

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE FÍSICA

Raíssa Silva Fernandes

Hipertermia por fluido magnético: Um modelo de agentes para
difusão da temperatura em tecidos neoplásicos.

Salvador

2019

Raíssa Silva Fernandes

Hipertermia por fluido magnético: Um modelo de agentes para
difusão da temperatura em tecidos neoplásicos.

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-graduação em Física para a obtenção
do título de Mestre em Física.

Orientador: Prof. Dr. José Garcia Vivas
Miranda

Salvador

2019

*“Ontem é história, o amanhã é um mistério,
hoje é uma dádiva. É por isso que se chama
presente.”*

Mestre Oogway

RESUMO

Magnetic fluid hyperthermia (MFH) é uma técnica recente de tratamento contra o câncer que vem ganhando reconhecimento pela sua eficiência em preservar as células saudáveis. O seu uso é amplo e aconselhado para tumores de baixa acessibilidade, como é o caso do glioblastoma multiforme (GBM), o mais frequente e agressivo tumor cerebral. Apesar dos estudos feitos sobre MFH e GBM, as abordagens apresentadas possuem limitações, sejam elas éticas, econômicas ou tecnológicas. Sendo assim, o trabalho aqui apresentado tem o objetivo de desenvolver um modelo computacional baseado em agentes a fim de emular a difusão da temperatura no meio tecidual neoplásico submetido ao tratamento de MFH, podendo assim vir a indicar novas direções para a otimização do tratamento.

Palavras-chave: *Magnetic Fluid Hyperthermia*, Modelagem Baseada em Agentes, Glioblastoma.

ABSTRACT

Magnetic fluid hyperthermia (MFH) is a recent cancer treatment technique that has gained recognition for its effectiveness in preserving healthy cells. Its use is broad and advisable for tumors of low accessibility, as is the case of glioblastoma multiforme (GBM), the most frequent and aggressive brain tumor. Despite the studies done on MFH and GBM, the presented approaches have limitations, be they ethical, economic or technological. Therefore, the objective of this paper is to develop an agent-based computational model to emulate the diffusion of temperature in the neoplastic tissue medium submitted to the treatment of MFH, which may indicate new directions for treatment optimization.

Keywords : *Magnetic Fluid Hyperthermia, Agent Based Model, Glioblastoma.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Esquema do primeiro protótipo para testes clínicos de hipertermia magnética..	18
Figura 2. Rascunho do primeiro protótipo do MFH@300F, aparelho aplicador de campo magnético alternado.....	19
Figura 3. Domínios e paredes de domínios.....	20
Figura 4. Esquema da dependência da coercitividade (H_c) da partícula magnética em função do seu diâmetro (D).....	21
Figura 5. Ilustração dos fenômenos de relaxação.....	24
Figura 6. Tempo de relaxação em função do raio da.....	24
Figura 7. Representação da vizinhança de Von Neumann.....	29
Figura 8. Estruturação do protocolo ODD.....	31
Figura 9. Ilustração da grade de patches.....	35
Figura 10. Interface do programa.....	37
Figura 11. Botões presentes na interface do programa.....	38
Figura 12. Variação da temperatura média do ambiente com o tempo, $T_m(t)$	40
Figura 13. Evolução da temperatura média em função de α e de H	41
Figura 14. Temperatura de estabilização.....	42
Figura 15. Tempo de estabilização (τ_e) em função de α e de H	43
Figura 16. Distribuição da temperatura após 20 minutos de aquecimento.....	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
2.1	Sobre o glioblastoma.....	11
2.2	Hipertermia.....	12
2.3	Magnetic Fluid Hyperthermia.....	14
2.4	MFH no tratamento de glioblastomas.....	16
2.5	A Física do aquecimento.....	19
2.6	Aquecimento e dissipação.....	27
2.7	Modelagem baseada em agentes.....	30
2.8	Trabalhos anteriores.....	32
3	METODOLOGIA.....	33
3.1	Proposta.....	33
3.2	Variáveis de estado e escalas.....	33
3.3	Visão geral e scheduling.....	35
3.4	Conceitos de design.....	36
3.5	Inicialização.....	36
3.6	Input.....	38
3.7	Submodelos.....	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
5	CONCLUSÕES.....	45
6	REFERÊNCIAS.....	46
7	APÊNDICE A.....	55
8	APÊNDICE B.....	61

INTRODUÇÃO

Em oncologia, o termo “hipertermia” está associado ao ato de aumentar a temperatura de um tecido por meios de fontes externas a fim de combater células neoplásicas. Apesar da área ter ganhado visibilidade nas últimas duas décadas, a hipertermia é uma terapia milenar com relatos de uso na Grécia antiga, no império romano e no antigo Egito para o tratamento de prováveis cânceres de mama (JANUSZEWISK, A. et al., 2014).

A hipertermia tem a sua viabilidade como tratamento dada pela baixa termotolerância das células neoplásicas (BEHROUZKIA, Z. et al., 2016). Assim, ao elevar a temperatura dos tecidos neoplásicos a mais de 42°C, um processo de necrose é iniciado no tecido neoplásico, mas sem causar danos ao tecido saudável circundante, cuja termotolerância é maior (KOBAYASHI, T., 2011).

No século XIX, episódios de redução de tumores associados a infecções começaram a ser relatados. Em 1866, o Médico alemão W. Busch relatou o desaparecimento de um sarcoma facial em um paciente que apresentou febre alta associada a episódios de erisipela (JÚNIOR, J., 2007). Em 1891, o primeiro caso documentado de redução de tumores relacionada a infecção foi publicado pelo médico estadunidense Willian Coley (COLEY, W., 1891).

A partir do século XX, o avanço da ciência permitiu que novas técnicas de hipertermia fossem exploradas. Em 1913, o patologista alemão Johan Müller descreveu um tratamento com raio-x e calor (MÜLLER, C., 1913), relatando regressões tumorais associadas ao tratamento. Em 1918, Rohdendurg publicou um trabalho de revisão sobre 166 casos de câncer com regressão espontânea, onde verificou que 72 pacientes (43%) haviam desenvolvido febre alta ou recebido aplicações de calor local (ROHDENBURG, G., 1918).

Atualmente a hipertermia consiste em um tratamento convencional aceito pela American Cancer Society (JÚNIOR, J., 2007), sendo usada principalmente como uma terapia auxiliar às mais tradicionais como a radioterapia e a quimioterapia (CHICHEL, A. et al., 2007). Ao todo, são três abordagens de terapia possíveis: hipertermia local, regional ou de corpo inteiro, as quais se diferem dados a área alvo, o estágio do câncer e o tamanho do tumor (BEHROUZKIA, Z. et al., 2016).

Além da classificação quanto à extensão da aplicação, a hipertermia também é dividida quanto à faixa de temperatura e ao tempo de aplicação. São três as divisões: hipertermia a longo prazo (temperatura em torno dos 40°C de 6 a 72 horas), hipertermia moderada (42-45°C por 15-60min) e a ablação térmica (>50°C de 4 a 6 minutos) (STAUFFER, P. e GOLDBERG, S., 2004).

Os métodos mais usuais de hipertermia são micro-ondas, radiofrequência, ultrassom e câmeras térmicas. Entretanto, as técnicas não têm uma boa seletividade quanto aos tecidos afetados, principalmente a do tratamento de corpo inteiro, vindo a afetar não só os tecidos neoplásicos, como também o tecido saudável circundante, ocasionando efeitos colaterais como vômito, náusea e diarreia (BEHROUZKIA, Z. et al., 2016).

Dentre as neoplasias cerebrais, o glioblastoma multiforme (GBM) é a mais comum e agressiva (XU et al., 2017). Estabelecido o diagnóstico, o tratamento padrão se dá pela ressecção tumoral (quando possível), seguida pela radioterapia e pela quimioterapia (XU et al., 2017). Contudo, o prognóstico para esse tumor é pobre devido a sua alta resistência aos tratamentos convencionais, fazendo com que o tempo médio de sobrevivência do paciente seja de 14,6 meses, quando submetido ao tratamento, e de 6,9 meses, quando livre de tratamento (MAHMOUDI, K. et al., 2018). Entretanto, ao longo das últimas duas décadas, um novo tratamento vem ganhando credibilidade no cenário de tratamentos para GBM: a *magnetic field hyperthermia*.

A técnica que teve seu início em 1957 (GILCHRIST, R. et al., 1957) ganhou destaque em 1993 no Hospital Universitário Charité em Berlim com um estudo conduzido por Andreas Jordan (JORDAN, A. et al., 1993). A técnica em questão consiste em fornecer partículas superparamagnéticas ao tumor, submetendo as mesmas a um campo magnético alternado externo a fim de gerar um aquecimento proveniente dos fenômenos de relaxação de Néel e de relaxação browniana (KOBAYASHI, T., 2011).

Em 1999, Andreas Jordan fundou o Centro de Nanotecnologia Biomédica no Hospital Charité a fim de desenvolver um método de MFH para aplicações clínicas. Duas empresas derivadas, a MagForce Applications GmbH e a MFH Hyperthermie systeme GmbH, trabalharam em conjunto, uma se especializando no desenvolvimento de fluidos magnéticos e outra, no desenvolvimento de um aparelho aplicador do campo (GNEVECKOW, U. et al., 2004). Foi em 2004 que o primeiro sistema para aplicações clínicas foi finalizado (GNEVECKOW, U., et al., 2004). Começaram, então, ensaios

clínicos voltados para o tratamento de glioblastomas multiformes (GBM) (MÜLLER, S., 2009) e em 2011 a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o uso da MFH para o tratamento de neoplasias malignas (MAGFORCE, 2019).

No método da magnetic fluid hyperthermia, nanopartículas superparamagnéticas cobertas por um revestimento biocompatível são ministradas ao tumor e subsequentemente submetidas a um campo magnético alternado para que ocorra um aumento de temperatura (JORDAN, A. et al., 1993). Quando comparadas às células saudáveis, as células neoplásicas se mostram mais sensíveis ao aumento da sua temperatura (JÚNIOR, J., 2007). A funcionalidade da MFH se dá, então, pela diferença de termotolerância entre células saudáveis e neoplásicas, possibilitando uma maior proteção ao organismo, minimizando os danos causados às células sadias.

Quando comparadas às células saudáveis, as células neoplásicas se mostram mais sensíveis ao aumento da sua temperatura (JÚNIOR, J., 2007). A funcionalidade da MFH se dá, então, pela diferença de termotolerância entre células saudáveis e neoplásicas, possibilitando uma maior proteção ao organismo, minimizando os danos causados às células sadias.

Estudos mostram que os benefícios desse tratamento têm se mostrado grandes (MAHMOUDI, K. et al., 2018), mas por ser um campo recente, ainda há muitas lacunas a serem preenchidas no seu conhecimento. A maior parte das pesquisas feitas sobre MFH e GBM têm um cunho experimental, com pesquisas do tipo *in vitro* e *in vivo* e ensaios clínicos. Logo, devido a questões éticas, econômicas e tecnológicas, os estudos nessa área possuem limitações.

Além da vasta gama de pesquisas experimentais, há também pesquisas com modelagem, as quais representam uma minoria. Grande parte das pesquisas envolvidas com modelagem teve modelos numéricos desenvolvidos (SURIYANTO, E. et al., 2017), tendo predominantemente como base a utilização da técnica do método dos elementos finitos (FEM) e do método das diferenças finitas (DFM).

Assim, tendo em vista as limitações dos métodos de pesquisas atuais e as grandes possibilidades fornecidas por uma abordagem via modelagem, o trabalho em questão tem como objetivo o desenvolvimento de um modelo baseado em agentes a fim de simular a difusão da temperatura no meio de células de um tecido submetido à MFH.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo apresentará um pouco da teoria envolvida e necessária para a pesquisa, abordando tópicos de diferentes áreas. De início será abordado o conceito de glioblastomas, falando sobre o seu prognóstico. Em sequência, há o ponto da hipertermia, onde será apresentada a sua evolução ao longo dos anos, assim como as suas aplicações. Partindo daí, o conceito de *Magnetic Fluid Hyperthermia* será aprofundado e o seu plano de tratamento, explicado. Em seguida, os conceitos da física que regem o aquecimento na MFH serão apresentados e, então, o capítulo será finalizado com a apresentação do conceito de modelagem baseada em agentes.

2.1 SOBRE O GLIOBLASTOMA

Glioblastoma é o mais comum e agressivo tumor primário do SNC (Sistema Nervoso Central) (THAKKAR, J. et al., 2014), proveniente da mutação de astrócitos. Atualmente, o padrão internacional para a classificação do SNC é a classificação da WHO (*World Health Organization*), a qual se dá através de uma avaliação histopatológica do tecido neoplásico (HANIF, F. et al., 2017; WILSON, T. et al., 2014). De acordo com a classificação vigente, o GBM é um glioma de grau IV (LOUIS, N. et al., 2007), sendo altamente maligno e invasivo.

Apesar de ser um tumor raro, com uma incidência global menor do que 10:100.000 pessoas (IACOB, G. et al., 2009), o GBM é o tumor do SNC mais frequente, correspondendo a 60% das incidências dos tumores cerebrais (JEMAL, G. et al., 2010).

A sua grande malignidade está associada, dentre outros fatores, ao seu rápido crescimento e à sua grande capacidade de penetração nos tecidos vizinhos, o que vem a oferecer ao paciente um pobre prognóstico, com um tempo médio de sobrevida de 14-15 meses dado o diagnóstico (THAKKAR, J. et al., 2014; IACOB, G. et al., 2009).

O diagnóstico, por sua vez, dados os sintomas, é feito primeiramente por exames de imagem. A fim de determinar o subtipo do tumor, o tecido do mesmo é avaliado através

de uma biópsia ou de uma resseção cirúrgica a fim de ser feita uma análise genômica do mesmo (DAVIS, M. et al., 2016). Uma vez dado o diagnóstico, o tratamento tem início.

O tratamento estabelecido para um GBM consiste numa sequência de uma máxima resseção cirúrgica segura seguida de sessões de quimiorradiação (administração da radioterapia juntamente com a quimioterapia) e, então, a aplicação somente do fator quimioterápico (DAVIS, M. et al., 2016).

Entretanto, apesar de haver um tratamento padrão, a grande penetrabilidade do tecido tumoral nos tecidos vizinhos e a sua grande frequência em áreas significativas do cérebro, incluindo regiões que controlam a fala, funções motoras e os sentidos, tornam difícil a resseção completa de um GBM. O alto grau de invasão, além de dificultar as resseções, aumenta as chances de reincidência do tumor devido às células que permanecem depois da aplicação da técnica (WILSON, T. et al., 2014).

2.2 HIPERTERMIA

Relatos sobre a relação entre a elevação da temperatura corporal no tratamento de câncer são encontrados ao longo de séculos. Acredita-se que o relato mais antigo seja um encontrado no Papiro de Edwin Smith, datado de 3000 A.C. (BREASTED, 1930). Além do antigo Egito, há relatos de outras civilizações antigas que, separadamente, desenvolveram o conceito do tratamento, como a Roma e a Grécia antiga, com a utilização de vapores e pedras aquecidas para o tratamento de neoplasias mamárias (JANUSZEWSKI, A. et al., 2014). O conceito ganhou um interesse mundial em 1975 com a realização do primeiro congresso de hipertermia oncológica em Washington (VAN DER ZEE, J., 2002), ganhando força com relatos e experimentos ao longo dos anos (JÚNIOR, J., 2007; BEG, O. et al., 2017; COLEY, W., 1981; MÜLLER, C., 1913), sendo hoje um dos tratamentos oficiais de câncer (CHICHEL, A., 2007).

