

**UnB - UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FGA - FACULDADE UNB GAMA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA**  
**BIOMÉDICA**

**DESENVOLVIMENTO DE UM ELETRODO EXPANSÍVEL  
DE NÍQUEL-TITÂNIO PARA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR  
RADIOFREQUÊNCIA**

**MARINA PINHEIRO MARQUES**

**ORIENTADOR(A): Dr<sup>a</sup>. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

**PUBLICAÇÃO: 054A/2016/ 2016**

**BRASÍLIA/DF: Setembro– 2016**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE UNB GAMA  
ENGENHARIA BIOMÉDICA**

**DESENVOLVIMENTO DE UM ELETRODO EXPANSÍVEL DE  
NÍQUEL-TITÂNIO PARA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR  
RADIOFREQUÊNCIA**

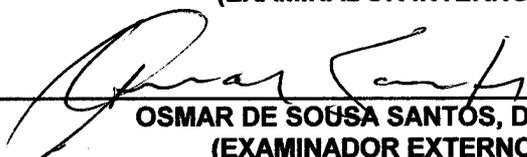
**MARINA PINHEIRO MARQUES**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA À FACULDADE UNB GAMA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A  
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.**

**APROVADA POR:**

  
\_\_\_\_\_  
**SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA, Dra. FGA / UNB  
(ORIENTADORA)**

  
\_\_\_\_\_  
**FABIANO ARAÚJO SOARES, Dr. - FGA / UNB  
(EXAMINADOR INTERNO)**

  
\_\_\_\_\_  
**OSMAR DE SOUSA SANTOS, Dr. - ITA  
(EXAMINADOR EXTERNO)**

**BRASÍLIA, 01 DE SETEMBRO DE 2016**

BRASÍLIA/DF, 01 de Setembro de 2016

#### FICHA CATALOGRÁFICA

MARINA PINHEIRO MARQUES  
DESENVOLVIMENTO DE UM ELETRODO EXPANSÍVEL DE NÍQUEL-TITÂNIO PARA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA, [Distrito Federal] 2016. 054A/2016. 147 p., 210 x 297 mm (FGA/UnB Gama, Mestre, Engenharia Biomédica, 2016). Dissertação de Mestrado - Universidade de Brasília. Faculdade Gama. Programa de Pós- Graduação em Engenharia Biomédica.  
1. Ablação por radiofrequência. 2. Eletrodo  
3. NiTi. 4. Fígado  
I. FGA UnB Gama/ UnB. II. DESENVOLVIMENTO DE UM ELETRODO EXPANSÍVEL DE NÍQUEL-TITÂNIO PARA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA

#### REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

MARQUES, M. P. (2016). Desenvolvimento de um Eletrodo expansível de Níquel-Titânio para Ablação Hepática por Radiofrequência. Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Publicação NO./ANO, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, Faculdade Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 147 p.

#### CESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: MARINA PINHEIRO MARQUES

TÍTULO: DESENVOLVIMENTO DE UM ELETRODO EXPANSÍVEL DE NÍQUEL-TITÂNIO PARA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA

GRAU: Mestre

ANO: 2016

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

---

2016.

Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília -DF.

CEP: 70910-900, Brasília, DF – Brasil

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos que se dedicam pelo avanço das tecnologias biomédicas no  
Brasil.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por me abençoar durante toda a minha jornada.

Agradeço à Prof<sup>a</sup> Suélia, minha orientadora, que sempre me inspirou a ir além e dar o meu melhor pela pesquisa. Agradeço seu imenso apoio e dedicação a este trabalho. Agradeço ainda às oportunidades de aprendizado que me foram dadas. Serei sempre grata.

Um agradecimento aos Laboratórios do ITA e seus pesquisadores do CCM, ITAS-MART e do LPM, pelo apoio prestado durante o meu estágio lá. Em especial ao Dr. Osmar e Dr. Otubo pela disponibilidade em passar conhecimento e aprendizado.

Agradeço ao Eng. Vitor Magalini do Laboratórios de Análise Instrumental e ao Processamento de Materiais da FGA/UnB, pelo apoio na realização dos testes com o NiTi.

Agradeço ao Dr. Rudimar Riva, pelas horas dedicadas exclusivamente a este trabalho, e responsável pelo engrandecimento deste projeto.

Agradeço à Dr<sup>a</sup> Fátima Mrué e toda sua equipe do Centro Cirúrgico da PUC-GO, que tornaram possível os testes *in vivo*.

Agradeço ao Sr. Garcia da empresa Microtubix pela doação dos tubos, por sua generosidade com a ciência. E á empresa Laser Tools pelos serviços prestados.

Agradeço à Denise, secretária da pós, que sempre me ajudou e simplificou todas as burocracias.

Agradeço à todos os pesquisadores do LaB que trabalharam comigo, e que por muitas vezes me auxiliaram em várias etapas do meu projeto e o tornaram possível. Em especial ao Pedro Penaforte, Pedro Matias, Duerno, Ronei, Pablo, Gil e Pete, pelos momentos de descontração.

Agradeço ao Leandro, que me ajudou com as modelagens 3D.

Agradeço ao LaB, que me acolheu como pesquisadora no SOFIA, pelo financiamento e por ter me disponibilizado um ambiente de trabalho saudável e amigável.

À CAPES pelo financiamento deste trabalho.

Um agradecimento especial à Diana, que muito colaborou com a minha pesquisa e me auxiliou nos testes e nas simulações.

A todas as Gen de Brasília e de SJC, pela unidade.

Aos meus pais e aos meus irmãos, que estiveram sempre ao meu lado e me apoiaram

de todas as formas possíveis.

Às amigas Pam, Ana e Mileny, pela amizade e pela torcida.

Agradeço ao Felipe, que sempre esteve ao meu lado e me apoiou desde o início. Sua companhia e paciência foram essenciais. Obrigada por todo o carinho.

"Go as far as you can see, when you get there  
you'll be able to see farther."

Orison Swett Marden

## RESUMO

### DESENVOLVIMENTO DE UM ELETRODO EXPANSÍVEL DE NÍQUEL-TITÂNIO PARA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA

**Autor:** MARINA PINHEIRO MARQUES

**Orientador(a):** Prof(a). Dr<sup>a</sup>. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

**Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica – Dissertação de Mestrado  
BRASÍLIA/DF2016**

O Hepatocarcinoma é um tipo de tumor hepático com altos índices de morte no mundo todo. Quando diagnosticados em sua fase inicial, os nódulos tumorais de até 3cm podem ser tratados por ablação por radiofrequência (RFA). Este procedimento é realizado por uma incisão minimamente invasiva de um eletrodo, guiado por imagem até o foco do tumor, que entrega a corrente alternada em alta frequência ao tecido e causa a necrose celular por volta de 45°C-60°C. Apesar de oferecer pouco dano e baixo risco de complicações quando comparado a outros tratamentos, a RFA é pouco utilizada no Brasil por ter um custo elevado e poucos profissionais capacitados para realizá-la. Neste trabalho é apresentado o desenvolvimento e análise de um eletrodo ativo monopolar para ser acoplado ao equipamento SOFIA de RFA desenvolvido no Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília. Além disso, propõe uma relação entre a potência e geometria do eletrodo para garantir a zona de ablação e o acontecimento do *roll-off*, evento caracterizado pela variação brusca de impedância após a necrose, com e sem aceleradores, soluções de álcool anidro e ácido acético, injetadas para acelerar a queima. Foi construído um eletrodo guarda-chuva, ativo e monopolar, com liga NiTi com micro-soldagem por laser de fibra Yb. Para avaliação do eletrodo foram realizadas análise da solda por microscopia eletrônica de varredura. Para sua validação, foram realizados testes *ex vivo* em fígado bovino com comparações das dimensões de maior largura, menor largura e profundidade da zona de ablação obtidas com outros 8 eletrodos de eletrocirurgia. Por meio de um teste cego, somente 4 eletrodos foram escolhidos para avaliar as combinações de 40W e 80W de potência a 400kHz por 10min, 20min e 30min. Foram feitas simulações do modelo do eletrodo guarda-chuva de cinco hastes (5H) no *software* COMSOL e comparado com os resultados *ex vivo*. E, devido as diferenças de propriedades entre um tecido vivo e um *ex vivo*, foi realizada uma modelagem matemática com um modelo Cole-Cole adaptado, para avaliar a influência da impedância no eletrodo guarda-chuva 5H desenvolvido. O processo de fabricação adotado neste trabalho pode reduzir em até 10x o custo do eletrodo ativo comparado aos modelos comerciais. Os experimentos que testaram o eletrodo mostraram que a potência com 40W por até 30min é possível queimar um volume de até 25cm<sup>3</sup>. Foi constatada que a geometria adia o acontecimento do *roll-off* e conseqüentemente produz

zonas de ablação maiores e mais bem definidas que os demais eletrodos testados. Dentre os aceleradores, o álcool anidro combinado com a RFA possui maior potencial de auxílio na necrose tumoral. Este estudo constatou a impedância do tecido influi na densidade elétrica e por isso existe variação entre a ablação produzida em tecidos *in vivo* e *post mortem*.

**Palavras-chaves:** Ablação por radiofrequência, Eletrodo, NiTi, Fígado, Cole Cole.

## ABSTRACT

### Development of an expandable electrode of nickel titanium for Radiofrequency Ablation

**Author:** MARINA PINHEIRO MARQUES

**Supervisor:** Prof(a). Dr<sup>a</sup>. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

**Post-Graduation Program in Biomedical Engineering – Thesis of Master Degree Brasília,  
September of 2016.**

Hepatocellular carcinoma is a type of liver tumor with high death rates around the world. When it is diagnosed at an early stage, tumor nodules of up to 3cm can be treated by radiofrequency ablation (RFA). This procedure is carried out through a minimally invasive incision to insert an electrode which is image-guided to the location of the tumor and delivers an alternate high-frequency current to the tissue, causing cellular necrosis at around 45°C-60°C. In spite of offering little damage and low risk of complications when compared to other treatments, RFA is not often used in Brazil because of its elevated costs and because there are only few professionals that are trained to perform it. This paper presents the development and analysis of an active monopolar electrode that is to be attached to the SOFIA equipment for hepatic RFA developed in the Biomedical Engineering Laboratory of the University of Brasília. In addition, the paper proposes a relation between the potency and geometry of the electrode to ensure the zone of ablation and that the *roll-off* will happen, which is an event characterized by the precipitous variation of impedance after necrosis, with and without accelerators (solutions of anhydrous alcohol and acetic acid) injected to quicken the burn. An umbrella electrode, active and monopolar, was built with nickel titanium and micro welding by laser of Yb fiber. For the evaluation of the electrode, the analysis of the solder by scanning electron microscope was carried out. For its validation, *ex vivo* tests were performed on bovine livers, with comparisons of dimensions of larger width, narrow width and depth of the ablation zone obtained with 8 other electrosurgery electrodes. Through a blind experiment, only 4 electrodes were chosen to evaluate the combinations of 40W and 80W of potency at 400kHz per 10min, 20min and 30min. Simulations of the umbrella electrode model with 5 electrodes (5H) were performed in the COMSOL *software* and compared to the *ex vivo* results. And due to the difference of properties between live and *ex-vivo* tissue, a mathematic modeling with and adapted Cole-Cole model was made to evaluate the influence of impedance on the developed 5H umbrella electrode. The manufacturing process used in this work can reduce up to 10x the cost of the active electrode. The experiments that tested the electrode showed that with potency of 40W for up to 30min it is possible to burn a volume of up to 25cm<sup>3</sup>. We found that the geometry delays the *roll-off* and consequently produces larger and better-defined ablation zones than any other electrode that

was tested. Between the accelerators, anhydrous alcohol combined with RFA is potentially more helpful in tumor necrosis. This study found that tissue impedance influences the electrical density and that is why a variation between the ablation produced on *in vivo* and *post mortem* tissues exists.

**Key-words:** Radiofrequency Ablation, Electrode, NiTi, Liver, Cole Cole.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>26</b>
<b>1.1</b>	<b>CONTEXTUALIZAÇÃO</b>	<b>26</b>
<b>1.2</b>	<b>DEFINIÇÃO DO PROBLEMA</b>	<b>27</b>
<b>1.3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>29</b>
1.3.1	Objetivo Geral	29
1.3.2	Objetivo Específicos	29
<b>1.4</b>	<b>ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO</b>	<b>29</b>
<b>2</b>	<b>ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA</b>	<b>33</b>
<b>2.1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>33</b>
<b>2.2</b>	<b>CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA</b>	<b>33</b>
<b>2.3</b>	<b>TECNOLOGIAS RELACIONADAS</b>	<b>34</b>
<b>2.4</b>	<b>PRINCÍPIOS DE FUNCIONAMENTO</b>	<b>35</b>
2.4.1	Dano térmico ao tecido	36
<b>2.5</b>	<b>IMAGENS MÉDICAS</b>	<b>38</b>
2.5.1	Diagnóstico e guiagem por Imagem	38
2.5.2	Princípios de Imagens Médicas	38
<b>2.6</b>	<b>DELIMITANDO UM TUMOR EM UMA IMAGEM MÉDICA</b>	<b>40</b>
2.6.1	Segmentação e dimensionamento do tumor	40
2.6.2	Interface com o usuário	43
2.6.3	Pré-clínico	43
<b>2.7</b>	<b>GERADORES DE RADIOFREQUÊNCIA</b>	<b>45</b>
2.7.1	O gerador SOFIA	45
2.7.2	Normas e Diretrizes Metodológicas	47
2.7.2.1	Classe de enquadramento segundo a ANVISA	48
<b>3</b>	<b>ELETRODOS DE ABLAÇÃO</b>	<b>49</b>
<b>3.1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>49</b>
<b>3.2</b>	<b>LIGAS COM EFEITO MEMÓRIA DE FORMA</b>	<b>52</b>
<b>3.3</b>	<b>MICRO SOLDAGEM A LASER</b>	<b>55</b>
<b>3.4</b>	<b>PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM ELETRODO GUARDA- CHUVA</b>	<b>56</b>
3.4.1	Escolha do Material	56
3.4.2	Curvatura dos fios: Temperatura e Tempo	57
3.4.3	Curvatura dos fios: Memorização em semi-circunferência	57
3.4.4	Soldagem dos fios	58

<b>3.5</b>	<b>ANÁLISE DO PONTO DE SOLDA</b>	<b>61</b>
3.5.0.1	Análise Térmica	62
<b>3.6</b>	<b>Empunhadura</b>	<b>63</b>
<b>3.7</b>	<b>TESTES EXPERIMENTAIS <i>IN VIVO</i></b>	<b>63</b>
3.7.1	Procedimento experimental	64
<b>3.8</b>	<b>TESTES EXPERIMENTAIS <i>EX VIVO</i></b>	<b>67</b>
3.8.1	Protocolo experimental	69
<b>3.9</b>	<b>MODELO TEÓRICO</b>	<b>74</b>
3.9.1	Bioequação do calor	74
3.9.2	Estimação da zona de ablação	75
<b>3.10</b>	<b>SIMULAÇÃO NUMÉRICA</b>	<b>75</b>
<b>4</b>	<b>ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA COMBINADA COM ACELERADORES</b>	<b>78</b>
<b>4.1</b>	<b>INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL</b>	<b>79</b>
<b>4.2</b>	<b>INJEÇÃO DE ÁCIDO ACÉTICO</b>	<b>79</b>
<b>4.3</b>	<b>PERFUSÃO DE SOLUÇÃO SALINA</b>	<b>80</b>
<b>4.4</b>	<b>EXPERIMENTOS EX VIVO PAI e PEI</b>	<b>81</b>
<b>5</b>	<b>IMPEDÂNCIA BIOLÓGICA DO FÍGADO</b>	<b>83</b>
<b>5.1</b>	<b>Introdução</b>	<b>83</b>
<b>5.2</b>	<b>Bioimpedância</b>	<b>83</b>
5.2.1	Modelo Elétrico Cole-Cole	86
<b>5.3</b>	<b>Modelagem Matemática do Cole-Cole adaptado</b>	<b>89</b>
5.3.1	Resolvendo o circuito proposto	90
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>93</b>
<b>6.1</b>	<b>IMAGENS</b>	<b>93</b>
<b>6.2</b>	<b>Processo de Fabricação do Eletrodo</b>	<b>95</b>
6.2.1	Memorização	95
6.2.2	Temperatura e tempo	97
6.2.3	Soldagem à laser	98
6.2.4	Análise do ponto de solda	99
6.2.5	Análise por DSC	101
6.2.6	Eletrodo guarda-chuva	102
<b>6.3</b>	<b>TESTES <i>IN VIVO</i></b>	<b>103</b>
<b>6.4</b>	<b>Resultados experimentais <i>ex-vivo</i></b>	<b>107</b>
<b>6.5</b>	<b>Simulação Numérica versus Experimental <i>ex vivo</i></b>	<b>112</b>
<b>6.6</b>	<b>Aceleradores</b>	<b>116</b>
<b>6.7</b>	<b>Cole Cole</b>	<b>120</b>

7	CONCLUSÃO . . . . .	121
7.1	Trabalhos Futuros . . . . .	122
	<b>APÊNDICES</b>	<b>125</b>
	APÊNDICE A – CHECK LISTA DO PROTOCOLO EXPERIMENTAL - TESTE <i>IN VITRO</i> . . . . .	126
	APÊNDICE B – DIMENSÕES DOS ELETRODOS . . . . .	128
	APÊNDICE C – ZONAS DE ABLAÇÃO UTILIZADAS NO TESTE CEGO . . . . .	130
	APÊNDICE D – COMPARAÇÃO ENTRE AS ZONAS DE ABLAÇÃO: 40W-80W 20MIN-30MIN . . . . .	134
	APÊNDICE E – DIAGRAMA DE TEMPERATURA LABVIEW . . . . .	136
	APÊNDICE F – DESENVOLVIMENTO DA SOLUÇÃO DE $Z_1$ . . . . .	138
	<b>ANEXOS</b>	<b>140</b>
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS . . . . .	142

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Custo aproximado para aquisição de equipamento e seção de procedimentos de ablação. Fonte: Adaptado de (OKHAI; SMITH, 2013). . . .	34
Tabela 2 – Sumário das potências encontradas por Okahai e Smith para diferentes tipos de tecidos biológicos com o eletrodo agulha desenvolvido de aço inox. . . . .	51
Tabela 3 – Tabela com o desempenho dos 4 sistemas de RFA para o alvo de 3cm de diâmetro mensurados por Rathke et al.. O quociente x/y avalia a esfericidade, quando mais esférico mais perto de 1. O valor P é equivalente ao teste t, um valor $P < 0.05$ implica em uma diferença significativa entre o valor mensurado e o calculado matematicamente. E o desvio com relação ao volume esperado ( $14,14\text{cm}^3$ ). Fonte: Adaptado de (RATHKE et al., 2014). . . . .	52
Tabela 4 – Descrição dos fios utilizados durante os testes, dimensões e marca. . . .	56
Tabela 5 – Massa das amostras utilizadas para análise térmica por DSC. . . . .	63
Tabela 6 – Configuração dos experimentos <i>in vivo</i> em suínos. São relacionados o lóbulo e o tipo de incisão realizada, duração do procedimento e os passos de incremento de tensão. (E = Exposto, P = Percutâneo) . . .	66
Tabela 7 – Descrição dos eletrodos utilizados nos experimentos e dimensão da parte ativa . . . . .	67
Tabela 8 – Parâmetros utilizados na simulação do modelo teórico. <sup>a</sup> = Parâmetros utilizados por (WATANABE et al., 2012). . . . .	76
Tabela 9 – Valores obtidos por Laufer <i>et al.</i> de permissividade, condutividade, $\alpha$ e frequência crítica para o tecido de fígado normal, tumoral e cirrótico .	86
Tabela 10 – Relação entre os vários métodos realizados e suas principais características. . . . .	96
Tabela 11 – Resultado da ablação com o eletrodo Agulha. . . . .	108
Tabela 12 – Resultados da ablação com o eletrodo Bola . . . . .	109
Tabela 13 – Resultados da ablação com o eletrodo 5H. . . . .	109
Tabela 14 – Resultados da ablação com eletrodo Guarda Chuva LeVeen . . . . .	109
Tabela 15 – Densidade de corrente calculada com a Equação 1 para potência e impedância fixadas em 40W 50 $\Omega$ . . . . .	109
Tabela 16 – Volumes obtidos por meio da integração da superfície isométrica da temperatura de 60°C com 19,53V para diferentes durações. . . . .	113

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Cronologia do projeto SOFIA ressaltando as contribuições da autora ao longo do desenvolvimento do projeto. . . . .	26
Figura 2 – Diagrama representativo de um procedimento de ablação. Fonte: Adaptado de (HOPKINS, 2016). . . . .	28
Figura 3 – A corrente elétrica dentro do fígado é conduzida por íons. A oscilação dos íons devido a corrente radiofrequência aplicada gera um calor resistivo. Dependendo da frequência, a direção de movimento dos íons pode variar milhões de vezes por segundo. Fonte: Adaptado de (HAEMMERICH, 2010). . . . .	36
Figura 4 – Efeito do dano término nas células para diferentes temperaturas. Fonte: Adaptado de (OKHAI; SMITH, 2013). . . . .	37
Figura 5 – Cabeçalho de um arquivo DICOM contendo as informações de uma sequência de MRI realizada em um paciente com HCC. (Autoria própria)	39
Figura 6 – Equipamento de Ultrassom e peça de fígado utilizado para adquirir imagens e vídeos de Ultrassom. Autoria própria. . . . .	40
Figura 7 – Diagrama de funcionamento do <i>software</i> de imagens. . . . .	41
Figura 8 – Captura da tela de Segmentação semi-automática em que o usuário indica o centro do tumor na imagem de MRI. . . . .	41
Figura 9 – Diagrama do método utilizado para dimensionar o tumor em imagens de MRI e TC. . . . .	42
Figura 10 – Diagrama de comunicação entre a central de controle e a interface do equipamento. (a) Diagrama das entradas e saídas entre a central de controle e a interface com o usuário (b) Tela do equipamento, ilustrando como seria a visualização dos parâmetros de temperatura, impedância e potência. . . . .	43
Figura 11 – Diagrama explicativo da pré-clínico web acoplado ao Vera. Fonte: Imagem cedida pelos autores com permissão . . . . .	44
Figura 12 – Geradores de Radiofrequência. (a) <i>Cool-Tip</i> da Covidien, (b) 1500X da <i>Angio Dynamics</i> ,(c) RF 3000 da <i>Boston Scientific</i> e (d) <i>CelonPower LAB</i> da Celon (Retirado de (RATHKE et al., 2014)). . . . .	45
Figura 13 – Diagrama do funcionamento geral do Equipamento SOFIA. A linha azuis correspondem ao sinal digital utilizado para controle e a linha vermelha corresponde ao sinal analógico que é utilizado para realizar a ablação. . . . .	46

Figura 14 – Domínios das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para incorporação de Equipamentos médico-assistenciais. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013) . . . . .	47
Figura 15 – Diferentes configurações de eletrodos (a) Expansível de 8 hastes monopolar seco, (b) Expansível 3 hastes monopolar seco, (c) Agulha monopolar molhado e (d) Agulha monopolar seca, internamente resfriado (ALMEIDA, 2012). . . . .	50
Figura 16 – Propriedades característica da liga NiTi (a) Histerese com as transformações de fase com a mudança de temperatura (b) Variação da estrutura cristalina do NiTi durante um ciclo de deformação, aquecimento e resfriamento. Fonte: Adaptado de Wiki Images. . . . .	53
Figura 17 – Esquemático de uma curva DSC característica do NiTi/LEFM mostrando as temperaturas de transformação e o calor latente associado durante o aquecimento e resfriamento. Fonte: Adaptado de (LAGOUDAS, 2008). . . . .	54
Figura 18 – Métodos utilizados na memorização dos fios de NiTi. Fios com curvatura do tipo: a) presilhas – <i>i</i> , b) parafuso – <i>ii</i> e fios de cobre – <i>iii</i> , c) molde e tampa usinado em formato ‘P’ – <i>iv</i> e d) tubos de inox 1, 2 e 3 (de baixo para cima)– <i>v</i> . . . . .	58
Figura 19 – Sistema do experimento soldagem a laser, composto por mesa atuadora, presilhas metálicas, laser Yb-fiber, gás de argônio e os fios de NiTi. Fonte: Autoria própria. . . . .	59
Figura 20 – Teste com a rotação no eixo x do corpo de prova C para soldagem das fitas. (a) Configuração utilizada para o corpo de prova C com $P = 400W$ e $t = 2$ ms e (b) Corpo de prova C com 3 pontos de solda em cada fita. . . . .	60
Figura 21 – Configuração utilizada para a soldagem do Eletrodo Guarda-chuva 6H com $P=400W$ e $t=2$ ms. . . . .	61
Figura 22 – Eletrodo 5H antes e depois da soldagem a laser. . . . .	61
Figura 23 – Preparação da amostra para análise da solda (a) Amostra soldada antes e depois do embutimento e (b) Equipamento utilizado para realizar o polimento da amostra até o ponto de solda. . . . .	62
Figura 24 – Empunhadura desenvolvida para acionamento do eletrodo (a) Modelo 3D (b) Empunhadura impressa na impressora 3D. . . . .	63
Figura 25 – Local de incisão do Eletrodo LeVeem e do sensor de temperatura durante os testes <i>in vivo</i> , indicado por um círculo vermelho. (a) Incisão perpendicular ao fígado e (b) Incisão percutânea no lado direito do suíno. . . . .	65

Figura 26 – Medição da temperatura com sensor de infravermelho da região de ablação depois de 12min de procedimento. (a) Fígado suíno após a queima, indicado pela seta o local onde foi inserido o eletrodo (b) Captura da câmera térmica marcando 62,8°C no local indicado. . . . .	66
Figura 27 – Eletrodos testados neste estudo. a) Guarda-chuva I b) Guarda-chuva 5H II c) Guarda-chuva III hastes d) Tipo pato e) Eletrodos de eletrobisturi I-Fio, II-Agulha, III-Alça, IV-Bolinha, V-Bola e VI-Faca. . . . .	68
Figura 28 – Configuração da bancada utilizada durante os testes experimentais <i>ex vivo</i> . . . . .	68
Figura 29 – Diagrama explicativo da configuração utilizada durante os experimentos <i>ex vivo</i> . A direita o equipamento SOFIA e a esquerda a peça de fígado bovino <i>post mortem</i> com eletrodo guarda-chuva 5H. . . . .	70
Figura 30 – Módulo de aquisição de temperatura com termistores NTC de 100k $\Omega$ , 2 fixos em uma placa de acrílico e um terceiro para monitorar a temperatura do fígado. Os sinais são capturados por um NI USB 6009 e plotados no computador em tempo real. . . . .	71
Figura 31 – Configuração utilizada para monitoramento da temperatura. (a) Eletrodo guarda-chuva com os termistores posicionados a 3mm e 8mm de distância e (b) Inseridos lateralmente na peça de fígado bovino. . . . .	72
Figura 32 – Ilustração dos cortes, para analisar a zona de ablação nas 3 dimensões da peça. Primeiro corte em x, onde são medidos os maiores eixos vertical e horizontal e depois o corte em z para medição da profundidade. . . . .	73
Figura 33 – As zonas de ablação foram aproximadas ao volume de uma elipse, em que os maiores eixos em x, y e z equivalem aos raios a, b e c do elipsoide. . . . .	74
Figura 34 – Modelo utilizado na simulação numérica do eletrodo guarda-chuva 5H. . . . .	76
Figura 35 – Critérios de Milão e Barcelona para transplante de fígado em pacientes com HCC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). . . . .	78
Figura 36 – Diagrama representativo de um procedimento de ablação. Fonte: (HOPKINS, 2016). . . . .	80
Figura 37 – Agulhas utilizadas para realizar os testes e peça de fígado bovino que foram utilizadas para o teste com os aceleradores Ácido Acético e Álcool Anidro. . . . .	81
Figura 38 – Configuração utilizada no experimento. Eletrodo posicionado na peça de fígado bovino, com os sensores de temperatura posicionados e a agulha de injeção de Ácido Acético. . . . .	82
Figura 39 – Diagrama de um circuito equivalente a uma célula. Fonte: Adaptado de (MACIAS, 2009) . . . . .	84
Figura 40 – Diagrama das variáveis consideradas em análise de Bioimpedância. Fonte: Autoria própria. . . . .	85

Figura 41 – Média da condutividade e permissividade dos tecidos: normal, tumoral e cirrótico. As linhas contínuas são o modelo Cole-Cole ajustado para os parâmetros da Tabela 9. Fonte: (LAUFER et al., 2010) . . . . .	86
Figura 42 – Circuito equivalente do fígado como gerador de tensão em um circuito RC. . . . .	87
Figura 43 – Circuito com chave alternando entre A e B para variar o transiente e o regime permanente. . . . .	88
Figura 44 – Circuito equivalente das impedâncias resultantes no tecido . . . . .	89
Figura 45 – Circuito simplificado da impedância ( $Z_i$ ) do modelo Cole-Cole. . . . .	90
Figura 46 – Interface para imagens de ultrassom com ferramentas de seleção de manual de diâmetro 2,7cm e área 6,436cm <sup>2</sup> . . . . .	93
Figura 47 – Dimensionamento da área de uma bola utilizada como referência (a) Áreas selecionadas manualmente com a interface de imagens US: I- Elipse, II- Polígono, III- Mão livre e (b) Print da tela com a área selecionada pelo <i>software</i> do equipamento utilizado para a aquisição das imagens. . . . .	94
Figura 48 – Fios com curvatura obtida utilizando os gabaritos curvos (As letras correspondem ao tipo de fio utilizado. . . . .	95
Figura 49 – Fios com curvatura obtida utilizando os gabaritos curvos. As letras correspondem ao tipo de fio utilizado. . . . .	97
Figura 50 – Teste dos parâmetros potência e tempo com os corpos de prova A, B e C. . . . .	98
Figura 51 – Eletrodos guarda-chuva depois da realização da solda (a) Guarda-chuva de 6H (b) Guarda-chuva de 5H. . . . .	99
Figura 52 – Imagens obtidas com o MEV do começo do ponto de solda. (a) Solda A 502x (b) Vista transversal do corpo de prova C 197x (c) Solda B 349x. 100	
Figura 53 – Imagens obtidas com o MEV da seção transversal do centro do ponto solda da amostra embutida (Aumento de 2kx). (a) Região da Solda A (b) Região da Solda B. . . . .	100
Figura 54 – Análise Térmica via calorimetria diferencial de varredura do fio e hastes do eletrodo 6H antes e depois dos processos de fabricação do eletrodo. .	101
Figura 55 – Eletrodos guarda-chuva desenvolvido pela autora com cateter de aço inox e empunhadura(a) Eletrodo 6H e (b) Eletrodo 5H. . . . .	103
Figura 56 – Curvas dos parâmetros obtidas durante os testes <i>in vivo</i> . . . . .	104

Figura 57 – Zona de ablação produzida em fígado suíno nos Experimentos 3, 5 e 7 (a) Região de ablação do Experimento 03 em um pequeno pedaço de fígado (b) Trajeto da agulha (seta tracejada) do Experimento 05 em que o eletrodo ficou posicionado sobre a Veia supra hepática (seta cheia) e (c) Região de ablação do Experimento 07 (seta cheia) e um vaso (seta tracejada). . . . .	105
Figura 58 – Zona de ablação produzida em fígado suíno no Experimento 06. (a) Zonas de ablação: indicado pelas setas cheia a zona central com necrose e a pela seta pontilhada a zona circundante de coagulação com transição para o tecido normal. (b) Volume de ablação produzida pelo eletrodo guarda-chuva LeVeem <sup>TM</sup> . . . . .	106
Figura 59 – Peça de fígado suíno que teve sua amostra analisada no teste anatomo-patológico. Foi observado no tecido a coagulação das células. . . . .	106
Figura 60 – Seção transversal da zona de ablação produzida com o eletrodo bola. a) Com isolamento no corpo do eletrodo b) Sem isolamento no corpo do eletrodo. . . . .	108
Figura 61 – Seção transversal da zona de ablação produzida com o eletrodo 5H com potência de 80W durante 30min em fígado bovino. É possível identificar a zona de necrose na região que ficou próxima as hastes do eletrodo e um volume esférico bem delimitado. . . . .	108
Figura 62 – Gráfico da variação da Densidade de Corrente com a mudança de Impedância de 10Ω a 100Ω, com a potência fixa em 40W para os eletrodos avaliados neste trabalho. . . . .	110
Figura 63 – Distribuição do campo elétrico obtida com a tensão de 19,53V no regime estacionário para o eletrodo 5H. . . . .	113
Figura 64 – Volume obtido considerando uma superfície isotérmica com 60°C obtida com uma tensão de 19,53V. . . . .	114
Figura 65 – Gráfico dos volumes obtidos por meio da integração da superfície isotérmica para Temperaturas de 50°C, 60° e 100°C utilizando o eletrodo guarda-chuva 5H. (a) Crescimento do volume a partir da ponta das hastes com formato de estrela e (b) Para tempos maiores a região se torna mais esférica e bem definida. . . . .	115
Figura 66 – Gráfico comparativo da temperatura de ablação simulada no COMSOL e medida no experimento <i>ex vivo</i> 40W. $T_{sim}$ = Temperatura da simulação e $T_{ex}$ = Temperatura do experimento <i>ex vivo</i> . . . . .	115
Figura 67 – Volume de ablação obtido com o eletrodo guarda-chuva 5H com 80W por 30min, visualização 3D que permite comparar o formato com o volume isotérmico simulado pelo COMSOL. . . . .	116
Figura 68 – Peça de fígado depois de 10min após a injeção de álcool anidro. . . . .	116

Figura 69 – Peça de fígado depois de 10min após a injeção de ácido acético. . . . .	117
Figura 70 – Ilustração do lóbulo hepático do fígado mostrando o tecido conjuntivo e os sinusóides. Fonte: Hepcentro (HEPCENTRO, 2004) . . . . .	117
Figura 71 – Zona de ablação do eletrodo guarda-chuva 5H combinado com o álcool anidro P=40W (a) 0,5ml e 5min (b) 1ml e 5min e (c) 1ml e 10min. . . . .	118
Figura 72 – Zona de ablação do eletrodo guarda-chuva 5H combinado com o ácido acético P=40W e 10min (a) Corte da zona de ablação na seção xy e (b)Corte na seção z. . . . .	119
Figura 73 – Dimensões do Eletrodo guarda chuva 5H modelo 3D <i>SolidWorks</i> . . . . .	128
Figura 74 – Eletrodo guarda chuva LeVeen (4.0) a) Vista periférica b) Agulha de inserção c) Vista lateral e d)Dimensões do eletrodo. . . . .	128
Figura 75 – Dimensões dos Eletrodos de Eletro-bisturi. . . . .	129
Figura 76 – Zona de ablação e dimensões do eletrodo alça realizados 40W por 10min. . . . .	130
Figura 77 – Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo bolinha realizados 40W por 10min. . . . .	130
Figura 78 – Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo bola realizados 40W por 10min. . . . .	131
Figura 79 – Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo agulha realizados 40W por 10min. . . . .	131
Figura 80 – Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo pato realizados 40W por 10min. . . . .	131
Figura 81 – Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo faca realizados 40W por 10min. . . . .	132
Figura 82 – Zona de ablação do eletrodo fio realizados 40W por 10min. Não foi possível medir as dimensões pois o tecido lesionado ficou aderido ao eletrodo. . . . .	132
Figura 83 – Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo Guarda-chuva LeVeen <sup>TM</sup> realizados 40W por 10min. . . . .	133
Figura 84 – Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo Guarda-chuva 5H realizados 40W por 10min. GC. = Guarda-chuva. . . . .	133
Figura 85 – Diagrama de blocos da sub-vi criada para a leitura da temperatura no <i>software</i> LabView 2015. As variáveis A, B C e D são parâmetros do termistor e Ro é resistor utilizado no circuito divisor de tensão. . . . .	136
Figura 86 – Diagrama de blocos criado para a leitura da temperatura do DAQ USB NI 6009 e salvamento dos dados com o <i>software</i> LabView 2015. . . . .	137

Figura 87 – Eletrodos comerciais: (A) RITA <sup>®</sup>*Medical Systems* modelo 30, (B) RITA <sup>®</sup>*Medical Systems* modelo 70, (C) RITA <sup>®</sup>*Medical Systems* modelo 90/StarBurst XL <sup>®</sup>, (D) RITA<sup>®</sup>*Medical Systems* modelo 100/StarBurst Xli<sup>®</sup>70, (E) Radiotherapeutics <sup>®</sup>LeVeen <sup>®</sup>2, 3 and 3.5cm, and (F) Radiotherapeutics <sup>®</sup>LeVeen<sup>®</sup>4cm; (G) Radionics<sup>®</sup>Cool-tip RF<sup>®</sup>individual 3-cm tip e em grupo, (H) Berchtoldw HiTT<sup>®</sup>ponta 1cm por 1.2mm de diâmetro e ponta de 1.5cm/2mm de diâmetro, e (I) Convatec <sup>®</sup>MIRAS RC<sup>®</sup>, MIRAS LN<sup>®</sup>, MIRAS LC<sup>®</sup>, MIRAS IOC<sup>®</sup>(da esquerda para a direita). Fonte: Retirado de (MULIER et al., 2003) . . . . . 141

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Af	Temperatura final de reversão da martensita em austenita
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
CCM	Centro de Competência em Manufatura
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CHC	Hepatocarcinoma ou Carcinoma Hepatocelular
CISPR	Comitê Internacional Especial de Perturbações Radioelétricas
DICOM	<i>Digital Imaging Communications in Medicine</i>
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
EMA	Equipamentos Médico-Assistências
FGA	Faculdade do Gama
GC	Guarda-chuva
GUI	<i>Graphical User Interface</i>
HCC	Hepatocarcinoma ou Carcinoma Hepatocelular
HIFU	Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade
IEAv	Instituto de Estudos Avançados
IEC	Comissão Eletrotécnica Internacional
ITA	Instituto de Tecnologia Aeronáutica
LaB	Laboratório de Engenharia Biomédica
LARA	Laboratório de Automação e Robótica
LBW	<i>Laser Beam Welding</i>
LEI	Laboratório de Engenharia e Inovação
LEMF	Liga com Efeito de Memória de Forma

LIHC	<i>Liver Hepatocellular Carcinoma</i>
LPM	Laboratório de Processamento de Materiais
MEV	Microscópio Eletrônico de Varredura
MEF	Método de Elementos Finitos
MRI	Ressonância Magnética
NBR	Norma Brasileira
NiTi	Níquel e Titânio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAI	Injeções de Ácido Acético
PEI	Injeção Percutânea de Etanol
PUC	Pontifícia Universidade Católica
RF	Radiofrequência
RFA	<i>Radiofrequency Ablation</i> ou Ablação por Radiofrequência
SAR	<i>Specific Absorption Rate</i>
SMA	Liga com Memória de Forma <i>Shape Memory Alloys</i>
SOFIA	<i>Software of Intensive Ablation</i>
TACE	Quimioembolização transarterial ( <i>Transcatheter Arterial Chemoembolization</i> )
TC	Tomografia Computadorizada
TCGA	<i>Cancer Genome Atlas</i>
TCIA	<i>Cancer Image Archive</i>
UnB	Universidade de Brasília
US	Ultrassom
VERA	Equipamento de acesso remoto

## LISTA DE SÍMBOLOS

$J$	Densidade de corrente [ $A/m^2$ ]
$E$	Intensidade de campo elétrico [ $V/m$ ].
$q$	fonte de calor [ $W/m^3$ ]
$Q_p$	Perda de calor por perfusão
$Q_m$	Geração de calor por metabolismo
$\rho$	Densidade [ $J/Kg.K$ ]
$c$	Calor específico
$c_f$	Calor específico do fígado [ $J/Kg.K$ ]
$k$	Condutividade térmica [ $W/m.K$ ]
$R$	Constante dos gases [ $J/Kmol$ ]
$A$	Fator de frequência [ $s^{-1}$ ]
$\Delta E$	Energia de ativação [ $J/mol$ ]
$\Omega$	Dano térmico
$T$	Temperatura
$P$	Potência
$T_{amb}$	Temperatura ambiente
$t$	tempo
$Z$	Impedância total
$Z_i$	Bioimpedância
$Z_1$	Impedância do fígado em paralelo com o eletrodo
$\epsilon_0$	Permissividade do vácuo
$\epsilon_r$	Permissividade relativa do tecido (real)
$\epsilon_r''$	Permissividade relativa do tecido (imaginária)
$\sigma$	Condutividade

$V_B$	Tensão de entrada
$V_R$	Tensão no resistor
$V_C$	Tensão no capacitor
$V_i$	Tensão inicial
$V_f$	Tensão final
$t_s$	Tempo de subida
$R_i$	Resistor
$i_0$	Corrente no circuito
K	Constante da célula
$\omega$	Frequência angular
$\tau$	Tempo de relaxação
$R_e$	Resistência do eletrodo 5H
$C_e$	Capacitância do eletrodo 5H
$R_f$	Resistência do fígado
$C_f$	Capacitância do fígado
$R_{ep}$	Resistência entre as hastes do eletrodo 5H
$C_{ep}$	Capacitância entre as hastes do eletrodo 5H
NA	Não se aplica

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

O SOFIA (*Software of Intensive Ablation*) é um projeto financiado pelo Ministério da Saúde em parceria com a Universidade de Brasília e é uma das frentes do LaB - Laboratório de Engenharia Biomédica, ambos vinculados ao LEI (Laboratório de Engenharia e Inovação) da FGA (Faculdade do Gama), cuja proposta é o desenvolvimento de um equipamento de ablação por radiofrequência constituindo-se de um gerador de Radiofrequência, eletrodo monopolar ativo e *software* de controle. A equipe SOFIA tem trabalhado desde janeiro de 2015 em diversas frentes para o desenvolvimento de tecnologias para ablação. Os tópicos tratados nesse trabalho compreendem desde a fase embrionária até o estado final deste produto.

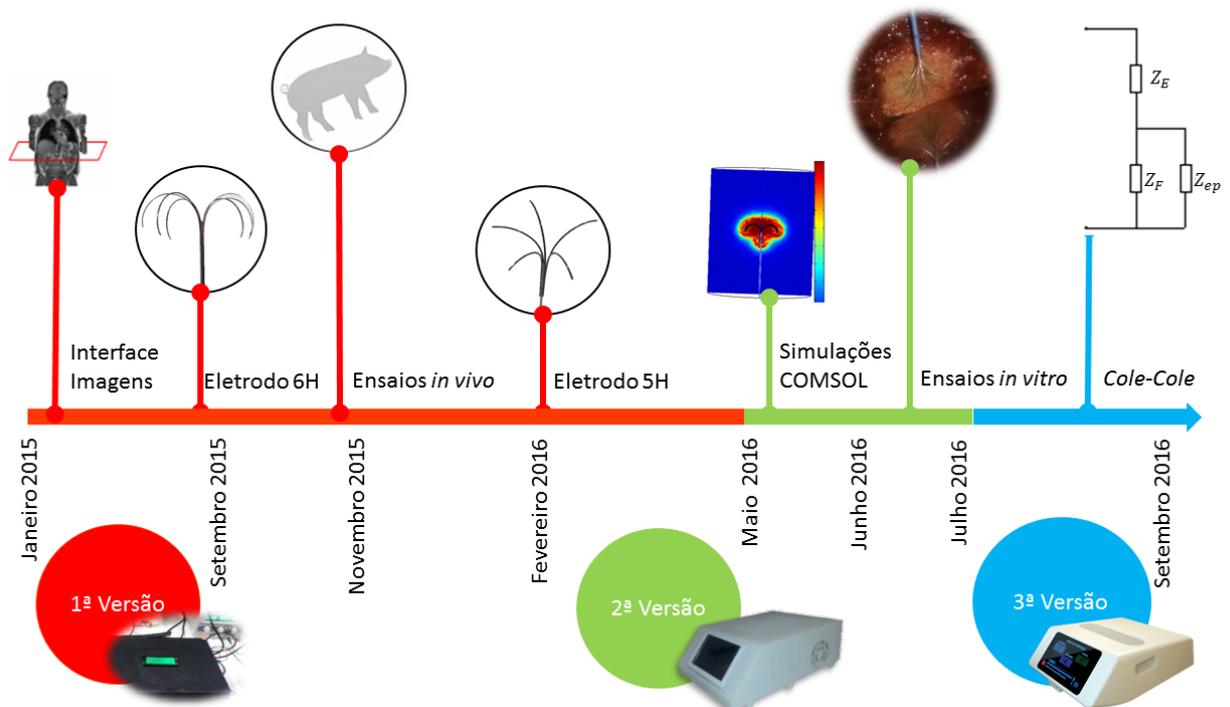


Figura 1: Cronologia do projeto SOFIA ressaltando as contribuições da autora ao longo do desenvolvimento do projeto.

Os requisitos técnicos e de confecção de um sistema como o SOFIA seguiu critérios de confecção de Engenharia de Produto que resultou em três versões até a presente data. A Figura 1 mostra a cronologia do desenvolvimento desse pesquisa em paralelo ao do SOFIA. Entre janeiro a setembro de 2015 foi construído o *hardware* principal do gerador e o *software* da parte pré-clínica e de imagens, com essa versão foram realizados os testes

*in vivo*. Na versão seguinte, de setembro a maio de 2016 foi acrescentado ao *hardware* uma fonte de alimentação própria, uma interface *touch screen*, os modos de operação pré-configurados (aumento gradual de potência em função do tempo) e construído o primeiro eletrodo. Na versão atual, até julho de 2016, tem-se o equipamento com um controle por *software*, que mantém a potência fixa e inclui interrupções de segurança.

