}$, enquanto no Modelo 2 é $1.965,6 \text{ m}^{-1}$). Como consequência, uma alteração no comportamento do HV afeta mais o Modelo 2 do que o Modelo 1.

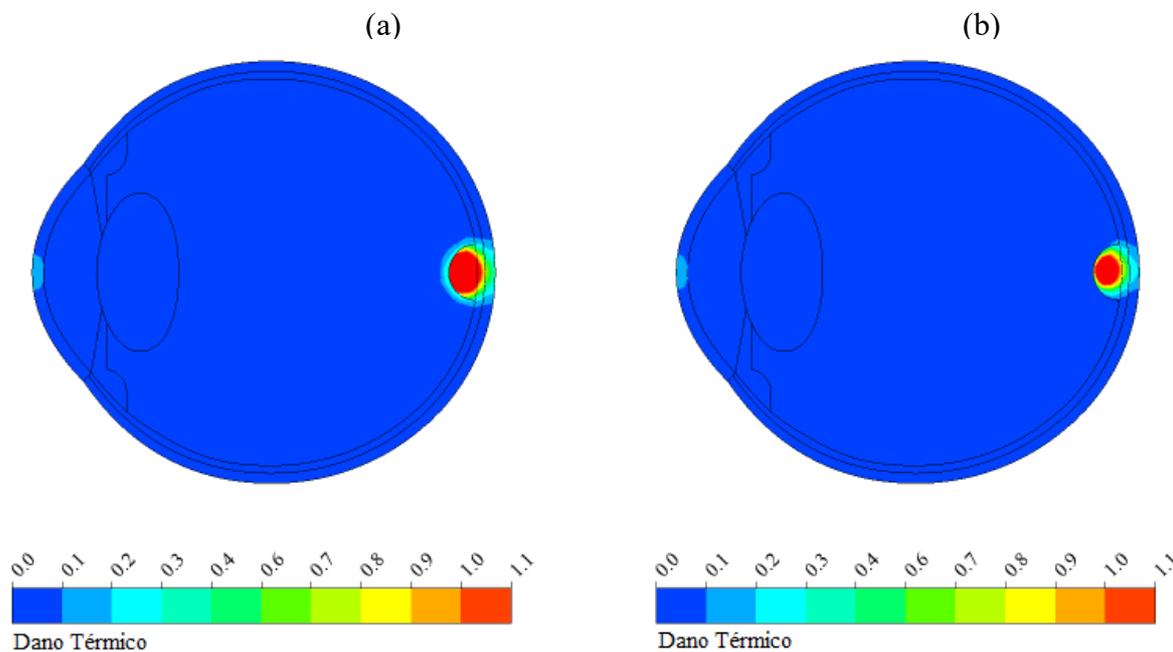
Além disso, com a viscosidade normal do HV no Modelo 2, quando foi usada uma potência de 600 mW, verificou-se que pode acontecer dano térmico irreversível na coróide, retina e esclera, o que é indesejável (Figura 16).

Figura 15 – Percentual volumétrico do tumor do Modelo 2 danificado pela TTT, após 60 s de aplicação de TTT.



Fonte: a autora, 2020

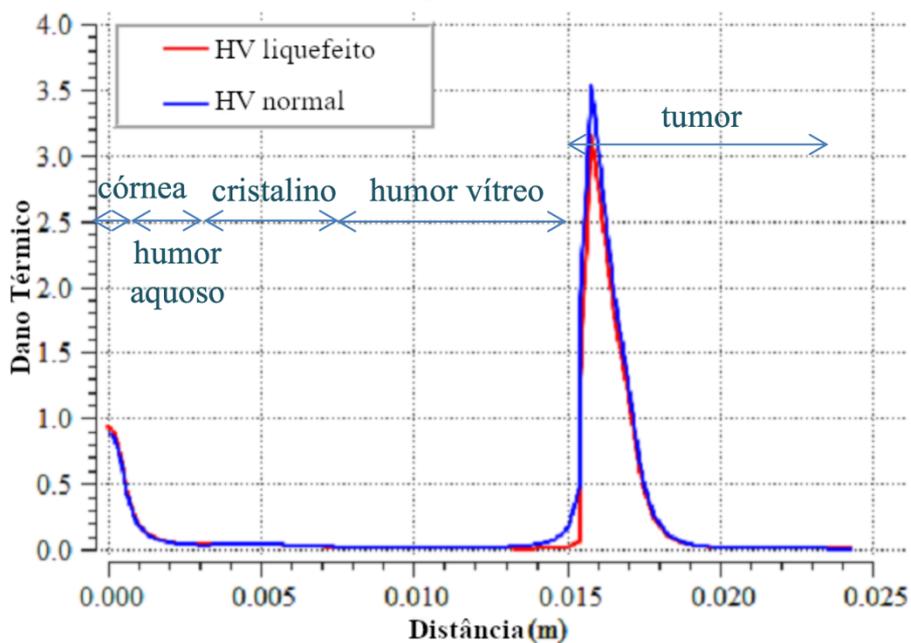
Figura 16 – Mapa de valores de dano térmico para o Modelo 2, depois de 60 s de aplicação de TTT, com potência do laser igual a 600 mW e (a) HV normal (Caso 9) (b) HV liquefeito (Caso 10)



Fonte: a autora, 2020

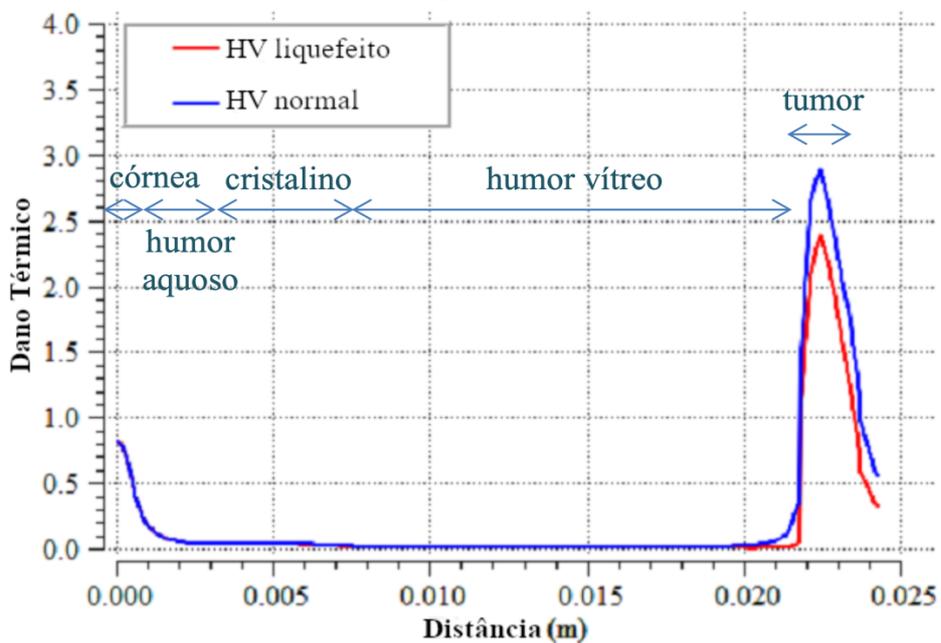
Nossos resultados indicam, ainda, que o uso de potência a partir de 800 mW, durante 60 s ou mais, pode causar resultados indesejados e haver dano irreversível na córnea. A Figura 17 e a Figura 18 mostram o dano térmico ao longo do eixo pupilar para os casos 5, 6, 11 e 12 (ver Tabela 14). O dano térmico na região da córnea atinge valores de cerca de 0,9, o que é maior do que 0,53 (valor que indica o início do dano irreversível) e muito próximo a 1,0 (indicador de dano térmico totalmente irreversível). Vale a pena ressaltar que em trabalhos anteriores (FERNANDES et al., 2016; GARCIA, 2015), com o modelo antigo, o dano térmico na córnea foi realmente maior do que 1,0. Como as incertezas do modelo computacional ainda são desconhecidas, é mais seguro considerar que os riscos de danificar a córnea são excessivamente altos quando a potência do laser é de 800 mW ou mais. Portanto, recomenda-se que se utilize menor tempo de exposição em casos onde for estritamente necessário utilizar potências iguais ou maiores que 800 mW. No entanto, mais estudos se fazem necessários para se obter protocolos seguros.

Figura 17 – Dano térmico ao longo do eixo pupilar do Modelo 1, depois de 60 s de exposição ao *laser* com 800 mW de potência (Casos 5 e 6)



Fonte: a autora, 2020

Figura 18 – Dano térmico ao longo do eixo pupilar do Modelo 2, depois de 60 s de exposição ao *laser* com 800 mW de potência (Casos 11 e 12)



Fonte: a autora, 2020

5.4 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Para a análise de sensibilidade, foi utilizado o planejamento fatorial fracionado, por sua simplicidade e eficiência. O fatorial completo é pouco viável devido à quantidade de variáveis a serem analisadas, o que levaria a uma quantidade muito grande de simulações necessárias.

A maior parte das simulações foi realizada mantendo potência de aplicação do *laser* igual a 400 mW, diâmetro do feixe de 3 mm e tempo de aplicação de 60 s. Em casos diferentes deste padrão, o texto indica os valores utilizados e o motivo dessa escolha.

Foi realizado um levantamento dos valores disponíveis na literatura para as propriedades termofísicas de cada um dos tecidos do olho. A Tabela 15 apresenta apenas as propriedades para as quais foram encontrados diferentes valores em referências variadas.

As propriedades da esclera provavelmente exercem pouca influência sobre o volume danificado do tumor, já que a esclera não é diretamente atingida pelo *laser* e sua temperatura pouco se altera. Sendo assim, essas propriedades não foram investigadas na análise de sensibilidade.

A densidade da íris apresenta uma diferença de 10% entre o maior e o menor valor encontrado. Já o calor específico e a condutividade térmica têm uma diferença maior entre os valores, com relação ao menor valor (cerca de 30% e 100%, respectivamente). Como a íris também é uma região que não é diretamente atingida pelo *laser*, a densidade não foi incluída na análise de sensibilidade, devido à pequena diferença entre os valores. O calor específico e a condutividade térmica foram considerados, por conta da maior discrepância entre os valores encontrados.

A coroide e o tumor são as regiões do olho mais diretamente afetadas pela incidência do *laser*, e também onde são encontrados os maiores gradientes de temperatura. Sendo assim, todas as suas propriedades listadas na Tabela 15 foram incluídas na análise de sensibilidade, mesmo aquelas cuja diferença percentual entre os valores encontrados é pequena. A perfusão sanguínea não foi incluída na análise pelo fato de apenas um valor ter sido encontrado na literatura.

Tabela 15 – Propriedades com valores divergentes encontrados na literatura e os respectivos valores encontrados.

Domínio	Densidade (kg m ⁻³)	Calor específico (J kg ⁻¹ K ⁻¹)	Condutividade térmica (W m ⁻¹ K ⁻¹)	Coefficiente de absorção (m ⁻¹)	Taxa de per- fusão sangui- nea (s ⁻¹)
Tumor	-	-	-	1.377,88 (e) 33.360 (a)	-
Esclera	1.000 (d)	3.180(h)	0,58 (c)	-	-
	1.050 (f)	4.178 (g)	0,603 (d)	-	-
	1.100 (h)		1,0042(h)	-	-
Íris	1.000(a)	3.180 (h)	0,58 (c)	-	-
	1.050 (i)	3.997 (a)	1,0042 (h)	-	-
	1.100(h)	4.178 (b)		-	-
Coroide	-	4.178(d)	0,603(d)	1.377,88 (e)	-
		4.190 (a)	0,628 (a)	33.360 (a)	-
Referências					
(a) (AMARA, 1995).			(f) (NEELAKANTASWAMY & RAMAKRISHNAN, 1979).		
(b) Solução salina (SILVA, 2012).			(g) (LAGENDIJK, 1982).		
(c) (EMERY et al., 1975).			(h) (CICEKLI, 2003)		
(d) (SCOTT, 1988)			(i) Propriedades da água a 20°C (INCROPERA et al., 2007).		
(e) (CHEONG et al., 1990).					

Fonte: a autora, 2020

Foram utilizados dois níveis para cada parâmetro, sendo selecionados os valores extremos encontrados nas referências. Assim, os valores e propriedades analisados foram:

1. Coeficiente de absorção do tumor (β_{tum}): 1.377,88 – 33.360 m⁻¹
2. Calor específico da íris ($c_{p_{iris}}$): 3.180 – 4.178 J kg⁻¹ K⁻¹
3. Condutividade térmica da íris (k_{iris}): 0,58 – 1,0042 W m⁻¹ K⁻¹
4. Calor específico da coroide ($c_{p_{cor}}$): 4.178 – 4.190 J kg⁻¹ K⁻¹

5. Condutividade térmica da coróide (k_{cor}): $0,603 - 0,628 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$
6. Coeficiente de absorção da coróide (β_{cor}): $1.377,88 - 33.360 \text{ m}^{-1}$

Os fatores analisados são representados por X1 a X6 na Tabela 16. Os níveis de cada fator são representados por -1 ou +1, onde -1 indica o nível mais baixo e +1 indica o nível mais alto. Por exemplo, no presente trabalho, o nível -1 do fator X2 é o valor $3.180 \text{ J kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$ do calor específico da íris. Com seis fatores a serem analisados, uma análise fatorial (6-2) resulta em $2^{(6-2)} = 16$ experimentos necessários. Esse planejamento tem nível de resolução IV, tal que garante que os efeitos principais não sejam confundidos com efeitos secundários. A tabela com os níveis dos fatores em cada experimento (Tabela 16) pode ser obtida no manual de métodos estatísticos do Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia dos EUA, que está disponível em <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>. As matrizes dos experimentos podem ser obtidas diretamente em <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pri/section3/pri3347.htm>.

Tabela 16 – Níveis dos fatores em cada experimento.

Experimento	X1	X2	X3	X4	X5	X6
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1	-1	+1	-1
3	-1	+1	-1	-1	+1	+1
4	+1	+1	-1	-1	-1	+1
5	-1	-1	+1	-1	+1	+1
6	+1	-1	+1	-1	-1	+1
7	-1	+1	+1	-1	-1	-1
8	+1	+1	+1	-1	+1	-1
9	-1	-1	-1	+1	-1	+1
10	+1	-1	-1	+1	+1	+1
11	-1	+1	-1	+1	+1	-1
12	+1	+1	-1	+1	-1	-1
13	-1	-1	+1	+1	+1	-1
14	+1	-1	+1	+1	-1	-1
15	-1	+1	+1	+1	-1	+1
16	+1	+1	+1	+1	+1	+1

Fonte: a autora, 2020

As simulações foram realizadas utilizando rotinas personalizadas no *MATLAB* e o *Ansys CFX*. O cálculo da ANOVA foi realizado utilizando a linguagem computacional estatística R. Os métodos estatísticos para análise dos resultados são descritos no manual supracitado, bem como em Ferreira (2016), e na Seção 3.7 do presente trabalho.

5.4.1 Modelo 1

A Tabela 17 apresenta os níveis dos fatores em cada experimento, os resultados do percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado. Além disso, apresenta-se a estimativa dos efeitos da variação dos parâmetros analisados, calculados manualmente a partir dos resultados das simulações, para o Modelo 1 a partir do planejamento fatorial fracionado descrito pela Tabela 16.