No contexto da área de saúde, hipertermia consiste na elevação da temperatura corporal o que pode ser causado como uma infecção, por uma fonte externa de calor ou como resposta a um tratamento. Em oncologia, o termo “hipertermia” se refere a um tratamento no qual a temperatura do tecido é elevada artificialmente por meio de fontes externas de calor a fim de causar danos às células neoplásicas, vindo a destruí-las,

prevenir o seu futuro crescimento ou torna-las mais sensíveis à radioterapia e à quimioterapia (LAGENDIJK, J., 2000; CHICHEL, A. et al., 2007)

Atualmente a hipertermia é bem estabelecida no meio oncológico devido à sua eficiência, dada uma maior sensibilidade das células neoplásicas ao aumento de temperatura, havendo o início de um processo de necrose nas mesmas a partir dos 43°C. Quando comparada à quimioterapia e à radioterapia, a hipertermia apresenta menores efeitos colaterais, mas ainda assim grandes (KOBAYASHI, T., 2011).

A maximização dos danos às células neoplásicas se dá devido à diferença entre as fisiologias das células saudáveis e das neoplásicas (HILDEBRANDT, B. et al., 2002; VAN DER ZEE, J., 2002). O meio ambiente ácido do tumor e suas características celulares (hipóxia, pobre nutrição e baixo pH) favorecem a morte celular por meio de aquecimento, fazendo com que as células saudáveis, mas não as neoplásicas, sobrevivam a temperaturas acima dos 42°C (BEHROUZKIA, Z. et al., 2016; LATORRE, M. et al., 2009).

O principal mecanismo para a morte celular é provavelmente a desnaturação proteica, observada a temperaturas acima dos 40°C, o que, dentre outros efeitos, leva a alterações em estruturas moleculares como o citoesqueleto e membranas e mudanças nos complexos de enzimas para síntese e reparo de DNA (HILDEBRANDT, B. et al., 2002; VAN DER ZEE, J., 2002; KAMPINGA, H. et al., 2001).

As técnicas utilizadas fazem uso de micro-ondas, radiofrequência, ultrassom, perfusão de água quente, fios resistivos, nanopartículas, entre outros (CHICHEL, A. et al., 2007). Há três abordagens de hipertermia: local, regional e de corpo inteiro (JHA, S. et al., 2016), tendo suas divisões feitas conforme a extensão e localização da neoplasia alvo.

A hipertermia local é voltada para tumores pequenos (≤ 3 cm até 5–6 cm na direção de maior comprimento) em regiões superficiais ou em locais de fácil acesso. Já a regional tem a sua aplicação voltada para tumores mais desenvolvidos, sendo usada em grandes partes do corpo ou em órgãos inteiros. E a hipertermia de corpo inteiro é utilizada quando a neoplasia está em estado de metástase, sendo aplicada através de câmaras térmicas, infravermelho ou cobertores de água. Em alguns casos, a fim de evitar efeitos colaterais durante as sessões do tratamento, bolsas térmicas são usadas para balancear a temperatura nos tecidos vizinhos (CHICHEL, A. et al., 2007).

Além dos efeitos danosos citados anteriormente, o aquecimento promove também mudanças do fluxo sanguíneo, permeabilidade celular e oxigenação do tumor (VUJASKOVIC, Z. et al., 2004; LEPOCK, J., 2003). Assim, além da capacidade de causar danos diretos às células neoplásicas, a hipertermia resulta numa maior sensibilidade das mesmas a outros tratamentos (quimioterapia, radioterapia e imunoterapia), sendo também usada como um tratamento coadjuvante (WUST, P. et al., 2002; ROTI, J., 2009; KAMPINGA, H. et al., 2001; CHICHEL, A. et al., 2007).

Apesar das vantagens das técnicas de hipertermia já estabelecidas, as mesmas possuem desvantagens, como a limitação na capacidade de penetração do laser e das micro-ondas nos tecidos corporais e os efeitos colaterais (LATORRE, M. et al., 2009).

Quanto aos efeitos colaterais, a hipertermia local apresenta relatos de dores na região alvo do tratamento, sangramento, coágulos sanguíneos, infecção, inchaço, queimaduras, bolhas, assim como danos à pele, nervos e músculos ao redor da área tratada. Em relação à hipertermia regional e à de todo o corpo, os efeitos colaterais são náuseas, vômitos e diarreia e em casos extremos podem levar a problemas associados ao coração, vasos sanguíneos e outros órgãos importantes (JHA, S. et al., 2016).

Dentre as abordagens, a hipertermia de corpo inteiro é a que apresenta maiores possibilidades de estresse por aquecimento, sendo necessária em alguns casos a sedação do paciente, como também o uso de bolsas térmicas para balancear a temperatura no tecido vizinho e inibir efeitos colaterais (BEHROUZKIA, Z. et al., 2016).

2.3 MAGNETIC FLUID HYPERTHERMIA

Foi em 1957 que se deu início ao campo da *Magnetic Fluid Hyperthermia* (MFH) por Gilchrist et col. (GILCHRIST, R. et al., 1957). O conceito foi evoluindo e em 1979 um novo conceito, o de hipertermia intracelular, foi introduzido, tendo a sua primeira implementação num sistema biológico (GORDON, R. et al., 1979). Nas décadas seguintes, alguns estudos foram desenvolvidos na área (KIDA, Y. et al., 1990; STEA, B. et al., 1992), mas foi em 1993 que um trabalho liderado por Andreas Jordan no *Charité – Medical University of Berlin* se destacou, vindo a firmar o novo campo de pesquisa.

Assim como as outras técnicas, a MFH tem o intuito de promover o aquecimento do tecido neoplásico, o que aqui é feito através da injeção de nanopartículas superparamagnéticas no mesmo. Dentre outros fatores, o uso de partículas superparamagnéticas é importante pelo fato de ser pela eficiência no aquecimento. Dentro do conjunto campos magnéticos alternados toleráveis pelos humanos, as partículas no regime superparamagnético absorvem mais energia do que partículas de maiores dimensões que aquecem via perda de histerese (MÜLLER, S., 2009).

A técnica consiste na entrega de um ferrofluido ao tecido tumoral, o qual virá a promover um aquecimento proveniente à submissão das nanopartículas que o compõem a um campo magnético alternado, provocando um aumento local de temperatura, induzindo a morte do tecido neoplásico (LAURET, S., et al., 2011).

Os métodos de aplicação das nanopartículas são três: hipertermia por embolização arterial, hipertermia por injeção intratumoral e hipertermia por injeção intra-arterial ou intravenosa (MOROZ, P. et al., 2002; CHANG, D. et al., 2018). Na hipertermia por embolização arterial as nanopartículas são introduzidas por meio de um êmbolo inserido nos vasos sanguíneos que abastecem o tumor, fornecendo nanopartículas ao tecido tumoral. Na hipertermia intratumoral as nanopartículas são injetadas diretamente no tumor. Já na hipertermia por injeção intra-arterial ou intravenosa, MNPs com coberturas especiais são injetadas na corrente sanguínea, penetrando no tecido tumoral e sendo incorporadas pelas células do mesmo, promovendo um aquecimento intracelular (MOROZ, P. et al., 2002; CHANG, D. et al., 2018).

As técnicas diferem não somente na forma de aplicação, mas como também na proveniência do aquecimento. A hipertermia por embolização arterial promove um aquecimento intravascular, enquanto que o aquecimento pela hipertermia por injeção intratumoral se origina do meio extracelular. Já a hipertermia por injeção intravenosa ou intra-arterial promove um aquecimento intracelular por meio de MNPs com revestimentos especiais que visam a ligação com as células cancerígenas (anticorpos, peptídeos, etc) (MOROZ, P. et al., 2002; CHANG, D. et al., 2018).

Pioneiro no campo da MFH, o grupo de pesquisas liderado por Andreas Jordan conduziu uma série de pesquisas na área. Em 2004 no *Charité – Medical University of Berlin*, foi construído o primeiro aparelho clínico voltado para a aplicação da terapia por fluido magnético (GNEVECKOW et al., 2004). Com o seu desenvolvimento, ensaios

clínicos foram feitos a fim de avaliar os efeitos da terapia por fluido magnético, assim como para avaliar o aumento da sua eficiência (MAIER-HAUFF, K. et al., 2007; JOHANNSEN, M. et al., 2007; THIESEN et al., 2008; JOHANNSEN, M. et al., 2010; MAIER-HAUFF, K. et al., 2011). Foi então, que, em 2011, o uso da MFH foi aprovado para tratamento de neoplasias malignas pela *European Medicines Agency* (EMA) (MAGFORCE, 2019).

Devido à sua grande eficiência em induzir a morte das células neoplásicas e conservar as células saudáveis, a MFH vem a ser uma técnica bastante atrativa. Sua capacidade de concentrar o aquecimento em uma região faz com que seus efeitos colaterais sejam quase nulos, além de promover uma otimização do tempo de tratamento ao propiciar uma morte celular mais rápida do que os tratamentos mais tradicionais (SHAH, R. et al., 2015). Além disso, a técnica tem a vantagem da capacidade de tratar tumores pouco acessíveis devido às suas localizações (BEG, O. et al., 2017).

Por efeitos de biocompatibilidades, as nanopartículas são feitas com coberturas especiais. Além da biocompatibilidade, a cobertura das MNPs torna possível a fabricação de revestimentos com medicamentos ou anticorpos específicos para o tecido tumoral alvo, permitindo que as mesmas se acumulem no tecido cancerígeno e que os atinjam especificamente, acarretando no aumento da eficiência do tratamento (LATORRE, M. et al., 2009; DAS, P. et al., 2019).

2.4 MFH NO TRATAMENTO DE GLIOBLASTOMAS

Em 1997 foi publicado o primeiro estudo *in vivo* que avaliou o efeito da hipertermia magnética em gliomas (YANASE, M. et al., 1998a), o qual constatou a regressão tumoral relacionada à aplicação da técnica. Outros estudos *in vivo* foram desenvolvidos (XU et al., 2017; YANASE, M. et al., 1997; YANASE, M. et al., 1998a; YANASE, M. et al., 1998b, LE, B. et al., 2001.; OHNO, T. et al., 2002; RABIAS et al., 2010), demonstrando a eficiência da MFH em promover a morte tumoral, reduzir a massa tumoral e aumentar a sobrevida dos animais.

Foi então, que em 2007 o primeiro ensaio clínico com MFH foi feito (MAIER-HAUFF, K. et al., 2007). O estudo pioneiro visava avaliar a viabilidade e a tolerância da

MFH em glioblastomas. Dentre os pacientes avaliados, não houve relatos de complicações. Quanto aos efeitos colaterais, não foram observados efeitos como dor de cabeça, náusea, vômitos e reações alérgicas, somente efeitos tênues como leve sensação de aquecimento na cabeça e casos isolados e temporários de aumento da pressão arterial e de hemiparesia. Assim, concluiu-se que a MFH intracraniana podia ser aplicada com segurança a pacientes para o tratamento de GBM.

Em 2011, um estudo mostrou a eficiência da aliança entre a MFH e a radioterapia no aumento da sobrevivência dos pacientes com GBM recorrentes (MAIER-HAUFF, K. et al., 2011) e os seus resultados levaram à aprovação da utilização da MFH no tratamento de GBM pela *European Medicines Agency*.

Atualmente o método clínico do tratamento empregado tem como base os ensaios clínicos realizados por Jordan et col. (MAIER-HAUFF, K. et al., 2011, MAIER-HAUFF, K. et al., 2004). O tratamento é fornecido pela MagForce, empresa criada a partir do *Center of Biomedical Nanotechnology* (CBN) em Berlim, a qual foi fundada por Andreas Jordan em 1999 (GNEVECKOW, U. et al., 2004) e o mesmo terá a sua descrição feita a seguir.

2.4.1 O PLANO DE TRATAMENTO

No final de 2000 o primeiro protótipo de um aparelho clínico voltado para a aplicação da MFH foi estabelecido (JORDAN, A. et al., 2001), ilustrado nas Figuras 1 e 2.

O procedimento clínico da MFH em GBM se dá início num procedimento semelhante a uma biópsia, com a injeção intratumoral do fluido magnético através de uma agulha de 0,5mm de diâmetro, com o paciente anestesiado (MÜLLER, S., 2009). O fluido em questão é formado por nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) revestidas com aminosilane, com aproximadamente 12nm de diâmetro, dissolvidas em água numa concentração de 112g/ml. A dosagem média é de 0,28ml de fluido magnético por cm^3 do tumor (MAIER-HAUFF, K. et al., 2011). Após a injeção das MNPs, o paciente é inserido no MFH®300F, aparelho aplicador do campo magnético (GNEVECKOW, U. et al., 2004), sendo submetido a um campo magnético alternado de frequência 100kHz e com a intensidade variando na faixa de 2-18kA/m. O procedimento é realizado em 60 minutos,

duas vezes na semana, com uma média de 6 sessões ao todo (MAHMOUDI, K. et al., 2018).

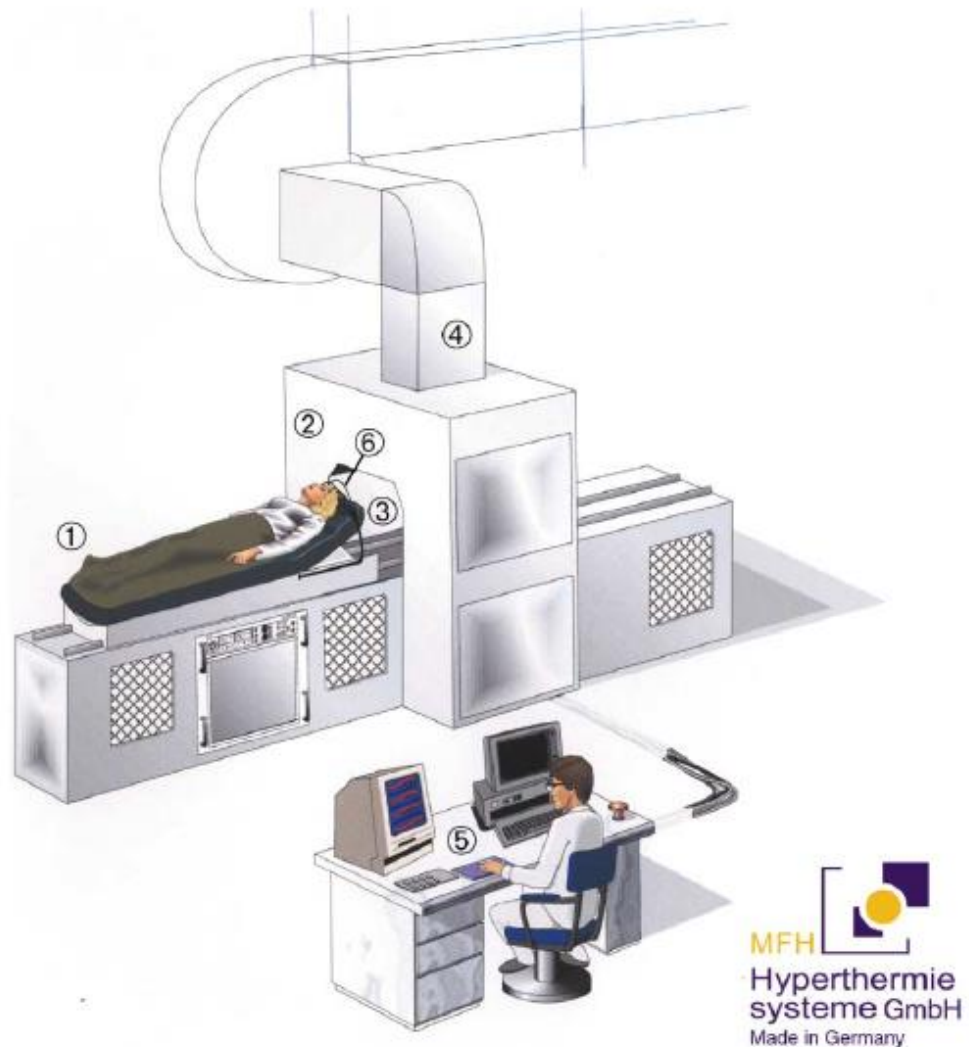


Figura 1. Esquema do primeiro protótipo para testes clínicos de hipertermia magnética. (1) O Campo magnético AC é aplicado perpendicularmente à direção axial do paciente. (2) A bobina opera a uma frequência de 100kHz com uma abertura de 30-50cm (3). A intensidade do campo pode ser ajustada de 0 a 15kAm. (4) O sistema é resfriado a ar. (5) Abertura, campo magnético, temperatura e outros parâmetros são monitorados remotamente. A temperatura na região de tratamento é medida diretamente por um termômetro óptico implantado no paciente. Fonte: JORDAN, A. et al., 2001.