Nesse processo de desenvolvimento estabeleceu uma das prioridades de contribuição da autora o desenvolvimento, análise de qualidade, usabilidade e eficiência de um eletrodo denominado eletrodo 5H que possui geometria guarda-chuva e é um instrumento ativo para ser integrado ao equipamento desenvolvido. Dentro de cada uma das versões do SOFIA serão ressaltadas as colaborações da autora.

## 1.2 DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

A aplicação do SOFIA será principalmente no tratamento do hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (HCC) que é um dos tipos de tumores malignos do fígado. Ele é classificado como câncer primário, por estar ligado às principais células do fígado, os hepatócitos, e sua causa pode estar associada aos vírus da hepatite B e da hepatite C. É um câncer bem agressivo e constitui 70-85% das neoplasias hepáticas primárias. É o quinto tumor maligno mais frequente em todo o mundo (KEW, 2005), (LOZANO et al., 2013). O HCC representa 85% dos tumores hepáticos primários e é responsável por quase dois terços das mortes por câncer. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o Carcinoma Hepatocelular é a segunda causa de óbito por câncer na espécie humana (PETER FRIED MICHAEL, 2009), (GOMES et al., 2013).

O diagnóstico e análise da extensão do hepatocarcinoma pode ser feito, preferencialmente, por métodos radiológicos dinâmicos e não invasivos como Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) ou Ultrassonografia (US) com contraste (XIE et al., 2011), (CLAVIEN et al., 2012), (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Dentre as formas de tratamento para o HCC, existem procedimentos e equipamentos que são utilizados para tentar diminuir ou até extinguir a região tumoral no fígado. Nos últimos anos, a ablação por radiofrequência (RFA) tem sido aplicada como um procedimento cirúrgico minimamente invasivo com sucesso no tratamento de tumores hepáticos (RATHKE et al., 2014), (TIONG; MADDERN, 2011). Nesse procedimento, o eletrodo, guiado por imagem, é inserido no tumor dentro do fígado e permite o tratamento de tumores de primeiro estágio. A passagem de corrente em alta frequência, tipicamente entre 400kHz a 500kHz gera calor no eletrodo e resulta no aumento da temperatura e conseqüentemente a queima das células cancerígenas, conforme a Figura (2).

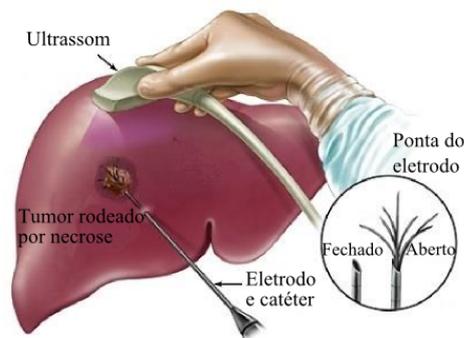


Figura 2: Diagrama representativo de um procedimento de ablação. Fonte: Adaptado de (HOPKINS, 2016).

Em uma operação de RFA a temperatura pode atingir até  $100^{\circ}\text{C}$  na região próxima ao eletrodo. A morte celular entretanto, é considerada instantânea entre  $50^{\circ}\text{C}$  e  $60^{\circ}\text{C}$  (HAEMMERICH, 2010).

Durante uma aplicação de RFA com duração de 2-5 min, o tumor necrosa devido a desnaturação da membrana da célula, considerado um dano irreversível (CHEN et al., 2009). A lesão é iniciada do centro e o seu tamanho cresce associado com a condução térmica do tecido e com o decaimento da impedância. Com a necrose do tecido a impedância aumenta repentinamente, este evento é chamado de *roll-off* (ALBA et al., 2011), (CHEN et al., 2009; PENG; NEILL; PAYNE, 2011).

O sucesso do procedimento da ablação está relacionado diretamente com o posicionamento correto do eletrodo, a sua geometria e a combinação ideal de potência e tempo aplicadas para garantir a necrose das células cancerígenas, evitando a morte dos tecidos saudáveis ao redor. Portanto, um eletrodo de ablação por radiofrequência foi concebido, projetado, construído e instrumentado, uma vez que esta tecnologia não existia no Brasil, se tratando de um trabalho pioneiro no LaB/LEI da FGA.

Um *software* de imagens foi desenvolvido para fornecer dados de dimensão e localização espacial do tumor a para indicar o modo de operação adequado, com potência e tempo pré-determinados para atingir o volume desejado. Um eletrodo guarda-chuva foi construído para entregar a potência fornecida pelo gerador ao tecido, promovendo a necrose das células cancerígenas. Foi avaliado a potência e o tempo necessários para atingir uma zona de ablação para um determinado volume dado a geometria do eletrodo. Assim como, se essa geometria influencia no acontecimento do *roll-off* com e sem o acelerador (álcool anidro e ácido acético), durante um procedimento de ablação.

Por fim, um estudo sobre o tempo para a ocorrência do *roll-off* foi desenvolvido para prever a variação da impedância e com base nos valores de potência entregue e desligar o equipamento assim que ocorrer a necrose. Nesse contexto, será apresentado simulações com o *software* COMSOL, testes *ex-vivo*, *in vivo* e o desenvolvimento de um

modelo matemático Cole-Cole adaptado para conseguir comparar a temperatura, impedância e volume de ablação com os resultados dos experimentos *ex-vivo*.

## 1.3 OBJETIVOS

### 1.3.1 Objetivo Geral

Como este é um trabalho pioneiro no LaB/LEI, faz-se necessário um estudo bibliográfico e uma avaliação dos recursos disponíveis para conceber as etapas do projeto.

O objetivo deste trabalho de pesquisa é o desenvolvimento de um eletrodo de ablação hepática, integrado ao equipamento de ablação por radiofrequência desenvolvido pelo projeto SOFIA. Além disso, busca-se demonstrar a viabilidade no processo de necrose do tecido biológico por meio de testes em *ex vivo* e simulações em COMSOL. E com isso, demonstrar a influência na variação da bioimpedância do tecido do fígado com o modelo Cole-Cole adaptado.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

Para alcançar o objetivo geral os seguintes objetivos específicos são necessários:

- Dimensionar o eletrodo guarda-chuva e realizar o estudo do material e a da geometria para a confecção do eletrodo.
- Realizar testes de condutividade elétrica, térmica e resistência mecânica do eletrodo desenvolvido.
- Desenvolver protocolo experimental de testes para os ensaios *ex vivo* e *in vivo*.
- Mensurar a zona de ablação produzida pelo eletrodo, comparativamente ao eletrodo comercial e as simulações em COMSOL.

## 1.4 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Essa dissertação é composta por 7 capítulos, incluindo o capítulo de introdução. A forma de organização do texto foi alterada com o intuito de facilitar o entendimento do leitor quanto aos temas interdisciplinares deste trabalho. Para isso, cada capítulo aborda uma breve introdução ao tema, com estudos relevantes na área seguido pela metodologia adotada. Um capítulo de resultados e discussão reúne em seções os resultados obtidos em cada capítulo e por fim, uma conclusão para o trabalho inteiro.

No capítulo 2, é apresentada a ablação por radiofrequência e as tecnologias relacionadas a ela. Esse capítulo oferece uma breve contextualização histórica do surgimento da

ablação seguido pelos princípios de funcionamento. Também são citadas as tecnologias semelhantes e outros tratamentos utilizados no tratamento de tumores. Além de apresentar uma visão geral sobre a utilização de imagens médicas na RFA.

O capítulo 3, trata sobre o desenvolvimento do eletrodo guarda-chuva expansível. Na primeira seção são apresentados os tipos de eletrodos de ablação existentes. As seções seguintes são fundamentação teórica para o processo de fabricação do eletrodo onde é apresentado a liga NiTi, suas propriedades e a solda a laser. Então, é apresentado o processo de fabricação do eletrodo e as análises experimentais para verificar a sua validade. Uma seção aborda a metodologia utilizada para os testes *in vivo*. Outra seção aborda o protocolo experimental utilizado nos testes *ex vivo*. Também é apresentado um modelo numérico da configuração experimental simulado no *software* COMSOL.

O capítulo 4 é a descrição dos experimentos preliminares utilizando os aceleradores. São apresentadas as tecnologias de Injeção Percutânea de Álcool e de Ácido Acético (PAI e PEI) e estudos clínicos da área. E é apresentado os testes experimentais combinando a RFA com o uso dos aceleradores antes e durante o procedimento.

O capítulo 5 contém uma introdução sobre a impedância dos tecidos biológicos e os modelos elétricos que caracterizam essa bioimpedância. São apresentadas as propriedades e os valores encontrados em estudos experimentais para condutividade, permissividade e resistividade dos tecidos biológicos. E por fim, é apresentado o modelo proposto no estudo de um Cole-Cole adaptado.

O capítulo 6 reúne os resultados obtidos no trabalho e discute-se.

O capítulo 7 conclui e sumariza os objetivos atingidos durante o trabalho apresentado e sugere trabalhos futuros.

No Apêndice, será exposto o *Check List* dos procedimentos experimentais, as dimensões dos eletrodos utilizados, as imagens dos resultados dos experimentos *ex vivo*.

No Glossário são colocadas as definições de palavras que são relevantes para o entendimento do trabalho.

## PRODUÇÃO

### ACEITOS

- **M. P. Marques**, P.H. Penaforte, S.S.R.F. Rosa. Confeção de um eletrodo guarda-chuva de NiTi para ablação por radiofrequência - Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica.

### SUBMETIDOS EM REVISÃO

- Suélia S.R.F. Rosa, Diego Colón, Mario F. F. Rosa, C. A. Reis, José M. Balthazar, **Marina P.Marques**. Megaesôfago Chagásico - Modelagem Matemática e Análise Dinâmica. IEEE America Latina.
- Rodrigo Medeiros, Cicília Raquel Maia Leite, Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, **Marina Pinheiro**, Luísiane de Ávila Santana, Jane Dulus. SIM2PeD – Intelligent Monitoring system of prevention of the diabetic foot. African Journal of Biotechnology.
- **Marina P. Marques**, Suélia S.R.F. Rosa, Adson Rocha, Diego Colón, Mario F.F. Rosa, Renan U. Ferreira. Úlceras de Pé Diabético – Proposta de Classificação de Grau de Cura. Journal of School of Nursing University of São Paulo.
- Suélia Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, Diego Colón, Diego Era, Mário Fabrício Fleury Rosa, Célia Aparecida dos Reis, **Marina Pinheiro Marques**. Analysis of displacement of food bolus: Comparation between healthy esophagus and Achalasia Chagasic model. Journal of School of Nursing University of São Paulo.

### EM ESCRITA

- D.C. Montilla, S.R.F. Rosa, G.C. Cavalcante and **M.P. Marques**. Benefits of radiofrequency ablation technique in patients with hepatocellular carcinoma: overview. Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

### Patente

- Eletrodo 5H para ablação hepática.

## Capítulo de livro

- Colaboração na escrita do livro: "Novas Tecnologias Aplicadas à Saúde: Integração de áreas transformando a sociedade".

## 2 ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA

### 2.1 INTRODUÇÃO

Dentre as abordagens que norteiam o desenvolvimento de uma nova tecnologia, está a busca na literatura, no mercado e pelas normas que se aplicam ao equipamento. Este capítulo abordará os aspectos mais relevantes sobre a RFA, seu contexto histórico, princípios de funcionamento, aplicações e equipamentos existentes no mercado.

A ablação por radiofrequência é um procedimento cirúrgico que consiste na queima do tecido biológico, geralmente tumoral, pela passagem de uma corrente elétrica. Primeiramente, a região alvo é localizada por métodos de imagem e por meio dessa localização é realizado o posicionamento de um eletrodo através de uma pequena incisão no abdômen. Os eletrodos dispersivos são posicionados nas coxas ou nas costas do paciente e só então é iniciada a entrega de corrente ao tecido.

Neste capítulo será apresentado uma visão geral sobre a utilização da radiofrequência para o tratamento de câncer de fígado e o desenvolvimento e testes de validação de um eletrodo de ablação, viável economicamente, e que é eficaz na queima de tecido hepático.

### 2.2 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

A ablação por radiofrequência foi descrita pela primeira vez em 1891 por d'Arsonval que observou que a temperatura do tecido aumentava com a passagem de radiofrequência (D'ARSONVAL, 1891). Entretanto, a introdução da RFA na área médica se deu por meio da faca Bovie e os procedimentos de eletrocirurgia. A faca Bovie, desenvolvida em 1928 por Bovie e Cushing (CUSHING, 1928) era equivalente ao bisturi elétrico atual, com as funções de coagulação por meio de pulsos de corrente e corte do tecido com corrente contínua (LIVRAGHI et al., 2008).

Só em 1990, que duas grandes pesquisas realizadas simultaneamente por Mc Gahan et al. (GAHAN et al., 1990) e Rossi et al. (ROSSI et al., 1990) sugeriram pela primeira vez a ablação para tratamento de tumores no fígado. Utilizando como base o funcionamento da faca Bovie e o princípio físico da interação da corrente alternada de radiofrequência e a propagação de calor resistivo no tecido descrito por Organ (ORGAN, 1976), desenvolveram uma agulha isolada que poderia tratar pequenos tumores (LIVRAGHI et al., 2008) (KRISHNAMURTHY; CASILLAS; LATORRE, 2003).

Nos últimos anos, a RFA começou a se tornar popular no tratamento do HCC pelos altos índices de sucesso no tratamento de pequenas lesões. Estudos nas mais diversas áreas relacionadas buscam aumentar a efetividade deste procedimento por meio de novos

métodos de análises teóricas e experimentais.

Estudos experimentais e simulações teóricas buscando eliminar o tumor preservando os tecidos saudáveis em volta foram realizados por Haemmerich e Schutt (HAEMMERICH; SCHUTT, 2011) que afirmaram que a redução da frequência de operação de 400kHz para 20kHz pode reduzir o aquecimento de células normais. Apesar da relevância desse estudo, acredita-se que a diminuição da potência, ao invés da frequência, têm um impacto maior na preservação das células saudáveis.

Com esses avanços, a RFA tornou-se uma forma eficiente de tratamento de pequenas lesões, de até 3cm, no fígado e já é bastante consolidada no tratamento do hepatocarcinoma. Seus benefícios incluem o aumento na taxa de sobrevivência dos pacientes e o menor tempo de internação e procedimento operatório, se comparado a hepatectomia e outros tratamentos.

## 2.3 TECNOLOGIAS RELACIONADAS

Além da RFA, existem outras técnicas de ablação que utilizam outros princípios de funcionamento para o tratamento de tumores. As principais são: i) A ablação por substâncias químicas, neste trabalho denominadas de aceleradores, também conhecidas por quimioembolização transarterial ou TACE (*Transcatheter Arterial Chemoembolization*, e utilizam etanol ou ácido acético que provocam a queima por desidratação celular; ii) A crioablação, que queima o tecido por congelamento; iii) A ablação por micro-ondas de alta intensidade (HIFU) que induz o aquecimento do tecido por meio de ondas eletromagnéticas com frequências de 2450MHz e iv) a ablação a laser, que emite um feixe de laser concentrado por meio de uma fibra ótica até a região tumoral (TIONG; MADDERN, 2011), (YU et al., 2011), (LIVRAGHI et al., 2008) e (OKHAI; SMITH, 2013).

Entretanto o custo dessas tecnologias ainda é elevado o que limita a realização desses procedimentos e conseqüentemente inviabiliza o tratamento precoce do HCC. A Tabela 1 contém os valores aproximados para aquisição de alguns desses procedimentos de ablação segundo levantamento de Okhai et al. em 2013. Chama-se a atenção para o eletrodo de RFA, que é foco deste estudo, e chega a custar mais de 12 mil reais no Brasil (OKHAI; SMITH, 2013).

Tabela 1: Custo aproximado para aquisição de equipamento e seção de procedimentos de ablação. Fonte: Adaptado de (OKHAI; SMITH, 2013).

Tipo	Custo do Equipamento	Custo por seção/eletrodo
Crioablação	< \$190,000	\$3,750 (agulha)
Laser	\$ 30,000 a \$75,000	\$ 3,000 (seção)
Micro-ondas	\$65,000	-
Radiofrequência	\$ 25,000	\$800,00 a \$1,200 (eletrodo)

A combinação de mais de um tipo de terapia para o tratamento do tumor, pode ser utilizada para atingir uma eficácia maior no tratamento de tumores. No tratamento do HCC, a RFA tem sido combinada com a TACE e PEI (*Percutaneous Ethanol Injection*) para aumentar a sua eficiência (GERMANI et al., 2010). Alguns pacientes também podem ser indicados ao transplante de fígado ou a ressecção hepática (remoção de uma parte do órgão) mas para isso devem corresponder aos critérios de seleção. O capítulo 3 apresenta melhor essas técnicas e os critérios que são utilizados.

As complicações associadas ao procedimento são infrequentes (AKAHANE et al., 2005). Alguns poucos relatos de queimaduras da pele causados por má aderência do paciente às placas de retorno, hemorragias, o efeito ablativo adjacente com lesão térmica de nervos e órgãos adjacentes e em menos de 8,5% há maiores complicações, como perfuração gastrointestinal, sérias infecções, icterícia e morte (HUANG et al., 2010).

Apesar das vantagens apresentadas, a RFA tem suas limitações. A recorrência tumoral é umas das desvantagens dela devido a dificuldade de se garantir a zona adequada de ablação. Existe um grande anseio na literatura quanto ao método ótimo para entregar a potência adequada ao tecido e produzir a zona de ablação que englobe toda a região tumoral (ISOBE et al., 2013), (OKHAI; SMITH, 2013), (PENG; NEILL; PAYNE, 2011). Entretanto, ainda existe a dificuldade de se garantir um bom posicionamento do eletrodo e a potência adequada.

## 2.4 PRINCÍPIOS DE FUNCIONAMENTO

Durante o procedimento de RFA, o gerador de radiofrequência fornece ao eletrodo uma corrente alternada, sinusoidal na faixa de 450-550kHz que é entregue ao fígado. Os elétrons livres servem como portadores dessa carga e os íons livres no tecido, em sua maioria  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Cl^-$  carregam a corrente elétrica pelo tecido (HAEMMERICH, 2010). A aplicação dessa corrente elétrica causa a movimentação desses íons e a geração de calor por fricção, conforme a Figura 3.

A energia é transferida primeiramente ao tecido por Efeito Joule, associada a corrente iônica e resistividade do tecido (ALMEIDA, 2012). Nas proximidades do eletrodo, o aquecimento é maior e conforme o tecido começa a aquecer, inicia-se a propagação do calor por condução para os tecidos vizinhos. Por isso, a temperatura nas regiões mais distantes da superfície do eletrodo cresce mais lentamente do que no centro. Devido a esses fatores, por mais que a temperatura do eletrodo eleve rapidamente, o volume de necrose do tecido tumoral cresce devagar, indo do centro para regiões mais externas.

A densidade de corrente pode ser estimada pelo total de corrente que é entregue ao tecido e a área de superfície do eletrodo. Sendo que, a quantidade de corrente entregue depende da potência aplicada e da variação de impedância do tecido. Por isso, para

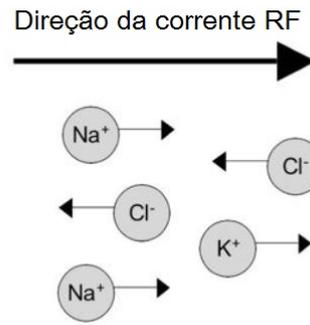


Figura 3: A corrente elétrica dentro do fígado é conduzida por íons. A oscilação dos íons devido a corrente radiofrequência aplicada gera um calor resistivo. Dependendo da frequência, a direção de movimento dos íons pode variar milhões de vezes por segundo. Fonte: Adaptado de (HAEMMERICH, 2010).

eletrodos com grande área de contato com o tecido, a densidade de corrente é menor do que aqueles com uma superfície menor. Uma densidade de corrente baixa reduz o potencial de uma boa ablação, e por isso é necessário uma potência maior para continuar mantendo a energia entregue (BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION, 2007).

$$\text{Média da densidade de corrente do eletrodo} = \frac{\sqrt{\frac{\text{Potência}(W)}{\text{Impedância}(\Omega)}}}{\text{Área de superfície do eletrodo}} \quad (1)$$

Nos procedimentos cirúrgicos, a frequência utilizada geralmente é entre 1Hz 1MHz, por que o transporte de íons e a polarização de tecidos biológicos fica nessa faixa (GABRIEL; PEYMAN; GRANT, 2009). Em frequências menores(20-50Hz) podem estimular músculos e nervos, causando desconforto e até dano ao paciente (DOUCET et al., 2012). Já para frequências acima de 4MHz, fenômenos elétricos como reatâncias capacitivas, indutivas e efeito *skin* (ou efeito peculiar), tornam-se significativos, dificultando o uso de cabos para estas aplicações.

#### 2.4.1 Dano térmico ao tecido

O calor gerador é absorvido pelas células causando uma desnaturação proteica e conseqüente morte celular ou necrose. Para os tecidos, uma temperatura na faixa de 45°C e 50°C já pode causar um dano irreversível e quanto maior a temperatura menor o tempo necessário para ocorrer a necrose. Com temperaturas maiores, em torno de 100°C a 110°C, começa a ocorrer a vaporização do tecido seguido de carbonização (ALBA et al., 2011) (BREEN; LENCIONI, 2015) (HAEMMERICH, 2010). A Figura 4 mostra a reação do calor no tecido com a variação de temperatura. Entre 50°C à 100°C, a coagulação do tecido é praticamente instantânea, e é a faixa de temperatura geralmente utilizada para

RFA. Todo o volume tumoral deve ser exposto a esta temperatura por um período de tempo para garantir a sua destruição.

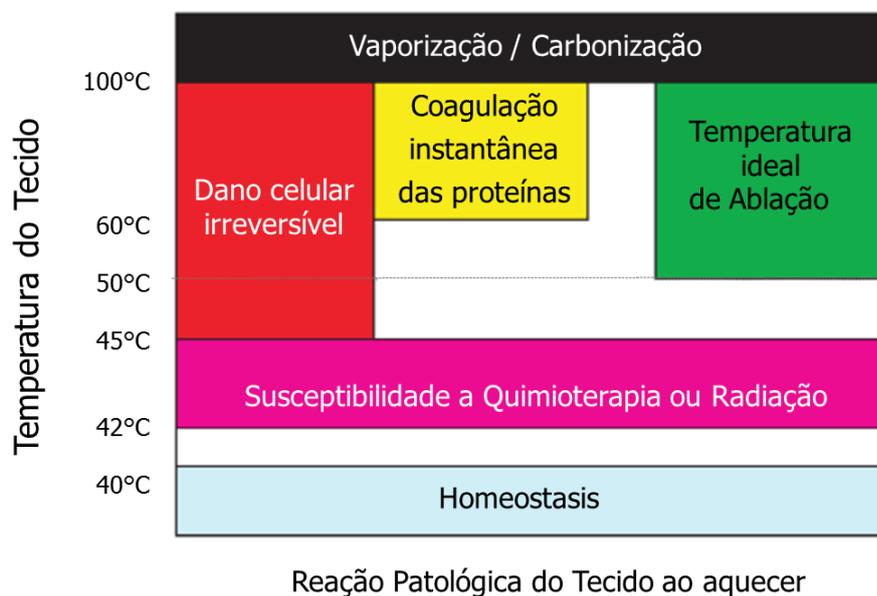


Figura 4: Efeito do dano término nas células para diferentes temperaturas. Fonte: Adaptado de (OKHAI; SMITH, 2013).

Conforme esse aquecimento ocorre nas proximidades do eletrodo a zona de ablação cresce e é observado o decaimento gradual da impedância. Entretanto, existe um momento, durante o procedimento, em que ocorre o aumento súbito dessa impedância correlacionam a necrose da célula ao decaimento da impedância no tecido. Os pesquisadores chamam este evento de *roll-off* e associam a sua ocorrência a altas temperaturas e ao estado de carbonização celular. Quanto ele ocorre, conseqüentemente a passagem de corrente no tecido se torna menor e a taxa de crescimento da zona de ablação também decai (ALBA et al., 2011).

A carbonização celular e a vaporização são eventos citados na literatura como limitantes para o crescimento do volume durante a RFA. Elas causam o isolamento do eletrodo por meio dos gases, no caso da vaporização, e pela desidratação das células que em temperaturas muito altas começa a chamuscar e isolam o eletrodo (ALMEIDA, 2012).

McGahan et al, relatou em seu estudo em 2010 que durante as práticas clínicas de RFA, com potência máxima, frequentemente eram ouvidos estalidos seguidos da interrupção da ablação, e que isso resultava em volumes menores do que procedimentos sem essa ocorrência (MCGAHAN et al., 2010).

No estudo de Rathke et al., em que foram avaliados quatro geradores de radi-frequência comerciais em 2014, observou que todos os equipamentos interrompiam a entrega de potência ao tecido quando ocorria o aumento de impedância e que uma possí-

vel limitação da técnica de RFA era justamente a carbonização e o *roll-off* que reduziam a entrega de potência ao tumor alvo (RATHKE et al., 2014).

Tendo em vista os estudos documentados na literatura, e as tecnologias existentes de ablação, se faz necessário testar experimentalmente o eletrodo guarda-chuva 5H desenvolvido neste trabalho e avaliar a zona de ablação que ele atinge para diferentes potências e tempo e avaliar os casos de vaporização, carbonização e o tempo para a ocorrência do *roll-off* afim de se obter o melhor protocolo de operação para o equipamento SOFIA.

Nas subseções a seguir, são mostradas tecnologias e fundamentação teórica que serviram de base para o desenvolvimento desta pesquisa, que propõe novo método e produtos para o tratamento do HCC.

## 2.5 IMAGENS MÉDICAS

As imagens médicas têm um papel crucial dentro dos procedimentos de RFA. Por meio delas é possível determinar precisamente a localização, tamanho e a quantidade de lesões tumorais que permitem a indicação e o sucesso do tratamento. Além do diagnóstico, os métodos de imageamento são utilizados para auxiliar no posicionamento correto do eletrodo no alvo tumoral e, no pós-cirúrgico, se as lesões foram completamente destruídas.

### 2.5.1 Diagnóstico e guiagem por Imagem

Nos últimos anos, as tecnologias na área de imagens médicas tem se desenvolvido e tornado mais comum a identificação do HCC em seu estágio inicial. Quando diagnosticado cedo, diâmetros menores que 3 cm, a ablação por radiofrequência é amplamente indicada e possui altos índices de sucesso (BREEN; LENCIONI, 2015).

Além disso, os procedimentos cirúrgicos guiados, além de serem necessários para o posicionamento correto do eletrodo, podem otimizar o protocolo de operação auxiliando médicos com menos experiência na RFA para o tratamento de câncer no fígado (PAYNE et al., 2011). Foi relatado ainda que a respiração e movimentação do paciente durante o procedimento podem alterar a posição do eletrodo no fígado, e por isso se faz necessário o acompanhamento durante todo o procedimento (DANIELS; VARGHESE, 2010).

### 2.5.2 Princípios de Imagens Médicas

As imagens médicas podem ser caracterizadas pela habilidade de obter informações sobre o corpo humano em visualizações 2D e 3D. Os métodos de imageamento podem ser por radiação ionizante, como o Raio-x e a TC, por campos magnéticos forte e ondas de radiofrequência, como o MRI, ou ondas sonoras que é o caso do US. Cada um desses métodos possuem vantagens e desvantagens e dependem do que se deseja medir e do recurso disponível.

Imagens de US são mais ruidosas e possuem uma qualidade visual menor, são mais difíceis de identificar objetos e os dimensionar, entretanto, tem um custo mais acessível. Enquanto isso, imagens de TC e MRI possuem uma qualidade visual melhor e melhor resolução espacial, podem fornecer visualizações 3D e se utilizadas com contraste, possibilitam uma segmentação melhor de tumores.

De posse das imagens médicas é possível extrair informações. As técnicas de processamento de imagem, como filtro de ruídos e segmentação de objetos, possibilitam a identificação de tumores e o seu dimensionamento, baseado nos parâmetros da imagem. Para o processamento de imagens médicas foi escolhido o formato DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) que é o protocolo de comunicação mais utilizado dentre as imagens de US, TC e MRI. Dentro de todo arquivo DICOM, existe um cabeçalho onde são descritos dados do equipamento, dados do paciente, modos de aquisição da imagem, além de outros parâmetros de configuração. Esse cabeçalho permite ao equipamentos e *softwares* médicos extrair as informações da imagem. A Figura 5 é um exemplo de cabeçalho de um arquivo MRI no formato DICOM, obtido por meio da função *dicominfo* do *software* Matlab.

```
FileModDate: '19-mar-2015 16:16:38'
FileSize: 156592
Format: 'DICOM'
FormatVersion: 3
Width: 320
Height: 240
BitDepth: 12
ColorType: 'grayscale'
Modality: 'MR'
StudyDescription: 'MRI ABD W+WO CONT'
SeriesDescription: 't1_vibe_qfs_tra_p2_bh_FIL'
PatientID: ''
PatientBirthDate: ''
PatientSex: ''
PatientAge: ''
PatientWeight: ''
AdditionalPatientHistory: 'H/O HCC'
MRAcquisitionType: '3D'
SliceThickness: 3
```

Figura 5: Cabeçalho de um arquivo DICOM contendo as informações de uma sequência de MRI realizada em um paciente com HCC. (Autoria própria)

Neste trabalho, optou-se por essas imagens como protocolo de entrada de informação ao *software* pré-clínico do SOFIA. Nesse *software* são utilizadas imagens de MRI para obter o volume do tumor e assim recomendar um protocolo de operação.

## 2.6 DELIMITANDO UM TUMOR EM UMA IMAGEM MÉDICA

As imagens médicas são utilizadas na RFA para o planejamento do tratamento, durante o procedimento cirúrgico e pós-cirurgia, para avaliar os resultados do procedimento. Como já foi relatado na literatura, o posicionamento correto do eletrodo está diretamente relacionado com o sucesso da ablação e recorrência tumoral (CHEN et al., 2009), (ALMEIDA, 2012). Além disso, a guiagem por imagem permite avaliar a proximidade das veias, já que elas atuam como dissipadoras de calor e conseqüentemente diminuem o volume de ablação, além de auxiliar a prevenção de hemorragias e a recorrência tumoral (PAYNE et al., 2011).

As imagens de RM utilizadas neste trabalho foram adquiridas no formato DICOM no banco de dados de acesso público *Cancer Genome Atlas Liver Hepatocellular Carcinoma* (TCGA-LIHC) do *Cancer Image Archive* (TCIA) (SMITH CLARK, ), (KENNETH et al., 2013). Já as imagens e vídeos de US foram obtidas com o equipamento da Ultrasonix, do laboratório LARA/UnB, modelo *Sonix Touch* com o transdutor *probe L14-5W/60mm* em peça de fígado bovino.



Figura 6: Equipamento de Ultrassom e peça de fígado utilizado para adquirir imagens e vídeos de Ultrassom. Autoria própria.

### 2.6.1 Segmentação e dimensionamento do tumor

Foi desenvolvido um programa em Matlab 2014b (*Student Version*) para dimensionar o tumor em dois tipos de imagens médicas: US e RM. O programa consiste em uma interface GUI (Graphical User Interface) com telas de interação com o usuário. O objetivo

dessa interface é fornecer as dimensões do tumor para auxiliar o protocolo de operação (Figura 7).

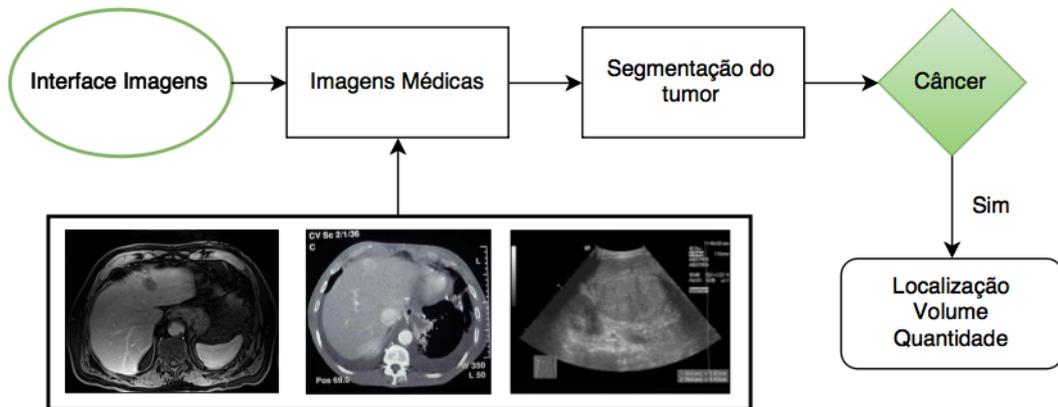


Figura 7: Diagrama de funcionamento do *software* de imagens.

Para a tela de ultrassom foi desenvolvida interface em que a entrada podia ser imagem ou vídeo, sendo que no vídeo podia se escolher o *frame* que contém o tumor que se deseja mensurar. A área pode ser delimitada manualmente utilizando as ferramentas: *imfreehand*, elipse e seleção de pontos. A área é calculada com a quantidade de *pixels* da região multiplicado pelo valor de referência da área real. O diâmetro é calculado pela distância euclidiana entre dois pontos, multiplicado pelo fator de área real.

Já para as imagens de ressonância, foi optado pela segmentação semi-automática. O usuário escolhe dentre a sequência de imagem as que possuem tumor e determina esse intervalo. Então, seleciona dentro de uma dessas imagens o centro do tumor, conforme a Figura 8.

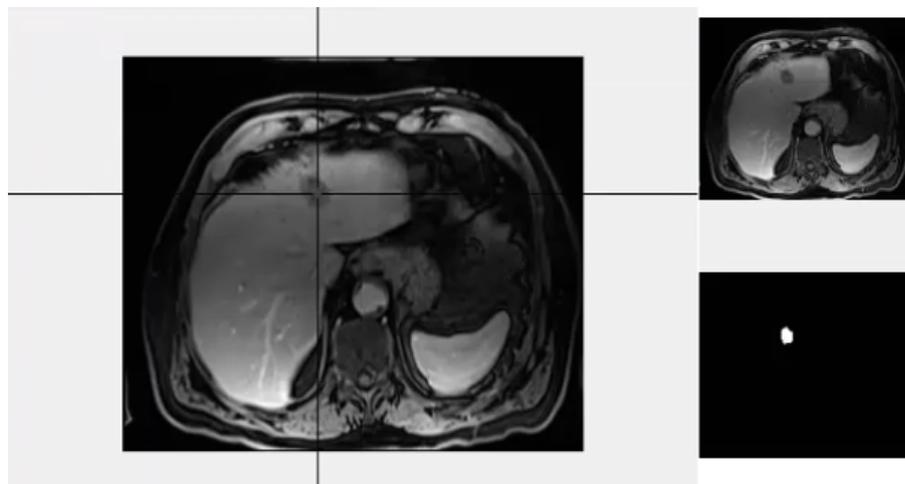


Figura 8: Captura da tela de Segmentação semi-automática em que o usuário indica o centro do tumor na imagem de MRI.

A partir deste ponto é aplicado na imagem o algoritmo *region growing* que realiza a segmentação do tumor por semelhança de *pixels* com a região indicada. Com essa região cria-se uma máscara que será projetada nas outras 'fatias', onde novamente serão aplicados o algoritmo para delimitação da quantidade de *pixels* naquela região (Figura 9). Em seguida, calcula-se a área equivalente da imagem, com as variáveis do *PixelSpacing*, que é dada em *mm*, disponível no cabeçalho DICOM.

Para estimar o volume, é necessário saber a altura de uma fatia. O nome da variável que corresponde a esse valor pode variar com o tipo de imagem ou marca do equipamento. Nas imagens de MRI, essa informação geralmente corresponde ao *SliceSpacing*, e foi a variável utilizada neste trabalho. Entretanto, é sempre necessário verificar a precisão que essa variável fornece, já que em alguns arquivos, o valor do *SliceSpacing* é maior que o do *SliceThickness*, geralmente ocorre quando se deseja cobrir um intervalo grande com um intervalo entre fatias sucessivas. Como o algoritmo supõe que as fatias são contínuas, um erro será inserido no valor final do volume.

$$\text{Volume} = \sum_{i=1}^{N(\text{fatias})} \text{Area} \times \text{Slicetickness} \quad (2)$$

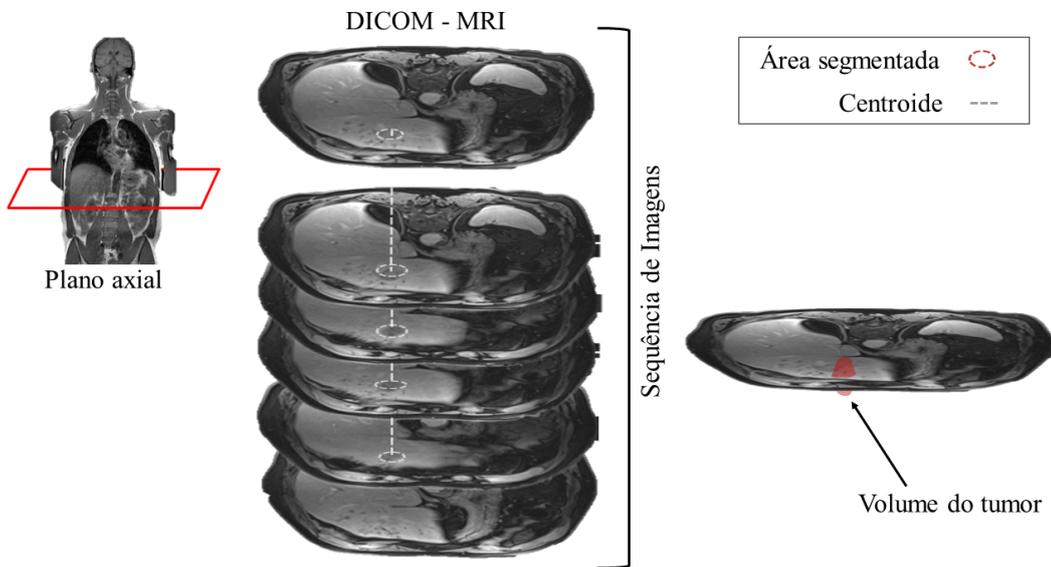


Figura 9: Diagrama do método utilizado para dimensionar o tumor em imagens de MRI e TC.

Por meio do dimensionamento do tumor e do seu volume estimado, pode-se avaliar se o procedimento é indicado para ablação ou não e quão viável seria utilizar o eletrodo desenvolvido no tratamento. A localização desse tumor também deve ser analisada, pois proximidade de órgãos, diafragma, artérias ou veias hepáticas é um risco para o procedimento. É possível calcular a posição do tumor e a distância por meio das variáveis

$ImagePosition(Patient)$  e  $ImageOrientation(Patient)$ . Entretanto, o foco da interface de imagens era fornecer um volume tumoral, a localização espacial não foi explorada neste trabalho.

## 2.6.2 Interface com o usuário

A implementação do *software* da Figura 10 irá mostrar a conexão entre a central de controle (microcontrolador) e a interface para o usuário. O microcontrolador comunica-se através da porta serial com a central de controle e envia os seguintes parâmetros de realimentação: impedância medida,  $|Z|(t)$ , corrente radiofrequência de saída,  $I_{RF}(t)$ , tensão radiofrequência de saída,  $V_{RF}(t)$ , potência efetiva entregue à carga,  $P_{RF}(t)$ , e temperatura da carga  $T_{RF}(t)$  (Figura 10a) e mostra na tela do equipamento (Figura 10b).

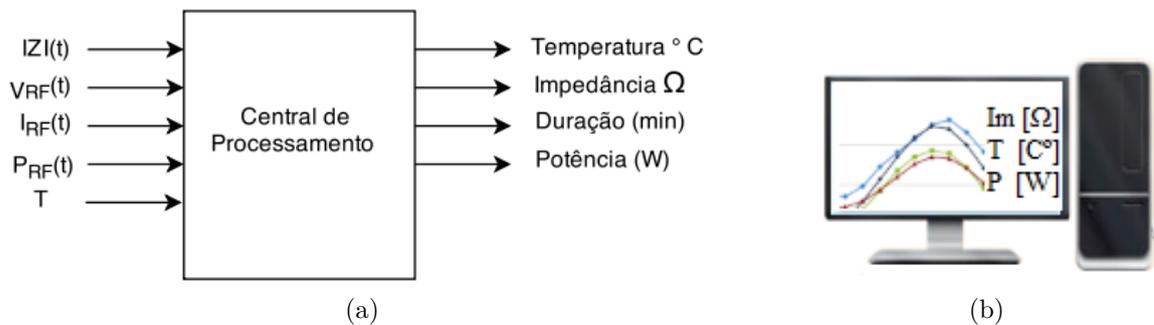


Figura 10: Diagrama de comunicação entre a central de controle e a interface do equipamento. (a) Diagrama das entradas e saídas entre a central de controle e a interface com o usuário (b) Tela do equipamento, ilustrando como seria a visualização dos parâmetros de temperatura, impedância e potência.

O *software* de imagens desenvolvido com o algoritmo de predição de área de ablação será utilizados em uma nova frente do SOFIA de modelagem matemática para estimar a zona de ablação para um volume conhecido. A integração dessas informações ao protocolo de operação pode fornecer um controle otimizado do procedimento com conhecimento prévio do tempo e potência necessários para a eliminação do tumor.

## 2.6.3 Pré-clínico

A interface de imagens desenvolvida serviu de base para o sistema pré-clínico do SOFIA. O sistema pré-clínico auxilia o médico a decidir se o paciente com diagnóstico confirmado de câncer de fígado pode ser submetido a RFA dependendo do tipo de câncer e o seu grau de evolução. Os dados adquiridos serão utilizados para analisar a viabilidade do procedimento cirúrgico, visto que alguns casos são contraindicados para ablação. Por meio do dimensionamento do tumor, o seu volume e localização, pode-se avaliar se o procedimento é indicado para ablação ou não, por meio da interface pré-cirúrgica. Essa análise se baseia nos dados clínicos do paciente e nos dados obtidos pelo *software* de

imagens, como o tamanho, quantidade e localização do tumor ou dos tumores. Os critérios utilizados foram baseados nos principais ensaios clínicos e na literatura disponível, mas não é excluída a experiência do médico na avaliação.

Esse pré-clínico foi interfaceado pelo equipamento de monitoramento e acesso remoto denominado VERA. Este equipamento também é um desenvolvimento do LaB/UnB e foi criado com o intuito de monitorar à distância e em tempo real equipamentos médico-hospitalares cadastrados no seu sistema. Por ser um *software* de monitoramento, ele foi acoplado ao SOFIA para adquirir os dados durante o procedimento de RFA.

O sistema pré-clínico armazena as informações de todos os médicos e seus respectivos pacientes em um banco de dados único. Este sistema é anexado ao aplicativo *web* VERA. O usuário (médico) pode cadastrar todo ou um subconjunto do banco de dados e verificar as informações de cada paciente, além da possibilidade de alterar os dados a qualquer momento acessando qualquer dispositivo com *internet* ao banco de dados do VERA na nuvem. O pré-clínico inclui um *software* visualizador de imagens DICOM, com estimativa do tamanho do tumor e quantidade, pelo médico. O *software* se comunica com o servidor e armazena os dados da imagem. A Figura 11 mostra um diagrama com os casos do pré-clínico na versão *web*.



Figura 11: Diagrama explicativo da pré-clínico web acoplado ao Vera. Fonte: Imagem cedida pelos autores com permissão

## 2.7 GERADORES DE RADIOFREQUÊNCIA

O Gerador de Radiofrequência é o equipamento responsável por condicionar a corrente para que ela opere na potência e faixa de frequência necessária à queima. Faz parte dele, o módulo de controle do tempo necessário para ablação e o monitoramento da temperatura e impedância durante o procedimento. Como um equipamento eletromédico, deve cumprir as normas de segurança que evitem corrente de fuga para órgãos vitais e queimaduras ao paciente. A Figura 12 mostra os geradores comerciais mais utilizados atualmente das marcas *Covidien*, *AngioDynamics*, *Boston Scientific* e *Celon*.



Figura 12: Geradores de Radiofrequência. (a) *Cool-Tip* da Covidien, (b) 1500X da *AngioDynamics*, (c) RF 3000 da *Boston Scientific* e (d) *CelonPower LAB* da Celon (Retirado de (RATHKE et al., 2014)).

A Figura 12 mostra, alguns geradores de radiofrequência comerciais utilizados em procedimentos de ablação no ano de 2013. Os geradores das empresas americanas *Covidien*, *AngioDynamics* e da *Boston Scientific* operam com um sistema monopolar, enquanto o da alemã *Celon* utiliza eletrodos bipolar/multipolar (a diferença entre os modos monopolar e bipolar serão melhor definidos na próxima seção). Os quatro equipamentos operam com potência máxima em torno de 200 a 250 W e frequência de 460 a 480 kHz mas cada um possui um protocolo de operação tendo em vista os variados tipos de eletrodo e mecanismo de controle por temperatura ou impedância.