É possível perceber que a ordem de grandeza do efeito do coeficiente de absorção do tumor é muito maior que a dos outros parâmetros. Tal resultado sugere que este é o parâmetro ao qual os resultados das simulações são mais sensíveis, e que os outros não são significativos. Isso está de acordo com o esperado, já que o tumor é a região que mais absorve a radiação do *laser* e onde ocorrem os maiores gradientes de temperatura.

Utilizando o *software* estatístico R, obteve-se a tabela da análise de variância para o caso do HV sólido (Tabela 18) e para o caso do HV liquefeito (Tabela 19). Os resultados concordam com os obtidos pela estimativa inicial dos efeitos, além de sugerir que não há efeito de interação significativa entre os parâmetros. Os dados sobre as interações entre fatores foram omitidos da Tabela 18 e da Tabela 19 por questões de espaço e porque foram nulos.

Tabela 17 – Estimativas dos efeitos dos parâmetros sobre percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, para o Modelo 1. As últimas duas colunas apresentam o valor do percentual do volume danificado para os casos de HV sólido e HV liquefeito.

Teste	β_{tum}	$c_{p_{iris}}$	k_{iris}	$c_{p_{cor}}$	k_{cor}	β_{cor}	HV sólido	HV liquefeito
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0,615%	0,35%
2	1	-1	-1	-1	1	-1	0,061%	0,05%
3	-1	1	-1	-1	1	1	0,615%	0,34%
4	1	1	-1	-1	-1	1	0,061%	0,05%
5	-1	-1	1	-1	1	1	0,615%	0,34%
6	1	-1	1	-1	-1	1	0,061%	0,05%
7	-1	1	1	-1	-1	-1	0,615%	0,34%
8	1	1	1	-1	1	-1	0,061%	0,05%
9	-1	-1	-1	1	-1	1	0,615%	0,34%
10	1	-1	-1	1	1	1	0,061%	0,05%
11	-1	1	-1	1	1	-1	0,615%	0,34%
12	1	1	-1	1	-1	-1	0,061%	0,05%
13	-1	-1	1	1	1	-1	0,615%	0,34%
14	1	-1	1	1	-1	-1	0,061%	0,05%
15	-1	1	1	1	-1	1	0,615%	0,34%
16	1	1	1	1	1	1	0,061%	0,05%
Soma +	0,00492	0,0271	0,0271	0,0271	0,0271	0,0271		
Soma -	0,0492	0,0271	0,0271	0,0271	0,0271	0,0271		
Estimativa	-0,0443	-2e-09	-2e-09	-6e-09	2e-09	2e-09		
Soma +	0,00408	0,01564	0,01564	0,01564	0,01564	0,01564		
Soma -	0,02725	0,01569	0,01569	0,01569	0,01569	0,01569		
Estimativa	-0,0232	-5e-05	-5e-05	-5e-05	-5e-05	-5e-05		

Fonte: a autora, 2020

Tabela 18 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV sólido.
Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘**’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’.

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor f	Pr (>f)	
β_{tum}	1	0,00012259	0,00012259	2,4518e+14	< 2e-16	***
$c_{p_{iris}}$	1	0	0	5e-01	0,49958	
k_{iris}	1	0	0	5e-01	0,49958	
$c_{p_{cor}}$	1	0	0	4,5e-00	0,06669	
k_{cor}	1	0	0	5e-01	0,49958	
β_{cor}	1	0	0	5e-01	0,49958	
$\beta_{tum}:\beta_{cor}$	1	0	0	5e-01	0,49958	
Resíduos	8	0	0			

Fonte: a autora, 2020

Tabela 19 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV liquefeito.
Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘**’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’.

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor f	Pr (>f)	
β_{tum}	1	3,3404e-05	3,3404e-05	217.017	< 2e-16	***
$c_{p_{iris}}$	1	0	0	1	0,3466	
k_{iris}	1	0	0	1	0,3466	
$c_{p_{cor}}$	1	0	0	1	0,3466	
k_{cor}	1	0	0	1	0,3466	
β_{cor}	1	0	0	1	0,3466	
$\beta_{tum}:\beta_{cor}$	1	0	0	1	0,3466	
Resíduos	8	1,0000e-09	0			

Fonte: a autora, 2020

A partir destes resultados, decidiu-se analisar a sensibilidade do sistema a novos parâmetros que não estavam no grupo inicial. O calor específico e a densidade do tumor foram incluídos no novo grupo de parâmetros analisados por serem propriedades da região que mais absorve energia do *laser*. A faixa de valores, nesse caso, foi calculada subtraindo e adicionando

10% aos valores adotados nas outras simulações ao longo dessa tese (Tabela 6). Dessa forma, os fatores considerados na nova análise foram:

1. Coeficiente de absorção do tumor (β_{tum}): 1.377,88 – 33.360 m⁻¹
(mantido intervalo do primeiro grupo)
2. Calor específico do tumor ($c_{p_{tum}}$): 3.510 – 4.290 J kg⁻¹ K⁻¹
3. Densidade do tumor (ρ_{tum}): 936 – 1.144 kg m⁻³
4. Coeficiente de absorção da coróide (β_{cor}): 1.377,88 – 33.360 m⁻¹
(mantido intervalo do primeiro grupo)

Os parâmetros analisados agora são quatro em vez de seis. Portanto, foi utilizada outra matriz de experimentos, também com resolução IV. A Tabela 20 apresenta os níveis dos fatores em cada experimento, o percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, e o cálculo das estimativas dos efeitos de cada fator. Como a quantidade de fatores analisados é menor, e portanto o número de experimentos necessários também é menor, decidiu-se realizar a análise de sensibilidade de um caso extra. Assim, além do caso com humor vítreo sólido e do caso com humor vítreo liquefeito/paciente sentado, foi analisado o caso com humor vítreo liquefeito/paciente deitado.

Mais uma vez, para os três casos, o coeficiente de absorção do laser no tumor apresenta efeitos com ordem de grandeza duas a três vezes maior que os outros fatores. Ainda assim, observou-se volumes muito baixos do tumor danificado, o que indica pouca efetividade da TTT nesses casos. Construindo as tabelas ANOVA, confirma-se que o único fator cuja variação causa mudanças significativas na resposta do processo, nos três casos analisados, é o coeficiente de absorção do tumor, com $Pr (> F)$ muito próximo de zero. O fato pode ser verificado nas Tabelas 23 a 25.

Tabela 20 – Estimativas dos efeitos dos parâmetros sobre percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, para o Modelo 1. As últimas três colunas apresentam o valor do percentual do volume danificado para os casos de HV sólido; HV liquefeito com o paciente sentado; e HV liquefeito com o paciente deitado.

Teste	β_{tum}	$c_{p_{iris}}$	k_{iris}	β_{cor}	HV sólido	HV liquefeito (paciente sentado)	HV liquefeito (paciente deitado)
1	-1	-1	-1	-1	0,6205%	0,3606%	0,3825%
2	1	-1	-1	1	0,0627%	0,0514%	0,0514%
3	-1	1	-1	1	0,6096%	0,3397%	0,3740%
4	1	1	-1	-1	0,0615%	0,0514%	0,0514%
5	-1	-1	1	1	0,6151%	0,3397%	0,3832%
6	1	-1	1	-1	0,0615%	0,0514%	0,0514%
7	-1	1	1	-1	0,5963%	0,3134%	0,3500%
8	1	1	1	1	0,0615%	0,0514%	0,0514%
Soma +	0,00247	0,01329	0,01334	0,01349	HV SÓLIDO		
Soma -	0,02441	0,01360	0,01354	0,01340			
Estimativa	-0,02194	-0,00031	-0,0002	9E-05			
Soma +	0,002055	0,007559	0,007559	0,007822	HV LÍQUEFEITO (paciente sentado)		
Soma -	0,013535	0,008031	0,008031	0,007768			
Estimativa	-0,01148	-0,00047	-0,00047	5,47E-05			
Soma +	0,002055	0,008267	0,008359	0,008599	HV LÍQUEFEITO (paciente deitado)		
Soma -	0,014896	0,008684	0,008592	0,008352			
Estimativa	-0,01284	-0,00042	-0,00023	0,000247			

Fonte: a autora, 2020

Tabela 21 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV sólido, novo grupo de fatores.
Códigos de significância: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’.

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Pr (>F)
β_{tum}	1	6,0195e-05	6,0195e-05	12.424,8055	1,592e-06 ***
$c_{p_{tum}}$	1	1,2000e-08	1,2000e-08	2,4634	0,2145
ρ_{tum}	1	5,0000e-09	5,0000e-09	1,0260	0,3857
β_{cor}	1	1,0000e-09	1,0000e-09	0,2088	0,6788
Resíduos	3	1,5e-08	5e-09		

Fonte: a autora, 2020

Tabela 22 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV liquefeito e paciente sentado, novo grupo de fatores.

Códigos de significância: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’.

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Pr (>F)
β_{tum}	1	1,6473e-05	1,6473e-05	878,62	8,433e-05 ***
$c_{p_{tum}}$	1	2,7900e-08	2,7900e-08	1,49	0,3094
ρ_{tum}	1	2,7900e-08	2,7900e-08	1,49	0,3094
β_{cor}	1	4,0000e-10	4,0000e-10	0,02	0,8966
Resíduos	3	5,6200e-08	1,8700e-08		

Fonte: a autora, 2020

Tabela 23 – Tabela ANOVA para o Modelo 1 com HV liquefeito e paciente deitado, novo grupo de fatores.

Códigos de significância: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’.

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Pr (>F)
β_{tum}	1	2,0611e-05	2,0611e-05	1707,0125	3,12e-05 ***
$c_{p_{tum}}$	1	2,1800e-08	2,1800e-08	1,8069	0,2715
ρ_{tum}	1	6,8000e-09	6,8000e-09	0,5604	0,5084
β_{cor}	1	7,6000e-09	7,6000e-09	0,6327	0,4845
Resíduos	3	3,6200e-08	1,2100e-08		

Fonte: a autora, 2020

5.4.2 Modelo 2

A Tabela 24 apresenta os níveis dos fatores em cada experimento, os resultados do percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, e a estimativa dos efeitos da variação dos parâmetros analisados, calculados a partir dos resultados das simulações, para o Modelo 2 a partir do planejamento fatorial fracionado descrito pela Tabela 16.

Novamente, é possível perceber que a ordem de grandeza do efeito do coeficiente de absorção do tumor é muito maior do que a maioria dos outros parâmetros. Porém, neste caso, o coeficiente de absorção da coroide também apresenta um efeito significativo sobre a resposta do processo. Tal resultado sugere que estes são os parâmetros aos quais os resultados das simulações são mais sensíveis, e que os outros não são significativos. Como o Modelo 2 é portador de um tumor pequeno, ao contrário do Modelo 1 cujo tumor é grande, é coerente que as propriedades da coroide tenham influência maior no caso do Modelo 2. O tumor e a coroide são as regiões que mais absorvem a radiação do *laser* e onde ocorrem os maiores gradientes de temperatura, quando o tumor é pequeno.

Utilizando o *software* estatístico *R*, obteve-se a tabela da análise de variância para o caso do HV sólido (Tabela 25) e para o caso do HV liquefeito (Tabela 26). Os resultados concordam com os obtidos pela estimativa inicial dos efeitos, porém sugerem ainda que existe interação significativa entre o coeficiente de absorção no tumor e o coeficiente de absorção na coroide. De mesmo valor, é a interação entre o calor específico da coroide e a condutividade térmica da coroide. Os dados sobre as interações entre outros fatores foram nulos e, por isso, omitidos da Tabela 25 e da Tabela 26.

Construindo as tabelas ANOVA, confirma-se que os únicos fatores cuja variação causa mudanças significativas na resposta do processo são o coeficiente de absorção do tumor e o coeficiente de absorção da coroide, com $Pr (> F)$ muito próximo de zero, como pode ser verificado nas Tabelas 5.18 a 5.20. Além disso, pode ser observado que existe interação entre o coeficiente de absorção no tumor e o coeficiente de absorção na coroide.

Tabela 24 – Estimativas dos efeitos dos parâmetros sobre percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, para o Modelo 2. As últimas duas colunas apresentam o valor do percentual do volume danificado para os casos de HV sólido e HV liquefeito.

Teste	β_{tum}	$c_{p_{iris}}$	k_{iris}	$c_{p_{cor}}$	k_{cor}	β_{cor}	HV sólido	HV liquefeito
1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	25,9%	0,9%
2	1	-1	-1	-1	1	-1	0,3%	1,4%
3	-1	1	-1	-1	1	1	46,7%	14,8%
4	1	1	-1	-1	-1	1	0,3%	1,4%
5	-1	-1	1	-1	1	1	47,9%	14,8%
6	1	-1	1	-1	-1	1	0,3%	1,4%
7	-1	1	1	-1	-1	-1	27,5%	0,9%
8	1	1	1	-1	1	-1	0,3%	1,4%
9	-1	-1	-1	1	-1	1	45,7%	16,3%
10	1	-1	-1	1	1	1	0,3%	1,4%
11	-1	1	-1	1	1	-1	25,8%	0,0%
12	1	1	-1	1	-1	-1	0,3%	1,4%
13	-1	-1	1	1	1	-1	25,9%	0,9%
14	1	-1	1	1	-1	-1	0,3%	1,4%
15	-1	1	1	1	-1	1	46,9%	16,3%
16	1	1	1	1	1	1	0,3%	1,4%
Soma +	0,024	1,481	1,493	1,454	1,474	1,883		
Soma -	2,922	1,465	1,452	1,492	1,471	1,062	HV SÓLIDO	
Estimativa	-2,898	0,015	0,041	-0,037	0,003	0,821		
Soma +	0,112	0,376	0,385	0,391	0,361	0,678		
Soma -	0,649	0,385	0,376	0,370	0,400	0,083	HV LÍQUEFEITO	
Estimativa	-0,537	-0,009	0,009	0,021	-0,039	0,595		

Fonte: a autora, 2020

Tabela 25 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV sólido.
Códigos de significância: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Pr (>F)	
β_{tum}	1	0,52507	0,52507	17.652,8946	1,151e-14	***
$c_{p_{iris}}$	1	0,00001	0,00001	0,5021	0,49869	
k_{iris}	1	0,00011	0,00011	3,5444	0,09651	.
$c_{p_{cor}}$	1	0,00009	0,00009	2,9509	0,12416	
k_{cor}	1	0,00000	0,00000	0,0164	0,90127	
β_{cor}	1	0,04213	0,04213	1416,2563	2,728e-10	***
$\beta_{tum}:\beta_{cor}$	1	0,04213	0,04213	1416,2563	2,728e-10	***
Resíduos	8	0,00024	0,00003			

Fonte: a autora, 2020

Tabela 26 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV liquefeito.
Códigos de significância: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Pr (>F)	
β_{tum}	1	0,0180231	0,0180231	942,3824	1,378e-09	***
$c_{p_{iris}}$	1	0,0000051	0,0000051	0,2647	0,62081	
k_{iris}	1	0,0000051	0,0000051	0,2647	0,62081	
$c_{p_{cor}}$	1	0,0000276	0,0000276	1,4412	0,26429	
k_{cor}	1	0,0000951	0,0000951	4,9706	0,05634	.
β_{cor}	1	0,0221266	0,0221266	1156,9444	6,098e-10	***
$\beta_{tum}:\beta_{cor}$	1	0,0221266	0,0221266	1156,9444	6,098e-10	***
Resíduos	8	0,0001530	0,0000191			

Fonte: a autora, 2020

A partir destes resultados, assim como no caso do Modelo 1, decidiu-se analisar a sensibilidade do sistema a novos parâmetros que não estavam no grupo inicial. O calor específico e a densidade do tumor foram incluídos no novo grupo de parâmetros analisados por serem propriedades da região que mais absorve energia do *laser*. A faixa de valores, nesse caso, foi cal-

culada subtraindo e adicionando 10% aos valores adotados nas outras simulações ao longo dessa tese. Dessa forma, os fatores considerados na nova análise foram:

1. Coeficiente de absorção do tumor (β_{tum}): 1.377,88 – 33.360 m⁻¹
(mantido intervalo do primeiro grupo)
2. Calor específico do tumor ($c_{p_{tum}}$): 3.510 – 4.290 J kg⁻¹ K⁻¹
3. Densidade do tumor (ρ_{tum}): 936 – 1.144 kg m⁻³
4. Coeficiente de absorção da coróide (β_{cor}): 1.377,88 – 33.360 m⁻¹
(mantido intervalo do primeiro grupo)

Os parâmetros analisados agora foram quatro em vez de seis. Portanto, foi utilizada outra matriz de experimentos, também com resolução IV. A Tabela 27 apresenta os níveis dos fatores em cada experimento, o percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, e o cálculo das estimativas dos efeitos de cada fator. Como a quantidade de fatores analisados é menor, e portanto o número de experimentos necessários também é menor, decidiu-se realizar a análise de sensibilidade para três casos: o caso do humor vítreo liquefeito com o paciente deitado; o caso com humor vítreo liquefeito e paciente sentado; e o caso com humor vítreo sólido.