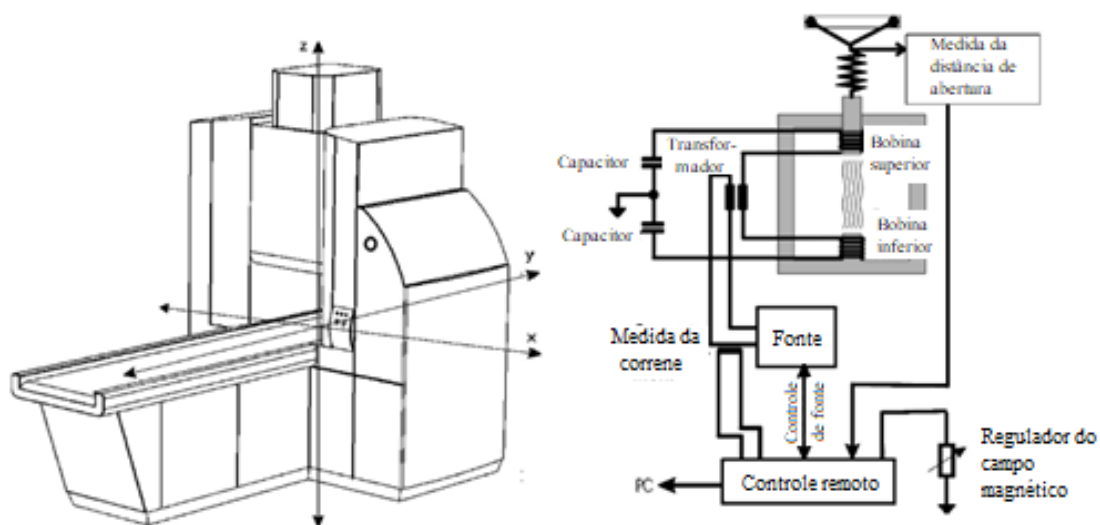


Figura 2. Rascunho do primeiro protótipo do MFH@300F, aparelho aplicador de campo magnético alternado. A cama na qual o paciente se posiciona pode ser deslizada na direção do eixo y. Uma junta de ferrite tem seus polos posicionados acima e abaixo da abertura é acoplado a um circuito ressonante de bobinas e capacitores. Assim, um campo magnético alternado pode ser gerado e controlado. A abertura é ajustável com uma altura máxima de 450 mm. Adaptada de GNEVECKOW, U. et al., 2004.

2.5 A FÍSICA DO AQUECIMENTO

Nos tópicos anteriores foi descrita a técnica da MFH, tendo a sua história e a sua aplicação apresentadas. Assim, nas próximas seções serão abordados os mecanismos físicos que regem o aquecimento empregado no tratamento.

2.5.1 Superparamagnetismo

A teoria dos domínios magnéticos teve seu início em 1906 com o físico francês Pierre-Ernest Weiss (WEISS, P., 1906). O conceito consiste na ideia de que materiais magnéticos podem ser divididos em regiões chamadas “domínio magnético”, regiões nas

quais a magnetização é uniforme, com seus momentos magnéticos apontando para uma mesma direção (HUBERT, A. e SCHÄFER, R., 2009).

O conceito de superparamagnetismo foi proposto pela primeira vez em 1930 por Frenkel e Dorfman (FRENKEL, J. e DORFMAN, J., 1930). Na década de 40, a teoria foi retomada, tendo seus cálculos corrigidos (KITTEL, C., 1946; NÉEL, 1949a; STONER, E., 1948). Foi então que, em 1949, Louis Néel, físico francês, mostrou que nanopartículas apresentavam características magnéticas particulares (NÉEL, L., 1949a; NÉEL, L., 1949b), o que mais tarde foi chamado de superparamagnetismo.

Devido a razões energéticas, em monocristais ferromagnéticos é observada uma divisão de regiões nas quais a magnetização é uniforme. Essas regiões, conhecidas como “domínios magnéticos”, possuem entre si orientações magnéticas diferentes (Figura 3(a)), não havendo unicidade nos seus tamanhos (VOLLATH, D., 2013). Entre os domínios, há uma transição quase contínua entre as duas orientações. Esta faixa de transição é conhecida como “parede de domínio”.

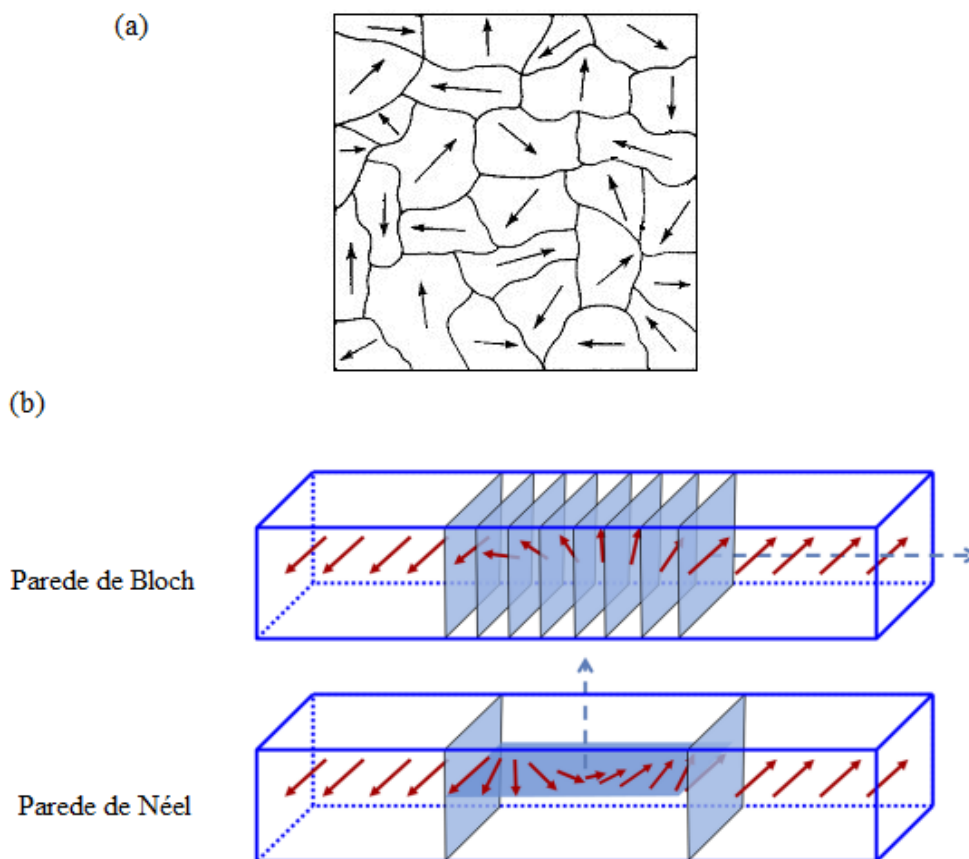


Figura 3. Domínios e paredes de domínio. (a) Representação das paredes de domínio de um material, cada domínio com a orientação homogênea dos momentos magnéticos, separados pelas paredes de domínio as quais diferem pelo padrão de rotação dos momentos magnéticos dentro das mesmas. (b) Ilustração da rotação do momento magnético dentro das paredes de Bloch e de Néel, com os seus eixos de rotação sendo representados pelas setas tracejadas. Adaptada de BHATIA, E. et al., 2019.

Dado um material magnético sob um campo magnético externo, os seus domínios irão se alinhar com o mesmo. A existência das paredes de domínio facilita a mudança de direção da magnetização dos mesmos. (VOLLATH, D., 2013).

A relação entre coercitividade e tamanho da partícula é exibida na Figura 4. Tendo em vista uma partícula grande o suficiente para conter vários domínios magnéticos, tanto a coercitividade quanto a remanência são independentes do seu tamanho, devido à presença das paredes de domínio. Entretanto, essa relação muda com a diminuição do tamanho da partícula e a ausência das paredes (VOLLATH, D., 2013).

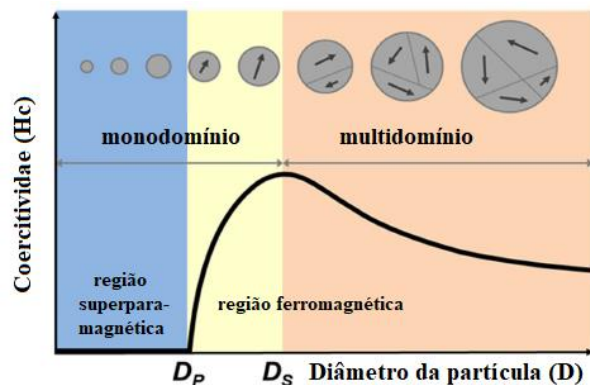


FIGURA 4. Esquema da dependência da coercitividade (H_c) da partícula magnética em função do seu diâmetro (D). À medida que o diâmetro da partícula diminui, as suas paredes de domínio tendem a desaparecer, provocando o aumento de H_c e vindo, no diâmetro D_S , a converter o seu estado de multidomínio a monodomínio. Havendo a contínua diminuição do diâmetro no estado de monodomínio, H_c é levado a zero no diâmetro D_S e a partícula entra num estado de superparamagnetismo. Adaptada de LEE, J. et al., 2015.

A ausência das paredes de domínio provoca um abrupto aumento da coercitividade e da remanência. Entretanto, a contínua redução do tamanho da partícula leva a uma súbita redução desses parâmetros a zero. A esta propriedade observada nas faixas onde a coercitividade e a remanência são nulas, dá-se o nome de “superparamagnetismo”.

No regime do superparamagnetismo, partículas estão sujeitas a uma nova gama de fenômenos. Dois deles têm destaque para a abordagem do trabalho aqui apresentado: a relaxação Browniana e a relaxação de Néel.

2.5.2 FENÔMENOS DE RELAXAÇÃO

O ferrofluido utilizado na MFH, composto por magnetita em suspensão na água, ao ser submetido a um campo magnético alternado tem o seu aquecimento regido por dois fenômenos: a relaxação de Brown e a relaxação de Néel (LAURET, S. et al., 2011).

Partículas em suspensão em um fluido estão sujeitas a uma movimentação aleatória conhecida como movimento Browniano. Tendo, então, um ferrofluido submetido a um campo magnético uniforme, o movimento Browniano vem a influenciar na sua magnetização, fazendo com que ela diminua devido aos eventuais choques entre as partículas o compõem. A esse fenômeno dá-se o nome de relaxação Browniana (BROWN, W., 1963), também conhecida como relaxação de Debye ou relaxação extrínseca.

Dada a relaxação Browniana, o seu tempo característico, o qual corresponde ao período de perda da magnetização devido ao movimento Browniano (SATO, C., 2014) é dado pela equação (2.1):

$$\tau_B = \frac{3v\eta}{k_b T} \quad (2.1)$$

Onde η e T são, respectivamente, a viscosidade e a temperatura do líquido, v é o volume hidrodinâmico da partícula e k_b , a constante de Boltzmann (VOLLATH, D, 2013).

Além da relaxação Browniana, partículas superparamagnéticas em suspensão num ferrofluido estão sujeitas a outro fenômeno de relaxação, a relaxação de Néel (NÉEL, 1949), também chamada de relaxação intrínseca. Enquanto que na Browniana o efeito da variação do momento magnético é devido à rotação das partículas, sendo um fenômeno mecânico, na relaxação de Néel o efeito é dado pela rotação do momento magnético de cada partícula com respeito aos eixos cristalinos (DEISSLER, R. et al., 2013).

Devido à anisotropia magnética das nanopartículas, o momento magnético costuma ter apenas duas orientações antiparalelas. O tempo de relaxação de Néel (τ_N) consiste, então, no período de oscilação entre as orientações do momento magnético (NÉEL, L., 1949), o qual é dado pela equação de Néel-Arrhenius:

$$\tau_N = \tau_0 \frac{Kv}{k_b T} \quad (2.2)$$

Onde τ_0 é uma constante do material na ordem de 10^{-9} s, Kv é energia magnetocristalina de anisotropia, com K e v correspondendo à constante de anisotropia

magnética e ao volume hidrodinâmico da partícula, respectivamente. E $k_b T$ é a energia térmica, onde T é a temperatura e k_b é a constante de Boltzmann.

Ambos fenômenos de relaxação, ilustrados na Figura 5, são independentes entre si e o tempo de relaxação efetivo para partículas monodomínio num ferrofluido é dado pela equação (2.3):

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \quad (2.3)$$

Da equação (2.3), nota-se que o menor tempo de relaxação tem a predominância no tempo efetivo (ROSESNWEIG, R., 2002), o que é mostrado na Figura 6 com o gráfico dos tempos de relaxação em função do raio da partícula.

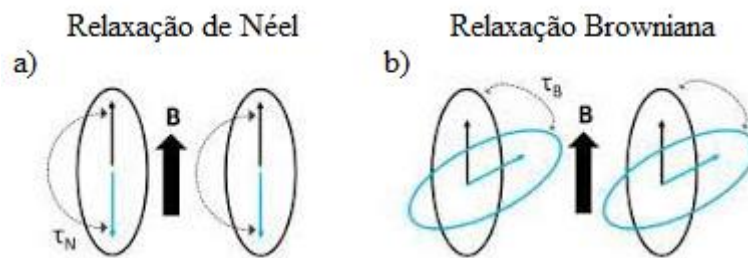


Figura 5 – Ilustração dos fenômenos de relaxação. (a) O relaxamento de Néel corresponde à mudança da direção do momento magnético sem haver movimentação da partícula. (b) O relaxamento browniano consiste na alteração da direção do momento magnético devido ao movimento das partículas. Adaptada de BRUNO, M., 2018.

