



TESE DE DOUTORADO

**MODELAGEM TÉRMICA E ELÉTRICA DE TECIDO HEPÁTICO
EM RESPOSTA A UM SINAL DE RADIOFREQUÊNCIA PARA
TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPÁTICO POR ABLAÇÃO**

DIANA CAROLINA MONTILLA PERAFÁN

Brasília, Dezembro de 2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE TECNOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**MODELAGEM TÉRMICA E ELÉTRICA DE TECIDO HEPÁTICO
EM RESPOSTA A UM SINAL DE RADIOFREQUÊNCIA PARA
TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPÁTICO POR ABLAÇÃO**

DIANA CAROLINA MONTILLA PERAFÁN

Orientador: João Yoshiyuki Ishihara

Coorientadora: Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Brasília, Dezembro de 2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE TECNOLOGIA

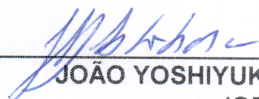
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA

MODELAGEM TÉRMICA E ELÉTRICA DE TECIDO HEPÁTICO EM
RESPOSTA A UM SINAL DE RADIOFREQUÊNCIA PARA
TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPÁTICO POR ABLAÇÃO

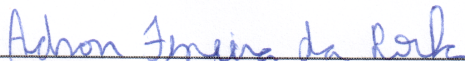
DIANA CAROLINA MONTILLA PERAFÁN

TESE DE DOUTORADO SUBMETIDA AO DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA ELÉTRICA DA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR.

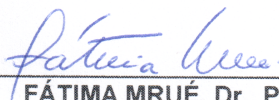
APROVADA POR:



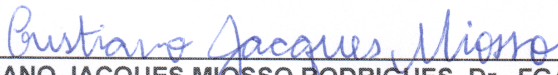
JOÃO YOSHIYUKI ISHIHARA, Dr., ENE/UNB
(ORIENTADOR)



ADSON FERREIRA DA ROCHA, Dr., ENE/UNB
(EXAMINADOR INTERNO)



FÁTIMA MRUÉ, Dr., PUC/GOIÁS
(EXAMINADOR EXTERNO)



CRISTIANO JACQUES MIOSSO RODRIGUES, Dr., FGA/UNB
(EXAMINADOR INTERNO)

Brasília, 04 de dezembro de 2018.

FICHA CATALOGRÁFICA

PERAFÁN M, DIANA CAROLINA

MODELAGEM TÉRMICA E ELÉTRICA DE TECIDO HEPÁTICO EM RESPOSTA A UM SINAL DE RADIOFREQUÊNCIA PARA TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPÁTICO POR ABLAÇÃO [Distrito Federal] 2018.

xvi, 106 p., 210 x 297 mm (ENE/FT/UnB, Doutor, Engenharia Elétrica, 2018).

Tese de Doutorado - Universidade de Brasília, Faculdade de Tecnologia.

Departamento de Engenharia Elétrica

- | | |
|--------------------------------|------------------------|
| 1. ablação por radiofrequência | 2. terapias de ablação |
| 3. equipamento de RF | 4. modelagem |
| I. ENE/FT/UnB | II. Título (série) |

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

PERAFÁN, D.C.M. (2018). *MODELAGEM TÉRMICA E ELÉTRICA DE TECIDO HEPÁTICO EM RESPOSTA A UM SINAL DE RADIOFREQUÊNCIA PARA TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPÁTICO POR ABLAÇÃO*. Tese de Doutorado em Engenharia de Sistemas Eletrônicos e de Automação, Publicação PPGEAENE.TD-135/2018, Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 106 p.

CESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: DIANA CAROLINA MONTILLA PERAFÁN

TÍTULO: MODELAGEM TÉRMICA E ELÉTRICA DE TECIDO HEPÁTICO EM RESPOSTA A UM SINAL DE RADIOFREQUÊNCIA PARA TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPÁTICO POR ABLAÇÃO .

GRAU: Doutor em Engenharia de Sistemas Eletrônicos e de Automação ANO: 2018

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta Tese de Doutorado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. Os autores reservam outros direitos de publicação e nenhuma parte dessa Tese de Doutorado pode ser reproduzida sem autorização por escrito dos autores.

DIANA CAROLINA MONTILLA PERAFÁN

Depto. de Engenharia Elétrica (ENE) - FT

Universidade de Brasília (UnB)

Campus Darcy Ribeiro

CEP 70919-970 - Brasília - DF - Brasil

Sara Violeta, Luana Violeta[†] e Alexander

Essa conquista é também de vocês.

Agradecimentos

Ao Deus pela corrente positiva para atingir minhas metas;

À minha filha por ser o motor de minha vida;

Ao meu esposo pelo amor e compreensão sem limites;

Aos meus pais, irmã e sobrinha pelo amor e apoio incondicional todos estes anos;

Ao professor João, pela excelente orientação e ensinanzas que fortaleceram meu nível acadêmico e científico;

À Professora Suélia, pela grande amizade, apoio e compreensão;

Aos colegas do projeto SOFIA pelo companheirismo e aprendizagem de um trabalho em equipe.

Aos amigos pelos momentos compartilhadas porque fizeram amar Brasil.

DIANA CAROLINA MONTILLA PERAFÁN

RESUMO

Nesta tese propõe-se uma modelagem para a resposta térmica e elétrica de um sistema de ablação térmica por radiofrequência. O sistema é constituído por um gerador de radiofrequência, um eletrodo tipo guarda-chuva e uma região de tecido hepático submetida a um sinal degrau de potencial elétrico. São considerados modelos preliminares baseados em circuitos elétricos de 1^a e 2^a ordem e equações de transferência de biocalor. Com base nestes modelos, avalia-se uma correlação entre os atributos característicos da resposta temporal da temperatura e o volume de ablação. Em particular, o fenómeno de *roll-off* é estudado para propor uma forma de se estimar seu instante de ocorrência e assim o correspondente volume total de tecido queimado. A modelagem sugere uma nova técnica cirúrgica, em que é feito um procedimento operatório inicial para avaliação das características elétricas individuais do fígado do paciente. Em seguida aplica-se uma sugestão de protocolo, potência do sinal a ser aplicado e duração do procedimento de ablação, dado um volume de queima desejado definido pelas imagens médicas e os parâmetros individuais obtidos na etapa anterior. A técnica cirúrgica proposta contrasta com as técnicas atuais da literatura, as quais usam valores médios estatísticos das características elétricas de uma população, e é embasada em estudo teórico baseado em simulação computacional. Testes preliminares em cenário experimental *ex-vivo* e *in-vivo* foram realizados para estudo de viabilidade.

ABSTRACT

This thesis proposes a model for the thermoelectric response of a thermal ablation system by radiofrequency. The system consists of a radiofrequency generator, an umbrella type electrode and a region of hepatic tissue submitted to an electric potential step signal. We considered preliminary models based on electrical circuits of first and second order and bio-heat transfer equations. We evaluated a correlation between the characteristic attributes of the temperature response and the volume of ablation. In particular, we studied the roll-off phenomenon, and we proposed a way of estimating its instant of occurrence and thus the corresponding total volume of a target tissue. The modeling suggests a new surgical technique, where an initial operative procedure is performed for evaluate the individual electrical characteristics of the liver of patient. After, the system proposes a protocol suggestion, power of the signal to be applied and duration of the ablation procedure for a target firing volume, defined by the medical images. The proposed surgical technique contrasted with current literature techniques which use statistical mean values of the electrical characteristics of a population and based on a theoretical study based on computer simulation. Preliminary tests in ex-vivo and in-vivo experimental setting performed for a feasibility study.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA	1
1.2	MOTIVAÇÃO	4
1.3	OBJETIVOS	5
1.3.1	OBJETIVO GERAL	5
1.3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
1.4	CONTRIBUIÇÕES	6
2	REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	7
2.1	CARACTERÍSTICAS DO FÍGADO E DO TUMOR	7
2.2	TÉCNICA DE ABLAÇÃO TÉRMICA	9
2.2.1	DANOS NO TECIDO CAUSADO PELA TERAPIA TÉRMICA	10
2.3	REVISÃO DO USO DA ARF PARA O CARCINOMA	12
2.3.1	METODOLOGIA PARA SELEÇÃO DE ESTUDOS	13
2.3.2	ARF E OUTRAS TERAPIAS	14
2.3.3	ARF COMO UMA TERAPIA DE PRÉ-TRANSPLANTE	15
2.3.4	ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA COMO TERAPIA COMBINADA	16
2.4	DEDUÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA	16
2.5	PRINCÍPIO FÍSICO	18
2.5.1	MODELO FÍSICO-MATEMÁTICO	18
2.5.2	PROPRIEDADES INTRÍNSECAS DO TECIDO HEPÁTICO	21
2.5.3	EFEITOS DAS PROPRIEDADES INTRÍNSECAS NO VOLUME DA NECROSE DO TECIDO ALVO	28
2.5.4	PARÂMETROS PARA O TECIDO HEPÁTICO	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1	ELETRODOS	31

3.2	GERADOR ARF-SOFIA.....	34
3.3	FLUXO DA METODOLOGIA	36
3.3.1	TESTES PRÉ-CLÍNICOS EM MODELO ANIMAL PORCINO PARA VALIDAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO	38
3.3.2	COLETA DE DADOS DOS TESTES PRÉ-CLÍNICOS COM MODELO PORCINO	39
3.3.3	SOLUÇÃO NUMÉRICA DOS MODELOS PELA EQUAÇÃO DE POTENCIAL ELÉTRICO	39
3.3.4	SOLUÇÃO NUMÉRICA DO MODELO DA EQUAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE BIOCALOR.....	40
3.3.5	ANÁLISE MACROSCÓPICA DA ÁREA DE ABLAÇÃO	40
3.3.6	ESTIMAR O TEMPO DE <i>roll-off</i>	41
4	MÉTODOS PARA MODELAGEM PELO POTENCIAL ELÉTRICO.....	42
4.1	RESPOSTA TEMPORAL DO EXPERIMENTO DE ARF EM TECIDO <i>ex-vivo</i> ..	42
4.2	CIRCUITO ELÉTRICO RC: SISTEMA DE 1ª ORDEM	44
4.3	CIRCUITO ELÉTRICO ELETRODO-CARGA: SISTEMA DE 2ª ORDEM	46
4.4	MÉTODO PARA MODELAR O SISTEMA ARF-SOFIA	48
4.4.1	ATRIBUTOS A PARTIR DA CURVA EXPERIMENTAL	48
4.4.2	ATRIBUTOS PARA O SISTEMA DE 1ª E 2ª ORDEM	49
4.4.3	MODELO PARA DETERMINAR O TEMPO DE <i>roll-off</i>	50
5	MÉTODOS PARA MODELO COM A EQUAÇÃO DE BIOCALOR.....	51
5.1	MODELAMENTO TERMOELÉTRICO DO SISTEMA	51
5.1.1	GEOMETRIA	51
5.1.2	PARÂMETROS ELÉTRICOS E TÉRMICOS DO FÍGADO	52
5.1.3	PARÂMETROS ELÉTRICOS DO ELETRODO	54
5.1.4	MÓDULO DO SUBSISTEMA ELÉTRICO	55
5.1.5	MÓDULO DO SUBSISTEMA TÉRMICO	55
5.1.6	MALHA E EXECUÇÃO DO ESTUDO	56
5.2	SOLUÇÃO NUMÉRICA DO MODELO	56

5.2.1	ANÁLISE DA SIMULAÇÃO PARA O CASO DE PARÂMETROS DEPENDENTES E INDEPENDENTES DA TEMPERATURA	56
5.2.2	ANÁLISE DA SIMULAÇÃO PARA O TRÊS VARIANTES DA CONDUTIVIDADE ELÉTRICA	62
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	65
6.1	MODELO DO POTENCIAL ELÉTRICO	65
6.1.1	DADOS OBTIDOS COM O MODELO DE SISTEMA DE 1 ^o E 2 ^o ORDEM	69
6.1.2	TEMPO DE <i>roll-off</i> t_{ro}	72
6.1.3	CURVA DE TEMPERATURA EXPERIMENTAL	76
6.1.4	AVALIAÇÃO DO VOLUME	79
6.1.5	TESTE COM GRUPO EXPERIMENTAL DE VALIDAÇÃO	80
6.2	ESTUDO DE SIMULAÇÃO COM A EQUAÇÃO DE BIOCALOR	82
6.2.1	RESPOSTA DA TEMPERATURA E POTENCIAL ELÉTRICO VS. TEMPO	83
6.2.2	ANÁLISE COMPUTACIONAL DO EXPERIMENTO <i>ex-vivo</i>	83
6.2.3	MODELO EXPERIMENTAL <i>in vivo</i>	86
6.2.4	RESULTADOS DO EXPERIMENTO <i>in vivo</i>	87
6.3	VALIDAÇÃO DA FUNCIONALIDADE PARA O EQUIPAMENTO ARF-SOFIA ..	90
6.3.1	INGRESSAR OS DIÂMETROS DO TUMOR DIAGNOSTICADOS PELA IMAGEM	90
6.3.2	SELECIONAR O COMANDO: PRÉ-TESTE	91
6.3.3	SUGESTÃO E AJUSTE DO PROTOCOLO	91
7	CONCLUSÕES	94
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96

LISTA DE FIGURAS

2.1	Anatomia do tecido hepático	8
2.2	Zonas de ablação térmica no tecido alvo	11
2.3	Classificação para o carcinoma hepatocelular	12
2.4	Diagrama modificado que demarca o uso da terapia ARF segundo os resultados de pesquisa obtidos	17
2.5	Volume de controle	19
2.6	Gráfico dos casos estudados na equação de biocalor para a condutividade térmica k	22
2.7	Circuito equivalente para tecidos biológicos, onde R_e é a resistência do meio extracelular, R_i é a resistência intracelular e C_m é a capacitância da membrana celular equivalente.....	24
2.8	Gráfico da influência dos parâmetros na zona letal segundo [1]	29
3.1	Geometria dos 4 eletrodos comumente utilizados para eletro bisturi e superfícies isotérmicas modeladas	32
3.2	Diferentes configurações de eletrodos para ARF	34
3.3	Eletrodos guarda-chuva do projeto SOFIA.....	35
3.4	Diagrama do funcionamento geral do Equipamento ARF-SOFIA	36
3.5	Ciclo metodológico	37
3.6	Bancada do teste <i>ex-vivo</i> com ARF-SOFIA.....	39
3.7	Ilustração dos cortes realizados nas peças de fígado para medir o diâmetro atingido sob os eixos x , y e z	41
4.1	Resposta temporal para o grupo Experimental 1 (GE1) com 30 experimentos.....	43
4.2	Representação elétrica do sistema: Gerador e Tecido	44
4.3	Aproximação da resposta temporal para o ARF-SOFIA e identificação de regiões para delimitar o modelo de 1 ^a ordem.....	45
4.4	Representação elétrica do sistema: Gerador, eletrodo e Tecido	46

4.5	Aproximação da resposta temporal para o ARF-SOFIA e parâmetros e descritores para delimitar o modelo de 2 ^a ordem.....	47
5.1	Sistema de ablação, montagem básico e geometria do modelo de ablação para simulação.....	52
5.2	Função por partes da condutividade térmica do fígado post-mortem.....	53
5.3	Três modelos descritos na literatura para modelar a condutividade elétrica dependente da temperatura para o fígado <i>ex-vivo</i>	54
5.4	Resultado da simulação para os dois casos de estudo, parâmetros dependentes de T e parâmetros constantes.	57
5.5	Ilustração da zona atingida no tempo da temperatura máxima para os dois casos: condutividade elétrica e térmica dependentes e independentes da temperatura	59
5.6	Ilustração do volume atingido com o modelo de isotérmica e dano térmico de Arrhenius para os dois casos: condutividade elétrica e térmica dependentes e independentes da temperatura	60
5.7	Imagens em sequência da resposta do potencial elétrico quando a condutividade elétrica e térmica são dependentes da temperatura	61
5.8	Curva transiente da temperatura para três modelos de estimação da condutividade elétrica e a resposta do potencial demarcando o evento <i>roll-off</i> em cada situação ...	63
6.1	Coleta de dados para os 30 experimentos, agrupados por segmento selecionado para realizar a ablação.	66
6.2	Fases do volume atingido, seleção de imagens segundo o tempo de <i>roll-off</i> e vasos sanguíneos na área de ablação.....	68
6.3	Ajuste da equação do sistema de 1 e 2 ordem para o experimento 16	70
6.4	Espalhamento das constantes e tempo $\alpha = RC$ e τ para os 30 experimentos	71
6.5	Relação entre o tempo de <i>roll-off</i> e a variável RV para a região FAR utilizando o algoritmo experimental para determinar os atributos da curva	74
6.6	Relação entre o tempo de <i>roll-off</i> e a variável RV_1 para a região FAR utilizando a equação do sistema de 1 ^a ordem para determinar os atributos da curva	74
6.7	Relação entre o tempo de <i>roll-off</i> e a variável RV_2	75

6.8	Curva temporal da temperatura durante os experimentos realizados com fígado suíno <i>ex-vivo</i>	77
6.9	Comparação entre a temperatura atingida no tempo de estabilização a curva segundo o modelo de 1 ^a ordem	78
6.10	Dispersão dos dados da inclinação da curva linear da temperatura com o tempo de duração na fase de aquecimento resistivo FAR, classificado pelo tempo de roll-off.	78
6.11	Dados do volume agrupados pelo tempo de <i>roll-off</i> , relacionados com o intervalo de tempo $t_{r,o}-t_s$ e ajuste da curva exponencial da forma	80
6.12	Ilustração do tempo $t_{r,o}$ real e estimado para validação do modelo elétrico com o sistema de 1 ^a ordem	82
6.13	Dados dos experimentos <i>ex-vivo</i> e solução numérica de COMSOL.	84
6.14	Imagens de quatro experimentos realizados em pedaços de fígado suíno <i>ex-vivo</i>	85
6.15	Imagens do procedimento experimental de ablação <i>in vivo</i> com suínos	87
6.16	Coleta de imagens do fígado suíno para avaliar a zona afetada no experimento <i>in vivo</i>	88
6.17	Cortes da zona atingida no fígado suíno para o modelo <i>in vivo</i>	88
6.18	Fluxo do modulo pre-teste para ARF-SOFIA	90
6.19	Curvas de potência e volume a partir de dados iniciais experimentais	92

LISTA DE TABELAS

2.1	Parâmetros intrínsecos do modelo de ablação de tecido hepático utilizados na literatura para solução da equação de transferência de biocalor	30
5.1	Parâmetros elétricos do eletrodo	55
6.1	Valores médios dos atributos para os experimentos agrupados pelo segmento do fígado e para a amostra total de experimentos.....	67
6.2	Calculo dos atributos para o sistema de 1 ^a e 2 ^a ordem como resposta a um sinal degrau e corrente	69
6.3	Parâmetros de ajuste da curva para determinar o tempo <i>roll-off</i> a partir da função experimental do modelo do potencial elétrico	73
6.4	Coleta de dados do experimento em modelo <i>in vivo</i> com suínos a partir de 4 ablações.	89
6.5	Avaliação do modulo para ser implementado no ARF-SOFIA.....	93

LISTA DE SÍMBOLOS

Siglas

VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
3D	Tridimensional
ARF	Ablação por radiofrequência
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CA	<i>Crioablation</i>
CHC	Carcinoma Hepato celular
COMSOL	Software de simulação <i>Multiphysics</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HIFU	Ultrassom de Alta Intensidade
LaB	Laboratório de Biomédica
MWA	Micro-ondas
PEI	<i>Percutaneous Ethanol Injection</i>
RF	Radiofrequência
RH	Ressecção Hepática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SOFIA	<i>Software of Intensive Ablation</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
Tx	Transplante

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer hepático primário mais frequente, com 841,080 casos diagnosticados e 781,631 mortes em 2018, e compreendendo entre 75% e 85% de tipo de câncer de fígado. As taxas de incidência e mortalidade são 2 a 3 vezes maiores entre os homens na maioria das regiões do mundo; assim, o câncer de fígado ocupa o quinto lugar em termos de casos globais e o segundo em termos de mortes para homens. Os principais fatores de risco para o CHC são infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) ou vírus da hepatite C (VHC), alimentos contaminados com aflotoxinas, ingestão pesada de álcool, obesidade, tabagismo e diabetes tipo 2 [2]. Esta neoplasia é tida como a sétima mais comum e a segunda principal causa de morte por câncer [3]. Nos últimos anos o progresso na prevenção, detecção, diagnóstico e tratamento de CHC melhoraram a sobrevida destes pacientes [4]. Diante deste cenário, a estimativa de uso de ablação por radiofrequência (ARF) no tratamento do CHC representa uma importante tecnologia aplicada na área da saúde, principalmente para aumentar o tempo de vida dos pacientes que tenha este tipo de câncer no fígado.

A Ablação por Radiofrequência (ARF) é uma técnica intervencionista minimamente invasiva, amplamente utilizada para tratamento de pequenos CHC's, devido a que tem pouca incidência relativa às complicações no pós-operatório [5], além de ser um processo econômico, altamente preciso, seguro, confiável e reproduzível [6–8]. apresentar alta reprodutibilidade e efetividade. Este procedimento é baseado em uma fonte de calor no tecido biológico que alcançam com aquecimento controlado a necrose do volume do tumor [9]. Basicamente, pode-se considerar o sistema ARF constituído por três componentes principais: o gerador de radiofrequência, o eletrodo e o tecido. Os geradores são equipamentos eletromédicos cirúrgicos de alta frequência ¹ que operam com corrente alternada em uma faixa de frequência de 300-550 kHz [6, 9], com uma potência

¹Norma NBR IEC60601-2-2 de 12/2013 Equipamento eletromédico - Parte 2-2: Requisitos particulares para a segurança básica e desempenho essencial de equipamentos cirúrgicos de alta frequência e acessórios cirúrgicos de alta frequência

associada que permita a queima do tecido tumoral. Essa faixa de frequência, por ser alta, impossibilita a eletro-circulação da corrente ao paciente [10].

A ARF geralmente usa um par de eletrodos, em que um deles é eletrodo ativo, que entra em contato com o tumor e possui uma pequena área de superfície. O outro é um eletrodo dispersivo, o qual possui um tamanho maior para fechar o circuito elétrico. Na procura de minimizar o número de complicações potenciais [11, 12], diversos estudos demonstraram que o uso de eletrodos múltiplos, tipo guarda-chuva, com modos de fornecimento de energia de radiofrequência monopolar [11] ou multipolar [12], proporcionam maior eficácia terapêutica local comparada ao eletrodo único, tipo agulha [11, 13]. Os eletrodos guarda-chuva são expansíveis, a arquitetura deles possui vantagem de assegurar que as hastes do eletrodo não se movimentem durante o procedimento, o que o torna mais seguro [14]. Também, a utilização desses têm sido expandida em pacientes com tumores em outras regiões tais como na mama [11] e na coluna vertebral, onde tem-se maior área de ablação quando comparados com eletrodo único [15].

No que se refere ao tecido, quando é submetido ao gerador de ARF, a temperatura no ponto de contato com o eletrodo pode alcançar de até 90-120°C [6]. No entanto, a propagação do calor no tecido circundante ao eletrodo ocasiona o fenômeno de necrose coagulativa. Quando a temperatura do tecido está entre 41°C e 45°C, a lesão é subletal e reversível. Porém, caso o tecido tumoral fique exposto ao calor por um certo período de tempo relevante, por exemplo 10 minutos, em que uma temperatura de 46°C é atingida, a membrana plasmática das células tumorais derretem, passando a ter o falecimento das células. Uma elevação de temperatura superior a 50°C produz o colapso da membrana, ou seja, a necrose acontece, tornando o processo irreversível [6, 16].

Caso a temperatura na região próxima ao eletrodo ultrapasse 100°C, a água contida no citoplasma, irá evaporar e ocorrerá a carbonização do tecido [17–19]. No momento em que ocorre a carbonização, a impedância percebida pelo gerador aumenta drasticamente, restringindo o fornecimento de corrente alternada do gerador, e por conseguinte há diminuição de transferência de calor. Este efeito chama-se *roll-off* [17].

No procedimento clínico é comum utilizar imagens prévias de tomografia computadorizada e ferramentas estatísticas estimando assim o volume que deve atingir a técnica de ablação para extirpar o tumor [18-19]. Equipamentos comerciais, como o Modelo 1500 TM da *RITA R Medi-*

cal Systems, contém em sua arquitetura sensores de temperatura e bombas de resfriamento que controlam os instantes onde as temperaturas dos medidores são altas, assim, a distribuição de energia deve ser decrescida, ou se necessário, a ablação deve ser interrompida até que a temperatura esfrie. Desta forma, mantém o tecido à temperaturas entre 60°C e 105°C . Porém, depende da expertise do médico para considerar o tempo de ablação para atingir o volume desejado e fazer uma única ou múltiplas ablações [15].

O tamanho do volume alvo, previsto a partir das imagens médicas, muitas vezes não é totalmente atingido. A ARF tem uma baixa taxa de sucesso na ablação para os tumores com tamanhos maiores que 3 cm de diâmetro, o que parece estar relacionado ao limite do volume de necrose tecidual [17]. Xu, Wan e Xia [7] relataram que a taxa de ablação completa em tumores ≤ 3 cm foi de 95,4% após um tratamento inicial com ARF para carcinoma hepatocelular (CHC). No entanto, as mesmas taxas no tumor entre 3,1 a 5,0 cm foram apenas 82,5% e 50%, respectivamente. A limitação do procedimento com ARF de realizar uma ablação completa para certos tamanhos se deve à carbonização do tecido alvo, que é indicado pela ocorrência do *roll-off* [20, 21], por isso, modelos numéricos que explicam o fenômeno tem sido desenvolvidos para encontrar um relacionamento entre as características do tecido e o volume atingido [22–24].

Os modelos teóricos são uma ferramenta muito utilizada para estimar a propagação do calor e conseqüentemente, o volume atingido. Entre eles, destaca-se a equação de transferência de biocalor (*Bio-heat transference equation* BHTE) apresentada por Pennes (1948) [25], [26], [24]. O modelo descreve dois processos simultâneos que se tem na técnica de ARF: a transferência de calor no tecido e a geração espacial de calor pela corrente elétrica. No modelo são consideradas tanto as características elétricas do gerador como as biológicas do tecido [10, 25]. A dispersão dos valores das características biológicas é um importante parâmetro influente, devido à variabilidade entre os valores individuais e as mudanças fisiológicas, para cada paciente [14, 15].

O modelo anterior pode ser utilizado com o intuito de controlar a temperatura em um local específico por um algoritmo de controle incorporado no gerador [27], porém, Haemmerich e Webster [27] afirmam que levam muitas horas para ser concluído. Uma solução pode ser o modelo de parâmetros mediante o análise do sistema dinâmico da resposta de temperatura do tecido e deste modo construir o módulo de controle com o mínimo de parâmetros de entrada do usuário

[27]. Na prática, isso garante uma temperatura estável e requer alternar a aplicação de baixos níveis de tensão ou corrente, com altos níveis de tensão ou corrente. O estudo de Heerink et al. [15] feito com um equipamento dessas características de controle, mostra como o volume tem uma correlação linear com a energia aplicada, com tempos de ablação entre 22 e 40 minutos. Nesta tese é proposto e validado um novo modelo a respeito do comportamento e controle de zonas de ablação, relacionados com o tempo de *roll-off* e entrega de potência, a fim de abranger lesões de tamanho maior com o eletrodo monopolar guarda-chuva, o gerador de baixa potência, em tempos de procedimento menores que os apresentados nos casos clínicos e evitando lesões no tecido sadio ou a queima incompleta.

1.2 MOTIVAÇÃO

O grupo de pesquisa do Laboratório de Biomédica (LaB) desenvolveu, com financiamento do Ministério de Saúde, o projeto SOFIA (*Software of Intensive Ablation*). O projeto consistiu na construção de um protótipo de equipamento médico assistencial de ARF, denominado ARF-SOFIA. O ARF-SOFIA é constituído de um gerador de RF, um eletrodo monopolar tipo guarda-chuva e *software* de controle por potencial elétrico. O protótipo foi apresentado ao Ministério da Saúde que o classificou como um produto estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS) ² e atualmente se encontra em processo de avaliação na fase de ensaios pré-clínicos.

O ARF-SOFIA é um equipamento de configuração monopolar, nesta forma faz o uso de um eletrodo ativo condutor e de um eletrodo de retorno ou dispersivo, o qual possui uma área bem maior em comparação ao eletrodo ativo. A frequência de operação do sinal de tensão e corrente é de 400 kHz, neste valor, evita-se a estimulação dos demais órgãos e efeitos indesejáveis [28]. O controle e segurança do equipamento, consiste em receber os *feedback's* da tensão e corrente aplicadas, com isto se calcula a potência e se estima a impedância considerando uma carga totalmente resistiva. Haverá interrupção do procedimento se ocorrer o crescimento súbito do potencial elétrico. O protótipo é capaz de fornecer uma potência máxima de 50 W de forma contínua, a

²Primeiro lugar na categoria Produtos e Inovação em Saúde, 16ª edição do Prêmio de Incentivo em Ciência, Tecnologia e Inovação para o SUS

diferença dos comerciais onde a potência máxima esta entre 100 e 250 W, além de ter a flexibilidade de alternar a aplicação de baixos e altos níveis de tensão para entregar mais energia de RF ao tecido alvo. O design da fonte de RF foi qualificada dentro da normatividade de segurança elétrica de dispositivos médicos, assegurando a queima de tecido sob o protocolo de operação de uma potência constante entre 10 e 50 W [29–31].

Motivado pela vantagem da arquitetura do protótipo, já que fornece uma potência menor comparada com os equipamentos comerciais diminuindo o risco de queimaduras em outras áreas do corpo conforme Rathke et al. [32], deseja-se melhorar os modos de operação de tal forma que possa subministrar a energia necessária para atingir de forma completa o volume alvo.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

Elaborar e validar uma modelagem termo-elétrica do tecido hepático para o procedimento de ablação por radiofrequência.

1.3.2 Objetivos específicos

- Desenvolver modelo matemático que correlaciona as características termoelétricas do fígado conhecidas na literatura com dados de entrada e saída obtidos em experimentos ex-vivo;
- Analisar o fenômeno de *roll-off* mediante a representação do sistema gerador, eletrodo e tecido com um circuito elétrico
- Caracterizar os componentes do modelo elétrico com as características físicas do eletrodo e fisiológicas do tecido do modelo teórico
- Simular a modelagem termo-elétrica acoplando o modelo elétrico do sistema
- Validar o modelo

1.4 CONTRIBUIÇÕES

A contribuição principal deste trabalho é o desenvolvimento de um modelo matemático que permite correlacionar o tempo de *roll-off* com as características termo-elétricas do fígado. O modelamento sugere o delineamento de um procedimento cirúrgico na qual é possível fornecer protocolo (em termos de potência a ser injetada e tempo de aplicação) dedicado a cada paciente. Este procedimento a diferença dos equipamentos comerciais, consiste em um teste preliminar cuja entrada inicial é o volume do tumor. Em seguida, o médico realiza uma ablação inicial com menor potencia de curta duração para obter as características elétricas do paciente, e deste modo fornecer as variáveis que serão processadas no algoritmo do equipamento. Uma vez executado, o sistema apresenta o modo de operação mais viável que o médico poderá usar para atingir o volume desejado. Contudo, se propõe o planejamento do tratamento de ablação para o equipamento ARF-SOFIA, que pode trazer a obtenção de um volume pre definido adequado, a exatidão do volume de necrose da coagulação e desse modo verificar a eficacia de uma ablação completa.

Este trabalho focou-se no tumor CHC do tecido hepático, no entanto a modelagem deste estudo visa o uso da terapia de ARF em outros tumores como rins, mama, pulmão que podem ser avaliados para obter o protocolo desejado dependendo do comportamento elétrico do tumor.

2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

2.1 CARACTERÍSTICAS DO FÍGADO E DO TUMOR

O tecido hepático, comumente conhecido por fígado, é uma massa de células hepáticas ou hepatócitos permeada por um complexo mas organizado de sistema de canais. Contém placas poliédricas de hepatócitos, ductos, vasos e capilares para transportar o suprimento sanguíneo e a bile. O suprimento sanguíneo para o fígado é feito por meio de um sistema duplo constituído de sangue venoso fornecido pela veia cava, além disso, possui placas poliédricas de hepatócitos, ductos, vasos e capilares e um suprimento arterial fornecido pela artéria hepática. Por isso, é considerado um órgão ricamente vascularizado, recebendo cerca de 25% do débito cardíaco o que lhe confere um aporte sanguíneo elevado [33].

A anatomia do fígado suíno tem sido uma base inestimável para o ensino e treinamento de equipes cirúrgicas. A utilização de suínos em pesquisas é enfatizada devido à viabilidade e à adaptação funcional em receptores parciais de transplante e em doadores vivos. Este animal experimental é preferido por muitas razões: porque seu fígado é semelhante ao fígado humano, é facilmente disponível em suas diferentes fases de crescimento, de baixo custo e também porque não desenvolve afeto tão facilmente. A anatomia do sistema venoso hepático evidenciam a necessidade de uma definição de segmentação e setorização do fígado [34]. A segmentação é baseada na ramificação da veia porta e a setorização é relacionada à drenagem hepática venosa. A figura 2.1 superior mostra a setorização do fígado em 5 partes propostos por [34]:

- LHV corresponde a lobo esquerdo;
- LMHV corresponde ao lobo médio esquerdo.
- MHV corresponde à porção esquerda do lobo médio direito;
- RMHV corresponde à porção direita do lobo hepático médio direito;
- RHV corresponde ao lobo direito.

A figura 2.1 inferior é o fígado suíno *ex-vivo* utilizado no laboratório, referenciado pelos 4 segmentos: LHV, LMHV, RMHV e RHV como segmento 1,2,3 e 4 respectivamente, e dessa forma, a setorização do fígado suíno permite a padronização do experimento para o modelo *ex-vivo*.

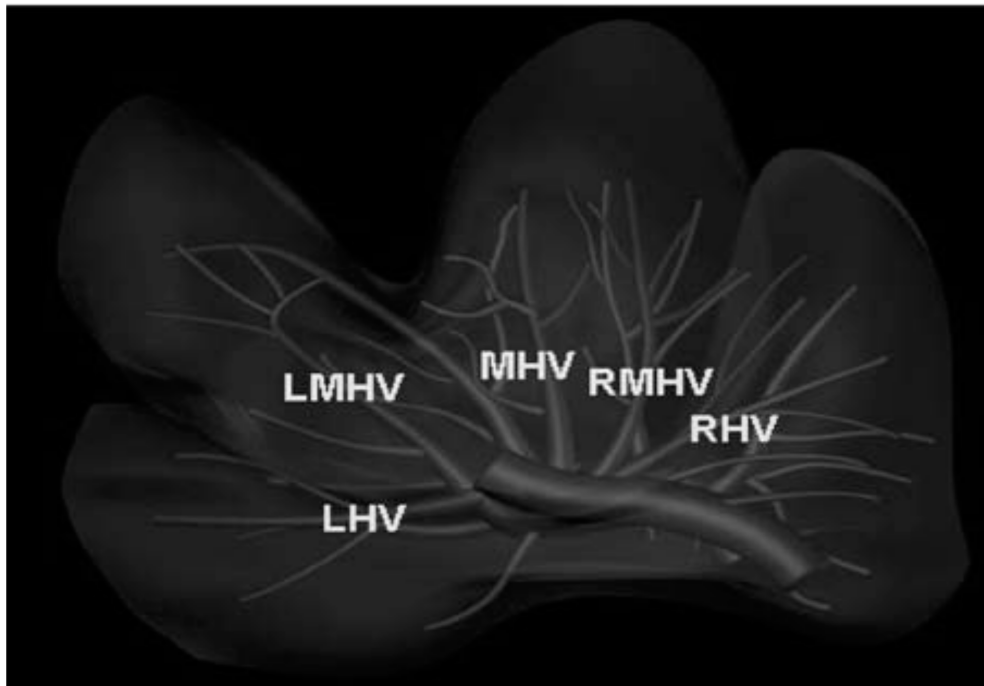


Figura 2.1: Desenho tridimensional da anatomia do tecido hepático e do tumor sólido: a) Descrição básica da anatomia do tecido hepático: lobo esquerdo, lobo direito (até seis vezes maior que o lobo esquerdo), veia cava inferior, ducto hepático e vesícula biliar; b) tumor sólido de forma esférica. Fonte: adaptado de [34]

Dentre os tumores primários que acometem o fígado o mais frequente é o carcinoma hepato-

celular (CHC), uma neoplasia epitelial derivada das células hepáticas. Pode-se apresentar como uma massa unifocal grande ou nódulos multifocais distribuídos por toda região contaminada do fígado, de tamanho entre 2 até 8 cm de diâmetro, geralmente de formato esférico [35]. O CHC tem a coloração diferenciada, com uma tonalidade mais pálida em relação às outras substâncias hepáticas e quando composto de hepatócitos pode adquirir a cor verde e até ser capaz de secretar a bile [36]. O CHC pode desenvolver-se no fígado em virtude da ingestão de bebidas alcoólicas. Além disso, se o indivíduo estiver infectado com vírus da hepatite B (VHB) e hepatite C (VHC) ou ambos, o efeito em conjunto com álcool pode aumentar muito a capacidade de adquirir o câncer [37].

2.2 TÉCNICA DE ABLAÇÃO TÉRMICA

A ARF, consiste na aplicação de uma corrente elétrica de alta frequência a um tecido. Os íons presentes no tecido tendem a oscilar na frequência do campo eletromagnético alternado [24]. Esta agitação dos íons produz calor nas regiões próximas ao eletrodo e se propaga por difusão pelo tecido. [38]. À medida que a temperatura dentro do tecido se eleva além de 60⁰C, as células começam a morrer, resultando em uma região de necrose que reveste o eletrodo [39]. As temperaturas teciduais locais, em um tratamento típico de ARF, resulta em valores superiores a 100⁰C. Isto, produz necrose coagulativa do tecido tumoral e do parênquima hepático circundante, a micro vasculatura tecidual é completamente destruída e ocorre trombose dos ductos sanguíneos ou hepático de diâmetro menor que 3 mm. Entretanto, somente o tecido através do qual a corrente elétrica passa diretamente é aquecido acima desta temperatura citotóxica [39].

O caminho da corrente de RF cria uma zona de calor relativamente uniforme, mas a poucos milímetros da interface eletrodo-tecido. A condução de calor é emitida para o tecido e, se a impedância do tecido for relativamente baixa, a zona de ablação no tecido é criada de forma dinâmica e expansível até interromper o passo da corrente.