Mais uma vez, para os três casos, os coeficientes de absorção do *laser* no tumor e na coróide apresentam efeitos com ordem de grandeza duas a três vezes maior que os outros fatores. Entretanto, os testes com humor vítreo liquefeito resultaram em valores muito baixos de volume de tumor danificado, provavelmente pela combinação de valores dos fatores gerada pela matriz de experimentos utilizada. Por isso, a ordem de grandeza das estimativas foi muito menor do que nos outros casos. Vale lembrar que os fatores analisados na Tabela 27 não são subconjunto dos fatores analisados na Tabela 24, portanto a comparação dos resultados individuais de cada simulação não são diretos.

Tabela 27 – Estimativas dos efeitos dos parâmetros sobre percentual de volume do tumor irreversivelmente danificado, para o Modelo 2. As últimas três colunas apresentam o valor do percentual do volume danificado para os casos de HV sólido, HV liquefeito com o paciente sentado e HV liquefeito com o paciente deitado.

Teste	β_{tum}	$c_{p_{tum}}$	ρ_{tum}	β_{cor}	HV sólido	HV liquefeito (paciente sentado)	HV liquefeito (paciente deitado)
1	-1	-1	-1	-1	27,62%	0,00%	0,00%
2	1	-1	-1	1	0,30%	0,30%	0,30%
3	-1	1	-1	1	47,87%	0,10%	1,35%
4	1	1	-1	-1	0,30%	0,30%	0,32%
5	-1	-1	1	1	47,87%	0,10%	1,58%
6	1	-1	1	-1	0,30%	0,30%	0,32%
7	-1	1	1	-1	25,67%	0,00%	0,00%
8	1	1	1	1	0,30%	0,30%	0,30%
Soma +	0,01181	0,74131	0,74131	0,96322	HV SÓLIDO		
Soma -	1,49025	0,76076	0,76076	0,53884			
Estimativa	-1,47843	-0,01945	-0,01945	0,424383			
Soma +	0,011814	0,006892	0,006892	0,007877	HV LIQUEFEITO (paciente sentado)		
Soma -	0,001969	0,006892	0,006892	0,005907			
Estimativa	0,009845	0	0	0,001969			
Soma +	0,012212	0,019655	0,021925	0,035276	HV LIQUEFEITO (paciente deitado)		
Soma -	0,029368	0,021925	0,019655	0,006304			
Estimativa	-0,01716	-0,00227	0,00227	0,028971			

Fonte: a autora, 2020

Tabela 28 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV sólido, novo grupo de fatores.
Códigos de significância: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’.

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Pr (>F)	
β_{tum}	1	0,273221	0,273221	5.777,01	0,0001731	***
$c_{p_{tum}}$	1	0,000047	0,000047	1,00	0,4226497	
ρ_{tum}	1	0,000047	0,000047	1,00	0,4226497	
β_{cor}	1	0,022513	0,022513	476,01	0,0020942	**
$\beta_{tum} : \beta_{cor}$	1	0,022513	0,022513	476,01	0,0020942	**
Resíduos	2	0,000095	0,000047			

Fonte: a autora, 2020

Tabela 29 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV liquefeito e paciente sentado, novo grupo de fatores.

Códigos de significância: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’.

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Pr (>F)	
β_{tum}	1	1,21e-01	1,21e-01	1,33e+37	<2e-16	***
$c_{p_{tum}}$	1	0,0000e+00	0,0000e+00	1,29e+04	0,3739	
ρ_{tum}	1	0,0000e+00	0,0000e+00	2,01e+04	0,2916	
β_{cor}	1	4,85e-03	4,85e-03	5,32e+35	<2e-16	***
$\beta_{tum} : \beta_{cor}$	1	4,85e-03	4,85e-03	5,32e+35	<2e-16	***
Resíduos	2	0,0000e+00	0,0000e+00			

Fonte: a autora, 2020

Tabela 30 – Tabela ANOVA para o Modelo 2 com HV liquefeito e paciente deitado, novo grupo de fatores.

Códigos de significância: 0 ‘****’ 0.001 ‘***’ 0.01 ‘**’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘.’

	Graus de liberdade	Soma de quadrados	Quadrados médios	Valor F	Pr (>F)	
β_{tum}	1	3,68e-01	3,68e-01	5,71e+04	0,017053	*
$c_{p_{tum}}$	1	6,44e-03	6,44e-03	1,00e+03	0,422650	
ρ_{tum}	1	6,44e-03	6,44e-03	1,00e+03	0,422650	
β_{cor}	1	1,05e+00	1,05e+00	1,63e+05	0,006081	**
$\beta_{tum}:\beta_{cor}$	1	1,11e+00	1,11e+00	1,72e+05	0,005764	**
Resíduos	2	1,29e-02	6,44e-03			

Fonte: a autora, 2020

5.5 OTIMIZAÇÃO SIMPLIFICADA (MODELO SÓLIDO)

O Modelo 2, com o humor vítreo e o humor aquoso considerados sólidos, foi utilizado para estudar um caso de otimização da destruição do melanoma de coróide durante a TTT. A resposta do sistema foi medida pelo percentual do volume do tumor que foi destruído quando o valor de dano térmico é igual ou superior a 1,0. As variáveis de projeto consideradas foram: a potência e o tempo de aplicação do *laser*, dentro dos limites que podem ser vistos na Tabela 31. As restrições do problema foram configuradas para que o volume danificado na córnea e o volume danificado na coróide fossem iguais a zero. O estudo de otimização foi realizado no período inicial deste trabalho, como o trabalho final de uma disciplina, e por isso não considerou informações que foram incluídas posteriormente, como o efeito do ar e das lentes.

Tabela 31 – Limites das variáveis de projeto.

	Limite Inferior	Limite Superior	Intervalos
1- Tempo	30 s (6)	100 s (20)	5 s
2- Potência	400 mW (8)	700 mW (14)	50 mW

Fonte: a autora, 2020

Devido à necessidade de utilizar valores discretos para as variáveis de projeto, especialmente para o tempo de aplicação do *laser*, o algoritmo de otimização utilizado foi o algoritmo genético. Para garantir os intervalos descritos na Tabela 31, as variáveis utilizadas no algoritmo

assumiram os valores do tempo dividido por 5s e da potência dividida por 50 mW. Assim, os valores inferiores das variáveis de projeto foram, respectivamente, 6 e 8, enquanto os valores superiores foram 20 e 14, como pode ser visto entre parêntesis na Tabela 31.

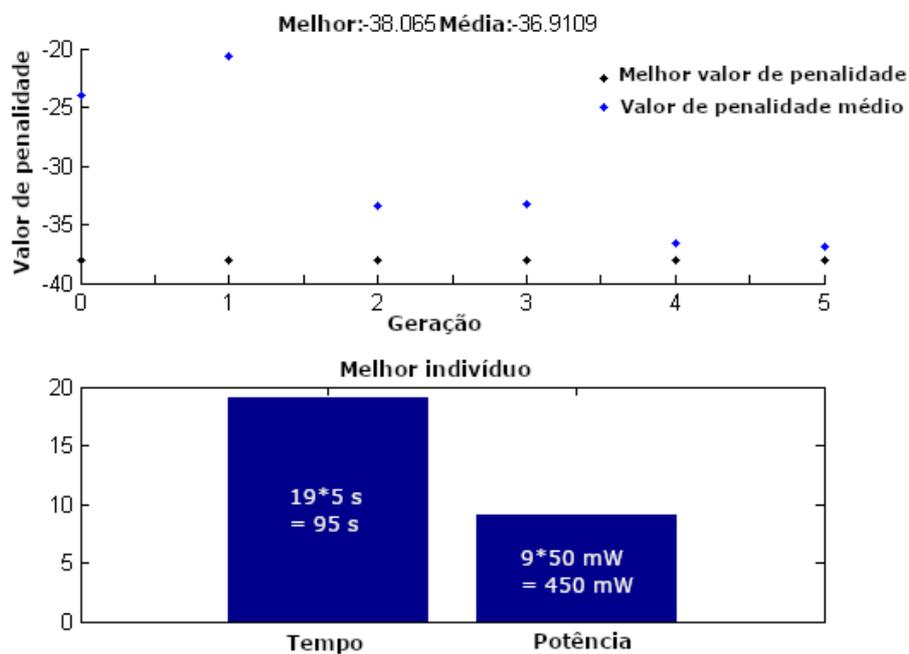
Uma análise preliminar foi realizada com o número máximo de populações e o número de gerações restringidos a um valor pequeno. As restrições foram necessárias para garantir um custo computacional acessível durante a etapa de aprendizado da utilização das ferramentas e de verificação do funcionamento dos códigos em *MATLAB*. O tamanho máximo da população foi de 10 indivíduos, enquanto foram simuladas no máximo 5 gerações. Em seguida, foi realizada outra simulação sem restringir o tamanho máximo da população ou o número máximo de gerações, utilizando as configurações *default* do algoritmo do *MATLAB*.

O processo de otimização foi realizado pelo algoritmo genético do *MATLAB*, utilizando também funções e rotinas desenvolvidas independentemente. Tais rotinas são responsáveis por iniciar as simulações no Ansys CFX, importar e organizar seus resultados.

Utilizando as configurações simplificadas (5 gerações, população de no máximo 10 indivíduos), o melhor indivíduo selecionado foi aquele com tempo de aplicação igual a 95 s e potência do laser igual a 450 mW. O percentual de tumor destruído, neste caso, foi de 38,06%. A Figura 19 mostra a evolução do resultado a cada geração, bem como o melhor indivíduo ao final da simulação. O gráfico superior apresenta a cada geração o melhor valor e o valor médio de penalidade. A penalidade é calculada levando em consideração as violações das restrições, além do valor da função que se deseja minimizar. Mesmo com apenas 5 gerações (iterações), é possível perceber que o valor da penalidade é decrescente, que é o objetivo do algoritmo.

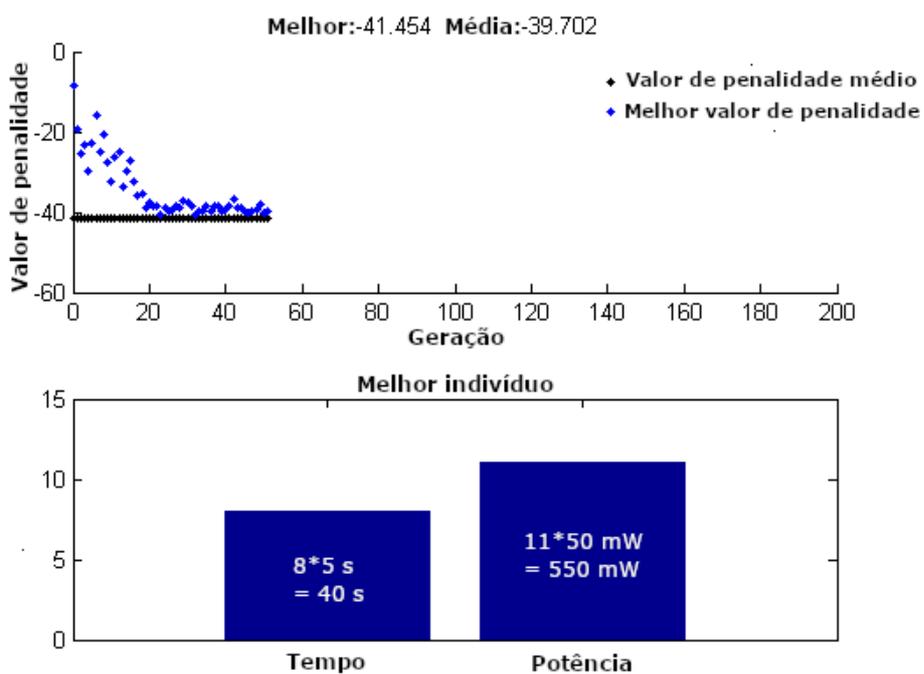
Já a simulação sem restrições do tamanho da população e do número máximo de gerações obteve um resultado melhor, com o percentual de tumor destruído igual a 41,45%. O indivíduo que possibilitou esse resultado foi a simulação com tempo de aplicação do *laser* igual a 40 s e potência do *laser* de 550 mW. A simulação atingiu os valores definidos pela tolerância após 51 gerações de populações de 40 indivíduos. A Figura 20 mostra a evolução do resultado a cada geração, bem como o melhor indivíduo ao final da simulação.

Figura 19 – Resultados da otimização com algoritmo genético, utilizando 5 gerações e população de no máximo 10 indivíduos, para o caso do Modelo 2 sem convecção em nenhum domínio.



Fonte: a autora, 2020

Figura 20 – Resultados da otimização com algoritmo genético, utilizando população de 40 indivíduos (default) e sem restrição no número de gerações, para o caso do Modelo 2 sem convecção em nenhum domínio.