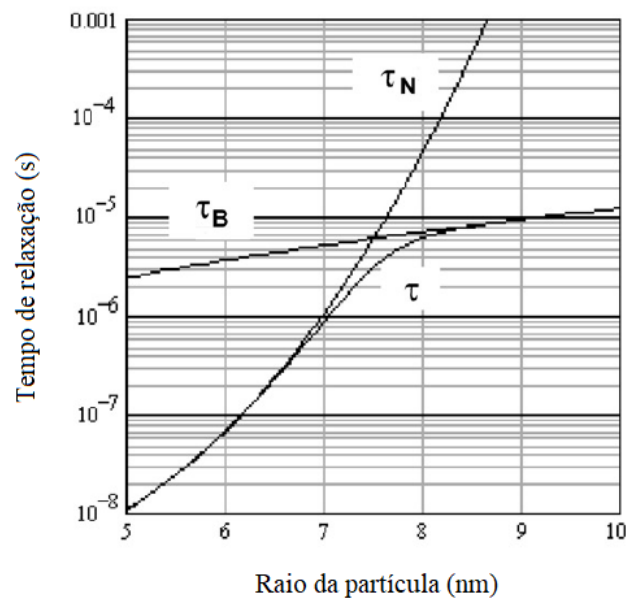


Figura 6. Tempo de relaxação em função do raio da partícula. Aqui são observados os tempos de relaxação browniana (τ_B), de Néel (τ_N) e o efetivo (τ). Dado o cálculo do tempo efetivo de relaxação, o menor tempo é o que predomina. Adaptada de ROSENWEIG, R., 2002.

Na técnica da MFH são usadas partículas com o diâmetro de 14nm, estando num regime no qual prevalece o tempo de relaxação de Néel.

2.5.3 EQUAÇÃO DE ROSENSWEIG

Em 2002, R. E. Rosensweig, tomando como base a primeira lei da Termodinâmica, desenvolveu relações de dissipação de um ferrofluido submetido a um campo magnético alternado.

Partindo da primeira lei da termodinâmica, tem-se:

$$dU = \delta Q + \delta W \quad (2.4)$$

Onde U é a energia interna do sistema, Q é o calor fornecido e W é o trabalho feito sobre o sistema.

Tendo em vista um processo adiabático, e um sistema submetido a um campo magnético, a equação 2.5 assume a forma:

$$dU = \mathbf{H} \cdot d\mathbf{B} \quad (2.5)$$

O que, devido a colinearidade dos campos, se reduz a

$$dU = HdB \quad (2.6)$$

Tendo B como

$$B = \mu_0(H + M) \quad (2.7)$$

Integrando por partes, a equação 2.6 pode ser escrita como

$$\Delta U = \oint M dH \quad (2.8).$$

Expressando a magnetização em termos da susceptibilidade complexa de um ferrofluido

$$\chi = \chi' - i\chi'' \quad (2.9)$$

E o campo magnético na forma

$$H(t) = H_0 \cos(\omega t) = \text{Re}[H_0 e^{i\omega t}] \quad (2.10)$$

A magnetização assume, então, a forma

$$M(t) = \text{Re}[\chi H_0 e^{i\omega t}] = H_0[\chi' \cos(\omega t) + \chi'' \text{sen}(\omega t)] \quad (2.11)$$

Assim sendo, substituindo Eq. (2.11) na Eq. (2.8), tem-se

$$\Delta U = 2\mu_0 H_0^2 \chi'' \int_0^{2\pi/\omega} \sin^2 \omega t dt \quad (2.12)$$

Que ao integrar, assume a forma

$$\Delta U = \frac{2\pi}{\omega} \mu_0 H_0^2 \chi'' = \mu_0 \chi'' f H_0^2 \quad (2.13)$$

2.5.3.1 Quanto aos parâmetros do material

Em 1974, no ramo da ferrohídrodinâmica, desenvolveu-se a equação da magnetização de um ferrofluido (SHLIOMIS, M., 1974). Para um ferrofluido estático submetido a um campo magnético alternado, a mesma pode ser como

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{1}{\tau}(M_0(t) - M(t)) \quad (2.14)$$

Onde τ é o tempo de relaxação e M_0 é a magnetização de equilíbrio cujo valor é dado utilizando a Eq. (2.10), assumindo a forma:

$$M_0 = \chi_0 H_0 \cos(\omega t) = \text{Re}[\chi_0 H_0 e^{i\omega t}], \quad (2.15)$$

sendo χ_0 a susceptibilidade de equilíbrio.

Então, substituindo as representações complexas de $M_0(t)$ e $M(t)$ na Eq. (2.14), encontram-se as componentes da susceptibilidade na sua forma complexa:

$$\chi' = \frac{\chi_0}{1 + (i\omega\tau)^2} \quad (2.16a)$$

$$\chi'' = \frac{\omega\tau}{1 + (i\omega\tau)^2} \chi_0 \quad (2.16b)$$

A partir da Eq. (2.13) e da Eq. (2.16b), é possível, então, expressar a dissipação volumétrica de energia:

$$P = \mu_0 \pi \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (2.17)$$

Chegando, então, a uma forma analítica de calcular a potência dissipada por partículas superparamagnéticas submetidas a um campo externo.

2.5.3.2 Quanto à susceptibilidade

Para se estabelecer o valor da susceptibilidade, faz-se uso da equação de Langevin, podendo então, expressá-la na forma

$$\chi_0 = \chi_i \frac{3}{\xi} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (2.18)$$

Com ξ e χ_i dados por:

$$\chi_i = \left(\frac{dM}{dH} \right)_i = \frac{\mu_0 \phi M_d^2 H V_m}{3 k_b T} \quad (2.19)$$

$$\xi = \frac{\mu_0 M_d H V_m}{k_b T} \quad (2.20)$$

Com M_d sendo a magnetização de domínio e ϕ , o título do ferrofluido.

Assim, partindo da equação 2.17, foi criado o modelo que será apresentado na metodologia.

2.6 AQUECIMENTO E DISSIPACÃO

Dado o cálculo da potência fornecida pelas nanopartículas no tópico anterior, aqui será abordado como a mesma leva ao aumento da temperatura da célula e em seguida, mostrado como ocorre a dissipação de energia entre as células.

2.6.1 AQUECIMENTO DAS CÉLULAS VIA NANOPARTÍCULAS

A equação 2.17 dada no tópico anterior dá como resultado a potência gerada por cada metro cúbico do ferrofluido. É possível, então, calcular a energia fornecida por cada agente a cada iteração (E).

Assim, assumindo um processo quase-estático de aquecimento, a alteração na temperatura de uma célula que possui nanopartículas é dada pela equação fundamental da calorimetria:

$$\Delta T = \frac{Q}{mc} \quad (2.21)$$

Com Q sendo a energia total fornecida pelas MNPs presentes na célula, e m e c sendo a massa e o calor específico da célula, respectivamente.

2.6.2 DISSIPACÃO INTERCELULAR DE ENERGIA

Com o aumento local de temperatura, há o processo de dissipação. Esse processo se dá conforme a lei de condução de calor, também conhecida como lei de Fourier. A mesma diz que a quantidade de energia que atravessa um material (Q) é proporcional à área da seção transversal ao fluxo (A), à diferença de temperatura entre as diferentes regiões (ΔT) e ao tempo de transmissão (Δt) e inversamente proporcional à distância (L) entre as regiões envolvidas.

Na sua forma integral, a lei é expressa na forma:

$$Q = - \frac{kA\Delta t\Delta T}{L} \quad (2.22)$$

Onde k é a condutividade térmica, constante de proporcionalidade característica de cada material.

Cada célula tem a sua vizinhança definida conforme a definição de Von Neumann (VON NEUMANN, J., 1996), com quatro vizinhos cada, como mostrado na Figura 7.

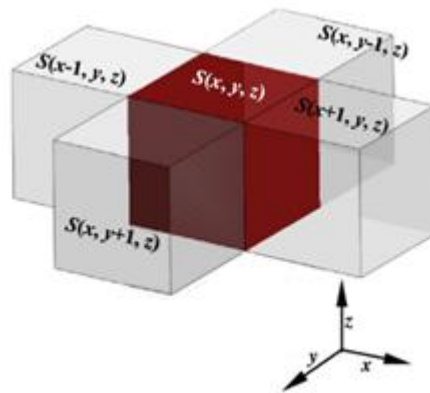


Figura 7. Representação da vizinhança de Von Neumann. Adaptada de GOU, X. et al., 2018.

A fim de calcular o fluxo de energia entre as células dada a diferença de temperatura entre as mesmas, utiliza-se a Lei de Fourier tendo em vista a vizinhança estabelecida. Assim, a Lei de Fourier a cada iteração ($\Delta t = 1s$) pode ser expressa como:

$$\Delta Q = -\frac{kA}{L} [(T_0 - T_1) + (T_0 - T_2) + (T_0 - T_3) + (T_0 - T_4)] \quad (2.23)$$

Onde as temperaturas consistem nas temperaturas iniciais da célula tomada como referência e dos seus vizinhos.

Aplicando a equação (2.21) na equação (2.23), tem-se:

$$\Delta T(x, y) = -\frac{1}{mcL} 4Ak [T_0(x, y) - \bar{T}_{viz}] \quad (2.24)$$

Com \bar{T}_{viz} sendo a temperatura média dos vizinhos. A partir da equação (2.24) define-se o parâmetro α ($\alpha \equiv Ak/mcL$) e assim a variação de temperatura de cada célula proveniente da dissipação de energia entre a mesma e as suas vizinhas assume a forma da equação (2.25):

$$\Delta T(x, y) = 4\alpha [\bar{T}_{viz} - T_0(x, y)] \quad (2.25)$$

2.7. MODELAGEM BASEADA EM AGENTES

O início da modelagem baseada em agentes (ABM) data da década de 1940, entretanto o seu início na modelagem computacional foi dado na década de 1990 com a criação da linguagem SWARM no Instituto Santa Fé (ALLEN, T., 2011).

Modelagem baseada em agentes consiste em um paradigma de modelagem computacional no qual indivíduos autônomos podem interagir entre si e com o ambiente no qual estão imersos (RAILSBACK, F. et al., 2012). Por sua vez, agente é definido como uma entidade computacional autônoma que possui propriedades, estado e comportamentos (WILENSKY, U. e RAND, W., 2015). O mesmo executa atividades específicas em um ambiente do qual está ciente e pode responder a mudanças do mesmo (STERLING, L. et al., 2009).

A modelagem baseada em agentes abriu portas para o aprofundamento da modelagem de sistemas complexos. A princípio, eram aplicadas técnicas de modelagem matemática, as quais requeriam modelos simples o suficiente para serem resolvidos pelas técnicas empregadas, limitando a aplicação da modelagem a problemas simples (RAILSBACK, F. et al., 2012).

Com o início do uso da modelagem baseada em agentes, as limitações antes existentes foram extintas. A ABM vem a se destacar na área de sistemas complexos especialmente porque a técnica permite representar os componentes individuais de um sistema e os seus comportamentos. Enquanto que antes os modelos representavam um sistema como um todo, mostrando uma evolução global do mesmo, a ABM permite a criação de modelos de agentes individuais com suas próprias variáveis e ações (RAILSBACK, F. et al., 2012). Permitindo interações em diferentes elementos do modelo, a modelagem baseada em agentes viabiliza a emergência de propriedades não explicadas pelas regras individuais.

Com a popularização da ABM, uma necessidade surgiu: padronizar a forma de expor o modelo à comunidade científica. A necessidade da criação de um protocolo se deu pelo grande número de publicações que apresentavam uma descrição incompleta dos seus modelos com ABM (RAILSBACK, F. et al., 2012). Tal incompletude tornava muitas vezes inviável uma base fundamental da ciência: a replicabilidade dos resultados. Foi

então, que em 2006 um grupo de pesquisadores elaborou um protocolo para descrever modelos baseados em agentes (GRIMM, V. et al., 2006), o qual além de servir para descrever um modelo, serve também como uma base para a construção do mesmo.

O protocolo, conhecido como “protocolo ODD” (abreviação de “*Overview, Design concepts e Details*”), cuja estrutura está representada na Figura 8, consiste num padrão com três estruturas fundamentais. A primeira (“*overview*”) consiste na visão geral do modelo, com a descrição do seu propósito e da sua composição em termos de indivíduos e variáveis. A segunda (“*design concepts*”) descreve como o modelo implementa suas características essenciais. Por fim, o terceiro elemento (“*details*”) é composto pela apresentação de detalhes essenciais não descritos no *Overview*.

Visão geral	Proposta
	Variáveis de estado e escalas
	Visão geral do processo e programação
Conceitos de design	Conceitos de design
Detalhes	Inicialização
	Entrada
	Submodelos

Figura 8. Estruturação do protocolo ODD.

A técnica de ABM, a qual teve o seu início como paradigma de modelagem computacional na década de 1990 teve uma ampla difusão no século XXI com o surgimento do NetLogo (ALLEN, T., 2011).

NetLogo é uma linguagem de programação para modelos baseados em agentes. Desenvolvida na Northwestern University, a linguagem criada inicialmente como uma ferramenta educacional teve o seu uso no meio científico rapidamente ampliado, tendo passado então, por atualizações a fim de adaptar o seu uso para a ciência (RAILSBACK, F. et al, 2012), sendo esta a linguagem usada no trabalho aqui apresentado.

2.8 TRABALHOS ANTERIORES

Dentre os trabalhos que abordam a modelagem computacional na *magnetic fluid hyperthermia*, duas são as técnicas predominantes nos mesmos: método dos elementos finitos (FEM) e o método das diferenças finitas (DFM).

Os trabalhos desenvolvidos com DFM tiveram foco na análise da difusão da temperatura tecidual tendo como base a equação de bioaquecimento de Pennes, equação elaborada em 1948 pelo médico Harry Penne a fim de modelar a taxa de geração de calor por um tecido humano em função do fluxo sanguíneo local (PENNES, H., 1948). Em 2002 Craciun et al. elaborou um algoritmo para resolver a equação de transferência de calor a fim de otimizar o tempo de cálculo da difusão da temperatura num tecido vivo submetido à MFH (CRACIUN, V. et al., 2002). Em 2010, Rast e Harrison simularam a difusão de calor proveniente da MFH por meio da união da equação de bioaquecimento de Penne e das equações de Maxwell, onde mostraram que a taxa de perfusão sanguínea tem uma direta influência na temperatura local do tecido (RAST, L. e HARRISON, J., 2010).

Assim como nos modelos desenvolvidos com base no DFM, os modelos com FEM também apresentaram a influência da presença de vasos sanguíneos na distribuição da temperatura como um tema recorrente. Pavel e Stancu mostraram que a presença de vasos sanguíneos no tumor faz com que a temperatura decaia localmente, vindo também a sugerir concentrações de MNPs conforme o diâmetro do tumor (PAVEL, M. e STANCU, A., 2009a, PAVEL, M. e STANCU, A., 2009b). Em 2011, Pearce et al. modelou a transferência de calor num tecido submetido à MFH a fim de investigar a densidade de potência gerada pelas MNPs (PEARCE, J. et al, 2011). Em 2013 um modelo mais detalhado foi desenvolvido por Miaskowski e Sawicki, levando em conta os efeitos do metabolismo, perfusão sanguínea e o resfriamento da pele por convecção, vindo a se mostrar um modelo viável para o mapeamento da temperatura na MFH (MIASKOWSKI, A. e SAWICK, B., 2013). Yue et al., 2014, analisou a influência das bifurcações dos vasos, concluindo que bifurcações de maior calibre promovem uma maior dissipação local de temperatura (YUE et al, 2014). Em 2015, Nabil et al. estudou o efeito do fluxo sanguíneo e da capilaridade na distribuição das MNPs e na distribuição do aquecimento (NABIL, M. et al, 2015).