O tamanho final da região do tecido retido pelo calor é proporcional ao quadrado da corrente de RF, também conhecido como a densidade de potência de RF. A corrente / potência de RF for-

necida pelo eletrodo monopolar diminui proporcionalmente ao quadrado da distância do eletrodo. Portanto, a temperatura do tecido cai rapidamente com o aumento da distância do eletrodo.

Contudo, a técnica de ablação térmica torna-se um estudo complexo que depende da geometria do eletrodo, da energia depositada pelo gerador de RF e do comportamento térmico devido às propriedades do tecido. A seguir, descreve-se o equipamento e a modelagem matemática como objetos de estudo para estimar o volume de ablação utilizando ARF.

2.2.1 Danos no tecido causado pela terapia térmica

Diversas terapias são utilizadas para eliminar o tumor de CHC, uma delas é a técnica por ablação térmica. Uma vez finalizado o procedimento, na zona alvo se destacam três zonas delimitadas, como se observa na figura 2.2 [40]:

- A zona central que sofre **necrose de coagulação**. A elevação de temperatura superior a $\geq 50^{\circ}\text{C}$ produz o colapso da membrana celular, desnaturação da proteína, interrupção da atividade enzimática, interrupção da função da DNA e disfunção mitocondrial.
- A zona periférica ou transicional denominado como **dano subletal**. Quando o tecido alcança temperaturas entre 41°C e 45°C ainda há lesão induzida pelo calor, mas é subletal e reversível. As funções metabólicas podem estar desequilibradas ou interrompidas, e as células nesta zona são vulneráveis à inibição induzida pela radiação para eliminar células ou ao reparo do *deoxyribonucleic acid* (DNA) e recuperação celular. Esta zona aumenta o fluxo sanguíneo e isso resulta no aumento da oxigenação que sensibiliza o tecido tumoral à radiação e facilita a acumulação de agentes quimioterapêuticos distribuídos por lipossomas.
- Por último, o **tecido normal**. Nesta periferia de tecido circundantes normal os vasos sanguíneos causam um efeito dissipador de calor e podem diminuir a eficácia da transferência de calor durante a ablação [40].

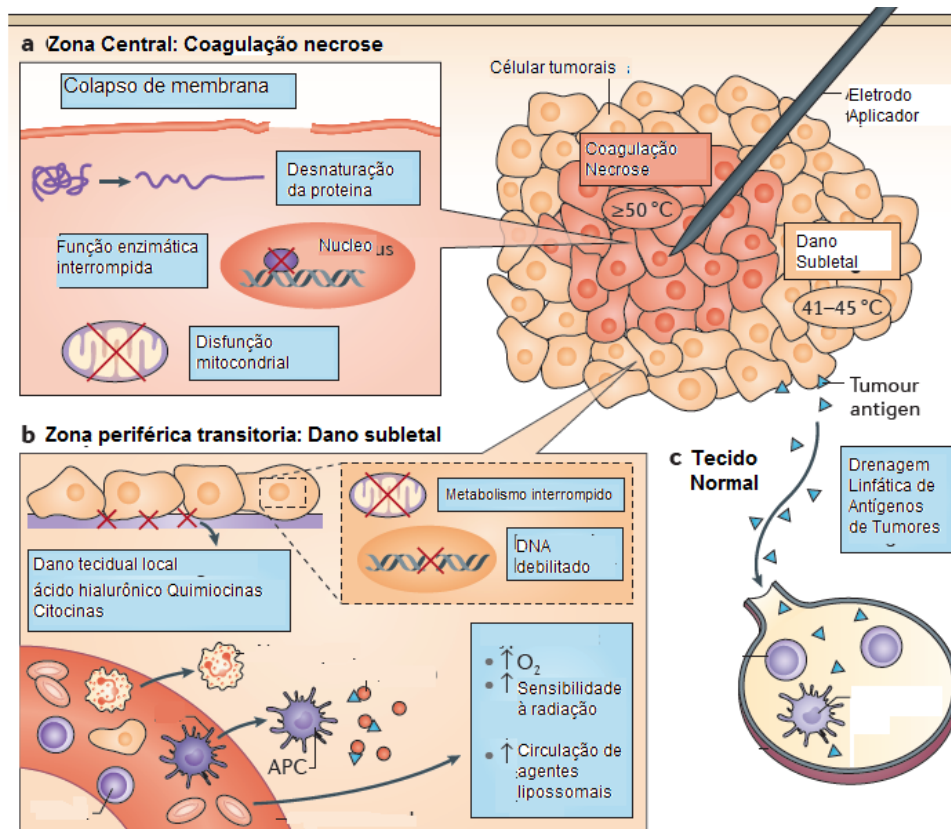


Figura 2.2: Zonas de ablação térmica no tecido alvo. A ponta do aplicador esta rodeada por três zonas. a) A zona central sofre necrose de coagulação a temperaturas 50°C . b) A zona subletal para temperaturas entre 41°C e 45°C onde ainda há lesão induzida pelo calor, mas pode ser reversível. c) Tecidos circundantes normais. Fonte: adaptada de [40]

2.3 REVISÃO DO USO DA ARF PARA O CARCINOMA

Diferentes estratégias de tratamento têm sido relatadas na literatura objetivando a remoção e a minimização de recorrência do tumor hepático do tipo CHC. A resseção cirúrgica, o transplante, a ablação térmica por radiofrequência e química, a quimioembolização e quimioterapia são terapias praticadas e autorizadas pelo SUS do Brasil, mas a escolha vai depender do diagnóstico do paciente. Após a cirurgia é realizado o estudo de progressão do tumor, como resultado pode gerar divergência na escolha do instrumento e tratamento para executar a prática. No entanto, pode reforçar a necessidade de se criar terapias alternativas que sejam adaptadas transculturalmente no âmbito da melhoria do paciente [41].

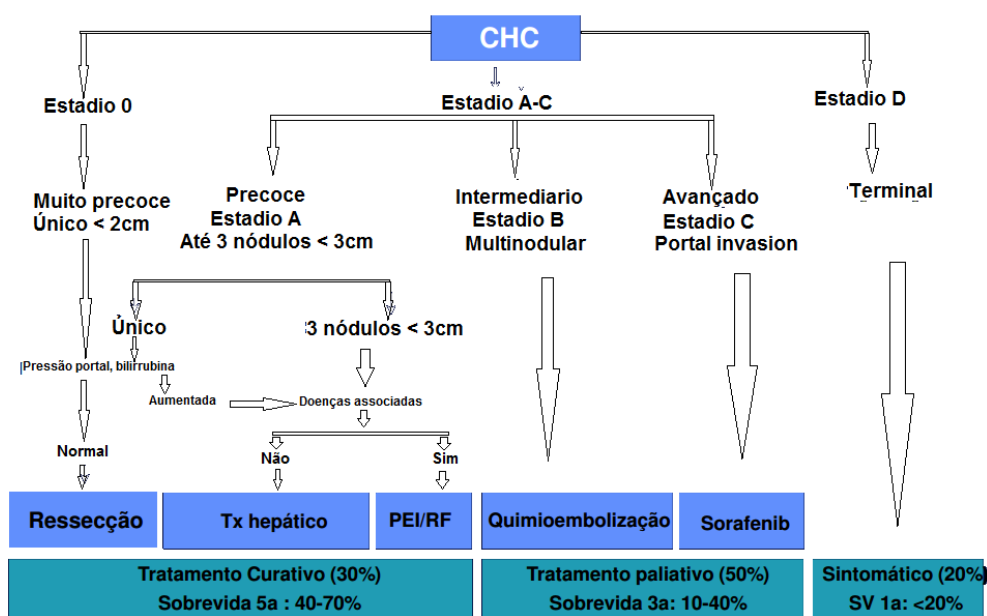


Figura 2.3: Classificação e estágios do tumor CHC (Estádio 0, A, B, C e D) e as possíveis terapias segundo o estágio. Diagrama apresentado por Llovet, Fuster e Bruix [42]

Na figura 2.3, os autores Llovet, Fuster e Bruix [42] explicam as diretrizes diagnósticas do CHC. A resseção cirúrgica é considerada a primeira opção de tratamento para pacientes extra-hepática e com um único tumor de diâmetro menor que 2 cm, classificado em estágio (0). O transplante (Tx hepático) e às terapias de ablação química e térmica (PEI/RF) são as terapias aplicadas para pacientes com até 3 nódulos de diâmetro menor que 3 cm, mas quando o paciente apresenta uma doença associada e mais de um nódulo o tratamento indicado é a ablação,

este diagnóstico se denomina estágio precoce (A). Os estágios anteriores garantem um 30% de viabilidade como tratamento curativo e um aumento de sobrevida de 5 anos.

Quando o tumor encontra-se em estágio intermediário (Estádio B), ainda são assintomáticos e preservaram a função do fígado, eles podem se beneficiar de quimioembolização. Os pacientes em estado avançado (Estádio C) são aqueles que além de apresentarem múltiplos nódulos, tem uma invasão portal e necessitam de um tratamento paliativo com *Sorafenib*, uma monoterapia que prolonga a sobrevida global e atrasa o tempo de progressão do tumor. Por último, o estágio terminal (Estádio D), em que não há nenhum tratamento eficaz e, portanto, o paciente deve receber apenas tratamento paliativo para evitar sofrimento desnecessário.

Diante desse cenário, o presente trabalho está imerso nos estágios A e B da doença, onde é utilizada a terapia de ablação térmica com RF. Com o intuito de questionar o posicionamento atual da terapia de ARF na comunidade, este trabalho fez a revisão sistemática da literatura de estudos clínicos. Como resultado, a seleção de artigos ampliou o conhecimento nas vantagens e desvantagens da terapia sob a comparação com outras terapias, além de identificar o uso da terapia ARF em outros estágios do tumor. Assim, o estudo aponta na prevalência e os benefícios que a técnica de ARF imprime em pacientes com CHC e por fim, sugerir uma reordenação do uso da terapia ARF ampliando a classificação conforme Llovet, Fuster e Bruix [42].

2.3.1 Metodologia para seleção de estudos

A revisão sistemática da literatura indexada nas bases de dados PubMed - Medline, publicados nos últimos 5 anos, sob as palavras-chave: *radiofrequency ablation and carcinoma hepatocellular, comparison, transplant ou bridging treatments, e, combined* remitiu 15 artigos para avaliar as vantagens e desvantagens através da comparação com outras terapias e 35 artigos para estudar o uso da terapia em outros casos de estágio de tumor.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: a) estudos de sobrevida e/ou recorrência tumoral após a terapia ARF; b) estudos de efetividade da ARF; c) estudos comparativos entre a ARF e outras terapias; d) estudos de caso com ARF que avaliassem os resultados em pacientes com cirrose, tumor único ou multinodal em estágio patológico inicial, sem locais perto de órgãos

adjacentes. e) estudos de pacientes em lista de espera para transplante.

Os critérios de exclusão foram: a) associação da terapia ARF com diagnóstico de imagem e laparoscopia; b) estudos de CHC em estágio final. Esse critério foi adotado porque a motivação da pesquisa consiste em avaliar procedimentos cirúrgicos em fígado expostos e o tamanho adequado para o tratamento com ARF são nódulos menores que 3 cm.

Na amostra de artigos foram analisados os resumos de cada um dos artigos levantados para identificar possíveis referências não encontradas nas buscas iniciais, mas que pudessem atender aos critérios de inclusão.

2.3.2 ARF e outras terapias

Os estudos clínicos foram realizados com grupo de apenas 43 pacientes até estudos multicêntricos com mais de 12.968 pacientes. O diagnóstico geral dos pacientes não apresentou nódulos com diâmetro superior a 5 cm, e em 80% dos artigos, os pacientes possuíam doenças hepáticas conhecidas como cirrose.

Nos estudos, tem-se que os critérios que avaliam a eficácia da terapia são a taxa de sobrevida global (SG) e a taxa de sobrevida livre de progressão (SLP). As duas taxas refletem nos efeitos ablativos local, na eficiência, no custo e outros benefícios [43].

Nitidamente, os tratamentos mais utilizados são: ablação por radiofrequência (ARF) e ressecção cirúrgica, abordados em alguns artigos como ressecção hepática (RH). Comparando estas duas terapias, a taxa SG não teve diferenças significativas [44–49], nem para pacientes com cirrose [7, 50–52], entretanto, o resultado da taxa de SLP dos mesmos artigos valida o tratamento de ARF como primário e melhor opção para tumores menores que 3 cm de diâmetro. Para o estágio (0) é um tratamento alternativo [44, 47], pois o procedimento comparado com o RH, tem maior controle na região onde o tumor esta presente e, pouca incidência relativa às complicações no pós-operatório [5]. a ARF é menos invasiva, altamente objetiva, seletiva e repetível em casos de recorrência do tumor [6, 7]. Para o estágio (A), onde as opções terapêuticas são PEI e ARF, os critérios de SG e SLP aumentaram para o grupo de estudo de ARF e considerou-se como a terapia de melhor desempenho [8]. Da mesma forma, no caso do câncer metastático, a ARF minimiza o

sofrimento do paciente, prolongando a sobrevida dele [8].

Contudo, as terapias de ablação térmica como por exemplo: Ultrassom de Alta Intensidade (HIFU), Microondas (MWA), Crioablação (CA), incluindo a ARF, foram consideradas como eficazes e seguras [48, 50, 52], mas a ARF torna-se um processo econômico, altamente preciso, seguro, eficaz confiável e reprodutível [8].

2.3.3 ARF como uma terapia de pré-transplante

O transplante de fígado é uma terapia padrão para o CHC com cirrose, já que estudos revelam taxas de sobrevida de 70% a 90% [53]. Ainda assim, os candidatos selecionados para transplante devem aguardar na fila de espera, o que implica maior progressão do tumor. Por isso, a terapia de ponte, ou terapia pré-transplante [54] foi anexada para prever os riscos de recorrência e reduzir o estágio do tumor. O Mazzaferro et al. [55] apresenta um estudo prospectivo sobre 50 doentes que realizaram ablação por radiofrequência, em média 9,5 meses antes do transplante. Eles mostraram que a ARF é um método seguro e efetivo como terapia de ponte, entretanto, em doentes com nódulos maiores de 3 cm e tempo de tratamento maior de 1 ano apresentaram persistência do tumor e portanto o tratamento não deve ser considerado como independente. Este estudo piloto demonstrou que doentes submetidos a tratamento pré-transplante, seja ARF, PEI e RH, puderam permanecer mais tempo em lista de espera.

O estudo de Tsuchiya et al. [53], com 236 pacientes cirróticos em estágio C, apresenta as terapias de TACE¹ e ARF [53] como terapia de ponte, os quais teve melhoras após o tratamento e não achou diferença significativa entre as duas terapias. Contudo, a terapia ARF com uma evolução do prognóstico de sobrevida do paciente [56] e mediante uma porcentagem de 47-75% de necrose [57, 58] foi qualificada como efetiva e segura como terapia de ponte para pacientes cirróticos.

¹chemoembolization arterial do transcatheter

2.3.4 Ablação por radiofrequência como terapia combinada

A técnica da ARF é a mais utilizada como terapia de ponte e pode ser terapia única ou combinada [57], por isso é necessário ver alguns resultados das terapias combinadas com ARF. Foram localizados 21 artigos com datas compreendidas entre os últimos 5 anos. Dentre os 21 artigos pesquisados, apenas 8 artigos fazem a análise das terapias combinadas de Crioablação, TACE, PEI e ARF.

Os resultados consequentes da combinação trazem uma redução da progressão do tumor [59], taxas de SLP como necrose completa e um aumento da SG comparado com uma única terapia [60] [61] [62] [63] [64]. A ARF com crioablação, pode-se alterar o fluxo arterial e reduzir os efeitos da dissipação de calor durante a ablação [64]. Com PEI e TACE pode-se chegar a locais especiais do tumor, como um hematoma subcapsular hepático, dentro da área do portal hepático ao lado de grandes vasos sanguíneos ou de outros órgãos [61] [63]. Desse modo, o procedimento com as terapias combinadas é considerado eficiente e seguro, no entanto, estudos afirmam que é necessário mais ensaios clínicos para determinar a eficiência do procedimento [65,66].

2.4 DEDUÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

A análise anterior apresentou a ARF como uma tecnologia em saúde associada a intervenção clínica de pacientes com CHC em diferentes estágios do tumor, portanto o esquema representado por [42] pode-ser modificado. A figura 2.4 descreve o estadiamento e as opções terapêuticas atendendo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do câncer de fígado da portaria do Ministério da saúde N° 602, DE 26 DE JUNHO DE 2012. Segundo [42], a terapia ARF é uma alternativa para CHC no estadiamento 0 e A. Todavia, com as evidências científicas pesquisadas, estendeu-se a utilização da tecnologia ARF, como se observa nos requadros laranja da Figura 2.4.

Segundo a revisão, no estágio 0 e A, a ressecção cirúrgica apresenta melhor taxa de progressão do tumor em comparação com a ARF. No entanto, a ARF apresenta resultados bem sucedidos quando é utilizada como terapia combinada com PEI ou como terapia de pré-transplante. No estágio B, a pesquisa deu resultados muito satisfatórios em terapia combinada com TACE, dado

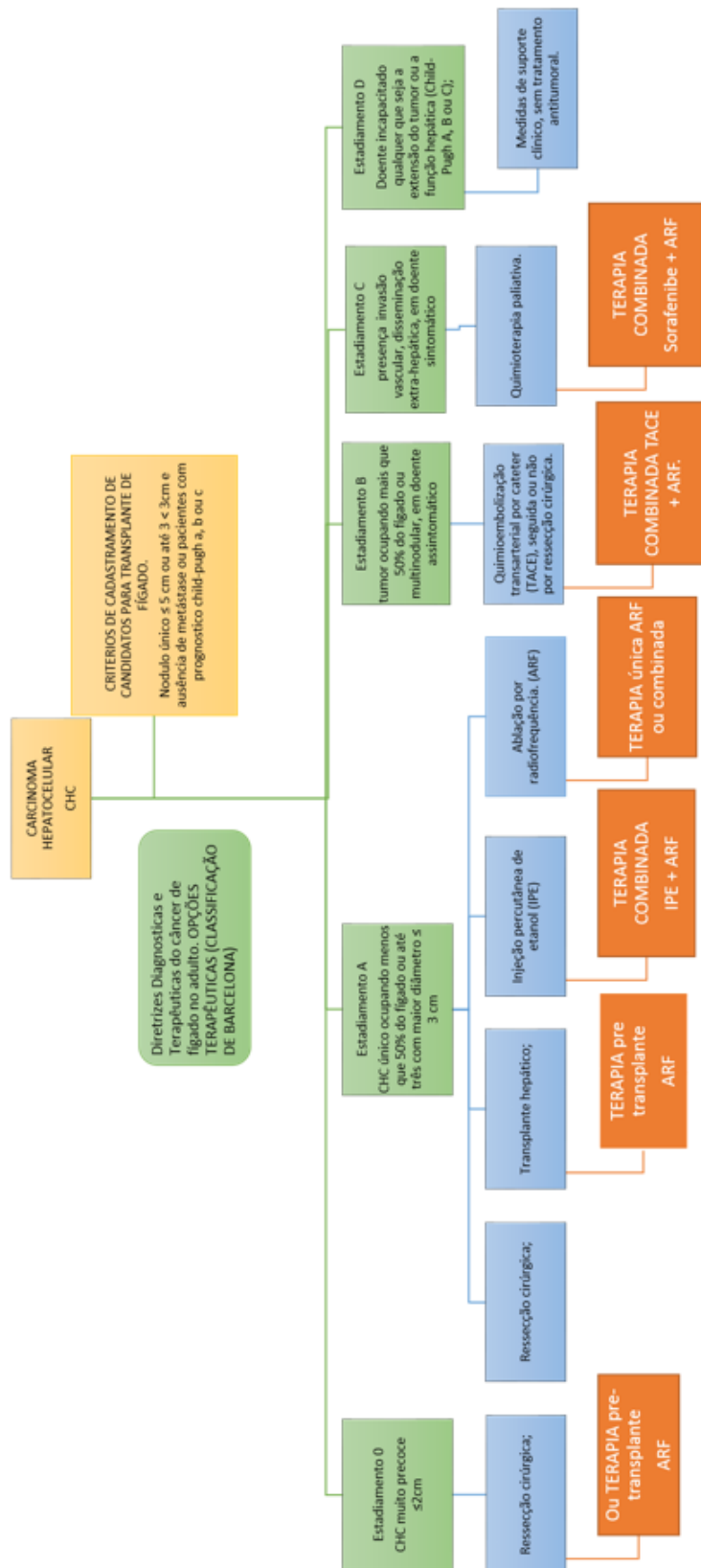


Figura 2.4: Diagrama que demarca o uso da terapia ARF, o estadiamento do tumor CHC (verde), as terapias recomendadas (azul) e o uso da terapia ARF em 4 estádios do tumor (laranja). Adaptada de [42]

que a taxa de sobrevivência foi melhor comparada com a terapia TACE sozinha, além disso o volume de necrose do tumor e a taxa livre de progressão também foram bem avaliadas para esta técnica. No estágio C, também foram estudados alguns artigos, os quais demonstraram um bom comportamento do prognóstico do paciente após o uso da terapia combinada com SORAFENIBE. Por conseguinte, as pesquisas feitas mostram que é possível utilizar a terapia ARF nos diferentes estágios do tumor CHC e fazer o uso adequado da terapia segundo as condições do paciente.

2.5 PRINCÍPIO FÍSICO

2.5.1 Modelo físico-matemático

Diversos modelos matemáticos determinam os principais mecanismos fisiológicos que contribuem no dano irreversível do tecido [67]. Cada modelo teórico analisa e avalia características elétricas e térmicas dependentes das mudanças da temperatura ao longo do tempo. Tornando-se cada vez mais complexo e chegando a um sistema não linear, onde a solução analítica é ainda mais difícil de determinar. Ao final são desconhecidas os parâmetros reais do sistema, mas se quer a melhor aproximação de um modelo para o sistema ARF-SOFIA.

Considera-se um domínio cilíndrico com as propriedades físicas, térmicas e elétricas do tecido. No meio do domínio, tem-se uma fonte de calor com a geometria do eletrodo aplicador, que altera o equilíbrio do tecido. O intuito é combinar os efeitos térmicos e elétricos mediado pelos mecanismos de transporte de calor como convecção e condução e observar a distribuição de temperatura na redondeza da fonte de calor, em um tempo determinado, com o intuito de obter danos irreversíveis no tecido atingido [26, 68]

O domínio do sistema é um volume de controle delimitado por uma superfície, através da qual se troca energia e matéria (figura 2.5). A taxa de energia depositada no controle de volume E_{st} é igual à taxa de energia térmica e mecânica que entra no volume E_{en} mais a taxa de energia térmica gerada dentro do volume E_g menos a taxa na qual a energia mecânica e térmica deixa o volume de controle E_{saida} . Assim, a expressão de conservação de energia é dada pela equação 2.1 [69]:

$$\frac{dE_{st}}{dt} = \dot{E}_{en} + \dot{E}_g - \dot{E}_{saida} \quad (2.1)$$

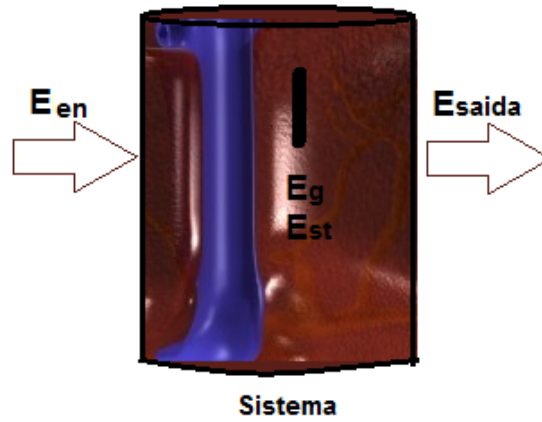


Figura 2.5: Sistema delimitado por um volume de controle cilíndrico que contém a fonte de calor e a veia cava. Descreve-se as trocas de energia quando existir um desequilíbrio termodinâmico

A obtenção de um modelo matemático completo do fenômeno físico de ablação, contudo, não é simples [3]. Por definição, cada taxa de energia contém um conjunto de parâmetros capazes de representar a fisiologia do fígado e deve-se quantificar a transferência de calor quando é gerado um desequilíbrio termodinâmico pelo gradiente de temperatura entre a fonte de calor e o volume de controle.

O modelo mais comumente usado tem sido a equação de transferência de biocalor, postulado por Pennes no ano 1948 [70]. A equação 2.2 é baseada na teoria de Fourier e adiciona as fontes de calor internas resultantes do fluxo do sangue, do metabolismo do órgão e da fonte externa [19,71].

$$\rho C_p \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial t} = k \nabla^2 T(x, y, z, t) - \rho_b C_b \omega_b (T - T_b) + Q_{met} + Q_{fonte}. \quad (2.2)$$

Sendo C_p calor específico, ρ densidade do tecido, k condutividade térmica, ρ_b densidade do sangue, C_b calor específico do sangue, ω_b taxa de perfusão sanguínea, T_b temperatura do sangue, Q_{fonte} o fluxo da fonte de calor e o fluxo de calor provocado pelo metabolismo Q_{met} .

Esta abordagem pressupõe uma velocidade de propagação de energia térmica infinita, e embora possa ser apropriado para a maioria dos procedimentos de ablação de RF, tem sido sugerido

sob certas condições, tais como tempos de aquecimento superiores a 30 segundos [19].

Em anos recentes, os modelos da equação de Cattaneo-Vernotte e da equação de *dual-phase-lag* descrevem o comportamento térmico, a diferença é que a deles contém o tempo de relaxamento do gradiente de temperatura e o tempo de retardo do fluxo de calor [33, 71, 72]. O modelo da equação de bio-calor hiperbólica (HBE) considera um tempo de relaxamento térmico (τ) do tecido biológico diferente de zero e estima a velocidade de propagação de energia térmica finita [71]. Este modelo é conhecido como de Cattaneo-Vernotte e é da forma da equação 2.3:

$$\rho C_p \frac{\partial T(x, y, z, t + \tau)}{\partial t} = k \nabla^2 T(x, y, z, t) - \rho_b C_b \omega_b (T - T_b) + Q_{met} + Q_{fonte}. \quad (2.3)$$

Quando $\tau = 0$, tem-se o caso particular da equação de biocalor de Pennes.

Considerando o efeito das interações micro estruturais sobre o processo transitório de transporte de calor, o modelo *dual-phase-lag* [33, 72, 73] contabiliza os efeitos microestruturais na resposta atrasada por um tempo τ_d . Assim, a equação assume a forma:

$$\rho C_p \frac{\partial T(x, y, z, t + \tau)}{\partial t} = k \nabla^2 T(x, y, z, t + \tau_d) - \rho_b C_b \omega_b (T - T_b) + Q_{met} + Q_{fonte} \quad (2.4)$$

O modelo matemático é uma ferramenta para estimar a dosimetria térmica que garante uma ablação completa. A escolha do modelo vai depender das características físicas e químicas do sistema de ARF como um todo. O modelo da equação HBE e *dual-phase-lag* é utilizada para tempos de ablação menores que 60 segundos [19, 71, 72], onde a resposta da temperatura apresenta grandes diferenças, o que significa que é de grande valor para estimar o grau de queimadura para temperaturas acima de 44 °C [71]. No entanto, a resposta do sistema de ARF-SOFIA com o eletrodo guarda-chuva é realizado para um tempo superior a 60 segundos, conseqüentemente, o modelo da equação de biocalor de Pennes pode ser viável para estimar o tempo de aquecimento adequado que assegure a destruição do tumor, ignorando as ligeiras diferenças de temperatura dadas pelos outros modelos [33].

2.5.2 Propriedades intrínsecas do tecido hepático

2.5.2.1 Condutividade térmica do fígado

A condutividade térmica é a capacidade de um material para conduzir calor quando existe um gradiente de temperatura [18], é uma propriedade do material que depende da temperatura. De uma forma geral, os autores Trujillo e Berjano [18] apresentam uma revisão de diferentes modelos utilizados para este parâmetro em estudo. Especificamente para o tecido hepático, o valor medido da condutividade térmica do fígado suíno *in vivo* é 0,510 W/(m·K) e em fígado humano é 0,56 W/(m·K) [74]. A condutividade térmica para tecido *ex vivo* varia entre 0,45 e 0,56 W/(m·K), o valor depende da temperatura [18].

Por exemplo, o experimento de Watanabe et al. [75] utilizou o método de *steady heat flow meter* para medir a condutividade térmica do fígado *ex vivo*. O volume do fígado diminui rapidamente para temperaturas acima de 60 °C, temperatura de desnaturação de proteínas. Deste modo, a equação 2.5 a seguir representa a dependência da temperatura da condutividade térmica:

$$\begin{aligned} k &= a_1 T_{\text{fígado}} + b_1 \quad (0 \leq T_{\text{fígado}} \leq 60^\circ\text{C}) \\ k &= a_2 \quad (60 T_{\text{fígado}}) \end{aligned} \quad (2.5)$$

Esta equação será inserida no modelo deste trabalho para observar a diferença entre um modelo com k independente ($k= 0,50$ W/(m·K) e dependente da temperatura (equação 2.5).

Na figura 2.6, se observam os 4 casos em resumo avaliados: a) valor constante de 0,50 W/(m·K), b) o valor inicial de 0,44 W/(m·K) com crescimento linear até 100°C e após constante de 0,60 W/(m·K), c) valor diferente constante para a fase líquida e gás de 0,50 e 0,33 W/(m·K) respectivamente, e d) queda linear a partir do valor de 0,56 W/(m·K) até 100°C e após o valor de 0,41 W/(m·K).

Os resultados relatados conforme [75], [18] sugerem que os diferentes métodos de modelagem, onde k é dependente da temperatura, não afetam significativamente o diâmetro da lesão calculada se não atingir os 100 °C [18]. Apesar da diferença entre os limiares de temperatura, ao final, os dois estudos ([75], [18]) convergem na mesma conclusão. No entanto, o Guntur

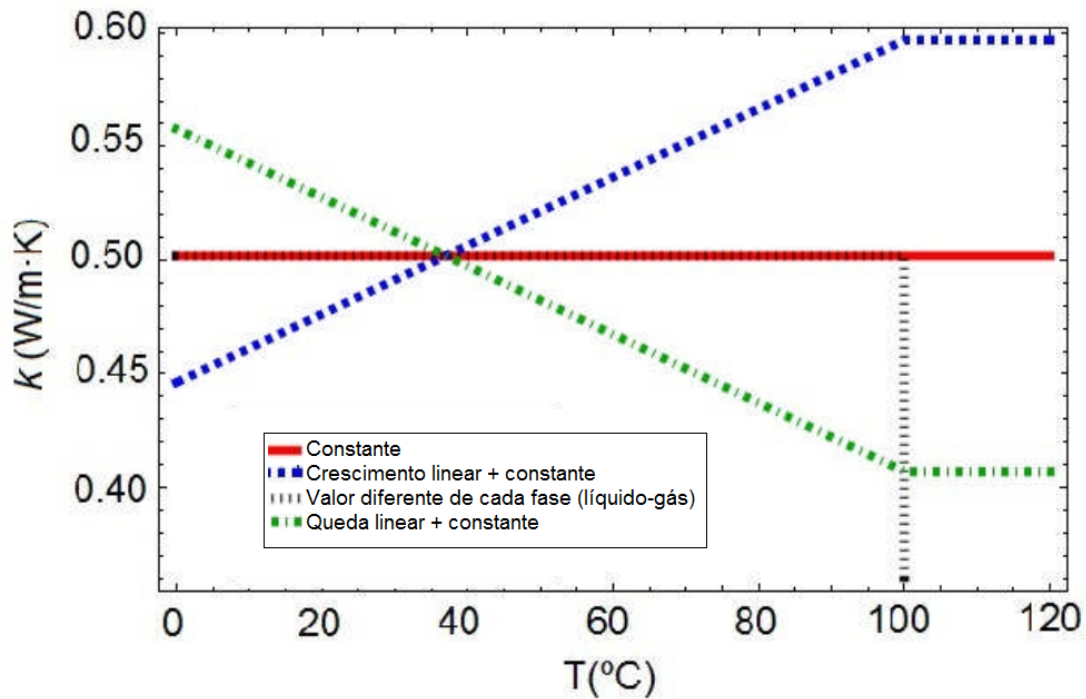


Figura 2.6: Gráfico dos casos estudados na equação de biocalor para a condutividade térmica k apresentado por [18]. Os casos são: valor constante de 0.50 W/m.K, o valor inicial de 0.44 W/m.K com crescimento linear até 100 °C e após constante de 0.60 W/m.K, valor diferente constante para a fase líquida e gás de 0.50 e 0.33 W/m.K respectivamente, e queda linear a partir do valor de 0.56 W/m.K até 100 °C e após o valor de 0.41 W/m.K. Fonte: Trujillo e Berjano [18].

et al. [74] afirma que a falta de informação sobre as propriedades térmicas dependentes da temperatura impede prever com precisão a distribuição da temperatura do tecido alvo submetido à termoterapia, tornando o parâmetro térmico de maior interesse para as terapias de ablação.

2.5.2.2 Densidade e calor específico do fígado

O produto $\rho \cdot C_p$ é outro termo da equação de biocalor que se pode definir tanto como valor constante quanto como dependente da temperatura. A densidade ρ especificamente não varia com a temperatura do tecido, mas tem a ver com o seu aspecto, significando que o valor muda quando se tem coagulação ou necrose. Na literatura, o valor de ρ está entre 1000 e 1080 kg/m³. O calor específico C_p é uma propriedade única do tecido e está entre 3600 e 4180 J/kg·K. O valor de C_p pode ser diferente dependendo da temperatura, Guntur et al. [74] designa 3186 J/(kg·K) aos 20°C e 4181 J/(kg·K) aos 90°C.

O estudo de Arenas et al. [22], por exemplo, apresenta uma função onde insere os parâmetros

de $\rho \cdot C_p$ para o estado sólido, líquido e vapor, presentes durante ablação. Assim, segundo a equação 2.6 a seguir:

$$\frac{\partial \rho h}{\partial t} = \frac{\partial T}{\partial t} \cdot \begin{cases} \rho_l C_l & 0 \leq T \leq 99^\circ C \\ H \rho_m & 99 < T \leq 100^\circ C \\ \rho_g C_g & T > 100^\circ C \end{cases} \quad (2.6)$$

onde, o subíndice l refere-se ao tecido em fase líquida e g em fase gasosa, C é o calor específico, H é o produto do calor latente da água ($H_{lg} = 2.582 \text{ kJ}/(\text{Kg.K})$) e a porcentagem da água no tecido (68%), ρ_m é a densidade da água aos $99^\circ C$ [22].

Devido ao fato de que sistema de ARF-SOFIA é imediatamente desligado quando atingir temperatura de $100^\circ C$ (relacionada com a alta impedância), o modelo deste trabalho não levará em conta a função da equação (2.6).

2.5.2.3 Condutividade elétrica, impedância e densidade de corrente

O sistema de ablação pode ser descrito como um circuito simples a conforme o modelo que apresenta [23]. A fonte geradora de alta frequência é ligada por meio de um condutor a uma impedância de carga Z . O condutor e a carga correspondem ao eletrodo e ao tecido respectivamente [76]. Fisicamente a energia deve ser totalmente absorvida pelo tecido, mas, a impedância do tecido varia durante o procedimento e a fonte deve ser reprogramada para neutralizar a potência dissipada sem gerar danos ao sistema [28, 77].

O vetor de densidade da corrente é definido como a equação 2.7 e o calor produzido pelo efeito Joule por unidade de volume como em 2.8:

$$\mathbf{J} = -\sigma(T) \nabla V \quad (2.7)$$

$$Q_{fonte} = \sigma(T) |\nabla V|^2 \quad (2.8)$$

sendo $\sigma(T)$ a condutividade elétrica dependente da temperatura T e V o potencial elétrico da

carga. A condutividade elétrica é uma propriedade intrínseca do tecido e relaciona-se com a resistência para o transporte de cargas. Em capítulos posteriores se estudará este parâmetro já que tem maior influencia no volume de ablação.

Modelos elétricos, compreendendo componentes lineares e não lineares, são usados atualmente para representar, de forma equivalente, diversos fenômenos e eventos físicos, químicos e biológicos. O primeiro modelo teórico a assimilar os elementos constituintes de um tecido (células, líquidos, membranas, fluidos intracelulares e extracelulares) com componentes passivos foi proposto por Fricke, em 1925, cujo modelo levou seu nome [78]. Conforme pode ser visto na Figura 2.7, este modelo considera a resistência do fluido extracelular R_e , intracelular R_i e a capacitância da membrana celular C_m .

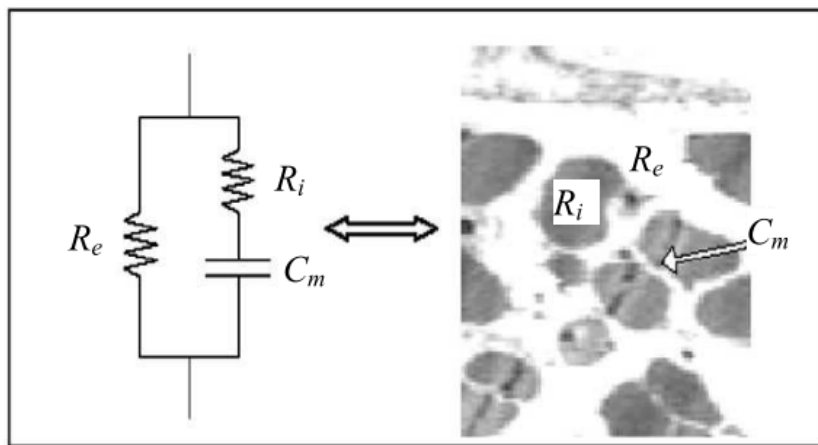


Figura 2.7: Circuito equivalente para tecidos biológicos, onde R_e é a resistência do meio extracelular, R_i é a resistência intracelular e C_m é a capacitância da membrana celular equivalente. Fonte: Adaptada de [78]

O modelo de Cole-Cole é uma evolução do modelo de Fricke, pois prevê a existência de uma ou mais constantes de relaxação e substitui o capacitor do modelo de Fricke por um novo componente, denominado Elemento de Fase Constante (CPE - Constant Phase Element), cuja componente capacitiva é função da frequência [78, 79].