Fonte: a autora, 2020

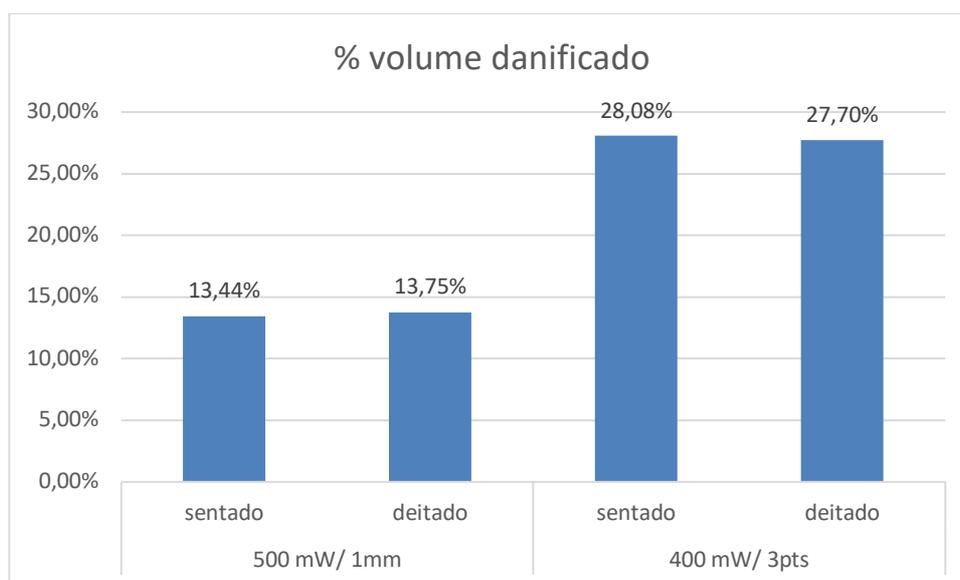
5.6 POSIÇÃO DO PACIENTE

Quando o humor vítreo do paciente apresenta alta viscosidade, e portanto não existe movimento convectivo na câmara posterior do olho, a posição do paciente não interfere na transferência de calor no interior do olho durante a TTT. Porém, quando o humor vítreo apresenta movimento convectivo, alterações na direção do vetor da aceleração gravitacional com relação ao olho, causadas por mudanças na posição do paciente, causam diferenças no escoamento do humor vítreo. Então, algumas simulações foram realizadas com o Modelo 2 para avaliar a influência dessas diferenças sobre a destruição do melanoma de coróide durante a TTT. Os casos estudados foram:

- com um único ponto de aplicação do *laser* por 60s, potência de 500 mW e diâmetro do feixe de *laser* de 1 mm, representado por “500 mW/ 1mm”
- com três pontos de aplicação do *laser* consecutivas, cada ponto por 60s, potência de 400 mW e feixe de *laser* de 1 mm, representado por “400 mW/ 3pts”

A Figura 21 apresenta um gráfico de barras comparando os valores do percentual de volume do tumor danificado durante a TTT, para os casos com o paciente sentado ou com o paciente deitado. É possível perceber que, para as duas situações estudadas, a posição do paciente não teve influência significativa sobre o volume de tumor que havia sofrido dano térmico irreversível ao final do tratamento.

Figura 21 – Percentual de volume do tumor danificado durante a TTT para casos com paciente sentado ou deitado.

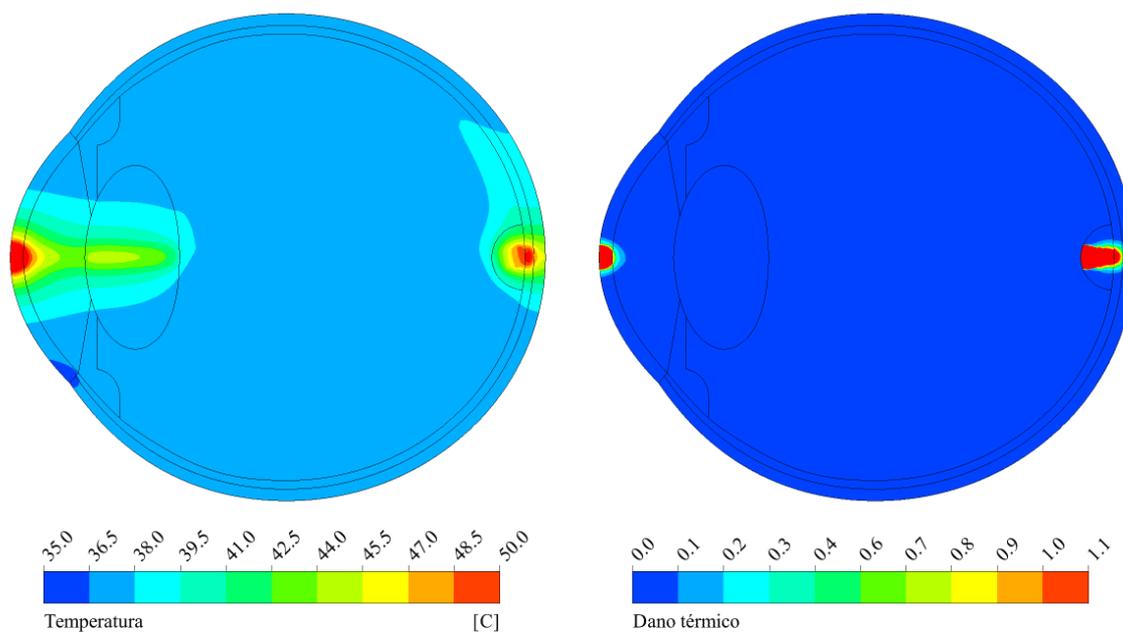


Fonte: a autora, 2020

A Figura 22 e a Figura 23 mostram os mapas de temperatura e de dano térmico no Modelo 2 após 60s de TTT para os casos de paciente sentado (Figura 22) e deitado (Figura 23), com os coeficientes de absorção conforme a Tabela 6. Os mapas de temperatura dos casos com 3 pontos de aplicação não foram apresentados nesta seção por serem muito semelhantes aos que serão apresentados na 5.7. É importante lembrar que os valores do coeficiente de absorção interferem significativamente nos resultados das simulações, conforme Seção 5.4, portanto o volume danificado do tumor pode ser maior ou menor do que o obtido em casos com coeficientes de absorção distintos do considerado. Nota-se que a distribuição de temperaturas é diferente entre os dois casos, devido à mudança no vetor aceleração da gravidade. No caso do paciente sentado, o fluido mais aquecido tende a ocupar as regiões superiores do olho, enquanto no caso do paciente deitado o fluido quente tende a ocupar a região frontal do olho. Ainda assim, não é possível perceber diferença entre os perfis de dano térmico.

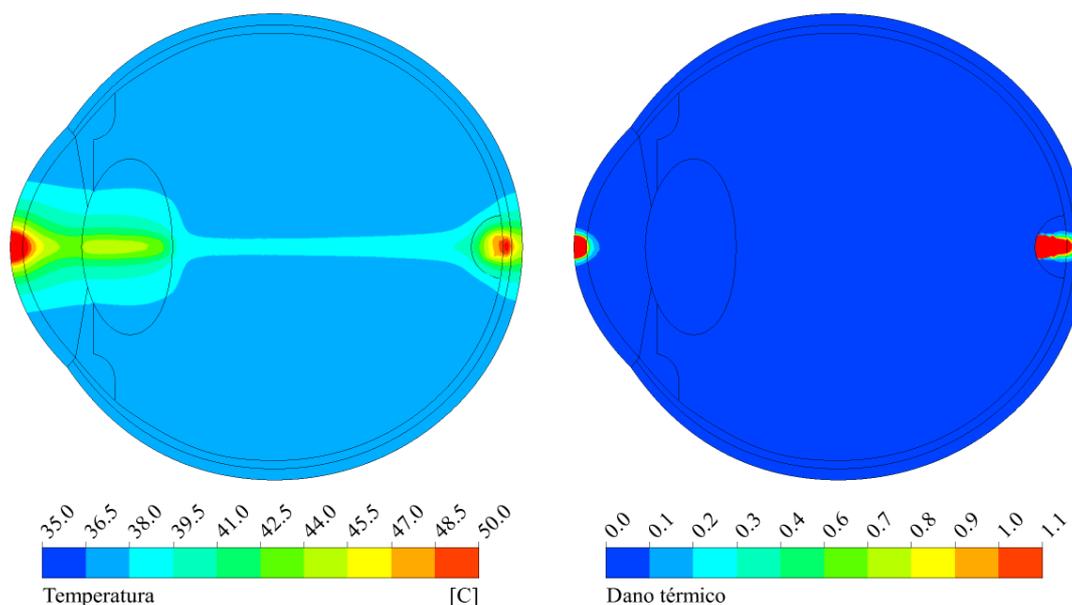
Em ambos casos, independentemente da posição do paciente, observou-se a ocorrência de dano térmico na córnea, o que não é desejável e não é coerente com os relatos médicos aos quais tivemos acesso (TORRES, 2019). Entretanto, os resultados da Seção 5.8 justificam e resolvem tal incoerência.

Figura 22 – Mapas de temperatura (esquerda) e dano térmico (direita) no Modelo 2, após 60s de TTT para o caso de 500 mW/ 1mm com paciente sentado.



Fonte: a autora, 2020

Figura 23 – Mapas de temperatura (esquerda) e dano térmico (direita) no Modelo 2, após 60s de TTT para o caso de 500 mW/ 1mm com paciente deitado.



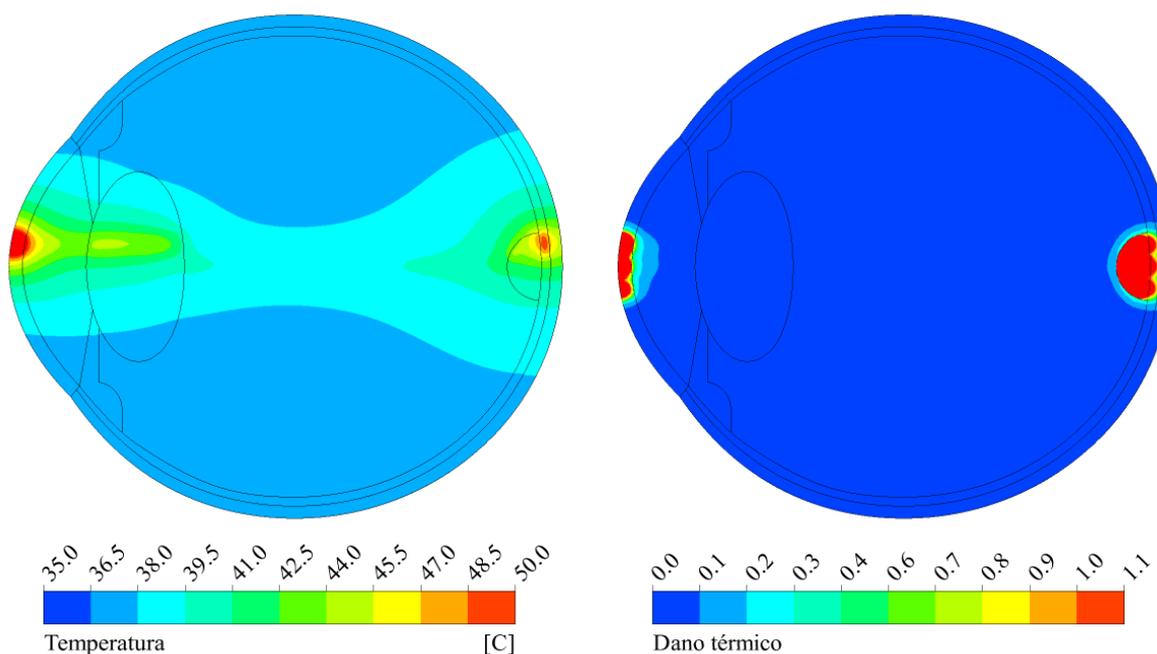
Fonte: a autora, 2020

5.7 SIMULAÇÃO NUMÉRICA DE TRATAMENTO COM TRÊS PONTOS DE APLICAÇÃO

Em alguns casos, na prática médica, o procedimento da TTT é realizado com a aplicação do *laser* dirigido para diferentes pontos do tumor consecutivamente, para que seja possível atingir e destruir uma área maior do melanoma (TORRES, 2019).

Nesta seção, foram realizadas simulações considerando 3 pontos de aplicação distintos no tumor, distribuídos verticalmente no plano sagital do olho, com 1 mm de distância entre os centros dos feixes vizinhos. Todos os feixes são paralelos ao eixo pupilar do olho, sendo um deles centralizado no eixo pupilar, outro 1mm acima e outro 1mm abaixo. O tumor tem aproximadamente 3 mm de altura. Cada ponto de aplicação foi mantido durante 60 s. O último ponto de aplicação foi o superior, por isso essa é a região da córnea que aparece mais aquecida nos mapas de temperatura a seguir, que mostram o estado do olho ao final dos 180 s de tratamento. A Figura 24 apresenta os resultados para o caso com o humor vítreo sólido, a Figura 25 para o caso do humor vítreo liquefeito e paciente sentado, e a Figura 26 para o caso do humor vítreo liquefeito e paciente deitado.

Figura 24 – Mapa de temperaturas (esquerda) e de dano térmico (direita) no plano sagital do olho após aplicação consecutiva da TTT por 60s em cada um de três pontos distintos distribuídos verticalmente. Modelo 2 com humor vítreo sólido.
 Percentual de volume do tumor danificado: 34,92%.



Fonte: a autora, 2020

O mapa de temperaturas da Figura 24 mostra que a região um pouco acima do eixo pupilar está mais aquecida do que outras regiões do olho, especialmente próximo à córnea e próximo ao tumor. Como já foi dito, isso acontece porque a imagem representa a distribuição de temperaturas no olho após os 180 s de tratamento, onde o último feixe de laser utilizado para irradiar o olho foi centralizado 1 mm acima do eixo pupilar.

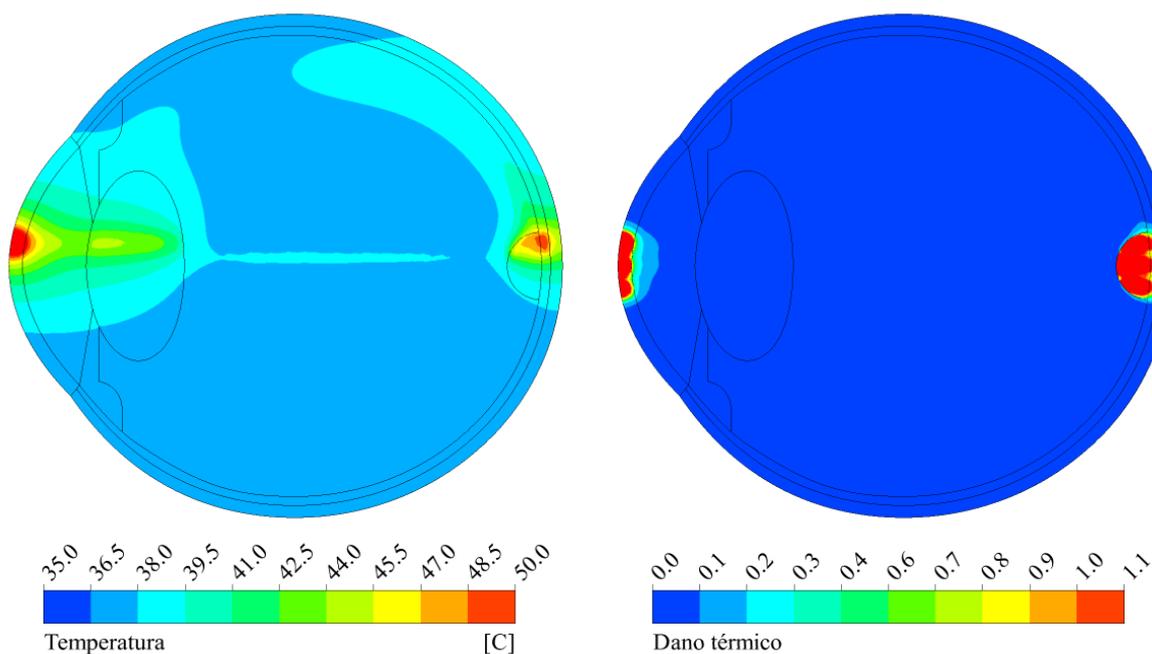
A aplicação em 3 pontos diferentes por 180 s no total gerou um superaquecimento da córnea que provocou dano térmico irreversível numa grande região.

Também é possível perceber pelo mapa de dano térmico (à direita), que, no plano sagital do olho (o plano de simetria, que está sendo exibido), toda a região do tumor apresenta dano térmico ≥ 1 . Entretanto, apenas 34,92% do volume do tumor foi danificado irreversivelmente. Isso porque os eixos centrais dos 3 feixes estavam contidos no plano sagital do olho, de forma que essa é a região que mais acumula energia térmica e, portanto, sofre mais dano. Enquanto isso, em planos paralelos ao eixo XY, com valores diferentes de Z, a área da seção transversal danificada do tumor é menor à medida em que se distancia do plano sagital.

É provável que a utilização de mais 2 pontos de aplicação consecutivos no plano XZ fosse capaz de ampliar significativamente o percentual do volume do tumor danificado. Como

o modelo que está sendo utilizado foi construído com base na simetria no plano XY, não foi possível realizar tal experimento, pois a aplicação de um feixe de *laser* fora do plano de simetria seria equivalente a aplicar simultaneamente um segundo feixe de *laser* na porção espelhada do modelo.

Figura 25 – Mapa de temperaturas (esquerda) e de dano térmico (direita) no plano sagital do olho após aplicação consecutiva da TTT por 60s em cada um de três pontos distintos distribuídos verticalmente. Modelo 2 com humor vítreo liquefeito e paciente sentado. Percentual de volume do tumor danificado: 28,08%.

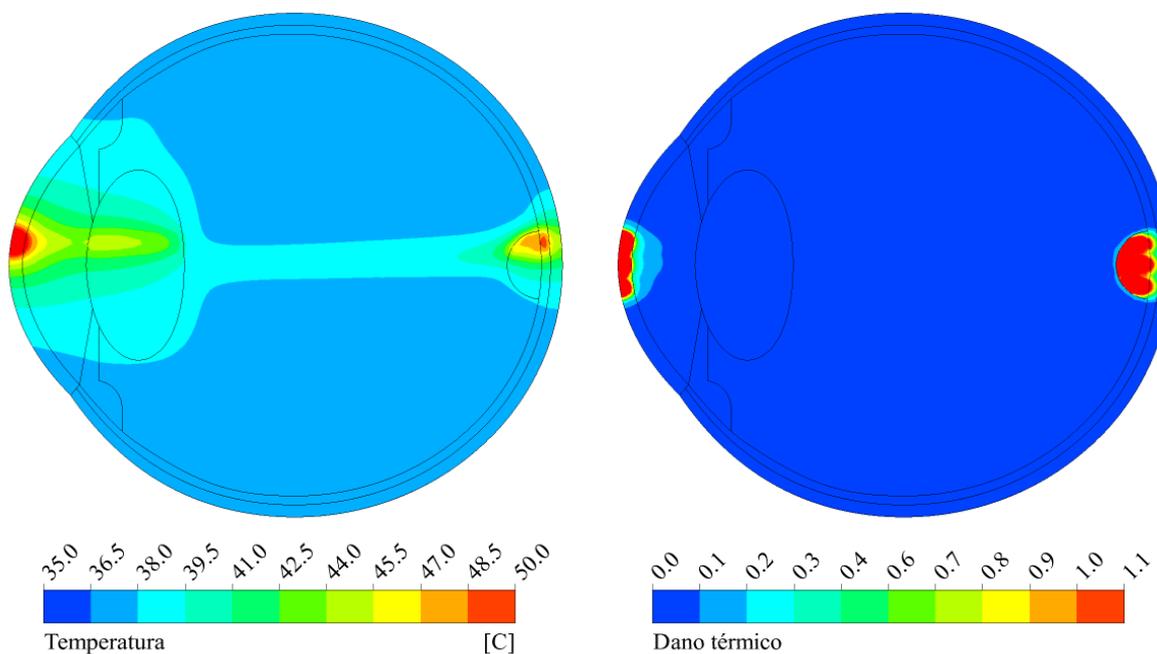


Fonte: a autora, 2020

Pelo mapa de temperaturas, é possível identificar a convecção natural no humor vítreo com o vetor gravidade paralelo ao sentido negativo do eixo Y. Além disso, nota-se que o percentual do volume destruído do tumor é cerca de 20% menor no caso com humor vítreo liquefeito, quando comparado ao caso com humor vítreo sólido (redução de 34,92% para 28,08%).

Análise similar à do caso com humor vítreo liquefeito e paciente em pé, pode ser feita para o caso do paciente deitado. A distribuição de temperaturas é coerente com a convecção natural no humor vítreo, sendo o vetor gravidade paralelo ao sentido positivo do eixo X. O percentual de volume danificado no tumor foi um pouco menor do que no caso com o paciente em pé, com uma diferença de aproximadamente 1% (redução de 28,08% para 27,70%), que não foi considerada significativa.

Figura 26 – Mapa de temperaturas (esquerda) e de dano térmico (direita) no plano sagital do olho após aplicação consecutiva da TTT por 60s em cada um de três pontos distintos distribuídos verticalmente. Modelo 2 com humor vítreo liquefeito e paciente deitado. Percentual de volume do tumor danificado: 27,70%.



Fonte: a autora, 2020

Nos três casos analisados, independente da posição do paciente, observou-se a ocorrência de dano térmico na córnea e na coroide, o que não é desejável e não é coerente com os relatos médicos aos quais tivemos acesso (TORRES, 2019). Entretanto, os resultados da Seção 5.8 justificam e resolvem esta incoerência.

5.8 ATENUAÇÃO DO *LASER* PELO AR E CONVERGÊNCIA DA LENTE

As simulações realizadas até então utilizaram o valor da potência de saída do *laser* como sendo igual ao valor da potência que atinge a superfície da córnea. Além disso, também foi considerado que o diâmetro do feixe de *laser* que atinge a córnea é igual ao diâmetro do feixe emitido pela fonte do *laser*. Porém, posteriormente encontraram-se informações sobre a distância entre a fonte do *laser* e a superfície da córnea, bem como fatores de atenuação do *laser* e a dioptria de uma lente que é utilizada entre a fonte de *laser* e o olho durante a TTT. Calculou-se, então, que se a potência do laser for 400 mW, a potência que atinge a superfície do olho, situado a aproximadamente 60 cm da fonte, é de aproximadamente 380 mW. Já o diâmetro do feixe de laser que atinge o olho é de 1,5 mm se o diâmetro de saída for 1 mm.

As comparações entre os casos com humor vítreo normal e humor vítreo liquefeito foram refeitas para o Modelo 2, com os novos valores de potência e diâmetro do laser, considerando o paciente deitado, para os casos com um único ponto de incidência do *laser* na córnea e com três pontos de incidência do *laser* na córnea.

A Tabela 32 mostra que a destruição do tumor é significativamente menor quando o HV está liquefeito, comparado aos casos em que a viscosidade do HV é normal. Usando apenas 1 ponto de incidência do *laser* na córnea, uma mudança na viscosidade do HV de $0,7 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ para $7,19 \cdot 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ resultou em uma redução de 26,8% do percentual de volume de tumor danificado. Já ao usar 3 pontos de incidência na córnea, uma mudança na viscosidade do HV de $0,7 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ para $7,19 \cdot 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ resultou em uma redução de 38,0% do percentual de volume de tumor danificado.

Tabela 32 – Percentual de volume do tumor danificado ao fim do tratamento, considerando potência de 380 mW e diâmetro do feixe de *laser* de 1,5 mm na superfície da córnea.
A aplicação do *laser* dura 60 s em cada ponto de incidência.

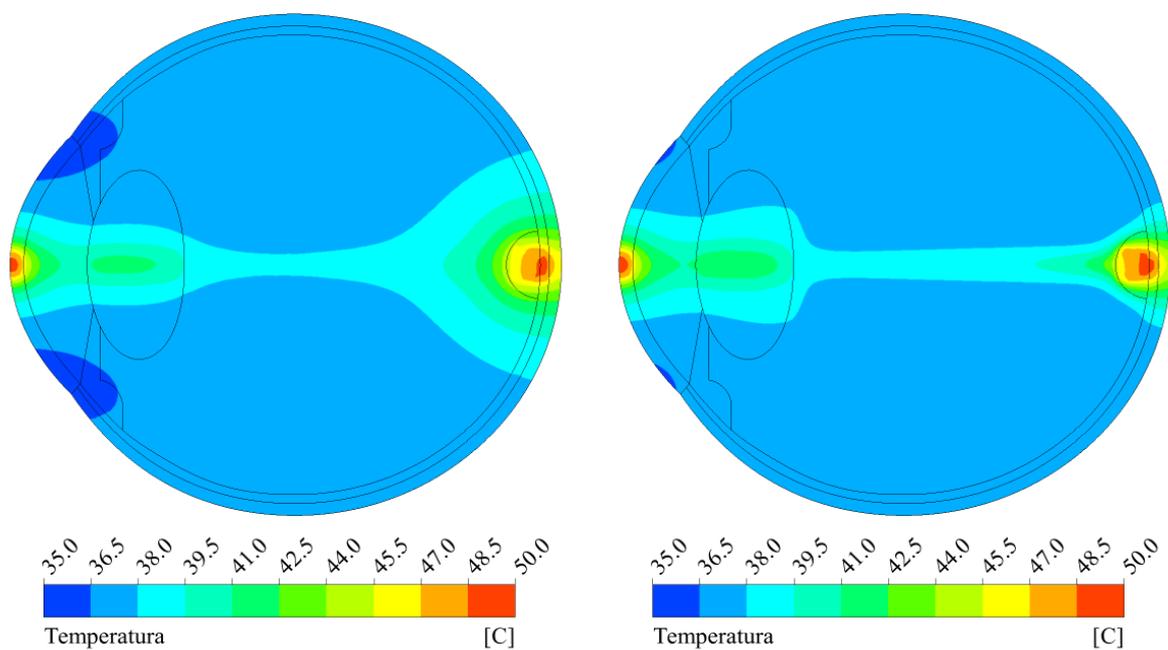
# pontos de incidência na córnea	HV Normal	HV Liquefeito	% diferença
1	27,70%	20,28%	-26,8%
3	51,69%	32,08%	-38,0%

Fonte: a autora, 2020

Considerando a viscosidade normal do HV, usar 3 pontos de incidência do laser resultou em um percentual de volume de tumor danificado que foi 86,6% maior do que no caso com apenas 1 ponto de incidência do *laser*. Essa diferença foi de 58,1% nos casos com HV liquefeito.

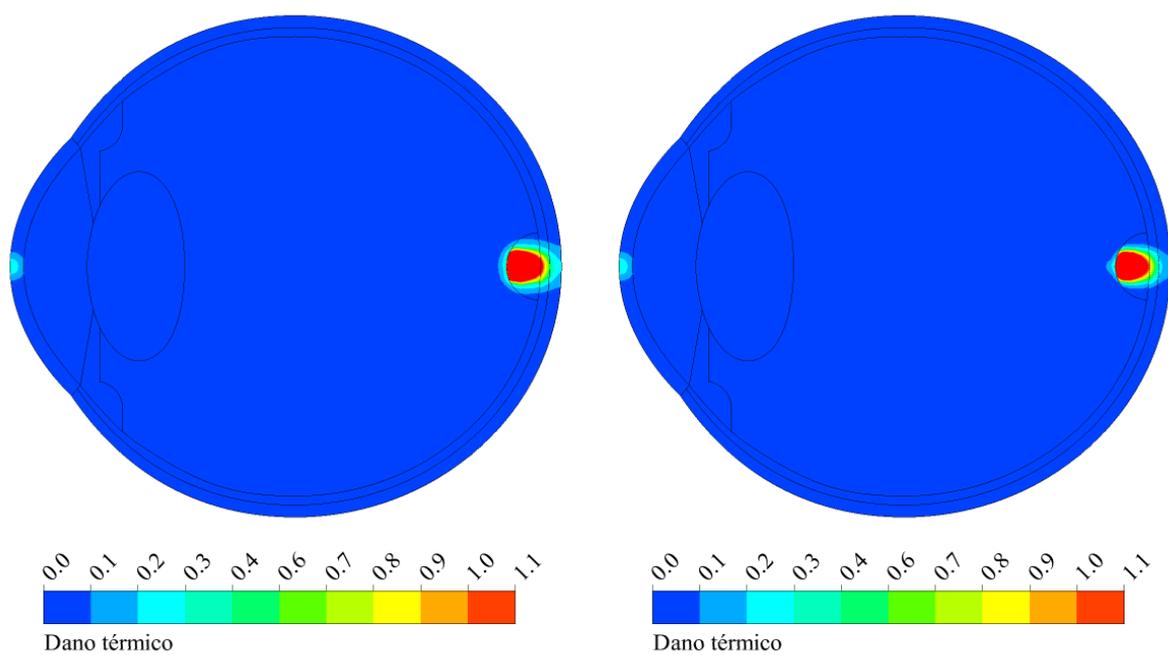
As Figuras 24 a 27 apresentam os mapas de temperatura e de dano térmico para cada um dos quatro casos simulados nesta seção. É possível perceber que, ao utilizar os valores de 380 mW de potência e 1,5 mm de diâmetro, não foi observado dano irreversível na superfície da córnea em nenhum dos casos. Esse resultado é mais coerente com o observado na prática médica do que os resultados da Seção 5.7, nos quais a córnea sofria dano irreversível em grande parte de sua extensão.

Figura 27 – Mapa de temperaturas para o olho humano, após 60s de aplicação do laser, com potência de 380 mW, 1,5 mm de diâmetro e (a) HV normal (b) HV liquefeito deitado.



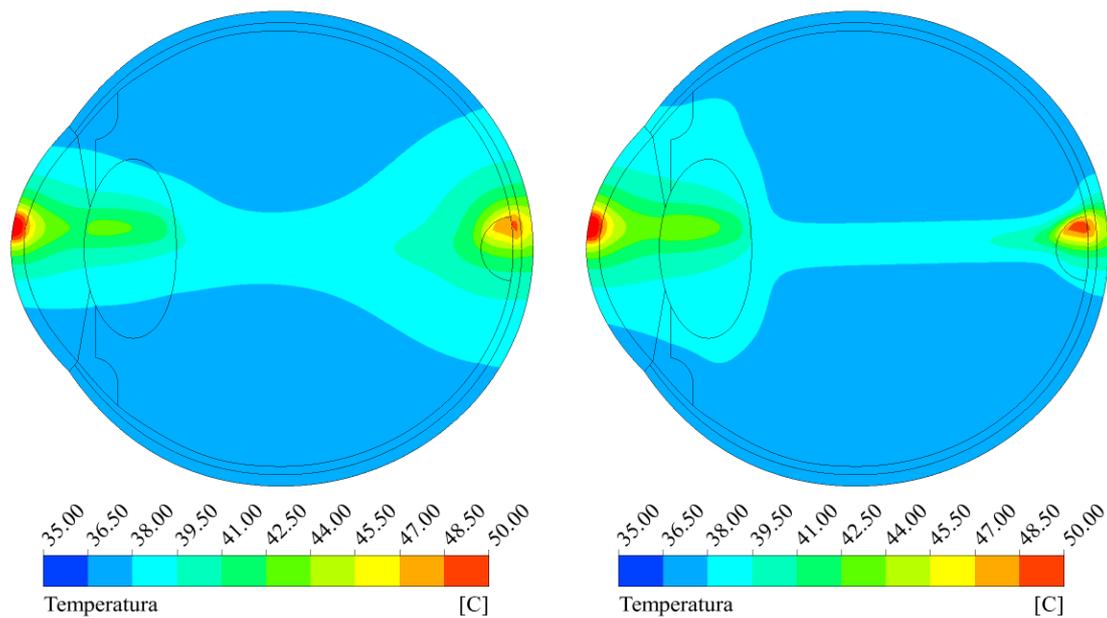
Fonte: a autora, 2020

Figura 28 – Mapa de dano térmico para o olho humano, após 60s de aplicação do laser, com potência de 380 mW, 1,5 mm de diâmetro e (a) HV normal (b) HV liquefeito deitado.



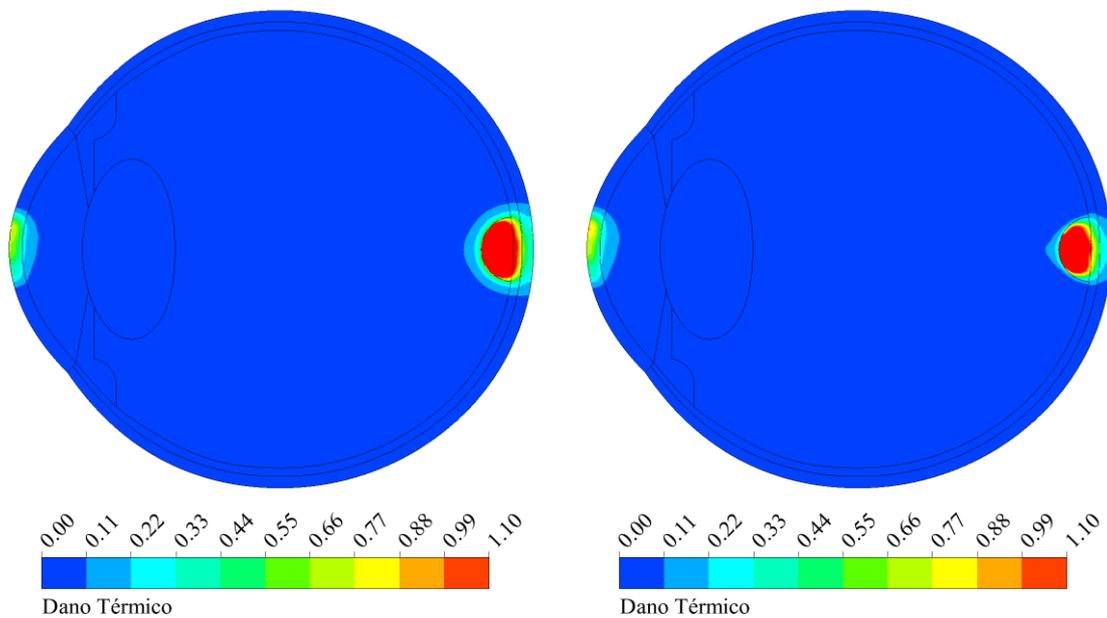
Fonte: a autora, 2020

Figura 29 – Mapa de temperaturas para o olho humano, após 180s de aplicação do laser em três pontos de incidência, com potência de 380 mW, 1,5 mm de diâmetro e
 (a) HV normal (b) HV liquefeito deitado.



Fonte: a autora, 2020

Figura 30 – Mapa de dano térmico para o olho humano, após 180s de aplicação do laser em três pontos de incidência, com potência de 380 mW, 1,5 mm de diâmetro e
 (a) HV normal (b) HV liquefeito deitado.



Fonte: a autora, 2020

5.9 TENTATIVAS DE ESTRATÉGIAS DE SIMULAÇÃO DO ENCOLHIMENTO DO TUMOR

A estratégia de simulação do encolhimento do tumor utilizada em trabalhos anteriores (GARCIA, 2015) é coerente caso o HV seja considerado sólido, ou um líquido estagnado. Entretanto, quando o HV é considerado um líquido com a viscosidade igual à da água, a porção destruída do tumor assume as propriedades termofísicas do HV e deveria se comportar como um fluido passível de movimento convectivo. A estratégia utilizada até então não resolve este problema, por isso foram avaliadas outras estratégias para simular o encolhimento do tumor. Tais tentativas serão descritas nesta seção, apesar de não terem sido bem sucedidas, para facilitar trabalhos futuros que tenham o mesmo objetivo.

Uma das ideias foi configurar o material do domínio do tumor como um plástico de Bingham – um material que se comporta como sólido para baixos valores de tensão de cisalhamento e como fluido newtoniano quando a tensão de cisalhamento é maior que a chamada “tensão de corte”. A tensão de corte seria configurada como função do dano térmico em cada ponto, assumindo um valor muito alto no início da simulação, que seria trocado para zero no momento em que o dano térmico atingisse seu valor crítico, ou seja, 1. Entretanto, no *software* utilizado a tensão de corte precisa ser constante ao longo do tempo, de forma que não foi possível usar esta estratégia.

Outra possibilidade consistia em tratar a destruição do tumor como um processo de combustão, porém nesse caso o produto da reação envolveria necessariamente gás carbônico e água, o que não seria coerente com o problema. A ideia seguinte foi tratar esse processo como uma reação química, em que o único reagente seria o tumor e o produto seria o humor vítreo. A energia de ativação da reação seria função do dano térmico, sendo reduzida a zero quando o dano térmico atingisse seu valor crítico. Entretanto, as simulações com essa abordagem foram interrompidas com erros de execução, cujas causas não foram identificadas.

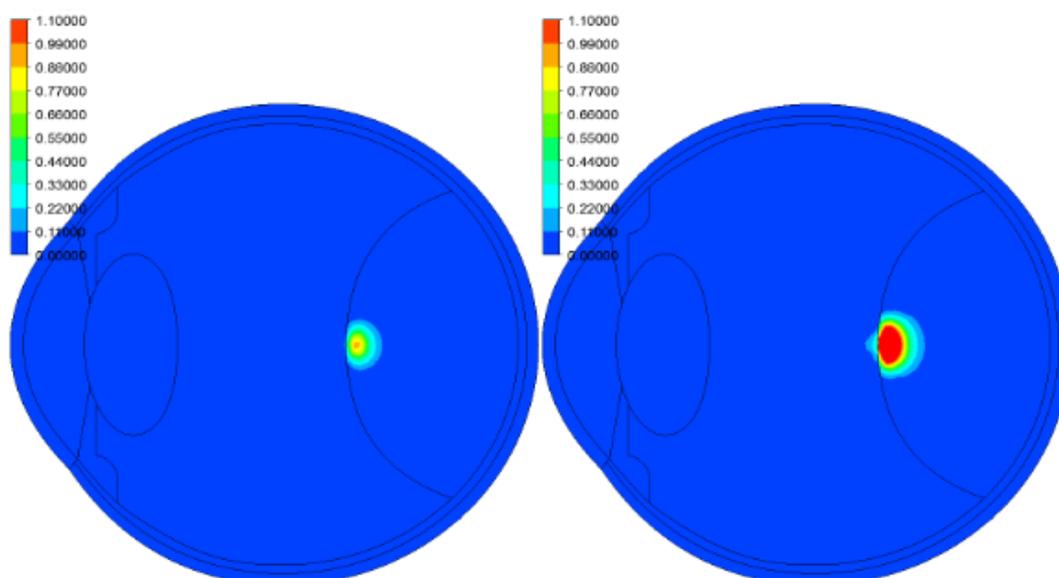
Tratar a fronteira entre os domínios do tumor e do humor vítreo como uma frente móvel foi outra opção avaliada. Porém, seria necessário definir uma expressão para a velocidade de avanço da fronteira, o que impossibilitou a aplicação dessa ideia, já que não se tem conhecimento prévio da velocidade e do montante do tumor destruído.

Por fim, o tumor foi tratado como um líquido cuja viscosidade era função do dano térmico em cada volume de controle. Para valores de dano térmico abaixo de 1, o valor crítico que denota dano irreversível, a viscosidade do tumor assumiu um valor muito alto ($1 \cdot 10^6 \text{ Pa} \cdot \text{s}$), para garantir que não haveria movimento convectivo. Já para valores de dano térmico iguais ou maiores que 1, a viscosidade do tumor assumiu o valor da viscosidade do humor vítreo liquefe-

to ($7,19 \cdot 10^{-4} \text{Pa} \cdot \text{s}$). As simulações foram realizadas sem erro de execução, porém os resultados não foram coerentes com resultados anteriores, como visto a seguir.

A Figura 31 mostra a comparação entre o resultado de uma simulação em que o tumor é tratado como um líquido estagnado de alta viscosidade (esquerda) e o de uma simulação em que o tumor é tratado como sólido (direita). Como o único mecanismo de transferência de calor é a condução e todas as propriedades termofísicas são iguais, esperava-se que os resultados fossem semelhantes. No entanto, a discrepância entre os dois casos é grande.

Figura 31 – Mapas de dano térmico após 60 s de aplicação de laser, com potência de 400 mW e 3 mm de diâmetro do feixe. À esquerda, o tumor é um material líquido estagnado de alta viscosidade. À direita, o tumor é um material sólido.



Fonte: a autora, 2020

Logo, durante o desenvolvimento deste trabalho, não foi possível encontrar uma solução viável para aperfeiçoar a estratégia de simulação do encolhimento do tumor. Espera-se, com a descrição dessas tentativas, incentivar o estudo e contribuir para que trabalhos futuros desenvolvam modelos cada vez mais precisos do olho humano, que colaborem para guiar e descrever tratamentos oculares mais eficientes e precisos.

5.10 PROFUNDIDADE DE DANO TÉRMICO E COMPARAÇÃO COM VALORES EXPERIMENTADOS EM PROCEDIMENTOS DE TTT

Neste trabalho, ao contrário de outros trabalhos, por ter sido utilizado um modelo tridimensional do olho humano, avaliou-se o volume de tumor danificado em cada caso estudado. Entretanto, é mais comum encontrar, em relatos médicos, os valores de profundidade de dano térmico obtidos após aplicação de uma TTT. Na Tabela 33, adaptada de Silva (2012), são apresentados valores de profundidade de dano obtidos com 60s de aplicação de *laser* de diodo. Os resultados obtidos no presente trabalho, para os casos do Modelo 2, foram todos em torno de 1,5 mm, que é a espessura máxima do tumor, o que está em boa concordância com os resultados experimentais encontrados.

Tabela 33 – Valores de profundidade do dano térmico após TTT. Adaptada de Silva (2012)

Diâmetro do feixe (mm)	Potência (mW)	Profundidade do dano (mm)	Referência
3,0	400 a 850	1,2	(GÜNDÜZ et al., 2011)
1,2	500	1,36	(CHOJNIAK et al., 2011)
1,0 a 3,0	400 a 1090	---	(FUISTING & RICHARD, 2010)
3,0	300 a 550	3,25	(SCHÖPFER & STOFFELNS, 2010)
1,2 a 3,0	---	Até 3,9	(PARROZZANI et al., 2009)
---	600 a 825	0,5 a 2,5	(SPIRE et al., 2006)
2,0 a 3,0	500 a 920	Até 3,9	(JOURNÉE-DE KORVER & KEUNEN, 2002)
3,0	815	0,7	(SHIELDS et al., 2002)
3,0	500	0,87 a 0,93	(CHOJNIAK et al., 2001)
3,0	600	1,4 a 1,7	(ROBERTSON et al., 1999)
2,0 a 4,5	96 a 1257	1,3 a 3,9	(KORVER et al., 1997)
3,0	400	1,34 a 3,01	(SILVA, 2012)
1,0 a 3,0	380 a 600	1,5	Trabalho presente

Fonte: a autora, 2020

5.11 TRABALHOS PRODUZIDOS

Em 2016, foi apresentado um trabalho inédito no The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2016 Annual Meeting, em Seattle – EUA, intitulado “A numerical model to calculate the influence of the viscosity of the vitreous humor during laser-induced thermal damage in choroidal melanomas” (FERNANDES et al., 2016). O trabalho acrescentou aos resultados do mestrado os resultados iniciais do doutorado, que utilizaram o novo modelo do olho humano e uma nova abordagem na análise dos resultados. Nesse novo modelo, foi feita a análise do volume danificado no tumor, em vez da profundidade como era feito anteriormente.

Em 2019, um artigo de título “*Influence of the Vitreous Humor Viscosity During Laser-Induced Thermal Damage in Choroidal Melanoma*” (GARCIA et al., 2019) foi publicado na revista *International Journal of Thermal Sciences*, classificada como *Qualis A1* pela Capes. O trabalho analisou oito casos distintos, com os Modelos 1 e 2, avaliando a influência da viscosidade do humor vítreo, da potência do *laser*, e do tamanho do tumor sobre os resultados da TTT com um único ponto de aplicação do *laser*.

Também em 2019, foi apresentado um trabalho no The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Annual Meeting, em Vancouver – CA, intitulado “A numerical model to calculate the role of the vitreous humor viscosity in laser-induced thermal damage in choroidal melanomas” (FERNANDES et al., 2019). O trabalho avaliou a influência da viscosidade do humor vítreo sobre a distribuição de temperaturas e o volume de tumor danificado durante a TTT, comparando casos com 1 e 3 pontos de aplicação consecutivos do *laser*, utilizando o Modelo 2.

Em 2020, foi submetido um artigo de título “Identification of main factors on the 3-D simulation of Laser-Induced Thermal Damage in Choroidal Melanomas” à revista *International Journal of Thermal Sciences*, classificada como *Qualis A1* pela Capes. O trabalho abordou a análise de sensibilidade do Modelo 2.

6 CONCLUSÕES

No presente trabalho, foi aperfeiçoado um modelo numérico tridimensional do olho humano portador de um melanoma de coroide submetido à TTT. A partir do modelo desenvolvido anteriormente (GARCIA, 2015), foram criados três modelos diferentes entre si apenas pelo tumor presente no olho, que variou em formato, posição e tamanho. A convecção natural no interior do humor vítreo foi considerada. O objetivo foi calcular os valores de temperatura e do dano térmico nas diversas regiões do olho, bem como o volume de tumor danificado, sob condições variadas. Além disso, foi realizado um processo de otimização para identificar os valores de potência e tempo de aplicação do laser que são capazes de destruir o maior volume de tumor sem causar dano a outras regiões do olho. Também foi avaliada a sensibilidade do modelo às incertezas inerentes às propriedades termofísicas dos tecidos oculares.

De acordo com os resultados obtidos, se destacam as seguintes conclusões:

- O tratamento primário por TTT não é eficiente no caso de tumores grandes como o do Modelo 1, o que é coerente com a prática médica atual. Menos de 1% do volume do tumor foi danificado em todos os casos simulados para o Modelo 1 com 400 ou 600 mW de potência do laser.
- Tumores pequenos são mais sensíveis a alterações nas condições do tratamento. Dentre as simulações realizadas com o Modelo 2, o pior caso apresentou apenas 1,4% de volume do tumor destruído, enquanto o melhor caso chegou a 62,69% (600 mW, 60 s, 3 mm de diâmetro do laser).
- Reforçando os resultados obtidos em trabalhos anteriores (GARCIA, 2015), o volume de tumor irreversivelmente danificado é consideravelmente menor quando o humor vítreo está liquefeito (pacientes com idade mais avançada ou que fizeram cirurgia de substituição do humor vítreo). Conhecer a viscosidade do humor vítreo, em casos reais, poderia aumentar as chances de determinar um protocolo de tratamento eficiente. Nos casos em que for possível prever que o humor vítreo se comporta como líquido, é recomendável utilizar maiores tempos de tratamento, maior potência do *laser* ou mais pontos de aplicação.
- O uso de potência a partir de 800 mW, por 60s ou mais, com laser de 3 mm de diâmetro, pode causar dano irreversível à córnea.
- No caso do Modelo 1, a única propriedade termofísica cujas incertezas influenciam significativamente os resultados, dentre as propriedades estudadas, é o co-

eficiente de absorção da radiação no tumor. No caso do Modelo 2, os parâmetros são o coeficiente de absorção no tumor e na coroide. O coeficiente de absorção no tumor tem relação com seu nível de pigmentação, de forma que esse resultado reforça a necessidade de avaliar a pigmentação do tumor antes de decidir se a TTT é um tratamento adequado para o paciente em questão, e de decidir o protocolo do tratamento.

- A otimização foi realizada utilizando o Modelo 2, considerando todos os domínios sólidos e apenas um ponto de aplicação do *laser*. Aplicando restrições para evitar danos irreversíveis na coroide e na córnea, o processo, realizado através de Algoritmo Genético, sugeriu a utilização de *laser* de 550 mW de potência por 40 s. Esta configuração resultou em 41,45% de redução do tumor.
- Ao comparar simulações para o paciente em posição horizontal e vertical, os perfis de temperatura obtidos foram diferentes, mas não houve mudança significativa no percentual de tumor danificado.
- Considerar a atenuação do *laser* pelo ar e a convergência da lente utilizada entre a fonte de *laser* e o olho é de grande importância para obtenção de resultados coerentes com a prática médica, principalmente na determinação do dano térmico na córnea. Os resultados das simulações que não consideraram esses fatores podem ter superestimado o dano na córnea.
- A utilização de menor diâmetro do *laser*, juntamente com maior número de pontos consecutivos de aplicação, é uma maneira de aumentar o volume de tumor danificado e, ao mesmo tempo, evitar dano na córnea.
- Não foi possível encontrar uma solução numérica viável para aperfeiçoar a estratégia de simulação do encolhimento do tumor.

Trabalhos futuros

Para aperfeiçoar o modelo do olho humano aqui apresentado e dar continuidade ao presente trabalho, e com o objetivo de fornecer informações que auxiliem no planejamento do tratamento de melanomas de coroide, sugerem-se os seguintes tópicos de pesquisa para trabalhos futuros:

- Aperfeiçoar a estratégia numérica que representa a frente de destruição do tumor durante a TTT, tratando a porção danificada do melanoma como um líquido em

movimento, com viscosidade e coeficiente de expansão térmica iguais aos do humor vítreo;

- Obter imagens termográficas da superfície do olho humano não-exposto à radiação de *laser*, em regime estacionário, para comparar com os resultados computacionais, possibilitando sua validação;
- Construir um modelo do olho humano mais realista com relação à porção que fica efetivamente exposta ao ambiente, pois não é só a córnea que está exposta ao ambiente, mas também uma parte da esclera;
- Realizar simulações com diferentes ângulos de incidência do feixe de *laser* sobre o olho;
- Utilizar um modelo com a consideração do calor metabólico no tumor e verificar o efeito da presença do tumor sobre a temperatura na superfície da córnea do olho em regime estacionário, com o objetivo de verificar a possibilidade de diagnóstico precoce a partir de imagens de infravermelho;
- Quantificar as incertezas do modelo;
- Estudar outras configurações do tumor, não axissimétricas;
- Avaliar influência do tempo de intervalo entre os disparos do feixe de *laser*, em cada sessão da TTT;
- Realizar novo estudo de otimização, considerando atenuação do laser pelo ar, o efeito óptico da lente sobre o feixe e a convecção no humor vítreo;
- Explorar melhor a visualização tridimensional dos resultados;
- Considerar o estudo da TTT quando o paciente apresenta descolamento do humor vítreo e sua conseqüente substituição pelo humor aquoso, o qual tem maior coeficiente de absorção para o laser considerado;
- Investigar novo coeficiente de troca de calor córnea/ambiente que inclua os efeitos do uso de colírios para resfriamento da córnea, durante a sessão de aplicação do *laser*.

REFERÊNCIAS

- AMARA, E. H. Numerical investigations on thermal effects of laser-ocular media interaction. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 38, n. 13, p. 2479–2488, set. 1995.
- ANSYS. ANSYS CFX Technical Brief. **ANSYS, Inc.**, 2006.
- ANTONIOU, A.; LU, W.-S. Practical Optimization: Algorithms and Engineering Applications. New York, USA: Springer, 2007.
- ARORA, J. S. **Introduction to Optimum Design**. 2nd ed. ed. [s.l.] Elsevier Academic Press, 2004.
- BABUŠKA, I.; SILVA, R. S. Numerical treatment of engineering problems with uncertainties. The fuzzy set approach and its application to the heat exchanger problem. **International Journal for Numerical Methods in Engineering**, v. 87, n. 1–5, p. 115–148, 8 jul. 2011.
- BABUŠKA, I.; SILVA, R. S. Dealing with uncertainties in engineering problems using only available data. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 270, p. 57–75, mar. 2014.
- BAE, H.-R.; GRANDHI, R. V.; CANFIELD, R. A. Epistemic uncertainty quantification techniques including evidence theory for large-scale structures. **Computers & Structures**, v. 82, n. 13–14, p. 1101–1112, maio 2004.
- BIRNGRUBER, R.; HILLENKAMP, F.; GABEL, V. P. Theoretical investigations of laser thermal retinal injury. **Health Physics**, v. 48, n. 6, p. 781–796, 1985.
- BUISSON, B.; LAKEHAL, D. Towards an integrated machine-learning framework for model evaluation and uncertainty quantification. **Nuclear Engineering and Design**, v. 354, n. June, p. 110197, 2019.
- CAI, Y. et al. Aerodynamic Interference Significance Analysis of Two-Dimensional Front Wing and Rear Wing Airfoils with Stagger and Gap Variations. **Journal of Aerospace Engineering**, v. 32, n. 6, p. 1–15, 2019.
- CHEONG, W.-F.; PRAHL, S. A.; WELCH, A. J. A Review of the Optical Properties of Biological Tissues. **IEEE Journal of Quantum Electronics**, v. 26, n. 12, p. 2166–2185, 1990.
- CHOJNIAK, M. M. et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. **Graefes Arch Clin Ophthalmol**, v. 249, p. 1859–1865, 2011.
- CHOJNIAK, M. M. M. et al. Termoterapia transpupilar em melanoma maligno da coróide. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 64, p. 133–138, 2001.
- CICEKLI, U. Computational Model For Heat Transfer In The Human Eye Using The Finite Element Method. [s.l.] Louisiana State University, 2003.

- DILLER, K. R. Modeling of Bioheat Transfer Processes. In: CHO, Y. I. (Ed.). . **Advances in Heat Transfer**. San Diego: Academic Press, Inc., 1992. v. 22.
- DODIG, H. et al. Stochastic sensitivity of the electromagnetic distributions inside a human eye modeled with a 3D hybrid BEM/FEM edge element method. **Engineering Analysis with Boundary Elements**, v. 49, p. 48–62, 2014.
- EMERY, A. F. et al. Microwave induced temperature rises in rabbit eye during hyperthermic treatment. **Journal of Heat Transfer**, v. 97, p. 123–8, 1975.
- FERNANDES, A. et al. A numerical model to calculate the influence of the viscosity of the vitreous humor during laser-induced thermal damage in choroidal melanomas ARVO 2016 Annual Meeting. Anais...Seattle - USA: 2016 Disponível em: <<https://ep70.eventpilot.us/web/page.php?nav=false&page=IntHtml&project=ARVO16&id=2448446>>
- FERNANDES, A. et al. A numerical model to calculate the influence of the vitreous humor viscosity during laser-induced thermal damage in choroidal melanomas ARVO 2019 Annual Meeting. Anais...Vancouver, BC: 2019 Disponível em: <<https://ep70.eventpilot.us/web/page.php?nav=false&page=IntHtml&project=ARVO16&id=2448446%5Cnhttp://cld.bz/YtGLFmy#279/z>>
- FERREIRA, F. M. G. Otimização de Sistema de Ancoragem Equivalente em Profundidade Truncada. [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 2016.
- FERREIRA, F. M. G. et al. Using Design of Experiments and Design Optimization to Determine Statically Equivalent Mooring System on Truncated Water Depth. **J. Offshore Mech. Arct. Eng. Article**, 2017.
- FIROOZAN, M. S.; PORKHIAL, S.; NEJAD, A. S. Effect of tissue and atmosphere's parameters on human eye temperature distribution. **Journal of thermal biology**, v. 47, p. 51–8, jan. 2015.
- FLYCKT, V. M. M.; RAAYMAKERS, B. W.; LAGENDIJK, J. J. W. Modelling the impact of blood flow on the temperature distribution in the human eye and the orbit: fixed heat transfer coefficients versus the Pennes bioheat model versus discrete blood vessels. **Physics in medicine and biology**, v. 51, n. 19, p. 5007–21, 7 out. 2006.
- FUISTING, B.; RICHARD, G. Transpupillary thermotherapy (TTT) – Review of the clinical indication spectrum. **Medical Laser Application**, v. 25, n. 4, p. 214–222, 2010.
- GARCIA, O. P. Efeito da convecção no humor vítreo durante termoterapia transpupilar a laser. [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 2015.
- GARCIA, O. P. et al. The influence of the vitreous humor viscosity during laser-induced thermal damage in choroidal melanomas. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 136, n. August 2018, p. 444–456, 2019.
- GEFFRAY, C.; MACIÁN-JUAN, R. Multi-scale uncertainty and sensitivity analysis of the TALL-3D experiment. **Nuclear Engineering and Design**, jan. 2015.

GONZALEZ-HERNANDEZ, J. L. et al. Technology, application and potential of dynamic breast thermography for the detection of breast cancer. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 131, p. 558–573, 2019.

GÜNDÜZ, K.; KARSLIOĞLU, M. Z.; KÖSE, K. Primary transpupillary thermotherapy of choroidal melanocytic lesions. **Middle East African journal of ophthalmology**, v. 18, n. 2, p. 183–8, abr. 2011.

GUPTA, P.; SRIVASTAVA, A. Numerical analysis of thermal response of tissues subjected to high intensity focused ultrasound. **International Journal of Hyperthermia**, v. 35, n. 1, p. 419–434, 2018.

HENRIQUES, F. C.; MORITZ, A. R. Studies of thermal injury I. Conduction of heat to and through the skin and the temperature attained therein - a theoretical and an experimental investigation. **The American Journal of Pathology**, v. 23, n. 4, p. 531–549, 1947.

HEUSSNER, N. et al. Prediction of temperature and damage in an irradiated human eye- Utilization of a detailed computer model which includes a vectorial blood stream in the choroid. **Computers in biology and medicine**, v. 51, p. 35–43, ago. 2014.

HIRSCH, C. Numerical Computation of Internal & External Flows 1 - Fundamentals of Computational Fluid Dynamics. 2nd. ed. [s.l.] Butterworth-Heinemann, 2007. v. 1

HOUSTON, S. K. et al. Lasers for the treatment of intraocular tumors. **Lasers in medical science**, v. 28, n. 3, p. 1025–34, maio 2013.

IACUBITCHII, M.; BENDELIC, E.; ALSALEIM, S. Aqueous humor's biochemical composition in ocular pathologies. **Moldovan Medical Journal**, v. 62, n. June, p. 38–43, 2019.

INCROPERA, F. P. et al. **Fundamentals of heat and mass transfer**. 6th. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc., 2007.

JAMIL, M.; NG, E. Y. K. Statistical modeling of electrode based thermal therapy with Taguchi based multiple regression. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 71, p. 283–291, set. 2013.

JHA, K. K.; NARASIMHAN, A. Three-dimensional bio-heat transfer simulation of sequential and simultaneous retinal laser irradiation. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 50, n. 7, p. 1191–1198, jul. 2011.

JJI, L. M. **Heat Convection**. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.

JOUHI, S. et al. The Small Fatal Choroidal Melanoma Study. A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. **American Journal of Ophthalmology**, v. 202, p. 100–108, 2019.

JOURNÉE-DE KORVER, J. G.; KEUNEN, J. E. E. Thermotherapy in the management of choroidal melanoma. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 21, p. 303–317, 2002.

- KARAMPATZAKIS, A.; SAMARAS, T. Numerical model of heat transfer in the human eye with consideration of fluid dynamics of the aqueous humour. **Physics in medicine and biology**, v. 55, n. 19, p. 5653–65, 7 out. 2010.
- KARAMPATZAKIS, A.; SAMARAS, T. Numerical modeling of heat and mass transfer in the human eye under millimeter wave exposure. **Bioelectromagnetics**, v. 34, n. 4, p. 291–299, 2013.
- KHALIL, D. N.; CARVAJAL, R. D. Treatments for noncutaneous melanoma. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 507–21, jun. 2014.
- KORVER, J. G. J. et al. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. **British Journal of Ophthalmology**, v. 81, p. 234–239, 1997.
- KUNTER, F. C.; SELIM SEKER, S. 3D web-splines solution to human eye heat distribution using bioheat equation. **Engineering Analysis with Boundary Elements**, v. 35, n. 4, p. 639–646, abr. 2011.
- KWON, Y. et al. Uncertainty quantification using Bayesian neural networks in classification : Application to biomedical image segmentation. **Computational Statistics and Data Analysis**, v. 142, p. 106816, 2020.
- LAGENDIJK, J. J. W. A mathematical model to calculate temperature distributions in human and rabbit eyes during hyperthermic treatment. **Physics in medicine and biology**, v. 27, n. 11, p. 1301–1311, 1982.
- LIMA, R. C. F.; SILVA, G. M. L. L. Um estudo numérico preliminar do campo de temperaturas durante o tratamento por termoterapia transpupilar a laser em tumores oculares. **Anais do CILAMCE2004 - Congresso Ibero-Latino-Americano de Métodos Computacionais para Engenharia**. Anais...Recife-PE: 2004
- LIRA JR, J. D.; WILLMERSDORF, R. B.; HOROWITZ, B. **Propagação de incertezas em reservatórios de petróleo usando a expansão de Karhunen-Loève no ambiente DAKOTAVI** Congresso Nacional de Engenharia Mecânica. **Anais...Campina Grande - Brasil: 2010**
- LOEVEN, G. J. A. Efficient uncertainty quantification in computational fluid dynamics. [s.l.] Technische Universiteit Delft, 2010.
- MANUCHEHRABADI, N.; ZHU, L. Development of a computational simulation tool to design a protocol for treating prostate tumours using transurethral laser photothermal therapy. **International Journal of Hyperthermia**, v. 30, n. 6, p. 349–361, 2014.
- MASHAYEKHI, A. et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: Importance of risk factors in tumor control. **Ophthalmology**, v. 122, n. 3, p. 600–609, 2015.
- MENDES, J. H.; WILLMERSDORF, R. B. Propagação de incertezas em reservatórios de petróleo usando o método de colocação probabilística em múltiplas variáveis. **VI Congresso Nacional de Engenharia Mecânica**. Anais...Campina Grande - Brasil: 2010

- MIRNEZAMI, S. A.; JAFARABADI, M. R.; ABRISHAMI, M. Temperature Distribution Simulation of the Human Eye Exposed to Laser Radiation. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 175–181, 2013.
- MONTGOMERY, D. C. (ARIZONA S. U. **Design and Analysis of Experiments**. 5th. ed. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- NARASIMHAN, A.; JHA, K. K.; GOPAL, L. Transient simulations of heat transfer in human eye undergoing laser surgery. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 53, n. 1–3, p. 482–490, jan. 2010.
- NARASIMHAN, A.; 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, n. January, p. 530–541, 2013.
- NEELAKANTASWAMY, P. S.; RAMAKRISHNAN, K. P. Microwave-induced hazardous nonlinear thermoelastic vibrations of the ocular lens in the human eye. **Journal of Biomechanics**, v. 12, p. 205–10, 1979.
- NG, E.-Y.-K.; OOI, E.-H.; RAJENDRA ARCHARYA, U. A comparative study between the two-dimensional and three-dimensional human eye models. **Mathematical and Computer Modelling**, v. 48, n. 5–6, p. 712–720, set. 2008.
- NG, E. Y. K.; OOI, E. H. Ocular surface temperature: a 3D FEM prediction using bioheat equation. **Computers in biology and medicine**, v. 37, n. 6, p. 829–35, jun. 2007.
- OOI, E.-H.; ANG, W.-T.; NG, E.-Y.-K. A boundary element model of the human eye undergoing laser thermokeratoplasty. **Computers in biology and medicine**, v. 38, n. 6, p. 727–37, jun. 2008.
- OOI, E.-H.; NG, E. Y.-K. Simulation of aqueous humor hydrodynamics in human eye heat transfer. **Computers in biology and medicine**, v. 38, n. 2, p. 252–62, mar. 2008.
- OOI, E. H.; ANG, W. T.; NG, E. Y. K. Bioheat transfer in the human eye: A boundary element approach. **Engineering Analysis with Boundary Elements**, v. 31, n. 6, p. 494–500, jun. 2007.
- OOI, E. H.; NG, E. Y. K. Ocular temperature distribution: a mathematical perspective. **Journal of Mechanics in Medicine and Biology**, v. 9, n. 2, p. 199–227, 2009.
- PAL, B. P.; GARGE, S.; KHETAN, V. Choroidal melanoma : A short review with an Indian perspective. **Oman Journal of Ophthalmology**, v. 10, n. 3, p. 135–144, 2017.
- PAPAIOANNOU, A.; SAMARAS, T. Numerical model of heat transfer in the rabbit eye exposed to 60-GHz millimeter wave radiation. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 58, n. 9, p. 2582–2588, 2011.
- PARROZZANI, R. et al. Long-term outcome of transpupillary thermotherapy as primary treatment of selected choroidal melanoma. **Acta ophthalmologica**, v. 87, n. 7, p. 789–92, nov. 2009.

PAUL, A.; PAUL, A. Computational study of photo-thermal ablation of large blood vessel embedded tumor using localized injection of gold nanoshells. **Journal of Thermal Biology**, v. 78, p. 329–342, dez. 2018.

PENNES, H. H. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. **Journal of Applied Physiology**, v. 1, n. 2, p. 93–122, 1948.

REPETTO, R.; SIGGERS, J. H.; STOCCHINO, A. Mathematical model of flow in the vitreous humor induced by saccadic eye rotations: effect of geometry. **Biomechanics and modeling in mechanobiology**, v. 9, n. 1, p. 65–76, mar. 2010.

RIDOUANE, E. H.; CAMPO, A. Numerical Computation of the Temperature Evolution in the Human Eye. **Heat Transfer Research**, v. 37, n. 7, p. 607–617, 2006.

RIVOLTA, B. et al. Evaluation of temperature distribution during hyperthermic treatment in biliary tumors: a computational approach. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 121, n. 2, p. 141–7, 1999.

ROBERTSON, D. M.; BUETTNER, H.; BENNET, S. R. Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 97, p. 407–434, 1999.

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

SAGOO, M. S. et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. **JAMA ophthalmology**, v. 132, n. 6, p. 697–702, jun. 2014.

SCHÖPFER, K.; STOFFELNS, B. M. Development of choroidal neovascularization following transpupillary thermotherapy (TTT) for a small malignant melanoma of the choroid at the posterior pole – A case report. **Medical Laser Application**, v. 25, n. 4, p. 223–228, nov. 2010.

SCHULMEISTER, K. et al. Ex vivo and computer model study on retinal thermal laser-induced damage in the visible wavelength range. **Journal of biomedical optics**, v. 13, n. 5, p. 54038, 2008.

SCHÜNKE, M. et al. **Prometheus Atlas de Anatomia - Cabeça e Neuroanatomia**. Tradução Walter Martin Roland Oelermann. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

SCOTT, J. A. A finite element model of heat transport in the human eye. **Physics in medicine and biology**, v. 33, n. 2, p. 227–241, 1988.

SECCHI, A. R. **Otimização de Processos** Universidade Federal do Rio de Janeiro - COPPE - Programa de Engenharia Química, , 2015.

SHIELDS, C. L. et al. Primary Transpupillary Thermotherapy for Small Choroidal Melanoma in 256 Consecutive Cases. **Ophthalmology**, v. 109, n. 2, p. 225–234, 2002.

SHIELDS, C. L. et al. American Joint Committee on Cancer Classification of Posterior Uveal Melanoma (Tumor Size Category) Predicts Prognosis in 7731 Patients. **Ophthalmology**, v. 120, n. 10, p. 2066–2071, 2013.

SILVA, A. S. et al. Incerteza do método de simulação da NBR 15575-1 para a avaliação do desempenho térmico de habitações. **Ambiente Construído**, v. 14, n. 4, p. 103–117, 2014a.

SILVA, J. D. DA. Modelagem Computacional dos Efeitos da Termoterapia Transpupilar em Tumores Oculares Através do Método dos Volumes Finitos em Malhas Não Estruturadas. [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 2012.

SILVA, J. D. DA et al. Computational modeling of thermal damage induced by laser in a choroidal melanoma. In: NG, E. Y. K. et al. (Eds.). . **Image Analysis and Modeling in Ophthalmology**. New York, United States of America: Taylor & Francis Books Inc., 2014b. p. 367–384.

SINGH, D.; FIROUZBAKHS, K.; AHMADIAN, M. T. Human Intraocular Thermal Field in Action with Different Boundary Conditions Considering Aqueous Humor and Vitreous Humor Fluid Flow. **International Journal of Mechanical and Mechatronics Engineering**, v. 11, n. 4, p. 717–725, 2017.

SKINNER, C. C. et al. Comparison of alternative tumor size classifications for posterior Uveal melanomas. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 58, n. 9, p. 3335–3342, 1 jul. 2017.

SMERDON, D. Anatomy of the eye and orbit. **Current Anaesthesia & Critical Care**, v. 11, n. 6, p. 286–292, dez. 2000.

SPIRE, M. et al. Primary transpupillary thermotherapy for 18 small posterior pole uveal melanomas. **American journal of ophthalmology**, v. 141, n. 5, p. 840–849, maio 2006.

TELFORD, J. K. A Brief Introduction to Design of Experiments. **Johns Hopkins Apl Technical Digest**, v. 27, n. 3, p. 224–232, 2007.

TORRES, V. L. L. **Comunicação pessoal**, 2019.

VAZ, L. E.; PEREIRA, A.; MENEZES, I. F. **Programação Matemática**. Rio de Janeiro: [s.n.].

WALTON, K. A. et al. Age-related changes in vitreous kinematics as measured by video B-scan ultrasound. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 41, n. 4, p. S347–S347, 2000.

WEIDMAYER, S. Choroidal Melanoma is a Life Sentence. **Review of Optometry**, p. 1–6, 2012.

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, T.; RATTANADECHO, P. Specific absorption rate and temperature increase in the human eye due to electromagnetic fields exposure at different frequencies. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 64, p. 426–435, set. 2013.

YAN, Q.; ZHANG, Z.; WANG, H. Investigating uncertainty in the simulation of the Antarctic ice sheet during the mid-Piacenzian. **Journal of Geophysical Research : Atmospheres**, v. 121, n. 4, p. 1559–1574, 2016.

APÊNDICE A - CÁLCULO DA RAIZ DO ERRO QUADRÁTICO MÉDIO

A expressão utilizada para calcular a raiz do erro quadrático médio foi a seguinte:

$$EQM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (T_i - T)^2}{n}} \times 100\%$$

onde:

T_i = Valor calculado para a temperatura no ponto i ;

T = Valor de referência da temperatura no ponto i ;

n = Número de pontos onde a temperatura foi calculada.

APÊNDICE B - EXPRESSÕES EM CEL (CFX EXPRESSION LANGUAGE) UTILIZADAS DURANTE AS SIMULAÇÕES

A seguir, serão apresentadas as expressões em CEL (CFX Expression Language) utilizadas durante as simulações.

1 Absorção da energia da radiação do *laser* em cada camada do olho

- Fonte de calor devido ao laser no humor aquoso:

$$HSaqueous = \text{step}(-cilindroFeixe/1[m^2]) * \text{step}((nts + 0.5) - atstep) * \text{betaaq} * ioaq * \exp(-betaaq * (x - xaquo))$$

onde *nts* é o número de passos no tempo necessários para completar o tempo de aplicação do laser, *cilindroFeixe* é a expressão que define o cilindro atingido pelo *laser*, *centroFeixe* é a posição do centro do cilindro em relação ao eixo *y* e *raioFeixe* é o raio do feixe de laser aplicado.

$$cilindroFeixe = (y - centroFeixe)^2 + z^2 - raioFeixe^2$$

$$nts = 60[s]/Time Step Size$$

$$raioFeixe = 3[mm]/2$$

- Fonte de calor devido ao laser na coroide:

$$HSchoroid = \text{step}(-cilindroFeixe/1[m^2]) * \text{step}((nts + 0.5) - atstep) * \text{betach} * ioch * \exp(-betach * (x - xchor))$$

- Fonte de calor devido ao laser na córnea:

$$HScornea = \text{step}(-cilindroFeixe/1[m^2]) * \text{step}((nts + 0.5) - atstep) * \text{betaco} * ioco * \exp(-betaco * (x - xzero))$$

- Fonte de calor devido ao laser no cristalino:

$$HSlens = \text{step}(-cilindroFeixe/1[m^2]) * \text{step}((nts + 0.5) - atstep) * \text{betale} * iole * \exp(-betale * (x - xlens))$$

- Fonte de calor devido ao laser na esclera:

$$HSsclera = \text{step}(-cilindroFeixe/1[m^2]) * \text{step}((nts + 0.5) - atstep) * \text{betasc} * ioscler * \exp(-betasc * (x - xscler))$$

- Fonte de calor devido ao laser no humor vítreo:

$$HSvitreous = \text{step}(-cilindroFeixe/1[m^2]) * \text{step}((nts + 0.5) - atstep) * \\ betavi * iovi * \exp(-betavi * (x - xvitr))$$

- Fonte de calor devido ao laser no tumor:

$$HSDtumor = \text{step}\left(-\frac{cilindroFeixe}{1[m^2]}\right) * \text{step}((nts + 0.5) - atstep) * \dots$$

$$\dots * \left(\text{if}\left(QQ < 1.0, tumorA + tumorB, tumorA + \frac{tumorB}{0.603}\right)\right)$$

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

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

onde QQ é o valor do dano térmico, representado por meio de uma variável adicional definida em todos os domínios como:

$$QQ = damasum$$

2 Taxa volumétrica de geração de calor devida à perfusão sanguínea

A perfusão sanguínea foi considerada presente apenas na coroide e no tumor. As expressões utilizadas no *CFX*[®], desenvolvidas por Silva (2012), estão expostas a seguir.

- Perfusão sanguínea na coroide:

$$choroidPerfusion = choroidDensity[kg\ m^{-3}] * cpChoroid[J\ kg^{-1}K^{-1}] * \\ omecho * \dots$$

$$\dots * (310[K] - T)$$

$$omecho = 0.012[s^{\wedge} - 1]$$

- Perfusão sanguínea no tumor:

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

$$tumorPerfusion = tumorDensity[kg\ m^{-3}] * cpTumor[J\ kg^{-1}K^{-1}] * ometu \dots$$

$$\dots * (310[K] - T)$$

$$ometu = 0.00399[s^{\wedge} - 1]$$

3 Intensidade da radiação do laser no tecido biológico

Córnea: $ioco = laserPower / (\pi * (raioFeixe^2) / 4)$

$$\begin{aligned}
\text{Humor aquoso:} & \quad i_{oaq} = i_{oco} * \exp(-betaco * (xaquo - xzero)) \\
\text{Coroide:} & \quad i_{och} = i_{otu} * \exp(-betatu * (xchor - xtumo)) \\
\text{Cristalino:} & \quad i_{ole} = i_{oaq} * \exp(-betaaq * (xlens - xaquo)) \\
\text{Esclera:} & \quad i_{osc} = i_{och} * \exp(-betach * (xscler - xchor)) \\
\text{Humor vítreo:} & \quad i_{ovi} = i_{ole} * \exp(-betale * (xvitr - xlens)) \\
\text{Tumor:} & \quad i_{otu} = i_{otuA} + i_{otuB} \\
& \quad i_{otuA} = \text{step}(1 - QQ) * i_{ovi} * \exp(-betavi * (xtumo - xvitr)) \\
& \quad i_{otuB} = \text{step}(QQ - 1) * i_{ovi} * \exp(-betavi * (x - xvitr))
\end{aligned}$$

4 Condutividade térmica do tumor

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

5 Coeficientes de absorção para a radiação infravermelha do laser de diodo

$$\begin{aligned}
\text{Humor aquoso:} & \quad betaaq = 16.82[m^{-1}] \\
\text{Coroide:} & \quad betach = 1377.88[m^{-1}] \\
\text{Córnea:} & \quad betaco = 120.52[m^{-1}] \\
\text{Cristalino:} & \quad betale = 20.26[m^{-1}] \\
\text{Esclera:} & \quad betasc = 120.52[m^{-1}] \\
\text{Tumor:} & \quad betatu = 1377.88[m^{-1}] \\
\text{Humor vítreo:} & \quad betavi = 7.69[m^{-1}]
\end{aligned}$$

6 Dano térmico segundo o modelo de Birngruber

$$\begin{aligned}
damageA &= TStepXCPreXTemp * HalfExponentTfunc \\
damageB &= ComplementCPre * HalfExponentTfunc \\
damageTot &= damageA * damageB \\
damasum &= QQ + damageTotComplementCPre = 1.0 * 10^{20} \\
EactbyGasConst &= 17439.4718[K] \\
HalfExponentTfunc &= \exp(-EactbyGasConst/T) \\
TStepXCPreXTemp &= T * (dtstep/1[s]) * 6.81[K^{-1}] * 10^{21}
\end{aligned}$$