Mais recentemente, em 2019 um trabalho com base no método de elementos finitos foi desenvolvido por Kandala et al., cujo objetivo foi estudar a utilidade da modulação de potência na redução da heterogeneidade da temperatura do tecido para diferentes distribuições espaciais de nanopartículas (KANDALA, S. et al., 2019). Ao final foi demonstrado que a modulação da potência promove um aumento mais rápido da temperatura, assim como uma maior homogeneidade da distribuição da mesma no tecido.

3. METODOLOGIA

A metodologia aqui descrita será apresentada seguindo o formato do protocolo ODD (*Overview, Design concepts and Details*), que consiste numa descrição padronizada de modelos baseados em agentes elaborada por Grimm e colaboradores em 2006 (GRIMM et al., 2006).

3.1 Proposta

A proposta do modelo computacional aqui apresentado é avaliar a difusão da temperatura num tecido tumoral homogêneo submetido à MFH.

O modelo em questão foi desenvolvido na linguagem NetLogo a fim de simular a MFH no tratamento de glioblastomas multiformes. O mesmo é composto por agentes que correspondem a partículas de magnetita e pelo ambiente, representando o tecido tumoral.

3.2 Variáveis de estado e escalas

No NetLogo há dois conceitos fundamentais: *patches* e *turtles*. *Turtles* são agentes móveis que executam seu movimento pelo ambiente. Por sua vez, o ambiente em questão é formado por uma grade dimensional formada por unidades básicas nas formas de quadrados chamados *patches*. No modelo, há três categorias de variáveis: variáveis globais, variáveis do agente e as variáveis do patch, todas com unidades no SI.

Os agentes possuem como variáveis a sua temperatura, potência e energia. Os patches, por sua vez, possuem como variáveis a temperatura, energia, número de agentes nos mesmos e a susceptibilidade magnética da magnetita. Uma ressalva: apesar da susceptibilidade magnética consistir numa propriedade da magnetita, material simulado pelos agentes, aqui esta variável foi atribuída ao patch por motivos de facilitação na implementação do modelo. E as variáveis globais são: calor específico da água, permeabilidade magnética do vácuo e o tempo efetivo de relaxação, além do número de agentes e da frequência (f) e intensidade (H) do campo.

As equações desenvolvidas na termodinâmica são voltadas para sistemas em três dimensões. Tendo isso em vista, para que o modelo criado pudesse usufruir da teoria, a grade formada pelos patches foi tida como tridimensional.

A grade em questão representa uma área total de 4cm^2 , consistindo numa malha de 61×61 patches cúbicos, como pode ser visto na Figura 9. O tamanho da grade (61×61) se dá por uma questão de processamento, tendo em vista que um maior número de patches ocasionaria num processamento mais longo do ponto de vista computacional. Por sua vez, para o cálculo da massa de cada patch ($2,8 \cdot 10^{-7} \text{ kg}$), foi considerada a densidade da água.

A extensão temporal é de 3600s , equivalendo ao tempo médio de uma sessão do tratamento, com cada iteração do modelo correspondendo a 1s .

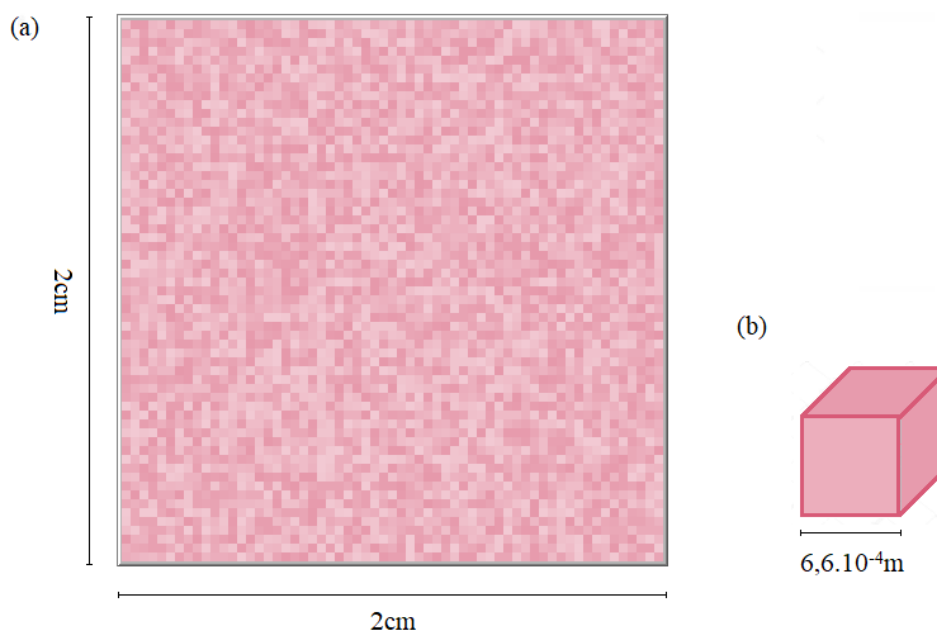


Figura 9. Ilustração da grade de patches. (a) A interface do programa fornece ao observador uma grade bidimensional dividida em pequenos quadrados chamados patches. No modelo aqui apresentado, a grade tem 61×61 patches, representando uma área com 4cm^2 . (b) Representação de um patch ao considerá-lo como um cubo.

3.3 Visão geral e *scheduling*

Os agentes têm as suas trajetórias descritas pelo movimento browniano. À medida que se movem, fornecem energia aos patches (células tumorais), provocando o aquecimento dos mesmos, os quais compõem um ambiente com fronteiras abertas. O aquecimento tem como base o cálculo da potência gerada pelas MNPs conforme descrito pela equação (2.17) e é proporcional ao tempo que o agente permanece no patch. Aqui, o tempo tem a sua passagem de forma discreta, cada iteração (tick) correspondendo a 1s. Além disso, o intervalo de 1s foi tido como o suficiente para que a energia devido ao aquecimento seja homogeneamente difundida dentro de cada patch.

3.4 Conceitos de design

Aleatoriedade: Trata-se de um modelo estocástico onde a aleatoriedade é definida na posição inicial das partículas e no movimento browniano.

Interação: Os agentes não interagem entre si, mas sim com os patches, fornecendo energia para os mesmos. A energia em questão é calculada a partir da equação (2.17) a cada iteração, promovendo o aumento da temperatura do patch conforme a equação (2.21).

Passa-se, então, da interação agente-patch para a interação patch-patch. A diferença de temperatura entre os patches promove a difusão de energia, a qual ocorrerá conforme a (2.25), sendo difundida diretamente de um patch para os seus quatro vizinhos conforme a vizinhança de Von Neumann.

Emergência: A estabilização da temperatura emerge a partir do fornecimento de energia e da difusão da mesma.

Observação: Os dados coletados são os valores médios da temperatura do sistema, calculados a partir da temperatura de cada patch. Os valores são mensurados a cada iteração.

3.5 Inicialização

O modelo tem seu início com os agentes aleatoriamente e homoganeamente distribuídos no ambiente, com a sua interface apresentada na Figura 10.

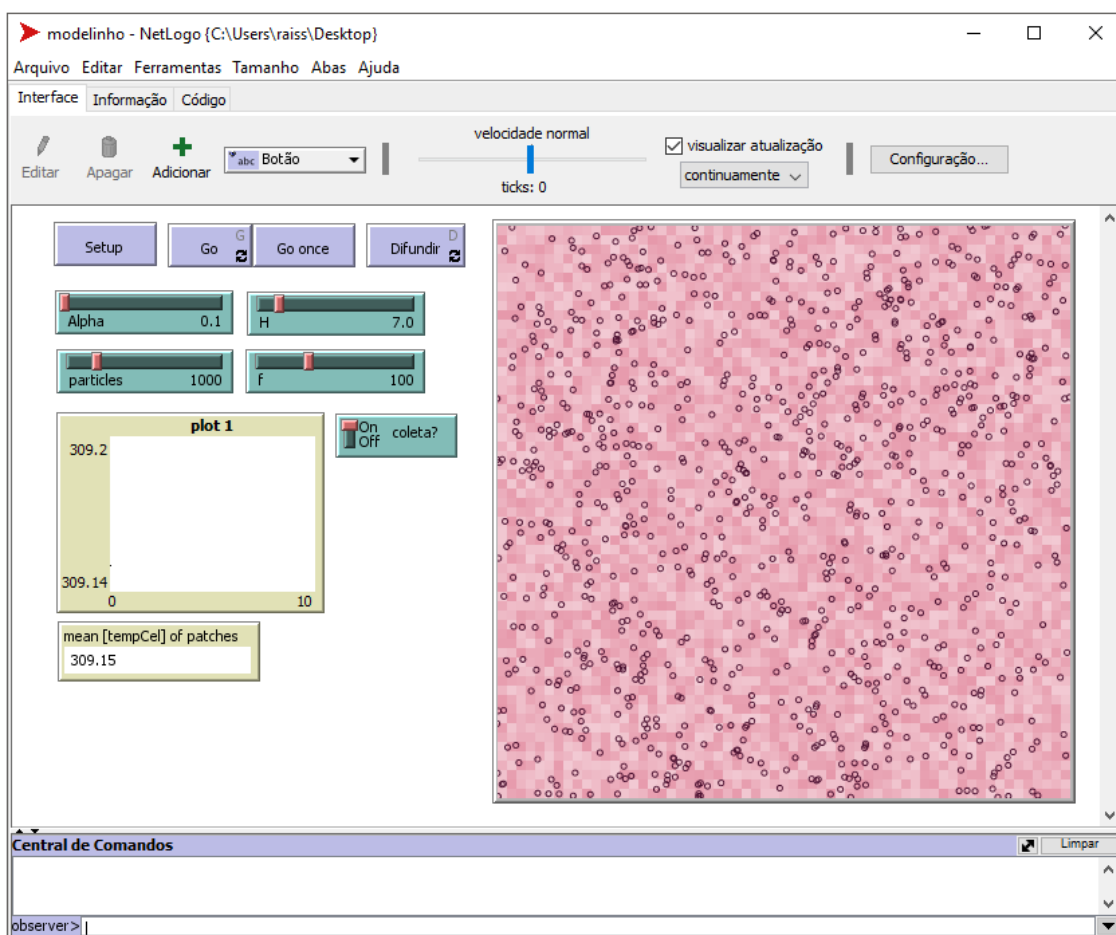


Figura 10. Interface do programa. A interface apresenta botões e *sliders* que permitem o controle dos valores de entrada dos parâmetros e da dinâmica ao longo da execução do programa por parte do observador. Além disso, há o espaço de visualização da evolução da dinâmica do modelo no qual é representado um tecido com nanopartículas (agentes representados como pequenos círculos) espalhadas de forma homogênea sobre o mesmo.

As únicas variáveis sujeitas à variação ao longo da simulação são a susceptibilidade magnética e a temperatura, ambas variáveis dos patches. Fora estes, nenhum outro parâmetro, seja ele global, do patch ou do agente, varia ao longo da simulação.

3.6 Input

Na interface do programa há botões de entrada de parâmetros para que seja feita a simulação (Figura 11). Apesar dos botões permitirem a variação dos valores dos parâmetros, as simulações aqui feitas tiveram como base o plano de tratamento da MFH, onde a frequência (f) se mantém fixa a 100kHz e a intensidade do campo (H) varia no intervalo de 2-18kA/m.

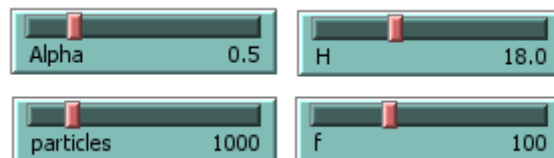


Figura 11. Botões presentes na interface do programa. Os botões permitem controlar os valores de entrada da intensidade do campo (H), frequência do mesmo (f), número de partículas e do alpha. Tais valores se mantêm constantes durante cada simulação.

3.7 Submodelos

A evolução temporal do modelo se dá no método “go”, o qual é composto por seis funções. As mesmas são aplicadas simultaneamente a todos os agentes a cada iteração e serão descritas abaixo:

- (i) Os patches presentes na borda têm as suas temperaturas mantidas ao valor de 309,15K a fim de implementar um modelo com fronteiras abertas;
- (ii) Os agentes se movem conforme o movimento browniano, com direções aleatórias e passos fixos de 0.6.

- (iii) Através da equação 2.18 apresentada no tópico 2.5, a susceptibilidade magnética é calculada;
- (iv) Calcula-se, então, a energia fornecida por cada agente. Partindo da equação 2.17, tem-se a potência fornecida a cada m^3 do ferrofluido utilizado no tratamento. Considerando o intervalo de tempo igual a 1s, utilizando o volume de magnetita presente numa injeção média ($9,75 \cdot 10^{-8} \text{m}^3$) (MAIER-HAUFF, K. et al, 2011) e o número de agentes definidos na simulação, tem-se a energia fornecida por cada agente;
- (v) Utilizando a equação 2.21 vista no tópico 2.6.1, calcula-se o aquecimento promovido em cada patch em função do número de agentes nele presentes. Em seguida, atualiza-se a temperatura do patch, somando o acréscimo à temperatura do patch no início da iteração;
- (vi) Há a dissipação de energia promovida pela diferença de temperatura entre os patches, a qual ocorre conforme a equação (2.25) vista no tópico 2.6.2, atualizando a temperatura de cada patch.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trabalho em questão tem como objetivo simular o tratamento via MFH já estabelecido. Sendo assim, as simulações foram feitas com 3600 iterações, representando os 60 minutos do tratamento, cada simulação repetida 20 vezes.

Em 2008, um trabalho experimental com o intuito de promover uma maior compreensão dos mecanismos por trás do aquecimento intracelular durante a hipertermia induzida por nanopartículas superparamagnéticas avaliou a variação da temperatura em culturas de células agregadas a nanopartículas de óxido de ferro submetidas a um campo magnético externo (FORTIN, P. et al., 2008).

Assim, a fim de validar o modelo aqui apresentado, a curva de aquecimento obtida pelas simulações foi comparada à curva proveniente dados experimentais de FORTIN, P. et al., cujas variáveis envolvidas assumem valores próximos (Figura 12).