### 2.7.1 O gerador SOFIA

O equipamento possui controle automático que permite o uso de modos de operação pré-definidos com potência e tempos definidos e interrupções de segurança. O procedimento é interrompido manualmente pelo médico ou automaticamente pelo próprio *soft-*

ware do SOFIA. O resultado é uma zona de ablação bem definida que causa a eliminação da região tumoral localizada.

A potência de 40W, apesar de ser menor que a dos geradores comerciais, proporciona a queima do tecido e acredita-se ser suficiente para causar a necrose tumoral. Os testes experimentais realizados com este nível de potências, serão melhor abordados no próximo capítulo.

O princípio de funcionamento do SOFIA consiste em dois sinais: um de controle e o sinal de radiofrequência. O sinal de controle garante que o gerador está emitindo a potência desejada pelo usuário, com as configurações entradas pelo usuário. Já o sinal de radiofrequência é uma onda analógica amplificado e condicionado para a entrega de até 40W ao fígado pelo tempo estipulado. O diagrama da Figura 13 mostra um resumo simplificado do funcionamento do equipamento.

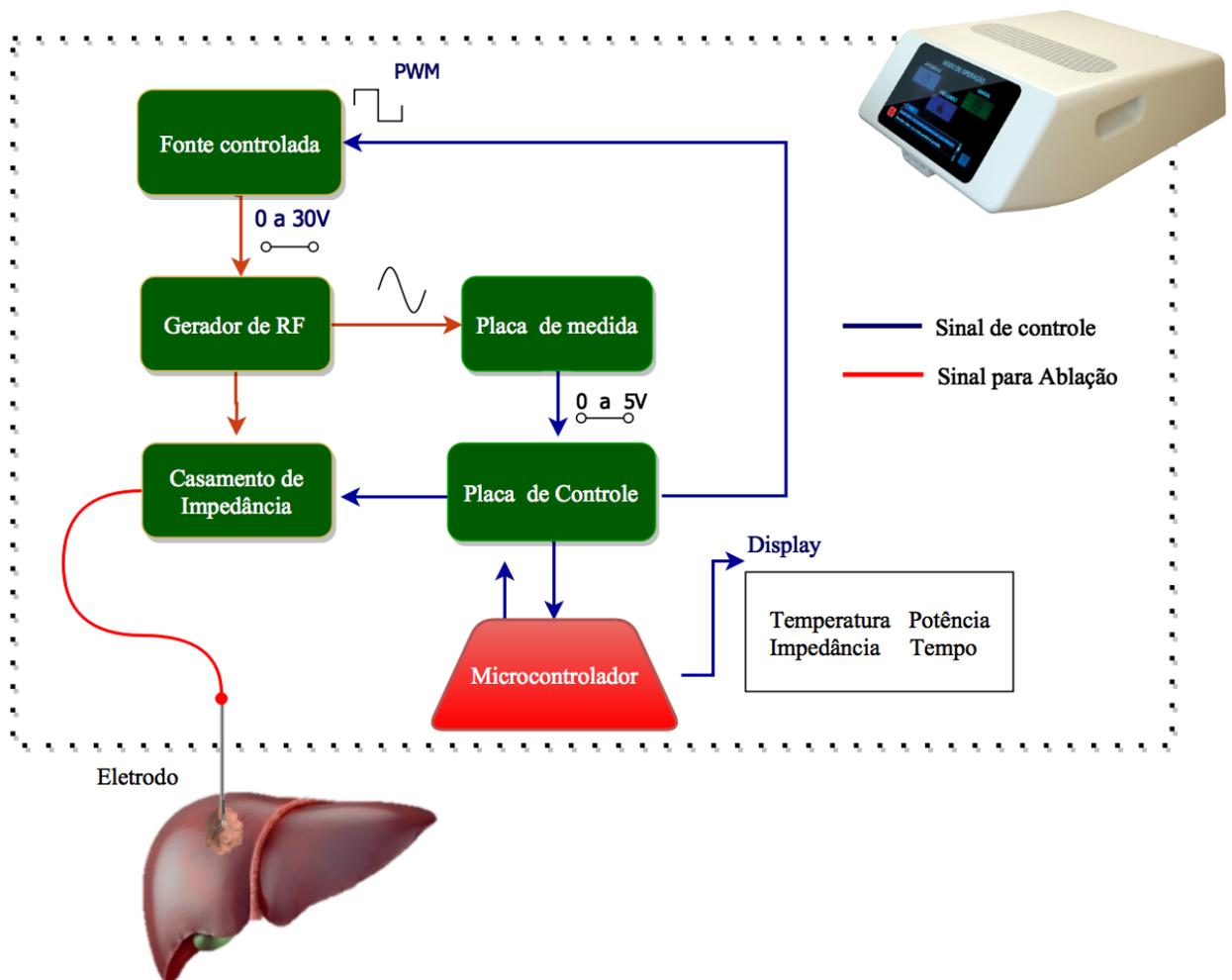


Figura 13: Diagrama do funcionamento geral do Equipamento SOFIA. A linha azuis correspondem ao sinal digital utilizado para controle e a linha vermelha corresponde ao sinal analógico que é utilizado para realizar a ablação.

Por ser um produto recente, ainda está em fase de licenciamento e testes pré-clínicos para garantir que atenda a todos os requisitos das normas técnicas que regulam o funcionamento de equipamentos eletromédicos.

## 2.7.2 Normas e Diretrizes Metodológicas

Para ser comercializado, um equipamento tecnológico deve atender as normas da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). No caso de equipamento eletromédico, como os geradores de radiofrequência, para o seu licenciamento tecnológico são necessários ensaios de certificação segundo as normas da ABNT: NBR IEC <sup>1</sup> 60601-1-2:2006 , que trata das prescrições gerais de segurança e compatibilidade eletromagnética, NBR IEC 60601-2-2:2001, que se refere as prescrições de segurança de equipamentos cirúrgicos de alta frequência e a ABNT NBR IEC/CISPR <sup>2</sup> 11:2012, sobre os equipamentos médicos e suas características das perturbações de radiofrequência.

Além do atendimento das normas, o Ministério da Saúde elaborou a Diretriz Metodológica, que visam padronizar e impor critérios para o desenvolvimento de novos Equipamentos Médico-Assistenciais (EMA), que por definição da ANVISA, se aplica a todo equipamento ou acessório de aplicação médica utilizados na assistência à saúde da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).



Figura 14: Domínios das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para incorporação de Equipamentos médico-assistenciais. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013)

Seguindo essas Diretrizes, o SOFIA busca atender a todos os domínios que estão envolvidos no desenvolvimento de um EMA.

<sup>1</sup> Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) Norma Brasileira (NBR) Comissão Eletrotécnica Internacional (IEC)

<sup>2</sup> Comitê Internacional Especial de Perturbações Radioelétricas (CISPR)

### 2.7.2.1 Classe de enquadramento segundo a ANVISA

Segundo a ANVISA, o equipamento SOFIA é considerado Classe II, como produto cirurgicamente invasivo para uso transitório em que a operação dura menos de 60 minutos e Classe I, quanto ao grau de proteção e choque elétrico, segundo a norma NBR 5410. Quanto ao grau de proteção do paciente, ele é classificado como Tipo CF, pois fornece o maior grau de proteção pelo isolamento das saídas aterradas e outras partes acessíveis do equipamento, limitando ainda mais a intensidade da possível corrente fluindo através do paciente. O equipamento não adequado para o uso na presença de uma mistura anestésica inflamável com ar, com oxigênio ou com óxido nitroso.

## 3 ELETRODOS DE ABLAÇÃO

### 3.1 INTRODUÇÃO

Nos últimos 20 anos, houve um grande desenvolvimento de eletrodos buscando melhores configurações de agulhas que proporcionassem um volume bem definido e regular de dano ao tecido, sem comprometer tecidos sadios ao redor. Existem diversos tipos de eletrodo, de modelos simples a complexos, buscando garantir o melhor volume de ablação e destruição do tecido tumoral (ALMEIDA, 2012). O tipo de eletrodo utilizado para o procedimento depende diretamente do tamanho e da quantidade de lesões. Para nódulos multi-focais, pode-se utilizar mais de um eletrodo em uma mesma operação e isso requer um arranjo diferenciado (MULIER et al., 2003).

O eletrodo ativo para radiofrequência geralmente é feito de metais como aço inox, platina ou liga NiTi. Parte do eletrodo deve ser isolada para que somente a parte em contato com o tecido conduza, evitando queimaduras no trajeto do cateter ao foco do tumor além de potencializar a entrega de energia.

A energia de radiofrequência é aplicada em um circuito fechado, por isso, para eletrodos monopolares é necessário a utilização de eletrodos de retorno, comumente colocados sobre as coxas ou costas. A área desses eletrodos dispersivos, geralmente acima de  $200\text{cm}^2$  (RATHKE et al., 2014), é utilizada para prevenir o aquecimento excessivo, já que a pele em contato com eles também aquece. Em contrapartida, nos eletrodos bipolares tanto o cátodo quanto o ânodo estão posicionados dentro do eletrodo ativo separados por um isolador, por isso, não são necessários eletrodos de retorno, pois a corrente circula entre eles. Existem ainda os multipolares em que um algoritmo realiza a troca entre os múltiplos eletrodos fazendo com que a corrente alterne entre eles.

Os eletrodos ainda podem variar quanto ao formato. Os mais conhecidos são o de formato guarda chuva *LeVeen*, o árvore de natal *StarBurst* e o eletrodo agulha. Além disso, eles podem ser secos ou molhados que liberam substâncias químicas que auxiliam na ablação. A Figura 15 mostra exemplos de alguns dos dos eletrodos citados. Eles podem possuir ainda o resfriamento interno como é o caso do eletrodo *Cool-Tip*, que mantém a temperatura no centro da ablação controlada possibilitando atingir uma região de diâmetro maior.

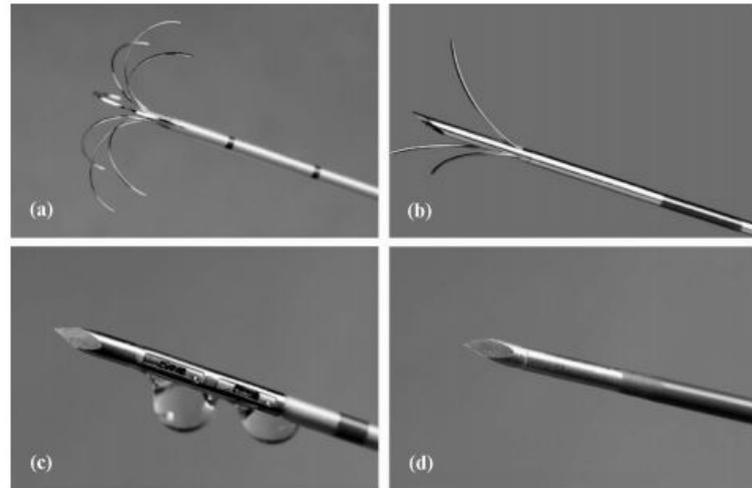


Figura 15: Diferentes configurações de eletrodos (a) Expansível de 8 hastes monopolar seco, (b) Expansível 3 hastes monopolar seco, (c) Agulha monopolar molhado e (d) Agulha monopolar seca, internamente resfriado (ALMEIDA, 2012).

Os eletrodos guarda-chuvas são chamados assim por possuírem hastes arqueadas quando abertos. Essas hastes ficam contidas dentro de um cateter e aumentam a área de contato com o tecido quando inseridos no tumor. O crescimento da zona de ablação nessa configuração se dá das pontas para o centro. Essa geometria utilizada nos eletrodos guarda-chuvas propicia que a densidade de corrente diminua próximo ao eletrodo diminuindo os riscos de ocorrer a carbonização. Isso implica em uma menor impedância do circuito, aumentando a quantidade de energia entregue. Entretanto, um tempo maior é necessário para garantir essa propagação de calor (ALMEIDA, 2012).

Já os eletrodos de eletrobisturi são utilizados em procedimentos de eletrocirurgia em que se utiliza o princípio da radiofrequência para coagular, cortar ou *blend* (uma combinação dos dois) no modo contínuo ou pulsado. Existem vários formatos de eletrodo de eletrocirurgia, e geralmente são variações do eletrodo faca, bola, agulha e alça. A frequência utilizada em eletrocirurgia é semelhante a utilizada em ablação, entre 300kHz e 400kHz e a potência aplicada depende do tipo de tecido alvo.

Almeida, em 2012, propôs um eletrodo *stent* de NiTi auto-expansível, dispositivo geralmente utilizado como uma endoprótese, para tratamento de tumores localizados em órgãos tubulares (esôfago, cólon, etc.) utilizando a RFA. Este *stent* era colocado por videolaparoscopia e conectado ao gerador por meio de um fórceps modificado. Com as simulações e resultados experimentais obtidos, chegou-se a conclusão de que o aumento no número de hélices não produzia um aumento significativo do volume de ablação e que os *stents* comerciais poderiam ser utilizados como eletrodos de ablação para tratamento de órgãos tubulares (ALMEIDA, 2012).

Okahai e Smith, em 2013, propuseram um eletrodo agulha como alternativa mais

econômica que pudessem destruir as células tumorais com um volume ovalado. O eletrodo desenvolvido era monopolar de aço inox, com diâmetro de 2,1mm e 20mm de área exposta. Foram realizados testes em vários tecidos biológicos: Fígado, pulmão, cérebro, rim e tecidos moles com diferentes potências de 5W, 6W e 7W a 460kHz por 15min. A Tabela 2 mostra os resultados de potência que resultaram na faixa de 50°C a 100°C, e que são valores de potência muito menores que os utilizadas nos geradores comerciais. Não foi especificado no estudo se testes foram realizados *in vivo* ou *ex vivo* nem como foi determinado o tempo mínimo para os procedimentos.

Tabela 2: Sumário das potências encontradas por Okahai e Smith para diferentes tipos de tecidos biológicos com o eletrodo agulha desenvolvido de aço inox.

Tipo de Tecido	Potência (W)	Tempo Min. (min)	Tempo Máx. (min)	Duração (min)
Cérebro	3	4:30	15	10:30
Rim	13	1:30	15	13:30
Fígado	6	0:30	15	14:30
Pulmão	2	2:30	15	12:30
Tecido mole	20	1:30	15	13:30

Mulier et al. realizou uma extensa pesquisa sobre o tamanho e a geometria das zonas de ablação de 28 eletrodos comerciais disponíveis em 2003. Desses, apenas 19 possuíam informações sobre o tamanho da zona de ablação e a maioria produzia zonas menores que as indicadas, principalmente perto de veias (MULIER et al., 2003). Apesar da defasagem do estudo, grande parte desses eletrodos ainda estão no mercado. No Anexo I, a Figura 87 mostra diferentes geometrias e configurações de eletrodos.

Um estudo mais recente, realizado em 2014 por Rathke et al., avaliou quatro sistemas de ablação: *Radionics Cool-tip*, *Angio Dynamics 1500X*, *Boston Scientific RF 3000* e *Celon CelonPower LAB* com os eletrodos: agulha refrigerada *CoolTip* ó, o árvore de natal *StarBurt®XL*, o guarda-chuva *LeVeen™ 3.0* e o duas agulha refrigerados *Celon ProSurge®*, respectivamente. Nesse estudo, foram avaliados as zonas de ablação produzidas com os protocolos pré-definidos de cada sistema para alvos de 3cm em testes *ex vivo* (RATHKE et al., 2014).

A Tabela 3 mostra os resultados obtidos para o alvo de 3cm. Todos os sistemas excederam o volume calculado matematicamente por uma esfera de raio 3cm. Entretanto, diferente do estudo realizado por Mulier et al., que foi realizado em *in vivo*, as zonas de ablação podem se tornar menores com a proximidade das veias e a variação da bioimpedância do tecido vivo e de um animal *post mortem*. O capítulo 5 busca associar essa variação de impedância com o resultado da ablação.

Tabela 3: Tabela com o desempenho dos 4 sistemas de RFA para o alvo de 3cm de diâmetro mensurados por Rathke et al.. O quociente x/y avalia a esfericidade, quando mais esférico mais perto de 1. O valor P é equivalente ao teste t, um valor  $P < 0.05$  implica em uma diferença significativa entre o valor mensurado e o calculado matematicamente. E o desvio com relação ao volume esperado ( $14,14\text{cm}^3$ ). Fonte: Adaptado de (RATHKE et al., 2014).

Fabricante	Radionics	AngioDynamics	Boston Scientific	Celon
Eixo-x (cm)	4.0±0.5	3.3±0.3	3.7±0.6	4.0±0.5
Eixo-y (cm)	3.7±0.4	3.0±0.6 <sup>c</sup>	3.8±0.7 <sup>c</sup>	3.5±0.4
Quociente x/y	1.09±0.14	1.14±0.23	0.98±0.18	1.17±0.16
Eixo-z (cm)	3.8±0.5	3.2±0.4	3.9±0.5	3.9±0.6
Volume (cm <sup>3</sup> )	28.5±6.5	17.1±4.9 <sup>f</sup>	29.7±11.7 <sup>f</sup>	28.8±7.0
Tempo de Ablação (min)	12.0±0.0	9.36±0.63	4.60±0.50	20.85±0.86
Temperatura (°C)	72.5±14.9	60.8±10.9	61.6±22.0	54.2±15.0
P	< 0.001	0.135	0.007	0.001
Desvio (%)	101	21	110	103

Na literatura existem poucos estudos que correlacionam a zona de ablação com a geometria do eletrodo. Essa análise é complexa já que depende de vários fatores: o gerador utilizado, a potência e a frequência de operação, a duração do procedimento e a validação desses valores numericamente, e por meio de testes experimentais *in vivo* pela dificuldade de se manter as mesmas condições em cada análise.

Este estudo visa fornecer a análise do eletrodo guarda-chuva 5H desenvolvido em condições controladas de potência e tempo, por meio de comparação numérica e experimental *ex vivo* buscando encontrar qual a faixa de volume que se atinge com este eletrodo, utilizando o gerador SOFIA.

### 3.2 LIGAS COM EFEITO MEMÓRIA DE FORMA

O NiTi é uma Liga com Efeito Memória de Forma (LEMF) que dependo da sua composição, pode apresentar as propriedades mecânicas de superelasticidade, boa resistência a corrosão e a abrasão além de alta ductibilidade (OTSUKA; REN, 2005). As LEMFs são ligas metálicas, de composições variadas, que podem ser deformadas e retornar a sua geometria original quando aquecidas (RAO; SRINIVASA; REDDY, 2015)(OTSUKA; REN, 2005).

Nas LEMFs podem existir duas fases chamadas de fase martensítica, de baixas temperaturas, e fases austeníticas, de altas temperaturas. Essas fases estão diretamente ligadas com a estrutura cristalina, sendo a austenítica completamente simétrica e a martensítica pode exibir até 24 variantes cristalográficas (MCCORMICK, 2006) e variam com

a mudança de temperatura permitindo mais deformação mecânica. A Figura 16b mostra a variação da estrutura cristalina com o ciclo de deformação e aquecimento e resfriamento.

A Figura 16a mostra a histerese característica do NiTi de transformação de fase com a mudança de temperatura. Com o aquecimento a fase martensita começa a transicionar para austenita. A temperatura de início da fase austenita  $A_s$  é quando se inicia esta transição de fase e ela finaliza em  $A_f$ . Já com o resfriamento, ocorre a mudança da fase austenita para martensita e se inicia com a martensita inicial  $M_s$  e termina quando a transformação se completa na temperatura final de transformação martensita  $M_f$  (BU-EHLER; WANG, 1968).

O efeito de memória de forma acontece quando uma deformação em temperaturas baixas na fase martensita é revertido pelo aquecimento. A estrutura do material é recuperada na fase austenítica até 8% da deformação sofrida em temperaturas abaixo de  $M_s$  (TECHNOLOGIES, ).

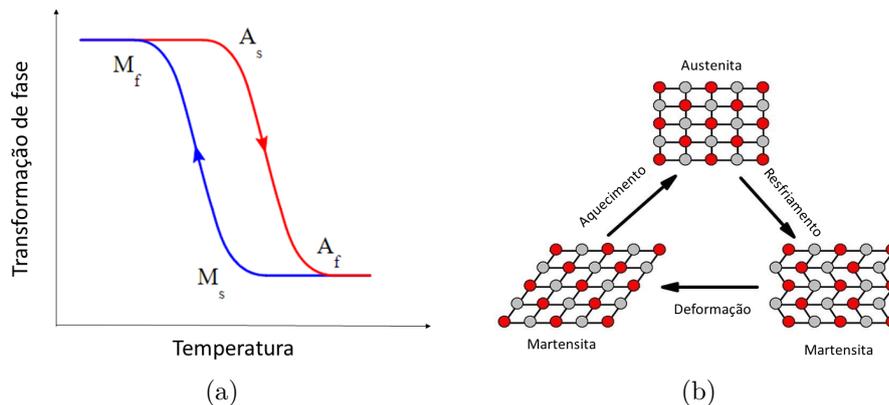


Figura 16: Propriedades característica da liga NiTi (a) Histerese com as transformações de fase com a mudança de temperatura (b) Variação da estrutura cristalina do NiTi durante um ciclo de deformação, aquecimento e resfriamento. Fonte: Adaptado de Wiki Images.

A liga de NiTi equiatômica (i.e. 50%atNi) geralmente é martensítica a temperatura ambiente e tem a  $A_f$  (temperatura de fim de fase) aproximadamente a  $120^{\circ}\text{C}$  (LAGOUDAS, 2008). Entretanto, variações na composição da liga ou a presença de Oxigênio, Carbono e Nitrogênio podem afetar as temperaturas de transformação (ELAHINIA et al., 2012). A análise por DSC (Calorimetria Diferencial de Varredura) permite determinar essas temperaturas características. A Figura 17 mostra o esquemático de uma curva de transformação com o ciclo completo de aquecimento e resfriamento para o NiTi. Os picos de transformação são marcados pelas fases  $A_f$ ,  $A_s$ ,  $M_f$  e  $M_s$  da liga.

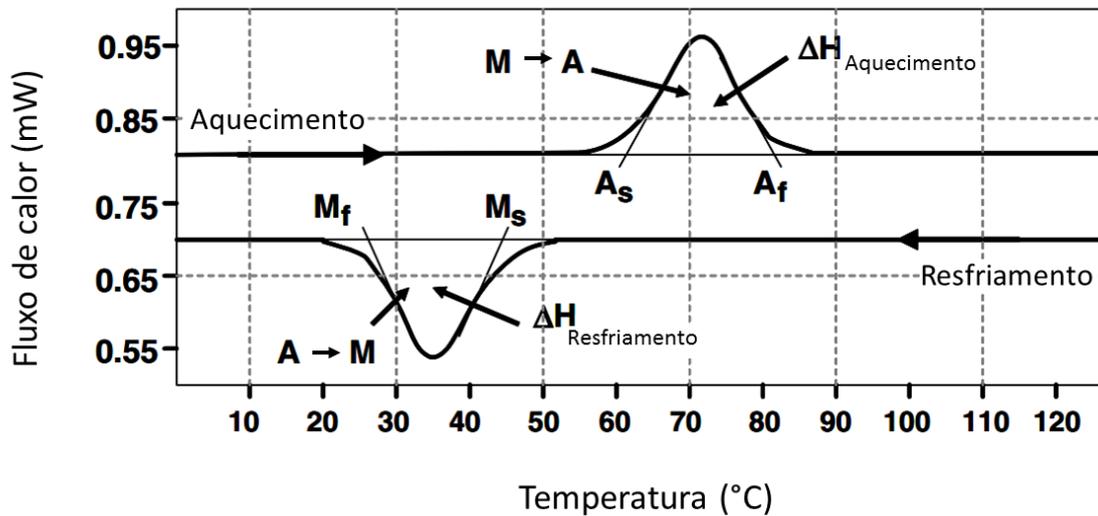


Figura 17: Esquemático de uma curva DSC característica do NiTi/LEFM mostrando as temperaturas de transformação e o calor latente associado durante o aquecimento e resfriamento. Fonte: Adaptado de (LAGOUDAS, 2008).

Dependendo do tratamento térmico realizado, é possível utilizar o NiTi como um material ativo, que atua mecanicamente conforme a mudança de temperatura ou trabalhar com ele na fase austenita, memorizado por meio de tratamentos térmicos.

Esses tratamentos térmicos podem promover a oxidação do NiTi que resulta em  $TiO_2$ , um revestimento característico do NiTi que proporciona resistência a corrosão e o faz estável quando em contato com o corpo humano (LAGOUDAS, 2008). O estudo realizado por Biesiekierski et al, em 2012, mostra um comparativo de vários metais comumente utilizados em ligas metálicas e o seu impacto um tecido biológico. Apesar do níquel puro ser um material de alta toxicidade e cancerígeno, observa-se que ele pode ser considerado um material biocompatível quando combinado com o titânio, que apresenta boa resposta e oferece mínimo risco (BIESIEKIERSKI et al., 2012).

Traduzindo as palavras de Rao et al. 2015, sobre a compatibilidade do NiTi:

... Além disso, as ligas comerciais de NiTi utilizam uma camada passiva de  $TiO_2$  (óxido de titânio) revestindo à sua superfície exterior, o que impede qualquer fuga de níquel, uma vez que age como uma barreira física e química na prevenção da oxidação do Níquel (LAGOUDAS; REDINIOTIS; KHAN, 2000) (DUERIG; PELTON; STÖCKEL, 1999). A camada de  $TiO_2$  é inofensivo ao corpo humano e proporciona alta resistência à corrosão das ligas de Ti (MACHADO; SAVI, 2003). Muitos estudos clínicos têm demonstrado que a contaminação por Níquel é mínima devido ao uso de NiTi LEMF e mostrando assim uma

boa biocompatibilidade (DUERIG; PELTON; STÖCKEL, 1999).

Baseado em estudos de resposta do tecido e por meio de experimentos e análises clínicas, o NiTi têm sido considerado um biomaterial mais seguro do que o aço inox com Ti puro e mais resistente à corrosão (TECHNOLOGIES, ).

Essas características e propriedades fazem do NiTi uma boa opção para aplicações biomédicas nas áreas de dispositivos ortopédicos, odontológicos, cardiovasculares, *stents* e implantes cirúrgicos. Sabe-se que o eletrodo árvore de natal comercializado pela RITA ò utiliza tubos de NiTi em configuração curva para procedimentos de ablação hepática, devido a superelasticidade que permite recolher as hastes curvas para dentro da cânula quantas vezes for preciso (TECHNOLOGIES, ).

Portanto, devido as propriedades mecânicas, biocompatibilidade e condutividade elétrica, fizeram do NiTi a matéria-prima escolhida para este estudo.

### 3.3 MICRO SOLDAGEM A LASER

A soldagem de dispositivos médicos deve garantir biocompatibilidade e resistência. A soldagem desses materiais para propósitos médicos é um desafio já que a transferência de calor para o material pode afetar as propriedades de memória de forma e a superelasticidade (KHAN; PANDA; ZHOU, 2008),(CHAN, 2009). No caso de instrumentos biomédicos deve-se levar em conta ainda a biocompatibilidade da solda e susceptibilidade à corrosão e desgaste (CHAN, 2009)(PARIONA et al., 2012).

O NiTi é um material que não adere ao tipos tradicionais de solda, como a de estanho. Estudos sobre a soldagem desse tipo de material têm crescido nos últimos anos e apontam que a soldagem a laser é um bom método para unir LEMF (AMORIM et al., 2015) (CHAN et al., 2012) (YANG et al., 2014). O laser de fibra é um dos tipos de solda que podem ser utilizados para microsoldagem. Esse processo consiste na fusão localizada das regiões de interesse, através de um bombardeamento por feixe de luz concentrada, coerente e monocromática de alta intensidade. Um equipamento de laser de fibra usa um cabo de fibra óptica que foi dopado com Yb (itérbio) como meio de geração de laser (CORPORATION, 2015).

Para realizar a soldagem a laser de um material é necessário ajustar as variáveis de potência, tempo e foco visando a área de seção e a profundidade da solda que se deseja atingir. A temperatura do feixe de laser é diretamente proporcional a relação entre potência, tempo do pulso e da área do laser e a qualidade da solda é sensível à variação desses parâmetros e do material utilizado.

### 3.4 PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM ELETRODO GUARDA-CHUVA

O processo de fabricação mecânica foi realizado nos laboratórios do Centro de Competência em Manufatura (CCM) e Laboratório de Processamento de Materiais (LPM) do ITA (Instituto de Tecnologia e Aeronáutica) e no Laboratório de Fotônica do Instituto de Estudos Avançados (IEAv), todos em São José dos Campos, São Paulo. O eletrodo e os dispositivos utilizados foram desenvolvidos pela autora deste trabalho com o auxílio e apoio dos pesquisadores dos laboratórios.

O eletrodo foi confeccionado com base no modelo guarda-chuva *LeVeen<sup>TM</sup>* da *Boston Scientific* de número de referência no catálogo 26-224 (BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION, 2013). Este modelo foi escolhido pelo projeto SOFIA com base em simulações realizadas com o *software* COMSOL, em artigos científicos relacionados e em análise de patentes. Dentre os modelos estudados, o modelo guarda-chuva foi escolhido por fornecer a maior zona de ablação dentre os modelos sem refrigeração interna, e por isso optou-se pelo seu desenvolvimento (RATHKE et al., 2014).

#### 3.4.1 Escolha do Material

Dentre os materiais normalmente empregados em estruturas ativas de dispositivos médicos, destacam-se as LEMFs. Essas ligas têm a capacidade de adquirir uma geometria por meio de tratamento térmico e mantê-la ao retornar a temperatura ambiente.

Nesse estudo, foram utilizados fios e fitas de NiTi na construção do eletrodo ativo. Para testar os métodos de memorização foram utilizados 8 materiais, detalhados na Tabela 4 com composições e diâmetros variados, dos tipos A a H:

Tabela 4: Descrição dos fios utilizados durante os testes, dimensões e marca.

Tipo	Dimensão	Descrição	Marca
A	$\varnothing$ 0,38 mm	<i>Superelastic Nitinol alloys</i>	<i>Nitinol Devices &amp; Components, NDC</i>
B	$\varnothing$ 0,5mm	NiTi Arco ortodôntico intraoral superelástico G	Morelli Ortodontia
C	$\varnothing$ 0,46mm	NiTi Arcos Nitinol <i>SuperElastic</i>	<i>Eurodonto Orthodontic products</i>
D	$\varnothing$ 0,3mm	NiTi Arcos Nitinol <i>SuperElastic</i>	<i>Eurodonto Orthodontic products</i>
E	$(0,4 \times 0,55)mm$	NiTi Arcos Nitinol <i>SuperElastic</i>	<i>Eurodonto Orthodontic products</i>
F	$(0,4 \times 0,55)mm$	NiTi Arco ortodôntico intraoral superelástico M	Morelli Ortodontia
G	$(0,4 \times 0,4)mm$	NiTi Arcos Nitinol <i>SuperElastic</i>	<i>Eurodonto Orthodontic products</i>
H	$\varnothing (0,48 \pm 0.01)mm$	NiTi ASTM F2063 <sup>3</sup> 56,05% pNi	Sandinox

Os arcos ortodônticos foram utilizados por serem mais fáceis de adquirir e para treinar os métodos de memorização, entretanto, eles não foram utilizados na construção do eletrodo. Os arcos já vêm memorizados com este formato, o que implica já terem passado por um tratamento térmico e químico desconhecido. Por esse motivo, o fio H foi

<sup>3</sup> *Standard Specification for Wrought Nickel-Titanium Shape Memory Alloys for Medical Devices and Surgical Implants*

escolhido para a confecção do eletrodo, já que possui composição conhecida (56,05 %pNi) o que facilita a reprodução do estudo.

### 3.4.2 Curvatura dos fios: Temperatura e Tempo

Como foi dito anteriormente, escolha da temperatura tem um grande impacto sobre as propriedades mecânicas do material. As fases de transição de alta temperatura, austenítica e de baixas temperaturas, martensítica do NiTi, dependem das características metalográficas de cada fio. Como não havia meios para realizar o DSC, foram realizados tratamentos térmicos em forno de têmpera com temperatura e tempo variados. A variação da temperatura foi na faixa de 400°C e 650°C e o tempo entre 30 minutos e 1 hora. Estes valores foram baseados em uma análise teórico-empírica, por meio das observações realizadas nos testes e da literatura.

Os fios foram colocados dentro de uma forma e deixados dentro do forno de têmpera durante o tempo definido. Após isso, os fios eram retirados e imediatamente colocados em água fria.

### 3.4.3 Curvatura dos fios: Memorização em semi-circunferência

Para realizar a memorização dos fios de NiTi na forma de semicircunferência foram realizados experimentos, buscando o melhor método. As especificações técnicas do projeto requeriam as propriedades de superelasticidade, memorização circular e rigidez para propiciar a perfuração do tecido.

As temperaturas de transformação de fase dependem da composição e do tratamento termomecânico das ligas de NiTi e como não havia meios para fazer essa caracterização, foram realizados vários tratamentos térmicos com temperatura e tempo variados, afim de se determinar empiricamente o melhor método de memorização da liga NiTi.

Foram testadas várias configurações para memorização do fio no formato de semi-circunferência de 1cm de raio, necessária para a geometria guarda-chuva. Os cinco métodos utilizados neste estudo experimental foram:

- i) Presilhas do tipo terminal de encaixe fêmea;
- ii) Parafuso com rosca de 1,5cm de diâmetro;
- iii) Fios de cobre;
- iv) Molde usinado em ferro fundido ( $T_f = 1175 - 1290^\circ\text{C}$ ) em formato de 'P';
- v) Tubos de inox curvos.

A Figura 18 mostra cada um dos 5 métodos que foram utilizados. Esses métodos foram desenvolvidos sequencialmente buscando solucionar falhas encontradas nos métodos anteriores.

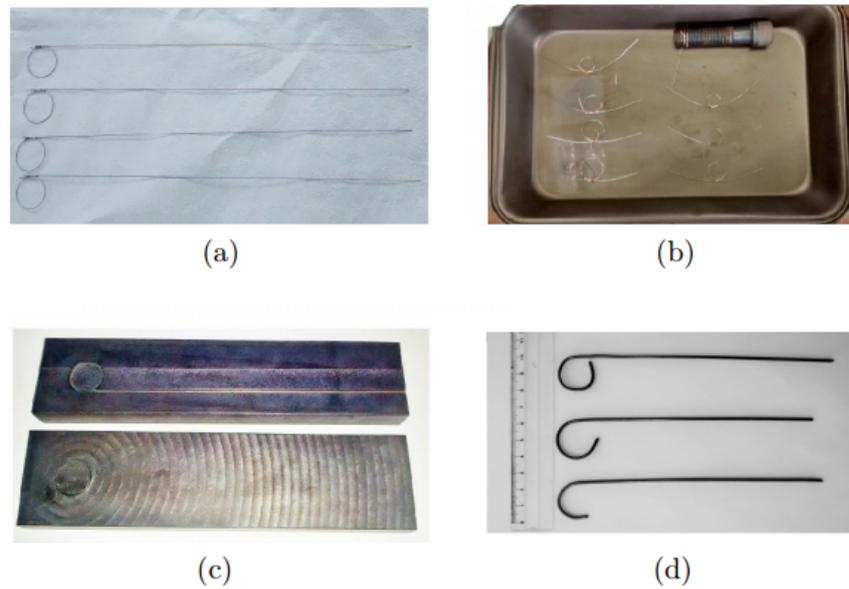


Figura 18: Métodos utilizados na memorização dos fios de NiTi. Fios com curvatura do tipo: a) presilhas – *i*, b) parafuso – *ii* e fios de cobre – *iii*, c) molde e tampa usinado em formato ‘P’ – *iv* e d) tubos de inox 1, 2 e 3 (de baixo para cima)– *v*.

#### 3.4.4 Soldagem dos fios

O procedimento de soldagem à laser foi a alternativa adotada para soldar o fio de NiTi curvado, em um *array* guarda-chuva. A soldagem das fitas foi realizada com o equipamento IPG YLR-2000S pulsado com Yb-*Fiber laser* que produz um comprimento de onda  $\lambda$  igual a 1,07 $\mu$ m. A Figura 19 mostra o equipamento utilizado e o sistema composto por uma mesa de deslocamento linear em x e y, deslocamento do foco do laser em z, saída do gás e presilhas metálicas. Não foram utilizados materiais de adição na realização da solda. Foi utilizado gás de Argônio com taxa de 8L/min para minimizar a oxidação durante a soldagem. O ajuste do foco foi realizado e mantido o mesmo para todos os testes realizados.

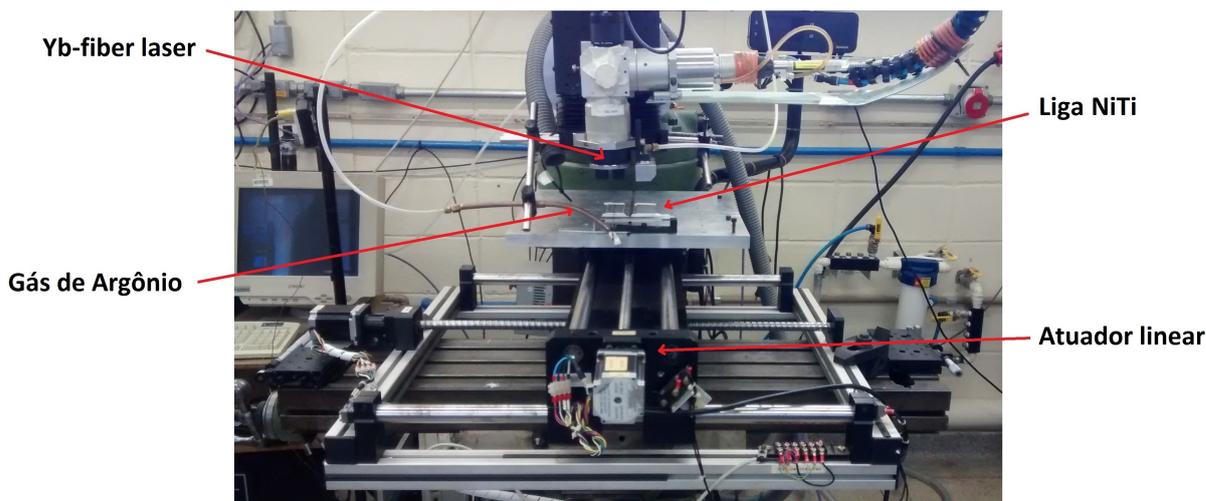


Figura 19: Sistema do experimento soldagem a laser, composto por mesa atuadora, presilhas metálicas, laser Yb-fiber, gás de argônio e os fios de NiTi. Fonte: Autoria própria.

Como a metalografia das amostras eram desconhecidas e não foi encontrado na literatura uma descrição semelhante às condições desse experimento (liga, diâmetros e laser de fibra), optou-se por seguir uma linha de pesquisa experimental e encontrar os parâmetros do laser por meio dos testes realizados.

Antes de realizar a soldagem do eletrodo guarda-chuva, foram realizados testes em amostras de fios avulsos de NiTi com potência variando de 200W a 1000W, em passos de 200W para  $t = 1\text{ms}$  e  $t = 10\text{ms}$ .

- Amostra A:  $P = 200\text{W}$  com  $t_1 = 5\text{ms}$ ,  $t_2 = 10\text{ms}$ ,  $t_3 = 2\text{ms}$ ,  $t_4 = 7\text{ms}$  e  $P = 150\text{W}$  com  $t_5 = 5\text{ms}$ ,  $t_6 = 10\text{ms}$  e  $t_7 = 2\text{ms}$ ,
- Amostra B:  $P = 200\text{W}$  com  $t_1 = t_2 = t_3 = 5\text{ms}$  e  $t_4 = t_5 = t_6 = 7\text{ms}$
- Amostra C:  $P = 400\text{W}$  com  $t_1 = t_2 = 2\text{ms}$ ,  $t_3 = 5\text{ms}$  e  $P = 200\text{W}$  com  $t_4 = 5\text{ms}$ ,  $t_5 = 10\text{ms}$  e  $t_6 = 20\text{ms}$ .

Por meio desses testes, escolheu-se a faixa de potência de 200W e 400W para realizar os testes nas amostras e finalmente encontrar a relação dos parâmetros de potência, tempo e área que permitissem a soldagem do eletrodo.

Foi utilizado um quarto corpo de prova D, com 6 fitas aderidas ao corpo central do eletrodo, para testar a soldagem com rotação. Foram utilizados fios de cobre e dois tubos de aço inox  $2\text{mm}$  para garantir o posicionamento e a adesão das superfícies, conforme a Figura 20a. Foi utilizada para os pulsos de laser a potência  $P = 400\text{W}$  com tempo  $t = 2\text{ms}$ .



(a)



(b)

Figura 20: Teste com a rotação no eixo x do corpo de prova C para soldagem das fitas. (a) Configuração utilizada para o corpo de prova C com  $P = 400W$  e  $t = 2$  ms e (b) Corpo de prova C com 3 pontos de solda em cada fita.

Foram emitidos três pontos de solda por fita, em torno do eletrodo central conforme a Figura 20b. Esse corpo de prova foi utilizado para a análise microscópica.

Por fim, foi realizada a soldagem do primeiro protótipo do eletrodo, o guarda-chuva 6H. Foi utilizado o fio tipo H de  $0,9mm \pm 0.01mm$  de diâmetro e  $15cm$  de comprimento como fio central e para as hastes a fita tipo F de dimensões  $(0,4 \times 0,55)mm$ . Este primeiro protótipo foi feito com 6 hastes memorizadas em formato de semi-circunferência de  $1cm$  de raio. Foi seguindo o mesmo protocolo do experimento anterior ( $P=400W$  e  $t=2ms$ ) somente recalculando para o foco equivalente.

Para que as hastes não ficassem no trajeto do feixe de laser, elas foram presas com fita adesiva 3.4.4. Esse procedimento alterou ligeiramente o posicionamento das hastes, que perderam a simetria de espaçamento. O eletrodo foi posicionado alinhando-se as hastes do guarda-chuva com o foco do laser, e mantido nessa posição com o auxílio de presilhas metálicas. Foram emitidos 3 pulsos de laser por haste e realizada a rotação do eletrodo para que a haste seguinte ficasse perpendicular ao feixe do laser.

O eletrodo 5H, eletrodo de 5 hastes guarda-chuva, foi desenvolvido para solucionar as falhas na execução da soldagem do eletrodo 6H que acabaram por causar a ruptura das hastes. O segundo eletrodo foi feito com as hastes memorizadas em  $1/4$  de circunferência com um fio de  $0,4$  mm por  $0,45mm$ . A soldagem desses fios foi terceirizada com a empresa *LaserTools* que recebeu os fios, e um dispositivo plástico para posicionamento das hastes foi impresso em impressora 3D com esta finalidade. A Figura 22 mostra o material que



Figura 21: Configuração utilizada para a soldagem do Eletrodo Guarda-chuva 6H com  $P=400W$  e  $t=2$  ms.

foi enviado para empresa junto com as instruções de como manter os fios na posição ideal e onde realizar os pulsos de solda.

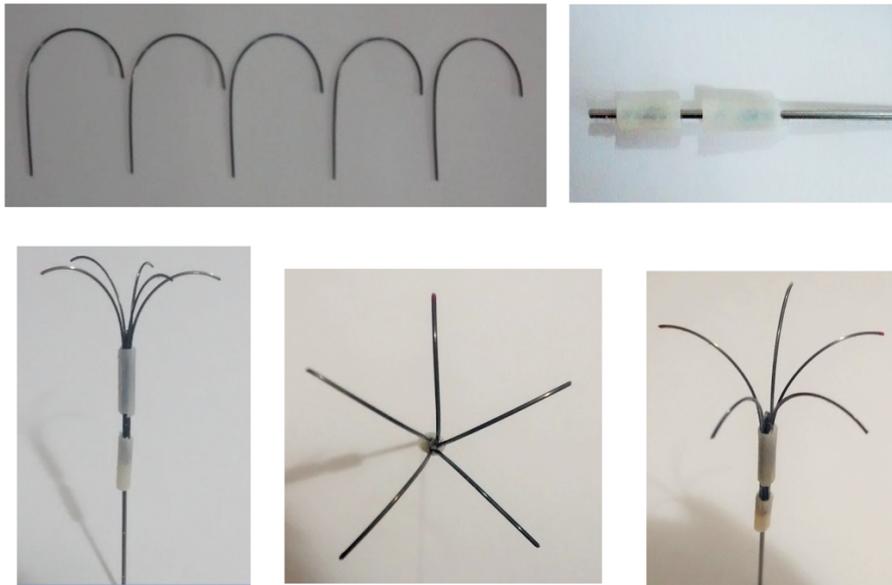


Figura 22: Eletrodo 5H antes e depois da soldagem a laser.

### 3.5 ANÁLISE DO PONTO DE SOLDA

Os pontos de solda realizados durante os experimentos foram avaliados somente quanto a sua qualidade macroscópica tais como: a regularidade das bordas, perda de material por vaporização, trincas, aderência ou rompimentos. Para avaliar se a fusão do eletrodo 6H ocorreu durante a soldagem, utilizou-se a amostra D produzida durante os testes para realizar a análise microscópica com Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV).

Foi realizado o embutimento da amostra em 20ml de baquelite (Figura 23a) e realizado o lixamento automático com o equipamento de polimento automático *Politriz Metprep 3* (Figura 23b), rotação de 300rpm e força de 4N com a sequência de lixas de grana 320, 600, 1200 até o ponto de solda e em seguida o polimento com a lixa grana 2500. A amostra foi levada ao Laboratório de Mecânica do ITA, e foram feitas as imagens com o MEV para análise do ponto de solda.

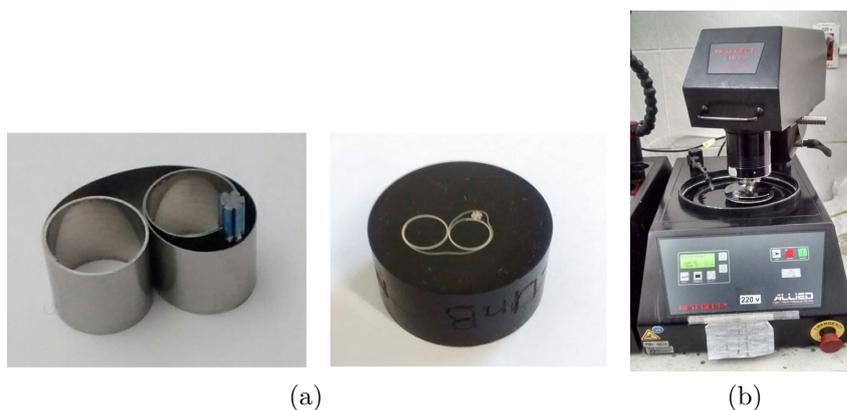


Figura 23: Preparação da amostra para análise da solda (a) Amostra soldada antes e depois do embutimento e (b) Equipamento utilizado para realizar o polimento da amostra até o ponto de solda.

### 3.5.0.1 Análise Térmica

Foram analisados dois tipos de fios: o H de 0,9mm de diâmetro e o tipo F (0,4mm  $\times$  0,55mm) antes e depois dos tratamentos térmicos e da soldagem que foram realizados na construção do eletrodo 6H. O intuito dessa análise era comparar as diferenças que esses tratamentos causam nas transformações de fase do material.

As análises foram realizadas no Laboratório de Análise Instrumental da FGA/UnB no equipamento da marca TA modelo SDT Q 600, seguindo a norma ASTM F2004-03. A amostra foi colocada em um cadinho de alumínio. A câmara de ensaio foi preenchida com gás inerte para evitar a interferência das gases atmosféricas. Como não havia gás Hélio disponível foi utilizado fluxo de gás de Nitrogênio a 50mL/min e argônio para efetuar a purga do sistema. O equipamento utilizado não possui ciclo de resfriamento, por isso, as curvas adquiridas ficaram restritas apenas ao aquecimento. A temperatura mínima de operação foi a temperatura ambiente.

Foi considerado apenas o segundo ciclo térmico para cada uma das amostras. A primeira rampa de aquecimento foi utilizada apenas para estabilizar o ensaio e minimizar o efeito das deformações induzidas no preparo da amostra. Foram seguidas as seguintes etapas para determinar as fases do NiTi:

- Purga do sistema com gás de Argônio;

- Ciclo de Aquecimento: 25°C até 160°C isoterma em 160°C/10min;
- Espera pelo resfriamento do equipamento até 25°C;
- Repete-se a rampa 25°C até 160°C, isoterma em 160°C/10min;

A Tabela 5 contém a massa das amostras utilizadas na análise. O tamanho das amostras foi limitado pelo tamanho do cadinho do equipamento.

Tabela 5: Massa das amostras utilizadas para análise térmica por DSC.

Amostra	Fio Cru	Fio Soldado	Haste Crua	Haste Soldado
Massa	17.8920 mg	11.1920 mg	8.34400 mg	4.54300 mg

### 3.6 EMPUNHADURA

A empunhadura (*handle*) consiste na parte de polímero do tipo ABS transparente por onde se manuseia o eletrodo e que realiza o deslocamento linear do guarda-chuva pra fora da cânula. O protótipo foi modelado no *software* CATIA (Figura 24a) e foi feito a impressão 3D em escala real com impressora 3D de filamento (Figura 24b).

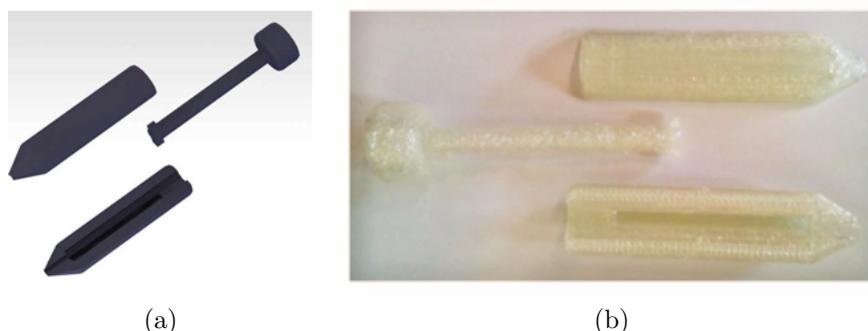


Figura 24: Empunhadura desenvolvida para acionamento do eletrodo (a) Modelo 3D (b) Empunhadura impressa na impressora 3D.

Durante a realização dos testes, foi utilizada seringa plástica descartável para realizar o acionamento do eletrodo. Esse sistema foi adaptado para tentar equiparar a resistência mecânica necessária para realizar o deslocamento e a condutividade elétrica. As seringas foram substituídas após cada teste *ex vivo*.

### 3.7 TESTES EXPERIMENTAIS *IN VIVO*

Cronologicamente foram realizados testes *ex vivo*, *in vivo* e novamente teste *ex vivo*. A principal diferença no eletrodo utilizado em cada um e na resposta que se desejava obter. Nos primeiros testes *ex vivo* e *in vivo*, somente foi utilizado o eletrodo LeVeen<sup>TM</sup> principalmente para validar o funcionamento do gerador. A construção do eletrodo 5H foi

posterior a data dos testes *in vivo*, por esse motivo não foi possível testá-lo nos suínos. Os testes *ex vivo* realizados em seguida foram com o objetivo de validar o eletrodo, os protocolos de operação e as melhorias agregadas ao SOFIA a cada nova versão.

Os teste *in vivo* foram realizados no centro cirúrgico de animais do departamento de medicina da PUC (Pontífice Universidade Católica) de Goiás sobre a supervisão técnica da Prof<sup>a</sup> Dr. Fátima Mrué. Todos os procedimentos realizados ocorreram com a observância dos preceitos regidos na Diretriz da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) e na Lei n° 11.749, de 2008, regulamentada pelo Decreto n° 6.899, de 15 de julho de 2009.

Foram utilizados suínos de 5 meses de idade, fêmeas de 15 a 20 kg, saudáveis e jejum por 12 horas. Foram anestesiados com 5 mg de *Ketamina Hydroclorídrica* e manutenção com anestesia inalatória de isoflurano. Por se tratar de um procedimento cirúrgico longo, foi utilizada intubação endotraqueal e suplementação de oxigênio. Todo o procedimento foi acompanhado por uma veterinária da PUC.

Os experimentos foram realizados com o tórax aberto e o fígado exposto. Não foi realizado a manobra de *pringle*, que consiste em interromper o fluxo sanguíneo por um período, pois desejava-se avaliar o sistema mesmo com a perda de calor causada pela perfusão sanguínea. No total foram realizadas 7 ablações em 4 suínos. Por se tratarem de animais saudáveis, não havia neles lesões tumorais que pudessem ser tratadas. O intuito dos testes era conseguir avaliar a zona de queima produzida no tecido hepático sadio de um suíno vivo.

### 3.7.1 Procedimento experimental

Os testes *in vivo* foram realizados com a primeira versão do SOFIA, uma fonte de alimentação, osciloscópio, eletrodo LeVeen<sup>T</sup>M, eletrodo de retorno e placas de aquisição sincronizados com o VERA, que fazia o armazenamento desses dados. A Figura 25 mostra como foram realizados os testes, então indicados na imagem: o eletrodo e o sensor de temperatura, a ponta do osciloscópio utilizada para visualizar o sinal de radiofrequência, o afastador Gosset e o fígado.

Os locais de incisão foram escolhidos aleatoriamente entre os cinco lóbulos do fígado suíno, onde houvesse uma profundidade suficiente para inserir o eletrodo. Foram realizadas dois tipos de incisões: perpendicular ao fígado exposto (Figura 25a) e percutânea, por meio de uma incisão lateral (Figura 25b). O eletrodo e o sensor de temperatura foram posicionados a 1cm de distância entre si e com a mesma profundidade, no máximo 2cm. Antes de iniciar o protocolo de operação, foi realizada a medição da temperatura corporal e do fígado. Foram utilizados o termômetro digital *Traceable* e a câmera térmica FLIR i50 para o monitoramento da temperatura.

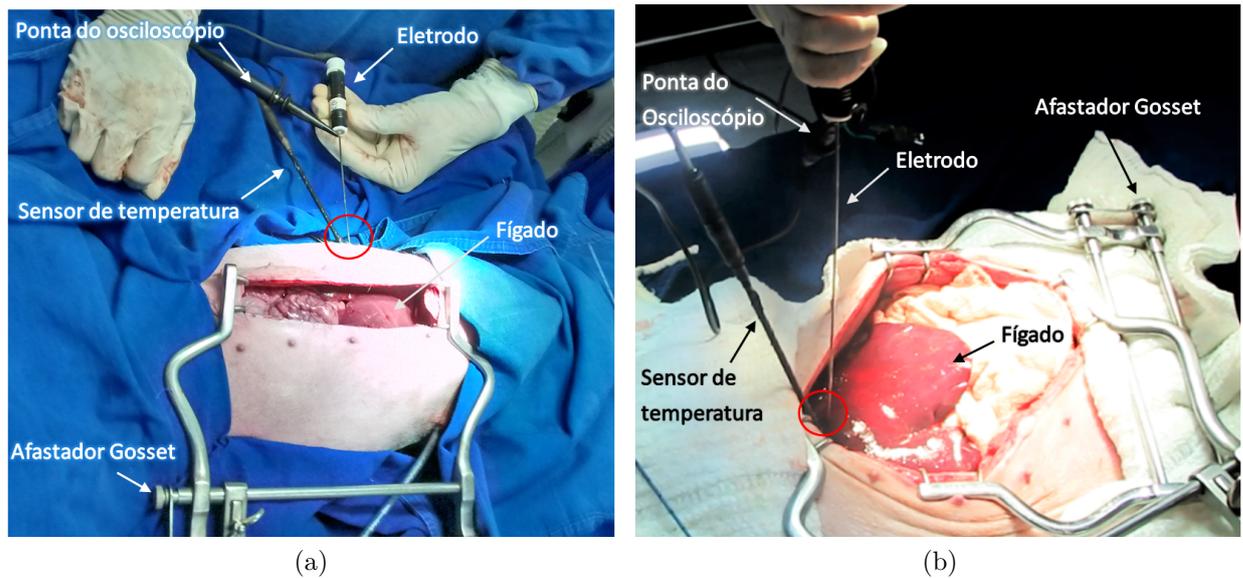


Figura 25: Local de incisão do Eletrodo LeVein e do sensor de temperatura durante os testes *in vivo*, indicado por um círculo vermelho. (a) Incisão perpendicular ao fígado e (b) Incisão percutânea no lado direito do suíno.

O protocolo utilizado nos procedimentos foi baseado nos testes realizados em bancada com peças de fígado bovino. Foi definido que em todos os testes a tensão inicial seria de 10V aumentando gradualmente em passos de 2V, a cada 30seg ou 60seg, até atingir o máximo de tensão 32Vrms, lido no osciloscópio, que era equivalente a aproximadamente 17W de potência.

Durante os experimentos *in vivo* a temperatura e impedância foram parâmetros observados para controle, enquanto a corrente foi o fator limitante. A tensão foi controlada manualmente, na fonte de tensão que alimentava o gerador de radiofrequência da versão 1 do SOFIA, para impedir que a corrente ultrapassasse 2A, valor máximo de operação do circuito. Durante o procedimento foram coletados e armazenados os dados de impedância, corrente, tensão e potência utilizando um microcontrolador ATMEGA 128. A temperatura foi gravada com o data-log do termômetro Trecable.

A Tabela 6 mostra as configurações que foram utilizadas em cada um dos testes experimentais em suínos, relacionando o experimento com o tipo e local de incisão, duração e os passos de aumento de tensão.

Tabela 6: Configuração dos experimentos *in vivo* em suínos. São relacionados o lóbulo e o tipo de incisão realizada, duração do procedimento e os passos de incremento de tensão. (E = Exposto, P = Percutâneo)

N°	Suíno	Lóbulo	Incisão	Duração	Passos
1	Suíno 1	médio esquerdo	E	12min	2V/min
2	Suíno 2	médio direito	P	12min	2V/min
3	Suíno 3	médio esquerdo	E	14min	2V/min
4	Suíno 4	médio direito	P	12min	2V/min
5	Suíno 5	esquerdo	E	14min	2V/min
6	Suíno 5	direito	P	10min	2V/30seg
7	Suíno 5	posterior	E	14min	2V/30seg

Além da medição de temperatura local, foi realizada a medição de temperatura utilizando uma câmera térmica do local onde estava inserido o eletrodo logo após a sua retirada, conforme a Figura 26.

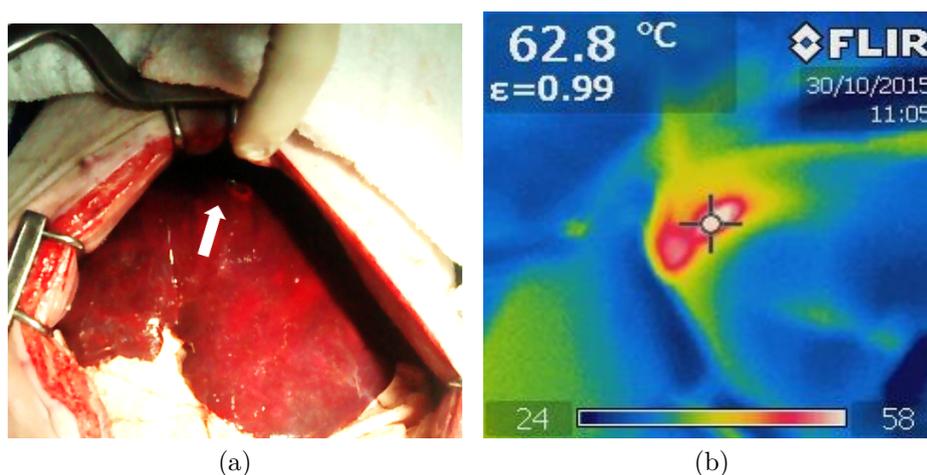


Figura 26: Medição da temperatura com sensor de infravermelho da região de ablação depois de 12min de procedimento. (a) Fígado suíno após a queima, indicado pela seta o local onde foi inserido o eletrodo (b) Captura da câmera térmica marcando 62,8°C no local indicado.

Após finalizado o tempo de ablação, de 10min a 14min, o sinal foi interrompido e retirado o eletrodo. O tecido que compreende a região onde antes estava o eletrodo foi recolhida para análise. E a sutura do animal foi realizada seguida de eutanásia, com 33mg/kg de Tiopental com 100mg/kg de Cloreto de potássio. A amostra retirada foi enviada para análise anatomopatológica no Laboratório de Citologia do Departamento de Veterinária da UnB, para avaliar se houve necrose das células queimadas.

### 3.8 TESTES EXPERIMENTAIS *EX VIVO*

Para validar a potência de 40W do gerador SOFIA e o tempo necessário para necrose, para isso, foram medidos os parâmetros de temperatura, tensão aplicada, variação de massa e dimensões da zona de ablação.

Foram realizados testes *ex vivo* e *in vivo* com o gerador de radiofrequência desenvolvido pelo projeto SOFIA com o intuito de avaliar a zona de ablação produzida por cada um dos eletrodos, comparativamente ao eletrodo guarda-chuva 5H e o eletrodo comercial *LeVeen<sup>TM</sup>* da *Boston Scientific*. Os eletrodos bisturi foram utilizados por serem instrumentos de eletrocirurgia, que também utilizam o princípio da radiofrequência, e têm menor custo e mais fácil aquisição do que os eletrodos de ablação. A utilização deles busca comparar a influência da geometria e da área de seção na zona de ablação. A Tabela 7 e a Figura 27 contêm a descrição e as dimensões dos eletrodos que foram utilizados nos testes, mais detalhes sobre as dimensões dos eletrodos utilizados no Apêndice B.

Tabela 7: Descrição dos eletrodos utilizados nos experimentos e dimensão da parte ativa

Tipo	Descrição	Dimensão
Guarda-chuva I	<i>LeVeen<sup>TM</sup></i>	∅ 4cm
Guarda-chuva III	NiTi 5 hastes	∅ 3cm
Bisturi	Pato	15mm × 2,2mm
Bisturi I	Fio	3mm e ∅ 0,18mm
Bisturi II	Agulha	3,5mm e ∅ 1mm
Bisturi III	Alça	5,4mm × 6,3mm
Bisturi IV	Bolinha	2,1mm
Bisturi V	Bola	4,2mm
Bisturi VI	Faca reta pequena	2,7mm × 3mm

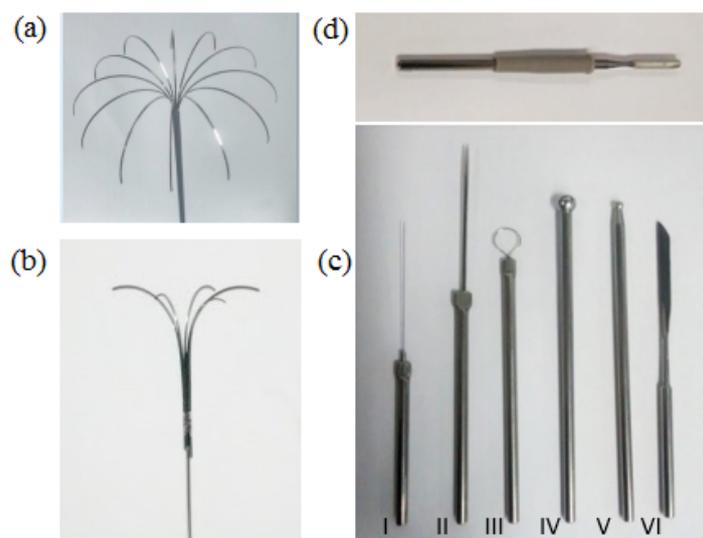


Figura 27: Eletrodos testados neste estudo. a) Guarda-chuva I b) Guarda-chuva 5H II c) Guarda-chuva III hastes d) Tipo pato e) Eletrodos de eletro bisturi I-Fio, II-Agulha, III-Alça, IV-Bolinha, V-Bola e VI-Faca.

Os testes foram realizados na bancada do LaB/UnB. Foram utilizados o gerador do equipamento SOFIA, o osciloscópio Tektronix MSO 2012 (100MHz 1GS/s) e ponta de prova com atenuação de 100x, a balança digital - Tefal Ovelys e o sistema de aquisição de dados, que serão descritos na próxima sub-seção. A Figura 28 mostra a configuração da bancada utilizada durante os testes.



Figura 28: Configuração da bancada utilizada durante os testes experimentais *ex vivo*.

Inicialmente, foi realizado uma seleção entre os sete eletrodos, para eleger apenas 2 para realizar os testes junto com o eletrodo Leveen<sup>TM</sup> e o eletrodo 5H. Os testes foram realizados com 40W por 10min com cada um dos nove eletrodos e feita análise das zonas de ablação. Com as imagens e vídeos gravados de cada eletrodo foi aplicado um teste cego. O teste cego é um experimento em que a informação é ocultada dos participantes, para evitar análises tendenciosas e reduzir o bias. O teste foi aplicado a 6 voluntários, que

não haviam participado dos testes experimentais, e que avaliaram as imagens e vídeos das zonas de ablação sem saber qual eletrodo as havia produzido. Depois, cada um elegeu três zonas de ablação com a melhor queima, textura e volume de necrose. O teste foi realizado individualmente. Foram dadas instruções gerais de como visualizar imagens e vídeos e os votos foram mantidos secretos dos participantes.

Ao final, 2 eletrodos foram os mais votados nos critérios de melhor zona de ablação, melhor queima e melhor textura. Os eletrodos escolhidos foram o bola e o agulha para serem comparados junto com o LeVeen<sup>TM</sup> e guarda-chuva 5H. Com esses quatro eletrodos foram realizados no total 20 volumes de ablação em fígado bovino. Com a potência de 40W foram realizados 12 experimentos, por 10, 20 e 30min cada eletrodo. Com a potência de 80W foram realizados 8 testes por 20 e 30min cada eletrodo.

### 3.8.1 Protocolo experimental

Todas as ablações foram realizadas seguindo um mesmo protocolo experimental, buscou-se manter as mesmas condições durante todo o estudo. A execução de todas as etapas do protocolo, foram criteriosamente seguidas e o *Check List* (Apêndice A) preenchido para cada um dos experimentos realizados.

Os tópicos a seguir, explicam detalhadamente como foi implementado o protocolo experimental.

#### 01. Adquirindo as peças de fígado bovino

As peças foram adquiridas em açougue, inteiras e descongeladas em temperatura ambiente, com *post mortem* de 10 a 15 dias. Para serem utilizadas em um mesmo período de ensaio. Não foram aproveitadas peças de um dia para o outro. As peças após os experimentos foram marcadas com azul de metileno e devidamente descartadas.

#### 02. O corte da peça para os testes

Cada peça foi cortada nas dimensões aproximadas de um cubo de 8cm x 8cm x 6cm, utilizando bisturi comum. O critério utilizado para a seleção das peças era possuir dimensões maiores que a parte não isolada do eletrodo evitando-se regiões com passagem de veias.

#### 03. Pesagem da peça

A balança *Tefal Ovelys*, foi utilizada sobre uma superfície plana, calibrada com o modo de calibração automático da própria balança. A balança foi zerada com a tara de um vidro de 217g, que evita a contaminação da peça durante a mensuração. O erro instrumental do equipamento é de 0,5g.

Cada peça de fígado, já cortada, foi pesada antes e depois do procedimento experimental e o seu valor anotado.

#### 04. Temperatura do ambiente

Buscou-se manter a temperatura da sala sobre as mesmas condições em todos os experimentos. A temperatura ambiente da sala foi monitorada com o sensor Termo-Higômetro Minipa MT 242 e anotados os valores. É importante ressaltar que o procedimento não pode ser realizado próximo a fluxos de ar, pois causa o ressecamento da peça.

#### 05. Limpeza dos instrumentos

A bancada deve permanecer limpa e somente com os equipamentos necessários para o procedimento. Os eletrodos, a placa de vidro e a placa de retorno foram limpos com esponja de aço (nova) e sabão neutro, e secados com papel toalha antes de cada teste. Assim, esperava-se evitar que outros elementos químicos interferissem na análise experimental.

Após cada teste, todos os itens utilizados, eram limpos e recolocados na bancada.

A reutilização de cateter de ablação não é praticada nos procedimentos cirúrgicos pelo risco de infecção e transmissão de doenças. Para este trabalho no entanto, os eletrodos tiveram que ser reutilizados. Para evitar ao máximo que a reutilização interferisse nos resultados, seguiu-se um processo de limpeza com água corrente e desinfecção com álcool isopropílico. Para o eletrodo guarda-chuva 5H, foi feito o descarte das partes plásticas a cada dia de testes, com a desmontagem do eletrodo de dentro do cateter para realizar a limpeza interna, afim de remover todos os resíduos de tecido.

#### 06. Configuração da Bancada

Deve-se garantir que nenhum outro equipamento esteja ligado simultaneamente com o gerador SOFIA, além daqueles que adquirem dados do experimento.

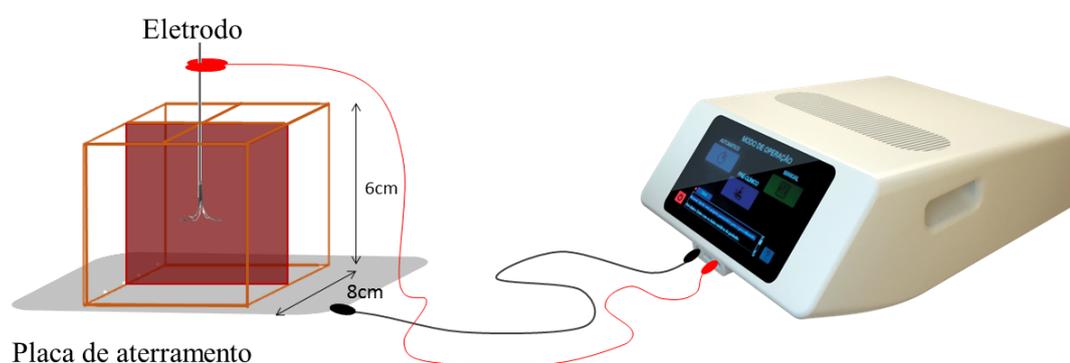


Figura 29: Diagrama explicativo da configuração utilizada durante os experimentos *ex vivo*. À direita o equipamento SOFIA e à esquerda a peça de fígado bovino *post mortem* com eletrodo guarda-chuva 5H.

#### 07. Monitoramento do tempo

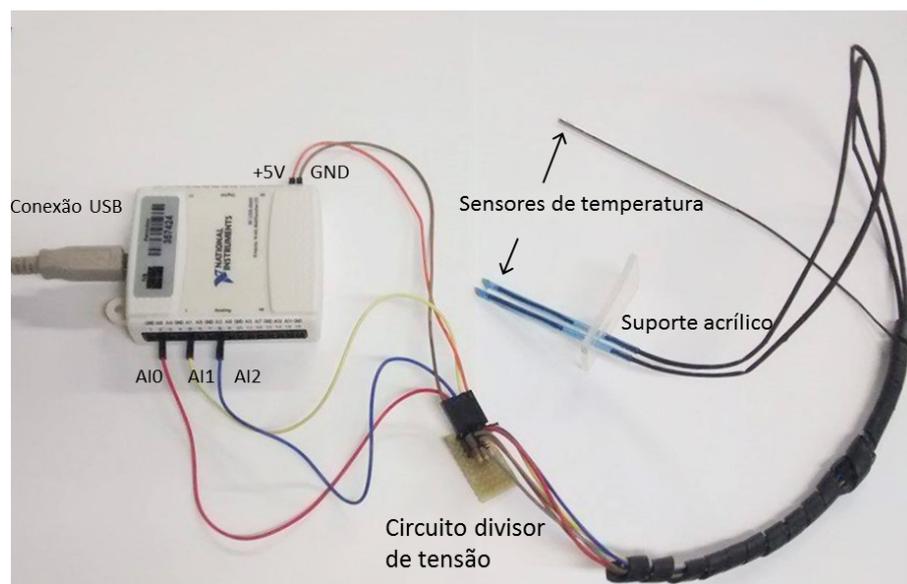


Figura 30: Módulo de aquisição de temperatura com termistores NTC de  $100\text{k}\Omega$ , 2 fixos em uma placa de acrílico e um terceiro para monitorar a temperatura do fígado. Os sinais são capturados por um NI USB 6009 e plotados no computador em tempo real.

Um cronômetro paralelo foi utilizado para medir o tempo total do experimento desde que o gerador é ligado até o seu desligamento. O horário de início do teste é anotado no *Check List* para facilitar a identificação dos dados adquiridos, vídeos e imagens gravados.

#### 08. Medição e gravação dos dados

As medidas de tensão foram monitoradas no osciloscópio, assim como o tempo em que ocorre a sua variação brusca. Esse tempo e a tensão inicial e após a variação, foram anotados para cada experimento. Apesar da potência ser constante, o valor de tensão varia para cada eletrodo.

Os dados de temperatura foram adquiridos por meio de termistores NTCs de  $100\text{k}\Omega$  ( $\varnothing [1,3 \pm 0,2]\text{mm}$ ) fixados em uma placa de acrílico espaçados em 3mm e 8mm do eletrodo. Os valores foram adquiridos por meio de 3 canais do NI USB-6009 DAQ da *National Instruments* (Figura 31), plotados os gráficos em tempo real e gravados em um arquivo .txt por meio da interface desenvolvida com o *software LabView*. O bloco de diagrama para a leitura de temperatura está no Apêndice E.

#### 09. Inserção do eletrodo

Para garantir que o volume de ablação não sofra interferências das superfícies, o eletrodo deve ser inserido no centro da peça. A incisão deve ser realizada no centro da face, no sentido perpendicular a face do cubo. Primeiro é realizada uma incisão com a agulha de 2mm de diâmetro até a profundidade definida para cada um dos tipos de eletrodo.

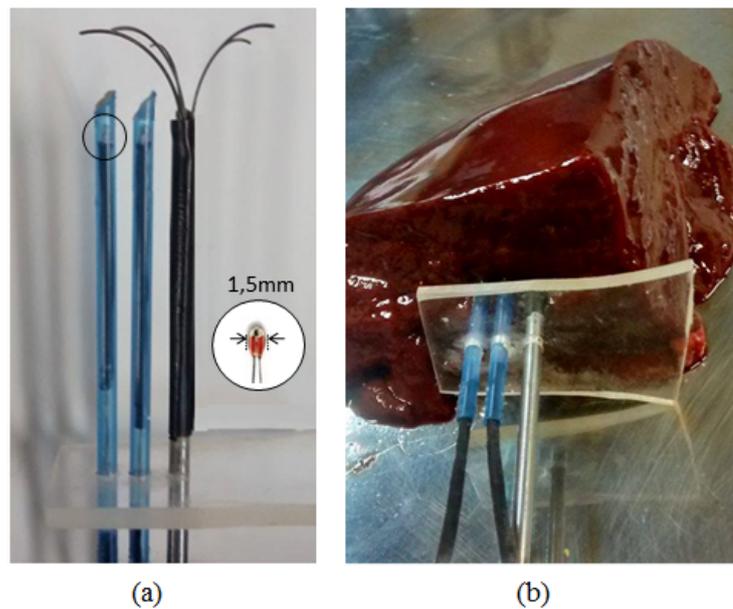


Figura 31: Configuração utilizada para monitoramento da temperatura. (a) Eletrodo guarda-chuva com os termistores posicionados a 3mm e 8mm de distância e (b) Inseridos lateralmente na peça de fígado bovino.

A agulha é então retirada e no local é feita a inserção do eletrodo com os sensores de temperatura até a marcação definida, que deve ficar nivelada com a superfície (Figura 31).

Uma vez posicionado corretamente na peça, o eletrodo é conectado ao cabo do gerador. A ponta deste cabo foi adaptada para que pudesse ser utilizada para os vários eletrodos durante a pesquisa experimental. Um teste de condutividade, utilizando multímetro, é realizado sempre que existe dúvida quanto a boa conexão das partes. O eletrodo é mantido fixo durante todo o tempo, sem reposicionamento.

#### 10. Anotações e descrição do experimento

Durante cada experimento foi utilizado o *Check List*, do Apêndice A, com as etapas sequenciais do procedimento. Foram anotadas, nos campos destinados as informações de:

- hora de início e término;
- peso inicial e final;
- temperatura inicial;
- tensão inicial e final;
- tempo para subida da tensão;
- medidas da zona de ablação;

- impressões gerais sobre o procedimento (gases, faíscas, estalidos).

### 11. Análise da peça após a ablação

Após esgotado o tempo definido para o teste, é retirado o eletrodo cuidadosamente, sem perder de vista o ponto de inserção. O corte deve ser realizado em cima daquele ponto. O primeiro corte é longitudinal ao ponto de inserção do eletrodo. A peça de fígado é seccionada em duas partes, face 1 e face 2, até que toda a zona de ablação tenha sido exposta. São realizadas as medições dos maiores eixos em x e y com a régua e a peça é fotografada. Só então é realizado o segundo corte, separando ao meio a região de ablação (Figura 32). Novamente, são realizadas as medições da profundidade atingida no eixo z, a peça é fotografada novamente.

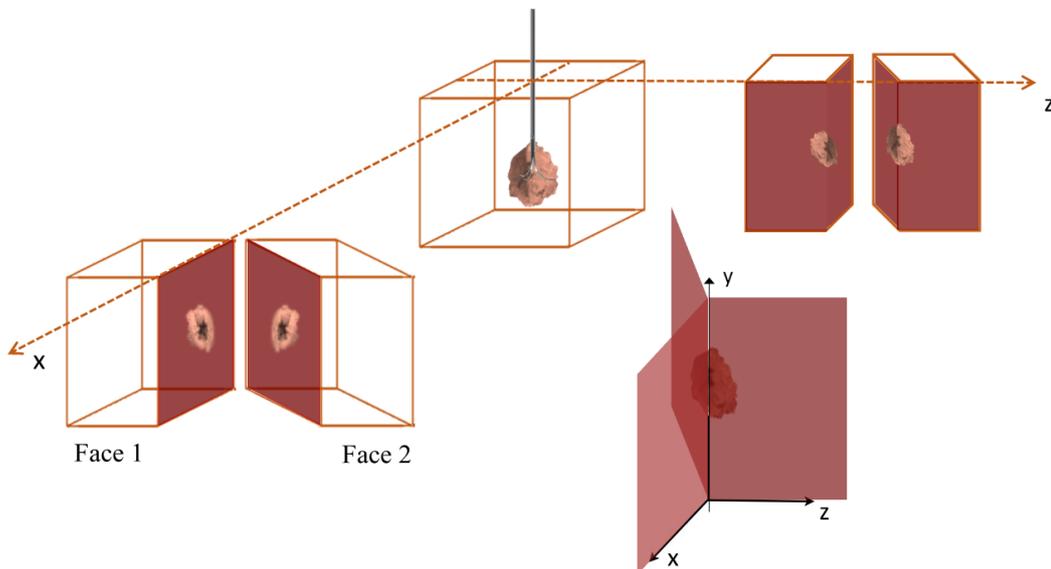


Figura 32: Ilustração dos cortes, para analisar a zona de ablação nas 3 dimensões da peça. Primeiro corte em x, onde são medidos os maiores eixos vertical e horizontal e depois o corte em z para medição da profundidade.

Os experimentos que tiveram sua zona de ablação interrompida pela proximidade de alguma veia tiveram que ser repetidos para que os eletrodos pudessem ser avaliados sobre as mesmas condições.

### 12. Estimando o volume

Para cada eletrodo, foi estimado a zona de ablação por um elipsoide (Figura 33), utilizando as dimensões medidas em x, y e z, equivalente respectivamente aos raios a, c e b de um elipsoide, conforme a Equação 3:

$$\text{Volume elipsoide} = \frac{4\pi \times a \times b \times c}{3} \quad (3)$$

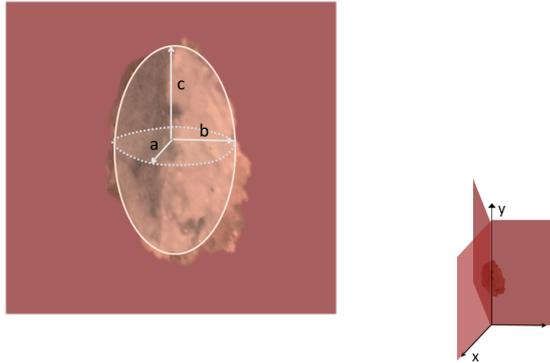


Figura 33: As zonas de ablação foram aproximadas ao volume de uma elipse, em que os maiores eixos em x, y e z equivalem aos raios a, b e c do elipsoide.

### 3.9 MODELO TEÓRICO

A análise numérica permite simular as condições de propagação elétrica e térmica de um experimento real. Nessa simulação é levado em conta as propriedades elétricas do tecido biológico, que pode ser considerado ao mesmo tempo um isolante e um condutor e por isso possui uma permissividade elétrica ( $\epsilon$ ) e condutividade elétrica ( $\sigma$ ). O campo elétrico resultante é relativo a essa permissividade e é calculado pela Equação 4:

$$D = \epsilon_0 \epsilon_r E \quad (4)$$

onde  $\epsilon_0$  é a permissividade do vácuo e vale  $8.854 \cdot 10^{-12}$ ,  $\epsilon_r$  é a permissividade relativa do meio e E o campo elétrico.

#### 3.9.1 Bioequação do calor

A bioequação do calor de Pennes, é utilizada para modelar o fenômeno físico de aquecimento elétrico-térmico de um tecido biológico. Os modelos de RFA que são baseados na análise do domínio do tempo geralmente utilizam da equação do biocalor para encontrar a distribuição espacial da temperatura no tecido (TIONG; MADDERN, 2011). A Equação 5 mostra a forma simples da equação do biocalor:

$$\rho c \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot K \nabla T + q - Q_p + Q_m \quad (5)$$

onde  $\rho$  é a densidade de massa [ $kg/m^3$ ],  $c$  é o calor específico [ $J/Kg.K$ ],  $k$  é a condutividade térmica [ $W/m.K$ ],  $T$  é a temperatura ( $^{\circ}C$ ),  $q$  é a fonte de calor [ $W/m^3$ ],  $Q_p$  é a perda de calor por perfusão e  $Q_m$  é a geração de calor por metabolismo. O termo  $Q_m$  pode ser negligenciado já que é aproximadamente nulo e não causa um impacto significativo amostras em *ex vivo* (ALMEIDA, 2012).

A fonte de calor  $q$  da Equação 5 é equivalente a perda por efeito Joule com a passagem da corrente elétrica pelo tecido, e é dada por:

$$q = J.E \quad (6)$$

onde  $J$  é a densidade de corrente [ $A/m^2$ ] e  $E$  é a intensidade de campo elétrico [ $V/m$ ].

A equação que governa a distribuição elétrica é a equação de Laplace, em que  $V$  é a voltagem aplicada na carga.

$$\nabla^2 V = 0 \quad (7)$$

### 3.9.2 Estimação da zona de ablação

Dano térmico é uma função complexa de temperatura e tempo durante o aquecimento (PRAKASH; DIEDERICH, 2012). A desnaturação das células podem ser caracterizadas por uma taxa constante pela fórmula de Arrhenius que é uma equação que define proporcionalmente a quantidade de tecidos lesados (ALBA et al., 2011).

$$\Omega(x, t) = \int_0^t A.e^{\frac{-\Delta E}{RT(x, \tau)}} dt \quad (8)$$

onde  $T$  é a temperatura [K] que depende da posição e do tempo,  $R$  a constante dos gases 8,314 [ $J/K.mol$ ],  $A[s^{-1}]$  é o fator de frequência e o  $\Delta E[J/mol]$  é a energia de ativação que depende do tecido de estudo. Tanto  $A$  quanto  $\Delta E$  dependem do tecido, e seus valores já foram medidos experimentalmente para o fígado:  $2,984 \times 10^{80} s^{-1}$  e  $5,064 \times 10^5 J/mol$ , respectivamente.

A variável  $\Omega$  é correspondente a um dano acumulado. Quando  $\Omega > 1$  o dano térmico para o tecido é considerado irreversível. Um dano térmico de  $\Omega = 4,6$  corresponde a 99% de probabilidade de morte celular em um ponto dentro do modelo. Já para  $\Omega = 1$ , corresponde a 63%, e é tido como o ponto onde ocorre a primeira coagulação e possui o coeficiente percentual  $\alpha = 0$  para estado do tecido (Santos et al., 2009). Para outros níveis, esse coeficiente é calculado com a Equação 9.

$$\alpha = 1 - exp(-\Omega) \quad (9)$$

## 3.10 SIMULAÇÃO NUMÉRICA

Foi utilizado a equação do biocalor da Equação 5 e a Equação 8 de Arrhenius de dano térmico para carregar as configurações no *software* de simulações COMSOL com os valores das variáveis da Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros utilizados na simulação do modelo teórico. <sup>a</sup> = Parâmetros utilizados por (WATANABE et al., 2012).

	Calor específico $c$	Densidade $\rho$	Condutividade Térmica $k$	Condutividade Elétrica $\sigma$
Fígado	3600 [J/kg.K]	1060 [kg/m <sup>3</sup> ]	0,502 <sup>a</sup> [W/m.K]	0,148 <sup>a</sup> [S/m]
Eletrodo	840 [J/kg.K]	6450 [kg/m <sup>3</sup> ]	18 [W/m.K]	1e8 [S/m]
Cateter	1045 [J/kg.K]	70 [kg/m <sup>3</sup> ]	0,026 [W/m.K]	1e-5 [S/m]

A simulação numérica foi realizada somente para o eletrodo 5H, os outros eletrodos não foram simulados. O modelo proposto foi baseado no modelo teórico simplificado de Tungjitkusolmun et al. (TUNGJITKUSOLMUN et al., 2002), com as alterações que reproduzissem as condições dos testes experimentais. Para os parâmetros de condutividade térmica e elétrica foram utilizados os valores do estudo de Watanabe et al., por fornecerem condições semelhantes a dos experimentos *ex vivo* (WATANABE et al., 2012).

No modelo equivalente os testes experimentais *ex vivo* foi considerado o eletrodo guarda-chuva inserido no centro de cilindro de 5cm de raio e altura 12cm equivalente ao fígado. O corpo do eletrodo foi construído conforme as especificações do eletrodo 5H (Apêndice B), com o comprimento considerado apenas a parte em contato com o fígado. As hastes foram extrudidas a partir do plano a 6cm da base. As extrusões foram feitas com ângulos de 110° e em círculos de 0,27mm. A angulação entre as hastes foi de feita por múltiplos de 72°. A Figura 34 mostra o modelo de simulação proposto para o eletrodo 5H.

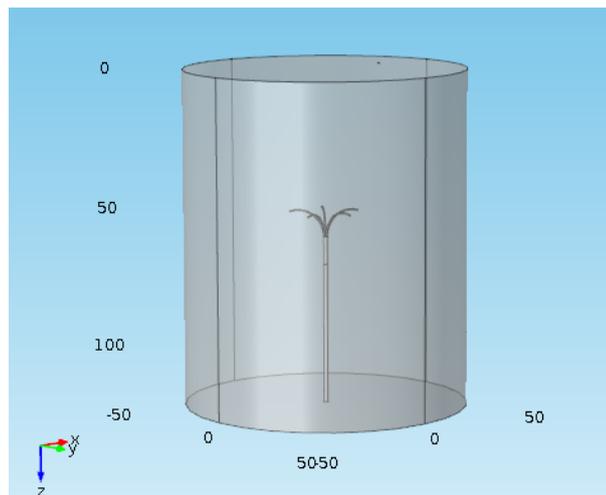


Figura 34: Modelo utilizado na simulação numérica do eletrodo guarda-chuva 5H.

As condições iniciais e de contorno foram definidas, para todos os domínios. Foi utilizada a tensão de 19,53V, equivalente ao valor de 27Vrms medido para o eletrodo 5H nos experimentos de 40W. As condições iniciais de temperatura inicial ( $T_0$ ), foram configuradas para 20°C, que foi o valor médio da temperatura lida nos experimentos *ex*

*vivo*. A impedância do tecido foi mantida constante em  $50\Omega$ . As partes não condutivas do eletrodo foram colocadas como superfície de contorno isoladas. Na base do eletrodo, na superfície do fígado, foi colocado uma condição de contorno de 0V para simular o aterramento do eletrodo.

O modelo numérico foi desenvolvido com o *software* do COMSOL Multiphysics versão 5.0. Foram utilizados os modelos de *Electric Current*, *Bioheat Transfer* e com o *Multiphysics* para configurar a fonte de calor como eletromagnética. O estudo foi resolvido utilizando o Método de Elementos Finitos (MEF) com malha tetraédrica contendo 141564 elementos com tamanho mínimo de elemento 0,38mm e tamanho máximo 12mm.

As simulações foram realizadas no domínio da frequência, para a 500kHz, e no domínio do tempo. Foi utilizado um Computador com Processador Intel Core i7-5500U CPU @2.40GHz, 2401 Mhz, 2 Quad, 8GB de RAM e plataforma 64bits. O tempo de duração de cada simulação durou em média 1hora.

Para medição de temperatura foram escolhidos 3 pontos no modelo: um no centro do eletrodo e outros dois a 3mm e a 8mm de distância, na mesma direção de uma das hastes. Essas distâncias foram as mesmas valores utilizados nos experimentos *ex vivo*.

Para determinar o volume da zona de ablação, foi realizada a integral da propagação isotérmica com as temperaturas de  $50^{\circ}\text{C}$  e  $60^{\circ}\text{C}$ , faixa em que o dano da célula é considerado irreversível, e para  $100^{\circ}\text{C}$ , temperatura que leva a carbonização celular. O cálculo da integral foi realizada com a função de integração nas definições do COMSOL *Multiphysics* e sobre a superfície isotérmica  $T \geq 50^{\circ}\text{C}$ ,  $T \geq 60^{\circ}\text{C}$  e  $T \geq 100^{\circ}\text{C}$ , em que T é a temperatura.

## 4 ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA COMBINADA COM ACELERADORES

Apesar da RFA ter taxas consideráveis de sucesso no tratamento de tumores, ela não é eficaz quando se tem nódulos acima de 3cm. Pacientes com tumor de fígado, e que foram elegidos para o transplante, esperaram em média um ano na fila pelo transplante do órgão (TIONG; MADDERN, 2011). Esses pacientes no Brasil, que foram selecionados pelo Critério de Milão e Barcelona<sup>4</sup> (MAZZAFERRO et al., 2011), são submetidos a tratamentos paliativos para aumentar a sobrevida dos pacientes enquanto aguardam o transplante. No Brasil, estes critérios estão sobre a vigência da Portaria n<sup>o</sup> 2.660, de 21 de outubro de 2009, que Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, Seção IV. A Figura 35 mostra os critérios utilizados para classificação de pacientes com HCC.

### QUADRO 2 - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DOS HEPATOCARCINOMAS

#### **Critério de Milão**

Paciente cirrótico com:

- a) nódulo único de até 5,0 cm de diâmetro, ou
- b) até três nódulos de até 3,0 centímetros de diâmetro cada;
- c) ausência de trombose neoplásica do sistema porta; e
- d) ausência de lesões extra-hepáticas.

#### **Critério de Barcelona**

Critério anatomopatológico:

- Biópsia

Critério radiológico:

- duas imagens coincidentes entre 4 técnicas (ultrassonografia com Doppler ou com contraste com microbolhas, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e arteriografia) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2cm com hipervascularização arterial; ou
- um método de imagem trifásico (tomografia computadorizada helicoidal *multisllice*, ressonância nuclear magnética, ultra-sonografia com contraste com microbolhas) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 cm com padrão hemodinâmico de hipervascularização arterial e depuração rápida do contraste na fase portal (*washout*); e
- critério combinado: um método de imagem demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 cm com hipervascularização arterial e níveis séricos de alfa-fetoproteína > 200 ng/mL.

Figura 35: Critérios de Milão e Barcelona para transplante de fígado em pacientes com HCC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Entretanto, pacientes com tumores hepáticos que são incluídos na fila de transplante devem aguardar por um doador compatível. A espera por um novo órgão vai de

<sup>4</sup> Critérios definidos para classificar pacientes indicados ao transplante dentre outros tratamentos

seis a doze meses na Europa e Estados Unidos, sendo que as taxas de evasão são de 30% a 40% ao ano (FISHER et al., 2004).

Por esse motivo, a RFA e outras técnicas de ablação, são utilizadas como tratamentos paliativos para conter o crescimento e aumentar a efetividade do tratamento de tumores, para aqueles pacientes que estão na fila de transplante (FENG; MA, 2014) (LEE et al., 2004).

Dentre as terapias combinadas com a RFA estão a infusão controlada de solução salina, a quimioterapia, a quimioablação por etanol ou ácido acético e a embolização (LEE et al., 2004). Neste trabalho, será detalhado apenas a quimioablação e alguns resultados experimentais obtidos combinados a RFA e as considerações quanto a extensão da zona de ablação. A utilização desses líquidos será tratada aqui como aceleradores.

#### 4.1 INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE ETANOL

A Injeção Percutânea de Etanol (PEI) é dos tipos de ablação química. Consiste em injetar álcool, geralmente com concentração 90-95 % ao invés do calor, para destruir as células tumorais. Este tipo de procedimento é bastante utilizado para o tratamento do HCC com diâmetros de até 3cm, Figura 38. As vantagens deste procedimento são: pode ser combinado com outros tratamentos, é considerado um procedimento simples, com poucas complicações e não necessita de anestesia geral. Entretanto, a zona de necrose do tumor não é uniforme, a corrente sanguínea faz a lavagem do tecido e depende do posicionamento correto da agulha (GERMANI et al., 2010).

O efeito do álcool no tecido é causado pela desidratação das células e desnaturação proteica que causa micro lesões e isquemia tecidual. A quantidade de álcool a ser injetado depende do raio de volume que se deseja atingir e pode ser calculado com a fórmula da Equação 3 do volume de uma esfera mais uma margem de segurança (ANSARI; ANDERSSON, 2012).

$$V = \frac{4}{3} \times \pi \times (r + 0.5)^3 \quad (10)$$

Onde V é o volume calculado e r é o raio da esfera.

#### 4.2 INJEÇÃO DE ÁCIDO ACÉTICO

As injeções de ácido acético (PAI) são realizadas da mesma maneira que o PEI. Entretanto, a sua ação de necrose celular se dá pelo seu pH baixo que destrói as fibras e lipídios do tecido tumoral (GERMANI et al., 2010).

Comparado com a PEI, existem poucos estudos avaliando o desempenho do PAI no tratamento do HCC. Os riscos inerentes a esses procedimentos está no vazamento

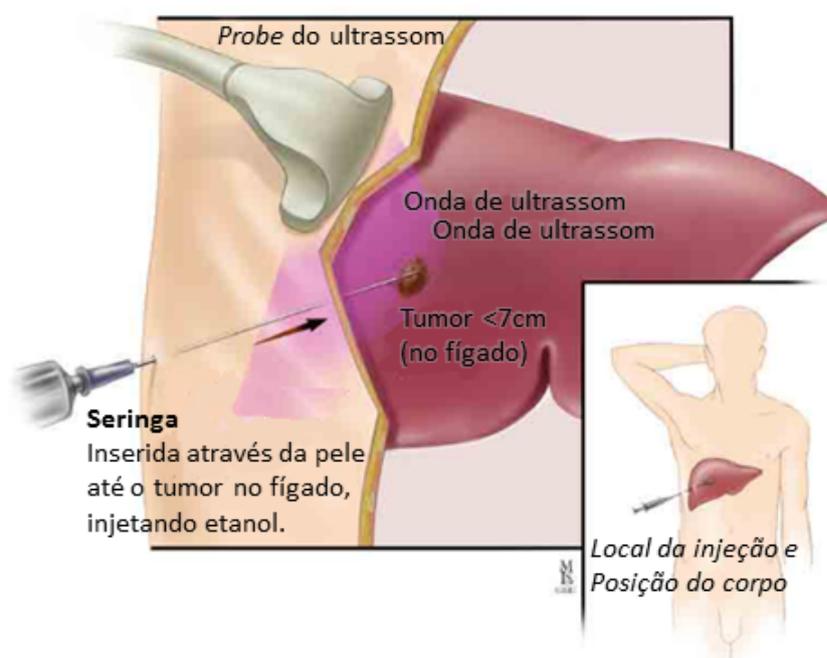


Figura 36: Diagrama representativo de um procedimento de ablação. Fonte: (HOPKINS, 2016).

dos aceleradores pela corrente sanguínea, reduzindo a concentração no tumor e podendo causar um efeito tóxico no paciente, como enfarte hepático, e complicações biliares.

Weis et al. realizou em 2015 uma revisão sistemática comparando o PAI e o PEI para o tratamento do CHC de estágio inicial. Ambas as técnicas possuem um pós-cirúrgico curto de 1,7 dias para procedimentos de PEI versus 2,2 dias para PAI. Não houve dados suficientes para relatar qual dos dois seria mais eficiente (WEIS et al., 2015).

O estudo mais recente encontrado sobre a utilização do PAI realizado simultaneamente a ablação foi o realizado por Lee et al. em 2004, utilizando solução de ácido acético com 36% de ácido acético diluído em solução salina hipertônica totalizando 1ml. Foram comparadas as zonas de ablação produzidas com as concentrações de 15%, 25% e 50% que apresentaram maior volume do que com somente a RFA, mas não apresentaram diferença entre si (LEE et al., 2004). O estudo chegou a suposição de que o ácido acético induzia a coagulação das veias e isso impactava no aumento do volume. Entretanto, não foi possível desassociar a influência que o ácido acético teve com relação a solução combinada com NaCl.

### 4.3 PERFUSÃO DE SOLUÇÃO SALINA

A perfusão de solução salina é utilizada em procedimentos de RFA para aumentar o volume da ablação. Ela pode ser realizada em eletrodos molhados, que liberam solução enquanto queimam, ou pela injeção percutânea próximo ao eletrodo. Por ser uma solução

iônica, a solução salina aumenta a concentração de elétrons livres e preenche o espaço entre o eletrodo e o tecido nas proximidades do eletrodo (AHMED et al., 2002). A utilização salina promove a distribuição de calor pelo tecido o que propicia a criação de volumes maiores, e com isso evita a carbonização próxima ao eletrodo (ALMEIDA, 2012). Entretanto, alguns estudos relatam que solução em taxas maiores que 1,1ml/min podem causar o extravasamento da solução para fora do tumor e formar volumes disformes (GILLAMS; LEES, 2005).

#### 4.4 EXPERIMENTOS EX VIVO PAI E PEI

A maioria dos estudos relatam a utilização combinada das aplicações de ácido acético ou etanol seguidas da RFA e não simultaneamente. Já as terapias combinadas em que primeiro são realizadas as injeções de PAI e outro dia é realizada a aplicação de RFA são mais recorrentes (WEIS et al., 2015), (CHA et al., 2013) e (GERMANI et al., 2010). Neste trabalho, serão avaliados o desempenho do álcool anidro, do vinagre (4% ácido acético) e da solução salina em testes *ex vivo*: I) somente a quimioablação e II) seguido da ablação por radiofrequência.

##### I) Teste de quimioablação

Foram utilizados o álcool anidro (álcool etílico 99 %) e vinagre ( $H_3COOH$  4%) em peça de fígado bovino *ex-vivo*, adquiridas em açougue e mantidas em uma temperatura de aproximadamente 25°C. Os líquidos foram colocados em seringas e em cada peça foram injetados 2ml em diferentes pontos. Para a análise, as peças foram cortadas e analisadas quanto ao volume atingido e qualitativamente. Não foi possível realizar testes citotóxicos das células.



Figura 37: Agulhas utilizadas para realizar o testes e peça de fígado bovino que foram utilizadas para o teste com os aceleradores Ácido Acético e Álcool Anidro.

##### II) Testes de PEI, PAI e Solução Salina acompanhado de RFA

Para os testes com RFA foi utilizado o eletrodo guarda-chuva 5H com 40W, 400kHz por 10 min. A configuração do experimento foi realizada conforme o protocolo citado na subseção de Protocolo Experimental do Capítulo 3. Após a inserção do eletrodo na peça, foi injetado 1ml em até 4 pontos diferentes locais das proximidades do eletrodo. Logo

em seguida ligou-se o gerador e anotou-se as observações. Após o término da ablação, as peças foram analisadas qualitativamente quanto a sua qualidade de queima.

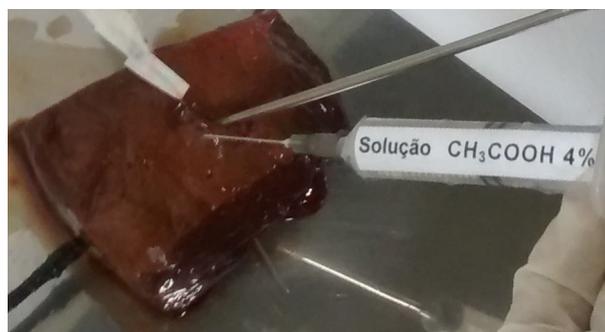


Figura 38: Configuração utilizada no experimento. Eletrodo posicionado na peça de fígado bovino, com os sensores de temperatura posicionados e a agulha de injeção de Ácido Acético.

## 5 IMPEDÂNCIA BIOLÓGICA DO FÍGADO

### 5.1 INTRODUÇÃO

A análise de impedância fornece um bom parâmetro de controle quando se realiza a ablação por radiofrequência. Conforme o aquecimento das células a impedância do tecido tumoral varia devido a variação das suas propriedades elétricas de condução e permissividade elétrica.

As propriedades de tecidos cancerígenos e sadios diferem. E, logo após a morte, as propriedades desse tecido começam a variar e apresentam novas propriedades elétricas. Por esse motivo, é importante analisar as variações de impedância que o tecido hepático no tecido sadio, tecido tumoral, pós morte e durante o procedimento de ablação. Diferenças significativas foram observadas na impedância medida em tecidos com diversos tipos de câncer e em diferentes regiões de tumores, com base em tecidos normais adjacentes. Estudos de Wang et al. 2014 concluíram que a condutividade dos tecidos tumorais era de duas a três vezes maior que os tecidos normais (WANG et al., 2014).

Estudos na literatura fornecem as propriedades dielétricas desses tecidos em diferentes faixas de frequência (LAUFER et al., 2010), (GABRIEL et al., 1996) e (WANG et al., 2014). Por meio desses valores, será simulado a variação do modelo elétrico Cole Cole adaptado, buscando definir o momento em que o *roll-off* ocorre utilizando o eletrodo 5H desenvolvido neste trabalho.

### 5.2 BIOIMPEDÂNCIA

As propriedades elétricas de um tecido são exemplificadas como um modelos elétricos. Estes modelos, transformam as iterações físicas, químicas e biológicas em circuitos compostos por resistores, capacitores e indutores.

O exemplo mais utilizado para célula é descrito como um circuito elétrico de três zonas distintas: interior da célula, exterior da células e a membrana citoplasmática que divide as outras duas. Cada uma dessas três zonas possui uma carga, onde se pode associar uma resistência a passagem de corrente entre elas, uma impedância ( $Z$ ), que pode ser representada por uma resistência( $R$ ) e uma reatância( $X$ ) (MACIAS, 2009). Essa impedância pode ser escrita na forma  $Z = R + jX$  e pode depende da faixa de frequência em que está sendo analisada. A Figura 39 representa um circuito equivalente para uma célula em que  $R_e$  é a resistência extra celular,  $R_i$  Resistência intracelular e  $R_m$  e  $C_m$  a resistência e a capacitância da membrana, respectivamente.

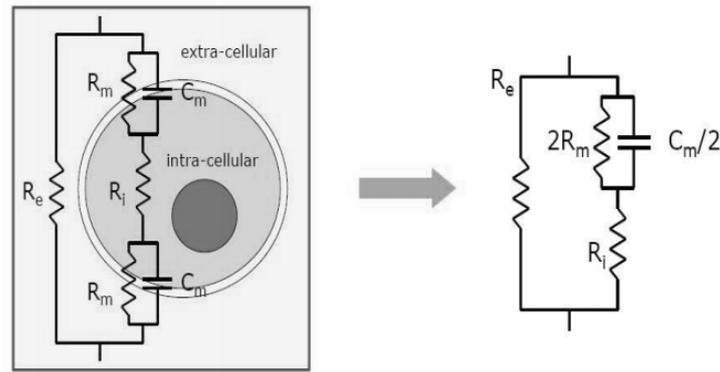


Figura 39: Diagrama de um circuito equivalente a uma célula. Fonte: Adaptado de (MACIAS, 2009)

As mudanças nas propriedades elétricas em tecido animal *post mortem* têm grande importância na avaliação de ablação, especialmente na impedância elétrica. No estudo realizado por Bertotti, 2010, foi relatado essa variação de impedância e o seu decaimento nas primeiras horas e com até 14 dias após a morte do animal. Foi visto que nas primeiras horas o decaimento é maior e com o passar dos dias decresce lentamente (BERTOTTI, 2010). Esse decaimento vai depender do órgão e da alimentação arterial que ele possui (AHMED et al., 2013). Como são utilizados tecidos ex-vivos para validações experimentais, isso pode influir nos resultados obtidos quando comparados com o cenário *in-vivo*.

Algumas propriedades devem ser levadas em consideração quando se trata da análise de bioimpedância de um tecido biológico. São elas a permissividade elétrica, a condutividade, o Ph e o SAR. A Figura 41 mostra essa relação de parâmetros.

O SAR (*Specific Absorption Rate*) é um parâmetro de medida para a quantidade de energia de radiofrequência absorvida pelo tecido. Ele depende da condutividade local do tecido e da magnitude da densidade de corrente ao redor do eletrodo (HAEMMERICH, 2010),(BERJANO, 2006). Já a condutividade e a permissividade serão melhor exemplificadas na próxima seção.

Existe uma relação estreita entre o momento em que *roll-off* ocorre e o momento em que todo o eletrodo está completamente cercada pelo tecido desidratado. A zona mais distante do eletrodo é a última a sofrer a dessecação do tecido. Nos estudos realizados Laufer *et al.*, mostraram que a condutividade do tecido tumoral é bem maior do que a do tecido normal do fígado no intervalo de 1kHz a 400kHz de frequência, com os seguintes valores (LAUFER et al., 2010):

**1kHz:**  $0,14 \pm 0,06S/m$  - Tecido Normal versus  $0,03 \pm 0,01S/m$  - Tecido Tumoral

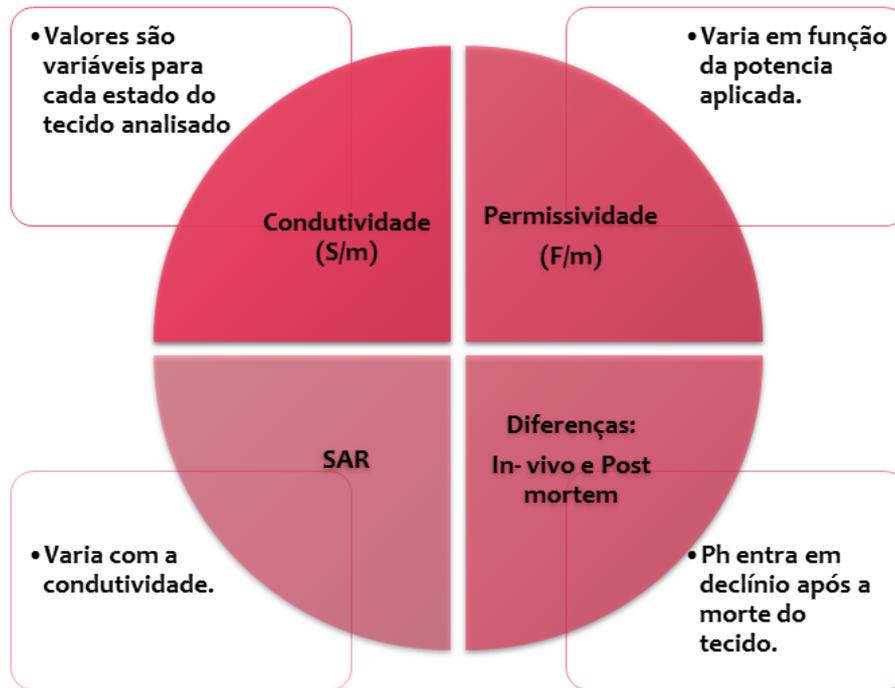


Figura 40: Diagrama das variáveis consideradas em análise de Bioimpedância. Fonte: Autoria própria.

**400kHz:**  $0,25 \pm 0,06 S/m$  -Tecido Normal versus  $0,15 \pm 0,03 S/m$  -Tecido Tumoral

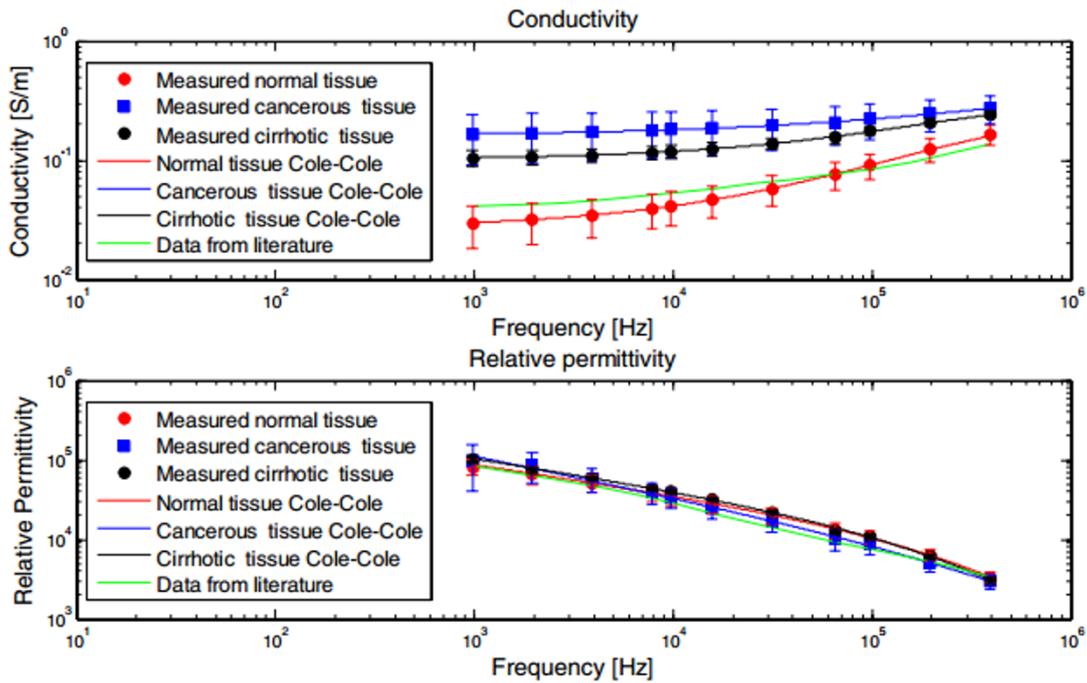


Figura 41: Média da condutividade e permissividade dos tecidos: normal, tumoral e cirrótico. As linhas contínuas são o modelo Cole-Cole ajustado para os parâmetros da Tabela 9. Fonte: (LAUFER et al., 2010)

Tabela 9: Valores obtidos por Laufer *et al.* de permissividade, condutividade,  $\alpha$  e frequência crítica para o tecido de fígado normal, tumoral e cirrótico

	$\rho_0$ [ $\Omega$ m]	$\rho_\infty$ [ $\Omega$ m]	$\alpha$	$f_c$ [Hz]
Tecido Normal	37,26	3,31	0,634	9358
Tecido Tumoral	6,23	1,94	0,503	144 731
Tecido Cirrótico	9,9	2,76	0,62	41752

### 5.2.1 Modelo Elétrico Cole-Cole

Os modelos elétricos são construídos com base em um circuito elétrico e nas propriedades elétricas dos tecidos biológicos. A medição de bioimpedância é o resultado de uma tensão alternada,  $V$ , agindo sobre o tecido que possui uma impedância,  $Z$ , e que pela Lei de Ohm resulta em  $I$ , ou seja,  $V = I \cdot Z$ . Em que  $Z$  pode ser o resultado da combinação de elementos lineares e não lineares como componentes resistivos ( $G$ ) e capacitivos ( $C$ ), que podem ser representados na forma de admitância  $Y$  por  $Y = G + j\omega C$ , onde  $\omega = 2\pi f$  e  $j$  é o número complexo  $\sqrt{-1}$  (LAUFER et al., 2010):

$$Y = G + j\omega C, \text{ onde } \omega = 2\pi f, G = K \cdot \sigma \text{ e } C = K \cdot \varepsilon_0 \varepsilon_r \quad (11)$$

onde  $\sigma$  é a condutividade do tecido (expressas em S/m),  $\varepsilon_r$  é a permissividade relativa do tecido,  $\varepsilon_0$  é a permissividade do vácuo ( $8,85 \times 10^{-12} \text{ m/F}$ ) e  $K$  é a constante da célula,

usada como a seguinte medida: célula = área ( $m^2$ ) / comprimento (m) - expresso em m. Como G e C são os parâmetros medidos e  $\epsilon r$  e  $\sigma$  são os parâmetros que caracterizam o tecido.

No modelo Cole-cole as propriedades dielétricas de tecidos biológicos estão associadas a impedância  $Z$  desse tecido. A equação 12 depende da frequência e pode ser escrita assim:

$$Z_f = R_\infty + \frac{(R_0 - R_\infty)}{1 + (j\frac{1}{f_c})^\alpha} \quad (12)$$

onde,  $R_\infty$  é o limite que a impedância atinge em altas frequências,  $R_0$  é a impedância em baixas frequências,  $f_c$  é a frequência característica de relaxação e  $\alpha$  é o ângulo de dispersão da relaxação (WANG et al., 2014).

A tensão  $V$  no fígado varia com o eletrodo e com o tamanho do fígado. Esta tensão chega a atingir um valor de pico (V) em um tempo de relaxação T em ms. Um dos objetivos desse estudo é encontrar a variação que o eletrodo 5H causa no tempo T, comparado aos outros eletrodos utilizados. Para isso, toma-se o circuito RC equivalente ao sistema montado durante a ablação, em que a fonte de tensão é o fígado e o capacitor e a resistência do eletrodo são somadas a resistência e capacitância do fígado. A Figura 5.2.1 mostra o circuito equivalente ao modelo citado:

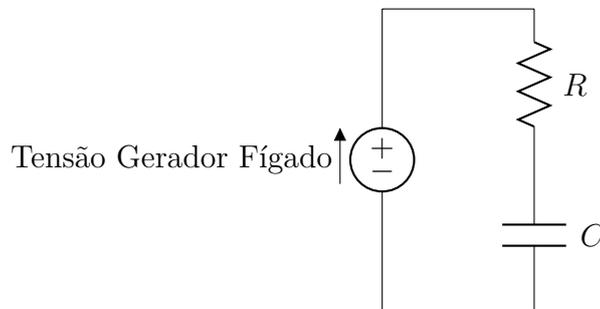


Figura 42: Circuito equivalente do fígado como gerador de tensão em um circuito RC.

Sabe-se que em um circuito ideal, o capacitor se carrega e então cessa a passagem de corrente elétrica. No entanto, na prática este capacitor será carregado lentamente e dependerá das características elétricas do circuito. Analogamente ao fígado, este circuito passará de um estágio sem carga, onde a corrente flui pelo tecido, para um estado carregado em que a impedância é tão alta que a corrente não passará mais.

Esses dois estágios podem ser analisados no circuito da Figura 43, em que uma chave alterna entre as posições A e B e alterna os ciclos de carga e descarga do capacitor.

A medida que o tempo passa o capacitor irá carregar. Se a chave ficar ligada na posição A por um tempo relativamente longo, ao final desse tempo o capacitor estará

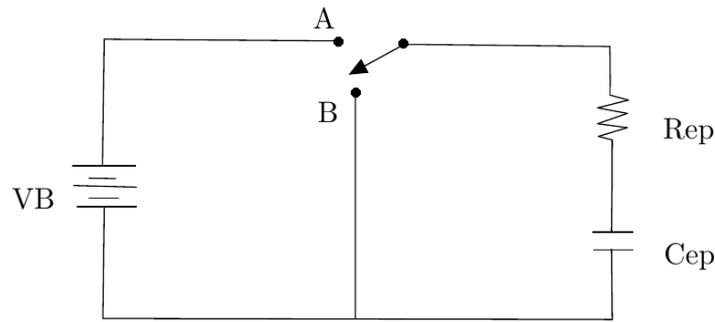


Figura 43: Circuito com chave alternando entre A e B para variar o transiente e o regime permanente.

totalmente carregado e teremos  $V_C = V_B$ ,  $V_R = 0V$  e a corrente cessará de passar. Se nesse momento passarmos a chave para a posição B, haverá um refluxo das cargas acumuladas no capacitor, a corrente inverterá o sentido e o capacitor se descarregará. Esse é o momento da ocorrência do *roll-off*, quando a chave muda de posição e o processo de desidratação das células ao redor do eletrodo estão finalizadas. O valor de  $V_B$  pode ser descrito pela Equação 13.

$$V_B = R_i + \frac{Q}{C} = R_{ep}i + \frac{Q_{ep}}{C_{ep}} = R \frac{dQ_{ep}}{dt} + \frac{Q_{ep}}{C_{ep}} \quad (13)$$

$$V_B = R_{ep}C_{ep} \frac{dV_C}{dt} + V_C \Rightarrow \text{Solução Geral} \quad (14)$$

$$V_C(t) = V_C(\infty) + [V_C(0) - V_C(\infty)]e^{-\frac{t}{\tau}}$$

↓

Capacitor carregado

Momento *roll-off*

↓

Capacitor descarregado

Antes do Momento *roll-off*

$$V_C(\infty) = V_B$$

$$V_C(t) = V_B(1 - e^{-t/\tau})$$

O produto  $R_{ep}.C_{ep} = \tau$  influi no tempo de ocorrência do *roll-off*, onde

$$\tau = \frac{1/2}{\ln 2} \text{ ou } V_B = V_R + V_C$$

e quanto maior o produto  $R_{ep}.C_{ep}$  maior este tempo de relaxação.

### 5.3 MODELAGEM MATEMÁTICA DO COLE-COLE ADAPTADO

Utilizando o modelo Cole Cole, será calculada a parte real  $Re(Z_i)$  e a parte imaginária  $Im(Z_i)$  da impedância do sistema fígado. Como o objetivo do estudo é avaliar a interferência causada pela impedância do eletrodo, também será incluído nele, a capacitância e a resistências do eletrodo em série e em paralelo. O circuito fica conforme a Figura 48. Dessa forma, as impedâncias que vão compor a curva resultante de impedância são  $Z_e$ ,  $Z_{ep}$  e  $Z_f$ .

$$Z_e = Re\{R_e\} - \left\{ \frac{1}{\omega C_{ep}} \right\} Im$$

$$Z_{ep} = Re\{R_{ep}\} - j \left\{ \frac{1}{\omega C_{ep}} \right\} Im$$

$$Z_f = Re\{Z_{ef}\} - j \left\{ Z_f \right\} Im$$

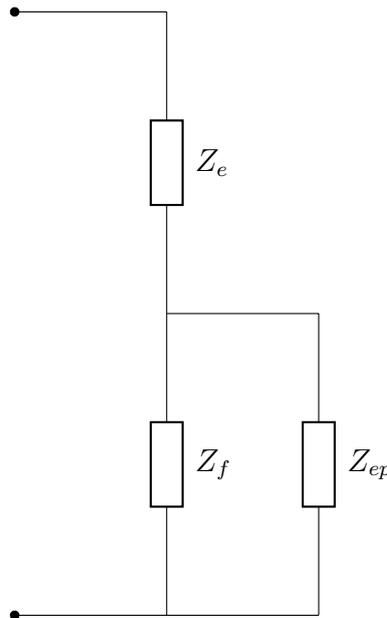


Figura 44: Circuito equivalente das impedâncias resultantes no tecido

O circuito da Figura 45, mostra os componentes que estão contidos dentro de cada uma das impedâncias  $Z_e$ ,  $Z_{ep}$  e  $Z_f$ . Por meio desse circuito será calculada a impedância equivalente no tecido. Este modelo, será intitulado de modelo Cole Cole Adaptado, por que leva em consideração a resistência e a capacitância do eletrodo em série e em paralelo com a impedância do fígado.

- $R_e$  e  $C_e$  = Resistência e Capacitância do eletrodo em série com o fígado  $Z_f(R_f + j)$
- $C_{ep}$  e  $R_{ep}$  = Resistência e Capacitância entre os eletrodos Eletrodo 5H.

- $Z_f$  é o tecido fígado que é capacitivo.
- $C_{ep}$  e  $R_{ep} \approx \tau \approx$  constante de tempo  $\approx$  de relaxação.

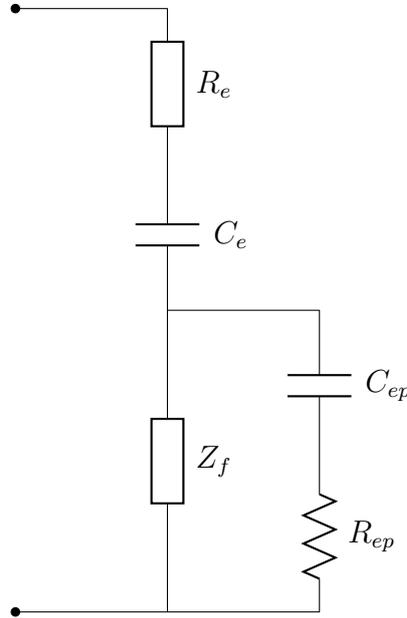


Figura 45: Circuito simplificado da impedância ( $Z_i$ ) do modelo Cole-Cole.

### 5.3.1 Resolvendo o circuito proposto

Simplificando o circuito da Figura 45, tem-se que  $Z_1$  é equivalente ao paralelo de  $Z_f$  e  $Z_{ep}$  (Equação 15) e que a impedância total do circuito é equivalente a soma de  $Z_e$  com  $Z_1$  (Equação 16).

$$Z_1 = \frac{Z_f Z_{ep}}{Z_f + Z_{ep}} \quad (15)$$

$$Z = Z_e + Z_1 \quad (16)$$

Substituindo as impedâncias  $Z_f$ ,  $Z_{ep}$  dentro da Equação 15, tem-se a Equação 17:

$$Z_1 = \frac{Z_f Z_{ep}}{Z_f + Z_{ep}} = \frac{[R_e(Z_f) - jIm(Z_f)][R_e(Z_{ep}) - jIm(Z_{ep})]}{[R_e(Z_f) - jIm(Z_f)] + [R_e(Z_{ep}) - jIm(Z_{ep})]} \quad (17)$$

em que o numerador (1) pode ser escrito como:

$$(1) \longrightarrow R_e(Z_f)R_e(Z_{ep}) - jIm(Z_{ep})R_e(Z_f) - jIm(Z_f).R_e(Z_{ep}) + j^2Im(Z_{ep})Im(Z_f)$$

e o denominador (2):

$$(2) \longrightarrow R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep} - jIm(Z_f) - jIm(Z_{ep}))$$

O passo a passo da resolução de  $Z_1$  a partir da Equação 17 está no Apêndice F. Como resultado do desenvolvimento desta equação obtém-se  $Z_1$  em que o numerador é Equação 18 e o denominador a Equação 19.

Numerador: Análise do numerador - Parte Real  $Re(Z_1)$

$$\begin{aligned} Z_1 = & R_e(Z_f)^2 R_e(Z_{ep}) + R_e(Z_{ep})^2 R_e(Z_f) + Im(Z_f)^2 R_e(Z_{ep}) \\ & + Im(Z_{ep})^2 R_e(Z_f) + 2Im(Z_f)Im(Z_{ep})[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})] \end{aligned} \quad (18)$$

Numerador: Parte Imaginária  $Im(Z_1)$

$$Z_1 = j[Im(Z_{ep})Im(Z_f)^2 + Im(Z_f)Im(Z_{ep})^2 - R_e(Z_f)^2 Im(Z_{ep}) - R_e(Z_{ep})^2 Im(Z_f)] \quad (19)$$

Denominador

$$[Re(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2 \quad (20)$$

$$\text{Em que } R_e\{Z_{TOTAL}\} = R_e + R_e(Z_1)$$

$$\text{e } Im(Z_{TOTAL}) = Im(Z_1) - \frac{1}{\omega C_e}$$

O modelo se reduz então a uma parte imaginária e uma real, que dependem de  $Z_e$  e  $Z_{ep}$ :

$$\begin{aligned} R(Z) = & R_e + \frac{R_e(Z_f)^2 R_e(Z_{ep}) + R_e(Z_{ep})^2 R_e(Z_f)}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \\ & + \frac{Im(Z_f)^2 R_e(Z_{ep})^2 R_e(Z_f) + 2Im(Z_f)Im(Z_{ep})[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \end{aligned}$$

$$Im(Z) = \frac{-1}{\omega C_e} - \frac{R_e(Z_f)^2 Im(Z_{ep})}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} - \frac{R_e(Z_{ep})^2 Im(Z_f) + Im(Z_{ep}) Im(Z_f)^2 + Im(Z_f) Im(Z_{ep})^2}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2}$$

Onde:

$R_e$  = Resistência do eletrodo 5H

$C_e$  = Capacitância do eletrodo 5H

$R_f$  = Resistência do fígado

$C_f$  = Capacitância do fígado

$R_{ep}$  = Resistência entre hastes do eletrodo 5H

$C_{ep}$  = Capacitância entre hastes do eletrodo 5H

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 IMAGENS

Os resultados obtidos na parte de imagem foram direcionados apenas para a obtenção do valor numérico do volume em uma imagem de MRI ou um vídeo de Ultrassom. Esse desenvolvimento foi maior na parte de interfaceamento entre o usuário, com as segmentação manuais. A Figura 46 mostra a interface de imagens desenvolvida para a segmentação de área e volume em imagens de US, em que é possível selecionar as ferramentas de cálculo de área, diâmetro e os resultados aparecem abaixo da tela de vídeo.



Figura 46: Interface para imagens de ultrassom com ferramentas de seleção de manual de diâmetro 2,7cm e área  $6,436\text{cm}^2$ .

A Figura 47a mostra as áreas delimitadas por uma linha com as ferramentas da interface. O objeto identificado na imagem era uma bola de metal utilizada como referência durante a aquisição das imagens de US na peça de fígado. Apesar da ferramenta de elipse ser a melhor definida, as ferramentas de pontos e mão livre permitem selecionar áreas de bordas irregulares.

Já na Figura 47b tem-se o valor de área calculada pelo *software* do próprio equipamento de US que foi utilizado para fazer as imagens. Comparando as medições, tem-se que na área segmentada pela interface de imagens o valor é de  $6,436\text{cm}^2$  e o diâmetro de 2,7cm já na área segmentada pelo *software* do ultrassom, também feita manualmente, esse valor é  $6,76\text{cm}^2$ . O que mostra que os dois cálculos são bem parecidos. O valor real

da área da referência utilizada era de 7,2, o que pode ser considerado um erro tolerável, dado que a precisão fornecida por imagens de US não é alta.

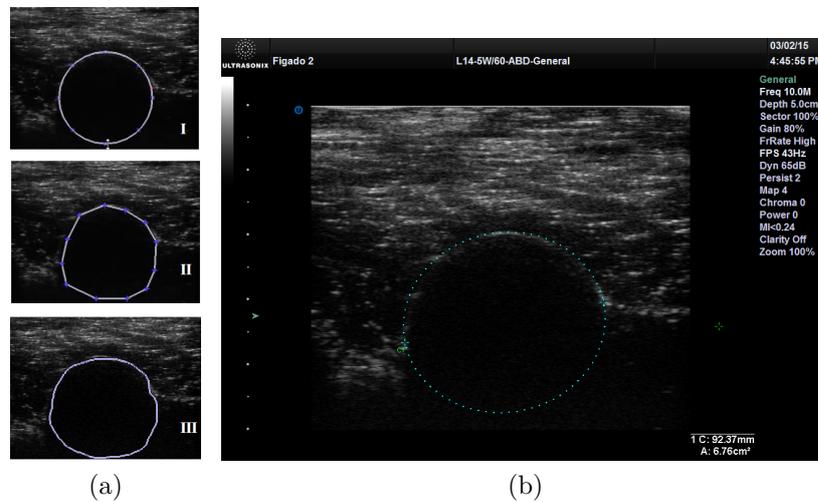


Figura 47: Dimensionamento da área de uma bola utilizada como referência (a) Áreas selecionadas manualmente com a interface de imagens US: I- Elipse, II- Polígono, III- Mão livre e (b) Print da tela com a área selecionada pelo *software* do equipamento utilizado para a aquisição das imagens.

O volume estimado pela interface de MR não possuía parâmetros de validação, pois não foram encontradas imagens DICOM sem marcadores e indicando os volumes calculados. Por se tratarem de *softwares* da área médica, a precisão exigida do algoritmo é que tenha um erro mínimo e robustez elevada. Para prover essas melhorias a interface seria necessário utilizar algoritmos mais robustos de segmentação de imagens.

Para os objetivos desta pesquisa, teórico-experimental, as interfaces desenvolvidas serviram de elo entre a interface pré-clínica e a estimativa do volume a ser tratado pelo eletrodo 5H. A proposta de se utilizar um pré-clínico é conseguir obter informações bem definidas quanto às dimensões e características do tumor que propiciam um planejamento melhor do procedimento.

A localização desse tumor também deve ser analisada, pois proximidade de órgãos, diafragma, artérias ou veias hepáticas é um risco para o procedimento. Apesar dos resultados superficiais na área de processamento de imagens, acredita-se que a metodologia utilizada para o cálculo de áreas e volumes foi relevante como um estudo preliminar.

O desenvolvimento da interface pré-clínica está vinculado atualmente ao VERA no desenvolvimento de um banco de dados de acesso remoto em que a autora deu sua colaboração inicialmente. A utilização desse pré-clínico pelos cirurgiões servirá para construir um banco de dados relacionando o pré-cirúrgico com as configurações de potência, tempo e eletrodo utilizados para o tratamento. Assim, médicos radiologistas interencionistas (especialidade médica) com menos experiência poderão obter um histórico

de pacientes tratados e as configurações utilizadas.

## 6.2 PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO ELETRODO

### 6.2.1 Memorização

Os fios de NiTi quando em temperatura ambiente, possuíam a geometria inicial reta ou de arco. Foi aplicada uma tensão para forçar a sua memorização em curvatura, e a resistência a essa imposição exercia uma força contrária a essa tensão para voltar ao formato original. Por isso, durante o tratamento térmico foi observado um aumento do diâmetro (expansão) com as configuração tipo *I* e *II*. Tentando contornar essa limitação, foi feita a usinagem o molde 'P' do item *III*, mas que só permitia a memorização de um fio por vez.

Um novo método foi desenvolvido, o item *IV*, com os tubos de aço inox da Figura 18d, que permitiu a memorização de mais fios e que obteve um resultado satisfatório de memorização das hastes. Com esse gabarito curvo foi possível resolver a padronização entre os fios, resistência *versus* superelasticidade e garantir a curvatura em semi-circunferência com a temperatura de 500°C por 30 minutos.

A Figura 48 mostra a diferença de curvatura adquirida com cada um dos três tubos utilizados como gabarito. A diferença entre cada um está na angulação da curvatura do fio, mais reto ou inclinado.



Figura 48: Fios com curvatura obtida utilizando os gabaritos curvos (As letras correspondem ao tipo de fio utilizado).

No caso dos fios F, D, H e G as diversas colorações podem ter sido causadas pela diferença de temperatura em cada ensaio. Como se tratava de um forno grande, o controle da temperatura não era muito preciso, podendo causar variações de temperatura dentro dos tubos. Com temperaturas bem controladas, essa variação deve se tornar insignificante.

A Tabela 10 contém os métodos associados aos tipos de fio utilizados, parâmetros e as características qualitativas observadas em cada um dos 12 testes experimentais realizados. Foram avaliadas a presença de descontinuidades, variações do diâmetro, coloração e oxidação. Foi observado que em todas as amostras houve a formação do óxido de Titânio

Tabela 10: Relação entre os vários métodos realizados e suas principais características.

Método	Descrição	Tipo do Fio	Descontinuidades	Oxidação	Coloração	Expansão (Média)	Temperatura	Tempo
I	Presilhas	A	Sim	-	-	10mm	400°C	30min
	Presilhas	B e C	Sim	Sim	Amarelo	< 5 a 8mm	400°C	1hora
	Presilhas	B e C	Sim	Sim	Cinza escuro	-	650°C	30min
II	Parafuso com Rosca	A	Não	-	-	5mm	400°C	1h
	Parafuso com Rosca	B e C	Não	Sim	Amarelo	7mm	400°C	1h
	Parafuso com Rosca	B e C	Não	Sim	Preto	-	650°C	30min
III	Fios de cobre	B e C	Sim	Sim	Amarelo	< 5 a 8mm	400°C	1h
	Fios de cobre	B e C	Sim	Sim	Cinza escuro	-	650°C	30min
IV	Molde P	B e C	Não	Sim	Azul	-	500°C	30min
	Tubo de inox 1	D, F, G e H	Não	Sim	Amarelo e Azul	-	500°C	30min
V	Tubo de inox 2	D, F, G e H	Não	Sim	Cinza	-	500°C	30min
	Tubo de inox 3	D, F, G e H	Sim	Sim	Azul	-	500°C	30min



Figura 49: Fios com curvatura obtida utilizando os gabaritos curvos. As letras correspondem ao tipo de fio utilizado.

( $TiO_2$ ) que é resultante do tratamento térmico realizado. Esse óxido é o responsável pela mudança de coloração dos fios mostrados na Figura 49.

### 6.2.2 Temperatura e tempo

Com os experimentos desenvolvidos foi possível observar as propriedades físicas e mecânicas do NiTi, inclusive os efeitos de memória de forma e superelasticidade apenas variando a temperatura e tempo de aquecimento. Entretanto, a memorização do fio foi realizada com temperatura e tempo suficientes para que em  $T_{amb}$  o fio mantivesse a curvatura imposta.

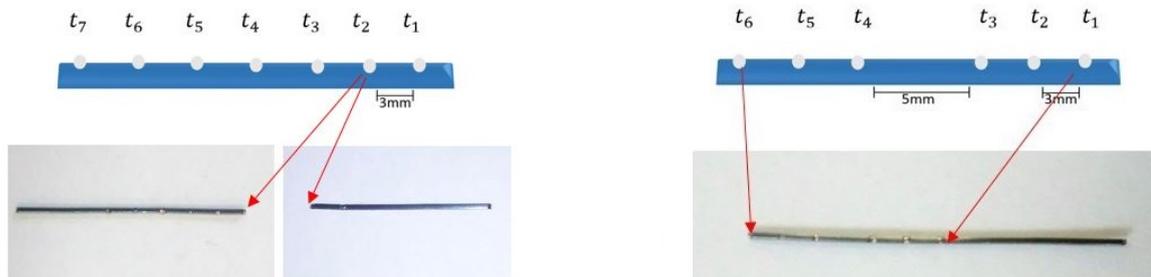
Para a memorização dos fios foi observado que em temperaturas maiores que  $500^{\circ}C$  ocorreu um aumento da resistência mecânica depois do arrefecimento do material com consequente aumento da rigidez, nesse estado, o material fica mais suscetível a deformações plásticas e resistente a deformações inelásticas. Já para temperaturas menores, como  $400^{\circ}C$  por até 1 hora, os fios apresentaram o EMF, o que indica que as ligas ortodônticas utilizadas tinham uma composição de fase mista (austenítica e martensítica) em temperatura ambiente ( $T_{amb}$ ). Por isso, foi utilizado  $500^{\circ}C$  por 30 min, para que a memorização mantivesse a geometria na faixa de temperatura de aplicação ( $T_{amb}$  até  $120^{\circ}C$ ) mas mantivesse a superelasticidade para entrar e sair do cateter sem deformar.

Por isso, nos testes com  $500^{\circ}C$  por 30 min, chegou-se a conclusão de que 30 min os fios apresentaram as propriedades mecânicas desejáveis à aplicação e memorização ideal. Este valor é um resultado experimental e atendeu aos pré-requisitos definidos. Se houvesse a análise por DSC para cada um desses fios antes dos testes, seria possível escolher a temperatura para melhor atender aos requisitos mecânicos.

### 6.2.3 Soldagem à laser

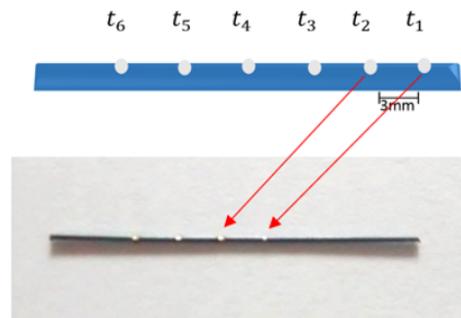
Com os testes realizados em amostras de fios avulsos de NiTi foi possível encontrar um valor para realizar a solda do eletrodo guarda-chuva 6H.

Foi observado que no corpo de prova A a potência de 150W não foi suficiente para fundir as duas ligas enquanto que para a potência de 200W com o tempo  $t_2 = 10$  ms houve o rompimento da amostra, como mostra a Figura 50a. Já para o corpo de prova B, com o tempo  $t_6 = 20$  ms houve vaporização excessiva do material criando uma fragilidade e ocasionando a ruptura e a melhor adesão ocorreu com  $P=400W$  e  $P=20 W$  com os tempos  $t_1 = t_2 = 5ms$ , respectivamente, conforme Figura 50b. E, por fim, na amostra C, com a  $P = 400W$  e  $t_2 = 2ms$  houve menos perda de material do que  $t_3 = 5ms$  e com  $P=200W$  e  $t_1 = 5ms$  também houve um bom ponto de solda, segundo a Figura 50c.



(a) Corpo de prova A com  $P=200W$  para os tempos  $t_1 = 5$ ,  $t_2 = 10$ ,  $t_3 = 2$  e  $t_4 = 7$  ms e  $P=150W$  para os tempos  $t_5 = 5$ ,  $t_6 = 10$  e  $t_7 = 2$  ms.

(b) Corpo de prova B com potência  $P=400W$  e  $t_1 = t_2 = 2ms$ ,  $t_3 = 5$  ms e com  $P=200W$  para os tempos  $t_4 = 5ms$   $t_5 = 10ms$  e  $t_6 = 20$  ms.



(c) Corpo de prova C com potência  $P = 400W$  com  $t_1 = t_2 = 2ms$ ,  $t_3 = 5ms$  e  $P = 200W$  com  $t_4 = 5ms$ ,  $t_5 = 10ms$  e  $t_6 = 20ms$ .

Figura 50: Teste dos parâmetros potência e tempo com os corpos de prova A, B e C.

Com base nos resultados obtidos nos testes realizados, optou-se por definir a potência de 400W e 2ms já que forneceu uma boa adesão sem causar tanta vaporização de material nem a ruptura do fio comparado aos outros testes.

A dificuldade encontrada para a realização da soldagem da amostra D era garantir

que o feixe de laser estivesse sempre perpendicular a haste. Um ângulo de rotação errado resultaria em má adesão das hastes. Essa rotação foi realizada manualmente.

A soldagem das seis hastes foi realizada da mesma forma que a amostra D, fixando ao redor do fio central e emitindo 3 pulsos de laser por hastes, com espaçamento de 3mm entre cada ponto de solda. Para que as hastes não ficassem no trajeto do feixe de laser, elas foram presas com fita, como pode ser visto na Figura 55a, o que alterou ligeiramente o posicionamento das hastes e a sua distribuição angular. A Figura 55b mostra o eletrodo guarda-chuva já soldado com os pontos de solda em detalhe.

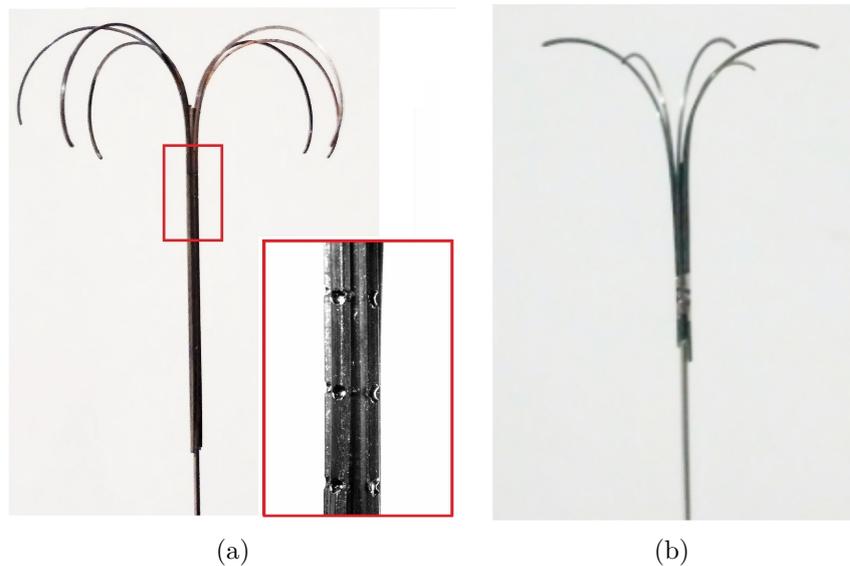


Figura 51: Eletrodos guarda-chuva depois da realização da solda (a) Guarda-chuva de 6H (b) Guarda-chuva de 5H.

A Figura 51 mostra o eletrodo guarda-chuva já soldado com os pontos de solda em detalhe e com aumento de 10x da seção transversal. Por meio desses experimentos, foi observado que pulsos de laser com potência  $P=400W$  e tempo  $t = 2ms$  forneciam uma boa adesão.

#### 6.2.4 Análise do ponto de solda

Os pontos de solda durante os experimentos foram avaliados somente quanto à sua qualidade macroscópica: regularidade das bordas, perda de material por vaporização, trincas, aderência ou rompimentos. Para avaliar se a fusão do protótipo A ocorreu durante a soldagem, utilizou-se uma amostra para análise microscópica com Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV). A Figura 52 mostra a seção da amostra utilizada e a localização dos pontos de solda que foram analisados.

Com as primeiras observações no MEV concluiu-se que se tratava do começo do ponto de solda, por isso, a amostra foi lixada e analisada novamente. Por meio da análise

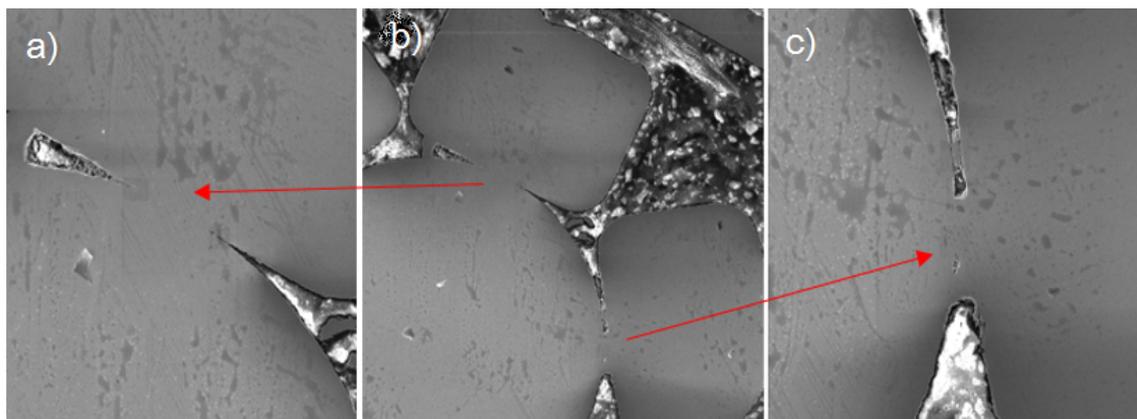


Figura 52: Imagens obtidas com o MEV do começo do ponto de solda. (a) Solda A 502x (b) Vista transversal do corpo de prova C 197x (c) Solda B 349x.

microscópica com MEV com aumento de até 2kx, foi possível observar a região de fusão das ligas de NiTi por meio da soldagem com laser de Fibra-Yb. Na Figura 53a foi observada uma linha de interface na região de solda da amostra analisada da solda. Essa região de interface é caracterizada pela junção forçada das superfícies dos dois materiais, e é onde tende a ocorrer uma possível fratura. Como foi descrito por Amorim et al. (AMORIM et al., 2015), nessa região de interface, os fios soldados tendem a apresentarem uma fratura frágil. Já na Figura 53b, referente a solda B, não houve visualização dessa região de interface, mesmo com uma ampliação de até 7k vezes. Podendo-se concluir que naquele ponto os dois materiais se fundiram.

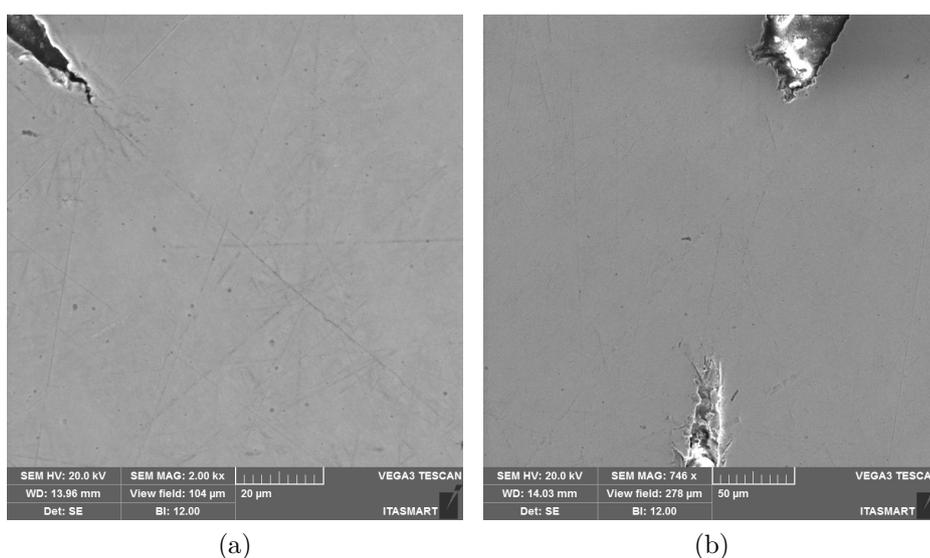


Figura 53: Imagens obtidas com o MEV da seção transversal do centro do ponto solda da amostra embutida (Aumento de 2kx). (a) Região da Solda A (b) Região da Solda B.

Para melhorar o processo de fabricação do eletrodo, é indicada a limpeza superficial

das amostras por tratamento químico ou ultrassom, para contribuir na qualidade da solda já que a camada de ex vivo formada durante o tratamento térmico pode ser prejudicial à soldagem a laser.

### 6.2.5 Análise por DSC

A análise por DSC foi realizada pós construção dos eletrodos 6H e 5H. O intuito de se analisar a posteriori os materiais foi encontrar as temperaturas de transformação utilizados no protótipo 6H antes e depois do tratamento térmico e da solda. O gráfico da Figura 54 mostra as curvas de temperatura de transformação de 25°C até 120°C para as quatro amostras utilizadas: NiTi fio central antes e depois da solda e haste NiTi antes e depois do tratamento térmico e solda. É importante salientar que as hastes foram feitas com ligas ortodônticas, e que essas ligas já são comercializadas em forma de arco e portanto já foram submetidas a um tratamento térmico anterior aos processos desenvolvidos nessa pesquisa.

Devido a limitação do equipamento, não foi possível analisar temperaturas menores que  $T_{amb}$ . Os picos de transformação de fases ( $A_s$ ,  $A_f$ ,  $M_s$  e  $M_f$ ) provavelmente estão à esquerda do gráfico, em temperaturas menores que  $T_{amb}$ , o que indica que em temperatura ambiente o fio e hastes estavam em fase mista.

Análise calorimétrica dos fios de NiTi antes e depois dos processos de fabricação

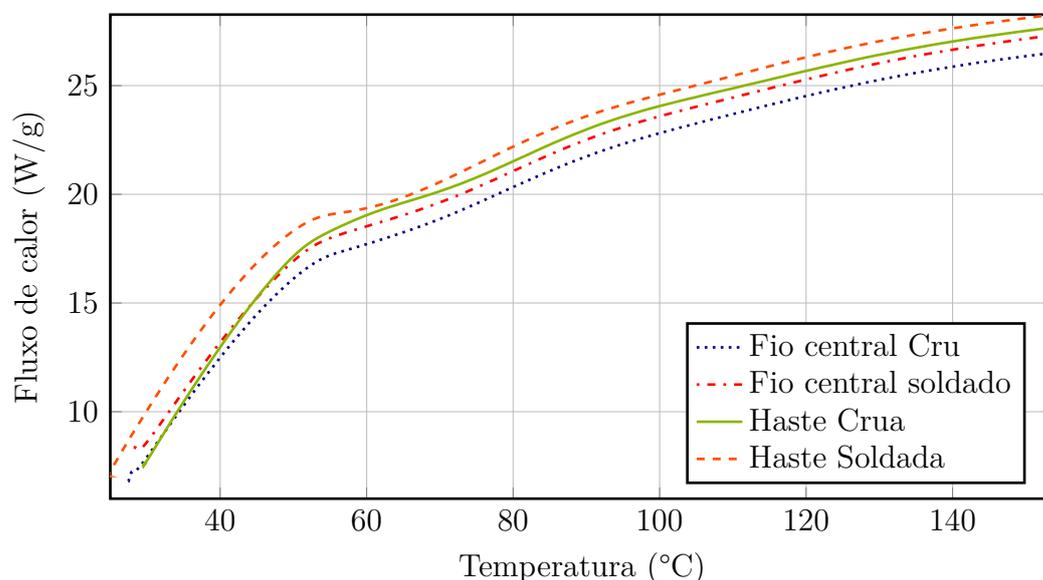


Figura 54: Análise Térmica via calorimetria diferencial de varredura do fio e hastes do eletrodo 6H antes e depois dos processos de fabricação do eletrodo.

Por meio do gráfico da Figura 54 foi observado que não houve grande diferença entre as curvas calorimétricas dos fios antes e depois do processo sofrido, o perfil das curvas permaneceu o mesmo para todas as amostras. Por fornecer somente um trecho

da curva do DSC das amostras, foram inconclusivos os resultados obtidos. Uma análise completa do ciclo térmico da amostra seria necessário para obter as temperaturas dos materiais.

### 6.2.6 Eletrodo guarda-chuva

Portanto, por meio dos processos listados até aqui, foram construídos dois eletrodos guarda-chuvas de 5 e 6 hastes monopolares e de NiTi. As etapas de construção podem ser resumidas em curvar as hastes, soldá-las em formato de guarda-chuva, introduzi-las em um cateter e conectar ao cabo de conexão com o gerador. O guarda-chuva de 6H não atendeu as especificações de distribuição das hastes e portanto foi construído um novo guarda-chuva, dessa vez com 5H, que permitiram um contato maior com o eletrodo central.

As Figuras 55a e 55b mostram os eletrodos guarda-chuvas desenvolvidos neste trabalho. O guarda-chuva 6H foi inserido no catéter de aço inox 3mm com a empunhadura impressa na impressora 3D, e para o 5H utilizou-se a seringa descartável.

A angulação de 1/4 de circunferência, ao invés do 1/2 adotado no eletrodo 6H, propiciou menor tensão e resistência ao entrar e sair do cateter. Arcos de tamanhos variados teriam que ser simulados para avaliar o impacto que o comprimento do arco causa na zona de ablação.

Para avaliar a condutividade elétrica e o volume de ablação do eletrodo 5H foram realizados os testes *ex-vivo*. Para validar as propriedades mecânicas de resistência e desgaste ao entrar e sair do tudo seriam necessários realizar testes específicos, já que esses quesitos não foram avaliados. Sabe-se no entanto que o eletrodo não apresentou falhas estruturais durante a realização dos testes experimentais.

A desvantagem do eletrodo desenvolvido, quando comparado aos eletrodos comerciais que existem no mercado, está relacionada principalmente com a escolha de tecnologia escolhida: monopolar guarda-chuva sem controle de temperatura local e ao diâmetro de incisão. Os eletrodos que combinam mais de uma tecnologia como os guarda-chuvas refrigerados e molhados ou com sensores de temperatura acoplados fornecem volumes maiores. Entretanto, quando comparado ao eletrodo LeVeen<sup>TM</sup>, que possui tecnologia semelhante, ele se equiparou ao volume produzido.

Os eletrodos desenvolvidos, 5H e 6H, mostram que é possível a produção de um eletrodo para ablação hepática no Brasil. O valor estimado para uma unidade chega a ser 12 vezes menor, baseado nas cotações realizadas para a construção de 100 unidades e desconsiderando custos adicionais de desenvolvimento, impostos e testes de conformidade que não foram incluídos.



(a)



(b)

Figura 55: Eletrodos guarda-chuva desenvolvido pela autora com cateter de aço inox e empunhadura (a) Eletrodo 6H e (b) Eletrodo 5H.

### 6.3 TESTES *IN VIVO*

No total, foram realizados 7 experimentos em 5 suínos. Foram feitas aquisições da potência, impedância, temperatura e tensão  $V_{rms}$ . A temperatura durante os testes *in vivo* chegou ao máximo de  $70^{\circ}\text{C}$  nas proximidades do eletrodo com aproximadamente 8min de procedimento. Os gráficos da Figura 56 mostram a variação dos parâmetros durante os experimentos. Por questões técnicas só foi possível gravar os dados dos experimentos 1,3,5 e 6.

Foi possível observar pelos gráficos que houve o aumento de temperatura conforme acontecia o incremento da tensão. A impedância ficou aproximadamente constante, entre  $30\Omega$  e  $50\Omega$  para os experimentos 1, 5 e 6 e entre  $70\Omega$  e  $80\Omega$  para o experimento 3. Essa diferença de impedância do tecido pode estar relacionada ao local de incisão, no experimento 3 o eletrodo não ficou completamente inserido no fígado, impedindo o bom casamento de impedância.

As formas do sinal de potência e tensão são bastante parecidos, o que permite afirmar que as maiores variações ocorreram na corrente para manter a impedância aproximadamente constante. No experimento 06, quando houve um aumento repentino da impedância, foi constatado também um aumento súbito de corrente.

A medição da temperatura era dependente do posicionamento correto dos sensores nas proximidades do eletrodo. Nos experimentos 3 e 5 o sensor não foi bem posicionado, o que resultou em uma leitura constante da temperatura do fígado. Já nos experimentos 1 e 6 a temperatura começou a variar nos 2min de procedimento atingindo  $60^{\circ}\text{C}$  em aproximadamente 8min.

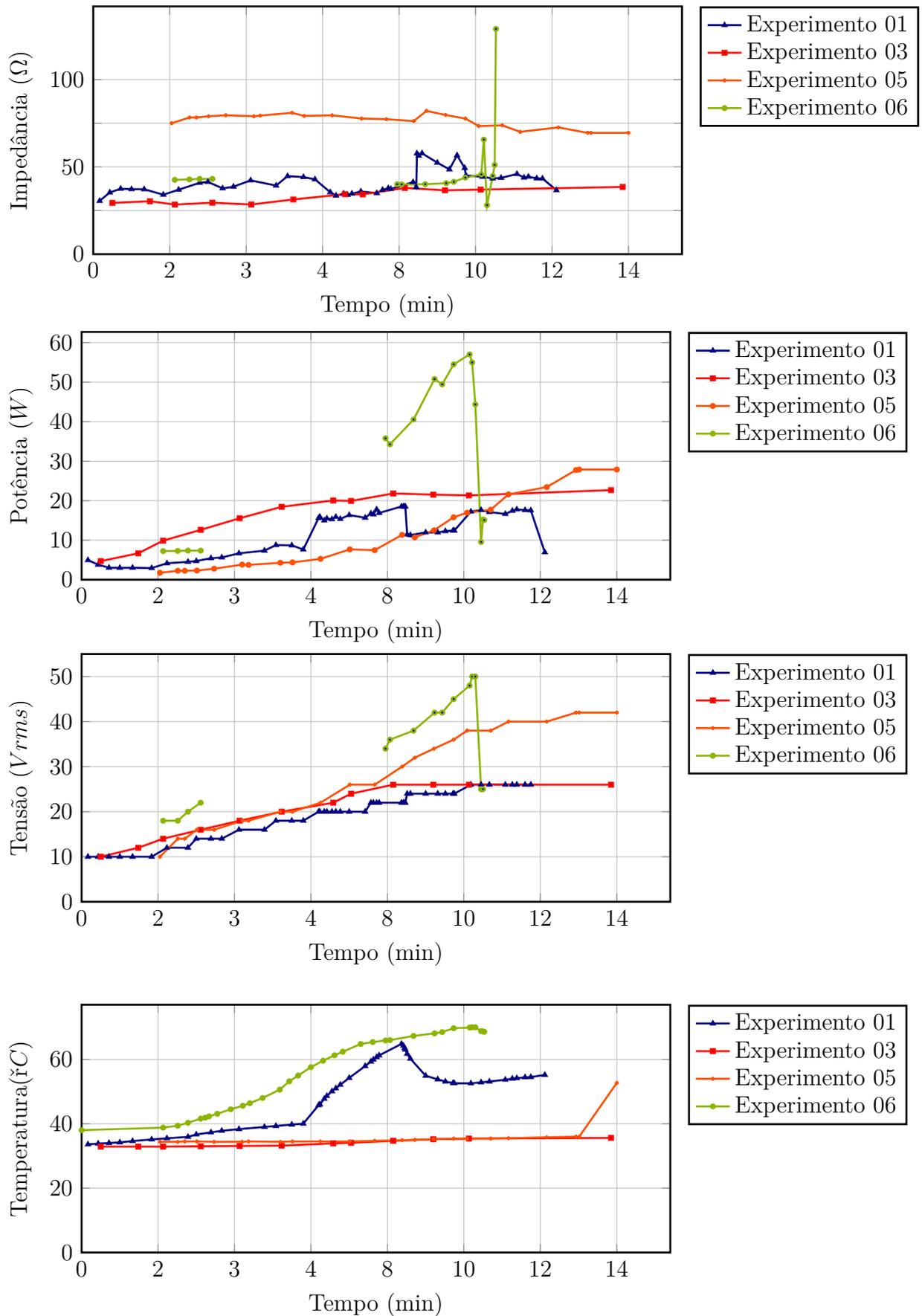


Figura 56: Curvas dos parâmetros obtidas durante os testes *in vivo*.

Nos Experimentos 2, 5, 4 e 7 foi visualizada pouca diferenciação do tecido no local de incisão do eletrodo. Nos experimentos 5 e 7 não houve boa queima, na análise foi possível ver a lesão causada pelo trajeto da agulha e ficou constatado que o eletrodo estava inserido sobre a veia supra hepática (Figura 57b) e um vaso (Figura 57c). Presume-se que a alta taxa de perfusão sanguínea no local de inserção e pouco volume tecidual circundante, interferiram na queima naquele local.

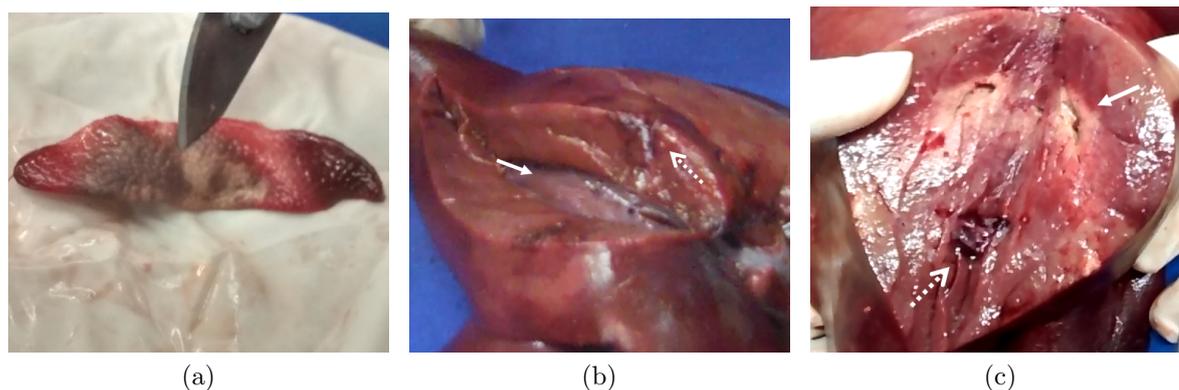


Figura 57: Zona de ablação produzida em fígado suíno nos Experimentos 3, 5 e 7 (a) Região de ablação do Experimento 03 em um pequeno pedaço de fígado (b) Trajeto da agulha (seta tracejada) do Experimento 05 em que o eletrodo ficou posicionado sobre a Veia supra hepática (seta cheia) e (c) Região de ablação do Experimento 07 (seta cheia) e um vaso (seta tracejada).

No experimento 06, houve uma falha no salvamento dos dados de potência, impedância e tensão nos primeiros minutos e no intervalo de 3min até os 8min, por isso a falha de continuidade nos gráficos relativos a esse experimento. A tensão nesse experimento foi incrementada em passos menores, a cada 30seg, o que fez com que a tensão chegasse a um valor maior em menos tempo. Neste experimento, a potência chegou a 57W, o maior valor alcançado em todos os testes e também foi possível observar o acontecimento do *roll-off* aos 10min, quando houve um aumento súbito da impedância variando de  $45\Omega$  a  $65\Omega$  em 4 segundos. Nesse momento, desligou-se o gerador e encerrou-se o procedimento aos 10min e 32seg.

Na análise da zona de ablação, foi constatada uma boa região de queima, com  $4\text{cm}\pm 5\text{mm}$  de largura em x e  $2,5\text{cm}\pm 5\text{mm}$  em y, conforme a Figura 58a. Foi possível observar duas zonas bem distintas de ablação: uma mais escura ao centro e uma rosamarelada de 1cm de largura ao redor da primeira. A zona do centro, por estar mais próxima às hastes do eletrodo, sofreu mais dano celular causado pela temperatura que chegou a  $70^\circ\text{C}$ , pela coloração do tecido supõe-se que houve a necrose do tecido naquele local. Na região circundante é possível observar a descoloração do tecido, característica decorrente da redução de sangue nas proximidades do eletrodo. Na Figura 58b é possível

observar o formato circular da zona de ablação produzida pelo eletrodo guarda-chuva LeVeen<sup>TM</sup>.

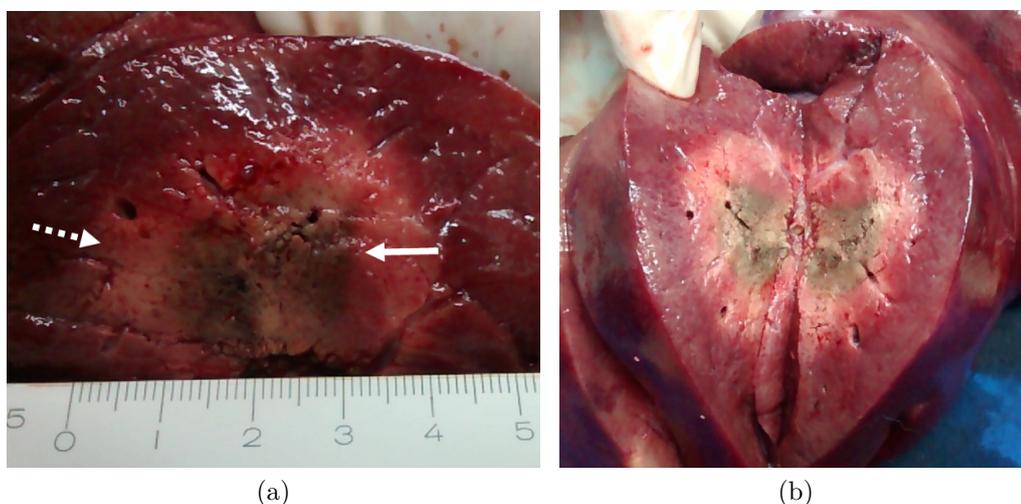


Figura 58: Zona de ablação produzida em fígado suíno no Experimento 06. (a) Zonas de ablação: indicado pelas setas cheia a zona central com necrose e a pela seta pontilhada a zona circundante de coagulação com transição para o tecido normal. (b) Volume de ablação produzida pelo eletrodo guarda-chuva LeVeen<sup>TM</sup>.

Para comprovar a necrose celular é necessário uma análise citológica e microscópica do tecido lesionado. Uma amostra de tecido do Experimento 6 foi levada para análise anatomopatológica, conservada em clorofórmio (Figura 59). No teste anatomopatológico realizado com essa amostra só foi possível observar que houve hemorragia das células naquele local, seguida de coagulação.



Figura 59: Peça de fígado suíno que teve sua amostra analisada no teste anatomopatológico. Foi observado no tecido a coagulação das células.

Para confirmar se houve a necrose do tecido seria necessário obter a mesma amostra do suíno após algumas horas do procedimento, só assim iria ser possível ver a degradação com o tempo, que leva a necrose celular. Como não era possível manter o suíno vivo para

não prolongar o sofrimento do animal e logo após a queima foi retirada o tecido para análise, o resultado dos testes anatomopatológicos apenas puderam garantir que houve hemorragia e coagulação no local, mas não se pode afirmar que houve a necrose.

Supõe-se que alguns fatores possam ter interferido nos resultados destes experimentos: a proximidade de veias, que causam a dissipação do calor e interferem no aquecimento localizado; o mau posicionamento do eletrodo em regiões em que o guarda-chuva não ficou completamente envolto por tecido. Nos testes *in vivo*, foram observadas falhas na aquisição de dados quando a potência era maior que 20W, devido ao aumento de corrente.

O melhor resultado dos experimentos *in vivo* foi obtido com o Experimento 6, com potência de 57W e aumento gradual de tensão 2V a cada 30seg. Nessas condições, foi observada a ocorrência do *roll-off* e foi produzida uma zona de ablação de até 4cm de largura com o eletrodo LeVeen<sup>TM</sup> 4.0.

Com os testes *in vivo*, foi possível avaliar o gerador do SOFIA e ver as melhorias necessárias para conseguir uma eficiência maior. Foi observado que o protocolo de operação e o incremento de potência causam influência no sucesso do procedimento, e por isso, uma análise experimental mais aprofundada desses parâmetros era necessária. O estudo dos parâmetros da ablação como o tempo, potência e passos de incremento se mostraram necessários para entender melhor os efeitos da ablação no tecido. Por isso, após os testes *in vivo* foram realizados mais testes *ex vivo* buscando relacionar esses parâmetros com a zona de ablação produzida.

## 6.4 TESTES *EX VIVO*

Os resultados obtidos com testes *ex vivo* puderam avaliar a zona de ablação produzidas por 9 tipos de eletrodos com uma mesma potência, 40W e um tempo fixo de 10min. Na avaliação desses eletrodos buscou-se relacionar a geometria do eletrodo e sua área de superfície com a zona de ablação produzida.

Durante os testes foi observado que o corpo do eletrodo que entrava em contato com o fígado também queimava o tecido. Isso prejudicava avaliar corretamente a zona de ablação produzida pelas hastes. Foi observado que a maior zona de ablação dos eletrodos faca, fio, bolinha, bola e pato foi causada pelo corpo do eletrodo e não pela ponta. Para evitar esse fenômeno indesejável, foi feito o isolamento do cateter com material plástico. A Figura 60 mostra a diferença da zona de ablação utilizando o eletrodo bola com e sem isolamento do corpo.

Os volumes calculados para as potências de 40W por 10min, 20min e 30min e 80W por 20min e 30min mostrados nas Tabelas 11 a 14 mostram que os eletrodos guarda-chuvas foram os que forneceram maior volume. Foi observado que com exceção do eletrodo 5H, os volumes realizados com a potência de 40W foram geralmente maiores que 80W. Essa

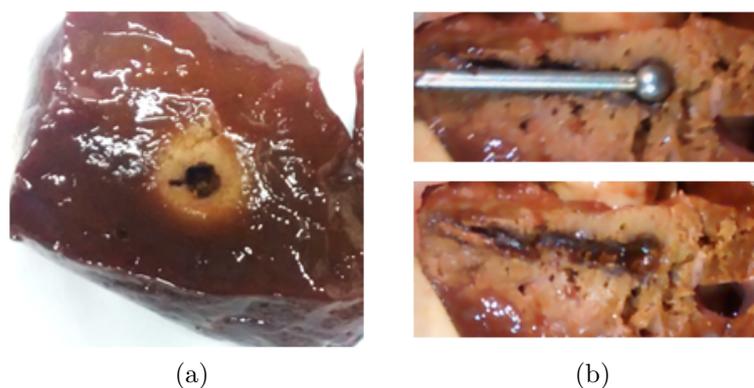


Figura 60: Seção transversal da zona de ablação produzida com o eletrodo bola. a) Com isolamento no corpo do eletrodo b) Sem isolamento no corpo do eletrodo.

restrição no aumento do volume, mesmo com um tempo maior e potências mais altas, está diretamente ligado ao efeito de carbonização e aumento da impedância, que faz com que a zona de ablação pare de crescer devido ao isolamento do eletrodo.

A Figura 61 mostra o resultado da ablação obtida com o eletrodo 5H, com potência de 80W e 30min, em que é possível ver a região aproximadamente esférica produzida pelo eletrodo.



Figura 61: Seção transversal da zona de ablação produzida com o eletrodo 5H com potência de 80W durante 30min em fígado bovino. É possível identificar a zona de necrose na região que ficou próxima as hastes do eletrodo e um volume esférico bem delimitado.

Tabela 11: Resultado da ablação com o eletrodo Agulha.

Potência	Duração	$V_i$	$V_f$	$t_s$	Volume
40W	10min	NA	NA	NA	$0,98cm^3$
	20min	35Vrms	152Vrms	-	$1,960cm^3$
	30min	26,3Vrms	152Vrms	6min	$7,040cm^3$
80W	20min	46Vrms	198Vrms	28seg	$1,560cm^3$
	30min	40Vrms	188Vrms	28seg	$1,220cm^3$

Tabela 12: Resultados da ablação com o eletrodo Bola

Potência	Duração	$V_i$	$V_f$	$t_s$	Volume
40W	10min	NA	NA	NA	$3,18cm^3$
	20min	60Vrms	150Vrms	90seg	$1,230cm^3$
	30min	64,3Vrms	150Vrms	40seg	$1,470cm^3$
80W	20min	82Vrms	190Vrms	7seg	$1,330cm^3$
	30min	70Vrms	190Vrms	10seg	$1,090cm^3$

Tabela 13: Resultados da ablação com o eletrodo 5H.

Potência	Duração	$V_i$	$V_f$	$t_s$	Volume
40W	10min	NA	NA	NA	$5,18cm^3$
	20min	27,7Vrms	-	-	$18,20cm^3$
	30min	28Vrms	-	-	$25,00cm^3$
80W	20min	47Vrms	180Vrms	30seg	$5,86cm^3$
	30min	47Vrms	188Vrms	10seg	$22,00cm^3$

Tabela 14: Resultados da ablação com eletrodo Guarda Chuva LeVeem

Potência	Duração	$V_i$	$V_f$	$t_s$	Volume
40W	10min	NA	NA	NA	$8,50cm^3$
	20min	20Vrms	-	-	$9,80cm^3$
	30min	28Vrms	-	-	$7,90cm^3$
80W	20min	18Vrms	180Vrms	78seg	$13,60cm^3$
	30min	50Vrms	200Vrms	94seg	$3,90cm^3$

Na Tabela 15 tem-se as áreas superficiais dos eletrodos e a densidade média de corrente calculada com a Equação 1 utilizando potência e impedância fixas  $P=40W$  e  $I=50\Omega$ . As áreas superficiais foram calculadas com as medidas do Apêndice B e foram consideradas apenas as partes ativas, o corpo do eletrodo foi desconsiderado. O eletrodo LeVeem não foi incluído, pela dificuldade em adquirir suas dimensões. Nota-se que quanto menor a área superficial, maior a densidade de corrente do eletrodo, já que as cargas se concentram.

Tabela 15: Densidade de corrente calculada com a Equação 1 para potência e impedância fixadas em 40W 50 $\Omega$ .

Eletrodo	Área de Superfície	Densidade de Corrente
Bolinha	$0,139cm^2$	$6,434 A/cm^2$
Fio	$0,17cm^2$	$5,261 A/cm^2$
Alça	$0,347cm^2$	$2,577 A/cm^2$
GC. 5H	$0,406cm^2$	$2,203 A/cm^2$
Bola	$0,555cm^2$	$1,611 A/cm^2$
Pato	$0,884cm^2$	$1,011 A/cm^2$
Agulha	$0,11cm^2$	$0,813 A/cm^2$
Faca	$1,29cm^2$	$0,693 A/cm^2$

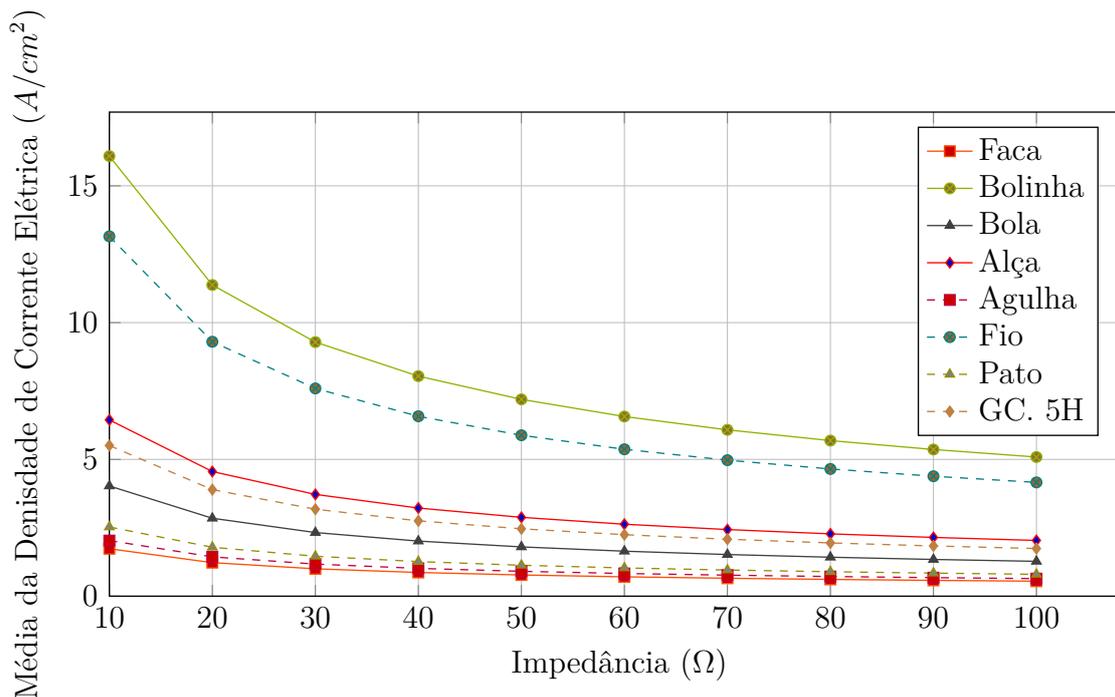


Figura 62: Gráfico da variação da Densidade de Corrente com a mudança de Impedância de  $10\Omega$  a  $100\Omega$ , com a potência fixa em  $40W$  para os eletrodos avaliados neste trabalho.

O gráfico da Figura 66 mostra o comportamento da média densidade de corrente quando ocorre o aumento da impedância do tecido ( $10\Omega$  -  $100\Omega$ ) para uma potência constante ( $P=40W$ ). Os eletrodos bolinha, fio, alça e guarda-chuva 5H, por serem os com menor área superficial, possuem as maiores densidades de corrente. Com o aumento da área superficial, são necessárias potências maiores para conseguir manter a mesma densidade de corrente entregue ao tecido. O eletrodo guarda-chuva 5H, por ter uma área superficial pequena, reduz a necessidade de se utilizar potências maiores.

Isso implica na SAR, que é a taxa específica de absorção que avalia a quantidade de energia absorvida pelo tecido. A SAR varia com a condutividade do tecido biológico e a densidade de corrente elétrica em volta do eletrodo. Como a condutividade do tecido biológico decai, já que a resistividade do tecido tende a aumentar conforme as células são destruídas, a energia transferida também tende a cair. Por isso, a carbonização ao redor da superfície do eletrodo implica em menor energia com o decorrer do procedimento.

Fazendo-se uma associação com os eletrodos utilizados nos experimentos, além da área de superfície dos eletrodos, também se deve levar em conta a sua geometria. O eletrodo bolinha, por exemplo, possui toda sua área de superfície concentrada em um único ponto, enquanto o eletrodo guarda-chuva distribui sua área superficial em várias hastes. Essa distribuição geométrica tende a retardar a carbonização nas proximidades do eletrodo, como foi visto nos experimentos *ex vivo* neste trabalho.

A grande barreira identificada neste estudo para o sucesso dos experimentos de ablação por RFA foram os efeitos de carbonização e vaporização no volume de ablação. Esses efeitos foram relatados na literatura como antecipadores da ocorrência do *roll-off* por causarem a necrose do tecido imediatamente próximos ao eletrodo e por isolarem a propagação do calor que resultam em volumes menores de ablação.

Nos resultados experimentais obtidos comparando a potência de 40W e 80W por 20min e 30min foi observada a ocorrência de estalos e liberação de gases na maioria dos experimentos e constatada a carbonização do tecido na análise pós procedimento. Para todos os eletrodos (agulha, bola, Guarda-chuva 5H e LeVein) com a potência de 80W o aumento da tensão ocorreu logo no primeiro minuto de procedimento. Mas para os eletrodos Guarda-chuva com 40W não houve o aumento da tensão, o que pode estar relacionado a sua geometria e distribuição da energia pelo tecido e a menor potência utilizada.

O aumento gradual da potência, em contrapartida a utilização da potência fixa, pode melhorar os resultados causados pelos fenômenos de carbonização, já que McGahan et al. associou esses fenômenos a utilização de potências máximas durante o procedimento (MCGAHAN et al., 2010).

A potência de 40W utilizada, foi suficiente para gerar o volume de ablação desejado, mesmo sendo menor do que a utilizada pelos equipamentos comerciais que variam de 100W a 200W. Ainda assim, este valor é maior do que a encontrada por Okahai e Smith, que em seu estudo com o eletrodo agulha de aço inox, utilizou apenas 6W, quase 7x menor. Apesar do estudo não ter fornecido detalhes suficientes para comparação, supõe-se que o volume de ablação obtido seja inferior ao encontrado neste estudo devido a parte ativa do eletrodo descrita. Entretanto, a análise da potência mínima necessária, com o eletrodo 5H, teria que ser avaliada em um trabalho futuro.

O cálculo do volume dos experimentos foi aproximando ao volume uma elipse. Devido ao erro de aproximação dos eixos utilizados é possível que os volumes calculados variem em até 20%. Analisando as imagens que comparam as zonas de ablação dos quatro eletrodos no Apêndice D, a área da primeira seção é bastante semelhante. Entretanto, os eletrodos guarda-chuvas atingem eixos maiores nas 3 direções enquanto os eletrodos bola e agulha, apenas em duas. Como nem todas as zonas de ablação tinham o mesmo formato isso pode ter gerado uma divergência de comparação entre os volumes mas, ainda assim, os valores dos eletrodos guarda-chuva foram maiores.

É necessário ainda avaliar a influência que o tamanho do eletrodo de dispersão causam na zona de ablação. No caso dos experimentos, foi observado que quanto mais líquido entre a peça de fígado e o eletrodo de retorno melhor eram os resultados dos experimentos em comparação com as peças com a superfície já ressecada. Poderia ainda ser avaliado se a posição do eletrodo, perpendicular ou paralelo com relação ao eletrodo

de retorno, influi na zona de ablação já que a orientação influi na propagação da onda no tecido.

As limitações deste estudo incluem os poucos dados que foram extraídos dos 9 eletrodos, já que na maioria dos experimentos não foi possível ler a variação de temperatura durante a ablação, por posicionamento incorreto ou falha na leitura, reduzindo assim a comparação entre eletrodos apenas a zona de ablação e aspectos qualitativos.

Não foi possível garantir a qualidade de condicionamento das peças de fígado bovino utilizadas nos experimentos, quanto a refrigeração e qualidade do tecido. Foi visto que a impedância e as propriedades do tecido começam a variar logo depois da morte do animal (BERTOTTI, 2010) e (LEPETIT et al., 2002). Logo, não foi possível garantir as mesmas condições de tecidos para a avaliação dos diversos testes experimentais realizados.

Os resultados obtidos neste trabalho fornecem o volume para o tecido post mortem. Sabe-se que *in vivo* as zonas de ablação podem se tornar menores com a proximidade das veias e devido as diferenças de bioimpedância do tecido. No entanto, em condições de contorno favoráveis, em que o eletrodo seja corretamente posicionado, que o pré-clínico forneça a localização e o volume previamente e utilizando a potência de 40W e um tempo médio de cirurgia de 15min a 20min nos dão as condições de conseguir uma zona de ablação mais próxima da desejada.

## 6.5 SIMULAÇÃO NUMÉRICA VERSUS EXPERIMENTAL *EX VIVO*

A simulação numérica permitiu analisar a distribuição do campo elétrico, do perfil de temperatura e do volume de ablação utilizando um modelo de fígado e inserindo nele as condições de contorno e parâmetros parecidos com os valores reais. Esses valores não foram medidos experimentalmente e sim retirados da literatura. Os resultados obtidos com a simulação puderam ser comparados com resultados dos teste *ex vivo*.

A Figura 65 mostra o perfil de distribuição do campo elétrico no modelo simulado, onde a densidade de corrente é mais intensa no centro e na proximidade das hastes.

A Figura 64 mostra o volume isotérmico para a temperatura em 60°C. É possível observar que já no primeiro minuto a zona em contato com a ponta das hastes atinge a temperatura de dano celular. Conforme o tempo passa a superfície isométrica com essa temperatura aumenta de volume e cresce das pontas das hastes para o centro. Aos 9min o volume se torna uma região homogênea e aproximadamente esférica e quanto maior a duração mais bem definida esta região fica.

O volume da zona de ablação foi calculado integrando a zona isotérmica para as temperaturas de dano térmico que são definidas na faixa de 45°C a 60°C e a temperatura em que ocorre a carbonização celular em 100°C, que seria equivalente ao volume de tecido carbonizado. Os valores da Tabela 16, mostram que o maior volume, obtido aos 30min,

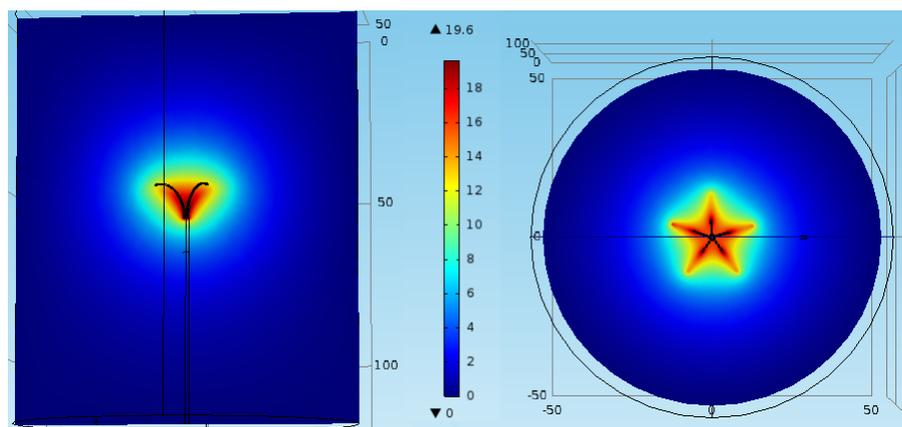


Figura 63: Distribuição do campo elétrico obtida com a tensão de 19,53V no regime estacionário para o eletrodo 5H.

para isotérmica de  $T = 50^{\circ}\text{C}$  foi de  $20,67\text{cm}^3$ .

Tabela 16: Volumes obtidos por meio da integração da superfície isométrica da temperatura de  $60^{\circ}\text{C}$  com 19,53V para diferentes durações.

	$50^{\circ}\text{C}$	$60^{\circ}\text{C}$	$100^{\circ}\text{C}$
10min	$7,51\text{cm}^3$	$4,08\text{cm}^3$	0
15min	$11,39\text{cm}^3$	$6,35\text{cm}^3$	0
20min	$14,80\text{cm}^3$	$8,44\text{cm}^3$	$0,0035\text{cm}^3$
30min	$20,67\text{cm}^3$	$11,79\text{cm}^3$	$0,589\text{cm}^3$

Nas curvas de temperatura mostradas no gráfico da Figura 70 é possível ver que a o perfil de temperatura da simulação e dos experimentos foi bem parecida. Em ambos, a temperatura atingiu a temperatura de dano celular aproximadamente aos 2min. A temperatura máxima lida no centro da região da ablação foi de  $82^{\circ}\text{C}$ , e para 3mm e 8mm,  $78^{\circ}\text{C}$  e  $83,5^{\circ}$ , enquanto os valores experimentais foram  $68^{\circ}\text{C}$  e  $75^{\circ}\text{C}$ , respectivamente. Foi observado que os valores de temperatura à 8mm de distância do corpo do eletrodo, foram maiores tanto na simulação quanto nos experimentos, provavelmente por ser uma medição próxima das hastes.

Comparando os valores de temperatura do gráfico da Figura 70 com os valores do gráfico da Figura 69, tem-se que aos dois minutos de procedimento, apesar de se já ter atingido a temperatura de dano celular o volume de células já destruídas é de apenas  $0,212\text{cm}^3$  e  $0,0175\text{cm}^3$  para  $50^{\circ}\text{C}$  e  $60^{\circ}\text{C}$ , respectivamente. Isso se deve a forma de propagação do calor e da resistividade do tecido, como foi citado por Almeida et al. 2012, e que faz com que o volume de ablação demore mais para crescer. Entretanto, com o decorrer do tempo, o volume produzido por cada haste se unem no centro e a temperatura aumenta no tecido mais distante do eletrodo.

A Figura 6.5 mostra o volume de ablação sem o recobrimento do tecido não-

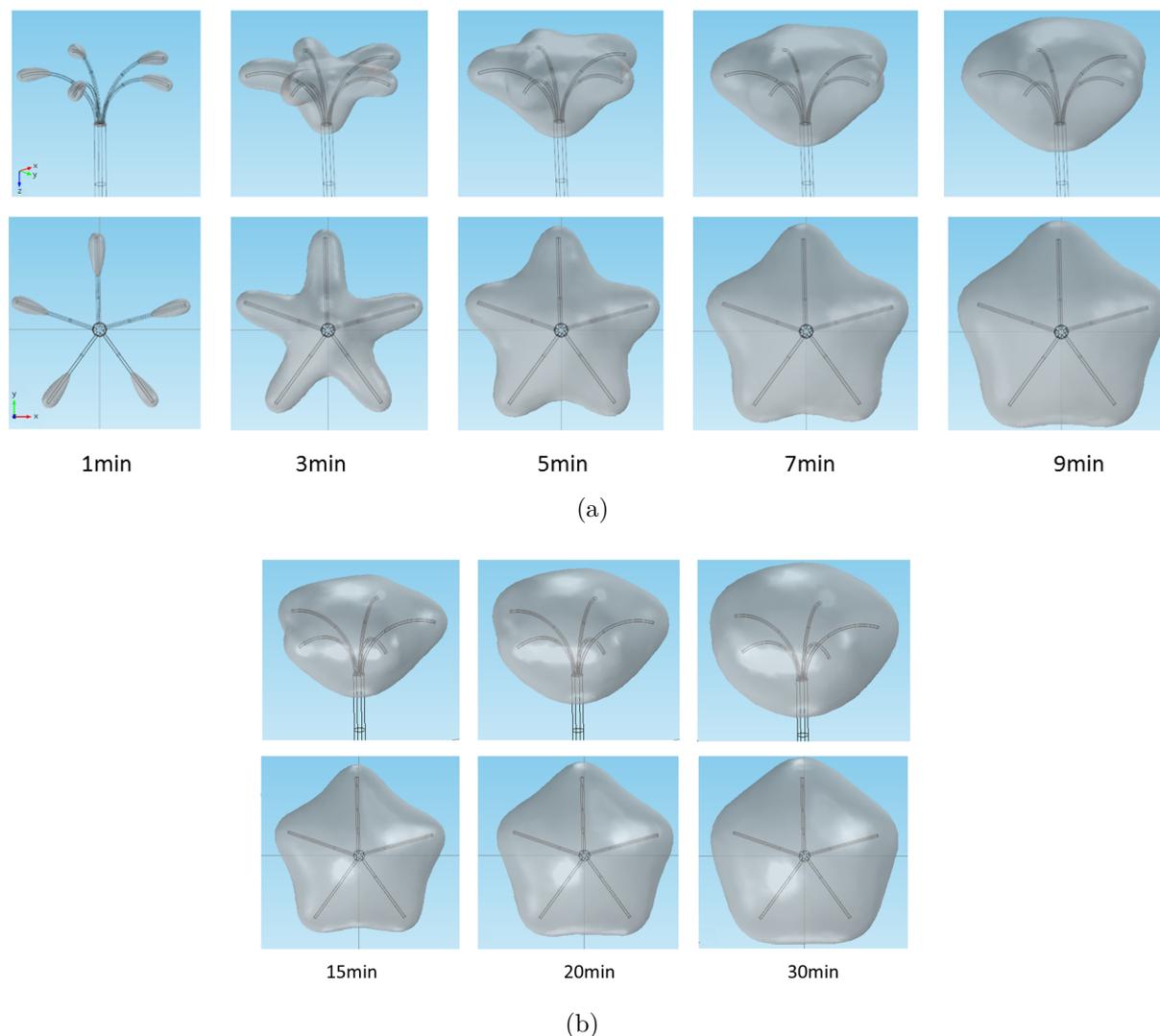


Figura 64: Volume obtido considerando uma superfície isotérmica com  $60^{\circ}\text{C}$  obtida com uma tensão de  $19,53\text{V}$ .

queimado que foi obtido no experimento  $80\text{W}$  por  $30\text{min}$  realizado durante os testes *ex vivo*. O resultado desse experimento foi um volume de ablação bem definido e semelhante a uma pedra. Nessa imagem é possível ver a semelhança da geometria 3D entre as simulações isométricas do COMSOL e o real, o que colabora para a validação do experimento.

A temperatura máxima simulada com o COMSOL, foi medida na superfície do eletrodo de até  $100^{\circ}\text{C}$ , o que condiz com o esperado para os experimentos. Já as temperaturas medidas nos pontos de  $3\text{mm}$  e  $8\text{mm}$  de distância foram até  $8^{\circ}\text{C}$ . Essa divergência pode ser atribuída a vários fatores de posicionamento e impedância do tecido *ex vivo*, já que a condutividade térmica dos materiais e a resistividade do tecido teóricos não foram aproximados aos valores reais.

Apesar disso, os demais resultados obtidos na simulação ficaram bem próximos aos obtidos no experimento *ex vivo*. O volume calculado na simulação para um dano térmico a

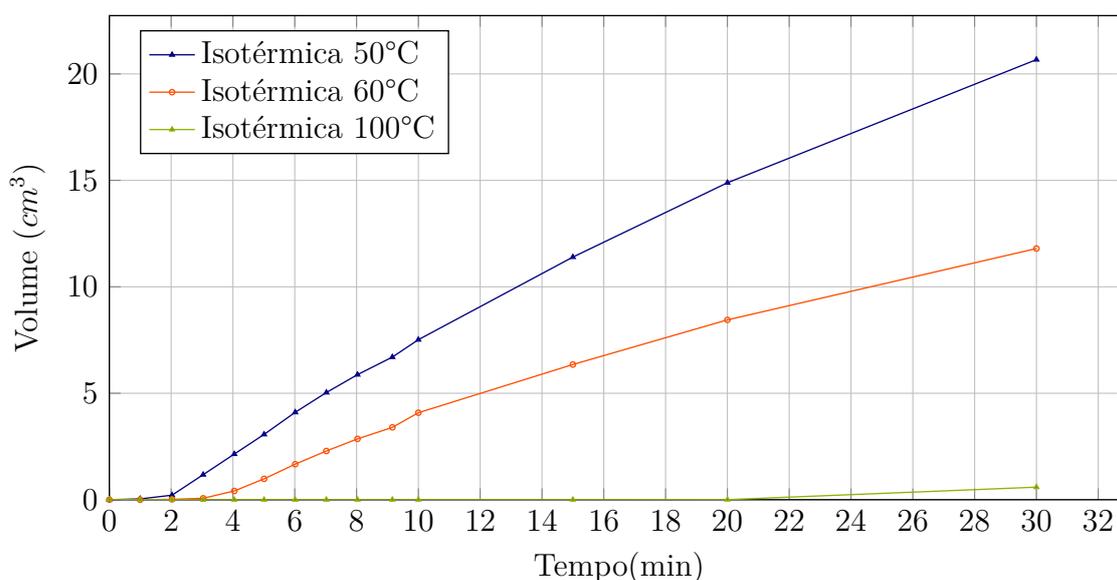


Figura 65: Gráfico dos volumes obtidos por meio da integração da superfície isotérmica para Temperaturas de 50°C, 60° e 100°C utilizando o eletrodo guarda-chuva 5H. (a) Crescimento do volume a partir da ponta das hastes com formato de estrela e (b) Para tempos maiores a região se torna mais esférica e bem definida.

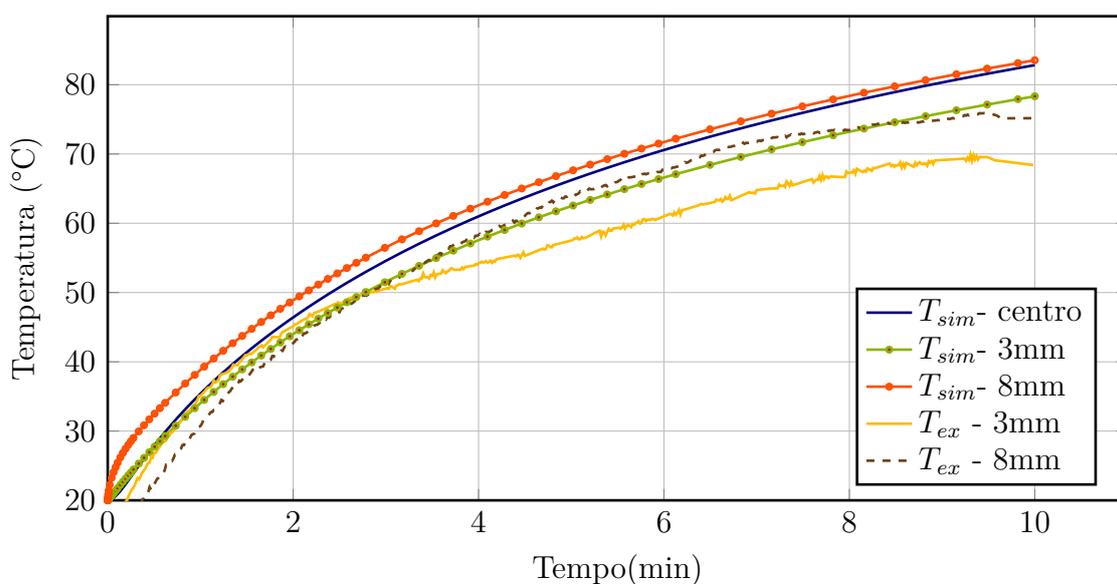


Figura 66: Gráfico comparativo da temperatura de ablação simulada no COMSOL e medida no experimento *ex vivo* 40W.  $T_{sim}$  = Temperatura da simulação e  $T_{ex}$  = Temperatura do experimento *ex vivo*.

50°C, foram  $7,51\text{cm}^3$  para 10min,  $14,80\text{cm}^3$  para 20min e  $20,67\text{cm}^3$  para 30min, enquanto que os valores experimentais calculados por uma elipse foram  $8,50\text{cm}^3$ ,  $18,20\text{cm}^3$  e  $25,5\text{cm}^3$ , para 10min, 20min e 30min respectivamente.



Figura 67: Volume de ablação obtido com o eletrodo guarda-chuva 5H com 80W por 30min, visualização 3D que permite comparar o formato com o volume isotérmico simulado pelo COMSOL.

## 6.6 ACELERADORES

Nos testes em que somente foram aplicadas injeções, foi observado uma descoloração local com mudança de textura e aspecto desidratado do tecido. Apesar da pequena quantidade de volume injetado, o líquido vazou para superfície e se concentrou na base da peça. Toda região do tecido que sofreu contato com os líquidos sofreram descoloração.



Figura 68: Peça de fígado depois de 10min após a injeção de álcool anidro.

Nas Figuras 69 e 68 foi observada a variação na coloração do tecido, semelhante as zonas coaguladas em ablação. No teste equivalente ao álcool anidro foram observadas micro ramificações, aparentemente o caminho percorrido pelo álcool nos sinusóides do tecido hepático, e que pode estar ligado com as micro lesões descritas por Ansari (ANSARI; ANDERSSON, 2012).

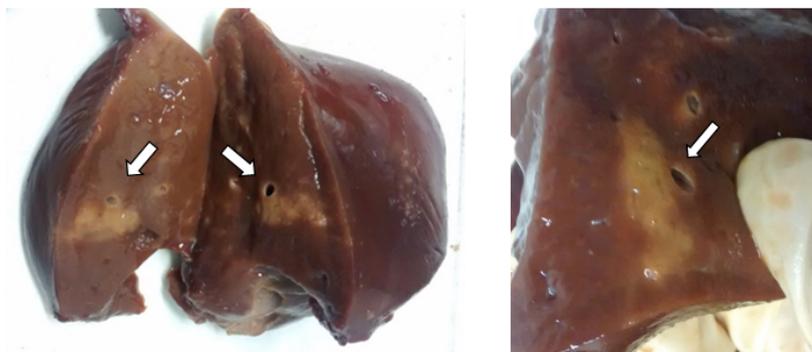


Figura 69: Peça de fígado depois de 10min após a injeção de ácido acético.

No teste com ácido acético foi observado uma zona descolorada mais concentrada do que a do álcool, no entanto menor. Supõe-se que o ácido age mais nas células do tecido conjuntivo hepático, por esse motivo ele se espalha menos, mas produz uma zona melhor delimitada. A Figura 70 ilustra a anatomia histológica de uma célula hepática (de formato poliédrico), mostrando as unidades morfológicas da célula, onde ocorrem os danos celulares que inicial a necrose tecidual.

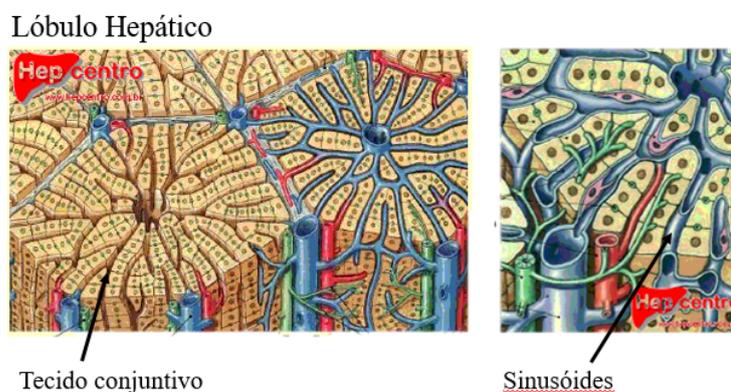


Figura 70: Ilustração do lóbulo hepático do fígado mostrando o tecido conjuntivo e os sinusóides. Fonte: Hepcentro (HEPCENTRO, 2004)

Na literatura não foram encontradas informações sobre a concentração de ácido acético ou do álcool etílico utilizados nos procedimentos de PAI e PEI. Para o uso do ácido acético, acredita-se que em concentrações maiores o dano ao tecido seja maior. Entretanto, seria necessário avaliar a citotoxicidade do ácido para concentrações variadas e o grau de corrosão que ele pode causar ao eletrodo.

Nos experimentos de PEI e RFA combinados simultaneamente foi observado que durante os testes houve liberação de gases, borbulhamentos na superfície e estalidos logo no primeiro minuto de queima. No entanto, não foi constatada por análise visual as zonas de carbonização. A Figura 71 mostra a zona de ablação resultado do álcool anidro e a RFA, observou-se que nos primeiros minutos de queima com o álcool a textura formada

era diferente das zonas de ablação por RFA. Essa textura se assemelha ao efeito de aquecimento por fervura, que se deu provavelmente pela ebulição do álcool em contato com a superfície do eletrodo dentro do tecido. Entretanto, aumentando o tempo do procedimento, essa textura foi substituída por uma região de coloração homogênea e típica da RFA.

Apesar da zona de ablação ter uma característica homogênea, o volume produzido não foi bem definido. Isso provavelmente se deve ao fato de que durante a realização das injeções o álcool anidro vazou pelas veias do tecido, e pelo próprio furo da agulha. O álcool que ficou no trajeto e nos vasos, também aqueceram durante a RFA e variaram de textura e coloração. Seria necessário um fluxo controlado da vazão do álcool durante a ablação, por que o álcool causa a desidratação celular e isso propicia os vazamentos.

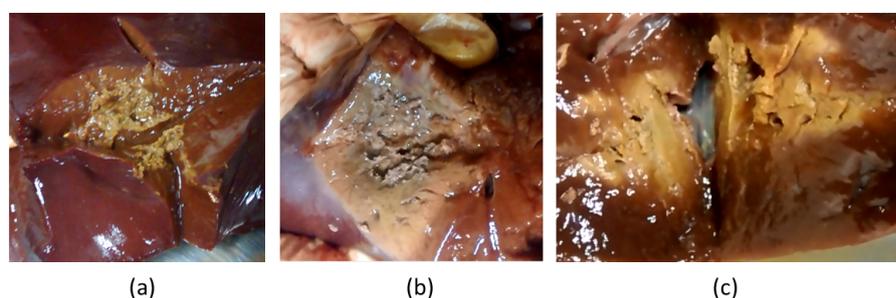


Figura 71: Zona de ablação do eletrodo guarda-chuva 5H combinado com o álcool anidro P=40W (a) 0,5ml e 5min (b) 1ml e 5min e (c) 1ml e 10min.

Nos testes realizados com o ácido acético combinado com a RFA não houve a formação de uma zona de ablação, além da produzida pelo próprio ácido. A Figura 76 mostra a análise da peça de fígado após 10min de procedimento em que só puderam ser identificadas o dano resultante das injeções do ácido acético no tecido. O insucesso deste procedimento experimental pode estar relacionado com falhas no gerador, com a solução fazendo um curta entre o eletrodo e a placa de retorno, o que faz com que a interrupção por segurança seja acionada. Ou a baixa concentração de ácido acético no vinagre, que possui condutividade elétrica baixa e pode ter causado o aumento da impedância do tecido nas proximidades do eletrodo.



Figura 72: Zona de ablação do eletrodo guarda-chuva 5H combinado com o ácido acético P=40W e 10min (a) Corte da zona de ablação na seção xy e (b)Corte na seção z.

As limitações citadas na literatura com relação a utilização de aceleradores simultaneamente a RFA eram os prováveis efeitos de carbonização e vaporização do tecido e a baixa condutividade elétrica que o álcool e o ácido acético possuem. Nesse estudo, apesar da ocorrência de estalidos, liberação de gases e aumento da impedância, não foi visualizada carbonização do tecido e o volume de ablação não foi restringido por esses fenômenos.

Os testes realizados utilizando a solução salina foram inconclusivos quanto ao aumento do volume. A concentração utilizada foi de 0,9%, concentrações maiores como a da hiper solução salina utilizada no estudo de Gillams, 2005 possa fornecer resultados melhores já que o aumento da concentração na solução também aumenta a concentração de íons no tecido.

Dos resultados obtidos utilizando as três soluções, o álcool anidro foi o que apresentou melhor efeito qualitativo no quesito de melhorar a zona de ablação. Com a utilização do álcool, foram observadas variações de coloração e textura do tecido, enquanto com ácido acético não houve queima do tecido e a solução salina não apresentou variações qualitativas. Os volumes da zona de ablação obtidos com os aceleradores não foram mensurados, e por isso não foi possível comparar com os volumes das zonas de ablação produzidas com a RFA.

Apesar de se ter utilizado a nomenclatura aceleradores, não foi possível correlacionar a utilização dos aceleradores com a redução do tempo de ablação. Isso se deve a quantidade insuficiente de amostras combinando diferentes volumes de aceleradores e a RFA.

Em um estudo futuro, seria necessário avaliar a quantidade de gases liberados durante a queima e a citotoxicidade das soluções no tecido em experimentos *ex vivo* e *in vivo* já que a injeção de soluções pode alcançar a circulação sanguínea e causar intoxicação quando injetado em grandes proporções.

## 6.7 COLE COLE

O modelo Cole Cole adaptado difere do Cole Cole normal por considerar a impedância do eletrodo na impedância total e incluir além da parte real, também a influência da parte imaginária desse eletrodo. Foi sugerido que quanto maior o produto  $R_{ep}.C_{ep}$  maior este tempo de relaxação. Sabe-se que este tempo de relaxação está relacionado a polarização das cargas no tecido e portanto na indução do campo elétrico.

$$R(Z) = R_e + \frac{R_e(Z_f)^2 R_e(Z_{ep}) + R_e(Z_{ep})^2 R_e(Z_f)}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} + \frac{Im(Z_f)^2 R_e(Z_{ep})^2 R_e(z_f) + 2Im(Z_f)Im(Z_{ep})[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2}$$

$$Im(Z) = \frac{-1}{\omega C_e} - \frac{R_e(Z_f)^2 Im(Z_{ep})}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} - \frac{R_e(Z_{ep})^2 Im(Z_f) + Im(Z_{ep})Im(Z_f)^2 + Im(Z_f)Im(Z_{ep})^2}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2}$$

Não foi possível calcular os valores de capacitância e resistência do eletrodo guarda-chuva desenvolvido e por isso, não foi analisado o modelo com os valores reais. E por isso avanços na simulação e validação do modelo não foram possíveis de realizar. Cabe um estudo futuro para avaliar se a inclusão da parte imaginária no modelo influenciou nos resultados quando comparado com o modelo que a desconsidera.

## 7 CONCLUSÃO

O objetivo principal deste estudo foi desenvolver um eletrodo guarda-chuva 5H para o tratamento de tumores no fígado com custo reduzido. Secundariamente, foram testados o eletrodo confeccionado analisando o seu desempenho por meio de simulações computacionais e teste *ex vivo* e comparando-o com o eletrodo comercial.

A matéria-prima escolhida para a confecção do eletrodo foi o NiTi. Foi desenvolvido um método satisfatório para memorização das hastes curvas e para a soldagem em formato guarda-chuva. Para validação do eletrodo foram realizadas análises da micro soldagem realizada e constatou-se que mesmo com regiões de interface, houve a fusão das duas ligas. Apesar de testes mecânicos não terem sido realizados, o eletrodo não apresentou falhas estruturais ou rupturas durante a realização dos testes *ex vivo*.

A geometria proposta no estudo, propicia a entrega de corrente ao tecido e adia o acontecimento do roll-off e na carbonização celular. Comparativamente aos eletrodos de eletrobisturi, os eletrodos guarda-chuvas demonstraram os maiores volumes de ablação. Sendo que, o eletrodo de 5H chegou a atingir uma região aproximadamente esférico e atingiu até  $25\text{cm}^3$ , com 1cm de menor largura e 4,5cm de maior largura, para 40W.

As simulações e os testes *ex vivo* realizados mostraram que a potência de 40W foi suficiente para realizar a queima do tecido e que essa configuração, com um tempo médio de 15min a 30min de procedimento, é suficiente para eliminar tumores de até 3cm.

Os resultados obtidos com as simulações no COMSOL e com os experimentos *ex vivo* comprovaram que o crescimento da região de ablação, nos eletrodos guarda-chuvas se dá da ponta das hastes em direção ao centro. Por meio dos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que esse sentido de aquecimento, a geometria e a potência menor evita a carbonização do tecido nas proximidades do eletrodo e propicia o aumento do volume.

O desenvolvimento do eletrodo 5H buscou crescer dentro das diretrizes clínicas a eficácia e a segurança do procedimento, garantindo a necrose da tumor. Foram relatados os processos e etapas que levaram ao dispositivo construído e a vantagem econômica que ele tende a oferecer. Fora isso, o eletrodo 5H junto com o equipamento SOFIA e a interface pré-clínica vêm oferecer uma inovação para os EMAs, e diminuir o custo total do procedimento de ablação para atender a população brasileira.

Nos últimos anos, a aplicação da RFA tem sido associada a outras técnicas de ablação para potencializar o tratamento de tumores. O uso de aceleradores, pode propiciar o aumento da eficácia no tratamento e garantir menor recorrência tumoral. Neste estudo, foi proposto a utilização dos aceleradores simultaneamente com o procedimento de RFA,

técnica pouco estudada e utilizada atualmente, e apesar dos poucos resultados obtidos

## 7.1 TRABALHOS FUTUROS

Como trabalhos futuros é proposto:

i) Seria interessante avaliar a geometria de novos eletrodo guarda-chuvas variando o número de hastes, 3H, 4H, 6H, etc. e suas espessuras. Por meio de simulações e com a construção dos melhores resultados para testes mecânicos de tração, tensão e corrosão.

ii) Aproveitar a propriedade de efeito de memória de forma para construir uma liga de NiTi para construir hastes ativas, que mudem de geometria conforme a mudança de temperatura especificadas. Com a aplicação dessa propriedade seria possível controlar a abertura do eletrodo controlada por temperatura.

iii) Desenvolver sistema e adaptar o eletrodo para o modelo guarda-chuva molhado, para liberar solução enquanto realiza a queima.

iv) Estudo da citotoxicidade do eletrodo guarda-chuva em ensaio *in vivo* para avaliar se os tratamentos térmicos realizados afetaram a biocompatibilidade da liga.

v) Medir a impedância real e imaginária do eletrodo durante os procedimentos *ex vivo* e *in vivo* para simular o modelo Cole Cole adaptado.

## GLOSSÁRIO

**Ablação**

Denominação atribuída à retirada ou remoção de uma parte ou porção do corpo.

**Baquelite**

Resina quimicamente estável e resistente ao calor. Utilizada para embutimento metalográfico.

**Carbonização** Processo químico de combustão incompleta quando submetidos a calor elevado.

**Célula Hepática** Unidade funcional básica do tecido hepático.

**Coagulação** Condensação do sangue pela ação do calor.

**Dano térmico** Alteração desfavorável causada por aquecimento ou altas temperaturas.

**Embutimento**

Aumento na dureza e na resistência de um metal dúctil à medida que ele é deformado plasticamente abaixo da sua temperatura de recristalização.

**Encruamento**

Elevação da tensão de escoamento na fase de deformação plástica com consequente aumento da dureza.

**Eutanásia** Sacrifício humanitário que implica em uma morte suave e indolor.

**Fase Austenita** Fase do material NiTi em que a sua estrutura é cúbica de corpo centrado. Fase de alta temperatura.

**Fase Martensita** Fase do material NiTi em que sua estrutura é monoclinica. Fase de baixa temperatura.

**Fórceps** Instrumento cirúrgico em forma de pinça com hastes articuladas.

**Forno de têmpera** Forno para aquecimento em temperaturas elevadas.

**Necrose** Conjunto de processos irreversíveis através dos quais se produz a degeneração celular seguida de morte da célula.

**Manobra de Pringle** Manobra utilizada em procedimentos cirúrgicos abdominais que consiste em crimpar artéria hepática para interromper o fluxo de sangue.

**Roll-off** Evento caracterizado pelo súbito aumento da impedância.

**Tratamento térmico**

Ciclo de aquecimento e resfriamento realizado nos metais com o objetivo de alterar as suas propriedades físicas e mecânicas

**Trinca** Defeito volumétrico que afeta a estrutura do material.

## Apêndices

## APÊNDICE A – CHECK LISTA DO PROTOCOLO EXPERIMENTAL - TESTE *EX VIVO*

EXPERIMENTO N ° :

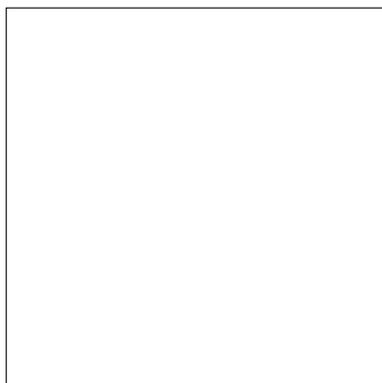
Data: / /

- Câmeras: - Iniciar filmagem geral;
- Medir temperatura da peça;
- Pesar a peça;
  - Peso inicial:
  - Peso final:
- Colocar a peça de fígado sobre a placa de aterramento;
- Inserir eletrodo até a marca de profundidade do eletrodo perpendicular à peça.
- Inserir matriz de temperatura
- Abrir o eletrodo
- Medir temperatura do fígado
  - Termometro1:
  - Termometro2:
  - Temp Matriz:
- Iniciar Cronômetro;
  - Hora inicial:
  - Hora final:
- Iniciar salvamento de dados;
- Ligar o gerador;
- Fotografar a peça com a disposição dos sensores;
- Anotar impressões durante o procedimento;
- Desligar o equipamento;
- Interromper o salvamento dos dados;
- Iniciar gravação da câmera;
- Retirar a matriz de eletrodos;
- Retirar o eletrodo;

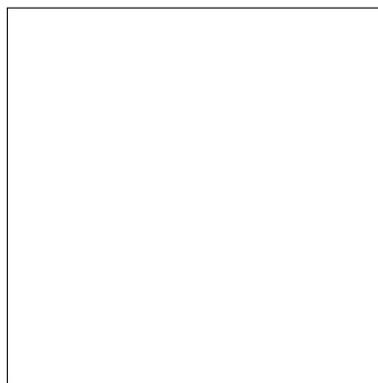
- Pesar a peça;
- Cortar a peça na seção longitudinal;
- Tirar fotografias;
- Anotar as medições em x e y;
- Cortar a peça novamente ao meio;
- Anotar a profundidade em z;
- Anotar todos os dados referentes ao experimento:

Impressões gerais: queimou ou não?

Dimensões da zona de ablação:



Face 1



Face 2

## APÊNDICE B – DIMENSÕES DOS ELETRODOS

### Eletrodo Guarda-Chuva 5H

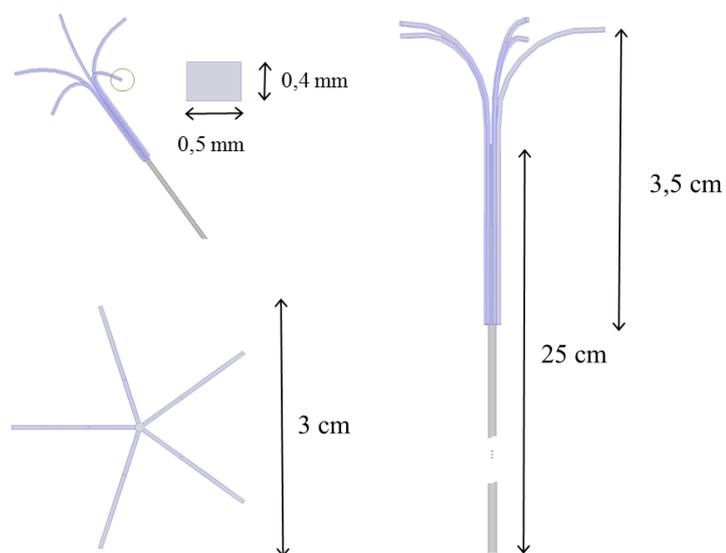


Figura 73: Dimensões do Eletrodo guarda chuva 5H modelo 3D *SolidWorks*.

### Eletrodo Guarda-Chuva LeVeen

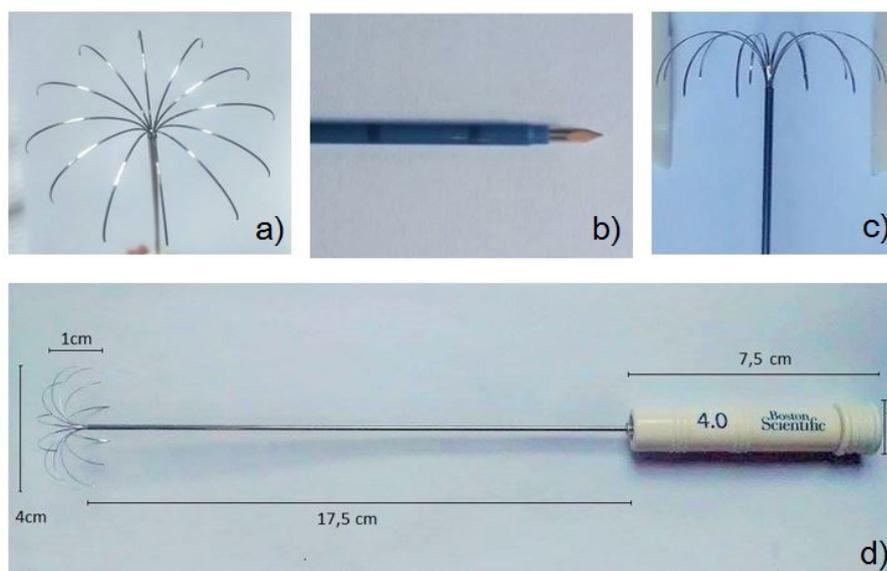


Figura 74: Eletrodo guarda chuva LeVeen (4.0) a) Vista periférica b) Agulha de inserção c) Vista lateral e d) Dimensões do eletrodo.

## Eletrodos de Eletrobisturi

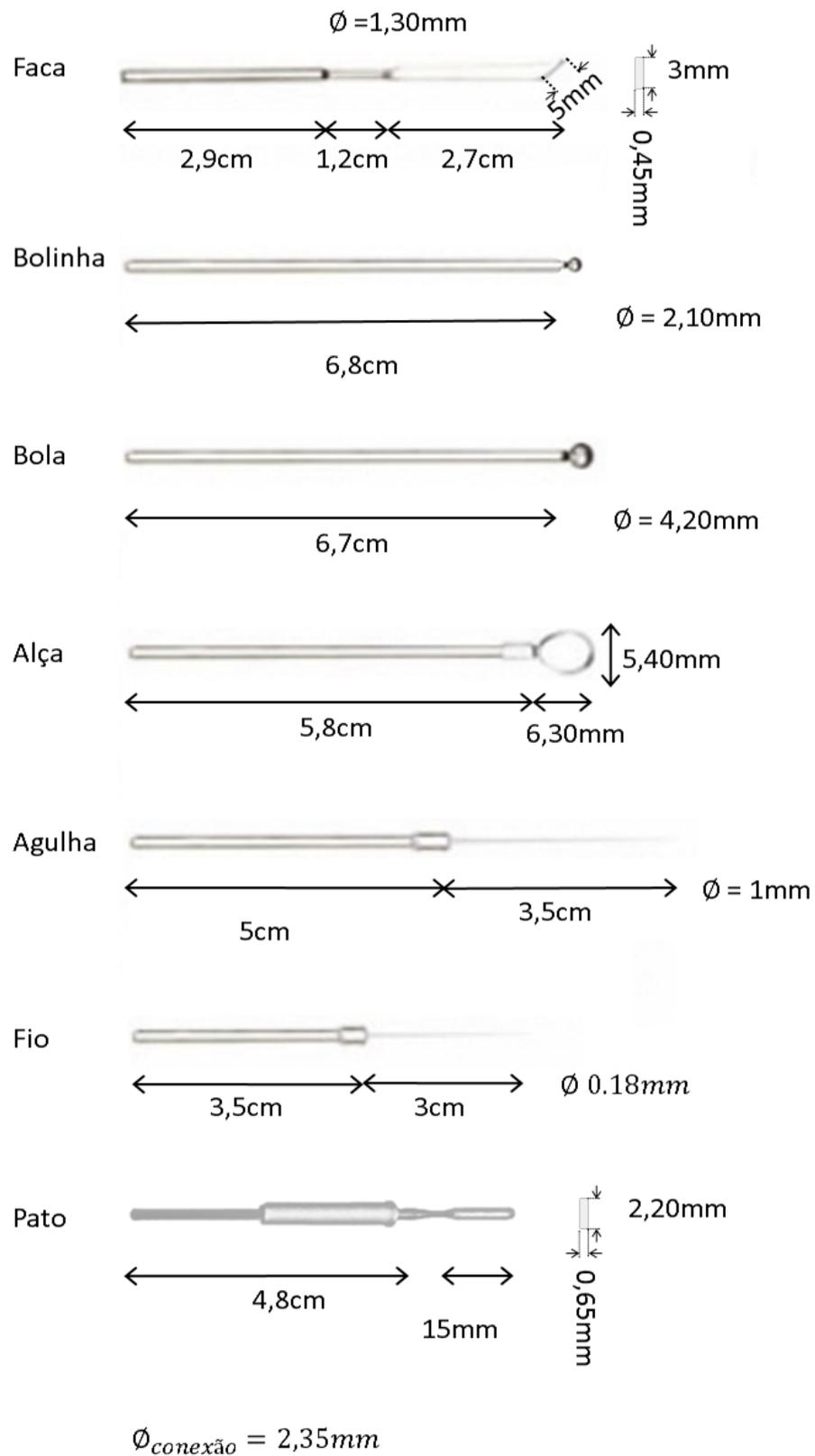


Figura 75: Dimensões dos Eletrodos de Eletro-bisturi.

## APÊNDICE C – ZONAS DE ABLAÇÃO UTILIZADAS NO TESTE CEGO

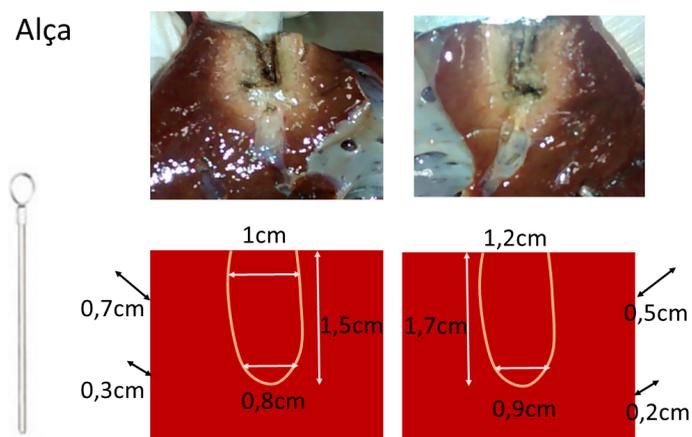


Figura 76: Zona de ablação e dimensões do eletrodo alça realizados 40W por 10min.

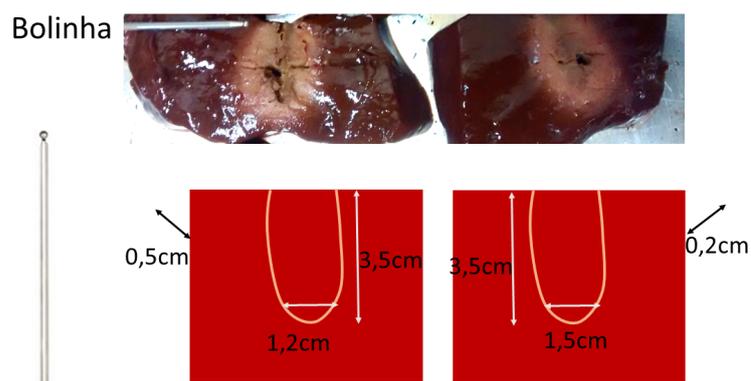


Figura 77: Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo bolinha realizados 40W por 10min.

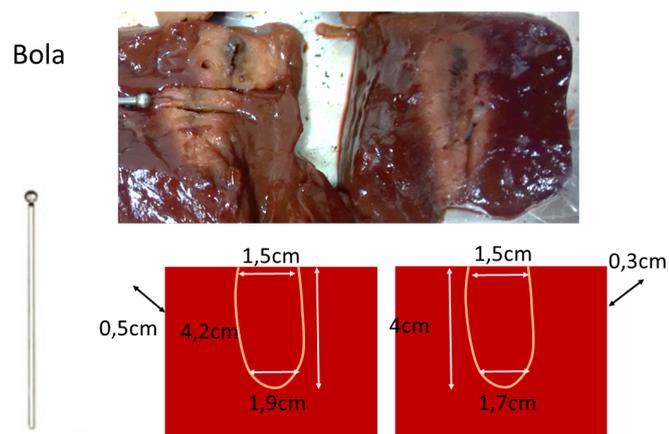


Figura 78: Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo bola realizados 40W por 10min.

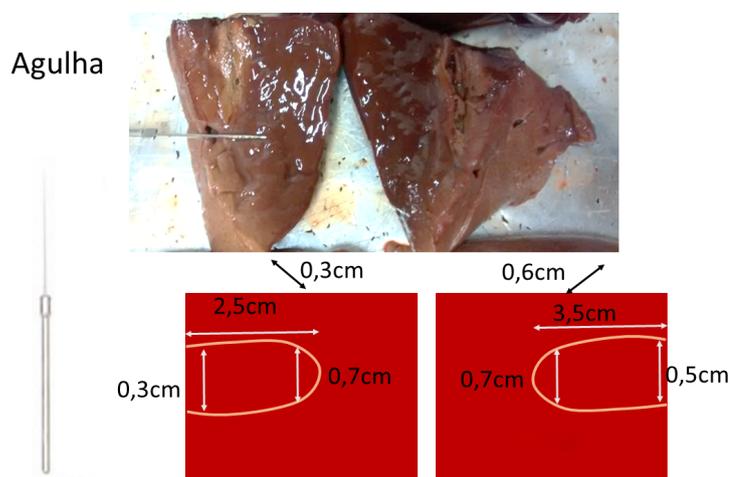


Figura 79: Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo agulha realizados 40W por 10min.