Apesar de ser elementar, o modelo de Fricke é bastante utilizado por sua simplicidade e por representar qualitativamente a bioimpedância na maior parte da região de frequências. Lazebnik et al. [80] usou o modelo Cole-Cole e polinômios de segunda ordem para determinar as propriedades dielétricas na faixa de frequências de 0.5 até 20 GHz.

Esta técnica foi considerada como simples, porém, precisa-se conhecer os dados de tempera-

tura em tempo real para estimar as propriedades dielétricas do tecido. O que implica que o eletrodo faça medições de temperatura, tornando-se a arquitetura do eletrodo mais complexo para sua fabricação. O protótipo ARF-SOFIA não tem anexado o sensor de temperatura, por conseguinte neste estudo se quer analisar a resposta do comportamento elétrico sem ter um conhecimento em tempo real da temperatura.

Este modelo descreve adequadamente meios biológicos a nível microscópico, como um conjunto homogêneo de células, porém não representa com exatidão a bioimpedância obtida em experimentos práticos com células em suspensão e tecidos biológicos. No entanto, para o processo de ablação com duração maior a 60 segundos é dito que não é considerado o efeito intracelular por tanto pode-se utilizar este modelo elétrico para o caso do fígado.

O método consiste em aplicar uma corrente alternada ao tecido, quem experimenta uma impedância bioelétrica exercida pelas células e fluidos extracelulares. Como as membranas celulares são capacitivas por natureza, a reatância capacitiva produzida pela corrente elétrica aplicada seletivamente permite que a corrente passe através dela, dependendo da frequência do sinal. A corrente de baixa frequência passa através dos fluidos extracelulares, pois a reatância da membrana celular não permite a passagem da corrente de baixa frequência, enquanto a corrente de alta frequência penetra nas membranas celulares e passa através dos fluidos extracelulares e das células (membranas e fluidos intracelulares) [79].

Macchi et al. [23] apresentou o experimento para encontrar a condutividade e permissividade elétrica do fígado a partir da representação de um meio dielétrico utilizando uma diferença de potencial entre duas partes condutoras, a uma frequência de ordem kHz. Esta parte pode ser encarado como um capacitor de placas paralelas de área A e distância entre as placas d , a capacitância é definida pela equação 2.9 [23]:

$$C = \frac{\varepsilon' \varepsilon_0 \cdot A}{d} \quad (2.9)$$

sendo ε' a permissividade característica do material e ε_0 , a permissividade dielétrica do vácuo $= 8,85 \times 10^{-12}$ F/m .

Para um dielétrico real, considera-se a representação do circuito análogo a uma resistência

em paralelo com um capacitor, no qual a corrente capacitiva é proporcional ao armazenamento de carga no capacitor e dependente da frequência. A corrente da resistência é uma corrente de condução e representa a perda de energia ou energia dissipada no dielétrico. Portanto, a resistência DC de um capacitor tem um valor finito dado pela equação 2.10:

$$R = \frac{d}{\sigma \cdot A} \quad (2.10)$$

onde, σ é a condutividade elétrica, d a distância entre os eletrodos e A a área do dielétrico. Experimentalmente, Macchi et al. [23] obtêm os dados da impedância complexa e o ângulo de fase. Utilizando as equações 2.11 e 2.12 determinam os valores de R e C do circuito.

$$Z = |Z| \cos\varphi - j |Z| \sin\varphi \quad (2.11)$$

$$R = \frac{|Z|}{\cos\varphi}, \quad C = \frac{\sin\varphi}{\omega|Z|} \quad (2.12)$$

Para [23] os valores da condutividade elétrica σ e a permissividade relativa ϵ do tecido estimados a partir das equações 2.10, 2.9, foram 0.2851 S/m e 2523 para uma temperatura de 37°C, respectivamente [23].

2.5.2.4 Taxa de perfusão sanguínea

O fluxo sanguíneo consiste na distribuição de oxigênio e outros nutrientes pelas células, por meio da circulação sanguínea e da difusão entre o sangue e o meio intracelular. O fluxo sanguíneo ajuda a dissipar o calor em um corpo físico para um volume de tecido real que inclui vários tipos de vasos [81]. Os efeitos de arrefecimento dos grandes vasos (diâmetro do vaso > 1,5 mm) são calculados diretamente a partir da transferência de calor convectivo h_b responsável pela perfusão sanguínea ($h_b = \rho_b C_b \omega_b$) [82]; os efeitos de resfriamento de vasos muito pequenos (diâmetro de vaso < 0,1 mm) são simplesmente insignificantes, já que sua contribuição para o resfriamento da vasculatura é menor; mas a gama mediana de vasos, como os ramos dos vasos terminais,

foram estimados pelo Peng, O'Neill e Payne [81] como um campo de fluxo em um meio poroso, estimando os efeitos de resfriamento pelo modelo acoplado de duas equações de transferência de calor.

A perfusão sanguínea ω_b pode estar definida pela taxa do fluxo sanguíneo que circula pelo tecido hepático em um tempo t . A pesquisa de Hall, Ooi e Payne [83] apresenta uma tabela de medições da perfusão para diferentes tipos de fígado, nota-se que o valor vai depender do estado de saúde do fígado e que para fazer a conversão de unidades requer o uso de outros parâmetros fisiológicos como ρ , ρ_b , e C_b . No entanto, assume-se que os valores de $\rho = \rho_b = 1050 \text{ kg/m}^3$ e $C_b = 3600 \text{ J.K/kg}$. Assim, a média de todos os valores normais de perfusão hepática foram $\omega = 0.016 \text{ s}^{-1}$, dentro de uma faixa $\omega \in (0.009, 0.018) \text{ s}^{-1}$.

Peng, O'Neill e Payne [81] fizeram uma melhor representação do resfriamento mediado pelo fluxo sanguíneo incorporando a informação específica de geometrias vasculares do paciente mediante a análise da imagem do pré-tratamento. Ainda assim, afirma que as pesquisas das mudanças na distribuição de perfusão durante a ablação térmica serão muito importantes para uma implementação otimizada do modelo.

2.5.2.5 Porcentagem de tecido danificado

As diferentes temperaturas atingidas no tecido durante a terapia têm efeitos diferenciados [40], [84]: 40 °C não causam nenhum dano significativo; os danos são irreversíveis acima de 45 °C; cerca de 50 °C acontece a coagulação e necrose; e acima de 100 °C acontece a transição para vapor da água intra e extra-celular (o tecido rapidamente se desseca, a glucose tem um efeito adesivo após a dessecação). Assim, entre 50 e 100 °C considera-se uma temperatura ideal de ablação e o dano vai depender do tempo de exposição [6] [17].

As considerações para analisar a lesão térmica são estudadas mediante a superfície isotérmica para uma temperatura de 50 °C, aproximação da lesão pelo tempo de exposição para a temperatura crítica ou pela equação cinética de Arrhenius [85]. Mediante o software de simulação, é possível obter resultados tanto da superfície isotérmica como do modelo de Arrhenius. Deste modo, a medição do dano celular será pelo método de Análise Cinética Arrhenius 2.13 com a taxa de

reação deste processo irreversível, descrita por θ [86].

$$\theta = A \exp\left(\frac{E_a}{RT(t)}\right) \quad (2.13)$$

sendo, A o fator de frequência (s^{-1}), τ o tempo total de aquecimento, E_a é a barreira de energia de ativação (J / mol), R é a constante universal dos gases (8.3143 J / mol / K) e $T(t)$ é a resposta da temperatura da equação de biocalor.

O parâmetro de dano Ω mede a concentração C restante de moléculas ou células constituintes de tecido sadio (células intactas) em uma local específico:

$$\Omega(\tau) = \ln \frac{C(0)}{C(\tau)} = \int_0^\tau A \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right) dt \quad (2.14)$$

Por último, a porcentagem de tecido atingido é calculado mediante a equação:

$$\%Danocelular = 1 - \frac{C(0)}{C(\tau)} = 1 - e^{-\Omega(\tau)} \quad (2.15)$$

2.5.3 Efeitos das propriedades intrínsecas no volume da necrose do tecido alvo

Conforme os resultados de Trujillo e Berjano [18], tem-se que os diferentes métodos de dependência de temperatura, por parte da condutividade térmica k e elétrica σ na literatura, não afetam significativamente o diâmetro da lesão térmica calculado após a terapia de ablação.

Santos et al. [1] simularam ablações variando a condutividade térmica, calor específico, perfusão e condutividade elétrica com o intuito de determinar os efeitos nas dimensões da zona de letal resultante. No gráfico da figura 2.8, observa-se que quase toda a variabilidade pode ser designada a variações tanto na perfusão tecidual quanto na condutividade térmica.

Contudo, os dois estudos divergem no que se refere ao efeito da condutividade térmica na zona atingida. Mas, a conclusão de Ahmed et al. [87] diz que enquanto a perfusão tecidual tem o efeito dominante no aquecimento de RF, a condutividade térmica e elétrica limita marcadamente a

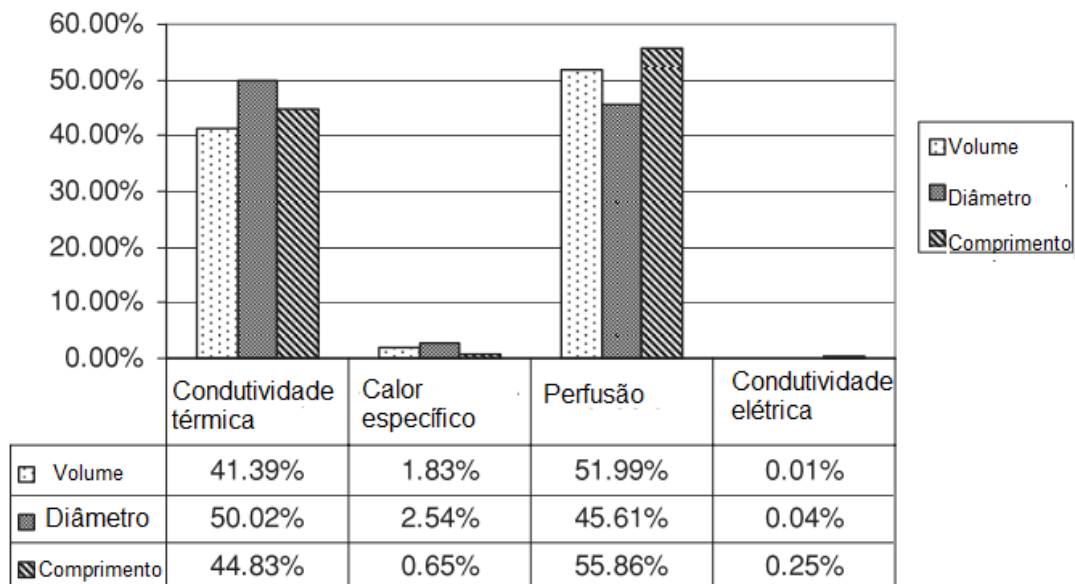


Figura 2.8: Gráfico da influência dos parâmetros na zona de coagulação, se especifica os parâmetros condutividade térmica, calor específico, perfusão e condutividade elétrica e a porcentagem de influência no volume, diâmetro e comprimento da zona. Fonte: Santos et al. [1]

ablação bem sucedida, exceto no cenário de perfusão quase inexistente para tamanho de tumores clinicamente relevantes. No trabalho [81], percebe-se que a condutividade térmica aumenta com a diminuição da distâncias de grandes vasos sanguíneos.

Em resumo, tanto as propriedades térmicas como elétricas depende especificamente do tecido. A condutividade elétrica e térmica dependem da temperatura e variam muito entre 20 e 90 °C [74], como também a densidade e calor específico que dependem da fase líquido-gás gerada quando a temperatura do tecido é superior a 100°C [22]. A perfusão sanguínea também é um parâmetro que influência muito no tamanho da lesão pelos efeitos de resfriamento [1, 81, 88, 89].

2.5.4 Parâmetros para o tecido hepático

As propriedades intrínsecas do fígado foram compiladas da pesquisa realizada para este trabalho. A tabela 2.1 lista os parâmetros elétricos e térmicos que envolvem o domínio do fígado.

Tabela 2.1: Parâmetros intrínsecos do modelo de ablação de tecido hepático utilizados na literatura para solução da equação de transferência de biocalor

Parâmetros (simbologia)	Quantidade	Referência
Fígado		
Densidade (ρ)	1080 kg/m ³	[10, 16, 18, 83]
Calor específico em estado líquido (C_p)	3455 J/(kg.K)	[10, 16, 18, 83]
Condutividade elétrica para T de 35°C $\sigma(T_0)$	0,148 S/m	
Sangue		
Perfusão (ω)	6,4x10 ⁻³ 1/s	[83]
Densidade do sangue (ρ_b)	1000 kg/m ³	[83]
Calor específico do sangue (C_b)	4148 J/(kg.K)	[83]
Temperatura inicial(T_0)	35 ⁰ C in vivo 19 – 24 ⁰ C ex vivo	do experimento

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo apresenta a descrição do equipamento ARF-SOFIA e seus componentes, do modelo físico-matemático, e das propriedades intrínsecas do tecido inseridas no modelo.

O equipamento de ARF é composto por um eletrodo, como elemento aplicador de RF, por uma fonte geradora de RF de onda senoidal entre 400 e 500 kHz e pelo eletrodo dispersivo que fecha o circuito do paciente.

3.1 ELETRODOS

Os eletrodos do sistema de ARF podem ser configurados como monopolar ou bipolar. Os eletrodos monopolar fecham o circuito com até quatro eletrodos neutros (eletrodos dispersivos ou de aterramento), comumente colocados nas coxas do paciente; a grande superfície das placas de aterramento destina-se a evitar o aquecimento excessivo no nível da pele [32]. Nos dispositivos bipolares, tanto o cátodo quanto o ânodo são posicionados dentro da ponta ativa do eletrodo, separados por um isolante [32].

A versão atual do protótipo ARF-SOFIA é ligada ao eletrodo de modo monopolar. A arquitetura, *design* e simulação mecânica do eletrodo foram objeto de estudo durante o desenvolvimento do projeto. A partir disso, fez-se o levantamento dos materiais e métodos com o intuito de ofertar um eletrodo de baixo custo.

O estudo de Zorbas e Samaras [89] afirma que a configuração monopolar de um único eletrodo no interior do volume do tumor requer uma escolha cuidadosa tanto da tensão de excitação como do tempo de tratamento. Estas duas variáveis são estudadas a partir de modelos de processos de interação entre o eletrodo e o tecido, e as características físicas do eletrodo podem influenciar na distribuição de temperatura [6, 8, 18, 90].

Neste cenário, dentro do projeto SOFIA, estudou-se o efeito que tinha o formato dos eletrodos no volume de ablação, como também os protocolos de operação do gerador de RF para verificar

as mudanças no tecido em diferentes tempos de procedimento. O estudo prévio foi desenvolvido com eletrodos comumente utilizados para eletro bisturi ¹ [90]. A figura 3.1a descreve a geometria dos eletrodos tipo faca, bola, anel e agulha. As dimensões da parte ativa do eletrodo estão descritas na tabela da figura 3.1.

Na figura 3.1b mostra-se as superfícies isotérmicas, delimitada por uma temperatura maior que 50⁰C, isto foi simulado utilizando a equação de Pennes que sera estudada mais para frente. A partir desses resultados, observa-se que dependendo do formato da parte ativa do eletrodo será o volume de lesão. Os eletrodos faca e agulha formam uma superfície em formato de elipsóide e os eletrodos bola e anel uma superfície esférica.

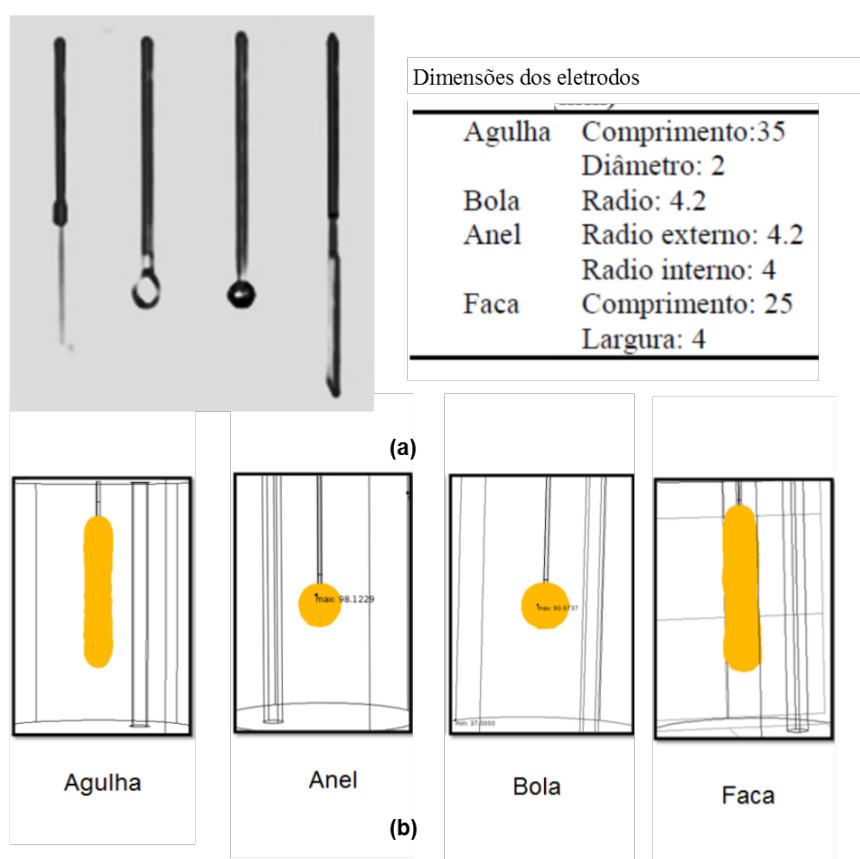


Figura 3.1: Geometria dos 4 eletrodos comumente utilizados para eletro bisturi e volume de ablação com superfícies isotérmicas. (a) Eletrodos agulha, anel, bola e faca. Tabela de dimensões dos eletrodos Fonte: Br Cirúrgica, <https://www.brcirurgica.com.br>, acesso em setembro de 2017. (b) Superfícies isotérmicas obtidas pelo modelo de elementos finitos da equação de bio calor. Adaptada de [90]

O volume de ablação está relacionado diretamente com a densidade da corrente, que também

¹equipamento médico de radiofrequência utilizado para fazer cortes cirúrgicos, produz uma coagulação imediata do tecido

depende da área de contato com o tecido [21]. Esta relação pode ser estudada a partir da equação 3.1.

$$\mathbf{J} = \frac{\sqrt{\frac{P}{|Z|}}}{A} \quad (3.1)$$

Sendo \mathbf{J} a média de densidade de corrente, P a potência em (W), $|Z|$ o módulo da impedância em Ω e A a área de superfície do eletrodo em (m^2). Deste modo, para eletrodos com grande área de contato com o tecido, a densidade de corrente é menor do que aqueles com uma superfície menor. No entanto, 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).

Independente do formato, o experimento com o protótipo de ablação ARF-SOFIA [29, 90] também demonstrou que é possível obter o volume de ablação desejado com uma potência constante de 40 W, sendo este valor bem menor do que aqueles utilizadas em equipamentos comerciais (cujas potências máximas variam de 100 W a 200 W) [24, 26, 32].

Existem diversos tipos de eletrodos, de modelos simples a complexos, buscando garantir o melhor volume de ablação e destruição do tecido tumoral [21]. No entanto, a configuração dos eletrodos para um sistema de ARF é muito diferente, mesmo que o funcionamento do equipamento do eletro bisturi seja parecido. 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, liberando substâncias químicas que auxiliam na ablação. Na figura 3.2 apresenta-se os 4 tipos de eletrodos para ARF.

Com o projeto SOFIA foi possível a construção de dois eletrodos guarda-chuva de 5 e 6 hastes (5H e 6H) (figura 3.3), e mediante experimentos, avaliar o comportamento da média densidade de corrente quando ocorre o aumento da impedância do tecido (10Ω - 100Ω) para uma potência constante ($P=40W$) [29]. Constatou-se que o eletrodo guarda-chuva 5H, por ter uma área superficial pequena, reduz a necessidade de se utilizar potências maiores.

Os eletrodos múltiplos tipo guarda-chuva são utilizados no desenvolvimento deste trabalho,

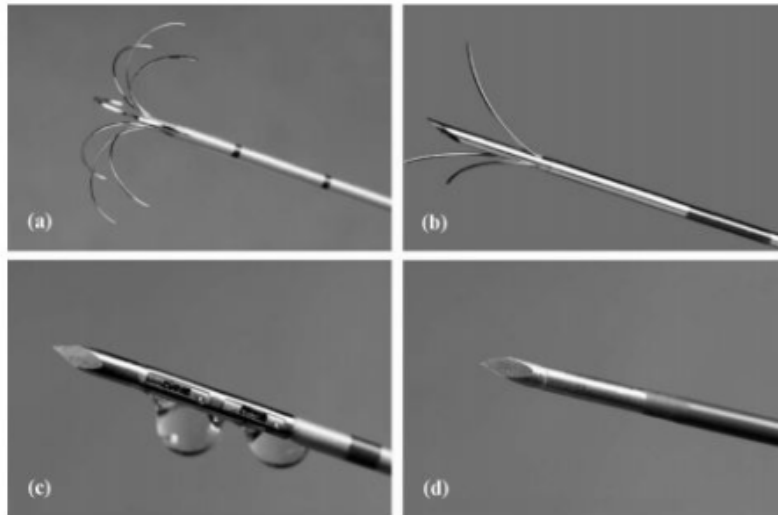


Figura 3.2: Diferentes configurações de eletrodos para ARF (a) Expansível de 8 hastes monopolar seco, (b) Expansível 3 hastes monopolar seco, (c) Agulha monopolar molhado e (d) Agulha monopolar seca, internamente resfriado. Adaptada de [29].

já que foi verificado que com o protótipo SOFIA se consegue uma ablação para um potência contínua de 40 W.

3.2 GERADOR ARF-SOFIA

O gerador de radiofrequência SOFIA (Laboratório de Biomédica, Engenharia Elétrica, UnB), é um protótipo controlado por tensão. O equipamento fornece uma potência de saída máxima de 50 W (potência dissipada média) e opera em uma faixa de frequência de 400-500 kHz. A tensão eficaz do tecido tumoral e a potência dissipada são monitoradas mediante circuitos que realizam medidas de tensão e corrente aplicadas ao fígado, possibilitando a análise em tempo real. Os parâmetros elétricos descritos foram dimensionados para uma faixa de impedância de 50-300 Ω . O gerador desliga automaticamente no evento em que existe o crescimento súbito de tensão eficaz conhecido como de *roll-off*.

O equipamento de ARF-SOFIA, quanto ao seu *hardware* eletrônico e seguindo o diagrama da figura 3.4, constitui-se de [29, 31]:

Um sinal de controle ligado a uma placa de controle e fonte controlada composta por um

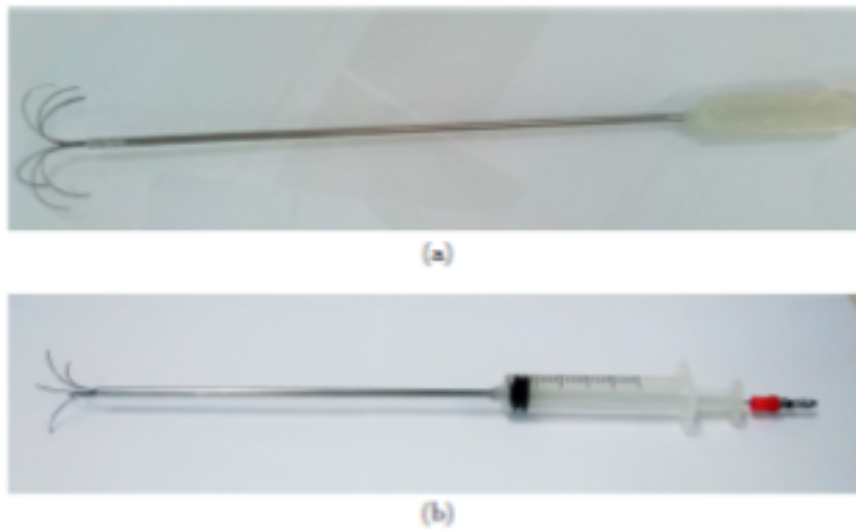


Figura 3.3: Eletrodos guarda-chuva do projeto SOFIA a) guardachuva de 5 hastes e b) guarda-uva e 6 hastes. Fonte: Adaptada de [29].

circuito oscilador que gera um sinal fixo na frequência de operação do equipamento; o circuito *driver* que gera, a partir do sinal produzido do oscilador, um segundo sinal de mesma frequência defasado em 180° . O circuito *driver* também é responsável por compatibilizar o sinal provindo do oscilador com o circuito de potência. Esta compatibilização se deve ao fato do circuito oscilador gerar um sinal com baixa amplitude e pouca corrente incapazes de acionar a etapa seguinte. E o circuito amplificador, fornecendo maior corrente e elevando a tensão do sinal pronta para o Gerador de RF.

O sinal para ablação é representada como saída do bloco da fonte controlada e entrada para o gerador de RF, seguida para o bloco de placa de medida e o casamento de impedância. Neste processo, retira-se a frequência fundamental do sinal amplificado na etapa anterior e realiza o casamento de impedância entre a saída do gerador e o fígado, e se implementa a interface de aquisição de sinais que realiza a captura de amostras da tensão e corrente aplicadas ao tumor para controle de potência e estimação de impedância do tumor. Esta parte do sistema realiza toda a parte de controle e segurança do equipamento. Recebe os *feedback's* de tensão e corrente para realizar o controle de potência por meio de tensão constante.

O equipamento tem dois modos de funcionamentos: o manual e o automático. O modo automático consiste em fixar uma potência para a ablação e o equipamento fará o controle automático para manter a potência desejada. O modo manual foi adicionado com o intuito de testar o efeito

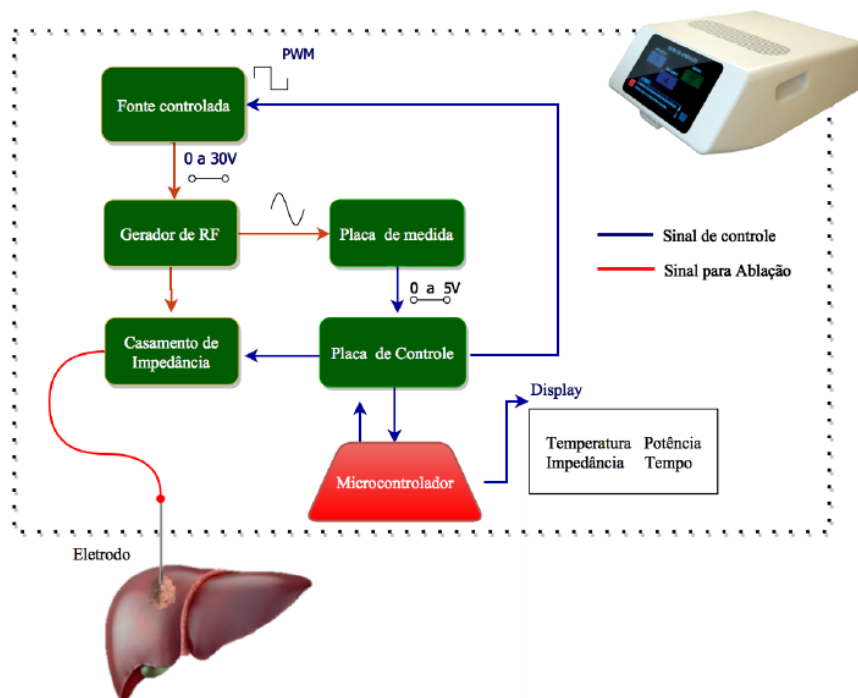


Figura 3.4: Diagrama do funcionamento geral do Equipamento ARF-SOFIA. A linha azul corresponde ao sinal digital utilizado para controle e a linha vermelha corresponde ao sinal analógico que é utilizado para realizar a ablação. Adaptado de Marques [29]

na área de ablação quando inserir uma onda em função da potência. Por exemplo, ajustar uma potência inicial de 5 W e final de 50 W e programar um incremento em 10 passos de 5 W num período de 10 minutos.

As medições de tensão e corrente efetuadas pelo equipamento são confiáveis, estes parâmetros resultam em valores de potência e impedância do fígado. A precisão destas medidas além de garantir o controle eficiente da potência aplicada ao fígado, proporciona a programação da interrupção do procedimento por meio da medida de impedância e limitando a tensão máxima de saída.

3.3 FLUXO DA METODOLOGIA

O diagrama da figura 3.51 apresenta os passos realizados para as análises indicadas neste estudo, nota-se todo o estudo se inicia com a realização dos procedimentos para o teste clínico e finaliza com a comparação dos resultados obtidos pelo dimensionamento da área e o tempo de

roll-off, via *software*, e os resultados do teste pré-clínico para validar se o modelo escolhido foi realmente o mais eficiente. As seções a seguir descrevem detalhadamente os passos realizados e as ferramentas utilizados neste estudo, esses passos foram respeitados conforme a hierarquia do diagrama. Os resultados serão divididos em dois capítulos: Modelo do potencial elétrico e Modelagem pela equação e biocalor.

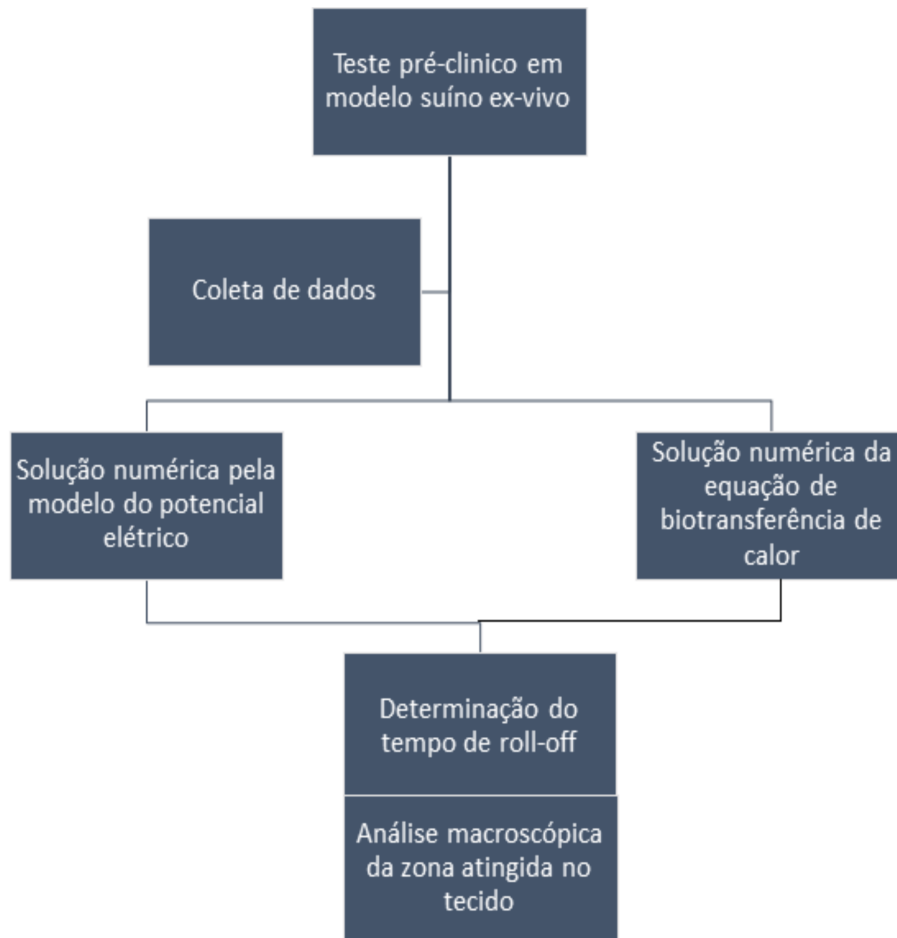


Figura 3.5: Ciclo metodológico para construção do estudo para o modelo termo-elétrico a partir do modelo suíno ex-vivo, a coleta de dados do equipamento ARF-SOFIA, e a apresentação de dois modelos do potencial elétrico e da equação de transferência de biocalor para obter o tempo de roll-off e as dimensões da zona atingida no tecido.

3.3.1 Testes pré-clínicos em modelo animal porcino para validação do modelo matemático

O equipamento ARF-SOFIA foi programado para fornecer uma potência efetiva de 20 W. O tempo de procedimento depende da resposta do potencial elétrico de cada amostra. Desse modo, o equipamento foi programado para detectar uma mudança abrupta do potencial elétrico como ocorrência do evento *roll-off*.

O eletrodo guarda-chuva, *LeVeen Standard 4.0* da *Boston Scientific*, foi esterilizado em cada aplicação (coleta de dados). Este eletrodo, foi mantido em todos os ensaios semiaberto com diâmetro de 25 mm. A temperatura do procedimento foi medida por um sensor termopar que acompanha o ARF-SOFIA e foi fixado junto com o corpo do eletrodo, a distância entre eles foi de aproximadamente 14 mm. Vinte fígados porcinos foram extraídas de suínos, saudáveis, com 5 meses de idade, com peso de 20 kg, adquiridas em um matadouro local dentro de 10 minutos da morte e os experimentos foram conduzidos no fígado dentro de uma hora após a colheita do órgão. Para manter a temperatura do tecido e reduzir os efeitos da perda do sangue que pode afetar a impedância elétrica, o fígado inteiro foi mantido tamponado com bolsas térmicas de 30°C. Em seguida, a setorização de 4 lóbulos no fígado foi feita e marcadas antes de ser colocado no eletrodo de dispersão. O eletrodo guarda-chuva foi colocado a uma profundidade de 1 cm entre a superfície do fígado e a ponta do corpo o eletrodo. Teve-se um total de 46 coletas efetivas para análise, no entanto dividimos em dois grupos experimentais: grupo experimental de calibração (GEC) com 30 experimentos para elaboração da modelagem e grupo experimental de validação (GEV) com 16 experimentos para validação.

O experimento de ablação em fígado *ex-vivo*, trata-se de um circuito fechado (figura 3.6), em que a carga é a peça de fígado que entra em contato com o eletrodo condutor. O deslocamento de cargas no fígado vai até o eletrodo de dispersão, colocado na parte inferior da peça de fígado. A fonte gera a tensão e corrente alternada com uma frequência de 400 kHz. Na saída do eletrodo há uma elevação de temperatura, provocando, depois de um tempo, a isolamento pela carbonização do tecido circundante. A velocidade do fluxo de energia elétrica e térmica é controlado pelo potencial elétrico. Pela descrição acima, percebe-se que a elevação de temperatura influencia a condução através da carga. Logo, necessita-se desenvolver um modelo para esse sistema, que

permita determinar aquele instante de não condução a partir do potencial de entrada no eletrodo condutor.

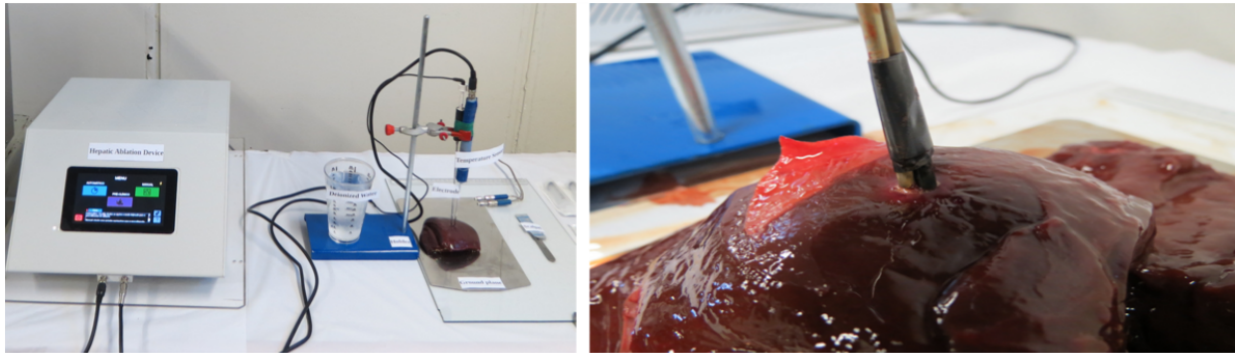


Figura 3.6: Bancada experimental do teste *ex-vivo* de ablação com fígado bovino e o equipamento ARF-SOFIA, imagem da peça de fígado com eletrodo e sensor de temperatura.

3.3.2 Coleta de dados dos testes pré-clínicos com modelo porcino

De acordo com os estudos de [91], os valores das variáveis de corrente e tensão eficaz na região de ablação do fígado, durante a operação, são armazenadas no equipamento ARF-SOFIA de modo automático. Esses sinais são mensurados por circuitos elétricos internos e discretizados pelo conversor analógico digital, feito isso, os dados são descritos em uma planilha (Anexo 1) e os gráficos são tratados mediante algoritmo de seleção e gráfico e dados.

A amostra foi identificada com as variáveis: tempo post-morte, temperatura inicial, tamanho e identificação de cavidades com diâmetro superior a 1.5 mm. Foram coletados os dados do potencial elétrico na carga, a fim de relacionar as propriedades dielétricas do sistema com o tempo de duração do processo. Além disso, foram coletados os dados de temperatura ao longo do procedimento para validar o modelo térmico do sistema.

3.3.3 Solução numérica dos modelos pela equação de potencial elétrico

Considera-se o sistema quase-estacionário com a tensão eficaz equivalente à tensão contínua (potencial elétrico) em quantidade capaz de transferir potência à carga, dessa forma analisa-se como a resposta a uma entrada degrau de tensão contínua. Estuda-se esse conjunto mediante dois circuitos, o primeiro circuito representa um sistema de primeira ordem RC, como sugere [23]. O

outro circuito representa um sistema de segundo ordem, isto deduzido a partir da forma da curva experimental e com o intuito de relacionar a arquitetura do eletrodo no modelo. Desta forma, o potencial elétrico de saída é obtido pela solução padrão dos sistema a um sinal degrau. Esta seção é descrita no Capítulo a seguir (capítulo 4).

3.3.4 Solução numérica do modelo da equação de transferência de biocalor

A solução numérica do modelo da equação de biocalor feita para condutividade elétrica dependente da temperatura, é definida pela equação de transferência de biocalor estudada no Capítulo 3 pela equação 3.3 e foi condicionada para o modelo de fígado porcino *ex-vivo*, com a equação a seguir 3.2.

$$\rho C_p \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial t} = k \nabla^2 T(x, y, z, t) + \sigma(T) \cdot |\nabla^2 V| \quad (3.2)$$

Onde os parâmetros e alguns de seus respectivos valores são: ρ é a densidade do tecido com valor de 1080 [kg/m³]; C é o calor específico do tecido de 3455 [J/(kg.K)]. Já no lado direito da Equação (2), k é a condutividade térmica que dependente linearmente da temperatura [W/(m.K)], σ é a condutividade elétrica [S/m], que é dependente da temperatura T ; $\nabla^2 V$ é o operador laplaciano do potencial elétrico com a unidade dada em volt [V]. A temperatura inicial da peça de fígado suíno (*ex-vivo*) foi adotada com o valor de 30°C. Não se alterou a temperatura para a próxima da corporal (36°C), pois esse processo promoveria modificações bioquímicas e estruturais [67].

No Capítulo 5, é apresentado a extensão da seção anterior e a solução numérica realizado pelo estudo computacional.

3.3.5 Análise macroscópica da área de ablação

A análise macroscópica, das informações da região tecidual de zona da lesão da peça experimental do modelo escolhido, ocorreu por meio fotográfico utilizando uma câmera digital Sony DSCH70 de resolução de 16.1 megapixels, para a validação do modelo em comparação com o teste *ex-vivo* realizado. Para cada amostra, fez-se dois cortes em cima do ponto de inserção do eletrodo como mostra a figura 3.7. O primeiro corte foi longitudinal com a peça seccionada em

duas partes, face 1 e face 2, até que toda a zona de ablação fosse exposta. Posteriormente a peça foi fotografada, e com a técnica de seleção do *software ImageJ*, em cada face foi contornada a zona de lesão com formato circular. A área foi estimada a partir da escala de 11,08 pixel/mm, estimada previamente.

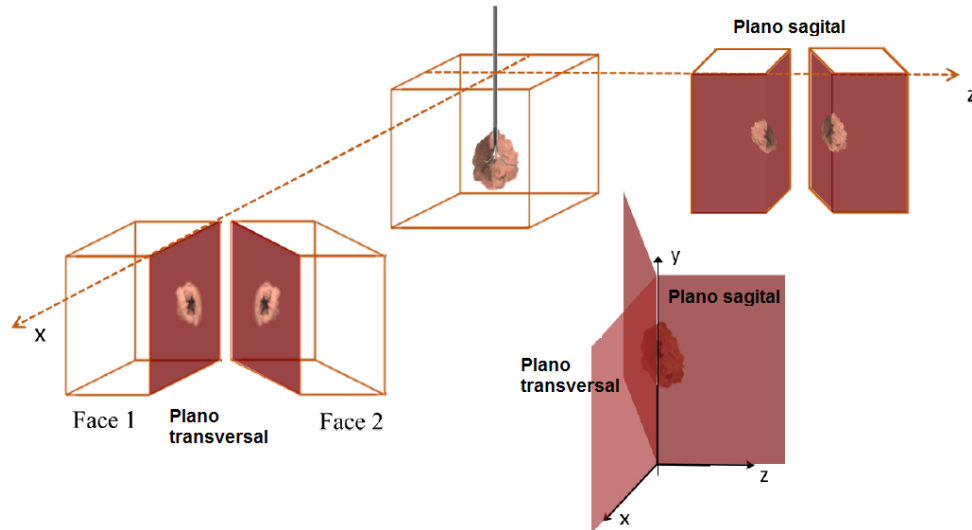


Figura 3.7: Ilustração dos cortes realizados nas peças de fígado para medir o diâmetro atingido sob os eixos x, y e z. Fonte: [92]

3.3.6 Estimar o tempo de *roll-off*

Estimar o tempo de *roll-off* pode facilitar o controle do procedimento já que evitaria a carbonização do tecido ao redor do eletrodo. Cada tecido tem suas características térmicas e elétricas, uma aplicação curta antes de executar o procedimento, o sistema pode identificar o parâmetro característico e estimar o tempo de *roll-off*. Assim, a partir do conhecimento da curva, o sistema pode fornecer o protocolo certo para realizar o tipo de ablação ou é possível treinar o sistema para uma toma de decisão que mantenha o resultado de uma necrose completa do tumor. Muitos estudos determinam o *roll-off* a partir da detecção do incremento da impedância [3, 16, 18, 93] a partir disso o sistema controla o potencial elétrico para manter o procedimento por mais tempo. Porém, pode ocorrer a interrupção imediata sem completar a ablação. A curva do potencial estuda-se para prever o volume de necrose [9]. No entanto, esses estudos não apresentam uma predição do tempo de *roll-off* a partir da representação do circuito elétrico.

4 MÉTODOS PARA MODELAGEM PELO POTENCIAL ELÉTRICO

Os métodos clássicos de identificação paramétrica consistem na estimação de parâmetros através da adaptação de métodos como: Mínimos Quadrados, Método de Erro de Predição, Variáveis Instrumentais. Neste capítulo, apresenta-se a resposta temporal do gerador ARF-SOFIA, para uma carga de tecido suíno *ex-vivo*, e identificação de atributos correspondentes. Em seguida, a resposta temporal é representada pela função custo do sistema de 1ª e 2ª ordem. Os parâmetros são estimados pela minimização da função custo, em termos da diferença entre a saída medida e a saída estimada, utilizando a ferramenta de *Curve fitting* de Matlab.

4.1 RESPOSTA TEMPORAL DO EXPERIMENTO DE ARF EM TECIDO *EX-VIVO*

Seguindo a metodologia do capítulo anterior, na seção 4.1.1 e 4.1.2, os dados foram divididos em dois grupos: Grupo experimental para calibração (GEC) e o grupo experimental para validação (GEV). O GEC, composto por 10 fígados, cada fígado foi dividido em 4 segmentos, para um total de 40 ablações. Foram descartadas 10 ablações devido ao segmento que não era suficientemente grosso para o tamanho do eletrodo. Portanto, o grupo GEC contém 30 experimentos ($n = 30$). O grupo GEV foi determinado a partir da experiência em 5 fígados, baixo iguais condições do GEV, para um total de 16 ablações efetivas. Esse grupo GE2 será posteriormente utilizado para validar o modelo elétrico e térmico.

Nesta seção, serão usados as coletas de dados do grupo de modelagem GEC. Na figura 4.1, tem-se a resposta temporal de 30 experimentos. A partir da observação do comportamento da resposta temporal, este estudo apresenta a representação do sistema como um circuito de 1ª e de 2ª ordem delimitado pelo instante de incremento de potencial. Por tanto, o desafio deste capítulo

é modelar o sistema para estimar esse instante chamado de *roll-off* e desse modo relacionar com as características da carga, o gerador e o tipo de eletrodo.

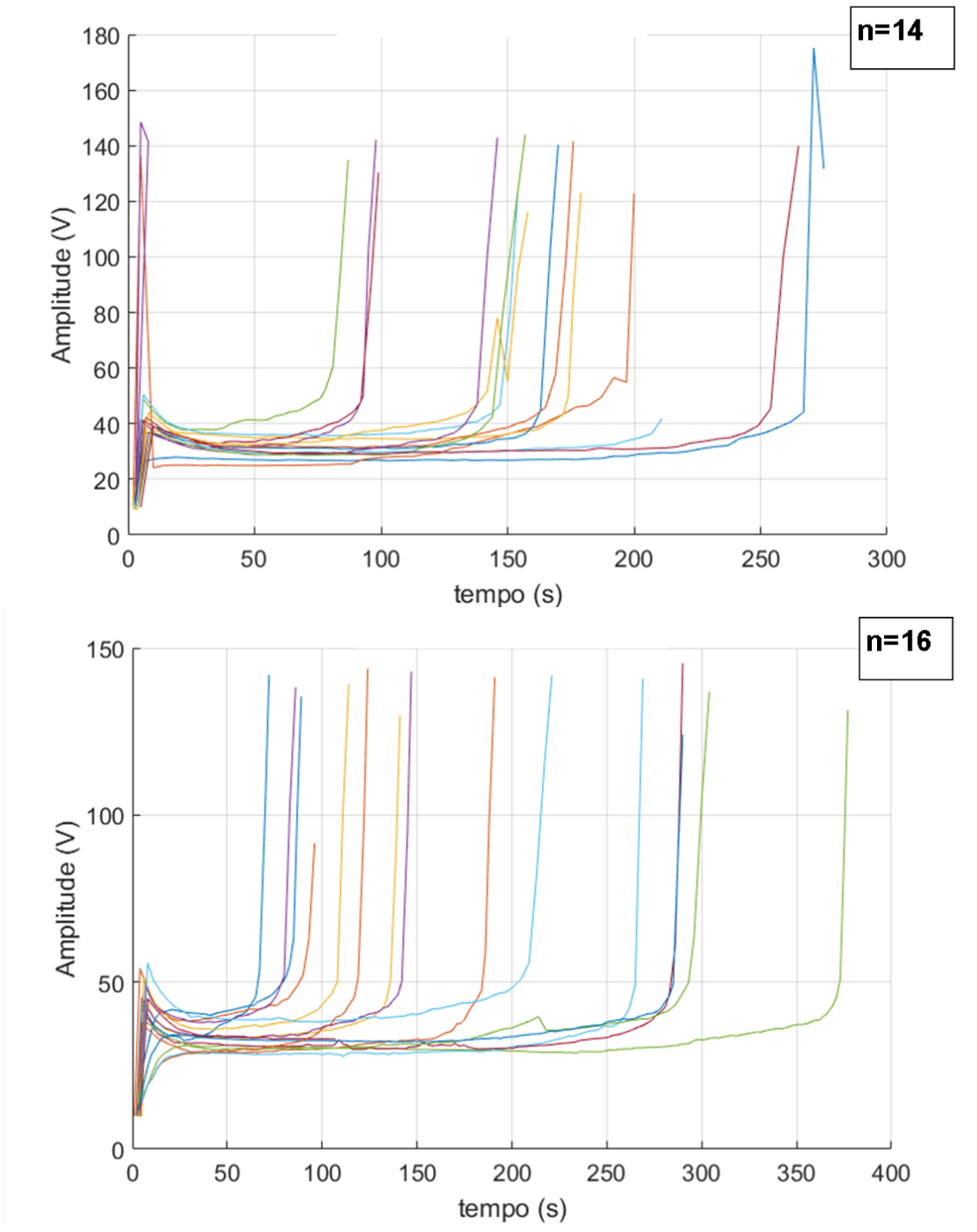


Figura 4.1: Resposta temporal para o grupo Experimental 1 (GE1) com 30 experimentos. Fonte: Própria.

4.2 CIRCUITO ELÉTRICO RC: SISTEMA DE 1^A ORDEM

Considera-se o circuito elétrico da figura 4.2, que foi rearranjado na forma de outros dois circuitos, denotados por Gerador RF e Fígado. O circuito gerador RF é um circuito linear com fontes independentes, bipolos lineares descrito em [?] e [31]. Na figura, mostra-se como um circuito equivalente de Norton sob a carga. O circuito Fígado é representado como uma carga dielétrica pelo circuito paralelo RC.

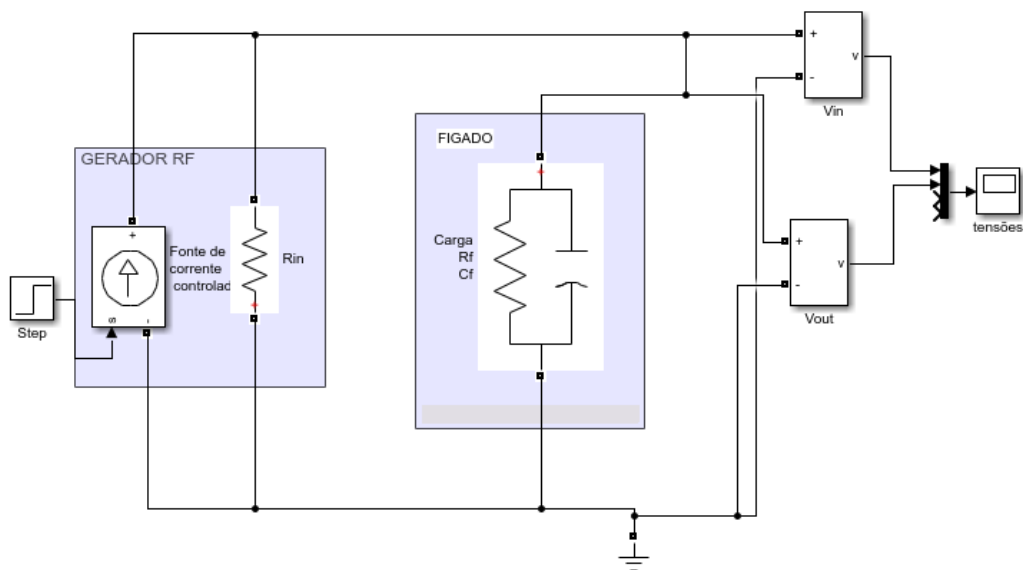


Figura 4.2: Representação elétrica do sistema mediante dois circuitos: Gerador e Fígado, sendo o circuito gerador uma fonte de corrente controlada com a resistência equivalente e o circuito Fígado a carga paralela resistor-capacitância do tecido. Fonte: Própria.

O circuito representa um sistema de primeira ordem RC, como sugere [23], em que o potencial elétrico de entrada é obtido pela Equação 4.1:

$$V_{out}(t) = V_r(1 - e^{-\frac{t}{\alpha}}) \quad (4.1)$$

sendo, V_r o potencial em estado estacionário ($I \cdot R_{in}$), α a constante de tempo RC. O modelo matemático definido na equação 4.1, estabelece que o potencial elétrico de entrada possui um comportamento exponencial de decaimento, controlado pelos parâmetros α e V_r . O primeiro parâmetro, a constante de tempo RC, diferencia-se de acordo com as características físicas do fígado. Quando o tempo do procedimento se aproxima do valor de α o potencial V_{out} será 63%

de V_r , isso indica que quanto maior for o α , maior será o tempo de subida da curva.

O gerador ARF-SOFIA faz uma amostragem dos dados de tensão eficaz aproximadamente a cada 2 segundos durante o procedimento. Neste estudo, os dados serão considerados como uma resposta temporal ao degrau, a partir de assumir o problema elétrico deste estudo como um problema quase estático [93–95]. Uma aproximação da resposta temporal é a curva do gráfico na figura 4.3, onde o sistema de 1º ordem é delimitado pelo tempo t_{ro} o tempo de ocorrência (segundos) *roll-off*, que é o instante de tempo de crescimento súbito do valor do potencial elétrico. Nesse instante, o equipamento é desligado determinando o fim do procedimento.

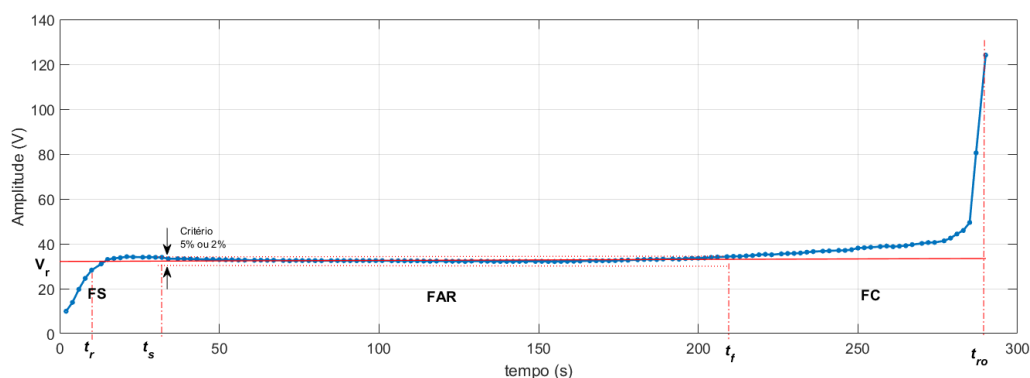


Figura 4.3: Aproximação da resposta temporal para o ARF-SOFIA e identificação de regiões para delimitar o modelo de 1ª ordem.

Baseado nas características do sistema de 1ª ordem ao degrau, o exercício de ablação pode ser dividida por 3 fases: Subida (FS), fase de aquecimento resistivo (FAR) e fase de carbonização (FC) como especificado na figura 4.3. Cada fase é delimitada por um tempo correspondente:

- **FS** esta entre o zero e o tempo de acomodação t_s , onde pode atingir o 95% ou 98% do valor de regime permanente V_r , desta forma pode se dizer que:

$$\frac{t_s}{\alpha} = -\ln(0.02) \quad t_s \approx 3,912\alpha \quad \text{para } 98\%$$

ou

$$\frac{t_s}{\alpha} = -\ln(0.05) \quad t_s \approx 2,995\alpha \quad \text{para } 95\%$$

- **FAR** está entre o tempo t_s e o tempo final t_f , que será considerado como o tempo em que termina a função de um sistema de 1º ordem,

- FC está entre o tempo t_f e o tempo *deroll-off* t_{ro} .

4.3 CIRCUITO ELÉTRICO ELETRODO-CARGA: SISTEMA DE 2^A ORDEM

Considera-se o circuito elétrico, da figura 4.4, um modelo capaz de avaliar a influência que cada componente do sistema gera na resposta temporal durante a ARF, subdividido em três circuitos: Gerador Rf, eletrodo e fígado. O que difere do modelo anterior é o circuito eletrodo, para isso, a teoria clássica cinética de elétrons a partir da equação do movimento para correntes alternadas modela o condutor como uma indutância L em serie com a resistência R. Esse modelo teórico permite prever e calcular as propriedades elétricas de materiais do condutor em que faz-se a hipótese de que sobre os elétrons age, além da força elétrica, uma força de arrasto proporcional a sua velocidade. Isso não entra em contradição com a hipótese de o elétron só interagir com a rede de íons de fundo durante as colisões porque o que conta é o comportamento médio total dos elétrons [96].

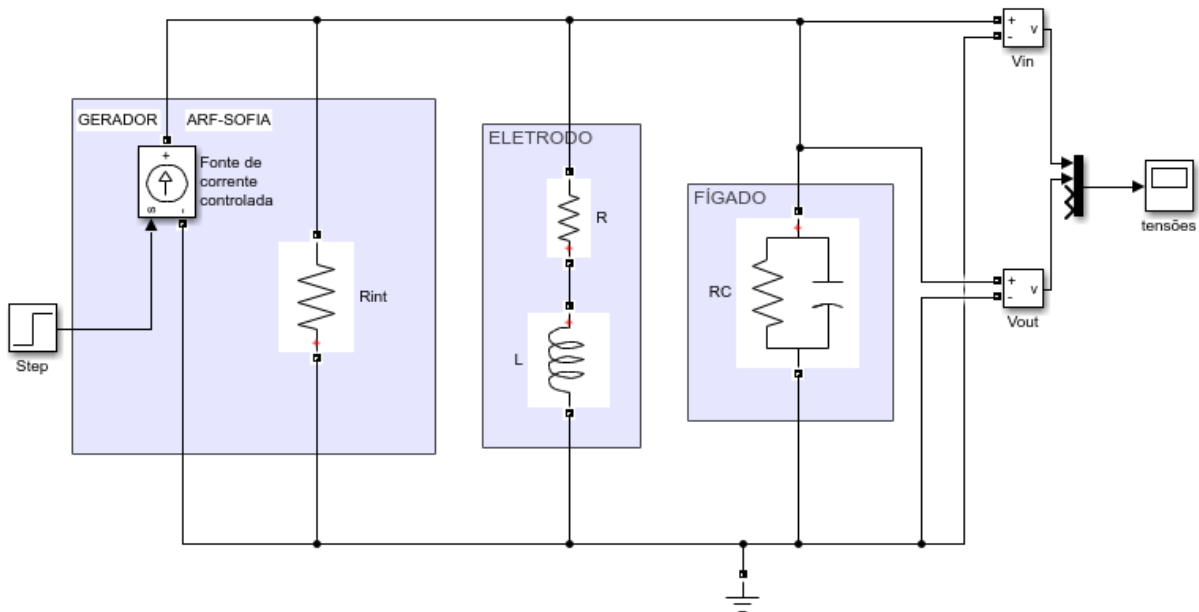


Figura 4.4: Representação elétrica do sistema mediante três circuitos: Gerador, eletrodo e fígado, sendo o circuito gerador uma fonte de corrente controlada com a resistência equivalente, o circuito do eletrodo como uma resistência em serie com a indutância e o circuito Fígado a carga paralela resistor- capacitância do tecido.

No entanto, a resposta temporal dos experimentos tem o comportamento aproximado à resposta do sistema de 2ª ordem padrão da forma 4.3:

$$V_{out}(t) = V_r - V_r \frac{e^{\zeta\omega_n t}}{\sqrt{1-\zeta^2}} \text{sen}(\omega_n \sqrt{1-\zeta^2} t + \phi)$$

$$\phi = \tan^{-1} \frac{\sqrt{1-\zeta^2}}{\zeta}$$
(4.3)

Essa resposta transitória pode ser caracterizada pelas grandezas: tempo de subida t_r , instante de pico t_o , sobre sinal M_o e tempo de estabilização t_s a partir das seguintes relações [97]:

$$t_r = \frac{\phi}{\omega_n \sqrt{1-\zeta^2}}$$

$$t_o = \frac{\pi}{\omega_n \sqrt{1-\zeta^2}}$$

$$t_s = 4/\zeta\omega_n (2\%)$$

$$t_s = 3/\zeta\omega_n (5\%)$$

$$M_o = e^{-\pi\zeta/\sqrt{1-\zeta^2}}$$
(4.4)

Assim, a resposta temporal pode ser subdividida nas regiões da figura 4.5 e nela destacam-se algumas das relações da equação 4.4, que são de interesse durante a construção do modelo. O circuito de 2ª ordem também é delimitado pelo tempo t_f da figura.

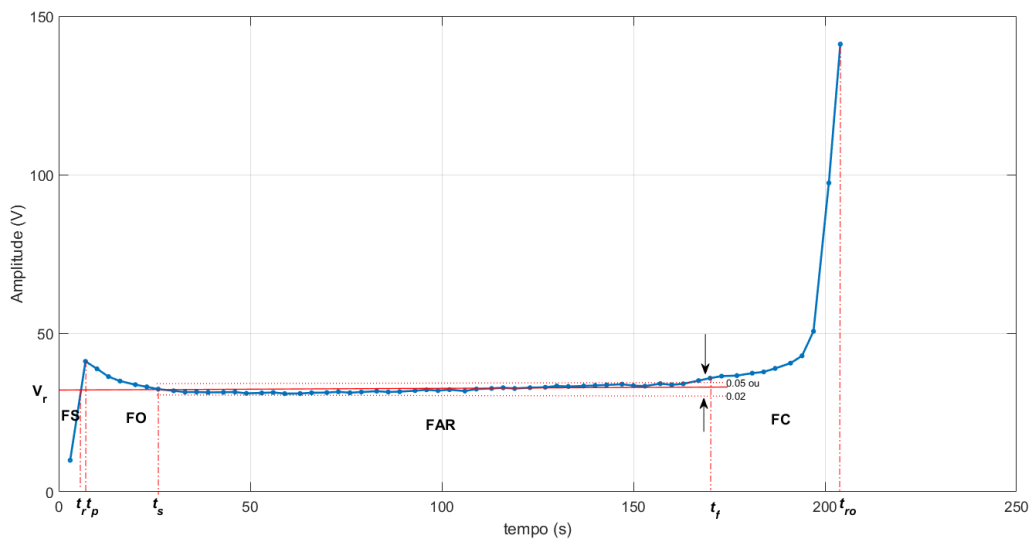


Figura 4.5: Aproximação da resposta temporal para o ARF-SOFIA e parâmetros e descritores para delimitar o modelo de 2ª ordem.

O exercício de ablação pode ser dividida por 4 fases: Subida (FS), fase de oscilação do potencial (FO), fase de aquecimento resistivo (FAR) e fase de carbonização (FC) como especificado na figura. Cada fase é delimitada por um tempo correspondente,:

- **FS** está entre o zero e o tempo de subida t_r ,
- **FO** está entre o tempo t_r e o tempo de estabilização t_s , o tempo t_s é onde a amplitude pode atingir o 95% ou 98% do valor de regime permanente V_r ,
- **FAR** está entre o tempo t_s e o tempo final t_f , que será considerado como o tempo em que termina a função de um sistema de 2^a ordem,
- **FC** está entre o tempo t_f e o tempo de *roll-off* t_{ro} .

4.4 MÉTODO PARA MODELAR O SISTEMA ARF-SOFIA

4.4.1 Atributos a partir da curva experimental

Os atributos que são estimados na curva experimental são: V_r , t_s , t_f e t_{ro} . Para isso, foi desenhado o algoritmo que compara o valor da amplitude atual com dois vizinhos próximos da forma a seguir:

- Sejam os vetores **A** e **t** de tamanho N os dados coletados da amplitude e tempo respectivamente.
- Seja $A(n)$ o dado da amplitude coletado no instante t_n e $A(n+1)$ e $A(n+2)$ o dado da amplitude em dois instantes passados a n, sendo n a posição do vetor.
- Avaliar a variável critério de estabilização como:

$$\begin{aligned} cs1 &= |1 - A(n)/A(n+1)| \\ cs2 &= |1 - A(n)/A(n+2)| \end{aligned} \tag{4.5}$$

- Sim $cs1$ e $cs2$ são ≤ 0.05 para o critério 5% então salvar o valor de $A(n)$ em um novo vetor $V_r(i)$ e o tempo $t(n)$ no vetor $t(i)$.
- Senão avaliar para o valor de $A(n+1)$

Deste modo, se construí um vetor V_r onde a posição $i=1$ corresponde ao t_s e $i=fim$ é o tempo t_f , que corresponde a região **FAR** da curva. Considera-se nessa região, avaliar a capacidade que o tecido tem para se transformar em energia térmica, já que apresenta características de uma carga totalmente resistiva. Dessa forma, pode-se determinar a velocidade em que esse trabalho é realizado e define-se o atributo de velocidade RV do sinal como:

$$RV = \frac{V_r^2}{t_f - t_s} \quad (4.6)$$

Por último, tem-se a região **FC** delimitada pelos tempos de *roll-off* t_{ro} e t_f . Uma característica dessa região observada experimentalmente, é que para um eletrodo agulha o tempo de permanência nessa região é muito pequena comparada com o eletrodo guarda-chuva. Portanto, avalia-se a razão entre t_f e t_{ro} , para o caso guarda-chuva, sendo que para agulha a razão será muito próxima de 1.

4.4.2 Atributos para o sistema de 1ª e 2ª ordem

Neste estudo, a amplitude da tensão no regime estacionário, V_r , será o parâmetro fisiológico básico do tecido, e será um indicador da atividade de aquecimento do tecido em estudos de ablação. As condições podem variar de um experimento para outro influenciadas por questões como quantidade de sangue, distância de vasos e veias, distância entre os eletrodos (ativo e a placa de aterramento), condutividade térmica.

Os parâmetros V_r e as constantes de tempo α e $\tau = 1/\zeta\omega_n$ serão estimados pelo ajuste da equação do sistema de 1ª e 2ª ordem respectivamente, mediante a ferramenta *Curve fitting* do Matlab. A partir do anterior, pode-se determinar o tempo t_s com a equação 4.2 e 4.4 para utilizando os dois sistemas.

4.4.3 Modelo para determinar o tempo de *roll-off*

Em procura da relação entre as variáveis do sistema elétrico para determinar o tempo de *roll-off* foi modelada a função do tempo t_{ro} da forma a seguir:

- Determinar o tempo de estabilização t_s a partir dos parâmetros do sistema de 1^a e 2^a ordem e analisar a diferença e menor erro entre os valores experimental e estimado;
- Encontrar a relação RV da equação 4.6 na região FAR e observar, graficamente, o comportamento t_{ro} Vs. RVC;
- Determinar a função da curva anterior que depende do potencial V_r e os tempos t_s, t_f ;
- Analisar a região FC mediante o desvio padrão da dispersão do atributo dFC para os n experimentos. Sim o grau de dispersão é menor que 10%, determinar a media aritmética da relação t_{ro}/t_f ;
- Substituir o t_s em função da constante de tempo para o sistema de 1^a ou 2^a ordem e t_f em função de t_{ro} .
- Colocar em evidência o t_{ro} em função de V_r e do parâmetros caraterístico do sistema: a constante de tempo.
- Validar a função de t_{ro} com o grupo experimental 2 (Capítulo 6: Resultados).

5 METODOS PARA MODELO COM A EQUAÇÃO DE BIOCALOR

Neste capítulo, apresenta-se o estudo do modelo matemático (equação de transferência de biocalor de Pennes), utilizando as definições das condutividades elétricas de três estudos da literatura [17, 26, 83], e encontrar por meio de simulação utilizando o *software* comercial *COMSOL Multiphysics*®, qual dos modelos de condutividade elétrica se adéqua ao protótipo de RF desenvolvido. Contudo, apresentar os volumes de ablação, temperatura e tempo de ocorrência do fenômeno *roll-off* em modelos *ex vivo* e *in vivo*. Por fim, minimizar o número de parâmetros para a descrição da terapia de ARF.

5.1 MODELAMENTO TERMOELÉTRICO DO SISTEMA

O modelamento deste sistema é baseado na resposta da equação de biocalor de Pennes, descrito no capítulo 3, na equação (2.2). O modelo foi implementado e resolvido numericamente usando o *software* *COMSOL Multiphysics* 5.3 (COMSOL, Inc., Burlington, MA, EUA). Esta ferramenta, permite estudar o fenômeno como um estudo tridimensional de elementos finitos.

5.1.1 Geometria

Conforme a figura 5.1, o tecido hepático saudável foi representado como um cilindro com 50 mm de raio e 120 mm de altura. A vascularização será representado geometricamente pelo cilindro interno de 10 mm de diâmetro e 120 mm de altura. O eletrodo de RF está dividido pela parte ativa e o manipulador (trocarte). A parte ativa pode ter diferentes formatos (Capítulo ?? item 4.1 eletrodos). Este modelo será feito para o formato guarda-chuva.

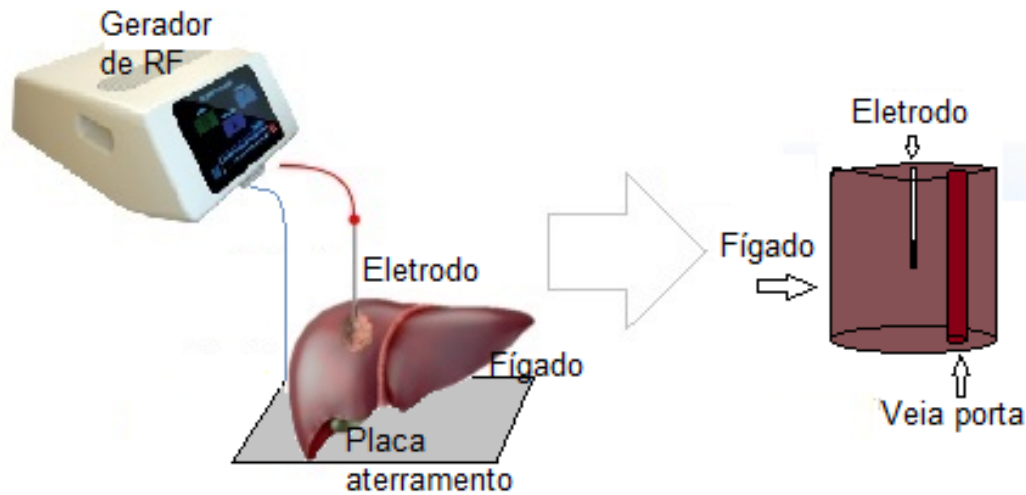


Figura 5.1: Representação 3D do sistema de ablação ARF-SOFIA baseado na montagem experimental. Descrição dos elementos e instrumentos do experimento básico e geometria do modelo de ablação para simulação em COMSOL.

5.1.2 Parâmetros elétricos e térmicos do fígado

Para este modelo:

- Não se implementou a variação da densidade e calor específico citado por Arenas et al. [22] devido ao baixo efeito no volume e diâmetro citado por Santos et al. [1]. Além, conforme [22] o valor destes dois parâmetros sofrem alteração quando o tecido carbonizar, e o equipamento ARF-SOFIA é desligado quando ocorrer o *roll-off* que é a isolação devido à carbonização.
- A dependência da temperatura da condutividade térmica foi modelada usando a curva experimental de Trujillo e Berjano [18] e [75] (Fig. 5.2, mediante a equação 2.5. Sendo $k_o = 0.502W/(m.K)$ para T de $37^{\circ}C$).
- A condutividade elétrica tem uma dependência da temperatura, embora não tenha sido determinada exatamente sua função. Em estudos do modelo para ablação térmica identificou-se três variantes para a função de condutividade elétrica em função da temperatura: Zhang et al. [17], Shao et al. [26] e Hall, Ooi e Payne [83]. Cada modelo tem características diferentes tanto do protocolo, forma de onda, potência como da arquitetura do eletrodo. A figura 5.3 mostra as curvas de cada função.

O estudo de Hall, Ooi e Payne [83] inclui o modelo para determinar a morte celular e a seleção de funções específicas que descrevem a dependência da temperatura para várias propriedades do tecido, assim a condutividade elétrica foi definida pela função linear da equação, 5.1 com uma variação $\Delta\sigma$ de 2%. O modelo foi avaliado numericamente para um eletrodo de formato agulha com uma diferença de potencial de 60 V.

$$\sigma(T) = \sigma_{ref} + \Delta\sigma(T - T_{ref}) \quad (5.1)$$

Zhang et al. [17] utilizou uma função linear para temperaturas menores que 100°C e definiu outras funções para as demais temperaturas (Equação 5.2). O modelo foi avaliado para o eletrodo agulha, submetido a um potencial entre 35 e 40 V até ocorrência do *roll-off*.

$$\sigma(T) = \begin{cases} \sigma_{ref}[1 + 0.02(T - T_{ref})] & T \leq 100^{\circ}\text{C} \\ (-0.51084T + 53.664)\sigma_{ref} & 100^{\circ}\text{C} < T \leq 105^{\circ}\text{C} \\ 0.0258\sigma_{ref} & T > 105^{\circ}\text{C} \end{cases} \quad (5.2)$$

Da mesma forma, tem-se a comparação com o estudo de Shao et al. [26] que utiliza um gerador comercial, o eletrodo guarda-chuva refrigerado e um protocolo de operação, definido da seguinte forma: Potência máxima de 50 W até atingir 70°C e depois 23 W. Além da condutividade elétrica e térmica, também definiu a equação do calor específico do tecido

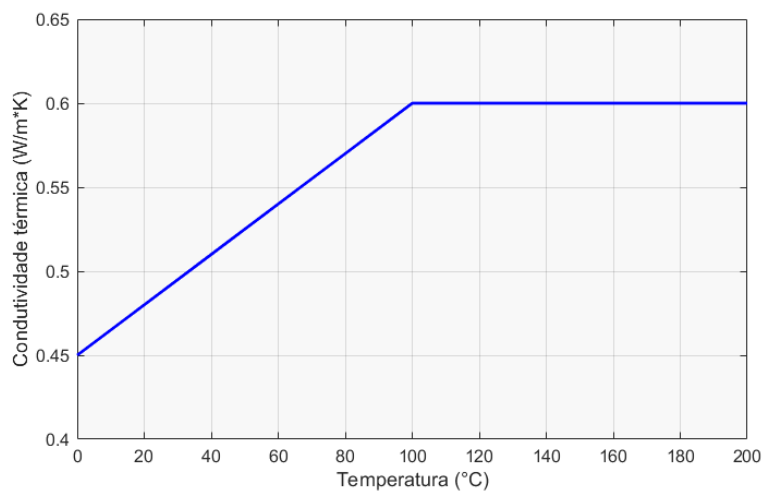


Figura 5.2: Função por partes da condutividade térmica dependente da temperatura para o fígado post-mortem. Fonte: adaptada de [98]

dependente da temperatura. A condutividade elétrica foi definida pela equação da solução de clorido de sódio apresentada por [85].

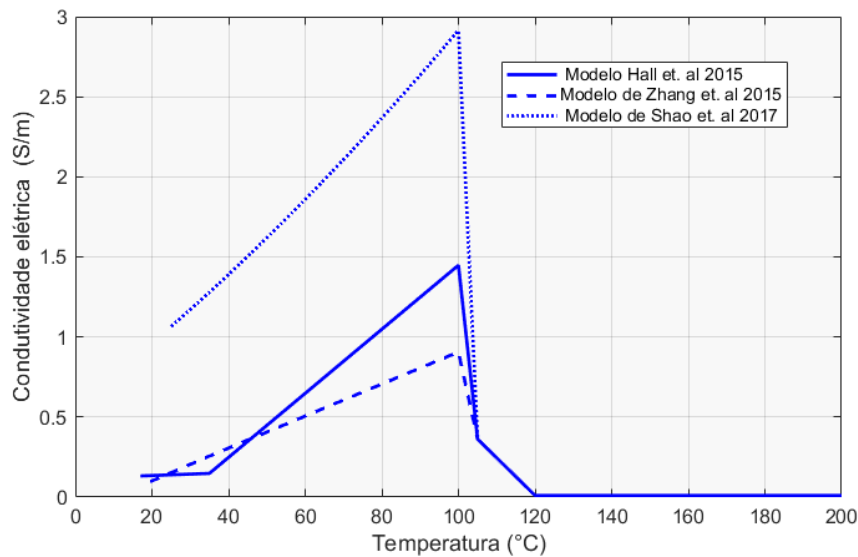


Figura 5.3: Três modelos descritos na literatura para modelar a condutividade elétrica dependente da temperatura para o fígado *ex-vivo*. ([17, 26, 83])

- A taxa de perfusão sanguínea é zero para os testes *ex-vivo* e diferente de zero para os *in vivo*

Mesmo que o modelo de [75] confirme que não houve melhora significativa na precisão da simulação ao adotar o modelo dependente da temperatura, Guntur et al. [74] e Hall, Ooi e Payne [83] afirmam que as propriedades térmicas e elétricas variam em 42% entre 20 e 90°C e devem ser consideradas para a previsão da distribuição de temperatura do tecido.

5.1.3 Parâmetros elétricos do eletrodo

O eletrodo tipo guarda-chuva é composto por duas partes: ativa e manipulação (trocarter). A parte ativa é feita de um material elétrico de ligas de níquel-titânio (nitinol) e o cateter é de aço. As características elétricas dos materiais utilizados no eletrodo são descritos na tabela a seguir (Tabela 5.1):

Tabela 5.1: Parâmetros do eletrodo guarda-chuva

Parâmetros (simbologia)	Quantidade
Parte ativa	
Densidade do nitinol (ρ)	6450 kg/m ³
Calor específico (C)	840 J/(kg.K)
Condutividade elétrica (σ)	1e8 S/m
Condutividade térmica (k)	18 W/(m.K)
Cateter	
Densidade do aço (ρ)	70 kg/m ³
Calor específico (C)	1045 J/(kg.K)
Condutividade elétrica inicial(σ)	1e-5 S/m
Condutividade térmica (k)	0,026 W/(m.K)

5.1.4 Módulo do subsistema elétrico

Esse subsistema é inserido no *software* mediante o módulo AC/DC do COMSOL *Multiphysics*. As equações desse módulo são definidas no capítulo 3 nas equações 2.7 e 2.8. Portanto, na geometria simplificada do modelo define-se:

- O comportamento estático devido à frequência de 480 kHz.
- A voltagem $V_{out}(t)$ da equação 4.1 na parte ativa do eletrodo.
- O aterramento ($V=0$) na área inferior do cilindro.

5.1.5 Módulo do subsistema térmico

O subsistema térmico do módulo *Bioheat transfer* do *software* COMSOL *Multiphysics* é governado pela equação de transferência de biocalor de Pennes, descrito no capítulo 3, equação 2.4.

Este módulo contém os mecanismos que atuam no processo mediante a seleção dos domínios correspondentes. Como parâmetro inicial, definiu-se a temperatura inicial T_o . Não foi considerado o valor de taxa de transferência de calor do metabolismo ($Q_{met}=0$). No cenário de teste *ex-vivo*, a taxa de perfusão ω é zero. Adiciona-se o efeito na transferência de calor pela fonte elétrica Q_{fonte} . Seleciona-se os domínios para avaliar a transferência de calor: eletrodo (trocartere e eletrodos ativos) e o cilindro menor como a influência devido a perfusão sanguínea.

5.1.6 Malha e execução do estudo

Converte-se a geometria 3D em elementos discretos utilizando a malha *mesh tetrahedral*, com 14834 elementos para o eletrodo e 94163 elementos para o resto do sistema.

Execução do estudo: O estudo se fez no domínio do tempo para 10 minutos. O resultado final será analisado para determinar a lesão do tecido por meio da superfície isotérmica e o modelo de Arrhenius. Além disso, observa-se o comportamento do modelo ao longo do procedimento através do potencial e da curva transiente da temperatura.

5.2 SOLUÇÃO NUMÉRICA DO MODELO

Expõe-se a solução numérica para dois estudos de caso, com o intuito de avaliar a concordância dos dados calculados matematicamente com os reais do sistema de ablação:

- Caso 1: Condutividade térmica e elétrica como funções de parâmetros dependentes da temperatura $k(T), \sigma(T)$.
- Caso 2: Condutividade elétrica σ constante.

5.2.1 Análise da simulação para o caso de parâmetros dependentes e independentes da temperatura

Na geometria 3D foi selecionado dois pontos de medição de temperatura (x_n, y_n, z_n) , na figura 5.4 se observa três imagens da geometria em diferentes ângulos de visão. Um ponto (x_1, y_1, z_1) é o extremo da haste da parte ativa do eletrodo (ponto azul) e o outro ponto (x_2, y_2, z_2) de cor verde é adicionado devido ao local do sensor de temperatura no experimento, este ponto dista 30 mm do eixo central do cateter.

Na figura 5.4 se expõe duas imagens que contem a curva de resposta para os dois casos de estudo: parâmetros dependentes de T (imagem superior) e parâmetros constantes (imagem inferior). Em cada caso se representa: a temperatura para os dois pontos de medição (azul e verde)

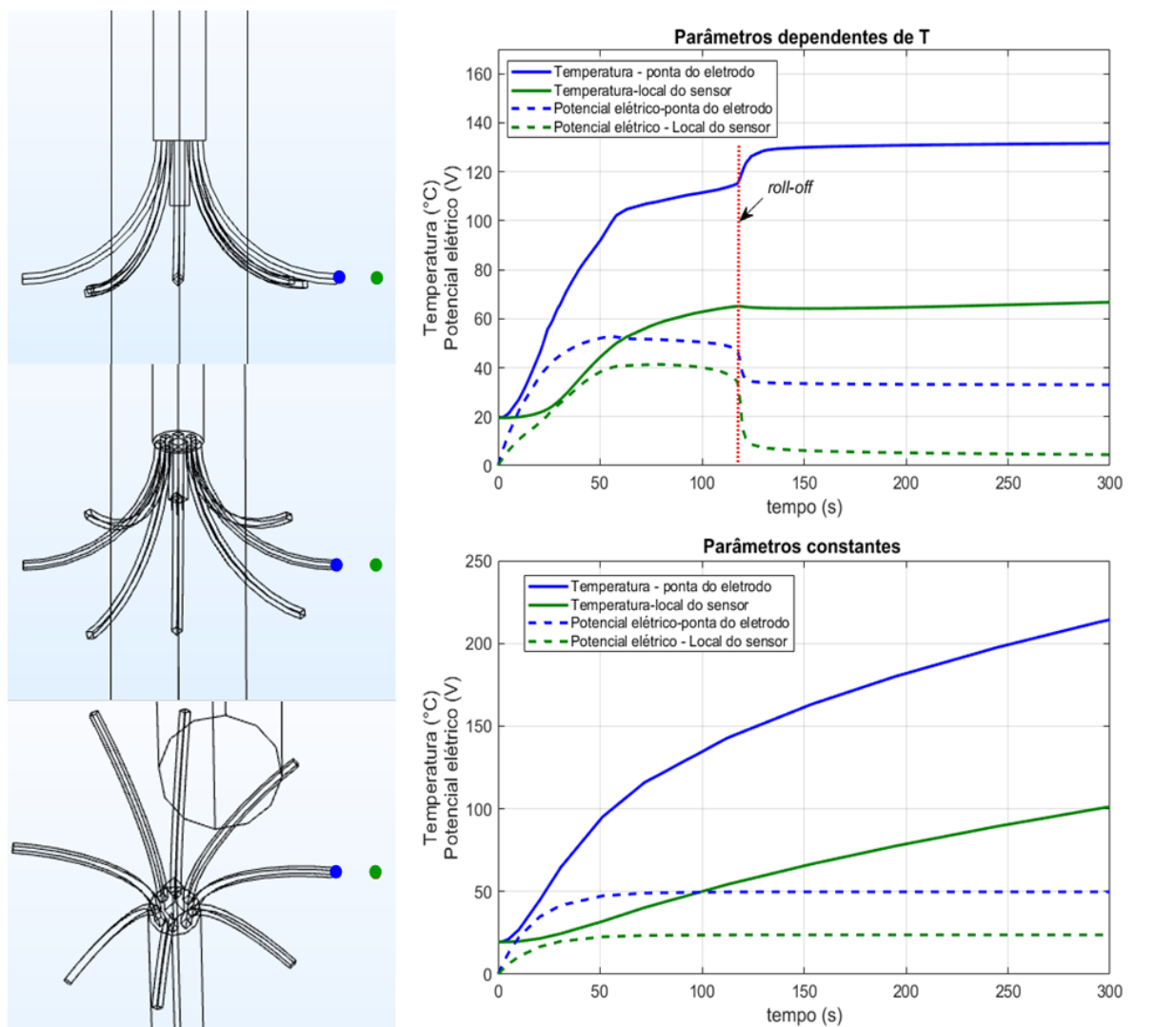


Figura 5.4: Resultado da simulação para os dois casos de estudo, parâmetros dependentes de T e parâmetros constantes. Imagem esquerda: Geometria tridimensional do eletrodo e os pontos de medição da resposta da simulação numérica (azul e verde). Imagem direita superior: Resposta da simulação Temperatura Vs. tempo para os dois casos: condutividade elétrica e térmica dependentes e independentes da temperatura. Curva azul, extremo da haste do eletrodo e curva verde a 30 mm do eixo central da geometria. Imagem direita inferior: Resposta da simulação potencial Vs. tempo para os dois casos: condutividade elétrica e térmica dependentes e independentes da temperatura. Curva azul pontilhada, extremo da haste do eletrodo e curva verde pontilhada 30 mm do eixo central da geometria.

por meio da linha de cor azul e verde, correspondentes aos pontos de medição. O potencial é representado pela linha pontilhada, e são da mesma cor dos pontos de medição (azul e verde).

Para o caso de estudo 1 (Fig.5.4 superior), observa-se a queda do potencial no tempo de 117,4 segundos, e uma temperatura de 115,3 °C. O tempo que a ponta do eletrodo levou para atingir os 100°C foi de 57,93 segundos. O tempo em que atinge os 50°C foi de 21,76 segundos. No ponto verde do sensor: a temperatura para o tempo de queda de potência foi de 65,07°C e o tempo em atingir 50°C foi de 57,92 segundos.

Para o caso de estudo 2 (Fig.5.4 inferior), não se observa o evento de queda de potencial, porém, não se tem uma temperatura máxima. Na ponta do eletrodo, o tempo para atingir a temperatura de 115,3 °C (temperatura de *roll-off* do caso anterior) foi 71,68 segundos e no local de sensor a temperatura para o mesmo tempo foi de 41,22°C.

Considerando o tempo de *roll-off* como o tempo em que o sistema atinge a temperatura de 100°C. Então, o tempo para o caso 1 foi de 117.4 segundos, e para o caso 2 foi 71.68 segundos. A partir deste valor, na simulação se observa o mapa de temperatura tridimensional encontrado para esse tempo específico (Figura 5.5). Na figura, observa-se a escala de temperatura entre o valor mínimo e máximo atingidos.

O volume atingido, para os dois casos, foi avaliado mediante duas técnicas, superfície isotérmica de 50°C e modelo de dano tecidual por Arrhenius (Ver Fig.5.6). Na imagem superior da figura 5.6, está presente uma superfície isotérmica contornada pelos pontos que alcançaram a temperatura de 50°C no tempo avaliado como *roll-off*.

A imagem do meio da figura 5.6 foi a resposta do modelo de Arrhenius, delimitado pela escala de fração de tecido danificado entre 0 e 1, sendo 1 como o volume de tecido morto. Por último, a imagem inferior da comparação entre os dois modelos para determinar a área afetada.

Uma particularidade da simulação foi no caso 1. Observou-se que a energia depositada pelo potencial elétrico do RF vai crescendo até ocorrer o *roll-off*, onde se percebe a queda de potencial. Na figura 5.7, se apresenta uma sequência da distribuição do potencial elétrico ao longo dos 5 minutos simulados. Percebe-se um valor máximo de potencial de cor vermelho que sobrepõe os eletrodos até o instante em que progressivamente deixa de conduzir e de transferir o campo de

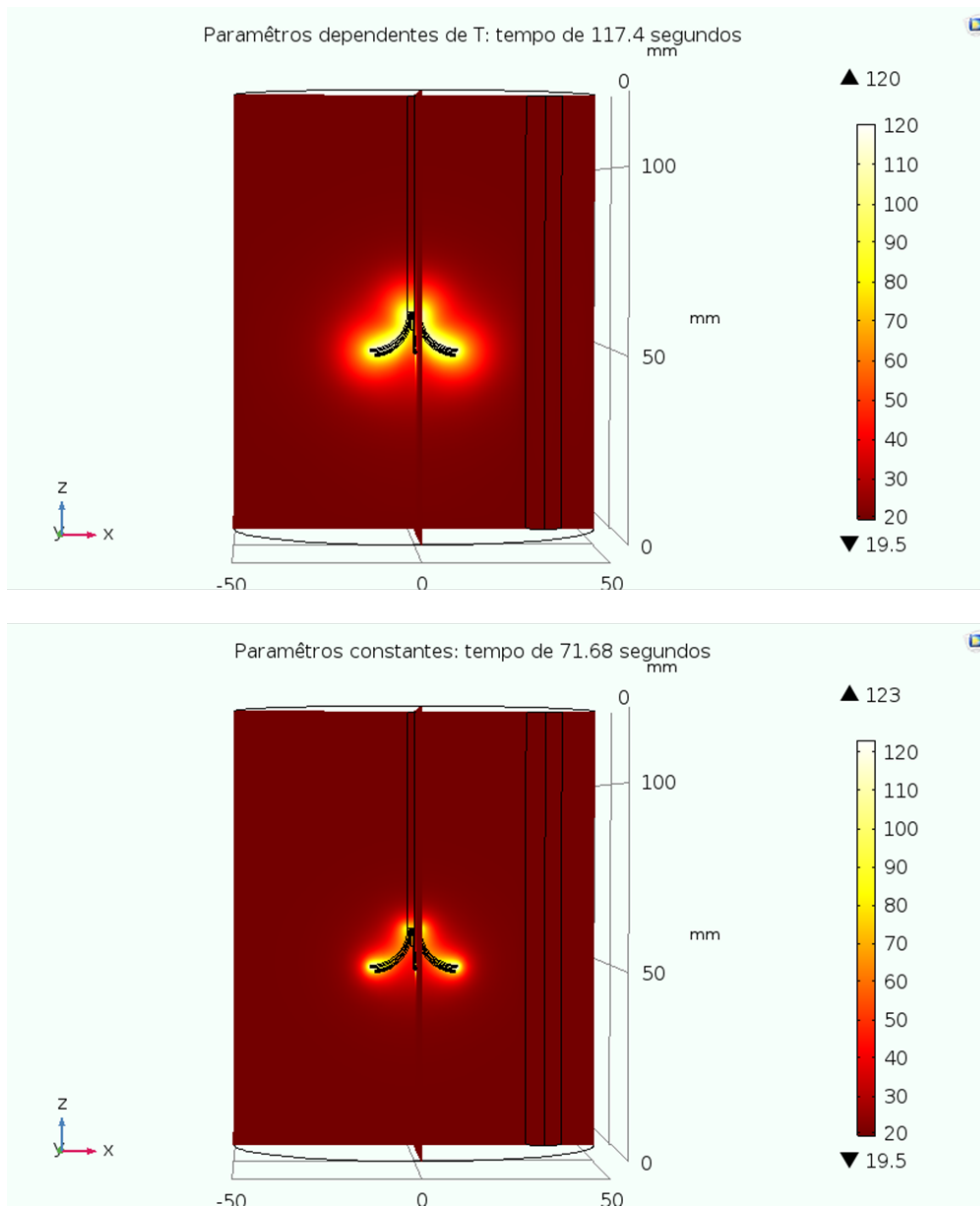


Figura 5.5: Ilustração da zona atingida no tempo da temperatura máxima para os dois casos: condutividade elétrica e térmica dependentes e independentes da temperatura.

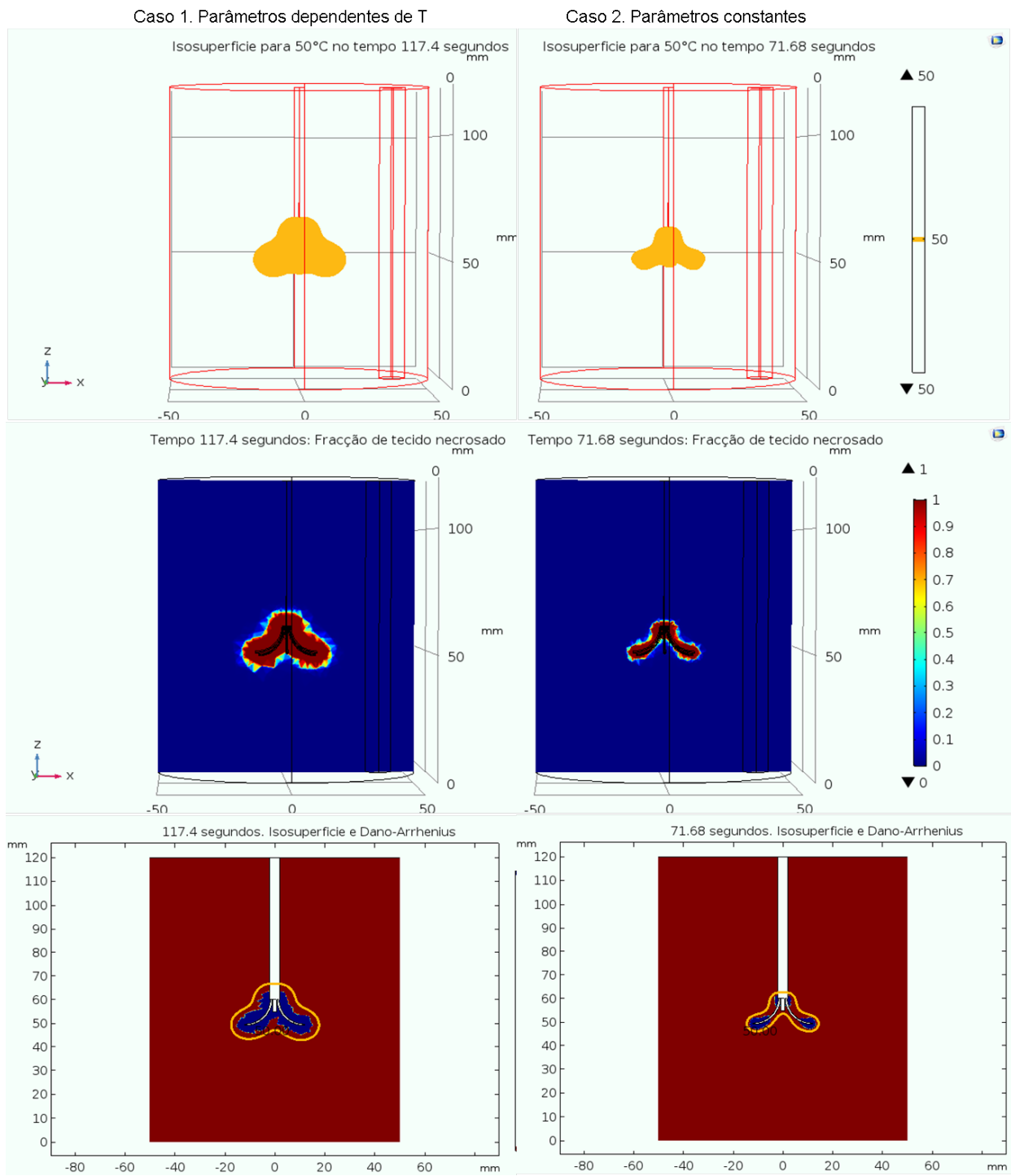


Figura 5.6: Ilustração do volume atingido com o modelo de isotérmica e dano térmico de Arrhenius para os dois casos: condutividade elétrica e térmica dependentes e independentes da temperatura. Imagem superior, isotérmica para temperatura de 50°C ; imagem do meio, dano térmico de Arrhenius com uma escala de 0 até 1; imagem inferior, comparação bidimensional do resultado com os dois modelos

potencial no tecido (tempo de *roll-off* 117,4 segundos aprox. 1,96 min).

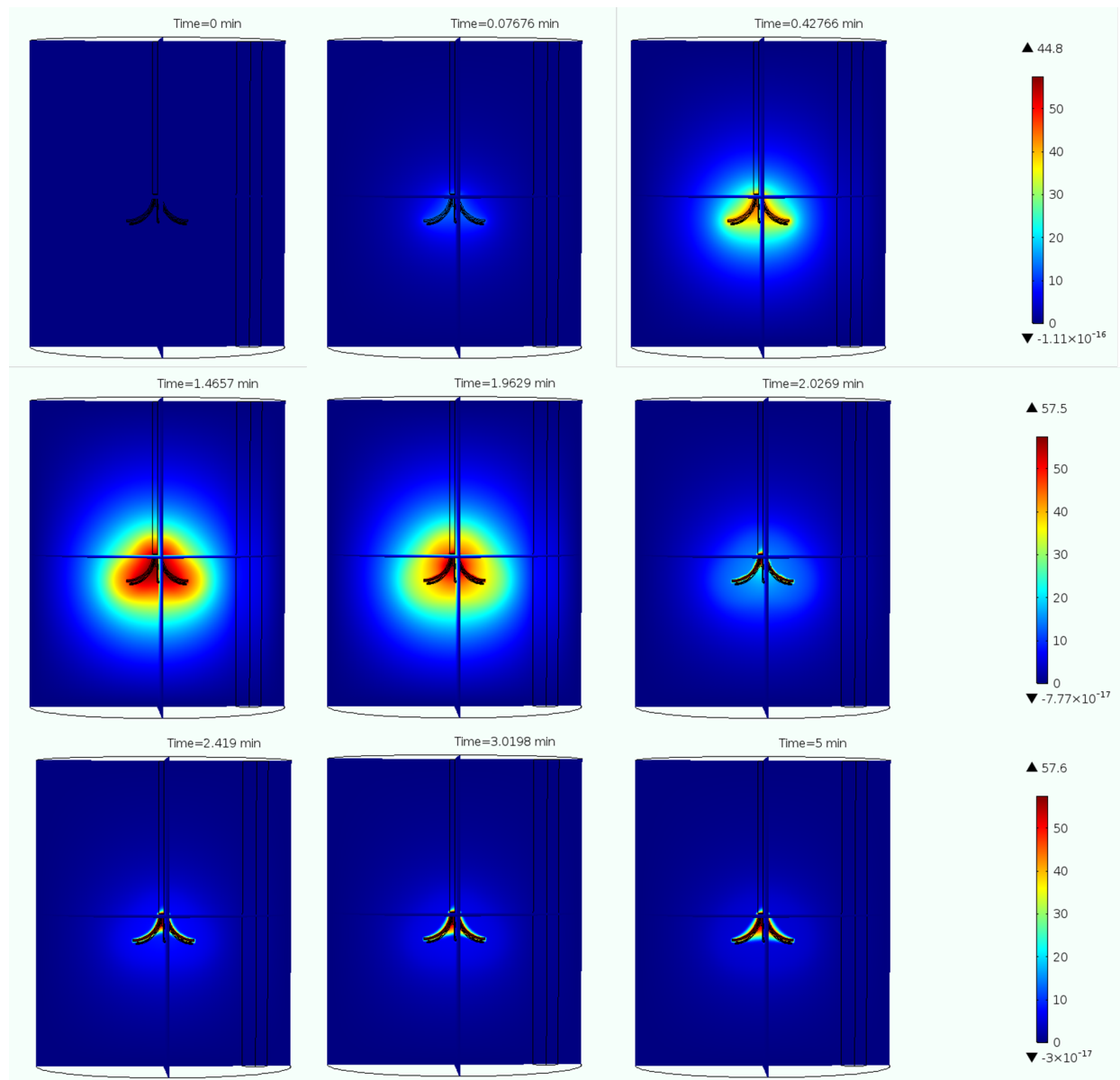


Figura 5.7: Imagens em sequência da resposta do potencial elétrico quando a condutividade elétrica e térmica são dependentes da temperatura. O mapa de evolução de potencial elétrico se observa em cada imagem, apresentando o máximo de potencial elétrico pela cor vermelha. Nessa sequencia se deteta o instante em que o potencial deixa de conduzir ao tecido circundante

Mediante uma análise qualitativa da resposta do modelo para os dois casos, mostra-se que :

- A resposta de temperatura com a condutividade térmica e elétrica constantes tem a mesma forma da curva que apresenta o modelo de Watanabe et al. [75] antes do *roll-off*, no entanto, o gerador utilizado por Watanabe et al. [75] mantém uma temperatura mais baixa e consegue permanecer em um tempo de procedimento de 20 minutos.

- A estimacão do tecido atingido pela superfície isotérmica a 50°C  maior que a estimada pelo modelo de Arrhenius, não entanto, se fez para 60°C como apresentou o [99] e tem-se igual resposta de correlaco entre a superfície isotérmica de 60°C e a Arrhenius. Portanto, pode-se estimar o volume de ablaco para uma superfície isotérmica e temperatura de 60°C.
- A resposta do potencial elétrico do estudo de caso 1 foi a mais aproximada da técnica de ARF. A queda de potencial indica que o sistema alcançou o patamar de temperaturas maiores que 100°C, porém, uma diminuco de agitao dos elétrons que não  suficiente para atingir o mesmo efeito biológico [76, 85], e imediata interrupo do gerador de RF. Com isto,  observável a limitao mencionada por Rathke et al. [32] onde a desidratao do tecido seguida pela carbonizao reduz a saída do gerador no volume alvo.
- A dependência da temperatura da condutividade elétrica, incluída no modelo do sistema, permitiu observar e estimar o tempo em que o gerador faz maior depósito de energia no tecido, o que contribuiu para estimar as dimensões de ablaco [67].

5.2.2 Análise da simulao para o três variantes da condutividade elétrica

Utilizando o método de simulao numérica descrito no item anterior, se realizou a simulao para os três modelos de condutividade elétrica apresentados por Hall, Ooi e Payne [83]: Model A, e Zhang et al. [17]: Model C. A figura 5.8(b) mostra a resposta numérica para os três modelos da condutividade elétrica em dois pontos de avaliao: PE ponta o eletrodo, linha azul e PT local do sensor de temperatura, linha verde). A curva dos modelos A, B e C se identificam pelo formato da linha: Linha normal, linha pontilhada e linha tracejada, respectivamente.

Na figura 5.8(c), apresenta-se a resposta do potencial elétrico para os três modelos [83], [26] e [16] (A,B e C). A linha pontilhada vermelha representa o tempo em que a descida se torna menos abrupta. Observa-se uma descida do potencial, considerado como o evento de *roll-off*, para o Modelo A, em que compreenderam uma faixa de tempo de 166,40 – 173,50 segundos e a linha vermelha encontra-se em $170,10 \pm 85,00$ segundos. Para o segundo modelo a faixa vai de 112.60 – 125,00 segundos e a linha vermelha está em $117,50 \pm 59,18$ segundos. Para o terceiro modelo, a faixa de ocorrência do *roll-off* compreende entre 164,30 – 191,00 segundos e a linha

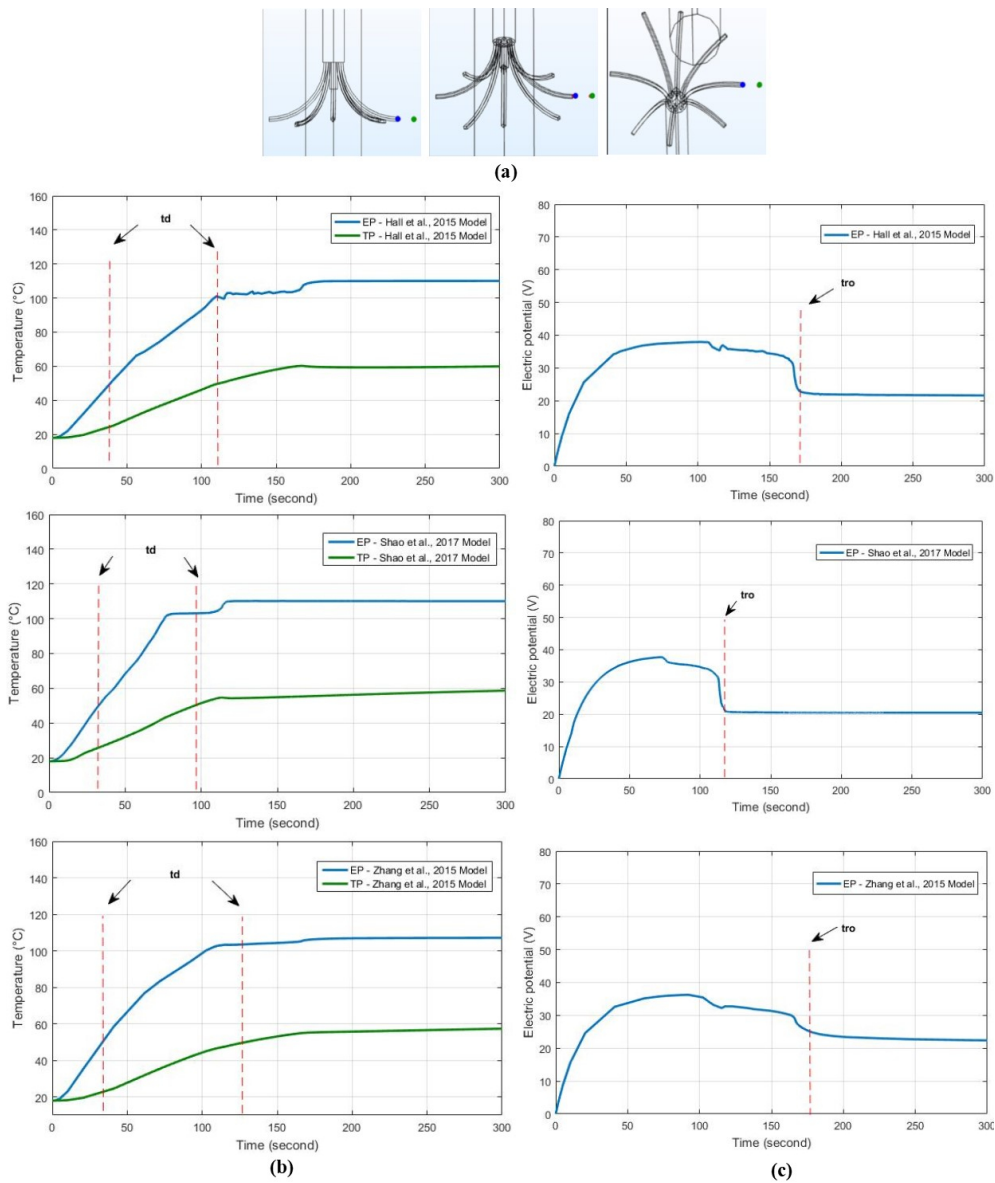


Figura 5.8: Curva transiente da temperatura para três modelos de estimação da condutividade elétrica e a resposta do potencial demarcando o evento *roll-off* em cada situação

vermelha encontra-se em $175,70 \pm 88,50$ segundos. O primeiro valor da faixa indica o início da descida e o segundo indica o início do valor constante. Os tempos de *roll-off*, indicados pela linha vermelha, correspondem as temperaturas 108,50°C, 109,40°C e 106,40°C, respectivamente.

Verificou-se que as curvas temporal de temperatura diferem tanto no valor da temperatura como do tempo de evento *roll-off*. Uma definição exata da condutividade elétrica foi inconclusiva até validar com experimentos *ex-vivo* ou *in vivo*.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do estudo preliminar teórico apresenta-se, neste capítulo, os resultados experimentais e por simulação do modelo do potencial elétrico e do modelo de transferência de biocalor. Para o modelo elétrico foram utilizados dois grupos experimentais, um de calibração (GEC) e o outro de validação (GEV). Para o modelo térmico foi usado outro grupo experimental para pedaços de fígado com tempo de post-morte de 72 horas.

6.1 MODELO DO POTENCIAL ELÉTRICO

A seguir descreve-se o conjunto de atributos que descrevem cada curva experimental coletada pelo equipamento ARF-SOFIA. A curva foi dividida em instantes de tempo que delimitam as regiões: FS, FO, FAR, FC, designadas no capítulo 4, e definiu-se os atributos: tensão no regime estacionário V_r e os tempos t_s , t_f e t_{ro} .

Desenvolveu-se um algoritmo para analisar os dados experimentais e obter os atributos de cada experimento. Para esta análise, usou-se o grupo experimental de calibração (GEC) composto de 30 experimentos ($n=30$), cada um foi classificado pelo segmento de fígado. A figura 6.1 mostra os experimentos realizados para cada segmento. Observa-se que as curvas não possuem uma característica comum e o tempo de *roll-off* encontra-se entre uma faixa de 50 até 400 segundos, pode-se explicar isto devido a excitação elétrica alternada, os tecidos biológicos produzem uma impedância elétrica complexa que depende da composição tecidual, das estruturas, do estado de saúde e da frequência do sinal aplicado [79]. Deste modo, pode-se considerar que cada experimento corresponde a um tipo de paciente em que estão inseridas suas propriedades específicas.

Quantitativamente, na tabela a seguir, tabela 6.1, observa-se os valores médios dos atributos V_r , t_s , t_f e t_{ro} , além da duração da região FAR ($t_f - t_s$), FC ($t_{ro} - t_f$) e a taxa RVC. Agrupou-se os experimentos realizados para cada segmento. Os valores dos atributos obtidos, a partir do

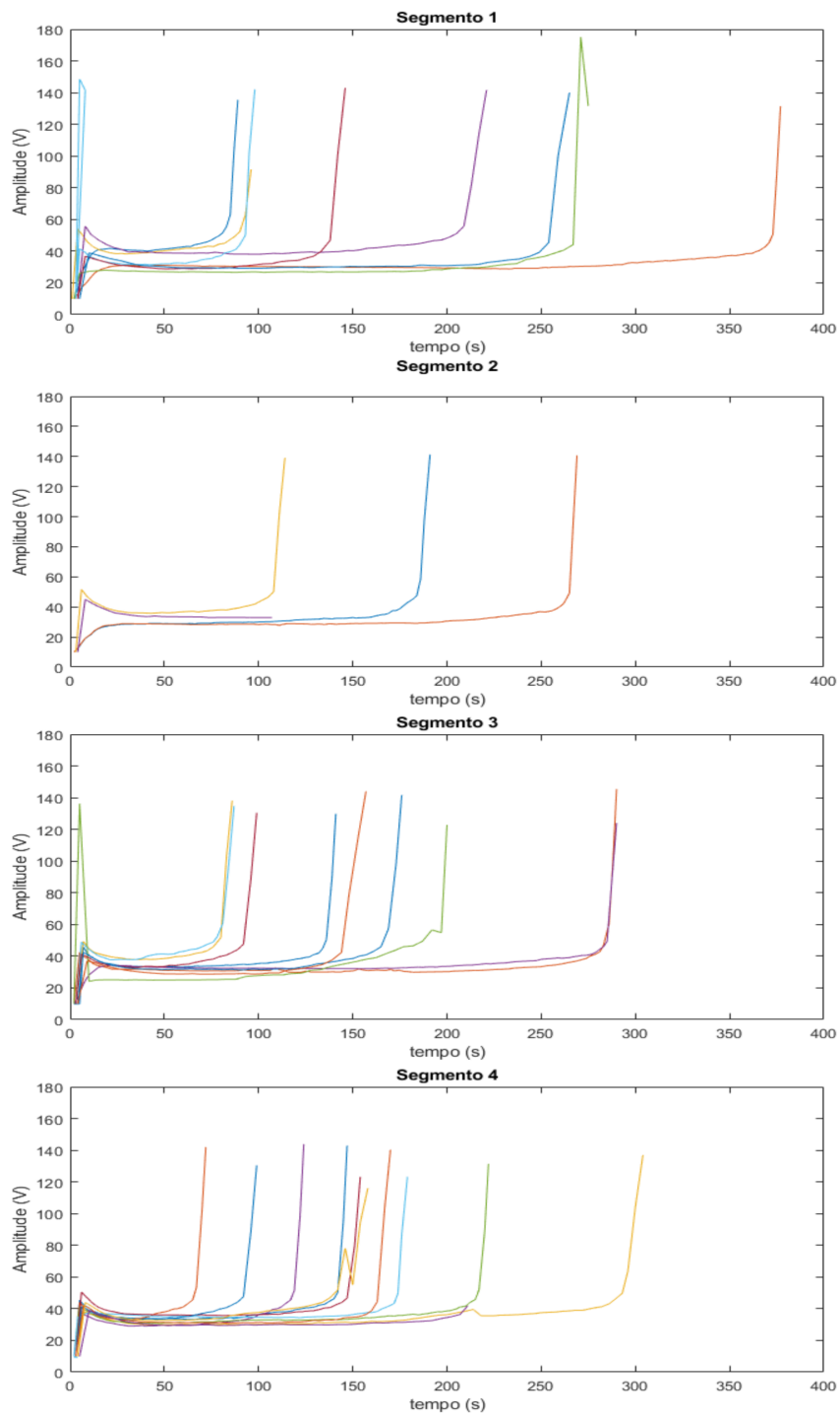


Figura 6.1: Coleta de dados para os 30 experimentos, agrupados por segmento selecionado para realizar a ablação.

algoritmo construído, tiveram um grau de dispersão em torno do valor médio. Esse valor, foi determinado a partir do valor da amplitude total do intervalo. Os valores foram: 1,18V para V_r , 5,13s para t_s , 20,8s para t_{fs} , 14,2s para t_{ro} , 25,7s para a região FAR ($t_f - t_s$), 23,4s para $FC(t_{ro} - t_f)$ e 0,37(V/s) para a razão RVC.

Tabela 6.1: Valores médios dos atributos para os experimentos agrupados pelo segmento do fígado e para a amostra total de experimentos

Experimentos	n	V_r (V)	t_s	t_f	t_{ro}	$t_f - t_s$	$t_{ro} - t_f$	RVC (V/s)
Segmento 1	7	33,5	21,87	136,9	184,4	118,2	47,4	0,55
Segmento 2	4	32,32	27	145,2	170,2	101	25	0,42
Segmento 3	9	32,99	23,4	124,4	172,8	112,3	48,4	0,79
Segmento 4	10	32,93	25,2	137,5	175,1	92,5	37,6	0,76
Media aritmética	30	29,09	21,56	114,1	175,3	115,1	38,8	0,73

Por outro lado, as regiões do modelo *ex-vivo* foram avaliadas macroscopicamente com o intuito de achar uma relação com o tempo de *roll-off*. Viu-se que as amostras que possuem dentro da região de ablação, vasos com diâmetros maiores que 5 mm, o tempo de *roll-off* pode estar entre os 50 e 100 segundos. Ademais, que quando a amostra não contém nenhum vaso em seu interior, o tempo de *roll-off* pode sobrepassar os 300 segundos. Já entre os 100 e 300 segundos têm-se amostras que não possuem as duas características anteriores. Desse modo, a uniformidade da distribuição da temperatura está comprometida, especialmente no caso da presença de vasos sanguíneos [89]. Esse análise pode fornecer uma diretriz para a prática clínica de ARF definindo o impacto dos vasos sanguíneos no volume de tratamento. Neste experimento *ex-vivo* o volume de tratamento cai abaixo do 90% do volume sem vaso sanguíneo como afirma [89], no entanto, os experimentos serão avaliados como independentes. Na figura 6.2, têm-se as imagens das faces do volume atingido e se observa as características mencionadas anteriormente.

Do mesmo modo, tem-se a análise da função de saída medida pela o equipamento ARF-SOFIA [91], em que a arquitetura do eletrodo é básica não possui sensor de temperatura, nem resfriamento dentro do eletrodo. No protocolo de funcionamento se define uma potencia, observa-se o instante quando tem um incremento súbito na amplitude do sinal, e em seguida, o equipamento é desligado. A duração do procedimento para outros equipamentos esta submetida à critérios de casos clínicos para atingir o volume desejado. No entanto, a ação de um controlador proporcional-integral pode obter maiores lesões [95], sendo que os parâmetros do controlador podem estar li-

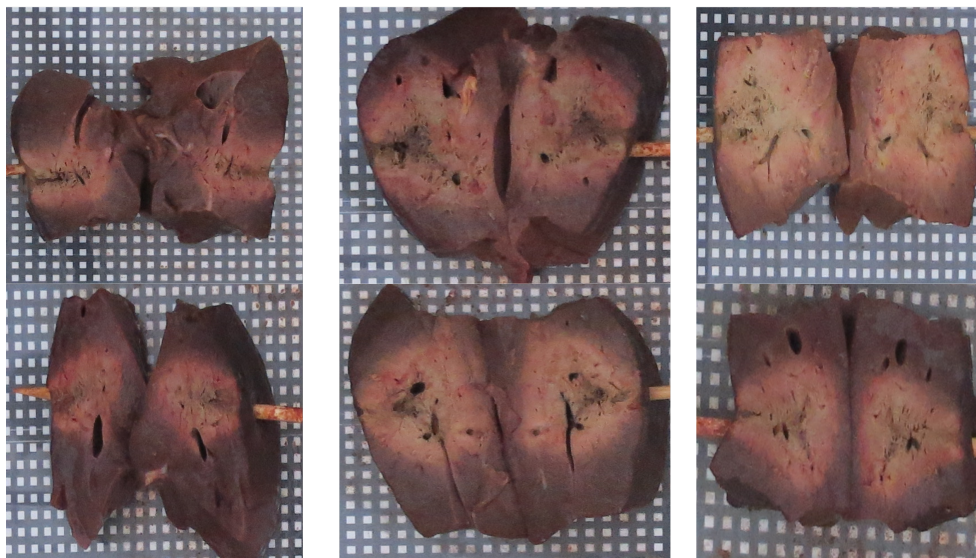
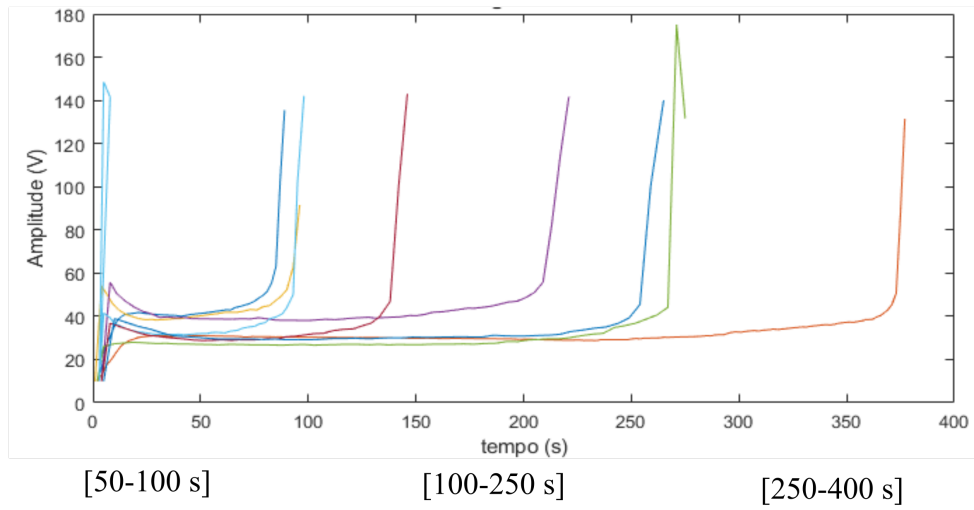


Figura 6.2: Faces do volume atingido, seleção de imagens segundo o tempo de *roll-off* e vasos sanguíneos na área de ablação

gados as propriedades com diferentes valores de tecido (calor específico, condutividade térmica e condutividade elétrica) - características de contato de tecido (profundidade de inserção, efeito de resfriamento do sangue circulante) e características do eletrodo (tamanho, localização e disposição do sensor de temperatura no eletrodo) [95] [27]. Porém, pela arquitetura do equipamento ARF-SOFIA, o sistema não tem o *feedback* do sensor de temperatura [27] ou pela medida de impedância [18] para ajustar a tensão e manter a ablação por mais tempo. Deste modo, os resultados do modelo elétrico abre o estudo para construir uma funcionalidade ao sistema ARF-SOFIA.

6.1.1 Dados obtidos com o modelo de Sistema de 1^o e 2^o ordem

A equação regular para o modelo de 1^a e 2^a ordem foi ajustada pelo algoritmo de minimização de gradiente decrescente, para a curva coletada de cada experimento. Assim, os atributos de cada experimento foram determinados como visto no capítulo 4.

A tabela 6.2 apresenta a média aritmética dos atributos V_r , α , e para o modelo de 2^a ordem V_r , τ . Também, calculou-se O grau de dispersão em torno do valor médio medida pela amplitude total. Observou-se um grau de dispersão maior entre os parâmetros α e τ , o espalhamento de α e τ é mostrado na gráfica da figura 6.4, onde se aprecia a variação maior que 60% entre eles. Deste modo, considerou-se cada experimento como um caso particular.

Na figura 6.3, mostra-se um dos experimentos onde os parâmetros de ajuste com otimização de ajuste foi maior que 90%. Para o caso do sistema de 1^a ordem, de 30 experimentos, 28 deles tiveram ajuste superior de 81%, e para o caso do sistema de 2^a ordem foram só 25 experimentos.

Tabela 6.2: Calculo dos atributos para o sistema de 1^a e 2^a ordem como resposta a um sinal degrau e corrente

Experimento	n	1 ^a ordem		2 ^a ordem		
		V_r	α	V_r	τ	$\omega_d \sqrt{1 - \zeta^2}$
Segmento 1	7	33,1	5,82	35,2	3,97	0,75
Segmento 2	4	31,8	7,53	32,6	6,34	0,0003
Segmento 3	9	32,8	6,65	33,1	3,31	0,118
Segmento 4	10	32,4	5,91	33,4	2,90	1,72
Media aritmética	30	32,5 ± 2,63	4,9 ± 2,6	33,4 ± 3,68	3,68 ± 2,84	0,61 ± 1,1

A análise de desempenho da resposta transitória para sistemas de 1^a e 2^a ordem, para uma

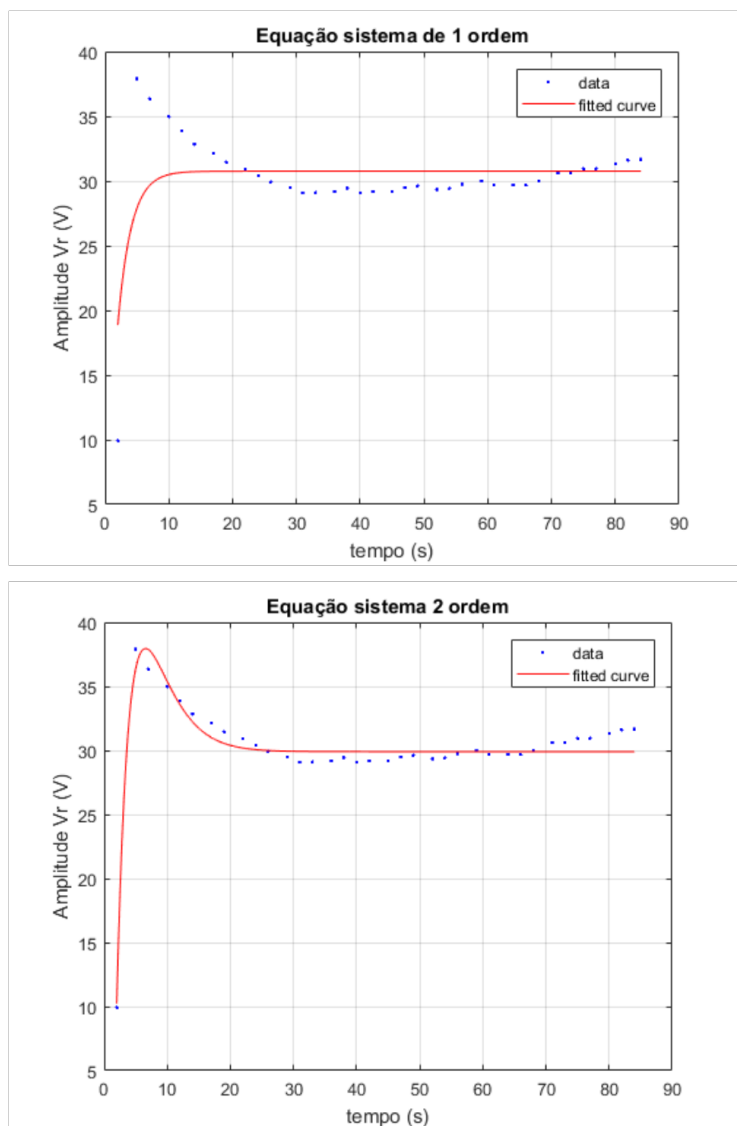
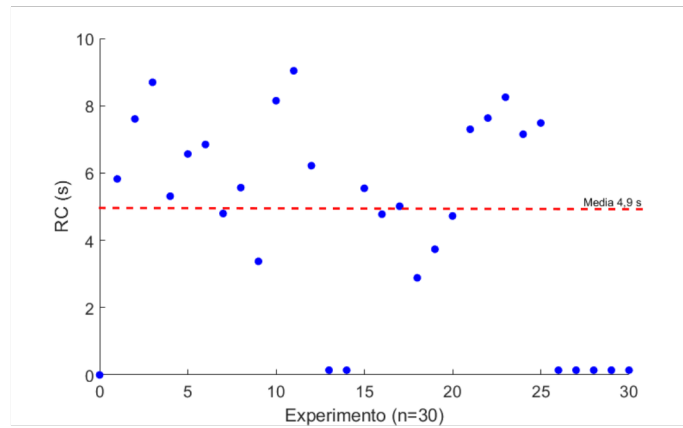
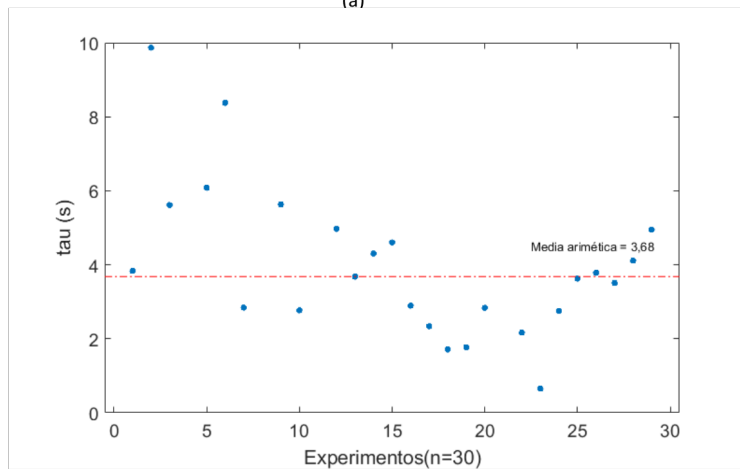


Figura 6.3: Ajuste da equação do sistema de 1 e 2 ordem para o experimento 16 com ajuste de 95% e 97% respectivamente. Fonte: Própria.



(a)



(b)

Figura 6.4: Espalhamento das constantes e tempo $\alpha = RC$ e τ para os 30 experimentos. Fonte: Própria

resposta degrau, relaciona as propriedades dielétricas do tecido [23]. Com isso, é possível modelar a distribuição local de campos elétricos e térmicos, como fez Peyman et al. [100] com a técnica de eletroporação onde resultou na melhora de um tratamento planejado [100].

6.1.2 Tempo de *roll-off* t_{ro}

Segundo as informações dos atributos ditos, tanto para o algoritmo experimental como para o modelo de 1^o e 2^o ordem, foi considerado que cada experimento é um caso particular, e portanto, as decisões discutidas para construir uma regra que envolve todos os casos particulares foram:

- Na região FO, calculou-se o tempo t_s de cada experimento, utilizando o algoritmo experimental e o ajuste das equações de 1^a e 2^a ordem.
- Na região FAR, os atributos V_r , t_s e t_f foram estudados. Cada experimento, o valor da amplitude medida V_r teve uma variação menor que 95% do valor médio, e calculou-se para cada um o atributo da velocidade RV (equação 4.6).
- Na região FC, onde a amplitude foi dada por uma função $G(t)$, definiu-se a razão entre os tempos t_f e t_{ro} como uma variação pelo tipo do eletrodo. Assim, determinou-se a razão a partir dos dados da curva experimental.

Com base nos dados anteriores, a hipótese que deve ser estudada é se a constante de tempo característica do modelo, a amplitude em regime estacionário V_r estão correlacionadas com o tempo de permanência na região de aquecimento até ocorrência de *roll-off*.

O tempo t_s foi determinado pelo algoritmo experimental e o ajuste do sistema de 1^a e 2^a ordem sob o critério de 5%, utilizando as equações 4.2 e 5.4. Tem-se uma diferença entre os valores de t_s determinados das três formas. A diferença média entre o t_s experimental e o t_s do modelo de 1^a ordem foi de $4,49 \pm 2,60$ e do modelo de 2^a ordem foi $6,043 \pm 5,281$.

A velocidade RV foi determinada a partir da equação 4.6, sendo t_s o tempo calculado a partir do algoritmo experimental e do ajuste da equação de 1^a ordem e 2^a ordem. A partir disso, definiu-se os valores de RV, RV_1 , e RV_2 para o t_s experimental, t_s do modelo do sistema de 1^a ordem e

t_s do modelo do sistema de 2^o ordem, respectivamente. Nos valores de RV teve um porcentagem de diferença máximo de 19,7% entre os dados obtidos pelos atributos experimental e modelado.

Uma vez obtido os atributos de cada experimento, fez-se a correlação entre t_{ro} e RV. Nas figuras 6.5, 6.6 e 6.7 observa-se uma curva de ajuste não linear da forma:

$$t_{ro} = \frac{a}{RV} + b \quad (6.1)$$

sendo a e b os parâmetros de ajuste da curva. Aqueles valores foram determinados mediante o ajuste de mínimos quadrados. Na tabela 6.3, descreve-se os parâmetros da curva ajustados para os três tipos de dados.

Tabela 6.3: Parâmetros de ajuste da curva para determinar o tempo *roll-off* a partir da função experimental do modelo do potencial elétrico

Parâmetros da curva de ajuste	a	b
Para os atributos obtidos com o algoritmo experimental	629,2 ± 147,3	93,48 ± 24,46
Para os atributos obtidos com a equação de 1 ^a ordem	937,2 ± 110,5	50,81 ± 17,03
Para os atributos obtidos com a equação de 2 ^a ordem	952,4 ± 123,9	51,09 ± 18,72

A figura 6.5 corresponde à curva de ajuste para os atributos obtidos com o algoritmo experimental construído. A ilustração inferior, coloca a linha zero como a curva de ajuste e mostra os residuais com os dados da curva. Com este algoritmo, tem-se um ajuste de 72% entre os dados e a curva. Os dados tem uma porcentagem de erro médio de 41.8%.

A figura 6.6 corresponde à curva de ajuste para os atributos que foram determinados considerando o sistema como de 1^o ordem. Para esse caso, tem-se um porcentagem de ajuste dos dados com a curva de 92%. O erro médio entre os valores medidos e ajustados foi de 23,1%. Observa-se uma dispersão dos dados ao longo do intervalo 0-25 da variável RV_1 .

A figura 6.7 corresponde à curva de ajuste para os atributos que foram determinados considerando o sistema como de 2^a ordem. A porcentagem de ajuste foi de 89%, com uma diferença de 2 e 17% comparado com o ajuste das curvas anteriores. A porcentagem de erro médio entre os valores medidos e ajustados foi e 25,3% uma diferença de 2,2% comparado com o do 1^o ordem.

A amostragem dos erros para cada modelo teve média igual com variância desconhecida, utilizando o teste de hipótese *t-test*, da ferramenta de Matlab, e devido à porcentagem de ajuste

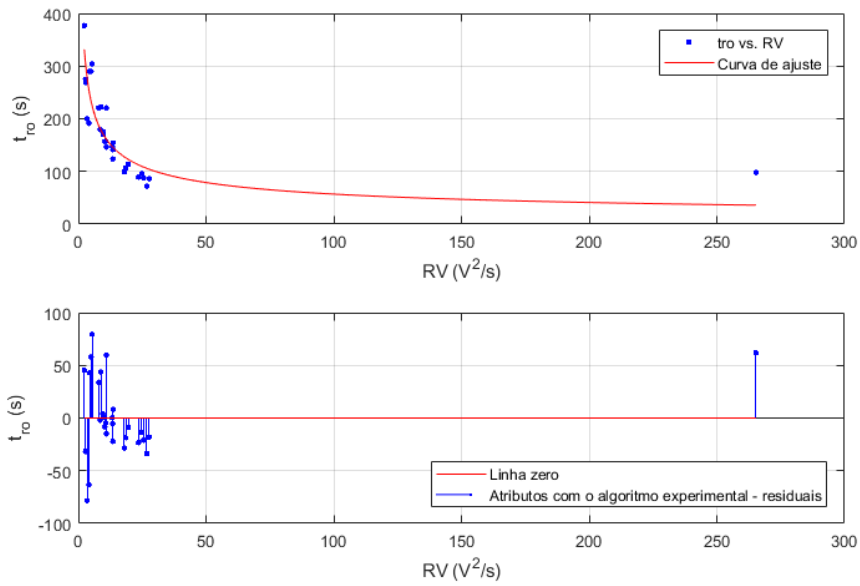


Figura 6.5: Relação entre o tempo de *roll-off* e a variável RV para a região FAR utilizando o algoritmo experimental para determinar os atributos da curva

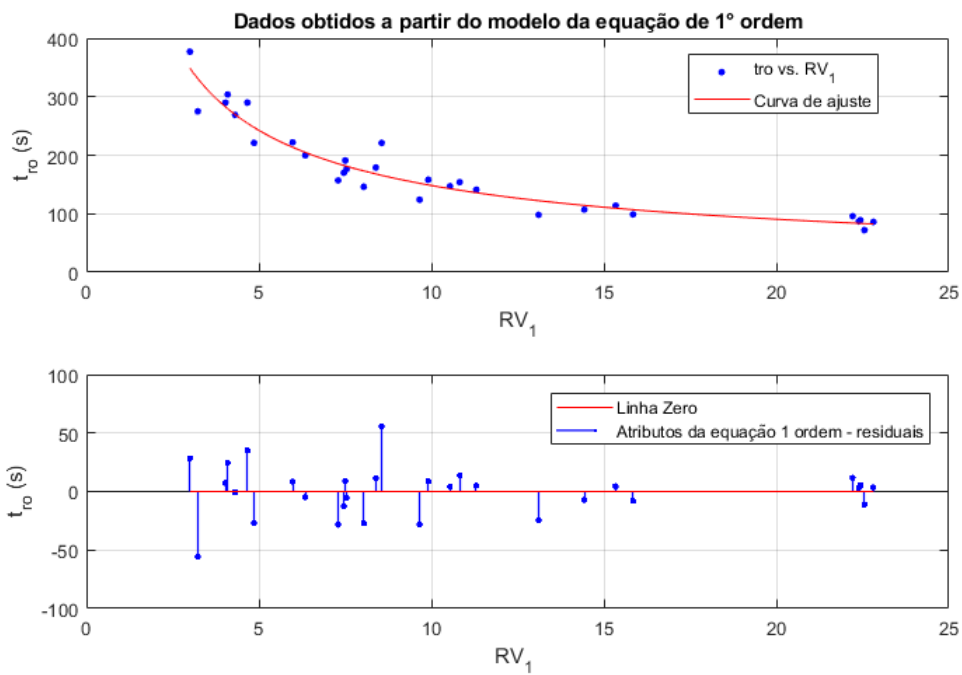


Figura 6.6: Relação entre o tempo de *roll-off* e a variável RV_1 para a região FAR utilizando a equação do sistema de 1ª ordem para determinar os atributos da curva.

da curva, considera-se que os sistemas de 1ª e 2ª ordem fornecem melhores resultados de ajuste de parâmetros à curva que os ajustes obtido pela característica do experimento. Qualitativamente, tem-se que nos dois modelos, os parâmetros da curva de ajuste se encontram dentro da faixa

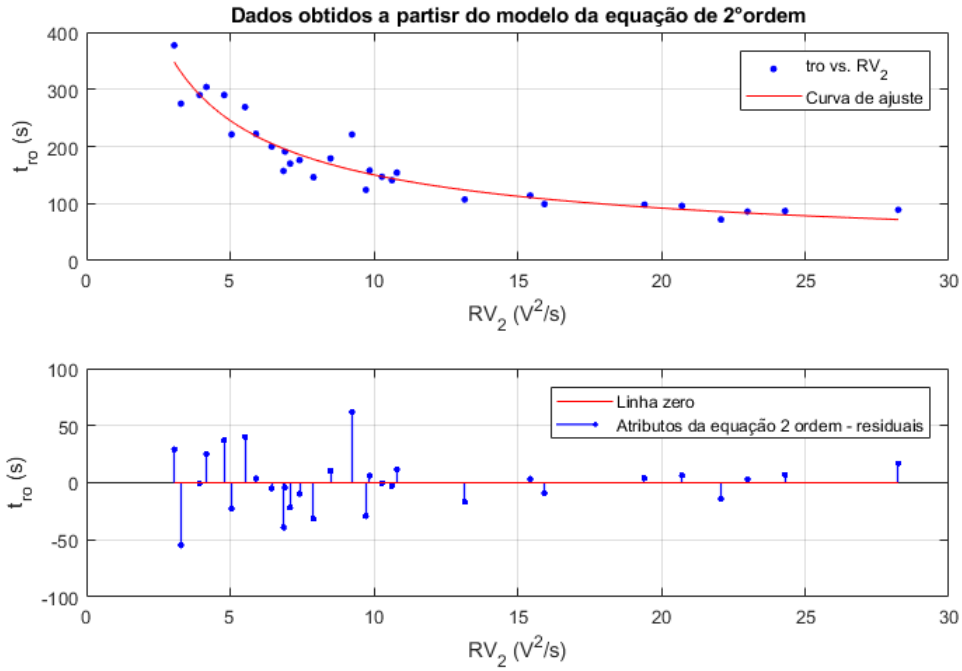


Figura 6.7: Relação entre o tempo de *roll-off* e a variável RV_2 para a região FAR utilizando a equação do sistema de 2ª ordem para determinar os atributos da curva.

estimada. O que significa que os atributos do experimento podem ser ajustados tanto para o sistema de 1ª ordem como o de 2ª ordem.

O atributo RV foi definido como a relação entre o quadrado da amplitude no regime estacionário V_r e a diferença entre o tempo t_f e t_s , portanto, a equação 7.2 pode ser reescrita da seguinte forma:

$$t_{ro} = a \frac{(t_f - t_s)}{V_r^2} + b \quad (6.2)$$

O tempo t_s introduz no modelo o tempo em que termina o regime transitório dos componentes capacitivos e indutivos do sistema, esse parâmetro pode ser encontrado assumindo o modelo do sistemas de 1ª ou de 2ª ordem.

A razão entre o tempo t_f com o tempo t_{ro} para o eletrodo guarda-chuva foi 0,899, dessa forma, colocando em evidência o tempo de *roll-off*, pode-se encontrar o instante em que tem-se a subida de tensão por causa de temperaturas superiores aos 100°C. E depende das variáveis V_r , t_s pela definição a seguir:

$$t_{ro} = \frac{bV_r^2 - at_s}{V_r^2 - a \cdot z} \quad z = 0.89 \quad (6.3)$$

sendo t_s o tempo que será avaliado pelos modelos em estudo.

Finalmente, a relação do tempo e *roll-off* com os atributos do sistema foi observada, sob as considerações do estudo na região FAR, onde fisicamente acontece um aquecimento puramente resistivo e pode-se determinar o valor RV. O valor RV depende da amplitude em estado estacionário V_r , onde o valor está ligado as características elétricas do fígado. O valor de t_f pode está ligado a arquitetura do eletrodo devido a comparação com o eletrodo agulha, mas não foi apresentado neste estudo. O tempo t_s depende das características capacitivas e indutivas do sistema e pode ser determinado experimentalmente como o tempo em que termina a fase oscilatória do experimento.

O instante *roll-off* é um preditor significativo do controle local, o estudo clínico de Arata et al. [101] apresenta os casos em que o procedimento atuou até o *roll-off*, tendo um 55% da população amostral com locais de queima um 40% sem locais de queima [101]. Dessa forma, a predição do *roll-off* para cada paciente é uma estratégia que pode otimizar o efeito terapêutico [101], e assim construir técnicas para aumentar o volume de necrose de coagulação [102]

6.1.3 Curva de temperatura experimental

O sensor de temperatura foi localizado em média a $28,7 \pm 7$ mm de distância do corpo central do eletrodo. Coletaram-se os dados de temperatura até o t_{ro} . Na figura 6.8, tem-se a curva experimental de temperatura para um total de 26 experimentos do grupo experimental de calibração (GEC). A curva apresentam um crescimento linear e a sua velocidade vai depender das propriedades intrínsecas do tecido e da fonte geradora de calor. Também, observou-se que no fim do procedimento só 9 sobrepassaram os 80°C e só dois deles atingiram os 100°C. Ademais, notou-se que em dois dos experimento a temperatura não chegou nos 60°C.

A partir dessa curva, conseguiu-se avaliar a temperatura no instante em que tem perda do comportamento capacitivo do tecido, é dizer, o instante de estabilização t_s . A figura 6.9 mostra o valor da temperatura atingido para o tempo t_s de cada experimento. A temperatura tem uma variação de $39,91 \pm 6,2$ °C e o tempo t_s uma variação de $25,4 \pm 8.2$ segundos. Essa variação indica uma vez mas que cada experimento é um caso particular, no entanto observou-se que os pontos de t_s acompanham o valor de temperatura como uma relação diretamente proporcional

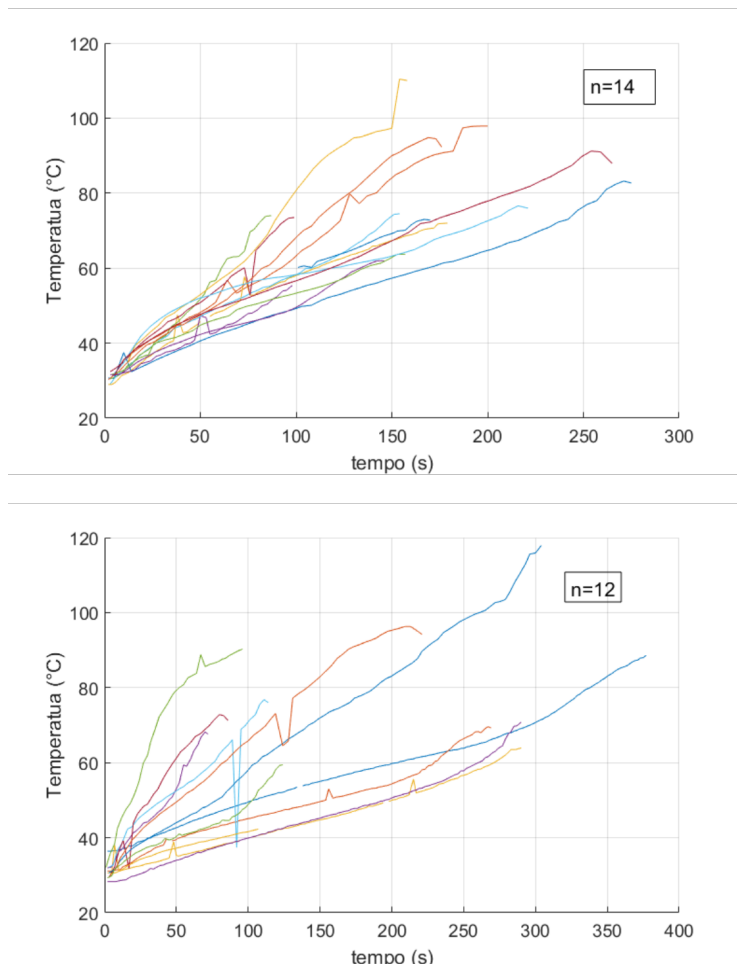


Figura 6.8: Curva temporal da temperatura durante os experimentos realizados com fígado suíno ex-vivo, para um n de 14 e um n de 12, mostrando diferença na inclinação para cada experimento

entre eles.

Como a temperatura atingida para o instante t_s , ainda não corresponde à temperatura de dano térmico, então, analisou-se o comportamento a partir do tempo t_s até o tempo t_{ro} , o que deduz um comportamento lineal da forma:

$$T(t) = mt + b \tag{6.4}$$

onde m é o parâmetro de inclinação da curva e b é a temperatura T_o no tempo $t=0$. Os dados dos 26 experimentos foram ajustados a função da equação 6.4 com uma otimização superior a 90%. O parâmetro b foi estimado como 98,4 % do valor da temperatura inicial do tecido, e o parâmetro m apresentou uma variação de 13% da media aritmética. O parâmetro m é determinado

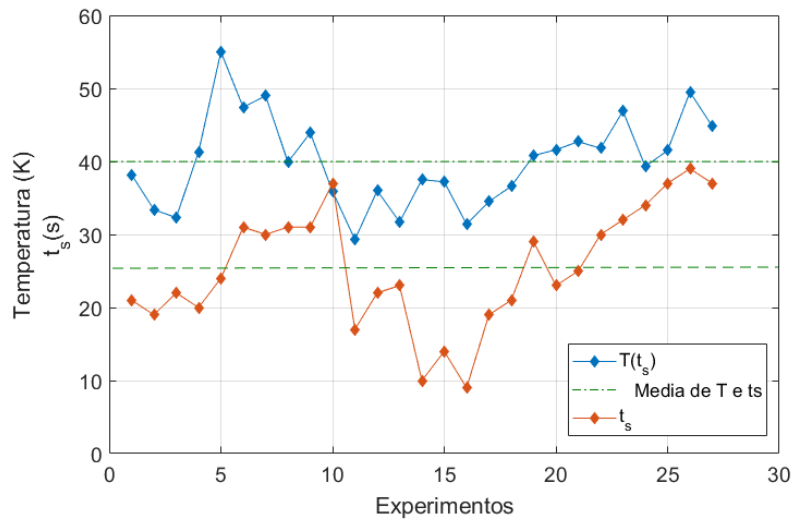


Figura 6.9: Comparação entre a temperatura atingida no tempo de estabilização a curva segundo o modelo de 1ª ordem para os 30 experimentos. Em azul a temperatura $T(t_s)$ no instante t_s e em laranja o tempo de estabilização t_s , linha pontilhada: valor médio de T e de t_s

a partir da curva do gráfico na figura 6.10, em que apresenta o agrupamento dos dados segundo a inclinação e a diferença entre o tempo t_{ro} e o t_s , e subdividido pelo tempo t_{ro} , tendo uma relação inversa com a diferença do tempo.

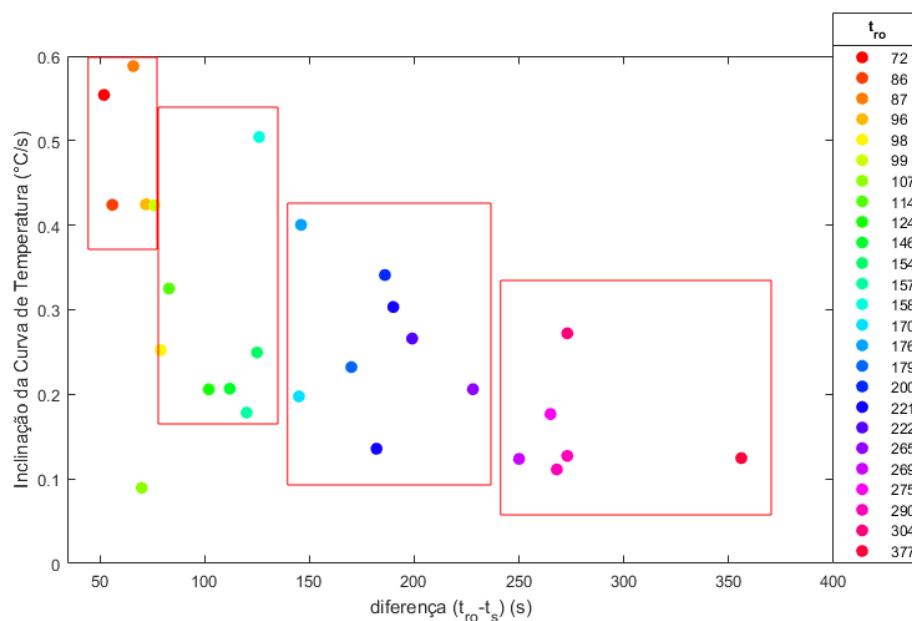


Figura 6.10: Dispersão dos dados da inclinação da curva linear da temperatura com o tempo de duração na fase de aquecimento resistivo FAR, classificado pelo tempo de roll-off.

Deste modo, conhecendo o valor do t_{ro} antes de realizar o procedimento, é possível determinar a distribuição de temperatura e prever o dano térmico no tecido. Modelos como a equação de

transferência de biocalor são estudados para estimar o campo de temperatura [22,24], este modelo permite a avaliação de muitos fatores biológicos e ambientais que estão inseridos no procedimento [26, 89, 103] e até os efeitos que tem após o procedimento [104].

O tempo de permanência a uma temperatura acima de 44°C é essencial na fase de predição do grau de queima [71], assim como estimar a velocidade em que se movimentam as ondas de calor no tecido [71]. Segundo, Chang [85] para cada grau acima de 43°C, há aproximadamente uma diminuição de duas vezes no tempo necessário para alcançar o mesmo efeito biológico [85]. Contudo, as ferramentas de modelamento a partir da previsão da temperatura em um local da ablação permitem a estimação do campo de temperatura e assim, prever o volume de células com dano térmico. A relação indireta entre a inclinação da curva de temperatura e o tempo de permanência na região FAR, de fato, relaciona com o volume atingido, devido a que dependendo da inclinação, serão as temperaturas que o sistema pode atingir.

6.1.4 Avaliação do volume

O volume atingido no tecido vai depender do tempo de permanência na região FAR, sendo que para garantir morte celular, o campo de calor deve atingir temperaturas superiores aos 50°C. Experimentalmente, o volume da zona atingida foi avaliado a partir da diferença de textura do tecido após o procedimento, porém não é possível avaliar a necrose do tecido devido a que o modelo é de um tecido *roll-off*. No entanto, a partir da avaliação macroscópica mediante mudanças de cor e textura pode-se avaliar o volume da zona atingida com a técnica de ARF.

Avaliou-se o volume estimado a partir da definição de uma elipsoide, onde os raios foram definidos pelos diâmetros medidos no programa *ImageJ*. Determinou-se o volume para o grupo experimental de calibração GEC e foi avaliado em função da diferença de tempo t_{ro} e o t_s . Observou-se como os dados podem ser agrupados dependendo do tempo de *roll-off* e que apresentam uma relação diretamente proporcional. Quanto maior a permanência na região FAR, maior o volume de ablação, a razão entre estas duas variáveis, volume em cm³ e tempo em segundos, foi $0,07094 \pm 0,0046$.

A eficácia do procedimento de ARF é medida pelo volume atingido e taxa de progressão

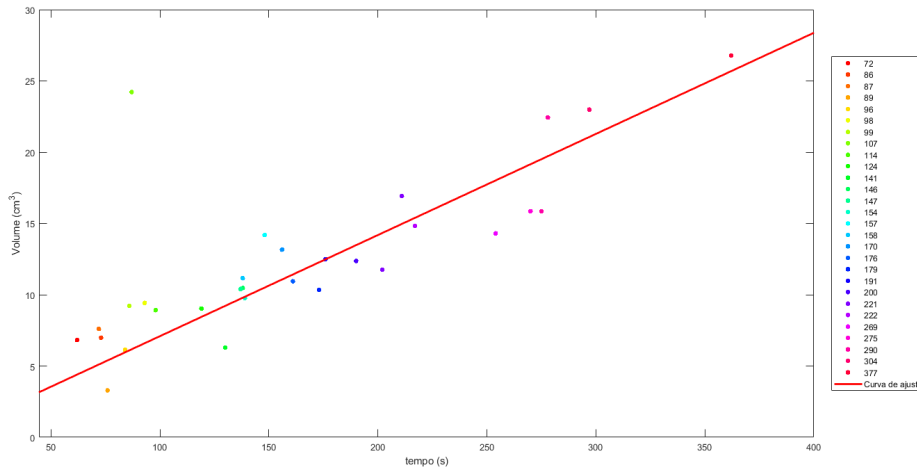


Figura 6.11: Dados do volume agrupados pelo tempo de *roll-off*, relacionados com o intervalo de tempo $t_{r,o}-t_s$ e ajuste da curva exponencial da forma.

do tumor que conseqüentemente define uma ablação completa [37]. O estudo de Zhang et al. [17] afirma que dependendo da energia aplicada e o tamanho da lesão sugere-se que os tecidos-alvo de diferentes tamanhos devem ser tratados com diferentes protocolos de RFA [16]. Assim, como Heerink et al. [15] em seu estudo clínico para 45 pacientes com tumores CHC mostra uma correlação linear entre a energia aplicada e o volume atingido utilizando a técnica de ARF [15]. Modelos específicos como o de Schutt et al. [9] afirmam que o biopotencial pode prever o curso do tamanho da lesão, e dessa forma, a relação entre o volume e o tempo de ablação foi ajustado a uma curva exponencial crescente a diferença deste estudo em que a relação é linear.

6.1.5 Teste com grupo experimental de validação

Escolheu-se o grupo experimental GEV para avaliar o comportamento estudado anteriormente. A tensão em regime estacionário e o tempo de estabilização são os parâmetros iniciais para estimar o tempo de *roll-off*. Deste modo, os primeiros 40 segundos da curva experimental foram utilizados para estimar a média aritmética desses parâmetros. Na calibração o melhor resultado foi para os modelos de 1^a e 2^a ordem, assim, para a validação, também foi realizado com os dois modelos e assim poder comparar o grau de acertos na estimação do tempo de *roll-off* e do volume. Entretanto, a estimação de temperatura não foi validada neste estudo, mas é possível mediante o modelo de dano térmico estimar o campo de calor atingido [71].

A desviação média de V_r e t_s foi de ± 0.189 V que se encontra dentro do 95% de variação para a amplitude em estado estacionário, dito na calibração.

O tempo t_{ro} foi estimado utilizando a equação 7.3, para os t_s do sistema de 1ª ordem ($t_s = 3.912 \alpha$) e de 2ª ordem ($t_s = 4 \tau$). Para o modelo de sistema de 1ª ordem, a diferença entre o tempo t_{ro} real e a porcentagem de erro estimado pode ser visto na figura 6.12. O tempo de *roll-off* estimado com um porcentagem de erro médio de 23.9% e máximo de 60%, o que corresponde a uma diferença média de 31 segundos. Assim, o grau de acertos com este modelo dentro da faixa de variação de 31 segundos, foi 11/16 experimentos.

A figura 6.12 c e d apresentam o volume real e o estimado e a sua diferença, observou-se uma diferença máxima de 16.2cm^3 . Considerando o margeamento de segurança de 1cm [?, 105], a variação e volume pode estar entre $\pm 5\text{cm}^3$, portanto, o grau de acertos foi 12/16. Notou-se que os desacertos correspondem aos desacertos do *roll-off*.

Fez-se a mesma análise para o modelo de sistema de 2ª ordem, tendo um grau de acertos no tempo de *roll-off* de 13/16 e igual para o volume, mas observou-se uma diferença máxima de volume de $8,4\text{cm}^3$.

Apesar de ter um número de experimentos de validação menor que o grupo de calibração, a estimação tanto do volume como do tempo de *roll-off* tiveram pouca diferença entre o tipo de modelo a usar. No entanto, o sistema de 2ª ordem abrange além das propriedades dielétricas do tecido, a influência de outros fatores imersos no sistema ARF-SOFIA, como por exemplo, a arquitetura do eletrodo [106, 107], ou o contato entre o corpo do eletrodo com o tecido [29], ou até a influência da posição do eletrodo de dispersão [17]. Neste modelo não foram identificados efeitos dos biológicos como a quantidade de água no tecido [108], condutividade térmica [15] e densidade do tecido [25], mas a estrutura do modelo foi derivada a a partir do conhecimento do processo fisiológico em estudo onde os atributos a determinar foram específicos do tecido a partir da resposta elétrica submetido a um sinal degrau.

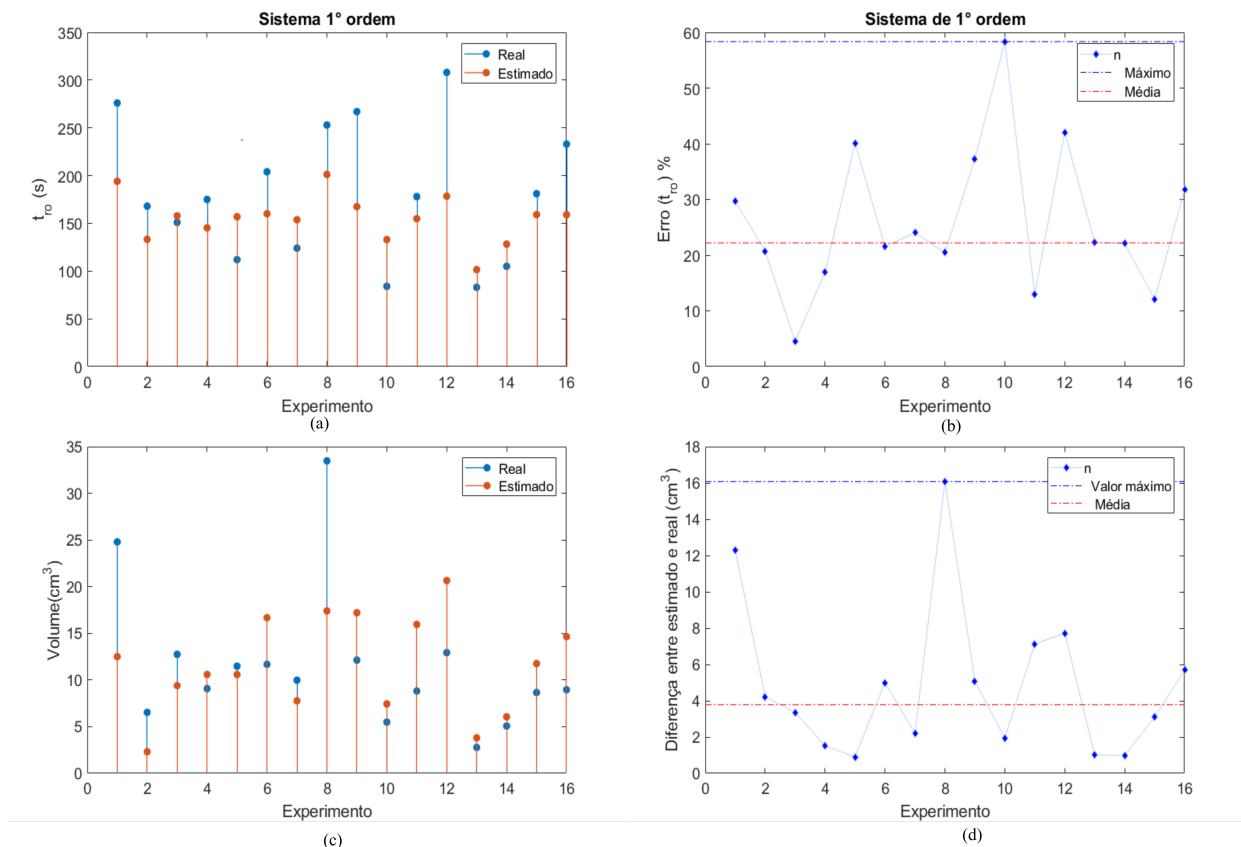


Figura 6.12: a) Ilustração do tempo t_{ro} real e estimado para validação do modelo elétrico com o sistema de 1ª ordem, b) Porcentagem de erro entre o estimado e o real, c) Ilustração do volume para validação do modelo elétrico com com o sistema de 1ª ordem d) Diferença entre o volume estimado e o real.

6.2 ESTUDO DE SIMULAÇÃO COM A EQUAÇÃO DE BIOCALOR

O modelo elétrico não considerou as propriedades térmicas do tecido. Assim, esta limitação só pode levar a alguns resultados imprecisos [109], particularmente para estimar o volume de necrose. Entretanto, no próximo capítulo será estudado o modelo térmico acoplado ao modelo elétrico estudado.

A população amostral para estes resultados foram para O fígado suíno com um tempo de post-mortem de aproximadamente duas horas, foram selecionados partes afastadas da veia cava, o fígado foi dividido em 4 pedaços. O experimento foi realizado em bancada (Figura 3.6) para 4 amostras de fígado suíno post-morte de aproximadamente duas horas. Se cortaram peças de tamanho aproximado de 12 x 12 x 5 cm, sem presença de cavidades. Calibrou-se o sensor de temperatura e configurou o gerador ARF-SOFIA com potência de 40 W. Não foi possível condicionar as amostras para uma temperatura de 35°C. A temperatura média inicial foi de 19,52 °C e

sem perfusão sanguínea.

6.2.1 Resposta da temperatura e potencial elétrico vs. tempo

A resposta transitória experimental do potencial elétrico foi acoplada ao modelo térmico. No entanto, o modelo térmico contém a definição da condutividade elétrica dependente da temperatura, e de sua definição depende a curva e resposta a temperatura, como foi dito na seção 6.3. Mediante avaliação computacional prévia, o modelo de condutividade elétrica de Hall, Ooi e Payne [83] Modelo A foi o que melhor se adequa à curva experimental. Na figura da esquerda 6.13, expô-se a curva da temperatura simulada (linha azul) e experimental (pontos laranjas), além da curva do potencial elétrico simulado (linha verde) para 4 experimentos *ex-vivo*. Na figura da direita 6.13 mostra-se o gráfico das discrepância entre os dados experimentais e simulados. Essa análise foi realizada para todos os experimentos. Para todos, observou-se uma maior discrepância entre o intervalo inicial de 60 segundos. Porém, a discrepância entre os dados prova que após os 60 segundos tem-se um valor de até 12%.

6.2.2 Análise computacional do experimento *ex-vivo*

Na curva de discrepância da figura 6.13 tem-se dois comportamentos que foram divididos pelo tempo de 60 segundos. Entre os primeiros 60 segundos observa-se uma alta discrepância entre os dados. Segundo [19], se o procedimento de ablação é muito curto (considera menor que 30 segundos), o modelo de Pennes não é considerado efetivo para descrever seu comportamento, pois nesse tempo deve-se considerar o efeito microestrutural para determinar o fluxo de calor como afirma [72]. Deste modo, o impacto de tempo de relaxação deve ser considerado, aplicando o modelo de Caetano Vernott explicado por [71].

As mudanças da condutividade elétrica influencia tanto na inclinação da curva da temperatura como na do tempo de *roll-off*. Não tem-se uma única definição para aquele parâmetro [68], [26], [83] [77], e mediante as simulações percebeu-se como uma pequena mudança pode mudar o tempo, como uma maior condutividade, maior temperatura e menor o tempo de procedimento [95]. No entanto, a equação (apresentada por [83]) utilizada, foi a mas consequente com o tempo

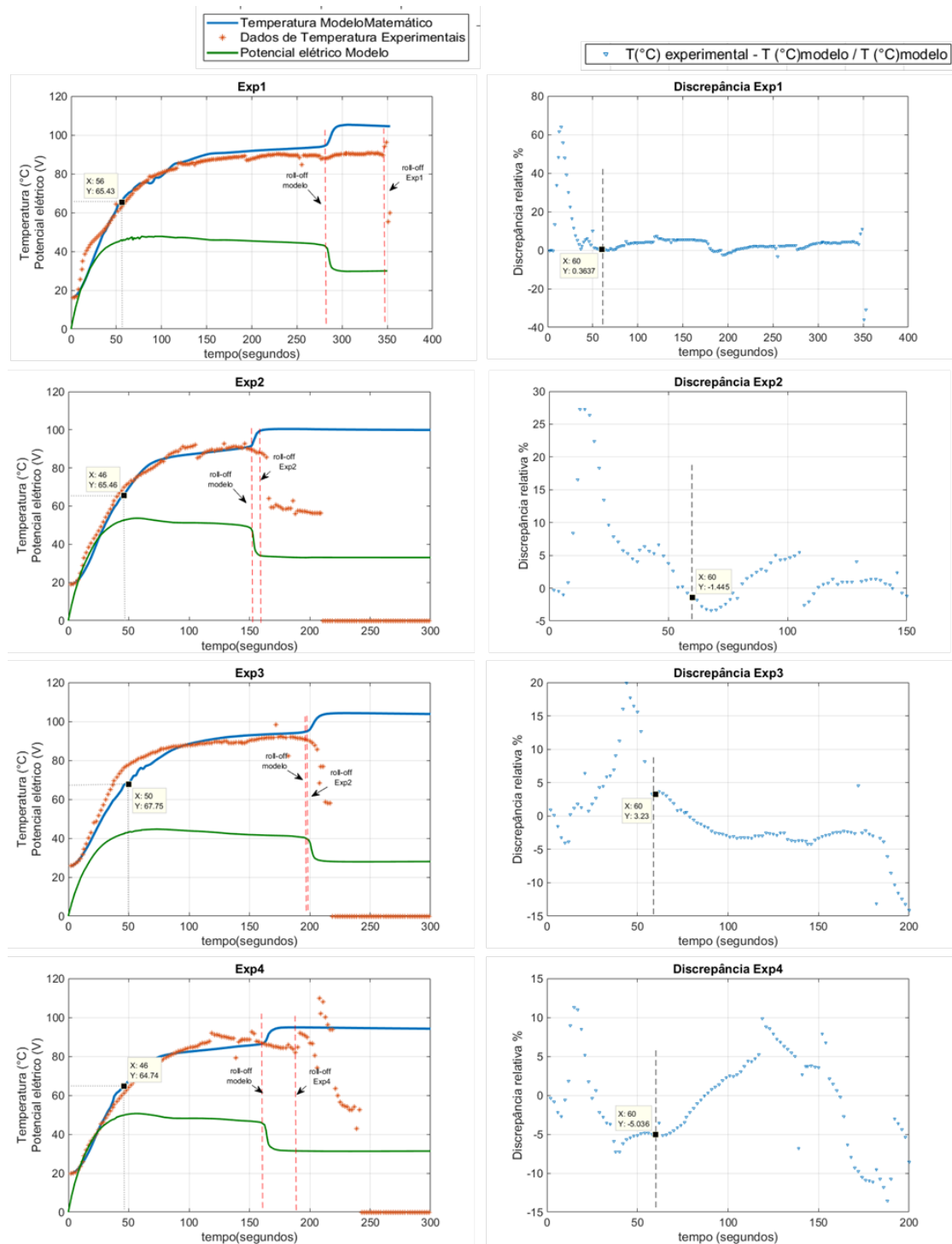


Figura 6.13: Dados dos experimentos *ex-vivo* e da simulação do modelo matemático. a) Gráfico de temperatura transiente dos dados coletados no experimento (pontos laranja) e do modelo (linha azul) a 14mm de distância do corpo do eletrodo, potencial elétrico simulado para observar a queda de potencial. b) Discrepância entre os valores de temperatura, marcando os 60 segundos para validar o modelo da equação de biocalor de Pennes.

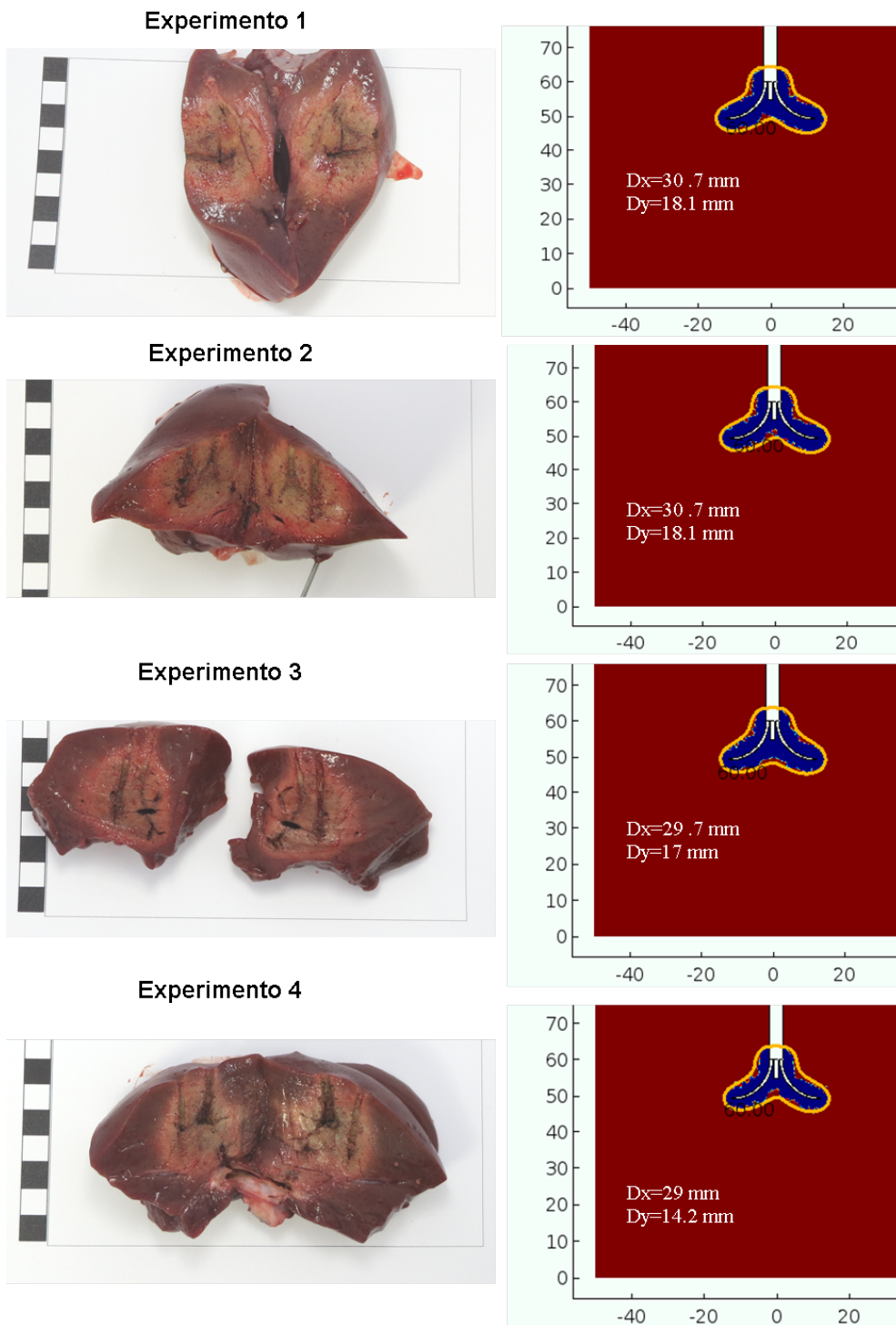


Figura 6.14: Imagens de quatro experimentos realizados em pedaços de fígado suíno *ex-vivo* e a área obtida com o modelo matemático.

de *roll-off* tendo em conta a faixa da variação entre 1% e 2%, e o valor da condutividade inicial entre 0.14 e 0.28 S/m.

Nos diâmetros das áreas atingidas observou-se que tanto para o resultado do modelo quanto

para o do experimento, a desviação da média não supera os 3 mm, sendo que tem-se diferentes tempos de ablação. Nos cortes da peça, observa-se diferentes tons do tecido, esta avaliação macroscópica não se considera suficiente para determinar as zonas de ablação (zona letal e subletal), portanto um método microscópico ajudaria na delimitação das zonas. Segundo Macchi et al. [23] uma ablação com um tempo menor que 300 segundos não se completa a desnaturação do tecido. Ele afirma que cada grau acima de 43⁰C apresenta uma diminuição no tempo necessário para alcançar o mesmo efeito biológico [85]. Desta maneira, para o alcance de uma ablação completa, vai depender da extensão do tempo de procedimento, estimação o tempo adequado de necrose, sendo isto mais importante do que a ligeira diferença de temperatura dada pelo modelo, como afirma [33].

6.2.3 Modelo experimental *in vivo*

Os testes *in vivo* foram realizados no centro cirúrgico de animais do departamento de medicina da Pontífice Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Estes experimentos foram realizados sob a observância dos preceitos da Diretriz da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) e na Lei nº 11.749, de 2008, regulamentada pelo Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009. A amostra para os experimentos *in vivo* foi composta por quatro fêmeas suínas, saudáveis, com 5 meses de idade, com 15 a 20 kg. Os animais foram anestesiados com 5 mg de Ketamina Hydroclorídrica, com manutenção anestésica por via inalatória de isoflurano. Devido ao tempo de procedimento cirúrgico foi realizada intubação endotraqueal e suplementação de oxigênio. Para acesso ao fígado da amostra foi realizada incisão no tórax para exposição do fígado. No total foram realizadas 7 ablações em 4 suínos. Não foi realizada a manobra de pringle, que consiste em interromper o fluxo sanguíneo por um período, pois se desejava avaliar o sistema, mesmo com a perda de calor causada pela perfusão sanguínea. Todo o procedimento foi acompanhado por uma médica veterinária da PUC-GO. O objetivo destes testes foi avaliar a zona de necrose produzida no tecido hepático sadio de um suíno vivo.

Os locais de incisão foram perpendiculares e escolhidos aleatoriamente entre os cinco lóbulos do fígado suíno. Não foi realizada a manobra de *pringle*, que consiste em interromper o fluxo sanguíneo por um período, pois se desejava avaliar o sistema, mesmo com a perda de calor cau-

sada pela perfusão sanguínea. O sistema de ARF-SOFIA foi programado em modo automático a uma potência efetiva de 10 W. Durante o experimento se registraram dados elétricos.

6.2.4 Resultados do experimento *in vivo*

Na tabela 6.4 se descreve os resultados dos 4 pontos de incisão. Foram medidas a tensão média, potência, impedância, o tempo *roll-off* e o tempo final do procedimento. O sistema ARF-SOFIA funcionou mantendo o controle de impedância, mas nem em todos se observou a ablação.

De 4 experimentos, somente 2 apresentaram uma área visivelmente afetada (figura 6.16), em uma incisão se teve uma área preta conhecida como morte celular e na outra uma zona de cor mais clara. A área atingida foi observada mediante o corte longitudinal do local de incisão, com um diâmetro de 2.64 cm, e um raio de 1.12 cm. Os resultados do modelo experimental e matemático foram avaliados mediante o tempo de *roll-off* e o tamanho da área necrosada.

A diferença do modelo *ex-vivo*, no modelo matemático para teste *in vivo* se alterou a temperatura inicial, o valor do potencial elétrico para uma potencia de 10W e a taxa de perfusão sanguínea ω_b . O resultado na simulação é apresentado na figura 6.17. O tempo de *roll-off* foi de 49.89 segundos, tendo assim um valor modelado dentro da faixa do resultado experimental

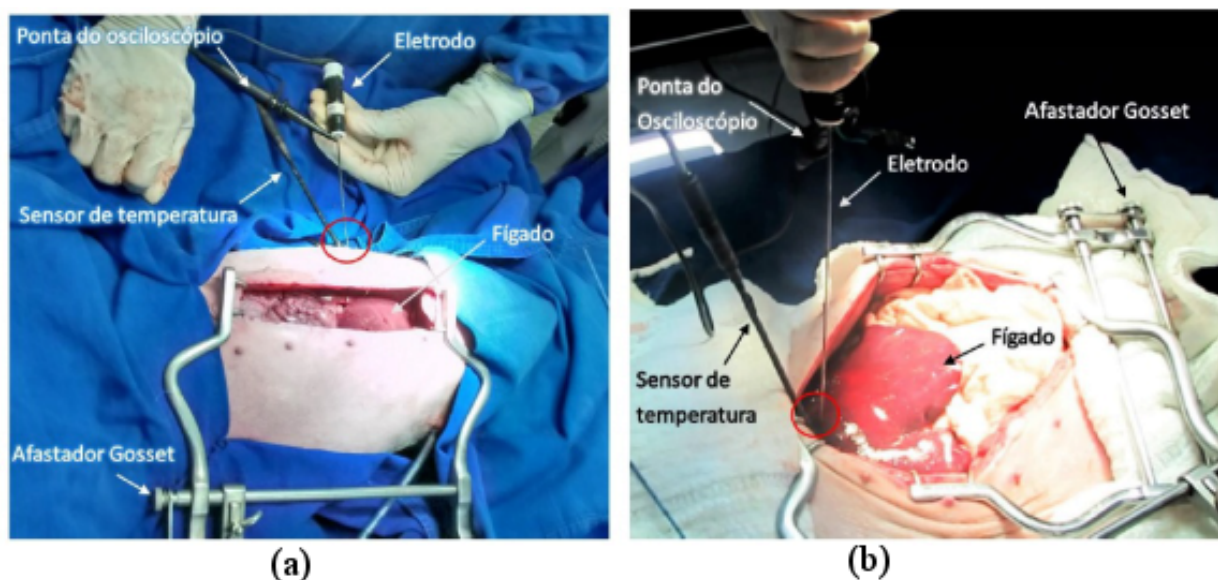


Figura 6.15: Local de incisão do Eletrodo Agulha e do sensor de temperatura durante os testes *in vivo*, indicado por um círculo vermelho. (a) Incisão perpendicular ao fígado e (b) Incisão percutânea no lado direito do suíno.

(33-55 segundos). A medida de Dx e Dy do modelo matemático foi de 2.87 cm e 1.11 cm respectivamente, e aproximou-se ao valor obtido no experimento.

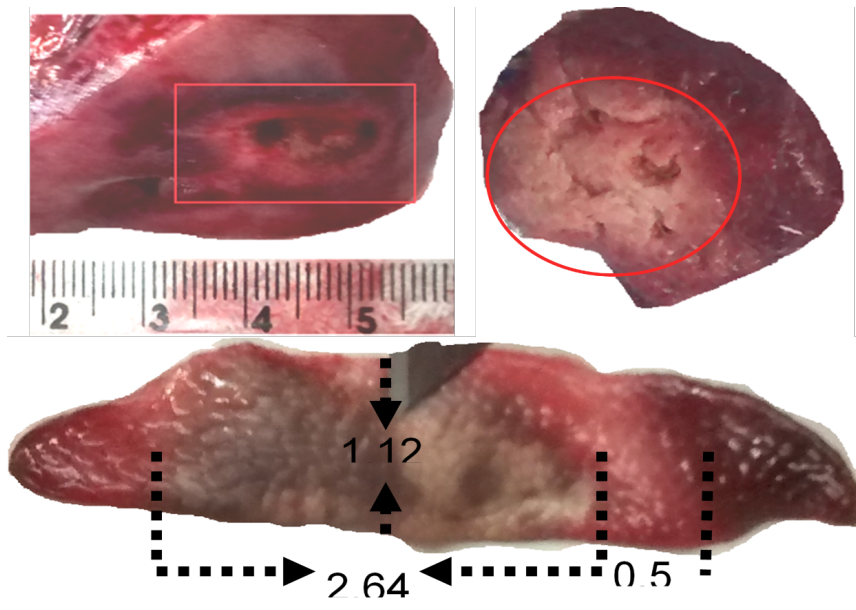


Figura 6.16: Coleta de imagens do fígado suíno para avaliar a zona afetada no experimento *in vivo*

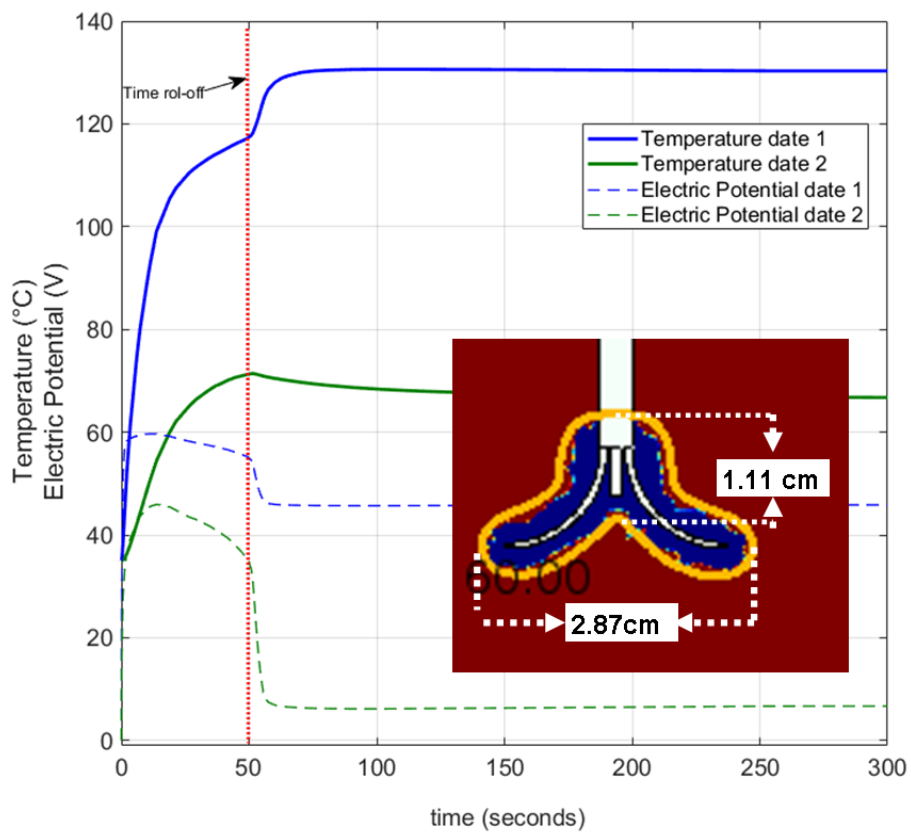


Figura 6.17: Cortes da zona atingida no fígado suíno para o modelo *in vivo*.

Tabela 6.4: Coleta de dados do experimento em modelo *in vivo* com suínos a partir de 4 ablações.

Experimento No.	Tensão média (V)	Potência (W)	Impedância (Ω)	Tempo Roll-off (s)	Tempo final (s)
1	90.04	10	750	0:46	1:37
2	89.67	10	772	0:30	0:42
3	89.52	10	801	0:59	2:05
4	87.84	10	806	0:42	2:30

No modelo *in vivo* deve-se considerar outras variáveis externas e internas que vão alterar a resposta [74]. No entanto, viu-se que nos dois experimentos (Experimento 1 e 3) foi observado que não tinha presença de vasos com diâmetro superior a 1.5 cm, minimizando os efeitos estudados pela vascularização que apresenta [89] em seu estudo. Além disso, a incisão do procedimento foi realizada a uma distância maior de 10 cm da veia cava, isto evitando a influência do fluxo de sangue no tecido conforme [88].

Outro fator que afeta na ablação *in vivo* é a porosidade vascular [103], tem-se uma mudança na fração vascular e nas propriedades térmicas efetivas do tecido e do sangue. O sistema de regulação térmica do corpo aumenta ou diminui a fração de volume vascular do órgão, ficando exposto a uma temperatura maior ou menor correlacionada com as mudanças microestruturais induzidos por desnaturação térmica, determinada como a temperatura em que o tecido perde a capacitância. Estes fatores não foram implementados no modelo *in vivo*.

O modelo do teste *in vivo* não foi validado com a transiente de temperatura. Comparado com o modelo *ex vivo*, atingiu um tempo menor que 60 segundos, o que é considerado como um tempo não ideal para modelar com a equação de Pennes. No entanto, a diferença entre o tempo simulado e as dimensões da zona de necrose encontram-se muito próximas do experimento, portanto pode ser adequado para prever o comportamento real em teste *in vivo*. Devem-se realizar mais experimentos *in vivo* garantindo a medição da temperatura para concluir a validação do modelo pela equação de transferência de biocalor de Pennes.

6.3 VALIDAÇÃO DA FUNCIONALIDADE PARA O EQUIPAMENTO ARF-SOFIA

A modelagem estudada pretende ser implementada como um módulo de pre-teste para o equipamento ARF-SOFIA, sua funcionalidade será estimar o volume relacionado ao tempo de *roll-off* e a potência que mediante o algoritmo do modelo identificará as características dielétricas do paciente. Desta maneira destaca-se a potencialidade do modelo para ser executada no procedimento cirúrgico, a figura [?] mostra o fluxo que o médico pode seguir para gerar o protocolo destinado ao paciente, descrita com os passos a seguir:

- Ingressar os diâmetros do tumor, diagnosticados na imagem médica;
- Selecionar o comando: **Pré-teste**,
- Aceitar ou rejeitar o protocolo sugerido pelo equipamento.

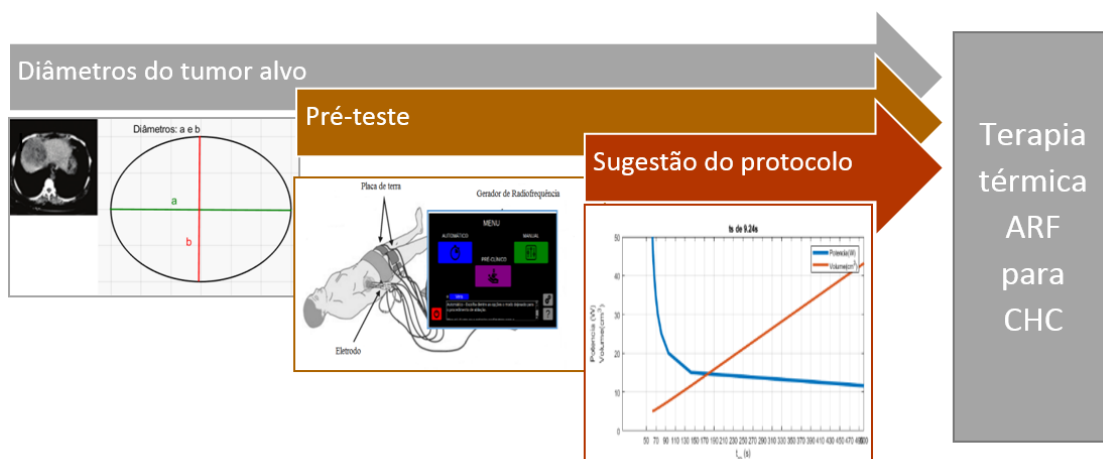


Figura 6.18: Fluxo do módulo pré-teste para ARF-SOFIA composto por 3 blocos principais onde se executará o algoritmo do modelo apresentado neste estudo.

6.3.1 Ingressar os diâmetros do tumor diagnosticados pela imagem

A imagem médica fornece características geométricas do tumor, por tanto pode se ter os diâmetros do tumor. Considerando a geometria do tumor como uma elipsoide, o módulo do equipamento determina o volume pela equação da elipsoide e guarda o valor como volume a ser atingido.

6.3.2 Selecionar o comando: Pré-teste

Neste comando o equipamento executa um teste de ablação previa, a uma potencia baixa, e o tempo estará delimitado pelo tempo de estabilização da curva, como visto no modelo do circuito elétrico realizado neste estudo. A partir disso, o sistema coleta os atributos da curva V_r e t_s e efetua a estimação do tempo de *roll-off*.

6.3.3 Sugestão e ajuste do protocolo

Os parâmetros iniciais serão o volume e a identificação dos atributos do algoritmo do bloco anterior. Neste bloco, o algoritmo fará o calculo de variáveis e volume para um vetor de potencia. O intervalo de potência estará entre 10 e 50 W; devido a efetividade do equipamento avaliada por [91]. a figura 6.19 representa a projeção das curvas de potencia e volume, considerando 3 pacientes com propriedades dielétricas diferentes(dadas pelo tempo t_s).

A partir desses gráficos o algoritmo definirá potencias para atingir o volume do tecidos-alvo, como sugere [16], onde diferentes tamanhos devem ser tratados com diferentes protocolos de ARF.

Por outro lado, quando o tempo de *roll-off* e potencia não são suficientes para atingir o volume alvo, então o tempo de *roll-off* será o critério de controle para ajustar durante a ablação a potência, com altos e baixo níveis para conseguir o volume desejado.

Finalmente, apresenta-se a avaliação de dois experimentos feitos com duas potencias de 40W e 20W, com uma diferença de t_s menor que 1 segundo. Na tabela 6.5, mostra a diferencia entre o resultado a partir do modelo e do experimental.

A diferencia deste modulo com os equipamentos comerciais de controle por temperatura [15, 27] é que temos uma modelagem dedicada ao tipo de paciente, onde dependendo delas será a atuação do sistema e teremos um protocolo único para cada paciente, sob um arquitetura de eletrodo simples sendo possível expandir a um eletrodo resfriado. Embora, os resultados tem sido avaliados para experimentos ex-vivo, espera se afiançar ainda mais o modelo para realizar o teste in-vivo.

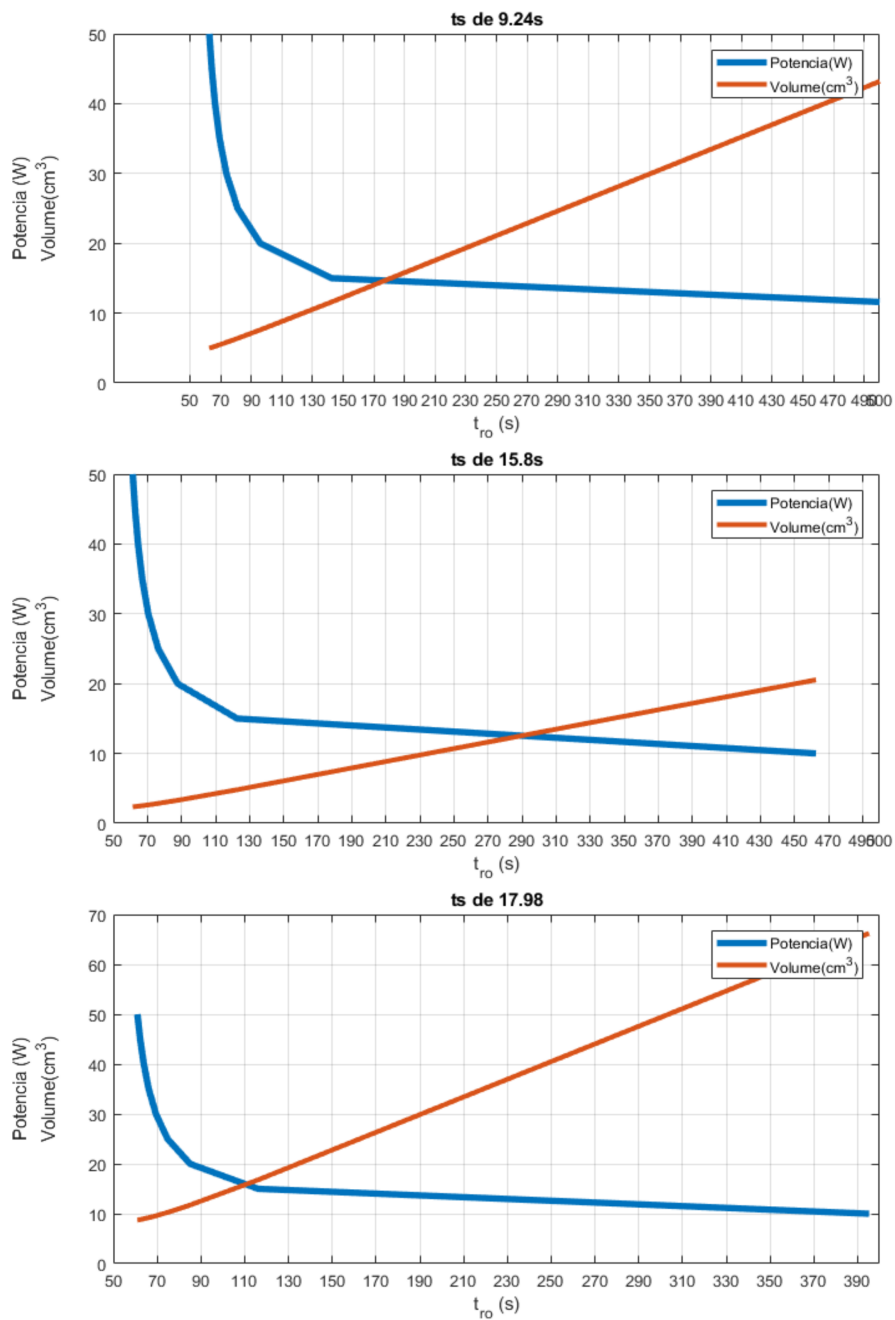


Figura 6.19: Curvas de potência e volume a partir de dados iniciais experimentais para três valores de t_s

Tabela 6.5: Avaliação do modulo para ser implementado no ARF-SOFIA

No	Avaliação	RC (s)	Potencia (W)	tempo de roll-off (s)	Volume cm ³
1	Teste prévio	9,24	20	95	7,6
	Projeção de dados (Modelo)	6,54	40	66	5,24
	Resultado Experimental	6,85	40	69	6,12
	Diferencia (Modelo e Experimental)	0,31	0	3	0,88
2	Teste prévio	17,96	20	85	11,74
	Projeção de dados (Modelo)	12,71	40	56,56	8,98
	Resultado Experimental	12,35	40	67	7,85
	Diferencia (Modelo e Experimental)	0,36	0	10,44	1,13

7 CONCLUSÕES

Possibilitar ao cirurgião ter maior previsibilidade no procedimento cirúrgico de ablação por RF é uma alternativa que pode minimizar o risco de uma ablação incompleta e como consequência a regressão do tumor. Estratégias para alcançar este objetivo como planejamento do tratamento melhoram a lesão do tecido ao estimar tanto o tempo de exposição como a taxa de aquecimento. Entretanto, é extremamente difícil criar um procedimento terapêutico único que possa ser aplicado a todos os possíveis pacientes: a extensão da necrose e o tempo de *roll-off* variam fortemente entre várias áreas do tecido. Assim como há diferentes métodos que proveem esta informação, este trabalho buscou determinar a ocorrência do *roll-off* e estimar a extensão da necrose minimizando a complexidade do modelo e da arquitetura do equipamento.

Dessa forma, dois modelos para o protótipo ARF-SOFIA foram avaliados, o elétrico e o térmico, a partir da representação do sistema como de 1^a e 2^a ordem. O modelo elétrico, sem considerar a medição da temperatura, estudou se a amplitude da tensão medida na carga (o fígado), onde observou-se que trariam informações das características de cada peça de fígado para estimar o volume de ablação.

Os resultados obtidos para o modelo elétrico levaram a conclusão de que a aplicação de RF para um local de ablação, a constante de tempo (parâmetro α ou τ), característica da curva de tensão entregue pelo equipamento, define as propriedades dielétricas do tecido. A partir disso, foi possível estimar o tempo de *roll-off* mediante uma função polinomial que relaciona esse parâmetro. Por conseguinte, o tempo de *roll-off* para cada paciente pode ser previamente determinado se pouco antes do procedimento da terapia executar um teste inicial. Deste modo, uma ferramenta de decisão pode ser implementada para definir o protocolo de operação que seguira durante o procedimento e garantir uma ablação completa.

Em quanto ao modelo térmico foram avaliados três estudos de ablação, da literatura, onde cada modelo difere na definição das propriedades intrínsecas do tecido. Visando a minimização de parâmetros dependentes da temperatura, o modelo para o protótipo ARF-SOFIA foi condicionado a uma função específica de condutividade elétrica, e à definição do potencial encontrada no

modelo elétrico (V), sem conhecer o tempo de *roll-off*. A resposta da simulação além de estimar o volume de ablação, identificou o tempo de *roll-off*. Entretanto, a resposta da temperatura do modelo condicionado e do experimento *ex-vivo* alcançou uma discrepância máxima de 10%. A partir disso, o modelo é validado para o experimento *ex-vivo*.

Ao contrário, o modelo térmico avaliado em testes *in vivo* teve um tempo de procedimento menor que 60 segundos, não entanto o tempo de *roll-off* simulado foi e 49,89 segundos resultando um valor dentro da faixa do resultado experimental (33-55 segundos). Embora os resultados das medidas *ex-vivo* não possam ser diretamente extrapolados para situações *in vivo*, com o tempo de *roll-off* o modelo nos ajudam a fazer previsões mais precisas sobre a distribuição de temperatura do tecido tratado, o que é crítico para o planejamento do tratamento em termoterapia.

Este trabalho fez o levantamento de dados, indicando o modelo termo-elétrico que adéqua-se aos elétrodos tipo guarda-chuva e ao protocolo de potência constante até *roll-off*. Para estudo adequado, é importante considerar ao mesmo tempo características do eletrodo e do gerador. Estudo em separado, levando-se em conta apenas características do gerador ou apenas do eletrodo podem levar a conclusões errôneas. Por fim, o estudo oferece informações necessárias e suficientes para propor uma terapia que garanta a necrose de um volume determinado, visando a ablação efetiva das células tumorais e prevenção sistemática de pequenas recorrências relacionadas à processos celulares, mesmo que a ablação completa seja ideal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 SANTOS, I. D.; HAEMMERICH, D.; SCHUTT, D.; ROCHA, A. F. da; MENEZES, L. R. Probabilistic finite element analysis of radiofrequency liver ablation using the unscented transform. *Physics in medicine and biology*, v. 54, n. 3, p. 627–640, 2009. ISSN 0031-9155.
- 2 BRAY, F.; FERLAY, J.; SIEGEL, I. S. R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer Journal for Clinicians CLIN*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. ISSN 02507005.
- 3 BERJANO, E. J.; TOBAJAS, P.; BURDÍO, F.; GONZALEZ, A.; NAVARRO, A.; GRANDE, L. Improved electrical behavior of a Cool-tip applicator for RF hepatic ablation with additional distant perfusion of hypertonic saline: In vivo porcine study. *International Journal of Hyperthermia*, n. Julho 2009, p. 1–29, 2009. ISSN 0276-6547.
- 4 FERLAY, I.; SOERJOMATARAM, J.; M, E.; R, D.; S, E.; C, M.; M, R.; DM, P.; D, F.; F, B. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] : liver Cancers*. Lyon, France, 2017. v. 2012, 1–5 p. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>.
- 5 WEIS, S.; FRANKE, A.; MOSSNER, J.; JAKOBSEN, J. C.; SCHOPPMAYER, K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews*, n. 12, p. CD003046, 12 2013. ISSN 1469-493X (Electronic).
- 6 CHEN, X.; CHEN, Y.; LI, Q.; MA, D.; SHEN, B.; PENG, C. Radiofrequency ablation versus surgical resection for intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence: a meta-analysis. *The Journal of surgical research*, v. 195, n. 1, p. 166–174, 5 2015. ISSN 1095-8673 (Electronic).
- 7 XU, D.-W.; WAN, P.; XIA, Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World journal of gastroenterology*, v. 22, n. 12, p. 3325–3334, 3 2016. ISSN 2219-2840 (Electronic).
- 8 OEDA, S.; MIZUTA, T.; ISODA, H.; KUWASHIRO, T.; IWANE, S.; TAKAHASHI, H.; KAWAGUCHI, Y.; EGUCHI, Y.; OZAKI, I.; TANAKA, K.; FUJIMOTO, K. Survival advantage of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: comparison with ethanol injection. *Hepato-gastroenterology*, v. 60, n. 126, p. 1399–1404, 9 2013. ISSN 0172-6390 (Print).
- 9 SCHUTT, D. J.; O’ROURKE, a. P.; WILL, J. a.; HAEMMERICH, D. Biopotential as predictor of ablation zone size during radiofrequency tumor ablation. *Scientia Iranica*, Elsevier B.V., v. 18, n. 6, p. 1511–1515, 2011. ISSN 10263098. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.scient.2011.08.018>>.
- 10 HAEMMERICH, D.; SCHUTT, D. J. RF ablation at low frequencies for targeted tumor heating: In vitro and computational modeling results. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 58, n. 2, p. 404–410, 2011. ISSN 00189294.

- 11 CHANG, W.; LEE, J. M.; LEE, D. H.; YOON, J. H.; KIM, Y. J.; YOON, J. H.; HAN, J. K. Comparison of switching bipolar ablation with multiple cooled wet electrodes and switching monopolar ablation with separable clustered electrode in treatment of small hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *PLOS ONE*, Public Library of Science, v. 13, n. 2, p. 1–16, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192173>>.
- 12 LEE, J. M.; HAN, J. K.; KIM, H. C.; CHOI, Y. H.; KIM, S. H.; CHOI, J. Y.; CHOI, B. I. Switching monopolar radiofrequency ablation technique using multiple, internally cooled electrodes and a multichannel generator: ex vivo and in vivo pilot study. *Investigative radiology*, LWW, v. 42, n. 3, p. 163–171, 2007.
- 13 LEE, J. M.; HAN, J. K.; KIM, S. H.; HAN, C. J.; AN, S. K.; LEE, J. Y.; CHOI, B. I. Wet radio-frequency ablation using multiple electrodes: comparative study of bipolar versus monopolar modes in the bovine liver. *European journal of radiology*, Elsevier, v. 54, n. 3, p. 408–417, 2005.
- 14 NORI, J.; GILL, M. K.; MEATTINI, I.; PAOLI, C. D.; ABDULCADIR, D.; VANZI, E.; BOERI, C.; GABBRIELLI, S.; GIANNOTTI, E.; LUCCI, F.; others. The Evolving Role of Ultrasound Guided Percutaneous Laser Ablation in Elderly Unresectable Breast Cancer Patients: A Feasibility Pilot Study. *BioMed Research International*, Hindawi, v. 2018, 2018.
- 15 HEERINK, W. J.; SOLOUKI, A. M.; Vliegenthart, R.; RUITER, S. J.; SIEDERS, E.; OUDKERK, M.; JONG, K. P. de. The relationship between applied energy and ablation zone volume in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastasis. *European Radiology*, European Radiology, v. 28, n. 8, p. 3228–3236, 2018. ISSN 14321084.
- 16 ZHANG, M.; ZHOU, Z.; WU, S.; LIN, L.; GAO, H.; FENG, Y. Simulation of temperature field for temperature-controlled radio frequency ablation using a hyperbolic bioheat equation and temperature-varied voltage calibration: a liver-mimicking phantom study. *Physics in medicine and biology*, v. 60, n. 24, p. 9455–9471, 2015. ISSN 1361-6560. Disponível em: <<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/24/9455>>.
- 17 ZHANG, M.; ZHOU, Z.; WU, S.; LIN, L.; GAO, H.; FENG, Y. Simulation of temperature field for temperature-controlled radio frequency ablation using a hyperbolic bioheat equation and temperature-varied voltage calibration: a liver-mimicking phantom study. *Physics in medicine and biology*, v. 60, n. 24, p. 9455–9471, 2015. ISSN 1361-6560. Disponível em: <<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/24/9455>>.
- 18 TRUJILLO, M.; BERJANO, E. Review of the mathematical functions used to model the temperature dependence of electrical and thermal conductivities of biological tissue in radiofrequency ablation. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, v. 29, n. 6, p. 590–7, 2013. ISSN 1464-5157. Disponível em: <<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/02656736.2013.807438>>.
- 19 RIVERA, M. J.; MOLINA, J. A. L.; TRUJILLO, M.; ROMERO-GARCÍA, V.; BERJANO, E. J. Analytical validation of COMSOL multiphysics for theoretical models of Radiofrequency ablation including the Hyperbolic Bioheat transfer Equation. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, p. 3214–3217, 2010. ISSN 1557-170X.

- 20 ZHANG, B.; ZHANG, B.; ALL, A. LARGE TARGET TISSUE NECROSIS OF RADIO-FREQUENCY ABLATION USING MATHEMATICAL MODELLING A Thesis Submitted to the College of Graduate Studies and Research in Partial Fulfilment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in the Division of Bio. n. August, 2015.
- 21 ALMEIDA, T. R. d. O. d. *Development Of a Stent-Based Electrode for Radio Frequency Thermal Ablation Procedure*. Tese douto. Coimbra-Portugal: Universidade de Coimbra, 2012. 227 p.
- 22 ARENAS, J.; PEREZ, J. J.; TRUJILLO, M.; BERJANO, E. Computer modeling and ex vivo experiments with a (saline-linked) irrigated electrode for RF-assisted heating. *BioMedical Engineering OnLine*, v. 13, n. 1, p. 164, 2014. ISSN 1475-925X. Disponível em: <<http://www.biomedical-engineering-online.com/content/13/1/164>>.
- 23 MACCHI, E. G.; GALLATI, M.; BRASCHI, G.; PERSI, E. Dielectric properties of RF heated ex vivo porcine liver tissue at 480 kHz: measurements and simulations. *Journal of Physics D: Applied Physics*, v. 47, n. 48, p. 48540pp(16), 2014. ISSN 0022-3727. Disponível em: <<http://iopscience.iop.org/0022-3727/47/48/485401/article/>>.
- 24 ZHANG, B.; MOSER, M. A.; ZHANG, E. M.; LUO, Y.; LIU, C.; ZHANG, W. A review of radiofrequency ablation: Large target tissue necrosis and mathematical modelling. *Physica Medica*, v. 32, n. 8, p. 961–971, 2016. ISSN 1724191X.
- 25 SINGH, S.; REPAKA, R. Effect of different breast density compositions on thermal damage of breast tumor during radiofrequency ablation. *Applied Thermal Engineering*, Elsevier Ltd, v. 125, p. 443–451, 2017. ISSN 13594311. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2017.07.057>>.
- 26 SHAO, Y. L.; ARJUN, B.; LEO, H. L.; CHUA, K. J. A computational theoretical model for radiofrequency ablation of tumor with complex vascularization. *Computers in Biology and Medicine*, Elsevier Ltd, v. 89, n. August, p. 282–292, 2017. ISSN 18790534. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.08.025>>.
- 27 HAEMMERICH, D.; WEBSTER, J. G. Automatic control of finite element models for temperature-controlled radiofrequency ablation. *BioMedical Engineering Online*, v. 4, p. 1–8, 2005. ISSN 1475925X.
- 28 PRAKASH, S.; KARNES, M. P.; SEQUIN, E. K.; WEST, J. D.; HITCHCOCK, C. L.; NICHOLS, S. D.; BLOOMSTON, M.; ABDEL-MISIH, S. R.; SCHMIDT, C. R.; MARTIN, E. W.; POVOSKI, S. P.; SUBRAMANIAM, V. V. Ex vivo electrical impedance measurements on excised hepatic tissue from human patients with metastatic colorectal cancer. *Physiological measurement*, IOP Publishing, v. 36, n. 2, p. 315–328, 2015. ISSN 1361-6579. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0967-3334/36/i=2/a=315>>.
- 29 MARQUES, M. P. De Níquel-Titânio Para Ablação Hepática Por. 2016.
- 30 PERAFAN, D. C. M.; ISHIJARA, J. Y.; FLEURY, S. d. S. R. Modeling for determination of tissue injury volume after thermal ablation acelerated with injection percutaneous ethanol. *BioMedical Engineering OnLine*, p. 4–11.

- 31 FONSECA, R. D. *DESLOCAMENTO DO ROLL OFF NA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA PELO CONTROLE DA IMPEDÂNCIA*. 88 p. Tese (Doutorado) — UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA Orientador:, 2017. Disponível em: <http://www.pgea.unb.br/~laspl/research/DEFESA_VALERIO_AYMORE_MARTINS_DM-500_2012.pdf>.
- 32 RATHKE, H.; HAMM, B.; GÜTTLER, F.; RATHKE, J.; RUMP, J.; TEICHGRABER, U.; BUCOURT, M. D. Comparison of four radiofrequency ablation systems at two target volumes in an ex vivo bovine liver model. *Diagnostic and Interventional Radiology*, v. 20, n. 3, p. 251–258, 2014. ISSN 13053825. Disponível em: <<http://www.dirjournal.org/eng/makale/1059/68/Full-Text>>.
- 33 MAJCHRZAK, E.; TURCHAN, L. Numerical analysis of tissue heating using the bioheat transfer porous model. *Computer Assisted Methods in ...*, p. 123–131, 2013. ISSN 1232308X. Disponível em: <http://comes.ippt.gov.pl/pdf/CAMES_20_2_5.pdf>.
- 34 ZANCHET, D. J.; MONTERO, E. F. D. S. Pig liver sectorization and segmentation and virtual reality depiction. *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 17, n. 6, p. 381–387, 2002. ISSN 0102-8650. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502002000600005&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.
- 35 SEFIDGAR, M.; SOLTANI, M.; RAAHEMIFAR, K.; BAZMARA, H. Effect of fluid friction on interstitial fluid flow coupled with blood flow through solid tumor microvascular network. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2015, 2015. ISSN 17486718.
- 36 PIMENTA, J. R.; MASSABKI, P. S. Carcinoma Hepatocelular: un panorama clínico. *Revista Brasileira de Clinica Médica*, v. 8, p. 59–67, 2010.
- 37 KIKUCHI, L. *Análise da sobrevivência de pacientes com carcinoma hepatocelular atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo*. São Paulo, Brasil: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2015. 119 p.
- 38 HAEMMERICH, D.; SCHUTT, D.; WRIGHT, A.; WEBSTER, J.; MAHVI, D. Electrical conductivity measurement of excised human metastatic liver tumours before and after thermal ablation. *Physiological measurement*, v. 30, n. 5, p. 459, 2009. Disponível em: <<http://iopscience.iop.org/0967-3334/30/5/003>>.
- 39 LEE, J. M.; LEE, Y. H.; KIM, Y. K.; KIM, S. W.; KIM, S. H.; HAN, J. K.; CHOI, B. I. Combined treatment of radiofrequency ablation and acetic acid injection: an in vivo feasibility study in rabbit liver. *Eur Radiol*, v. 14, n. 7, p. 1303–1310, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14625783>>.
- 40 CHU, K. F.; DUPUY, D. E. Thermal ablation of tumours: Biological mechanisms and advances in therapy. *Nature Reviews Cancer*, Nature Publishing Group, v. 14, n. 3, p. 199–208, 2014. ISSN 1474175X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrc3672>>.
- 41 JÚNIOR, H. M. M. *PORTARIA No- 602 DE 26 DE JUNHO DE 2012, MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE*. Brasília: [s.n.], 2012. Seção 1 p. 216 p. Disponível em: <bibliofarma.com/portaria-no-602-de-26-de-junho-de-2012/>.

- 42 LLOVET, J. M.; FUSTER, J.; BRUIX, J. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*, v. 10, n. S2, p. S115–S120, 2004. ISSN 1527-6465. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/lt.20034>>.
- 43 NI, J.-Y.; LIU, S.-S.; XU, L.-F.; SUN, H.-L.; CHEN, Y.-T. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*, v. 19, n. 24, p. 3872–3882, 6 2013. ISSN 2219-2840 (Electronic).
- 44 CHONG, K.; JIANG, C.; RAM, D.; SANTHANAM, A.; TERZOPOULOS, D.; BENHARASH, P.; DUTSON, E.; TERAN, J.; ELDREDGE, J. D. Visualization of vascular injuries in extremity trauma. *Medical & biological engineering & computing*, 2 2017. ISSN 1741-0444 (Electronic).
- 45 LAI, C.; JIN, R.-a.; LIANG, X.; CAI, X.-j. Comparison of laparoscopic hepatectomy, percutaneous radiofrequency ablation and open hepatectomy in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, v. 17, n. 3, p. 236–246, 3 2016. ISSN 1862-1783 (Electronic).
- 46 JIANG, L.; YAN, L.; WEN, T.; LI, B.; ZENG, Y.; YANG, J.; WANG, W.; XU, M.; WU, H. Comparison of Outcomes of Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma Patients with Multifocal Tumors Meeting the Barcelona-Clinic Liver Cancer Stage A Classification. *Journal of the American College of Surgeons*, v. 221, n. 5, p. 951–961, 11 2015. ISSN 1879-1190 (Electronic).
- 47 LIU, J.; QIAN, L.-X. Therapeutic efficacy comparison of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer. *Experimental and therapeutic medicine*, v. 7, n. 4, p. 897–900, 4 2014. ISSN 1792-0981 (Print).
- 48 DING, J.; JING, X.; LIU, J.; WANG, Y.; WANG, F.; WANG, Y.; DU, Z. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *European journal of radiology*, v. 82, n. 9, p. 1379–1384, 9 2013. ISSN 1872-7727 (Electronic).
- 49 HSU, C.-Y.; HUANG, Y.-H.; CHIOU, Y.-Y.; SU, C.-W.; LIN, H.-C.; LEE, R.-C.; CHIANG, J.-H.; HUO, T.-I.; LEE, F.-Y.; LEE, S.-D. Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, v. 17, n. 5, p. 556–566, 5 2011. ISSN 1527-6473 (Electronic).
- 50 NISHIKAWA, H.; OSAKI, Y. Comparison of high-intensity focused ultrasound therapy and radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary surgery and nutrition*, v. 2, n. 3, p. 168–170, 6 2013. ISSN 2304-3881 (Print).
- 51 DESIDERIO, J.; TRASTULLI, S.; PASQUALE, R.; CAVALIERE, D.; CIROCCHI, R.; BOSELLI, C.; NOYA, G.; PARISI, A. Could radiofrequency ablation replace liver resection for small hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis? A 5-year follow-up. *Langenbeck's archives of surgery*, v. 398, n. 1, p. 55–62, 1 2013. ISSN 1435-2451 (Electronic).

- 52 RUZZENENTE, A.; GUGLIELMI, A.; SANDRI, M.; CAMPAGNARO, T.; VALDEGAMBERI, A.; CONCI, S.; BAGANTE, F.; TURCATO, G.; D'ONOFRIO, M.; IACONO, C. Surgical resection versus local ablation for HCC on cirrhosis: results from a propensity case-matched study. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, v. 16, n. 2, p. 301–11, 2 2012. ISSN 1873-4626 (Electronic).
- 53 TSUCHIYA, K.; ASAHINA, Y.; TAMAKI, N.; YASUI, Y.; HOSOKAWA, T.; UEDA, K.; NAKANISHI, H.; ITAKURA, J.; KUROSAKI, M.; ENOMOTO, N.; IZUMI, N. Risk factors for exceeding the Milan criteria after successful radiofrequency ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, v. 20, n. 3, p. 291–297, 3 2014. ISSN 1527-6473 (Electronic).
- 54 MONTALTI, R.; MIMMO, A.; ROMPIANESI, G.; GREGORIO, C. D.; SERRA, V.; CAUTERO, N.; BALLARIN, R.; SPAGGIARI, M.; TARANTINO, G.; D'AMICO, G.; SANTIS, M. D.; PIETRI, L. D.; TROISI, R. I.; GERUNDA, G. E.; BENEDETTO, F. D. Absence of viable HCC in the native liver is an independent protective factor of tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*, v. 97, n. 2, p. 220–226, 1 2014. ISSN 1534-6080 (Electronic).
- 55 MAZZAFERRO, V.; BATTISTON, C.; PERRONE, S.; PULVIRENTI, A.; REGALIA, E.; ROMITO, R.; SARLI, D.; SCHIAVO, M.; GARBAGNATI, F.; MARCHIANO, A.; SPREAFICO, C.; CAMERINI, T.; MARIANI, L.; MICELI, R.; ANDREOLA, S. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Annals of surgery*, v. 240, n. 5, p. 900–909, 11 2004. ISSN 0003-4932 (Print).
- 56 ASHOORI, N.; BAMBERG, F.; PAPROTTKA, P.; RENTSCH, M.; KOLLIGS, F. T.; SIEGERT, S.; PEPORTE, A.; AL-TUBAIKH, J. A.; D'ANASTASI, M.; HOFFMANN, R. T.; REISER, M. F.; JAKOBS, T. F. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation. *Digestion*, v. 86, n. 4, p. 338–348, 2012. ISSN 1421-9867 (Electronic).
- 57 HYUN, D.; CHO, S. K.; SHIN, S. W.; PARK, K. B.; PARK, H. S.; CHOO, S. W.; DO, Y. S.; CHOO, I.-W.; LEE, M. W.; RHIM, H.; LIM, H. K. Early Stage Hepatocellular Carcinomas Not Feasible for Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation: Comparison of Transarterial Chemoembolization Alone and Combined Therapy with Transarterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation. *Cardiovascular and interventional radiology*, v. 39, n. 3, p. 417–425, 3 2016. ISSN 1432-086X (Electronic).
- 58 CAO, J.-H.; ZHOU, J.; ZHANG, X.-L.; DING, X.; LONG, Q.-Y. Meta-analysis on radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban*, v. 34, n. 5, p. 692–700, 10 2014. ISSN 1672-0733 (Print).
- 59 AZAB, M.; ZAKI, S.; EL-SHETEY, A. G.; ABDEL-MOTY, M. F.; ALNOOMANI, N. M. G.; GOMAA, A. A.; ABDEL-FATAH, S.; MOHIY, S.; ATIA, F. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection in patients with hepatocellular carcinoma. *Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*, v. 12, n. 3, p. 113–118, 9 2011. ISSN 2090-2387 (Electronic).

- 60 BERRETTA, M.; FRANCIA, R. D.; TIRELLI, U. *Sorafenib combined with percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinoma*. 2015. 2521–2522 p.
- 61 KONG, Q.-F.; JIAO, J.-B.; CHEN, Q.-Q.; LI, L.; WANG, D.-G.; LV, B. Comparative effectiveness of radiofrequency ablation with or without transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, v. 35, n. 3, p. 2655–2659, 2014. ISSN 1423-0380. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=24197985>>.
- 62 TIONG, L.; MADDERN, G. J. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery*, v. 98, n. 9, p. 1210–1224, 2011. ISSN 00071323.
- 63 KAI, L.; JIA, L.; ZHI-GANG, W.; LEI, Y. Ultrasonic guided percutaneous ethanol injection with or without combined radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas. *Indian Journal of Cancer*, v. 52, n. 6, p. 102, 2015. ISSN 0019-509X. Disponível em: <<http://www.indianjcancer.com/text.asp?2015/52/6/102/172503>>.
- 64 YAN, S.; XU, D.; SUN, B. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Digestive diseases and sciences*, v. 57, n. 11, p. 3026–3031, 11 2012. ISSN 1573-2568 (Electronic).
- 65 GANG, G.; HONGKAI, Y.; XU, Z. *Sorafenib combined with radiofrequency ablation in the treatment of a patient with renal cell carcinoma plus primary hepatocellular carcinoma*. 2015. 1026 p.
- 66 DU, J.-d.; LIU, R.; JIAO, H.-b.; XIANG, D.-d.; YIN, H.-n.; LI, Z.-c.; LI, T.; ZHU, Z.-m.; LI, Z.-l. [The clinical study of percutaneous transhepatic radiofrequency ablation combined with tumor edge of percutaneous absolute ethanol injection on liver cancer adjacent to major blood vessels]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*, v. 19, n. 5, p. 352–355, 5 2011. ISSN 1007-3418 (Print).
- 67 ROSSMANNA, C.; HAEMMERICH, D. Review of Temperature Dependence of Thermal Properties, Dielectric Properties, and Perfusion of Biological Tissues at Hyperthermic and Ablation Temperatures. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, v. 42, n. 6, p. 467–492, 2014. ISSN 0278-940X. Disponível em: <<http://www.dl.begellhouse.com/journals/4b27cbfc562e21b8,30efb37f17026d27,02f617f3357f0a4a.html>>.
- 68 ZHANG, M.; ZHOU, Z.; WU, S.; LIN, L.; GAO, H.; FENG, Y. Simulation of temperature field for temperature-controlled radio frequency ablation using a hyperbolic bioheat equation and temperature-varied voltage calibration: a liver-mimicking phantom study. *Physics in medicine and biology*, v. 60, n. 24, p. 9455–9471, 2015. ISSN 1361-6560. Disponível em: <<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/60/24/9455>>.
- 69 INCROPERA, D. P. D. F. P. *Fundamentals of Heat and Mass Transfer*. 4th. ed. [S.l.]: John Wiley Sons, 1996.
- 70 PENNES, H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of applied physiology*, v. 1, n. 2, p. 93–122, 8 1948. ISSN 0021-8987 (Print).

- 71 CIESIELSKI, M.; DUDA, M.; MOCHNACKI, B. Comparison of bio-heat transfer numerical models based on the Pennes and Cattaneo-Vernotte equations. *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, v. 15, n. 4, p. 33–38, 2016. ISSN 22999965. Disponível em: <<http://www.amcm.pcz.pl/?id=view&volume=15&issue=4&article=4>>.
- 72 WU, T.-S.; LEE, H.-L.; CHANG, W.-J.; YANG, Y.-C. An inverse hyperbolic heat conduction problem in estimating pulse heat flux with a dual-phase-lag model. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, v. 60, p. 1–8, 2015.
- 73 LIU, K. C.; CHEN, Y. S. Analysis of heat transfer and burn damage in a laser irradiated living tissue with the generalized dual-phase-lag model. *International Journal of Thermal Sciences*, 2016. ISSN 12900729.
- 74 GUNTUR, S. R.; LEE, K. I.; PAENG, D.-G.; COLEMAN, A. J.; CHOI, M. J. Temperature-Dependent Thermal Properties of ex Vivo Liver Undergoing Thermal Ablation. *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 39, n. 10, p. 1771–1784, 2013. ISSN 0301-5629. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.014>>.
- 75 WATANABE, H.; YAMAZAKI, N.; ISOBE, Y.; LU, X.; KOBAYASHI, Y.; MIYASHITA, T.; OHDAIRA, T.; HASHIZUME, M.; FUJIE, M. G. Validation of accuracy of liver model with temperature-dependent thermal conductivity by comparing the simulation and in vitro RF ablation experiment. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, n. 1, p. 5712–5717, 2012. ISSN 1557170X.
- 76 HAEMMERICH, D. Mathematical Modeling of Impedance Controlled. p. 1605–1608, 2010.
- 77 WANG, Z.; LUO, H.; COLEMAN, S.; CUSCHIERI, A. Bi-component conformal electrode for radiofrequency sequential ablation and circumferential separation of large tumours in solid organs: development and in-vitro evaluation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 9294, n. c, p. 1–1, 2016. ISSN 0018-9294. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/7478652/>>.
- 78 BERTOTTI, F. L.; ABATTI, P. J. Sistema de biotelemetria passiva e técnica de medição para aquisição da impedância elétrica de tecido animal post mortem. p. 174, 2010. Disponível em: <<http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/848>>.
- 79 BERA, T. K. Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring : A review. *Journal of Medical Engineering*, v. 2014, p. 1–34, 2013. ISSN 2314-5129.
- 80 LAZEBNIK, M.; CONVERSE, M. C.; BOOSKE, J. H.; HAGNESS, S. C. Ultrawideband temperature-dependent dielectric properties of animal liver tissue in the microwave frequency range. *Physics in Medicine and Biology*, v. 51, n. 7, p. 1941–1955, 2006. ISSN 00319155.
- 81 PENG, T.; O'NEILL, D. P.; PAYNE, S. J. A two-equation coupled system for determination of liver tissue temperature during thermal ablation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Elsevier Ltd, v. 54, n. 9-10, p. 2100–2109, 2011. ISSN 00179310. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2010.12.019>>.
- 82 TUNGJITKUSOLMUN, S.; STAELIN, S. T.; HAEMMERICH, D.; TSAI, J. Z.; CAO, H.; WEBSTER, J. G.; LEE, F. T.; MAHVI, D. M.; VORPERIAN, V. R. Three-dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 49, n. 1, p. 3–9, 2002. ISSN 00189294.

- 83 HALL, S. K.; OOI, E. H.; PAYNE, S. J. Cell death, perfusion and electrical parameters are critical in models of hepatic radiofrequency ablation. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, The Author(s). Published by Taylor & Francis, v. 6736, n. 5, p. 1–13, 2015. ISSN 1464-5157. Disponível em: <<http://informahealthcare.com/eprint/bdkRfDmGF3mchFYba7vH/full>>.
- 84 SMITH, T. A. O.; J., C. Principles And Application of RF System for Hyperthermia Therapy. *Hyperthermia*, p. 171–184, 2013. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/hyperthermia/principles-and-application-of-rf-system-for-hyperthermia-therapy>>.
- 85 CHANG, I. A. Considerations for thermal injury analysis for RF ablation devices. *The open biomedical engineering journal*, v. 4, n. 2, p. 3–12, 2010. ISSN 1874-1207. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2840607&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
- 86 BRIGHT, B. M.; PEARCE, J. A. Numerical models of cell death in RF ablation with monopolar and bipolar probes. *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*, v. 8584, p. 858409, 2013. ISSN 16057422. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84878619220&partnerID=tZOtx3y1>>.
- 87 AHMED, M.; LIU, Z.; AFZAL, K. S.; WEEKS, D.; LOBO, S. M.; KRUSKAL, J. B.; LENKINSKI, R. E.; GOLDBERG, S. N. Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model. *Radiology*, v. 230, n. 3, p. 761–767, 2004. ISSN 0033-8419.
- 88 LEHMANN, K. S.; POCH, F. G.; RIEDER, C.; SCHENK, A.; STROUX, A.; FRERICKS, B. B.; GEMEINHARDT, O.; HOLMER, C.; KREIS, M. E.; RITZ, J. P.; ZURBUCHEN, U. Minimal vascular flows cause strong heat sink effects in hepatic radiofrequency ablation ex vivo. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, v. 23, n. 8, p. 508–516, 2016. ISSN 18686982.
- 89 ZORBAS, G.; SAMARAS, T. A study of the sink effect by blood vessels in radiofrequency ablation. *Computers in Biology and Medicine*, Elsevier, v. 57, p. 182–186, 2015. ISSN 18790534. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2014.12.014>>.
- 90 PERAFÁN, D. C. M.; ISHIHARA, J. Y.; ROSA, S. R. F. Efeito De Diferentes Eletrodos Sob Tecido Hepático Cancerígeno Usando O Sistema Sofia De Ablação Por Radiofrequência. In: *VII Latin American Congress on Biomedical Engineering – CLAIB 2016*. [S.l.: s.n.], 2016. d, p. 1–5.
- 91 CAVALCANTE, G. C. *Desenvolvimento e Avaliação de um Equipamento Médico Assistencial : Ablador Hepático por Radiofrequência - Sofia*. Tese (Doutorado) — UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA.
- 92 A., J. M.; MARRERO, J. A. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma: Where Are We Today? *Semin Liver Dis*, v. 33, n. S 01, p. S3–S10, 2013. ISSN 0272-8087.
- 93 TRUJILLO, M.; ALBA, J.; BERJANO, E. Relationship between roll-off occurrence and spatial distribution of dehydrated tissue during RF ablation with cooled electrodes. *International Journal of Hyperthermia*, v. 28, n. 1, p. 62–68, 2012. ISSN 02656736.

- 94 LIM, D.; NAMGUNG, B.; WOO, D. G.; CHOI, J. S.; KIM, H. S.; TACK, G. R. Effect of Input Waveform Pattern and Large Blood Vessel Existence on Destruction of Liver Tumor Using Radiofrequency Ablation: Finite Element Analysis. *Journal of Biomechanical Engineering*, v. 132, n. 6, p. 061003, 2010. ISSN 01480731. Disponível em: <<http://biomechanical.asmedigitalcollection.asme.org/article.aspx?articleid=1421751>>.
- 95 ALBA, J.; GONZALEZ-SUAREZ, a.; TRUJILLO, M.; BERJANO, E. Theoretical and experimental study on RF tumor ablation with internally cooled electrodes: When does the roll-off occur? *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, n. in mm, p. 314–317, 2011. ISSN 1557170X.
- 96 RINDLER, W. Relativity and electromagnetism: The force on a magnetic monopole. *American Journal of Physics*, AAPT, v. 57, n. 11, p. 993–994, 1989.
- 97 AGUIRRE, L. A. *Introdução à identificação de sistemas—Técnicas lineares e não-lineares aplicadas a sistemas reais*. [S.l.]: Editora UFMG, 2004.
- 98 WATANABE, H.; YAMAZAKI, N.; KOBAYASHI, Y.; MIYASHITA, T.; HASHIZUME, M.; FUJIE, M. G. Temperature dependence of thermal conductivity of liver based on various experiments and a numerical simulation for RF ablation. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, p. 3222–3228, 2010. ISSN 1557-170X.
- 99 CHANG, I. a.; NGUYEN, U. D. Thermal modeling of lesion growth with radiofrequency ablation devices. *Biomedical engineering online*, v. 3, n. 1, p. 27, 2004. ISSN 1475-925X.
- 100 PEYMAN, A.; KOS, B.; DJOKIĆ, M.; TROTOVŠEK, B.; LIMBAECK-STOKIN, C.; SERŠA, G.; MIKLAVČIČ, D. Variation in dielectric properties due to pathological changes in human liver. *Bioelectromagnetics*, v. 36, n. 8, p. 603–612, 2015. ISSN 1521186X.
- 101 ARATA, M. A.; NISENBAUM, H. L.; CLARK, T. W. I.; SOULEN, M. C. Percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors with the LeVeen probe: is roll-off predictive of response? *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, Elsevier, v. 12, n. 4, p. 455–458, 2001.
- 102 GOLDBERG, S. N.; KRUSKAL, J. B.; OLIVER, B. S.; CLOUSE, M. E.; GAZELLE, G. S. Percutaneous tumor ablation: increased coagulation by combining radio-frequency ablation and ethanol instillation in a rat breast tumor model. *Radiology*, v. 217, n. 3, p. 827–831, 2000. ISSN 0033-8419.
- 103 WANG, K.; TAVAKKOLI, F.; WANG, S.; VAFAI, K. Analysis and analytical characterization of bioheat transfer during radiofrequency ablation. *Journal of Biomechanics*, Elsevier, v. 48, n. 6, p. 930–940, 2015. ISSN 18732380. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.023>>.
- 104 IRASTORZA, R. M.; TRUJILLO, M.; BERJANO, E. How coagulation zone size is underestimated in computer modeling of RF ablation by ignoring the cooling phase just after RF power is switched off. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, v. 33, n. 11, p. 1–8, 2017. ISSN 20407947.
- 105 LIN, J. C.; PAPER, I. Cancer Occurrences in Laboratory Rats From Exposure to RF and Microwave Radiation. v. 1, n. 1, p. 2–13, 2017.

106 POP, M.; MOLCKOVSKY, A.; CHIN, L.; KOLIOS, M. C.; JEWETT, M. A. S.; SHERAR, M. D. Changes in dielectric properties at 460 kHz of kidney and fat during heating: Importance for radio-frequency thermal therapy. *Physics in Medicine and Biology*, v. 48, n. 15, p. 2509–2525, 2003. ISSN 00319155.

107 PERAFÁN, D. C. M.; PEREIRA, V. S.; CAVALCANTE, C.; DE, S. ANALYSY HEAT PROPAGATION TIME OF BASE UNTIL TIP OF TROCARTES USING FINITE MODELS ELEMENTS. *Global Journal of Engineering Science and Research Management*, v. 2, n. 10, p. 29–34, 2015.

108 ZHU, Q.; SHEN, Y.; ZHANG, A.; XU, L. X. Numerical study of the influence of water evaporation on radiofrequency ablation. p. 1–16, 2013.

109 ANTUNES, C. F. R. L.; ALMEIDA, T. R. O.; RAPOSEIRO, N.; GONÇALVES, B.; ALMEIDA, P. Using a tubular electrode for radiofrequency ablation: numerical and experimental analysis. *COMPEL - The International Journal for Computation and Mathematics in Electrical and Electronic Engineering*, v. 31, n. 4, p. 1077–1086, 2012. ISSN 03321649.