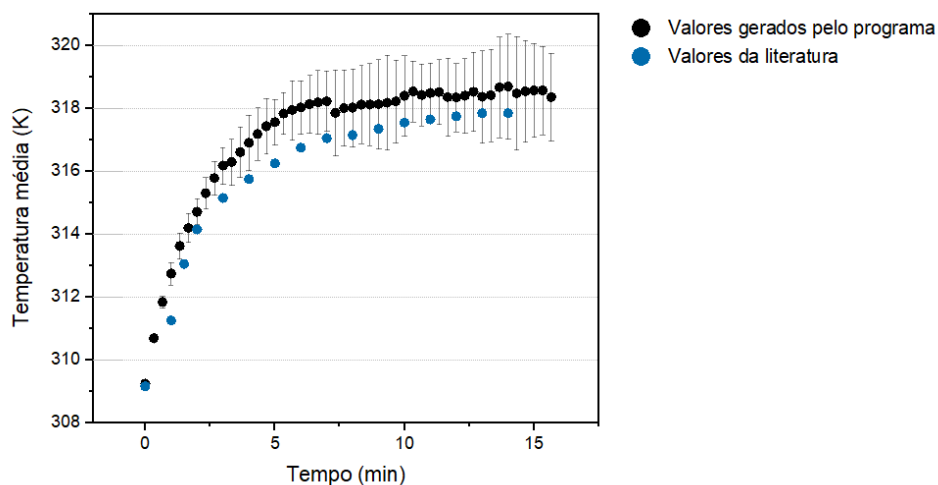


Figura 12. Variação da temperatura média do ambiente com o tempo, $T_m(t)$. Aqui, tendo $H = 7\text{kA/m}$ e $\alpha = 0.5$, os valores de temperatura média gerados pelo programa têm a sua curva semelhante ao encontrado na literatura, com a temperatura de estabilização diferindo em menos de 1K entre as duas curvas.

Os resultados apresentam pontos semelhantes cujos valores diferem em menos de uma unidade de grau dos pontos experimentais, permanecendo dentro da faixa do desvio padrão dos pontos gerados pelo programa quando os mesmos tendem à estabilidade.

Tendo sido validado, o modelo agora pode vir a fornecer novos dados para a área de pesquisa em questão. Foi avaliada, então, a evolução da temperatura média (T_m) do ambiente para diferentes valores de H , assim como para diferentes valores de α (Figura 13), com T_m sendo a média aritmética das temperaturas dos patches.

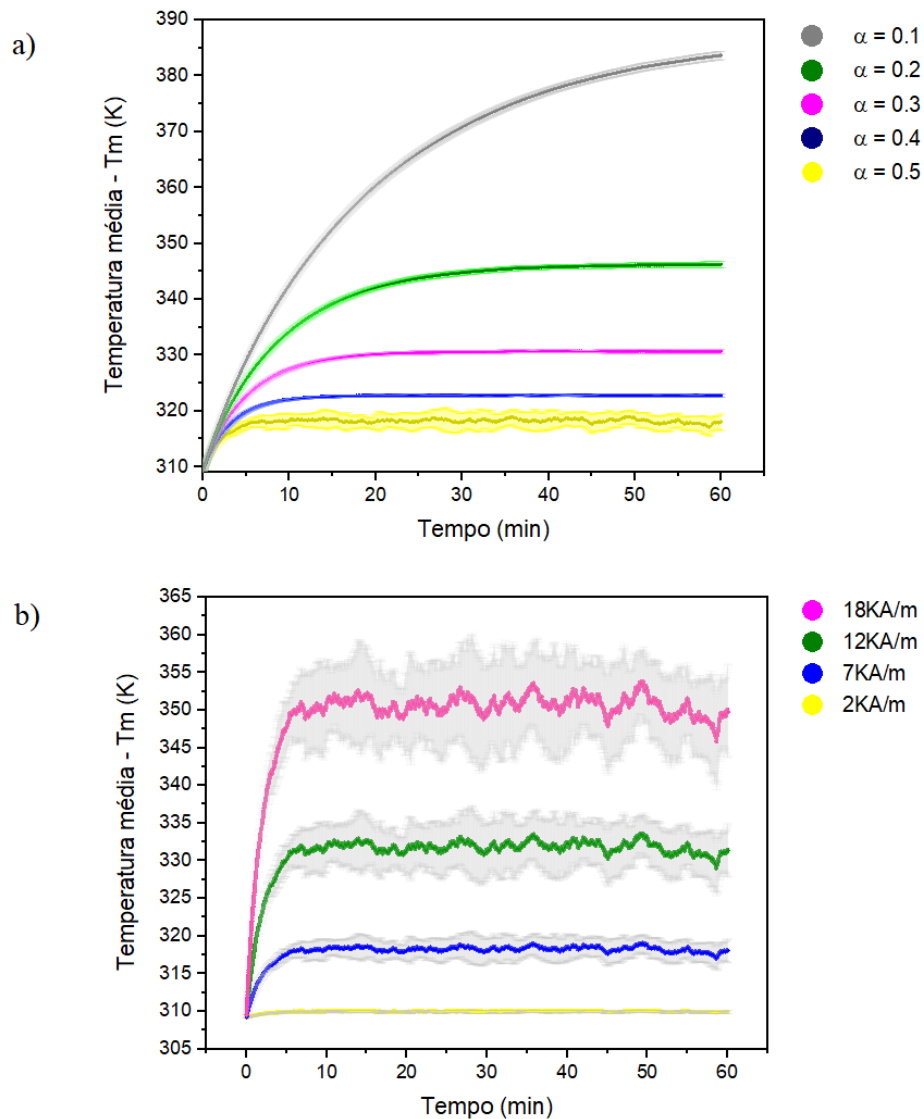


Figura 13. Evolução da temperatura média em função de α e de H . **(a)** Variação da temperatura média do meio para diferentes valores de α , com H sendo mantido a 7kA/m (valor utilizado em MAIER-HAUFF, K. et al., 2011). Conforme o aumento do valor do α (0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5), maior é o tempo de estabilização. **(b)** Variação da temperatura média do ambiente no tempo para diferentes valores de H , com α fixado em 0.5.

Avaliou-se também a o comportamento da temperatura de estabilização em função de α assim como de H , agora com H variando no espectro de valores presentes no tratamento (MAIER-HAUFF, K., 2011) (Figura 14).

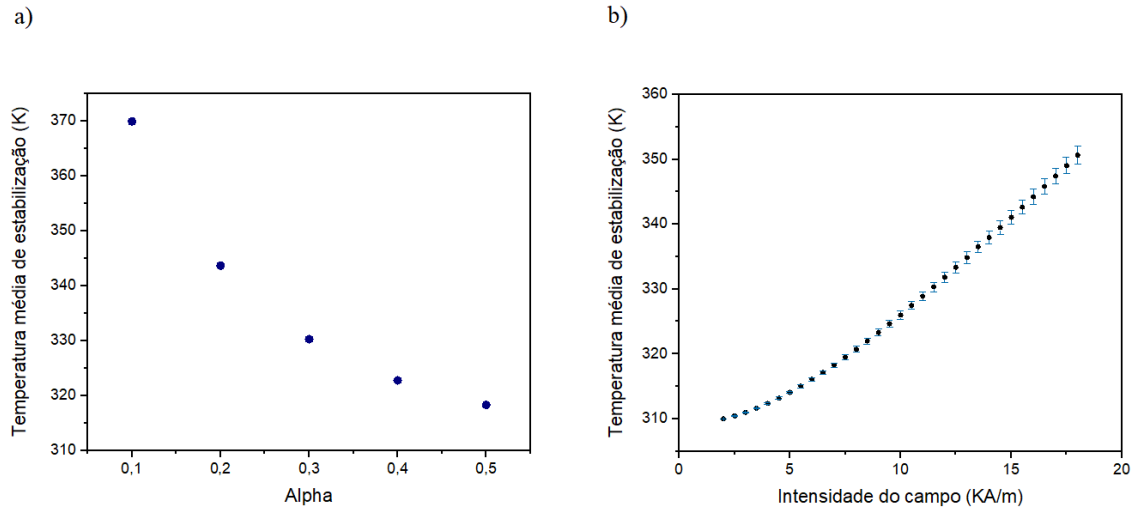


Figura 14. Temperatura de estabilização. A temperatura de estabilização foi obtida com a média aritmética da temperatura média das últimas 3000 iterações e uma simulação. **(a)** Variação da temperatura de estabilização com o α . Conforme há o aumento do valor de α , há o decaimento da temperatura média, com o desvio padrão permanecendo com valores abaixo de 0,55, com H fixado em 7kA/m. **(b)** Influência do campo H na temperatura média de estabilização, com α mantido a 0,5.

As curvas apresentadas nas Figuras 13(a) e 14(a) apresentam uma relação não linear entre α e a temperatura de estabilização. Por exemplo, um incremento de 0.1 que leva o α de 0.1 a 0.2 ocasiona numa diferença de menos de 5K entre as respectivas temperaturas de estabilização, enquanto que o mesmo incremento promove uma diferença de quase 40K entre as correspondentes temperaturas de estabilização quando α vai de 0.4 a 0.5. Quanto ao campo H , a temperatura de estabilização apresentou uma dependência linear do mesmo (Figura 13b).

Sendo α um parâmetro proveniente da condutividade térmica e do calor específico, era esperada uma correlação entre temperatura de estabilização e o mesmo, uma vez que ele influencia a difusão de energia. Quanto menor o valor de α , menor será a difusão, ocasionando numa estagnação de energia, a qual se converte no aumento de

temperatura. Entretanto, ainda que a dependência direta entre a temperatura de estabilização e α fosse esperada, os resultados vêm a mostrar quão forte é a mesma.

Por fim, avaliou-se o tempo de estabilização da temperatura (Figura 15). Devido à presença de muitas flutuações nos dados da curva de aquecimento, foi aplicado um método de filtragem para suavizar a curva. Aplicou-se, então, o filtro de Savitzky–Golay usando uma janela de 20 pontos e ordem polinomial 2 (SAVITZKY, A. e GOLAY, M., 1964) para que fossem obtidos os valores do tempo de estabilização para cada curva. Como era esperado, o tempo médio para a estabilização (τ_e) é inversamente proporcional a α . Entretanto, o comportamento de τ_e perante a variação de H se mostrou constante, apresentando valores invariáveis de média e de desvio padrão.

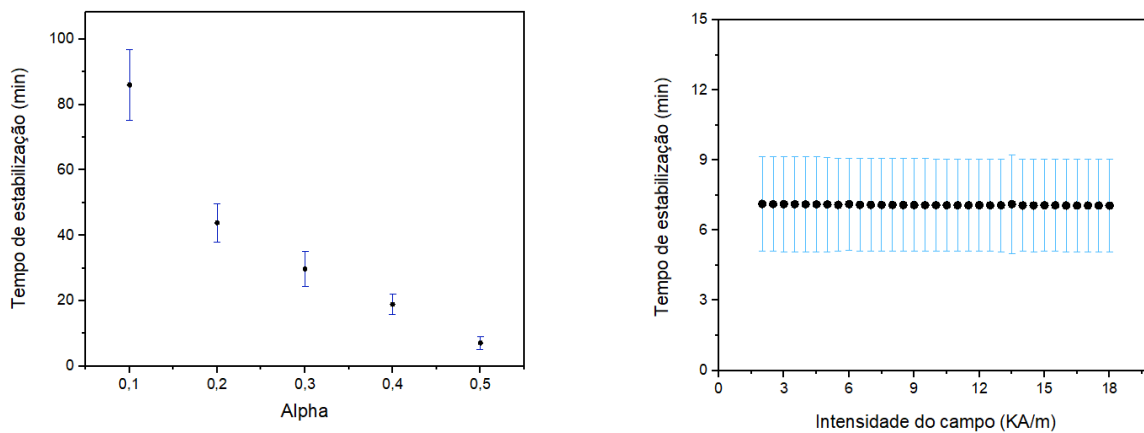


Figura 15. Tempo de estabilização (τ_e) em função de α e de H . **(a)** O tempo de estabilização, assim como o seu desvio padrão, decai conforme aumenta α . **(b)** Independente do valor de H , o tempo de estabilização permanece constante, assim como os valores do desvio padrão.

Apesar da disposição homogênea das nanopartículas no ambiente modelado, a distribuição da temperatura demonstra temperaturas mais elevadas no centro, com um decaimento conforme se aproxima das bordas. Tal comportamento é também constatado no trabalho de KANDALA, S. et al, 2019. e ambas distribuições de temperaturas dos modelos podem ser vistas na Figura 16.

O trabalho elaborado por KANDALA, S. et al., 2019, propôs avaliar a influência da modulação da potência na heterogeneidade da temperatura do tecido tumoral

submetido à MFH. Através da elaboração de um modelo computacional avaliou-se a distribuição bidimensional e tridimensional da temperatura ao longo da área e do volume, respectivamente, de um tecido tumoral para diferentes disposições de nanopartículas inseridas no mesmo.

O trabalho tem como base um modelo elaborado pela técnica de métodos de elementos finitos utilizando a representação elipsoidal de um tumor de 6x9mm, enquanto que o trabalho aqui apresentado tem como base um modelo elaborado utilizando a técnica de modelagem baseada em agentes com a representação quadrangular de um tecido tumoral de 4x4cm. Entretanto, a despeito das diferenças entre eles, os mesmos apresentaram aspectos similares de distribuição de temperatura após o mesmo período de aquecimento.

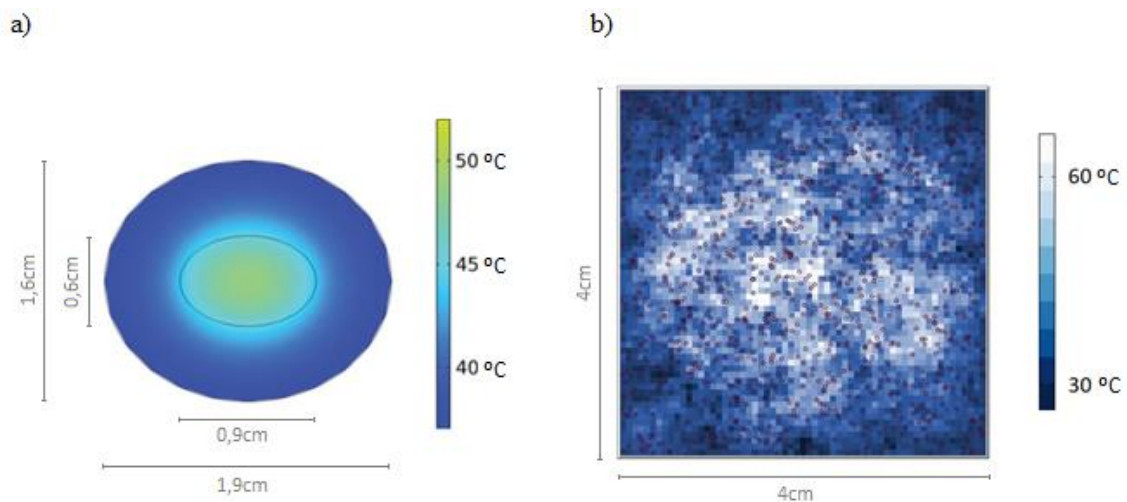


Figura 16. Distribuição da temperatura após 20 minutos de aquecimento. Ambas imagens mostram a distribuição de temperatura ao longo do tecido tumoral dado o período de 20 minutos. **(a)** A imagem proveniente de (KANDALA, S. et al., 2019) representa um tecido tumoral cercado por um tecido saudável, ambos nas formas de elipses, com a borda exterior mantida à temperatura de 37°C. **(b)** Distribuição de temperatura da representação bidimensional de um tecido tumoral na forma quadrangular cujas bordas são mantidas à temperatura de 36°C.