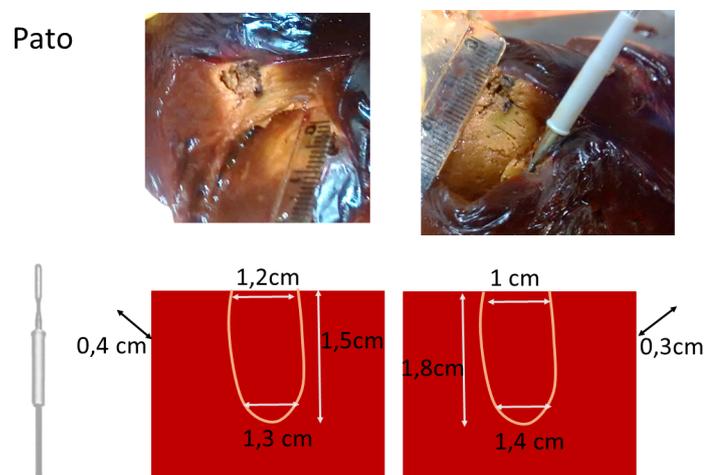


Figura 80: Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo pato realizados 40W por 10min.

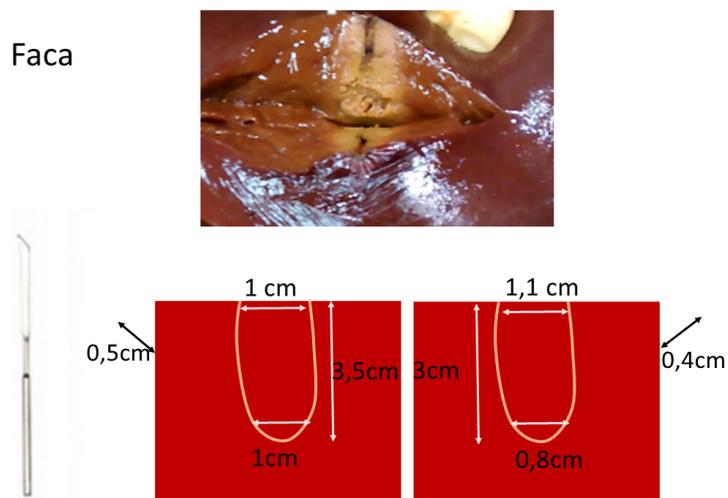


Figura 81: Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo faca realizados 40W por 10min.

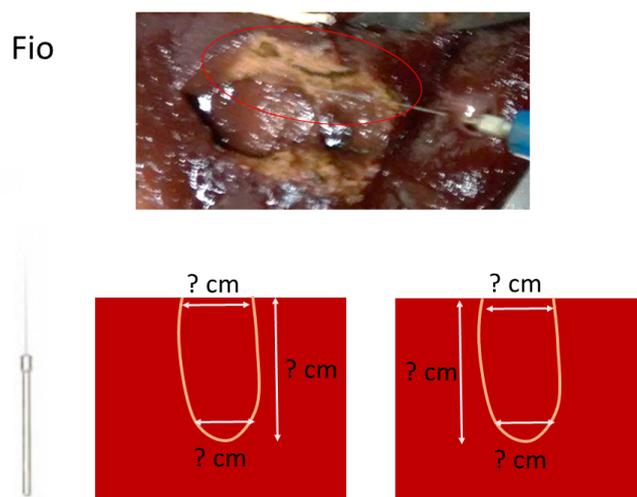


Figura 82: Zona de ablação do eletrodo fio realizados 40W por 10min. Não foi possível medir as dimensões pois o tecido lesionado ficou aderido ao eletrodo.

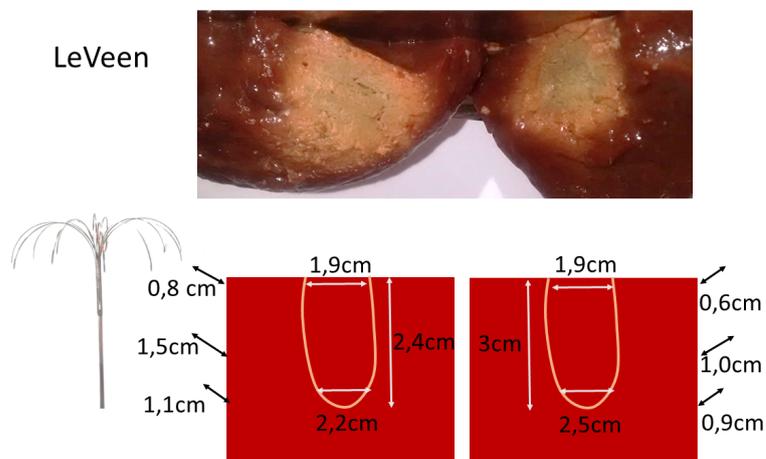


Figura 83: Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo Guarda-chuva LeVeen<sup>TM</sup> realizados 40W por 10min.

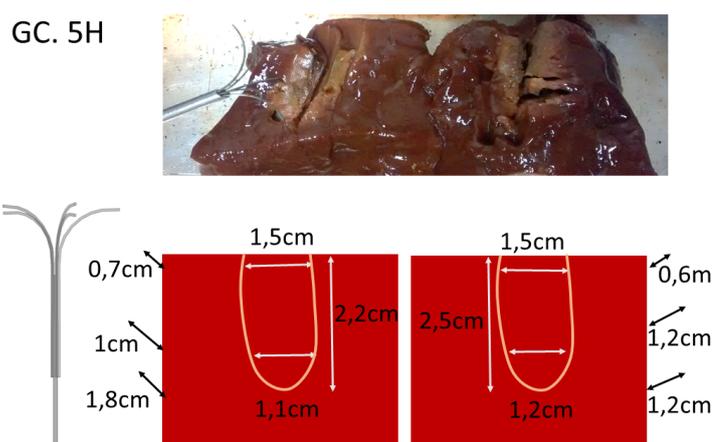
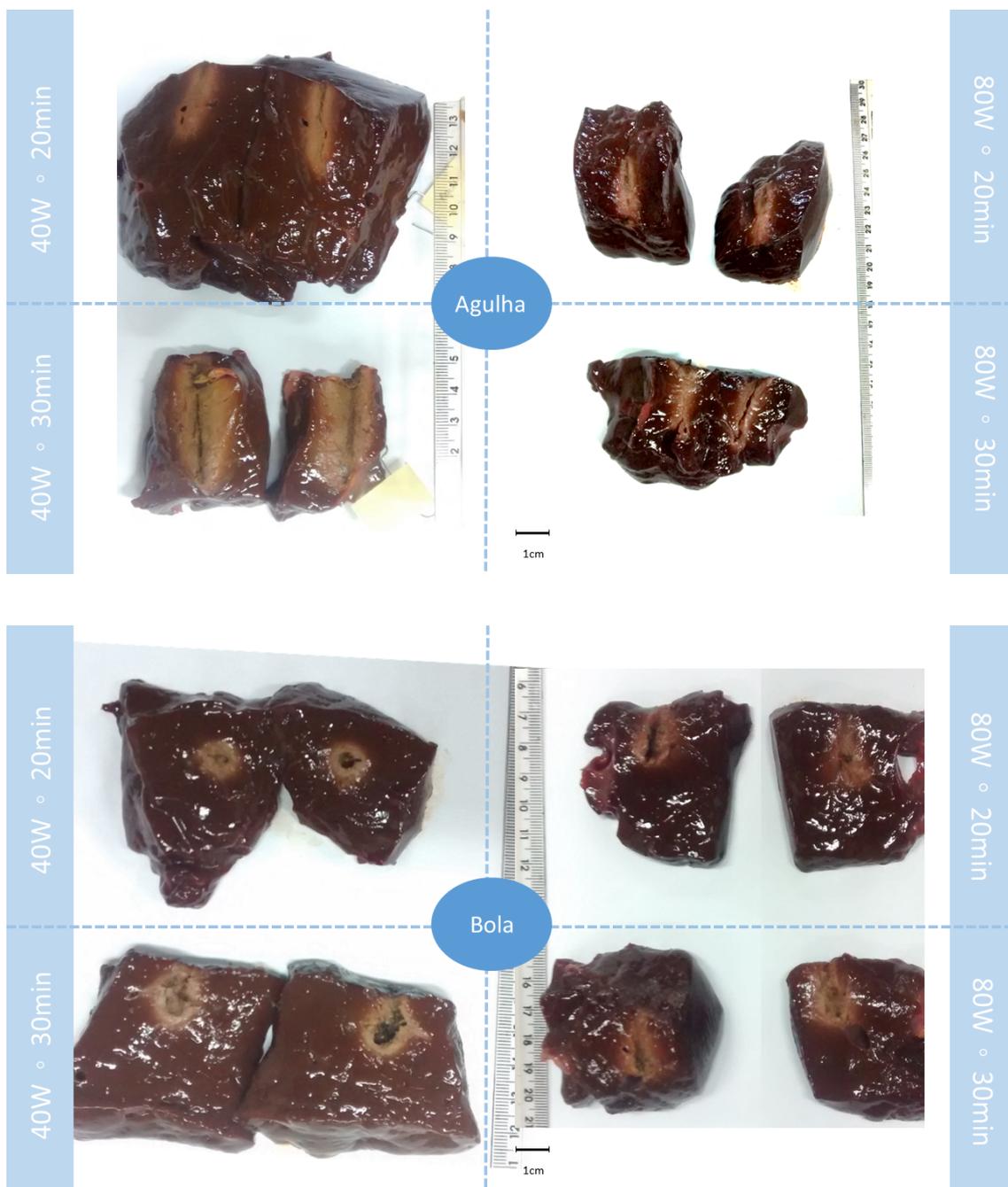
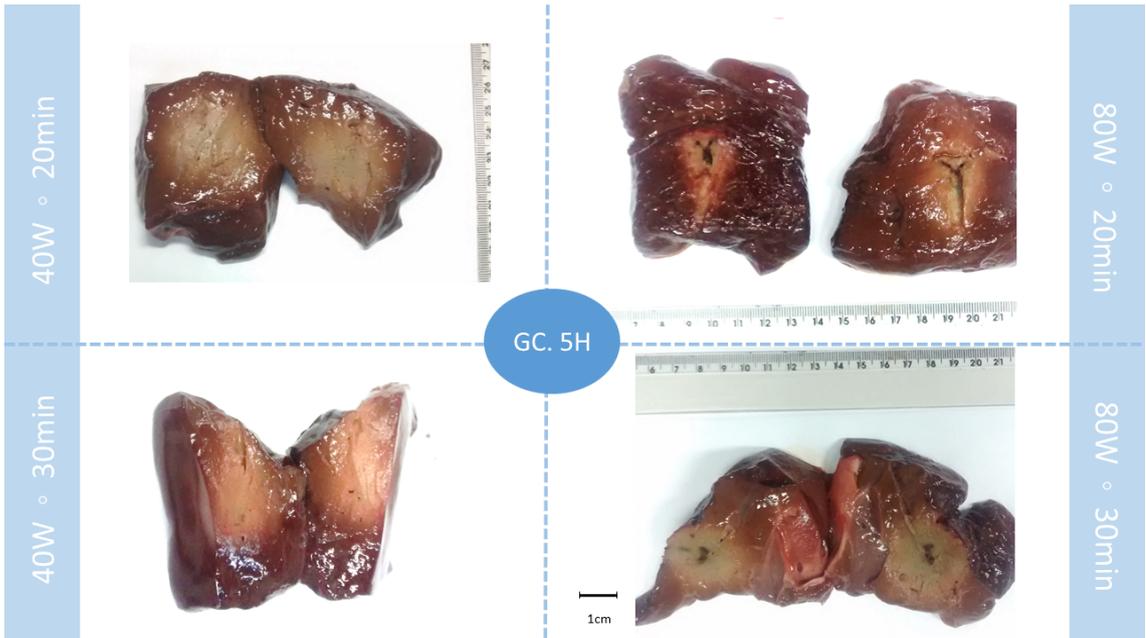
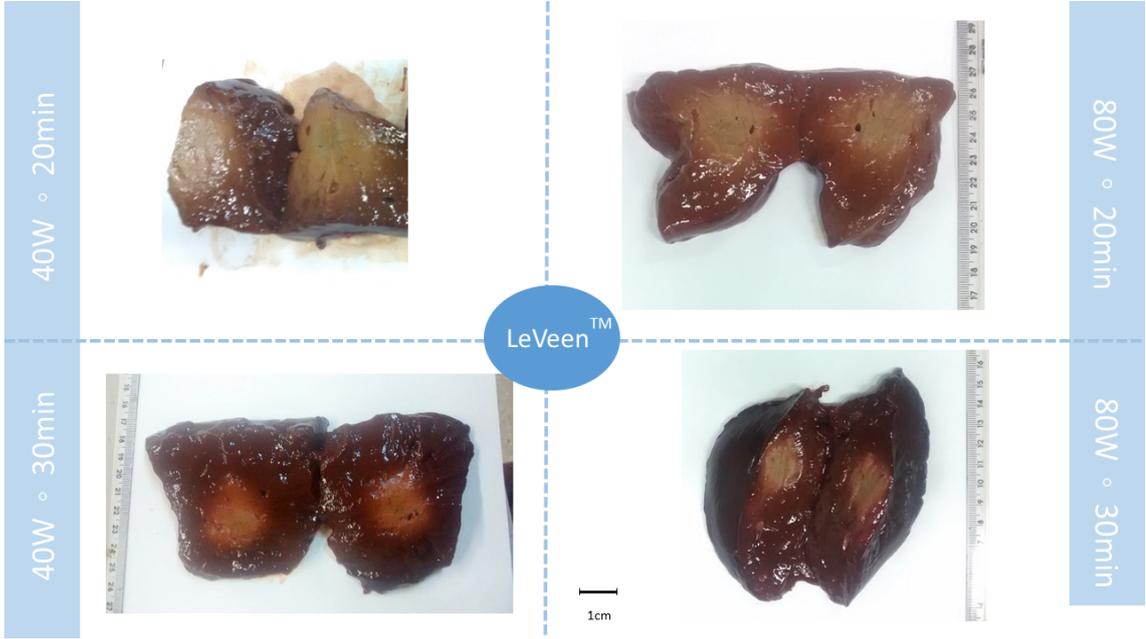


Figura 84: Zona de ablação e suas dimensões do eletrodo Guarda-chuva 5H realizados 40W por 10min. GC. = Guarda-chuva.

### APÊNDICE D – COMPARAÇÃO ENTRE AS ZONAS DE ABLAÇÃO: 40W-80W 20MIN-30MIN





## APÊNDICE E – DIAGRAMA DE TEMPERATURA LABVIEW

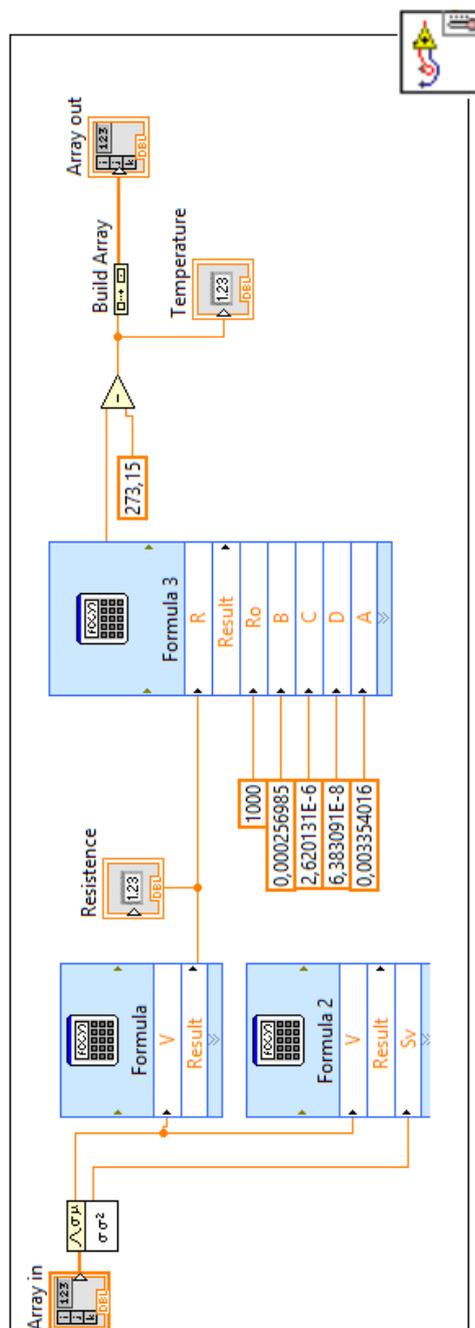


Figura 85: Diagrama de blocos da sub-vi criada para a leitura da temperatura no *software* LabView 2015. As variáveis A, B C e D são parâmetros do termistor e Ro é resistor utilizado no circuito divisor de tensão.

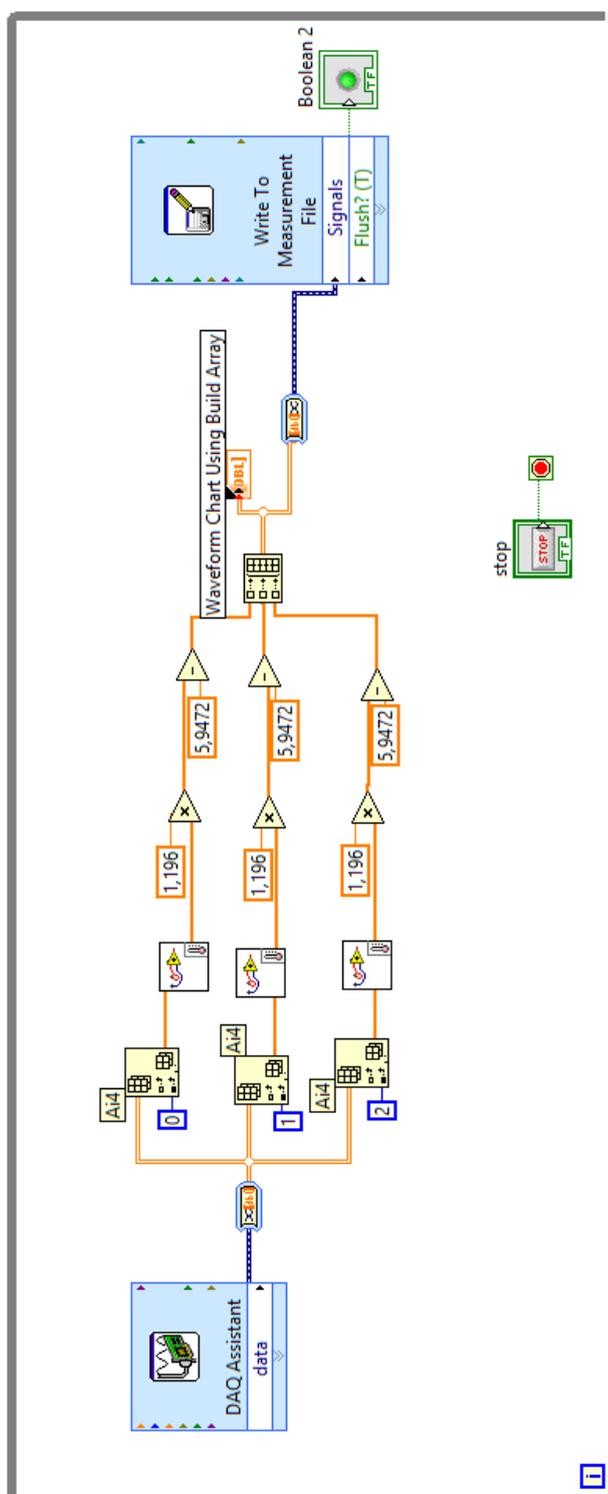


Figura 86: Diagrama de blocos criado para a leitura da temperatura do DAQ USB NI 6009 e salvamento dos dados com o *software* LabView 2015.

## APÊNDICE F – DESENVOLVIMENTO DA SOLUÇÃO DE $Z_1$

Dividindo o numerador em A e B e o denominador em C e D:

$$= \frac{[R_e(Z_f)R_e(Z_{ep}) + \overset{C}{Im}(Z_{ep}Im(Z_f))] - j[Im(\overset{D}{Z_{ep}})R_e(Z_f) + Im(Z_f)R_e(Z_{ep})]}{[R_e(Z_f) + \underset{A}{R_e(Z_{ep})}] - j[\underset{B}{Im}(Z_{ep} + Im(Z_f))]}$$

Multiplicando numerador e denominador pelo conjugado do denominador, tem-se que:

$$\begin{aligned} (A - jB) &\longrightarrow (A + jB) \\ (A - jB).(A + jB) &= \frac{CA + jCB - jAD + BD}{A^2 + B^2} \\ (A - jB).(A + jB) &= \frac{(CA + BD + j(CB - AD))}{A^2 + B^2} \end{aligned}$$

Substituindo os valores de A, B, C e D de volta na Equação 17 de  $Z_1$ :

$$\begin{aligned} C.A &= [R_e(Z_f)R_e(Z_{ep}) + Im(Z_f)Im(Z_{ep})].[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})][R_e(Z_f)]^2 R_e(Z_{ep}) \\ &= [R_e(Z_{ep})^2]R_e(Z_f) + R_e(Z_f)Im(Z_f)Im(Z_{ep}) + Im(Z_f)Im(Z_{ep}).R_e(Z_{ep}) \\ B.D &= [Im(Z_{ep} + Im(Z_f)).[Im(Z_{ep}R_e(Z_f) + Im(Z_f)R_e(Z_{ep}))] \\ &= Im(Z_{ep})^2.R_e(Z_f) + Im(Z_f).Im(Z_{ep}.R_e(Z_f) + Im(Z_f)Im(Z_{ep}R_e(Z_{ep}) + Im(Z_f)^2 R_e(Z_{ep})) \\ C.B &= [R_e(Z_f).R_e(Z_{ep}) + Im(Z_{ep}.Im(Z_f))].[Im(Z_{ep} + Im(Z_f))] \\ &= R_e(Z_f)R_e(Z_{ep})Im(Z_{ep}) + Im(Z_{ep})^2 Im(Z_f) + R_e(Z_f)R_e(Z_{ep})Im(Z_f) + Im(Z_{ep})Im(Z_f)^2 \\ A.D &= [R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})][Im(Z_{ep}R_e(Z_f) + Im(Z_f)R_e(Z_{ep}))] \\ &= [(R_e(Z_f))]^2 Im(Z_{ep} + R_e(Z_f)R_e(Z_{ep})Im(Z_f) + R_e(Z_f)R_e(Z_{ep})Im(Z_{ep}) + [R_e(Z_{ep})])2Im(Z_f)] \end{aligned}$$

Somando as equações AC + BC+ AD+ BD e simplificando obtém-se  $Z_1$ :

$$\begin{aligned}
Z_1 = & \frac{[R_e(Z_f)]^2 R_e(Z_{ep}) + [R_e(Z_{ep})]^2 R_e(Z_f)}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \\
& + \frac{Im(Z_f)Im(Z_{ep})R_e(Z_f) + Im(Z_f)Im(Z_{ep}) \cdot R_e(Z_{ep})}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \\
& + \frac{[Im(Z_{ep})]^2 R_e(Z_f) + Im(Z_f)^2 R_e(Z_{ep})}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \\
& + \frac{Im(Z_f)Im(Z_{ep})R_e(Z_f) + Im(Z_f)Im(Z_{ep})R_e(Z_{ep})}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \\
& + \frac{j[R_e(Z_f)R_e(Z_{ep})Im(Z_{ep}) + Im(Z_{ep})Im(Z_f)^2]}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \\
& + \frac{Im(Z_{ep})^2 Im(Z_f) + R_e(Z_f)R_e(Z_{ep})Im(Z_f)}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \\
& - \frac{[R_e(Z_f)]^2 Im(Z_{ep}) + R_e(Z_f)R_e(Z_{ep})Im(Z_f)}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2} \\
& + \frac{R_e(Z_f)R_e(Z_{ep})Im(Z_{ep}) + [R_e(Z_{ep})]^2 Im(Z_f)}{[R_e(Z_f) + R_e(Z_{ep})]^2 + [Im(Z_f) + Im(Z_{ep})]^2}
\end{aligned}$$

$$Z_T = Z_1 + Z_e = R_e(Z_1) + R_e(Z_e) - j[Im(Z_e) + Im(Z_1)]$$

Anexos

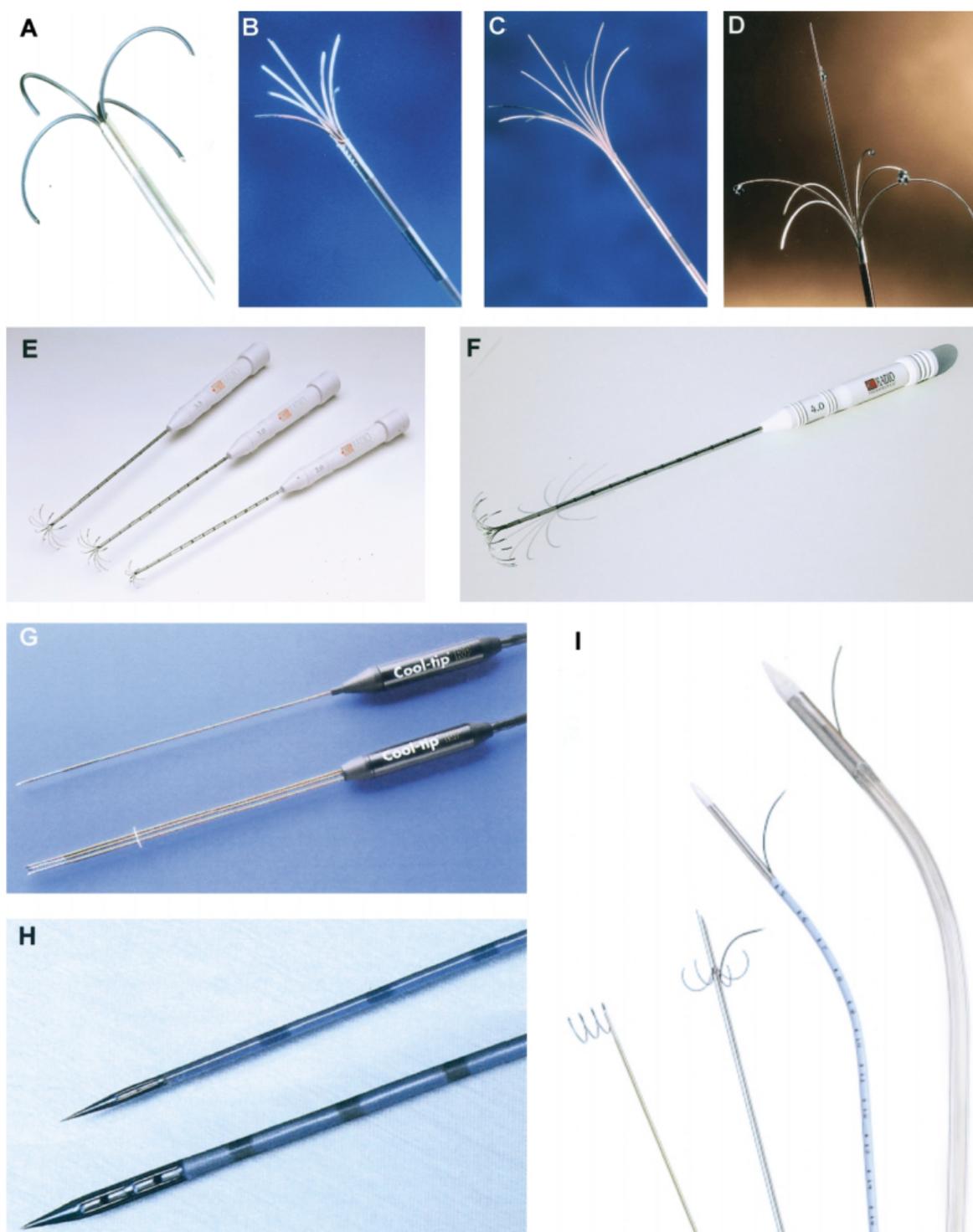


Figura 87: Eletrodos comerciais: (A) RITA <sup>®</sup>Medical Systems modelo 30, (B) RITA <sup>®</sup>Medical Systems modelo 70, (C) RITA <sup>®</sup>Medical Systems modelo 90/StarBurst XL <sup>®</sup>, (D) RITA<sup>®</sup>Medical Systems modelo 100/StarBurst Xli<sup>®</sup>70, (E) Radiotherapeutics <sup>®</sup>LeVeen <sup>®</sup>2, 3 and 3.5cm, and (F) Radiotherapeutics <sup>®</sup>LeVeen<sup>®</sup>4cm; (G) Radionics<sup>®</sup>Cool-tip RF<sup>®</sup>individual 3-cm tip e em grupo, (H) Berchtoldw HiTT<sup>®</sup>ponta 1cm por 1.2mm de diâmetro e ponta de 1.5cm/2mm de diâmetro, e (I) Convatec <sup>®</sup>MIRAS RC<sup>®</sup>, MIRAS LN<sup>®</sup>, MIRAS LC<sup>®</sup>, MIRAS IOC<sup>®</sup>(da esquerda para a direita). Fonte: Retirado de (MULIER et al., 2003)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMED, M. et al. Determination of death time using dielectric spectroscopy technique. n. September, 2013. 84
- AHMED, M. et al. Improved coagulation with saline solution pretreatment during radiofrequency tumor ablation in a canine model. *Journal of vascular and interventional radiology*, Elsevier, v. 13, n. 7, p. 717–724, 2002. 81
- AKAHANE, M. et al. Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Imaging spectrum and management 1. *Radiographics*, Radiological Society of North America, v. 25, n. suppl\_1, p. S57–S68, 2005. 35
- ALBA, J. et al. Theoretical and experimental study on rf tumor ablation with internally cooled electrodes: When does the roll-off occur? In: IEEE. *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*. [S.l.], 2011. p. 314–317. 28, 36, 37, 75
- ALMEIDA, T. R. d. O. d. *Development of a Stent-Based Electrode for Radio Frequency Thermal Ablation Procedure*. Tese (Doutorado) — Universidade de Coimbra, Departamento de Engenharia Eletrotécnica e de Computadores, 2012. 16, 35, 37, 40, 49, 50, 74, 81
- AMORIM, F. A. et al. Evaluation of the thermomechanical properties of niti shape memory alloy wires welded by micro tig pulses. *Soldagem & Inspeção*, SciELO Brasil, v. 20, n. 4, p. 423–433, 2015. 55, 100
- ANSARI, D.; ANDERSSON, R. Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *World Journal of Gastroenterology*, v. 18, p. 1003–1008, 2012. 79, 116
- BERJANO, E. J. Theoretical modeling for radiofrequency ablation: state-of-the-art and challenges for the future. *Biomedical engineering online*, BioMed Central Ltd, v. 5, n. 1, p. 24, 2006. 84
- BERTOTTI, F. L. Sistema de biotelemetria passiva e técnica de medição para aquisição da impedância elétrica de tecido animal post mortem. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2010. 84, 112
- BIESIEKIERSKI, A. et al. A new look at biomedical ti-based shape memory alloys. *Acta biomaterialia*, Elsevier, v. 8, n. 5, p. 1661–1669, 2012. 54
- BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION. *The Relationship Between Catheter Tip Electrode Size and Radiofrequency Generator Power Requirements*. 2007. Disponível em: <[https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Rhythm%20Management/portfolio-group/Clinical%20Science/blazerII-xp-cstdev\\_XPcdScience\\_01\\_us.pdf](https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Rhythm%20Management/portfolio-group/Clinical%20Science/blazerII-xp-cstdev_XPcdScience_01_us.pdf)>. 36
- BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION. *RFA Family Brochure Product Guide*. 2013. Disponível em: <<https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/rfa/RFA-Family-Brochure-ENDO-149636-AA.pdf>>. 56

- BREEN, D. J.; LENCIONI, R. Image-guided ablation of primary liver and renal tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*, Nature Publishing Group, v. 12, n. 3, p. 175–186, 2015. 36, 38
- BUEHLER, W. J.; WANG, F. E. A summary of recent research on the nitinol alloys and their potential application in ocean engineering. *Ocean Engineering*, Elsevier, v. 1, n. 1, p. 105IN7109–108IN10120, 1968. 53
- CHA, D. I. et al. Therapeutic efficacy and safety of percutaneous ethanol injection with or without combined radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas in high risk locations. *Korean Journal of Radiology*, v. 14, n. 2, p. 240–247, 2013. 81
- CHAN, C. et al. Constitutive model for localized lüders-like stress-induced martensitic transformation and super-elastic behaviors of laser-welded niti wires. *Computational Materials Science*, Elsevier, v. 63, p. 197–206, 2012. 55
- CHAN, C.-w. *Laser micro-welding of a NiTi shape memory alloy for biomedical applications*. Tese (Doutorado) — The Hong Kong Polytechnic University, 2009. 55
- CHEN, C.-C. R. et al. Optimizing electrode placement using finite-element models in radiofrequency ablation treatment planning. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, IEEE, v. 56, n. 2, p. 237–245, 2009. 28, 40
- CLAVIEN, P.-A. et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*, Elsevier, v. 13, n. 1, p. e11–e22, 2012. 27
- CORPORATION, K. *Tecnologia de laser de fibra de 3 eixos*. 2015. Disponível em: <<http://www.keyence.com.br/products/marker/fiber-yvo4-yag-laser/md-f3000/features/index.jsp>>. 55
- CUSHING, H. Electro-surgery as an aid to the removal of intracranial tumors. *Surg Gynecol Obstet*, v. 47, p. 751–784, 1928. 33
- DANIELS, M. J.; VARGHESE, T. Dynamic frame selection for in vivo ultrasound temperature estimation during radiofrequency ablation. *Physics in medicine and biology*, IOP Publishing, v. 55, n. 16, p. 4735, 2010. 38
- D'ARSONVAL, M. Action physiologique des courants alternatifs. *CR Soc Biol*, v. 43, p. 283–286, 1891. 33
- DOUCET, B. M. et al. Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function. *Yale J Biol Med*, v. 85, n. 2, p. 201–215, 2012. 36
- DUERIG, T.; PELTON, A.; STÖCKEL, D. An overview of nitinol medical applications. *Materials Science and Engineering: A*, Elsevier, v. 273, p. 149–160, 1999. 54, 55
- ELAHINIA, M. H. et al. Manufacturing and processing of niti implants: a review. *Progress in Materials Science*, Elsevier, v. 57, n. 5, p. 911–946, 2012. 53
- FENG, K.; MA, K.-S. Value of radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, Baishideng Publishing Group Inc, 8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA, v. 20, n. 20, p. 5987–5998, 2014. 79

- FISHER, R. et al. Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list. *Clinical transplantation*, Wiley Online Library, v. 18, n. 5, p. 502–512, 2004. 79
- GABRIEL, C. et al. The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. *Physics in medicine and biology*, v. 41, n. 11, p. 2231–49, 1996. ISSN 0031-9155. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8938024>>. 83
- GABRIEL, C.; PEYMAN, A.; GRANT, E. Electrical conductivity of tissue at frequencies below 1 mhz. *Physics in medicine and biology*, IOP Publishing, v. 54, n. 16, p. 4863, 2009. 36
- GAHAN, J. P. M. et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Investigative radiology*, LWW, v. 25, n. 3, p. 267–270, 1990. 33
- GERMANI, G. et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of hepatology*, Elsevier, v. 52, n. 3, p. 380–388, 2010. 35, 79, 81
- GILLAMS, A.; LEES, W. Ct mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovascular and interventional radiology*, Springer, v. 28, n. 4, p. 476–480, 2005. 81
- GOMES, M. A. et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Revista da Associação Médica Brasileira*, SciELO Brasil, v. 59, n. 5, p. 514–524, 2013. 27
- HAEMMERICH, D. Biophysics of radiofrequency ablation. *Critical Reviews<sup>TM</sup> in Biomedical Engineering*, Begel House Inc., v. 38, n. 1, 2010. 15, 28, 35, 36, 84
- HAEMMERICH, D.; SCHUTT, D. J. Rf ablation at low frequencies for targeted tumor heating: in vitro and computational modeling results. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, IEEE, v. 58, n. 2, p. 404–410, 2011. 34
- HEPCENTRO. *Histologia. Anatomia Hepática*. 2004. Disponível em: <<http://www.hepcentro.com.br/anatomia.htm>>. 20, 117
- HOPKINS, J. *Liver Tumor Ablative Techniques*. 2016. Disponível em: <[http://www.hopkinsmedicine.org/liver\\_tumor\\_center/treatments/ablative\\_techniques/](http://www.hopkinsmedicine.org/liver_tumor_center/treatments/ablative_techniques/)>. 15, 17, 28, 80
- HUANG, J. et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for hcc conforming to the milan criteria. *Annals of surgery*, LWW, v. 252, n. 6, p. 903–912, 2010. 35
- ISOBE, Y. et al. Real-time temperature control system based on the finite element method for liver radiofrequency ablation: Effect of the time interval on control. In: IEEE. *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. [S.l.], 2013. p. 392–396. 35
- KENNETH, C. et al. The cancer imaging archive (tcia): maintaining and operating a public information repository. *Journal of digital imaging*, Springer, v. 26, n. 6, p. 1045–1057, 2013. 40

- KEW, M. C. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepato-Pancreato-Biliary Association (HPB)*, Wiley Online Library, v. 7, n. 1, p. 16–25, 2005. 27
- KHAN, M. I.; PANDA, S. K.; ZHOU, Y. Effects of Welding Parameters on the Mechanical Performance of Laser Welded Nitinol. *Materials Transactions*, v. 49, n. 11, p. 2702–2708, 2008. ISSN 1345-9678. 55
- KRISHNAMURTHY, V. N.; CASILLAS, V. J.; LATORRE, L. Radiofrequency ablation of hepatic lesions: A review. *Applied Radiology*, v. 32, n. 10, p. 11–27, 2003. 33
- LAGOUDAS, D.; REDINIOTIS, O. K.; KHAN, M. M. Applications of shape memory alloys to bioengineering and biomedical technology. In: *Proceeding of 4th International Workshop on Mathematical Methods in Scattering Theory and Biomedical Application*. [S.l.: s.n.], 2000. p. 195–207. 54
- LAGOUDAS, D. C. *Shape memory alloys: modeling and engineering applications*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2008. 16, 53, 54
- LAUFER, S. et al. Electrical impedance characterization of normal and cancerous human hepatic tissue. *Physiological measurement*, IOP Publishing, v. 31, n. 7, p. 995, 2010. 18, 83, 84, 86
- LEE, J. M. et al. Combined radiofrequency ablation and acetic acid hypertonic saline solution instillation: an in vivo study of rabbit liver. *Korean Journal of Radiology*, v. 5, n. 1, p. 31–38, 2004. 79, 80
- LEPETIT, J. et al. Electrical impedance and tenderisation in bovine meat. *Meat science*, Elsevier, v. 60, n. 1, p. 51–62, 2002. 112
- LIVRAGHI, T. et al. *Tumor ablation: principles and practice*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2008. 33, 34
- LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *The Lancet*, Elsevier, v. 380, n. 9859, p. 2095–2128, 2013. 27
- MACHADO, L.; SAVI, M. Medical applications of shape memory alloys. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, SciELO Brasil, v. 36, n. 6, p. 683–691, 2003. 54
- MACIAS, R. M. Towards wearable spectroscopy bioimpedance applications power management for a battery driven impedance meter. University of Borås/School of Engineering, 2009. 17, 83, 84
- MARTINSEN SVERRE GRIMNES, S. G. Ørjan G. Interface phenomena and dielectric properties of biological tissue. *Encyclopedia of Surface and Collid Science, World Journal of Gastroenterology*, ISBN: 97808224707965, p. 2643–2652, 2012.
- MAZZAFERRO, V. et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplantation*, Wiley Online Library, v. 17, n. S2, 2011. 78
- MCCORMICK, J. P. Cyclic behavior of shape memory alloys: Materials characterization and optimization. Georgia Institute of Technology, 2006. 52

- MCGAHAN, J. P. et al. Maximizing parameters for tissue ablation by using an internally cooled electrode 1. *Radiology*, Radiological Society of North America, Inc., v. 256, n. 2, p. 397–405, 2010. 37, 111
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes*. 2009. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)>. 17, 78
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de fígado no adulto. *PORTARIA Nº 602, DE 26 DE JUNHO DE 2012*, 2012. 27
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de estudos de avaliação de equipamentos mé-assistenciais*. [S.l.]: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2013. 16, 47
- MULIER, S. et al. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, v. 29, n. 10, p. 867–878, dec 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798303002130>>. 21, 49, 51, 141
- OKHAI, T. A.; SMITH, C. J. Principles and application of rf system for hyperthermia therapy. 2013. 14, 15, 34, 35, 37
- ORGAN, L. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Karger Publishers, v. 39, n. 2, p. 69–76, 1976. 33
- OTSUKA, K.; REN, X. Physical metallurgy of ti–ni-based shape memory alloys. *Progress in materials science*, Elsevier, v. 50, n. 5, p. 511–678, 2005. 52
- PARIONA, M. M. et al. Yb-fiber laser beam effects on the surface modification of al–fe aerospace alloy obtaining weld fillet structures, low fine porosity and corrosion resistance. *Surface and Coatings Technology*, Elsevier, v. 206, n. 8, p. 2293–2301, 2012. 55
- PAYNE, S. et al. Image-based multi-scale modelling and validation of radio-frequency ablation in liver tumours. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society, v. 369, n. 1954, p. 4233–4254, 2011. 38, 40
- PENG, T.; NEILL, D. O.; PAYNE, S. A two-equation coupled system for determination of liver tissue temperature during thermal ablation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Elsevier, v. 54, n. 9, p. 2100–2109, 2011. 28, 35
- PETER FRIED MICHAEL, L. D. K. M. F. Carcinoma hepatocelular(chc): uma perspectiva mundial. *Guia Mundial de la Organización Global de la Gastroenterología*, p. 1–15, 2009. 27
- PRAKASH, P.; DIEDERICH, C. J. Considerations for theoretical modelling of thermal ablation with catheter-based ultrasonic sources: Implications for treatment planning, monitoring and control. *International journal of hyperthermia*, Informa UK, Ltd. London, v. 28, n. 1, p. 69–86, 2012. 75
- RAO, A.; SRINIVASA, A. R.; REDDY, J. N. *Design of Shape Memory Alloy (SMA) Actuators*. [S.l.]: Springer, 2015. 52

- RATHKE, H. et al. Comparison of four radiofrequency ablation systems at two target volumes in an ex vivo bovine liver model. *Diagn Interv Radiol*, v. 20, p. 251–258, 2014. 14, 15, 27, 38, 45, 49, 51, 52, 56
- ROSSI, S. et al. Thermal lesions induced by 480 khz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori*, v. 76, n. 1, p. 54–57, 1990. 33
- SMITH CLARK, B. N. K. W. e. a. *Radiology Data from The Cancer Genome Atlas Liver Hepatocellular Carcinoma (TCGA-LIHC) collection*. 40
- TECHNOLOGIES, H. *Design Engineering of Nitinol based Medical Devices - Applications of Nitinol and role of FEA in designing Nitinol based medical devices*. Disponível em: <[www.hcltech.com/sites/.../design-engineering-of-nitinol.pdf](http://www.hcltech.com/sites/.../design-engineering-of-nitinol.pdf)>. 53, 55
- TIONG, L.; MADDERN, G. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery*, Wiley Online Library, v. 98, n. 9, p. 1210–1224, 2011. 27, 34, 74, 78
- TUNGJITKUSOLMUN, S. et al. Three-dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation. *IEEE transactions on biomedical engineering*, IEEE, v. 49, n. 1, p. 3–9, 2002. 76
- WANG, H. et al. Dielectric properties of human liver from 10Hz to 100MHz: Normal liver, hepatocellular carcinoma, hepatic fibrosis and liver hemangioma1. *Bio-Medical Materials and Engineering*, v. 24, n. 6, p. 2725–2732, 2014. 83, 87
- WATANABE, H. et al. Validation of accuracy of liver model with temperature-dependent thermal conductivity by comparing the simulation and in vitro rf ablation experiment. In: IEEE. *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. [S.l.], 2012. p. 5712–5717. 14, 76
- WEIS, S. et al. Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *The Cochrane Library*, Wiley Online Library, 2015. 80, 81
- XIE, L. et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. *Ultrasound in medicine & biology*, Elsevier, v. 37, n. 6, p. 854–861, 2011. 27
- YANG, D. et al. Microstructure and mechanical behaviors of electron beam welded niti shape memory alloys. *Materials & Design*, Elsevier, v. 57, p. 21–25, 2014. 55
- YU, J. et al. A comparison of microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation both with an internally cooled probe: results in ex vivo and in vivo porcine livers. *European Journal of Radiology*, Elsevier, v. 79, n. 1, p. 124–130, 2011. 34
- DOS SANTOS, Icaro et al. Probabilistic finite element analysis of radiofrequency liver ablation using the unscented transform. *Physics in medicine and biology*, v. 54, n. 3, p. 627, 2009.