5. CONCLUSÃO

O trabalho aqui apresentado propôs a criação de um modelo computacional simples a fim de avaliar o comportamento da temperatura de um tecido submetido à *magnetic fluid hyperthermia*. Para tal fim, o modelo teve como base as considerações do tecido como composto puramente por água e de uma dinâmica de temperatura regida apenas pela difusão de energia, sendo o primeiro modelo baseado em agentes elaborado na área.

A MFH é um tratamento para câncer com menos de 10 anos desde o seu reconhecimento como um dos tratamentos oficiais. Pesquisas são feitas ao seu respeito, mas ainda há a ser explorado, com muitas dificuldades a serem superadas. Dificuldades estas as quais se devem principalmente à interdisciplinaridade e à especificidade dos tópicos envolvidos na área.

O funcionamento do tratamento envolve fenômenos singulares e não triviais. A transferência de calor em tecidos vivos é um fenômeno complexo que envolve não somente a condução de calor, como também parâmetros como o fluxo sanguíneo e a distância do tecido avaliado à pele. Já a deposição das nanopartículas no tecido tumoral depende das propriedades do mesmo, o que varia de tumor para tumor, assim como dentro do próprio tumor. E a geração do aumento de temperatura no tecido decorrente da interação das nanopartículas com o campo magnético externo é regida por fenômenos específicos da escala nanométrica.

Entretanto, apesar de toda a profundidade e especificidade do tratamento, um modelo bastante simples foi aqui elaborado, sendo validado através da sua reprodução de dados experimentais. A complexidade teórica envolvida no tratamento foi simplificada com a criação de um modelo homogêneo regido simplesmente pela difusão de energia.

Num ambiente no qual há um fornecimento constante de energia convertida em um aumento de temperatura, é contraintuitivo esperar que a mesma se estabilize. Entretanto, é isso o que se verifica nos resultados experimentais e foi o que também se constatou aqui.

Por meio de resultados que mostram o alcance da estabilização da temperatura, demonstra-se que o mecanismo por trás da estabilização é muito mais elementar e simples do que se pensava, sendo ele a difusão de energia no meio.

Tendo a emergência do fenômeno da estabilização da temperatura do meio, percebe-se que a mesma tem uma forte dependência com o parâmetro α . Constata-se, então, que apesar de existirem vários parâmetros envolvidos no tratamento (H, f , número de partículas, etc), as propriedades físicas do meio é que são determinantes para a dinâmica da energia térmica.

Os resultados fornecidos por este trabalho, assim como a sua abordagem do problema vêm a abrir portas para futuras pesquisas a fim de otimizar o tratamento. Dentre as várias perspectivas, há a possibilidade de avaliar a promoção de um ambiente mais favorável à ablação térmica com a diminuição do α do meio, fornecendo aos pacientes um maior conforto e rapidez nas sessões do tratamento.

6. REFERÊNCIAS

ABENOJAR, E. C.; WICKRAMASINGHE, S.; BAS-CONCEPTION, J.; SAMIA, A. Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles. *Progress in Natural Science: Materials International*, v. 26, p. 440–448, 2016.

ALLEN, T. *Introduction to Discrete Event Simulation and Agent-based Modeling: Voting Systems, Health Care, Military, and Manufacturing*. Springer, Columbus, EUA, 2011.

BEHROUZKIA, Z ; JOVEINI, Z ; KESHAVARZI, B ; EYVAZZADEH, N and AHGDAM, R. Z. Hyperthermia: How Can It Be Used?. *Oman Medical Journal*. v. 31, n. 2, p. 89–97, 2016.

BHATIA, E. et al. Domain wall induced modulation of low field H-T phase diagram in patterned superconductor-ferromagnet stripes. *AIP Advances*, 9, 045107 2019.

BREASTED, J.. *The Edwin Smith Surgical papyrus (facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary, in two volumes)* Chicago: The University of Chicago Press, 1930.

BRUNO, M. *Synthesis and Characterization of Ferrofluid Impregnated Magnetic Scaffolds for Hyperthermia*. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Departamento de Engenharia Mecânica e Espacial, Politecnico di Torino. Turim, 2018.

BROWN, WF. Thermal fluctuations of a single-domain particle. *Phys Rev.*, v. 130, n. 5, p. 1677–86, 1963.

CHANG, D. *et al*. *Biologically Targeted Magnetic Hyperthermia: Potential and Limitations*. *Frontiers in Pharmacology*. Newcastle, Australia, v. 9 p. 831, 2018.

CHICHEL, A ; SKOWRONEK, J ; KUBASZEWSKA, M ; KANIKOWSKI, M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radiother*, Poznań, v. 12, n. 5, p. 267-275, 2007.

COLEY, W. Contribution to the Knowledge of Sarcoma. *Ann Surg.*, v. 14, n. 3, p. 199–220, 1891.

CRACIUN, V., CALUGARI, G., BADESCU, V. Accelerated simulation of heat transfer in magnetic fluid hyperthermia. *Czechoslov J Phys.* v. 52, n. 5, p. 725–8, 2002.

BEG, O.; SOHAIL, A; AHMED, Z; ARSHAD, S.; SHERIN, L. A review on hyperthermia via nanoparticle-mediated therapy. *Bulletin du Cancer*, v. 104, n. 5, p. 452–461, 2017.

DAS, P.; COLOMBO, M.; PROSPERI, D. Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 174, p. 42–55, 2019.

DAVIS, M. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.*, v. 20, n. 5, p. S2–S8, 2016.

DESSLER, R.; MARTENS, M.; WU, Y.; BROWN, R. Brownian and Néel relaxation times in magnetic particle dynamics. *Journal of Applied Physics*, v. 119, n. 4, 043903. 2013.

FRENKEL, J. and DORFMAN, J. Spontaneous and Induced Magnetisation in Ferromagnetic Bodies *Nature*, v. 126, p. 274–275, 1930.

FORTIN, P.; GAZEAU, F.; WILHELM, C. Intracellular heating of living cells through Néel relaxation of magnetic nanoparticles. *Eur Biophys J.*, v. 37, p.223–228, 2008.

GILCHRIST, R. K.; MEDAL, R.; SHOREY, D.; HANSELMAN, C.; PARROT, C.; TAYLOR, B. Selective Inductive Heating of Lymph Nodes. *Ann. Surg.*, v. 146, p. 596–606, 1957.

GNEVECKOW, U.; JORDAN, A.; SCHOLZ, R.; BRÜß, V; WALDÖFNER, N.; RICKE, J.; FEUSSNER, A.; HILDEBRANDT, B.; RAU, B.; WUST, P. Description and characterization of the novel hyperthermia and thermoablation-system MFH®300F for clinical magnetic fluid hyperthermia. *Med. Phys.*, v. 31, n. 6, p. 267–275, 2004.

GORDON, R.; HINES, KJ.; GORDON, D. Intracellular hyperthermia a biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations. *Med. Hypotheses*, v. 5, n. 1, p. 83–102, 1979.

GOU, X.; KANG, J.; ZHU, J.; 3D Cellular Automata–Based Numerical Simulation of Atmospheric Corrosion Process on Weathering Steel. *J. Mater. Civ. Eng.*, 30(11): 04018296, 2018.

GRIMM, V. et al. A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecol. Model.*, v. 198, p. 115 – 126, 2006.

HANIF, F.; MUZAFFAR, K.; PERVEEN, K.; MALHI, S.; SIMJEE, S. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*, v. 18, n. 1, p. 3-9, 2017.

HILDEBRANDT, B.; WUST, P.; AHLERS, O.; DIEING, A.; SREENIVASA, G.; KERNER, T.; FELIZ, R.; RIESS, H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 43, p. 33–56, 2002.

HUBERT, A. e SCHÄFER, R. Magnetic domains: The Analysis of magnetic microstructures. 3ª edição. Springer, Heidelberg, 2009.

IACOB, G. e DINCA, E. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *Journal of Medicine and Life*, Bucharest, v. 2, n. 4, p. 386-393, 2009.

JANUSZEWSKI, A. e STEBBING, J.; Hyperthermia in cancer is it coming of age?. *Lancet Oncol.*, v. 15, n. 6, p. 565-6, 2014.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; XU, J.; WARD, E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, v. 60, n. 5, p. 277-30, 2010.

JHA, S.; SHARMA, P.; MALVIYA, R. Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment. *Achievements in the Life Sciences*, v. 10, p. 161–167, 2016.

JOHANNSEN, M.; GNEVEKOW, U.; TAYMOORIAN, K.; THIESEN, B.; WALDÖFNER, N.; SCHOLZ, K.; JUNG, K.; JORDAN, A.; WUST, P.; LOENING, S. Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: results of a prospective phase I trial. *Int. J. Hyperth.*, v. 23, p. 315–323, 2007.

JOHANNSEN, M.; THIESEN, B.; WUST, P.; JORDAN, A. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer, *Int. J. Hyperth.*, v. 26, p. 790–795, 2010.

JORDAN, A.; WUST, P.; FAHLING, H.; JOHNS, W.; HINZ, A.; FELIZ, R. Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. *Int.J.Hyperth.*, v. 9, p. 51–68, 1993.

JORDAN, A. et al. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 225, p. 118-126, 2001.

JORDAN, A. et al. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant. *Journal of Neuro-Oncology*, v.78: 7–14, 2006.

JÚNIOR, J. Tratamento com Hipertermia por Radio Frequência e Oxidação Sistêmica. *Medicina Complementar*, 2007.

KAMPINGA, H. e DIKOMEY, E. Hyperthermic radiosensitization: mode of action and clinical relevance. *int. j. radiat. biol.*, v. 77, n. 4, p. 399-408, 2001.

KANDALA, S.; LIAPI, E.; WHITCOMB, L.; ATTALURIF, A.; IVKOV, R. Temperature-controlled power modulation compensates for heterogeneous nanoparticle distributions: a computational optimization analysis for magnetic hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, v. 36, n. 1, p. 115–129, 2019.

KIDA, Y., MORI, Y. ; HATORI, T. ; KOBAYASHI, T. Interstitial hyperthermia of malignant gliomas with implant heating system. *Neurological Surg.*, v. 18, n. 11, p. 1007-1014, 1990.

KITTEL, C.. Theory of the structure of ferromagnetic domains in films and small particles. *Phys Rev.*, v. 70, p. 965, 1946.

KOBAYASHI, T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Biotechnol. J., Aichi*, v. 6, p. 1342–1347, 2011.

LAGENDIJK, J. Hyperthermia treatment planning. *Phys. Med. Biol.*, v. 45, p. R61–R76, 2000.

LATORRE, M. e RINALDI, C. Applications of magnetic nanoparticles in medicine : magnetic fluid hyperthermia. *PRHSJ*, v. 28, n. 3, 2009.

LAURET, S.; DUTZ, S.; HÄFELI, O.; MAHMOUDI, M. Magnetic fluid hyperthermia - focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 166, p. 8–23, 2011.

LE, B.; SHINKAI, M.; KITADE, T.; HONDA, H.; YOSHIDA, J.; WAKABAYASHI, T.; KOBAYASHI, T. Preparation of Tumor-Specific Magnetoliposomes and Their Application for Hyperthermia, v. 34, n.1, p. 66-72, 2001.

LEE, J.; CHA, J.; YOON, H.; LEE, J.; KIM, Y. Magnetic multi-granule nanoclusters: A model system that exhibits universal size effect of magnetic coercivity. *Scientific Reports*, vol. 5, 2015.

LEPOCK, J. Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. *Int. J. Hyperthermia*, v. 19, n. 3, p. 252–266, 2003.

LOUIS, N.; OHGAKI, H.; WIESTLER, D.; CAVENEE, K.; BURGER, C.; JOUVET, A. WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.*, v. 114, p. 97–109, 2007.

MAGFORCE. Our story. Disponível em: https://www.magforce.com/en/home/about_magforce/. Acesso em: 28/08/2019.

MAHMOUDI, K.; BOURAS, A.; BOZEC, D.; IVKOV, R.; HADJAPANAYIS, C. Magnetic hyperthermia therapy for the treatment of glioblastoma - a review of the therapy's history, efficacy and application in humans. *Int J Hyperthermia*, v. 34, n. 8, p. 1316-1328, 2018.

MAIER-HAUFF, K.; ROTHE, R.; SCHOL, R.; GNEVECKOW, U.; WUST, P.; THIESES, A.; FEUSSNER, A.; VONDEIMLING, A.; WALDÖFNER, N.; FELIX, R.; JORDAN, A. Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme, *J.Neurooncol*, v. 81, p. 53–60, 2007.

MAIER-HAUFF, K.; ULRICH, F.; NESTLER, D.; NIEOFF, H.; WUST, P.; THIESEN, B.; ORAWA, H.; JORDAN, A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.*, v. 103, n.2, p. 317-24, 2011.

MIASKOWSKI, A. e SAWICK, B. Magnetic fluid hyperthermia modeling based on phantom measurements and realistic breast model. *IEEE Trans Biomed Eng.*, v. 60, n. 7, p. 1806–13, 2013.

MOROZ, P.; JONES, S.; GRAY, B. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future direction. *Int. J. Hyperthermia*, v. 18, n. 4, p. 267-284, 2002.

MÜLLER, C. Die Röntgenstrahlenbehandlung der Malignen Tumoren und ihre Kombinationen. *Strahlentherapie Bd.*, v. 3, p. 177, 1913.

MÜLLER, S. Magnetic fluid hyperthermia therapy for malignant brain tumors - an ethical discussion. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, Aachen, v.5, p. 387–393, 2009.

NABIL, M.; DECUZZI, P.; ZUNINO, P. Modelling mass and heat transfer in nano-based cancer hyperthermia. *R Soc Open Sci.*, v. 2, n. 10, 150447, 2015.

NÉEL, L., C.R. *Hebd. Séan. Acad. Sci. Paris*, 228, 664, 1949.

NÉEL, L. Théorie du trainage magnétique des ferromagnétiques en grains fins avec applications aux terres cuites. *Ann Géophys*, v. 5, p. 99–136, 1949.

OHNO, T.; WAKABAYASHI, T.; TAKEMURA, A. et al. Effective solitary hyperthermia treatment of malignant glioma using stick type CMC-magnetite. In vivo study. *J Neurooncol*, v. 56, n. 3, p. 233-9, 2002.

PAVEL, M. e STANCU, A. Ferromagnetic nanoparticles dose based on tumor size in magnetic fluid hyperthermia câncer therapy. *IEEE Trans Magn.*, v. 45, n. 11, p. 5251–4, 2009a.

PAVEL, M., STANCU, A. Study of the optimum injection sites for a multiple metastases region in cancer therapy by using MFH. *IEEE Trans Magn.*, v. 45, n. 10, p. 4825–8, 2009b.

PEARCE, J.; COOK, J.; HOOPES, P.; GIUSTINI, A. FEM numerical model study of heating in magnetic nanoparticles. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, v. 7901, 2011.

PENNES, H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol*. 1(2):93–122. 1948.

RABIAS, I.; TSITOU LI, D.; KARAKOSTA, E. et al. Rapid magnetic heating treatment by highly charged maghemite nanoparticles on Wistar rats exocranial glioma tumors at microliter volume. *Biomicrofluidics*, v. 4, n. 2, 024111, 2010.

RAILSBACK, F. e GRIMM, V. *Agent-Based and Individual-Based Modeling: A practical introduction*. Princeton University Press, Princeton, London, 2012.

RAST, L. e HARRISON, J. Computational modeling of electromagnetically induced heating of magnetic nanoparticle materials for hyperthermic cancer treatment. *PIERS Online*, v. 6, n. 7, p. 690-694, 2010.

ROHDENBURG, G. Fluctuations in the growth energy of tumors in man, with especial reference to spontaneous recession. *J Cancer Res*, v. 3, p. 192-221, 1918.

ROSENSWEIG, R. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, R.E. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 252, p. 370-374, 2002.

ROTI, J. Introduction: Radiosensitization by hyperthermia, *International Journal of Hyperthermia*, v. 20, n. 2, p. 109-114, 2009.

SATO, C. Estudo de vórtice magnético em nanopartículas para aplicações em hipertermia magnética. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Física Gleb Wataghin, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2014.

SAVITZKY, A. e GOLAY, M. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analytical Chemistry*, v. 36, n. 8, p. 1627-1639, 1964.

SHAH, R.; DAVIS, T.; GLOVER, A.; NIKLES, D.; BRAZEL, C. Impact of magnetic field parameters and iron oxide nanoparticle. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 387, p. 96-106, 2015.

SHLIOMIS, M. Magnetic fluids. *Sov. Phys.- Uspekhi*, v. 17, n. 2, p. 153-169, 1974.

STAUFFER, P. e GOLDBERG, S. Introduction: Thermal ablation therapy. *Int. J. Hyperthermia*, v. 20, p. 671-677, 2004.

STEA, B.; KITTELSON, J.; CASSADY, J.; HAMILTON, A.; GUTHKELCH, N.; LULU, B.; OBBENS, E.; ROSSMAN, K.; SHAPIRO, W.; SHETTER, A.; CETAS, A. Treatment of malignant gliomas with interstitial irradiation and hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.*, v. 24, p. 657-667, 1992.

STERLING, L. and TAVETER, K. *The Art of Agent-Oriented Modeling*. The MIT Press, Cambridge, MA., London, England, 2009.

STONER, E. And WOHLFARTH, E.. *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A* 240, 599. 1948.

SURIYANTO, E.; NG, E.; KUMAR, S. Physical mechanism and modeling of heat generation and transfer in magnetic fluid hyperthermia through Néelian and Brownian relaxation: a review. *BioMed Eng OnLine*, 16:36, 2017.

THAKKAR, J.; DOLECEK, T.; HORBINSKI, C.; OSTROM, Q.; LIGHTNER, D.; BARNHOLTZ-SLOAN, J.; VILLANO, J. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, v.23, n.10, p. 1985–1996, 2014.

THIESEN, B. e JORDAN, A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia, *Int. J. Hyperth.*, v. 24, p. 467–474, 2008.

VAN DER ZEE, J. Heating the patient : a promising approach ?. *Annals of Oncology*, Rotterdam, v. 13, p. 1117-1184, 2002.

VOLLATH, D. Nanoparticles – Nanocomposites – Nanamaterials: An Introduction for Beginners. Weinheim: Wiley-VCH, 2013.

VON NEUMANN, J.. Theory of Self-Reproducing Automata. University of Illinois Press. Ed. and Completed by A. Burk, University of Illinois Press, 1966.

VUJASKOVIC, Z. ; SONG, C.. Physiological mechanisms underlying heat-induced radiosensitization. *Int. J. Hyperthermia*, v. 20, n. 2, p. 163–174, 2004.

WEISS, P. La variation du ferromagnétisme avec la température. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences*, p.1136-1139, 1906.

WILENSKY, U. e RAND, W. An introduction to agente-based modeling. The MIT press. Cambridge, London, 2015.

WILSON, T.; KARAJANNIS, M.; HARTER, D. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int.*, v. 5, p. 64, 2014.

WUST, P.; HILDEBRANST, B.; SREENIVASA, G.; RAU, S.; GELLERMANN, J.; RIESS, H.; FELIX, R.; SCHLAG, PM. Hyperthermia in combined treatment of câncer. *Oncology*, v. 3, p. 487-497, 2002.

XU, H.; ZONG, H.; MA, C.; et al. Evaluation of nano-magnetic fluid on malignant glioma cells. *Oncology Letters*, v. 13, n. 2, p. 677-680, 2017.

YANASE, M. ; SHINKAIS, M. ; HONDA, H et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes: ex vivo study. Japanese journal of cancer research : Gann, v. 88, n. 7, p. 630-2, 1997.

YANASE, M.; SHINKAIS, M.; HONDA, H.; WAKABAYASHI, T.; YOSHIDA, J.; KPBAYASHO, T. Intracellular Hyperthermia for Cancer Using Magnetite Cationic Liposomes: Na in vivo Study. pn J Cancer Res., v. 89, n. 4, p. 463-9, 1998a.

YANASE, M.; SHINKAIS, M.; HONDA, H et al. Antitumor immunity induction by intracelular hyperthermia using magnetite cationic liposomes. Japanese journal of cancer research: Gann, v. 89, n. 7, p. 775-82, 1998b.

YUE, K., YU, C., LEI, Q., LUO, Y., ZHANG, X. Numerical simulation of effect of vessel bifurcation on heat transfer in the magnetic fluid hyperthermia. Appl Therm Eng., v. 69, n. (1-2), p. 11-8, 2014.

APÊNDICE A

```

patches-own      ; propriedades dos patches
[
  old-tempCel    ; temperatura do patch na iteração anterior
  tempCel       ; temperatura do patch na iteração atual
  suscep       ; susceptibilidade magnética
  coth          ; cotangente hiperbólica
  y
  deltaT       ; variação de temperatura
  nAgentes     ; número de turtles num patch
  Etotal       ; energia total
]

turtles-own     ; propriedades dos agentes
[
  Tn           ; temperatura de cada agente
  potTot      ; potência total
  Et          ; energia total
]

globals
[
  min-tempCel
  max-tempCel
  nTicks
  t           ; tempo de relaxação
  mi         ; permeabilidade magnética do vácuo
  X         ; susceptibilidade magnética do óxido de ferro
  c         ; calor específico da água
  Cs       ; constante da susceptibilidade
  Cpo      ; constante da potência
]

to setup

```



```
clear-all
random-seed 19
celConstructor
nanoparticles
set min-tempCel min [old-tempCel] of patches
set max-tempCel max [old-tempCel] of patches

ask turtles [set Tn 309.15]

reset-ticks
end

to celConstructor      ; dará as condições iniciais da célula
ask patches
[
  set pcolor 138 - random-float 2
  initial-tempCel
  set old-tempCel tempCel
]
end

to nanoparticles      ; características visuais dos agentes móveis
create-turtles particles [set shape "bolinha" set color 122 set size 1 setxy random-xcor random-ycor ]
end

to initial-tempCel    ; temperatura inicial igual para todos os patches antes da primeira iteração
set tempCel 309.15
ask patch 0 0 [ set tempCel 309.65]
end

to difusão
move
tick
end

to go
```

```
set Cs (0.0000012 * 446000 * H * 1000 * 1.4E-24) / 1.4E-23
```

```
set Cpo (0.0000012 * ((H * 1000) ^ 2) * ((f * 1000) ^ 2) * 2 * (PI ^ 2) * 1E-6) / (1 + (2 * PI * f * 1000 * 1E-6) ^ 2)
```

```
tempBorda
```

```
calcCoth
```

```
calcSuscep
```

```
esquentando
```

```
contribuição
```

```
dissipação
```

```
move
```

```
set min-tempCel min [old-tempCel] of patches
```

```
set max-tempCel max [old-tempCel] of patches
```

```
if coleta? = true [saidaDados]
```

```
if ticks = 3600 [stop]
```

```
tick
```

```
end
```

```
to saidaDados ; método para extrair os dados gerados
```

```
file-open "C:\\Users\\raiss\\Desktop\\alpha 0.1\\19.txt" ; endereço onde o arquivo exportado será salvo
```

```
file-print mean [tempCel] of patches ; variável que terá seus valores exportados
```

```
file-close
```

```
end
```

```
to tempBorda ; método para manter a temperatura das bordas constantes,
```

```
; simulando um reservatório térmico
```

```
ask patches with-min [pycor] [set tempCel 309.15]
```

```
ask patches with-max [pycor] [set tempCel 309.15]
```

```
ask patches with-min [pxcor] [set tempCel 309.15]
```

```
ask patches with-max [pxcor] [set tempCel 309.15]
```

```
end
```

```

to move ; método para descrever o movimento das turtles pelos patches
ask turtles
[
  right random 360 fd 0.6
]
end

```

```

to calcCoth ; método para calcular a cotangente hiperbólica, operação que o programa não faz
ask patches
[
  set y (Cs / tempCel)
  set coth (((e ^ y) + (e ^ (- y)))/((e ^ y) - (e ^ (- y))))
]
end

```

```

to calcSuscep ; método para calcular a susceptibilidade
ask patches
[
  set suscep (9812 / (H * 1000)) * ( coth - ( tempCel / Cs ))
]
end

```

```

to esquentando ; aqui será calculada o delta T a cada iteração
ask turtles
[
  let susu 0
  ask patch-here
  [
    set susu suscep
  ]
  let Pot Cpo * susu ; a operação me dá a potência por quilo
  set potTot pot
  let potDose Pot * 9.67 * 10 ^(-8)
  set Et potDose / particles
]
end

```

to contribuição ; método que contabiliza o aquecimento caso haja um agente no patch

```
ask patches
[
  if any? turtles-here
  [
    set nAgentes count turtles-here
    set Etotal sum [Et] of turtles-here
    let dT Etotal / (4180 * 2.8 * 10 ^ (-7))
    set tempcel tempcel + dT
    set old-tempCel tempCel
  ]
]
end
```

to dissipação ; este método consiste na propagação do calor entre as unidades de célula

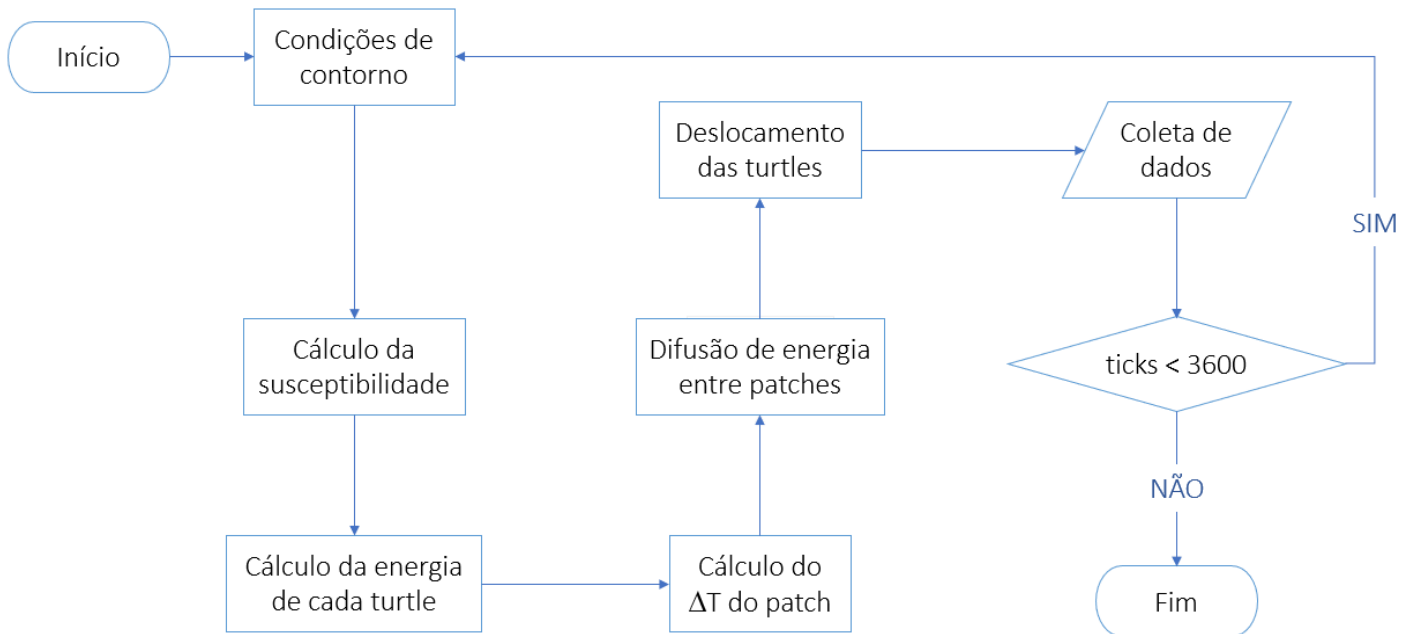
```
ask patches
[
  let soma sum [old-tempCel] of neighbors4
  let nVizinhos count neighbors4
  set soma soma + (4 - nVizinhos) * 309.15
  set tempCel (alpha * soma) + ((1 - (4 * alpha)) * old-tempCel)
  if tempCel < 0
  [
    set tempCel 1
  ]
  set old-tempCel tempCel
  colorPatch
]
end
```

to colorPatch ; método de coloração dos patches, proporcional às suas temperaturas

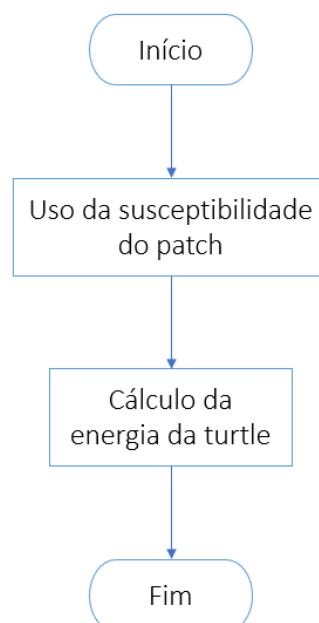
```
set pcolor scale-color 104 tempCel min-tempCel max-tempCel
end
```

APÊNDICE B

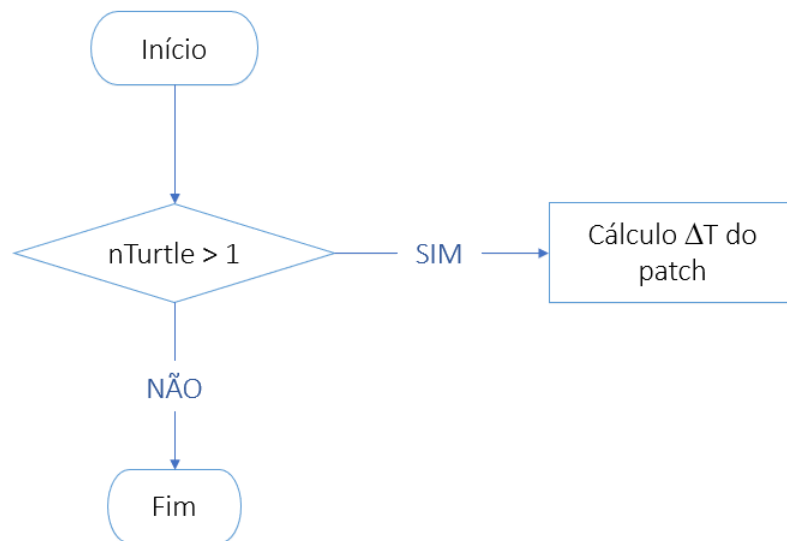
Fluxograma do método “GO”:



Fluxograma do método “Esquentando”:



Fluxograma do método “Contribuição”:



Fluxograma do método “Dissipação”:

