

**DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF* NA ABLAÇÃO  
HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA PELO CONTROLE  
DA IMPEDÂNCIA.**

**Ronei Delfino da Fonseca**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SISTEMAS MECATRÔNICOS  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA**

**FACULDADE DE TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Ronei Delfino da Fonseca

**DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF* NA ABLAÇÃO  
HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA PELO  
CONTROLE DA IMPEDÂNCIA.**

FACULDADE DE TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Orientador: Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Coorientador: Ricardo Pezzuol Jacobi

BRASÍLIA/DF

2017

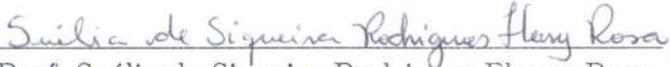
FACULDADE DE TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA

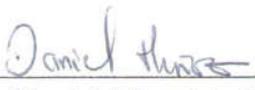
DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF* NA ABLAÇÃO  
HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA PELO CONTROLE  
DA IMPEDÂNCIA.

Ronei Delfino da Fonseca

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA  
MECÂNICA DA FACULDADE DE TECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A  
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SISTEMAS MECATRÔNICOS.

APROVADO POR:

  
Prof. Suélica de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, PhD. (FGA - UnB)  
(Orientadora)

  
Prof. Daniel Mauricio Muñoz Arboleda, PhD. (ENM - UnB)  
(Examinador interno)

  
Prof. Adson Ferreira da Rocha, PhD. (FGA - UnB)  
(Examinador Externo)

BRASÍLIA/DF, 17 DE NOV DE 2017

## FICHA CATALOGRÁFICA

Ronei Delfino da Fonseca  
DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF* NA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR RADIO-  
FREQUÊNCIA PELO CONTROLE DA IMPEDÂNCIA.. [Distrito Federal] 2017.  
PUBLICAÇÃO: . 90 p., 210 x 297 mm (ENM/FT/UnB, Mestre, Sistemas Mecatrônicos,  
2017). Dissertação de Mestrado - Universidade de Brasília. Faculdade de Tecnologia.  
Departamento de Engenharia Mecânica.  
1. Ablação. 2. *Roll off*  
3. Identificação. 4. Modelo  
I. ENM/FT/ UnB. II. DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF* NA ABLAÇÃO HEPÁ-  
TICA POR RADIOFREQUÊNCIA PELO CONTROLE DA IMPEDÂNCIA.  
CDU: N° da CDU (biblioteca)

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

FONSECA, R D. (2017). DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF* NA ABLAÇÃO HEPÁ-  
TICA POR RADIOFREQUÊNCIA PELO CONTROLE DA IMPEDÂNCIA. Dissertação  
de Mestrado em Sistemas Mecatrônicos, Publicação ENM.DM NO./ANO, Departamento  
de Engenharia Mecânica , Faculdade de Tecnologia, Universidade de Brasília, Brasília,  
DF, 90 p.

## CESSÃO DE DIREITOS

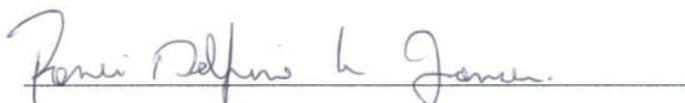
AUTOR: Ronei Delfino da Fonseca

TÍTULO: DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF* NA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR  
RADIOFREQUÊNCIA PELO CONTROLE DA IMPEDÂNCIA.

GRAU: Mestre

ANO: 2017

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



Ronei Delfino da Fonseca.

CNB 14 l. 10 Via Veneza ap. 904

Taguatinga Norte.

CEP: 72115-145, Brasília, DF – Brasil

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Leonilda e José Fonseca, meus maiores exemplos de vida, luta e perseverança. À minha esposa Andrea e aos meus filhos Nicolas e MaJu.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida.

À Prof<sup>a</sup> Suélia, minha orientadora, pelos ensinamentos acadêmicos e de vida. Seus exemplos diários me motivaram a mirar sempre alto. A sempre oferecer o melhor de mim. A ajudar e seguir em frente. Agradeço pela oportunidade de trabalhar no projeto SOFIA. Agradeço seu carinho e preocupação com minha família. Sempre serei grato por tudo.

Ao meu coorientador, prof. Jacobi pelo auxílio e considerações neste trabalho.

Ao professo Mário Rosa, por mostrar todas as faces de uma pesquisa em saúde e pela empolgação em cada objetivo alcançado no decorrer do projeto SOFIA.

A todos os pesquisadores envolvidos em cada fase do projeto SOFIA. Ao Pete, Melissa e Marina pela força em cada etapa e no auxílio na obtenção dos resultados desta pesquisa. Ao Guilherme e Penaforte por tornarem o ambiente de pesquisa mais leve e descontraído. A todos que compartilharam seus conhecimentos e opiniões para o enriquecimento deste trabalho.

Ao meu grande amigo Rodrigo pelo apoio e motivação desde a graduação.

Aos meus pais, Leonilda e José, meus exemplos de dignidade, sabedoria e perseverança. Agradeço a toda a minha família pela compreensão nos momentos em que eu não pude estar presente, embora meus pensamentos sempre estivessem com vocês. A irmã Maria, pela suas orações e amor por minha família.

Em especial, meus agradecimentos a minha esposa Andrea por seu amor, paciência, compreensão e força em todos os momentos. Por tornar a minha caminhada mais leve com sua alegria. Por dar a minha vida duas razões de ajoelhar e agradecer a Deus: Nicolas e Maria Júlia. Amo vocês.

“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo.”

Nelson Mandela

## RESUMO

### DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF* NA ABLAÇÃO HEPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA PELO CONTROLE DA IMPEDÂNCIA.

**Autor:** Ronei Delfino da Fonseca

**Orientador(a):** Prof(a). Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

**Co-orientador(a):** Ricardo Pezzuol Jacobi

**Programa de Pós-Graduação em Sistemas Mecatrônicos**

**BRASÍLIA/DF17 NOV 2017**

O procedimento de Ablação por Radiofrequência ( ARF ) é uma alternativa minimamente invasiva para tumores situados no coração, pulmão, ossos ou, em particular, no fígado. A ARF proporciona o aquecimento do tecido cancerígeno por meio da aplicação de uma corrente alternada aplicada ao tumor. O uso de ARF é recomendada apenas para tumores menores de 3 cm devido ao aumento da taxa de recorrência do tumor e da taxa de progressão local as quais estão associadas ao diâmetro do tumor. A obtenção de volumes de necrose maiores do que 3 cm é de difícil obtenção por causa, principalmente, da perfusão sanguínea que atua como elemento dissipativo e do *Roll off* que é o súbito aumento da impedância do tecido ocasionada ao se atingir a carbonização celular. Ao se atingir o *Roll off*, a energia entregue ao tumor é interrompida provocando volumes de necrose menores. Dessa forma, pesquisas visando o aumento do volume mediante a utilização de diferentes geometrias de eletrodos ou a associação de injeção de soluções químicas tem sido propostas. Entretanto, tornam o processo mais invasivo e diminui a vantagem da ARF como procedimento minimamente invasivo. Este trabalho traz uma abordagem para a expansão do volume de necrose por meio do deslocamento temporal de ocorrência do *Roll off* mediante a infusão refrigerada de solução salina e água deionizada a 5°C e 23°C para avaliar a influência da temperatura dos líquidos durante a ARF em peças de fígado bovino *ex vivo*. Os resultados obtidos foram utilizados para se propor um modelo matemático da ocorrência do *Roll off* por meio de identificação de sistemas. Os resultados mostram que a terapia combinada de ARF e solução salina à baixa temperatura (5°C) favorece a ampliação do tempo de ocorrência do *Roll off* e conseqüentemente a obtenção de volumes maiores de necrose em experimentos *ex vivo*. Um modelo Box-Jenkins e um modelo no espaço de estados de predição de ocorrência do *Roll off* foram obtidos podendo ser incorporados em equipamentos de ARF como estratégia de controle.

**Palavras-chaves:** Ablação, *Roll off*, Identificação, Modelo.

## ABSTRACT

### ROLL OFF DISPLACEMENT IN HEPATIC RADIOFREQUENCY ABLATION BY IMPEDANCE CONTROL.

**Author:** Ronei Delfino da Fonseca

**Supervisor:** Prof(a). Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

**Co-supervisor:** Ricardo Pezzuol Jacobi

**Post-Graduation Program in Mechatronic System – Qualify of Master Degree Brasília,  
Oct.**

The radiofrequency ablation procedure is a minimally invasive alternative for tumors located in the heart, lungs, bones, or in particular, the liver. The RFA heats the cancerous tissue through the application of an alternating current applied to the tumor. The RFA is recommended solely for tumors less than 3 cm of diameter in size, due to the tumor's recurrence rate and the local progression rate which are associated with the tumor's diameter. Obtaining necrosis volumes greater than 3 cm is rather difficult, mainly due to blood perfusion that acts as a dissipative element and due to the Roll off, which is the sudden increase of the tissue's impedance after reaching cellular carbonization. By reaching the Roll off, the energy given to the tumor ceases, leading to smaller necrosis volumes. Accordingly, research aiming to increase this volume through different electrode geometries or association of chemical saline solutions have been proposed. However, they make the process more invasive and thus lower the advantage of the RFA as a minimally invasive process over other procedures. The present work brings an approach for the expansion of the necrosis volume by the temporal displacement of the Roll off through the refrigerated infusion of saline solution and deionized water at 5°C and 23°C, to evaluate the temperature influence of the liquids during the RFA in ex vivo bovine liver pieces. The collected results were used to propose a mathematical model of the Roll off occurrence, through system identification. The results show that the combined therapy of RFA and saline solution at low temperature (5°C) favors the broadening of the Roll off occurrence time period and consequently the obtention of greater necrosis volumes in ex vivo experiments as well. A Box-Jenkins model and a model in the Roll off prediction space states were obtained, allowing their incorporation to RFA equipments as a control strategy.

**Key-words:** Ablation, Roll off, Identification, Model.

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>20</b>
<b>1.1</b>	<b>Cenário</b>	<b>20</b>
<b>1.2</b>	<b>Problema</b>	<b>21</b>
<b>1.3</b>	<b>Justificativa</b>	<b>23</b>
<b>1.4</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>25</b>
<b>1.5</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>25</b>
<b>1.6</b>	<b>Contribuições</b>	<b>25</b>
<b>1.7</b>	<b>ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO</b>	<b>26</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>Origem da Ablação por Rádio Frequência</b>	<b>27</b>
<b>2.2</b>	<b>Modelagem matemática do processo de ARF</b>	<b>28</b>
<b>2.3</b>	<b>Ablador Hepático SOFIA</b>	<b>30</b>
2.3.1	Eletrodos de ARF	33
<b>2.4</b>	<b>O Fígado Humano</b>	<b>34</b>
2.4.1	Anatomia do fígado	35
<b>2.5</b>	<b>Carcinoma Hepatocelular (CHC)</b>	<b>36</b>
<b>2.6</b>	<b>Impedância de tecidos biológicos</b>	<b>37</b>
<b>2.7</b>	<b>Definição e características do Roll off</b>	<b>37</b>
<b>2.8</b>	<b>Identificação de Sistemas</b>	<b>42</b>
2.8.1	Concentração de parâmetros e modelos determinísticos	42
2.8.2	Tipos de modelos	43
2.8.2.1	Função de transferência (FT)	43
2.8.2.2	Resposta em Frequência	44
2.8.2.3	Espaço de estados	45
2.8.3	Métodos paramétricos	45
2.8.3.1	Modelo ARX	46
2.8.3.2	Modelo ARMAX	46
2.8.3.3	Modelo OE	47
2.8.3.4	Modelo Box Jenkins (BJ)	47
2.8.4	Validação do modelo	48
2.8.4.1	Análise de correlação	48
2.8.4.2	Análise de resíduos	48
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b>Procedimentos experimentais</b>	<b>50</b>

3.1.1	Protocolo de ARF utilizado . . . . .	52
3.1.2	Volume estimado . . . . .	55
3.1.3	Modelo usado para identificação do <i>Roll off</i> . . . . .	56
3.1.4	Escolha da representação matemática . . . . .	58
3.1.5	Validação do modelo identificado . . . . .	59
3.1.6	Análise estatística . . . . .	59
<b>4</b>	<b>RESULTADOS . . . . .</b>	<b>60</b>
<b>4.1</b>	<b>Resultados experimental do deslocamento do <i>Roll off</i> . . . . .</b>	<b>60</b>
4.1.1	Tempos de <i>Roll off</i> obtidos . . . . .	60
4.1.2	Impedância Média . . . . .	61
4.1.3	Volumes obtidos . . . . .	61
4.1.4	Temperaturas obtidas . . . . .	63
4.1.5	Avaliação dos parâmetros do <i>Roll off</i> . . . . .	66
<b>4.2</b>	<b>Resultados do modelo matemático do processo de ocorrência do <i>Roll off</i>. . . . .</b>	<b>70</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO . . . . .</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>TRABALHOS FUTUROS . . . . .</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>PUBLICAÇÕES . . . . .</b>	<b>83</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS . . . . .</b>	<b>85</b>
	<b>APÊNDICES . . . . .</b>	<b>89</b>
	<b>APÊNDICE A – PLANILHA DOS DADOS EXPERIMENTAIS <i>EX VIVO</i> . . . . .</b>	<b>90</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Resumo dos dados experimentais. Os fatores avaliados tempo, impedância, volume e temperatura são dados em suas médias $\pm$ desvios padrão (SD) e valor $p$ . O valor $p$ dado é em comparação ao grupo ARF pura sendo considerado estatisticamente significativo se $p < 0,05$ . . . . .	65
Tabela 2	– Raios médios. Esta tabela apresenta os resultados dos raios médios nos eixos x, y e z para os 5 grupos avaliados. . . . .	65
Tabela 3	– Resumo estatístico do parâmetro razão de queda (RQ). A razão de queda avalia o quanto a impedância diminui a partir de uma impedância inicial. Fonte: autoria própria. . . . .	66
Tabela 4	– Resumo estatístico do parâmetro razão de subida (RS). O parâmetro RS avalia o quanto a impedância sobe a partir da impedância obtida no ponto de mínimo. . . . .	67
Tabela 5	– Resumo estatístico do parâmetro fator de <i>Roll off</i> (FR). O parâmetro FR avalia o quanto brusca é a variação da impedância a partir da impedância inicial e final. . . . .	68
Tabela 6	– Resumo estatístico do parâmetro $\delta$ . O parâmetro $\delta$ é proposto para avaliar se a curva de impedância é simétrica. . . . .	69
Tabela 7	– Características das respostas ao degrau para ARF e salina. As características do sinal de resposta da salina 5° C são menores em relação a ARF, com exceção do valor final, que na salina foi menor. . . . .	76

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Procedimento de Ablação por radiofrequência: Nesta figura esta resumido o procedimento de ARF. O tumor é inicialmente localizado por meio de ressonância magnética ou ultrassom. Após posicionado o eletrodo, o sinal de radiofrequência gerado é aplicado provocando o aquecimento do tecido. Fonte: Adaptado de (ZHANG et al., 2016a). . . . . 22
- Figura 2 – Deslocamento do *Roll off*. A curva em azul mostra um experimento de ARF sem a associação de soluções. Quando se aplica uma solução, obtém-se um atraso no momento do *Roll off* (curva alaranjado). A hipótese deste trabalho é de que com a infusão de soluções refrigeradas pode-se retardar ainda mais a ocorrência do *Roll off* (curva em vermelho) permitindo que o calor se propague por um volume maior do tecido. Fonte: autoria própria. . . . . 23
- Figura 3 – Diferenças entre eletrocauterização e ARF. No detalhe (A) esta ilustrada a eletrocauterização e no detalhe (B) o processo de ARF. Na eletrocauterização a ponta do eletrodo sofre aquecimento e transmite o calor para o tecido por condução. No procedimento de ARF, a corrente se propaga do eletrodo para o tecido, provocando o aquecimento e sendo coletada por uma placa de terra. Fonte: autoria própria. . . . . 27
- Figura 4 – Decaimento da temperatura com a distância do eletrodo. A temperatura  $T_1$  em  $r_1$  é maior do que a temperatura  $T_2$  na distância  $r_2$  e diminui a medida em que se afasta do ponto onde a parte ativa do eletrodo está inserida. Fonte: autoria própria. . . . . 28
- Figura 5 – Diagrama básico de um equipamento para ablação. Nesta figura estão ilustrados os blocos básicos de um equipamento de ARF e o percurso do sinal de RF. Fonte: autoria própria. . . . . 31
- Figura 6 – Ablador Hepático SOFIA. Esta figura mostra no retângulo vermelho, o equipamento SOFIA desenvolvido no Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília em parceria com Ministério da Saúde. Fonte: autoria própria. . . . . 33
- Figura 7 – Eletrodos para ablação. A figura ilustra os tipos básicos de eletrodos de ARF. Na imagem, **R** (Resfriado) são os eletrodos que são refrigerados, **M** (Molhado) são os eletrodos que possuem um canal para injeção de líquidos no tecidos e **E** (Expansivo) para os eletrodos que permitem um ajuste na área ativa de contato com o tecido. Fonte: (MULIER et al., 2006) com adaptações. . . . . 34

Figura 8 – Fígado humano. Nesta imagem, no detalhe em (A) tem-se a visão geral do fígado com seus dois lobos e veias principais e em (B) um corte mostrando os hepatócitos e no detalhe em (C) a irrigação dos tecidos pelos vasos e veias. Fonte: (WEINBERG, 2008) com adaptações. . . . .	35
Figura 9 – Curva de impedância do tecido saudável e com tumor <i>ex vivos</i> . Nesta figura estão os resultados obtidos por (PRAKASH et al., 2015) em tecidos <i>ex vivo</i> . No detalhe em (a) esta representada a parte real da impedância do tecido saudável (curva em azul) a qual apresenta diminuição com o aumento da frequência enquanto o tecido cancerígeno (curva em vermelho) apresenta parte real aproximadamente constante. Em (b), a parte complexa do tecido saudável apresenta uma grande variação de fase ao passo que o tecido com tumor tem um menor deslocamento na faixa de frequência analisada. Fonte: (PRAKASH et al., 2015) com adaptações. . . . .	38
Figura 10 – Relação entre impedância e potência. Quando ocorre o <i>Roll off</i> , torna-se difícil manter a potência fixa em um valor pois a tensão necessária tende a ser maior. Para melhor ilustrar a dependência, adotou-se uma tensão fixa de 100 V (curva azul) e uma potência fixa de 100 W (curva em rosa). Fonte: autoria própria. . . . .	39
Figura 11 – Definição de <i>Roll off</i> . A figura mostra uma curva de um procedimento experimental <i>ex vivo</i> . No começo da ablação, o tecido apresenta uma impedância inicial. Após um tempo a impedância decai e permanece em um patamar constante até atingir o ponto de <i>Roll off</i> . Fonte: Dados experimentais do autor. . . . .	40
Figura 12 – Tipos de curvas de impedância. A figura mostra 7 tipos de curvas obtidas de dados clínicos <i>in vivo</i> obtidos por (IIDA et al., 2012). Os resultados deste trabalho se enquadram nas curvas do tipo C e D. Fonte: (IIDA et al., 2012) com adaptações. . . . .	41
Figura 13 – Parâmetros de impedância. Esta figura mostra os parâmetros de tempo e impedância para uma curva de ablação de tecido bovino <i>ex vivo</i> . Fonte: autoria própria. . . . .	41
Figura 14 – Respostas ao degrau unitário típicas para funções de primeira e segunda ordens. Nesta figura estão ilustradas as respostas ao degrau para um sistema de primeira ordem e segunda ordem para diferentes valores de $\zeta$ . Para um sistema de primeira ordem, a curva pode apresentar atraso de subida e erro no estado estacionário (curva azul). Em sistemas de segunda ordem, a resposta passa a apresentar atrasos, sobressinal, erro e oscilações que dependem da magnitude de $\zeta$ . Fonte: autoria própria. . . . .	44
Figura 15 – Modelo geral paramétrico. . . . .	46

Figura 16 – Modelo ARX. . . . .	47
Figura 17 – Modelo ARMAX. . . . .	47
Figura 18 – Modelo Output Erro (OE). . . . .	47
Figura 19 – Modelo Box-Jenkins. . . . .	48
Figura 20 – Diagrama dos ensaios experimentais. Cinco ensaios foram feitos com 10 experimentos em cada: Um com ARF pura (grupo de referência); 2 com água deionizada e 2 com solução salina a 0,9 %. Os dois tipos de soluções foram testadas em dois níveis de resfriamento: ambiente a 23 °C e a baixa temperatura de 5 °C. Fonte: autoria própria. . . . .	51
Figura 21 – Plano de terra. Esta figura mostra o isolante acrílico e o corte retangular nas dimensões 6 x 6 cm. . . . .	52
Figura 22 – Bomba desenvolvida para infusão da solução salina e água deionizada. . . . .	54
Figura 23 – Diagrama do aparato experimental utilizado. O eletrodo guarda-chuva (retângulo marrom) realiza a condução do sinal de RF gerado pelo SOFIA (retângulo vermelho) e é aplicado ao fígado posto sob um plano de terra composto por uma bandeja metálica (retângulo verde). A solução a ser injetada é retirada do reservatório (retângulo amarelo) por meio da bomba de infusão (retângulo azul) e aplicada ao fígado por meio da agulha. No detalhe em (1), tem-se a agulha utilizada para injetar as soluções, em (2) o eletrodo guarda-chuva, em (3) o sensor de temperatura a 1,25 cm de distância do centro do eletrodo, em (4) o tubo de condução das soluções e em (5) o espaçador de acrílico utilizado para manter a separação entre o eletrodo e o sensor de temperatura. Fonte: autoria própria. . . . .	55
Figura 24 – Diagrama do Ablador hepático SOFIA. . . . .	57
Figura 25 – Resultados do tempo de ablação. O tempo de ablação foi considerado até a ocorrência do primeiro <i>Roll off</i> . O resfriamento de soluções se mostrou eficaz no atraso da ocorrência do <i>Roll off</i> para a solução salina a 5 °C com um valor médio de $671 \pm 320,82$ ( $p = 0,002$ ). Fonte: autoria própria. . . . .	60
Figura 26 – Resultados das impedâncias médias. A impedância sofreu um aumento ao se refrigerar a 5 °C tanto a água deionizada quanto a solução salina. No grupo da solução salina, o resfriamento produziu impedâncias maiores do que o grupo de referência. Fonte: autoria própria. . . . .	61
Figura 27 – Distribuição dos volumes em cada grupo avaliado. . . . .	62

Figura 28 – Resultados das temperaturas médias. O gráfico mostra as médias das temperaturas calculadas como a soma das temperaturas lidas a 1.2 cm de distância do eletrodo e divididas pela duração individual de cada experimento. As temperaturas obtidas nos grupos água deionizada e solução salina foram maiores do que o grupo de referência (vermelho). O resfriamento da água deionizada não alterou o gradiente de temperatura. Na solução salina, o resfriamento provocou uma queda de 5 °C na média em relação à temperatura de 23 °C . Fonte: autoria própria. . . . .	63
Figura 29 – Resultados dos experimentos para os 5 grupos avaliados: Nesta figura estão ilustradas a área de necrose nos 5 grupos avaliados. Na figura, 1 - ARF pura, 2 - água deionizada 23°C, 3 - água deionizada a 5°C, 4 - solução salina a 5 °C e 5 - salina a 23 °C. Fonte: autoria própria. . . . .	64
Figura 30 – Resultados do parâmetro RQ para os 5 grupos avaliados. A média geral de RQ (linha tracejada) foi de 42 %. Apenas o grupo salina 23 °C apresentou diferença em comparação com os demais grupos. Fonte: autoria própria. . . . .	66
Figura 31 – Resultados do parâmetro RS para os 5 grupos avaliados. A média geral de RS (linha tracejada) foi de 245 %. Houve diferença no valor de RS para os grupos água deionizada a 5 °C e a 23 °C. . . . .	67
Figura 32 – Resultados do parâmetro fator de <i>Roll off</i> (FR) para os 5 grupos avaliados. A média geral de FR (linha tracejada) foi de 185 % . Houve diferença no valor de RS para os grupos água deionizada a 5 °C e a 23 °C. . . . .	68
Figura 33 – Resultados do parâmetro $\delta$ para os 5 grupos avaliados. A média geral de $\delta$ (linha tracejada) foi de 20,40% . Houve diferença no valor de $\delta$ apenas nos grupos água deionizada a 5 °C e a 23 °C ( $p = 0,035$ ). . . . .	69
Figura 34 – Resultados dos volumes em função do parâmetro $\delta$ . A figura mostra a dispersão dos dados de volume em função do valor de $\delta$ . Apenas 20% dos dados apresentaram um $\delta$ negativo (10 experimentos de 50). . . . .	69
Figura 35 – Dados do experimento de ARF pura e resfriamento da solução salina. Utilizou-se os experimentos de ARF pura (azul) e salina resfriada a 5 °C (vermelho) para a obtenção de um modelo do <i>Roll off</i> . Na parte superior do gráfico, tem-se a saída do sistema (impedância) e na parte de baixo o sinal de entrada (tensão aplicada ao fígado). . . . .	71
Figura 36 – Dados utilizados na identificação. Identificou-se o melhor experimento em cada grupo dos experimentos de ARF pura (azul) e salina resfriada a 5 °C (vermelho). Na parte superior de cada gráfico, tem-se a saída do sistema (impedância) e na parte de baixo o sinal de entrada (tensão aplicada ao fígado). . . . .	72

Figura 37 – Tela do <i>toolbox</i> de identificação de sistemas do MatLab. . . . .	73
Figura 38 – Autocorrelação dos resíduos para o modelo BJ para ARF (a) e Salina resfriada a 5 °C (b). . . . .	75
Figura 39 – Resposta ao degrau para o modelo BJ. A resposta do sistema de ARF pura (azul) apresenta uma maior instabilidade transitória em comparação com o sistema salina (vermelho). . . . .	76
Figura 40 – Mapa de polos. A presença de polos complexos no semiplano direito do plano complexo para o sistemas ARF pura (azul) e salina (vermelho) geram instabilidade. O modelo BJ para a salina (vermelho) diminui a amplitude dos polos o que torna o sistema mais amortecido e com poucas oscilações transitórias. . . . .	77
Figura 41 – Comparação dos modelos BJ obtidos com os dados de ARF pura (azul) e os dados da solução salina (vermelho). O <i>set</i> de validação utilizado é proveniente do grupo ARF pura. Os FIT's obtidos para a ARF pura foi 94,71% e de 92,08% para a salina. . . . .	77
Figura 42 – Comparação dos modelos BJ obtidos com os dados de ARF pura (azul) e os dados da solução salina (vermelho). O <i>set</i> de validação utilizado é proveniente do grupo ARF pura. Os FIT's obtidos para a ARF pura foi de 87,33% e de 90,65% para a salina. . . . .	78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> , Análise de variância
ARF	Ablação por Radiofrequência
ARX	Autorregressivo com entradas exógenas
ARXMAX	Autorregressivo com média móvel e entradas exógenas
BJ	<i>Box-Jenkins</i>
DCIIS	Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde
FR	Fator de <i>Roll off</i>
FT	Função de transferência
HCC	Hepatocarcinoma
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
LaB	Laboratório de Engenharia Biomédica
LEI	Laboratório de Engenharia e Inovação
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Intelectual
MS	Ministério da Saúde
OE	<i>Output error</i>
RF	Rádio Frequência
SOFIA	<i>Software Intensive Ablation</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
RQ	Razão de queda
RS	Razão de subida
RMS	Root Mean Square, valor quadrático médio de um sinal

## LISTA DE SÍMBOLOS

### Símbolos Latinos

A	Matriz de transição de estados
B	Representa a matriz de entrada de estados
C	Matriz de saída de estados
D	Matriz de realimentação
C	Calor específico do tecido [ $J.Kg^{-1}.K^{-1}$ ]
$C_b$	Calor específico do sangue [ $J.K^{-1}K^{-1}$ ]
$Cl^-$	Ânion Cloreto
D (s)	Denominador da função H(s) representando os polos de Hs(s)
E	Intensidade do campo elétrico
H (s)	Função de transferência
J	Densidade de corrente [ $A.m^{-2}$ ]
K	Condutividade térmica [ $W.m^{-1}.K^{-1}$ ]
$K^+$	Cátion de potásio
N (s)	Numerador da função H (s) representando os zeros de H (s)
$Na^+$	Cátion de sódio
P	Potência [W]
$Q_{hs}$	Calor gerado pela corrente de RF dada
$Q_m$	Calor gerado por processos metabólicos [ $W/m^3$ ]
r	Raio [cm]
T	Temperatura [°C]
$T_b$	Temperatura do sangue [°C]
V	Volume [ $cm^3$ ]
$t_{1/2}$	Indica a metade da duração da ocorrência do <i>Roll off</i> [s]

$t_{minimo}$	Este parâmetro Indica o tempo no qual a impedância atingiu o valor mínimo na curva [s]
$t_{final}$	Corresponde a duração do experimento até a ocorrência do <i>Roll off</i> [s]
$Z_{inicial}$	Este parâmetro Indica a impedância inicial [ $\omega$ ]
$Z_{1/2}$	Indica o valor da impedância no tempo $t_{1/2}$ [ $\omega$ ]
$Z_{minimo}$	Este parâmetro Indica o valor mínimo da impedância na curva [ $\omega$ ]
$Z_{final}$	Este parâmetro Indica o valor da impedância ao atingir o <i>Roll off</i> [ $\omega$ ]
W	Watt [J/s]
u	Entrada do sistema
$\dot{x}$	Vetor de estados
y	Saída do sistema

### **Símbolos Gregos**

Z	Impedância ou valor estatístico, dependendo do contexto
$\Omega$	Resistência
$\sigma$	Desvio padrão ou Condutividade elétrica [ $S.m^{-1}$ ], dependendo do contexto
$\rho$	Densidade do tecido [ $kg/m^3$ ]
$\rho_b$	Densidade do sangue [ $Kg/m^3$ ]
$\omega_b$	Taxa de perfusão do sangue [ $l/s$ ]
$\epsilon_0$	Permissividade do vácuo ( $8,8541.10^{-12}$ ) [ $F/m$ ]
$\epsilon_r$	Permissividade do tecido [ $F/m$ ]
$\nabla$	Operador gradiente
$\delta$	Desvio de simetria da curva de impedância

# 1 INTRODUÇÃO

Diversas técnicas cirúrgicas vem sendo testadas para o tratamento de câncer. Procedimentos de aquecimento da células, congelamento, radiação, quimioterapia, injeção de agentes cáusticos e a combinação destes (ZHANG et al., 2016b). Dentre estes métodos cirúrgicos, a Ablação por Radio Frequência (ARF) tem sido utilizada como a primeira opção no tratamento de tumores tais como o câncer de pulmão de não pequenas células, em tumores ósseos como o osteoma osteoide, no tratamento de insuficiência venosa crônica dos Membros Inferiores (varizes), em tratamentos de fibrilações atriais, em dores crônicas de face e cabeça e tem sido a primeira opção no tratamento do hepatocarcinoma celular (HCC) (YANG et al., 2016).

A técnica de ARF consiste na aplicação de uma corrente de alta frequência (300 KHz a 1 GHz), por meio de um eletrodo condutor. A passagem da corrente gera calor provocando dano térmico ao tecido cancerígeno.

No Brasil, os equipamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são importados e possuem um custo elevado de aquisição, chegando a custar em torno de R\$ 110.000,00 (dado obtido do portal de compras do Governo). Neste cenário, o Ministério da Saúde (MS) em parceria com a Universidade de Brasília, iniciaram o desenvolvimento de um equipamento de ARF nacional com vistas a reduzir os custos de aquisição além de fomentar a pesquisa tecnológica.

Há uma limitação da técnica de ARF quando se deseja o tratamento de pacientes com tumores grandes, maiores do que 3 cm de diâmetro. Essa limitação se deve, entre outros fatores, à carbonização prematura do tecido durante a ARF. A carbonização, gera o fenômeno de *Roll off*. O *Roll off* é a mudança brusca de impedância do tecido em consequência da carbonização celular próxima ao eletrodo. Quando o *Roll off* ocorre, há o cessamento da passagem de corrente e por consequência a limitação da expansão da temperatura para o tecido. Este trabalho aborda o *Roll off* como fator limitador na expansão do volume de necrose e como postergar o momento de ocorrência do mesmo.

## 1.1 CENÁRIO

O Ministério da Saúde em parceria com a Universidade de Brasília firmaram um acordo no ano de 2013 para o desenvolvimento de um produto biomédico com tecnologia nacional e de baixo custo. Em 2015, o projeto denominado SOFIA - *Software Intensive Ablation* passou a ser coordenado pela Dra. Suélia. O SOFIA trata-se de um equipamento para Ablação Hepática por Radiofrequência - ARF. Esta parceria tem como objetivo geral atender a demanda por este tipo de tecnologia carente no Sistema Único de Saúde - SUS.

Apesar da existência de equipamentos com essa finalidade, apenas uma empresa nacional o produz, porém, para outra aplicação (a ablação cardíaca). Os equipamentos presente na rede do SUS são importados e geram um impacto no orçamento da pasta com os custos de importação devido a dependência internacional. Além da redução dos custos de aquisição de equipamentos de ARF e mesmo não sendo uma pasta de promoção do desenvolvimento tecnológico, o MS com o projeto SOFIA faz parte de um contexto amplo para formação, qualificação e disseminação de profissionais na gestão e construção de produtos biomédicos nacionais. Dessa forma, o projeto SOFIA está inserido no ambiente da Universidade de Brasília por meio do Laboratório de Engenharia Biomédica - LaB sendo um laboratório que faz parte da rede de Laboratório de Engenharia e Inovação - LEI. O LaB está localizado na Faculdade de Tecnologia no prédio SG -11 .

O projeto SOFIA é um projeto denominado como nova tecnologia em saúde sendo classificado como um produto estratégico para o SUS (tecnologia para a saúde). O projeto é gerenciado pelo Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS/SCTIE). O DCIIS tem o objetivo de fomentar a produção pública de tecnologias estratégicas para o Sistema Único de Saúde - SUS e consolidar a estratégia nacional de fomento, desenvolvimento e inovação no âmbito do Complexo Industrial da Saúde - DECISS (DECIIS, 2017).

## 1.2 PROBLEMA

A ablação por radiofrequência (ARF) é uma técnica pouco invasiva que consiste na inserção de um eletrodo na região em que se encontra o tumor por meio de uma pequena incisão. Uma corrente elétrica produzida por um gerador eletrônico é aplicada ao tumor. Os elétrons presentes na corrente elétrica causam, em um primeiro instante, uma agitação térmica dos íons  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Cl^-$  presentes nos tecidos e geram calor (ZHANG et al., 2016a). Este calor é propagado para o restante do tecido por condução térmica. O calor gerado produz temperaturas altas (entre 60 °C e 100°C) capazes de destruir o tumor danificando minimamente os tecidos saudáveis. A figura 1 ilustra o procedimento.

A obtenção de volumes de necrose produzidos pelo aquecimento do tecido durante a ARF que sejam suficientes para englobar o tumor e que incluam uma margem de segurança é um fator necessário no tratamento de tumores hepáticos independente do tamanho do tumor. Em particular, quando o tumor possui diâmetro maior do que 3 cm estes volumes podem ser obtidos seja por meio da reaplicação do procedimento em novas sessões de ARF, pelo uso de eletrodos com múltiplas hastes ou por eletrodos com refrigeração interna (QADRI; CHIA; OOI, 2017). Há de se levar em consideração que estas alternativas diminuem as vantagens da ARF como método minimamente invasivo.

O fator limitador na expansão do volume de necrose está associado a alteração do calor específico, da condutividade térmica e difusibilidade térmica iniciais devido a tem-

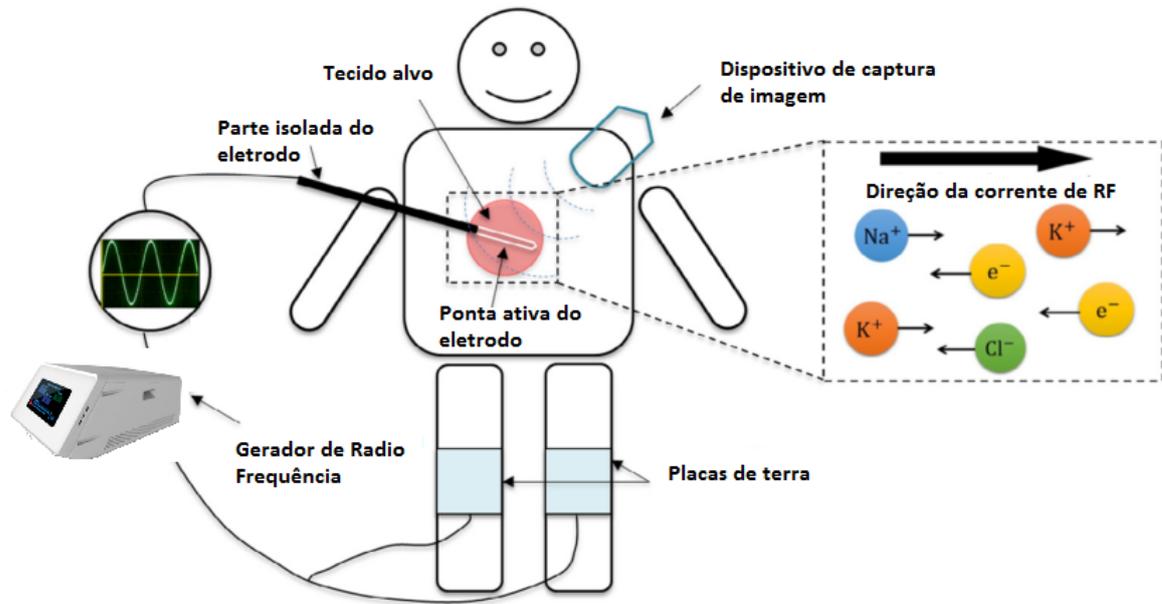


Figura 1 – Procedimento de Ablação por radiofrequência: Nesta figura está resumido o procedimento de ARF. O tumor é inicialmente localizado por meio de ressonância magnética ou ultrassom. Após posicionado o eletrodo, o sinal de radiofrequência gerado é aplicado provocando o aquecimento do tecido. Fonte: Adaptado de (ZHANG et al., 2016a).

peratura ablativa (GUNTUR et al., 2013). Consequentemente, as propriedades biofísicas também sofrem alteração como a condutividade elétrica. Essa alteração das propriedades do tecido são indicadoras de que houve necrose. Todavia, quando ocorre prematuramente provocam a diminuição do volume de necrose prejudicando a formação de volumes uniformes e de grandes diâmetros. A principal consequência associada às alterações das propriedades do tecido está relacionada à condutividade elétrica a qual sofre alteração com a passagem da corrente de RF.

Durante o procedimento de ARF, a condutividade elétrica pode sofrer alterações bruscas na sua magnitude devido a vaporização e carbonização do tecido em volta do eletrodo. Esse fenômeno é conhecido como *Roll off* (veja figura ??), sendo este o objeto de estudo desta pesquisa experimental.

Dessa forma, a hipótese a ser averiguada é a de que se pode deslocar/transladar o momento em que o *Roll off* ocorre por meio da infusão de soluções resfriadas durante o procedimento de ARF (figura 2, curva em vermelho). Caso verdadeira a hipótese, espera-se que o calor gerado pelo eletrodo propagará por mais tempo a energia de RF, proporcionando a obtenção de volumes maiores de necrose.

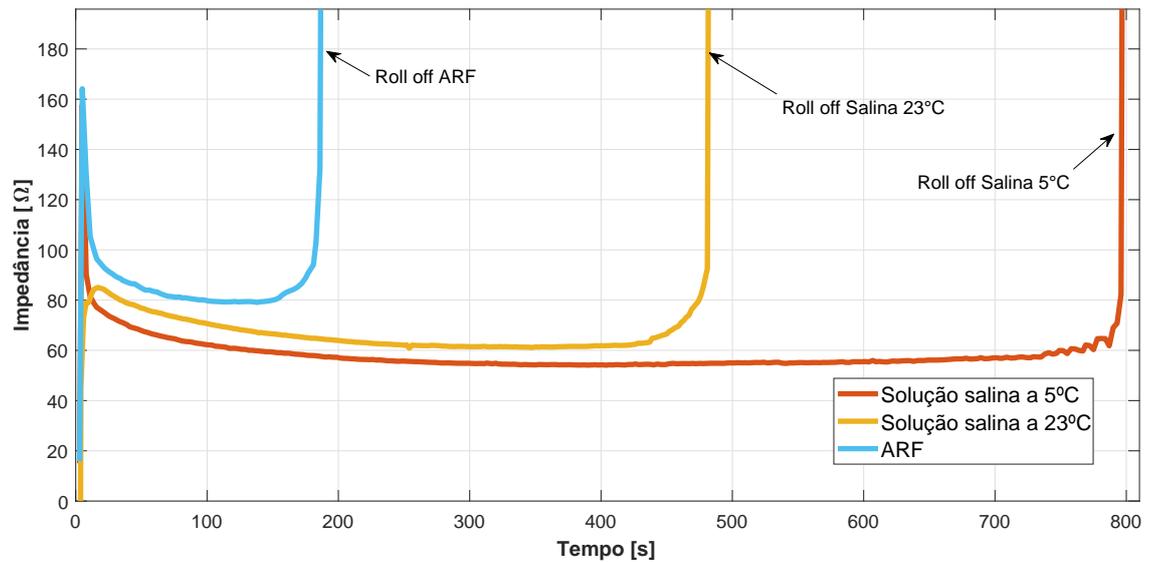


Figura 2 – Deslocamento do *Roll off*. A curva em azul mostra um experimento de ARF sem a associação de soluções. Quando se aplica uma solução, obtém-se um atraso no momento do *Roll off* (curva alaranjado). A hipótese deste trabalho é de que com a infusão de soluções refrigeradas pode-se retardar ainda mais a ocorrência do *Roll off* (curva em vermelho) permitindo que o calor se propague por um volume maior do tecido. Fonte: autoria própria.

### 1.3 JUSTIFICATIVA

O tratamento convencional para o hepatocarcinoma (HCC) é a ressecção cirúrgica. Porém, a maioria dos tumores primários não podem ser submetidos a ressecção devido a fatores como a localização do tumor, o tamanho, a quantidade de tumores e o estado hepático do paciente (MINAMI; KUDO, 2011). Para contrapor esta limitação, a técnica de ARF é utilizada como alternativa. O procedimento de ARF possui resultados satisfatórios em termos de taxa de recorrência e índice de sobrevivência de pacientes com tumores menores que 3 cm de diâmetro (ZHANG et al., 2016a; CARTIER et al., 2015).

Estudos mostram que há uma diferença significativa nos resultados da área de ablação para grandes tumores (tumores  $\geq 3$  cm de diâmetro) e os tumores menores do que 3 cm. Llovet e Bruix (2008) reportaram que a ablação foi bem sucedida em 80% e 50% para tumores menores que 3 cm e tumores entre 3 e 5 cm, respectivamente. A taxa de sobrevida de pacientes submetidos ARF são inferiores nos tumores maiores que 3 cm em comparação a ressecção (ZHANG et al., 2016a).

A ampliação da área e volume de necrose tem sido estudada de maneira a tornar possível o tratamento de pacientes com tumores grandes. Contudo, as limitações na dinâmica cirúrgica tornam difícil englobar o tumor por completo. Há perdas de calor devido à perfusão sanguínea e à condutividade elétrica do tecido que fazem com que o perfil de distribuição de temperatura caia rapidamente à medida em que afasta-se do ponto

de geração de calor, neste caso, o eletrodo ativo. Para compensar as perdas inerentes ao processo de ablação, estratégias tem sido pesquisadas.

As principais estratégias podem ser divididas em 5 categorias:

1. Modificações do eletrodo: Englobam a modificação da geometria do eletrodo com a adição de mais hastes, a refrigeração interna do eletrodo (BRUNERS et al., 2007; MCGAHAN et al., 2010; ALBA et al., 2011) e o uso de mais de um eletrodos para gerar áreas maiores (MULIER et al., 2015);
2. Alteração das propriedades do tecido: Incluem a injeção de soluções que aumentam a condutividade elétrica do tecido como a aplicação de soluções salinas (ISHIKAWA et al., 2013; QADRI; CHIA; OOI, 2017);
3. Forma de aplicação do sinal de RF: São as estratégias utilizadas nos equipamentos de ARF com vistas a ampliar a zona de ablação. A Rádio Frequência usada no procedimento de ablação pode ser aplicada de maneira contínua durante o procedimento com uma máxima aplicação da corrente de RF ou ser aplicada com um valor máximo de corrente durante um certo intervalo e depois diminuída por um curto intervalo (PEREIRA et al., 2006; AHMED; GOLDBERG, 2011; ZHANG et al., 2016b). Esta abordagem é denominada de energia de RF pulsada. Tal método permite a deposição de energia de forma gradual nos tecidos e evita o rápido aquecimento das áreas mais próximas ao eletrodo. A forma de onda do sinal aplicado também pode ser alterada (senoidal, quadrada, durante meio ciclo, etc)(ZHANG et al., 2015).
4. Minimização das perdas de calor: A principal perda de calor no processo esta relacionada à perfusão sanguínea. Esta perda pode ser minimizada por meio da oclusão do fluxo de sangue pela veia porta (PEREIRA et al., 2006; ZHANG et al., 2016a).
5. Terapias combinadas: A RFA pode ser utilizada em conjunto com outras terapias como a quimioterapia ou radioterapia produzindo áreas de necrose maiores (ZHANG et al., 2016a).

Este trabalho aborda os itens 2 e 3 com a proposta de expansão da área de necrose pela aplicação de solução resfriada e a proposta de um modelo matemático da impedância durante a ARF que permita a detecção do *Roll off* de tal forma que estratégias de controle possam ser incorporado em um equipamento de ARF com vistas a melhoria no volume de necrose.

## 1.4 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem por objetivo principal propor um modelo dinâmico de ocorrência do *Roll off* em um procedimento de ARF realizado em tecido de fígado bovino *ex vivo* por meio de identificação de sistemas.

## 1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Obter dados experimentais de ocorrência do *Roll off* em tecido bovino *ex vivo* para estimação e validação do modelo matemático da impedância até a ocorrência do *Roll off*;
- Desenvolver uma bomba de infusão para a solução salina e água deionizada utilizadas neste trabalho;
- Avaliar o efeito da temperatura da solução aplicada na ocorrência do *Roll off*;
- Validar o modelo matemático *Roll off* proposto em experimentos *ex vivo* realizados em laboratório.

## 1.6 CONTRIBUIÇÕES

Este trabalho apresenta as seguintes contribuições para o procedimento de ARF:

1. Dois modelos dinâmicos do processo de ocorrência do *Roll off* foram obtidos: um para a ARF sem o uso de solução e outro para ARF associada a solução salina;
2. Deslocamento do *Roll off* no tempo de 27,8 % em relação a ARF pura ( $p = 0,002$ ), retardando a carbonização do tecido *ex vivo*;
3. A proposição de 4 parâmetros para avaliar quantitativamente a curva de impedância de um experimento *ex vivo*;
4. Estudo da influência da injeção de soluções resfriadas no volume de ablação;
5. A possibilidade de ampliação do volume de necrose em testes com tecido bovino *ex vivo* em 51% ( $p = 0,002$ ) em comparação a ARF pura, por meio da infusão de uma solução salina resfriada a 5° C.

## 1.7 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Este trabalho está organizado em 7 capítulos, incluindo este capítulo.

No capítulo dois, é apresentada uma visão geral da origem da Ablação por Radio-frequência e a modelagem matemática da distribuição de calor. É apresentado o gerador hepático SOFIA desenvolvido pelo Laboratório de Engenharia Biomédica. Em seguida é feita uma revisão da anatomia do fígado e do carcinoma hepatocelular os quais são o foco do gerador SOFIA. Ainda no capítulo dois, são apresentadas as definições de impedância em tecidos biológicos e das características do *Roll off*. Por fim, o capítulo é concluído com uma breve revisão de conceitos relacionados à identificação de sistemas.

O capítulo três descreve a metodologia utilizada. A metodologia esta dividida em 2 partes: Uma para a avaliar o deslocamento do *Roll off* e subsidiar dados para a segunda parte que é a proposição de um modelo dinâmico da ocorrência do *Roll off*. Ao final do capítulo são apresentados os *softwares* e análises estatísticas utilizados.

O capítulo quatro detalha os resultados obtidos no deslocamento do *Roll off* e do modelo matemático.

O capítulo cinco apresenta as conclusões finais do trabalho.

O capítulo seis apresenta os trabalhos futuros que podem ser desenvolvidos a partir dos achados desta pesquisa.

Por fim, o capítulo sete enumera a produção realizada durante a pesquisa e um glossário dos principais termos são apresentados ao final.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 ORIGEM DA ABLAÇÃO POR RÁDIO FREQUÊNCIA

A elevação da temperatura de tecidos devido a aplicação de RF foi observada por D'Ansoval em 1891. Todavia, a utilização prática da RF para fins médicos foi introduzida por meio da Faca de Bovie, desenvolvida por Cushing e Bovie em 1928 (MARQUES, 2016). A faca de Bovie permitia o corte ou a cauterização de tecidos por meio da passagem de uma corrente de alta frequência. Dependendo da forma do sinal aplicado, amortecido ou contínuo, podia-se obter o corte ou a cauterização do tecido, respectivamente. Entretanto, apenas uma região de corte pequena era possível devido a aderência de tecido carbonizado a lâmina de corte causando o isolamento do circuito.

O aquecimento do tecido devido a agitação iônica na presença de rádio frequência foi primeiramente demonstrado por (ORGAN, 1976) onde o autor enfatiza a diferença entre eletro cauterização e a ablação por RF (figura 3). Na eletro cauterização, o calor é gerado na ponta do eletrodo e o calor é difundido para o tecido. Na ARF, o calor é gerado pela passagem da corrente de RF que produz agitação térmica.

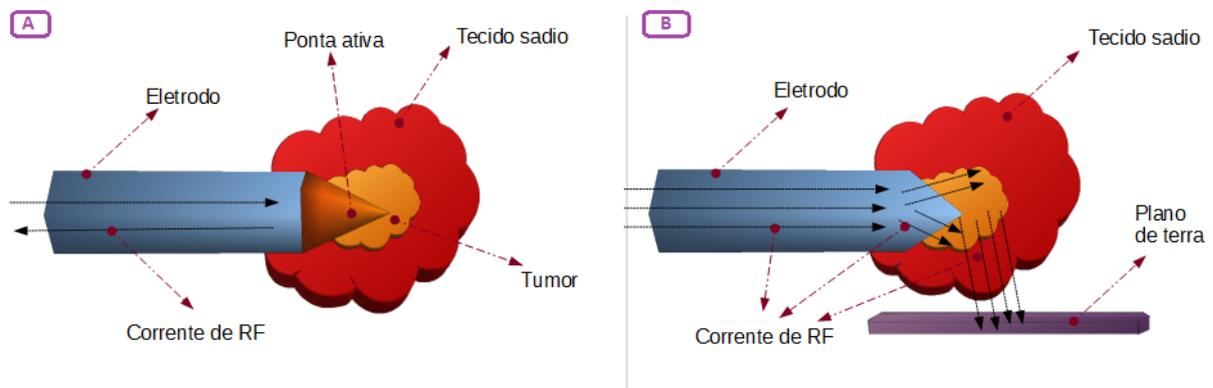


Figura 3 – Diferenças entre eletrocauterização e ARF. No detalhe (A) esta ilustrada a eletrocauterização e no detalhe (B) o processo de ARF. Na eletrocauterização a ponta do eletrodo sofre aquecimento e transmite o calor para o tecido por condução. No procedimento de ARF, a corrente se propaga do eletrodo para o tecido, provocando o aquecimento e sendo coletada por uma placa de terra. Fonte: autoria própria.

No mesmo trabalho, Organ (1976) identifica quatro fatores que influenciam o processo:

1. O calor gerado decai com a distância ( $r$ ) a partir da ponta ativa do eletrodo ao ponto onde está localizado o tumor. O fator de decaimento é de  $\frac{1}{r^4}$ , conforme figura 4;

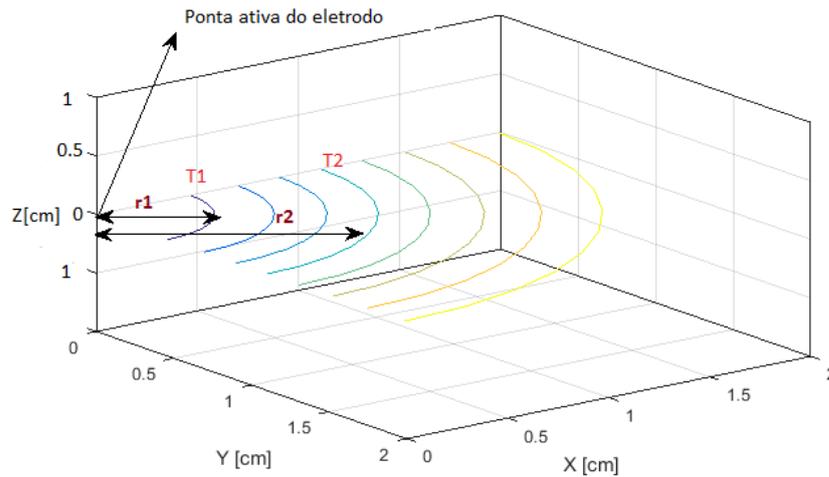


Figura 4 – Decaimento da temperatura com a distância do eletrodo. A temperatura  $T_1$  em  $r_1$  é maior do que a temperatura  $T_2$  na distância  $r_2$  e diminui a medida em que se afasta do ponto onde a parte ativa do eletrodo está inserida. Fonte: autoria própria.

2. A intensidade da corrente afeta a área de lesão térmica e é proporcional a corrente aplicada ao quadrado,  $A \propto I^2$ ;
3. A área da lesão térmica depende tanto da intensidade da corrente quanto da duração (t) da aplicação da RF. O calor gerado é dado por (1);

$$Q = I^2 t \quad (1)$$

4. A ponta ativa do eletrodo (área útil não isolada do eletrodo) tem uma forte influência no tamanho da área de necrose. Via de regra, o tamanho da lesão será maior conforme se aumenta a ponta ativa do eletrodo, no caso de eletrodos agulhas (ORGAN, 1976).

Posteriormente, em 1990, a ARF passou a ser utilizada de forma percutânea em fígado *ex vivo* (MCGAHAN et al., 2010). A Ablação por Rádio frequência - ARF, consiste na aplicação de uma corrente elétrica de alta frequência a um tecido (Yull Park; Young Park; Min Lee, 2013). Os íons presentes no tecido ( $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Cl^-$ ) tendem a oscilar na frequência do campo eletromagnético alternado (ZHANG et al., 2016b). Esta agitação dos íons produz calor nas regiões próximas ao eletrodo e se propaga por difusão pelo tecido (HINSHAW et al., 2014).

## 2.2 MODELAGEM MATEMÁTICA DO PROCESSO DE ARF

A modelagem da ARF fornece a base para entender a propagação do calor pelo tecido como uma função da distância do eletrodo, das propriedades elétricas e biológicas do tecido

e da geometria do eletrodo utilizado (agulha, guarda-chuva, secos ou perfundidos). Todos estes fatores contribuem para alterar o gradiente de temperatura no tecido. A modelagem permite a melhora dos equipamentos de ARF por meio da adequação dos protocolos de operação para se obter regiões de ablação previsíveis e seguras.

O modelo amplamente utilizado para descrever a transferência de calor em tecidos biológicos, incluindo o processo de ARF, é por meio da utilização da equação do biocalor de Pennes (ZHANG et al., 2016b). A equação de Pennes é dada por [2]:

$$\rho C \frac{\partial T(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T(\mathbf{x}, t)) - \rho_b C_b \omega_b (T(\mathbf{x}, t) - T_b) + Q_m(\mathbf{x}, t) + Q_{hs}(\mathbf{x}, t) \quad (2)$$

Onde :

- $\rho$  é a densidade do tecido ( $kg/m^3$ );
- $C$  é o calor específico do tecido ( $J.Kg^{-1}.K^{-1}$ );
- $k$  é a condutividade térmica ( $W.m^{-1}.K^{-1}$ );
- $T(\mathbf{x}, t)$  é a temperatura do sangue em função da posição  $\mathbf{x}$  e do tempo  $t$ ;
- $\rho_b$  é a densidade do sangue ( $Kg/m^3$ );
- $C_b$  é o calor específico do sangue ( $J.K^{-1}K^{-1}$ );
- $\omega_b$  é a taxa de perfusão do sangue ( $l/s$ );
- $T_b$  é a temperatura do sangue;
- $Q_m(\mathbf{x}, t)$  é o calor gerado por processos metabólicos ( $W/m^3$ ) e por fim,
- $Q_{hs}$  é o calor gerado pela corrente de RF dada por [3]:

$$Q_{hs}(\mathbf{x}, t) = J.E = (\sigma + \epsilon_0 \epsilon_r \frac{\partial}{\partial t})(-\nabla V) \cdot (-\nabla V) \quad (3)$$

Na equação [3],  $J$  é a densidade de corrente ( $A.m^{-2}$ ),  $E$  é a intensidade do campo elétrico,  $V$  é o potencial elétrico (Volts),  $\sigma$  representa a condutividade elétrica ( $S.m^{-1}$ ),  $\epsilon_0$  é a permissividade do vácuo ( $8,8541.10^{-12}$ )( $F/m$ ) e  $\epsilon_r$  é a permissividade do tecido a qual é dependente da frequência. Na frequência da ARF,  $\epsilon_r = 2770$  para tecidos hepáticos o que leva a equação [3] a ser aproximada por  $\sigma |\nabla V|^2$ , conforme explica (ZHANG et al., 2016b).

Dentre estes parâmetros, a capacidade térmica, a condutividade térmica, a difusibilidade térmica são propriedades do tecido dependentes da temperatura (GUNTUR et

al., 2013). Como o calor gerado é um resultado do efeito Joule, este depende do potencial elétrico aplicado ( $V$ ). A resistividade do tecido varia com a temperatura influenciando, dessa forma, o campo elétrico. Com essa dependência entre temperatura e resistividade, as equações [2] e [3] são completamente acopladas. Soluções adotam hipóteses de que a resistividade é invariável com a temperatura. Assume-se também que as perdas por perfusão sanguínea e o calor gerado por processos metabólicos são insignificativos.

Na equação de Pennes [2], a transferência de calor entre vasos, veias e o tecido é dada pelo termo  $-\rho_b C_b \omega_b (T(\mathbf{x}, t))$  o qual atua na dissipação de calor (ZHANG et al., 2016b). Assume-se que o sangue possui uma temperatura inicial,  $T_b$ , dada pela temperatura arterial e atinge o equilíbrio dada pela temperatura do tecido,  $T(\mathbf{x}, t)$ .

A perda principal de calor na ARF é dada pela perfusão sanguínea. A perfusão sanguínea é modelada pelo termo  $\omega_b$ . Modelos matemáticos consideram este termo nulo (ensaios *in vitro*) ou constante (ensaios *in vivo*). Estudos atuais demonstram que a perfusão é um termo dependente tanto da temperatura quanto do tempo da ablação.

Para a obtenção de um modelo mais realístico, as propriedades do tecido como a condutividade elétrica ( $\sigma$ ), a condutividade térmica ( $\kappa$ ), a resistividade elétrica ( $\rho$ ) e o calor específico do sangue ( $C$ ) devem ser modeladas como termos dependentes da temperatura.

## 2.3 ABLADOR HEPÁTICO SOFIA

O projeto SOFIA trata-se de uma parceria entre o Ministério da Saúde e a Universidade de Brasília para o desenvolvimento de uma tecnologia nacional de um equipamento de Ablação por Rádio Frequência. Esta parceria não busca apenas o desenvolvimento do equipamento em si, contudo, trata-se de uma política de fomento para o desenvolvimento de tecnologia mesmo que de forma indireta, tendo em vista se tratar de um projeto do Ministério da Saúde, e não do Ministério de Tecnologia (hoje incorporado ao Ministério da Educação). De forma indireta, este projeto permitiu a qualificação de mão de obra em equipamentos biomédicos, a fomentação da indústria nacional por meio de parcerias consolidadas durante o desenvolvimento conceitual e final do projeto tanto de *hardware* quanto do eletrodo utilizado. Esta seção descreve o sistema de ARF desenvolvido.

Os equipamentos utilizados para ablação por rádio frequência são compostos por um gerador de sinal capaz de fornecer potências entre 50 W a 200 W; um eletrodo para a condução da corrente e um circuito para o retorno do terra, ver representação na figura 5. Quanto a aplicação do sinal de RF, há duas formas mais utilizadas:

1. Monopolar: Nesta forma ou técnica, faz o uso de um eletrodo ativo para a condução do sinal de RF e de um eletrodo de retorno ou dispersivo o qual possui uma área ativa bem maior em comparação ao eletrodo ativo. Esta maior área se faz necessário

para que toda a corrente aplicada seja coletada pelo eletrodo dispersivo e não se propague para outros órgãos. Dessa forma, o sinal provindo do gerador de RF é aplicado pelo eletrodo ativo ao tumor e retorna para o gerador mediante o eletrodo dispersivo.

2. bipolar: Nesta técnica, utilizam-se dois eletrodos ativos. O percurso da corrente consiste apenas na região entre cada eletrodo.

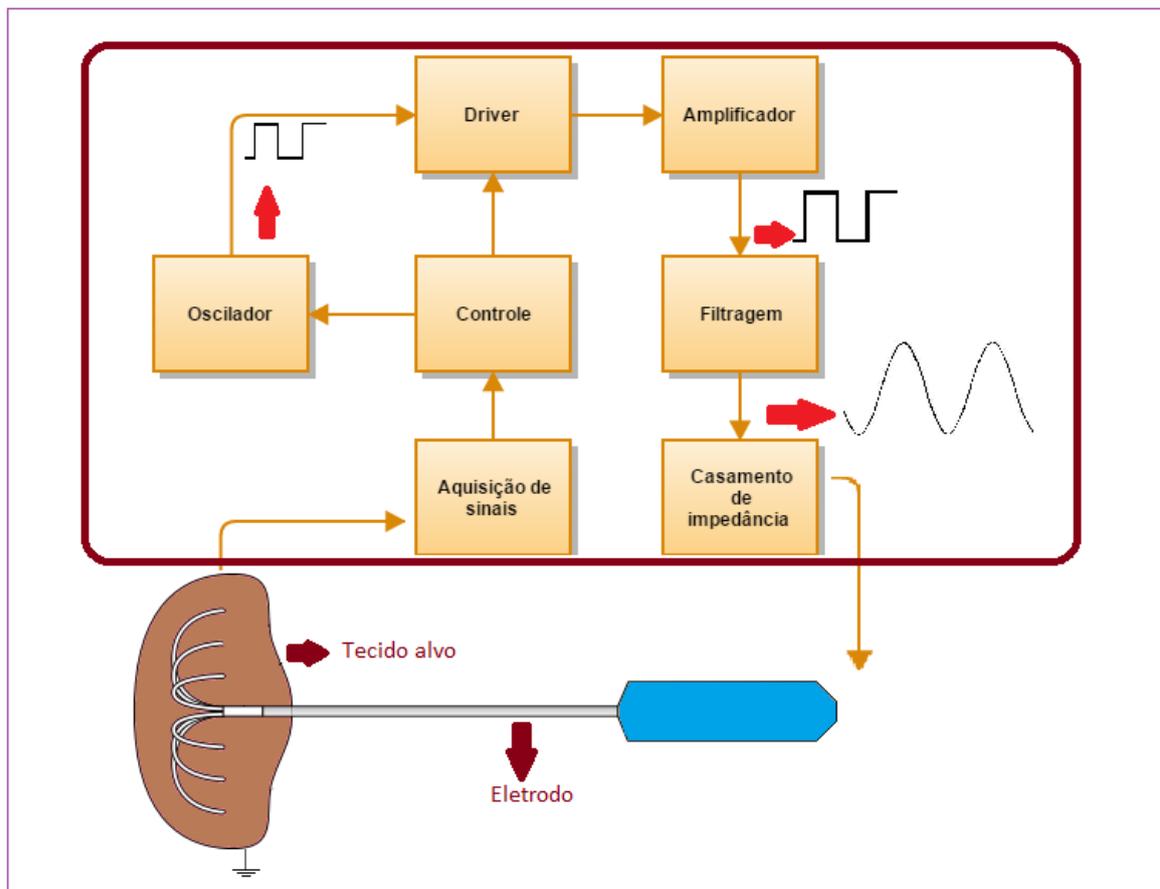


Figura 5 – Diagrama básico de um equipamento para ablação. Nesta figura estão ilustrados os blocos básicos de um equipamento de ARF e o percurso do sinal de RF. Fonte: autoria própria.

O equipamento de ARF SOFIA, quanto ao seu *hardware* eletrônico, constitui-se de :

- Oscilador: Este circuito gera um sinal fixo na frequência de operação do equipamento. Esta frequência para ARF está entre 300 kHz e 1 GHz. Nesta faixa, a impedância do tecido é menor (PRAKASH et al., 2015) e evita-se a estimulação dos demais órgãos em faixas menores ou ainda, em faixas maiores, efeitos indesejáveis

produzidos por reatâncias capacitivas e indutivas que podem dificultar a condução do sinal de ARF.

- *Driver*: O circuito *driver* gera, a partir do sinal produzido do oscilador, um segundo sinal de mesma frequência defasado em 180 graus. 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.
- Amplificador: Esta etapa amplifica o sinal do *driver*, fornecendo maior corrente e elevando a tensão do sinal sendo implementada por meio de um conversor *push-pull*.
- Casamento de impedância e isolamento: Retira a frequência fundamental do sinal amplificado na etapa anterior e realiza o casamento de impedância entre a saída do gerador e o fígado.
- *Interface* de aquisição de sinais: realiza a captura de amostras da tensão e corrente aplicadas ao tumor para controle de potência e estimação de impedância do tumor além de medir a temperatura do tecido durante o procedimento de ablação por meio de um sensor termopar.
- Circuito de controle: Esta parte do circuito 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 SOFIA tem como características eletrônicas:

1. Potência de saída: O gerador é capaz de fornecer uma potência de 50 W em uma impedância de 50  $\Omega$  a 300  $\Omega$ . O controle de potência entregue pelo SOFIA pode ser feita de forma contínua no qual o equipamento é ligado na sua máxima potência. Pode ser feita de forma pulsada, no qual o algoritmo de controle liga o gerador por um certo tempo e o mantém desligado por outro intervalo ou ainda pelo aumento gradual de potência.
2. Corrente: A corrente é um fator importante na ablação. Os diâmetros da área da necrose é proporcional a corrente aplicada. Entretanto, não se pode aplicar uma corrente indiscriminada a um órgão humano. Os riscos de queimaduras na área próxima ao eletrodo dispersivo aumentam a corrente aplicada. Dessa forma, a *International Electrotechnical Commission* (IEC) preconiza que o limite de 0,7A a corrente máxima a ser aplicada em equipamentos de ARF.

3. Impedância de saída: Tendo em vista que se deseja a máxima transferência de potência do gerador para a carga/fígado, a impedância de saída do circuito deve acompanhar a impedância da carga/fígado. Sabe-se que esta impedância não é fixa e sofre variações durante a ARF. O equipamento foi projetado para apresentar uma impedância de saída no centro da faixa de  $50 \Omega$  a  $300 \Omega$ , ou seja,  $125 \Omega$ . O equipamento SOFIA desenvolvido esta ilustrado na figura 6

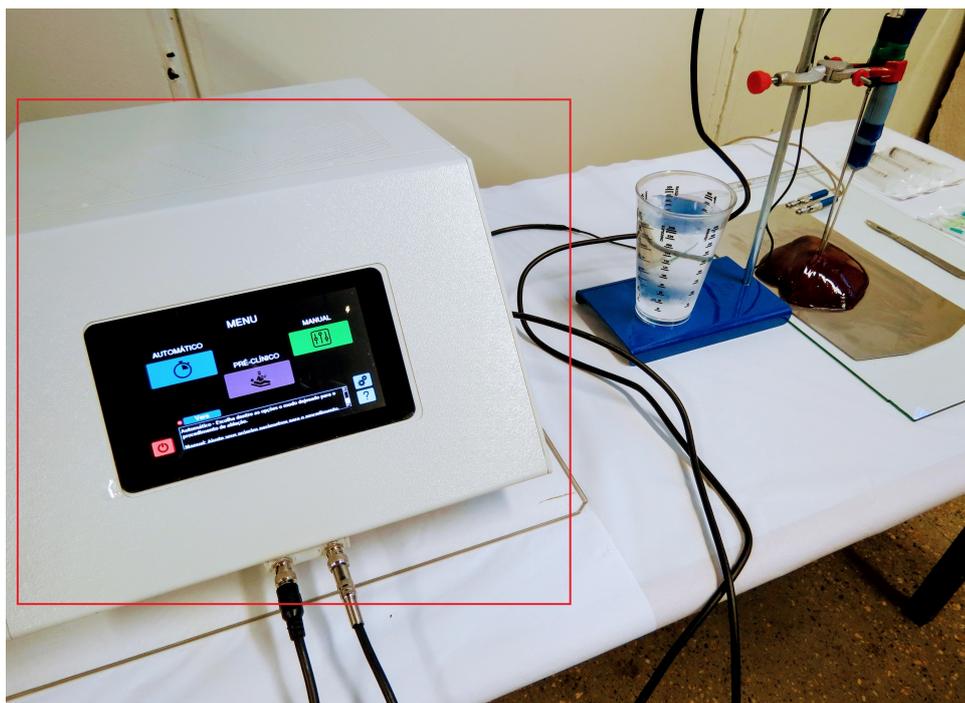


Figura 6 – Ablador Hepático SOFIA. Esta figura mostra no retângulo vermelho, o equipamento SOFIA desenvolvido no Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília em parceria com Ministério da Saúde. Fonte: autoria própria.

### 2.3.1 Eletrodos de ARF

O sinal de RF produzido deve ser aplicado ao tumor por meio de um eletrodo. As geometrias dos eletrodos exercem uma forte influência na área de necrose obtida. Os eletrodos disponíveis permitem a obtenção de áreas de necrose de 1,6 cm a 7,0 cm dependendo da geometria utilizada.

A geometria mais simples é a de um eletrodo agulha (**R1** na figura 7). Ela é formada por uma simples haste de aço inox, platina ou de *Nitinol*. Outras geometrias mais utilizadas são a guarda-chuva *LeVeen* (**E5** na figura 7) e árvore de natal *Starbust* (**E3** na figura 7). Outras geometrias e configurações de eletrodos podem ser obtidas em (MARQUES, 2016; MULIER et al., 2006).

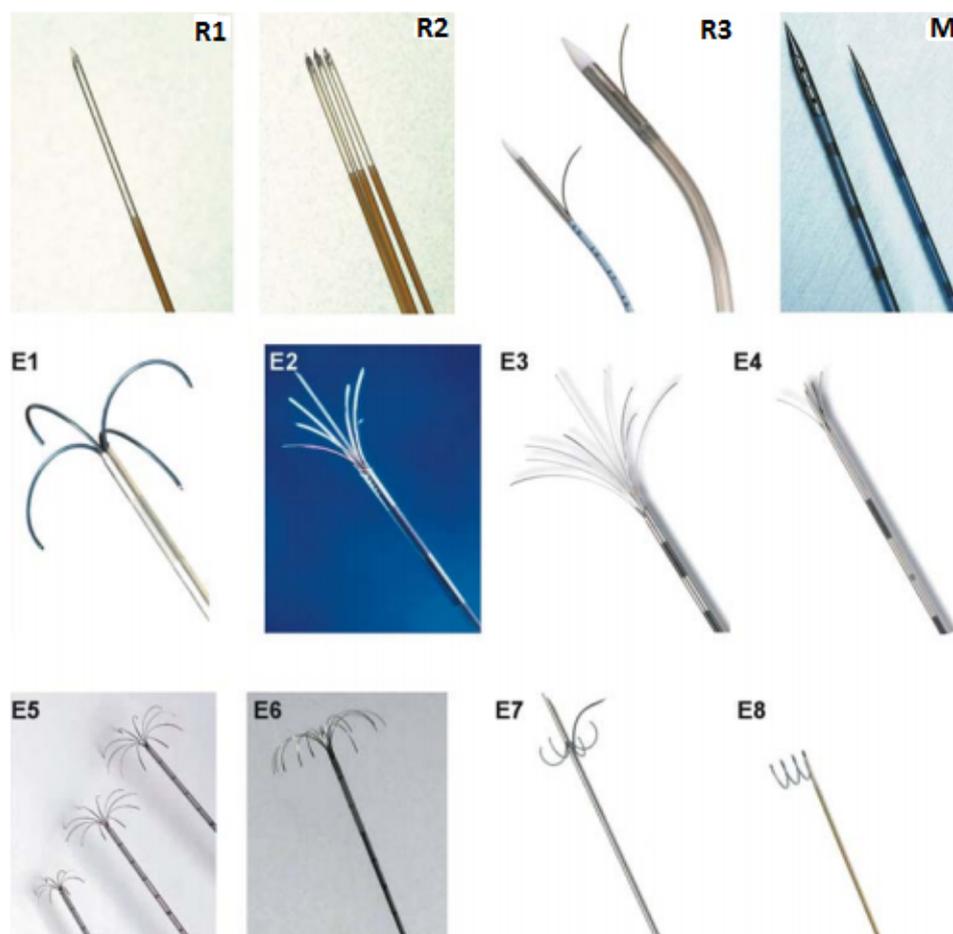


Figura 7 – Eletrodos para ablação. A figura ilustra os tipos básicos de eletrodos de ARF. Na imagem, **R** (Resfriado) são os eletrodos que são refrigerados, **M** (Molhado) são os eletrodos que possuem um canal para injeção de líquidos no tecidos e **E** (Expansivo) para os eletrodos que permitem um ajuste na área ativa de contato com o tecido. Fonte: (MULIER et al., 2006) com adaptações.

## 2.4 O FÍGADO HUMANO

O SOFIA é um ablator hepático com foco no *hepatocarcinoma* (HCC). Esta seção traz uma breve revisão do fígado humano. O fígado é uma interface entre o sistema digestivo e o sangue. Todos os nutrientes absorvidos pelo sistema digestório passam primeiramente pelo fígado, exceto a gordura. Sendo a maior glândula do corpo humano, o fígado possui, dentre outras funções, a função de armazenar glicogênio e secretar bile a qual facilita a emulsificação das gorduras. Além da síntese de diversas proteínas plasmáticas e vitaminas tais como as albuminas, lipoproteínas, glicoproteínas,  $\alpha$  e  $\beta$ -globulinas, vitamina *A*, *D* e *K*. O fígado também é responsável pela degradação de medicamentos e toxinas presentes na circulação sanguínea. Quando há deficiências na função hepática, doenças como Hepatite, insuficiência hepática, entre outras podem debilitar a função hepática.

### 2.4.1 Anatomia do fígado

O fígado está situado no quadrante superior direito do abdome estando protegido pela caixa torácica e pelo diafragma. O fígado é composto por 2 lobos anatômicos, o lobo hepático esquerdo e o lobo hepático direito e por dois lobos acessórios: o lobo quadrado e o lobo caudado, figura 8, detalhe A. O lobo direito possui um tamanho maior em relação ao esquerdo, chegando a medir 6 vezes o tamanho do lobo esquerdo. O fígado pode pesar de 1,2 Kg a 1,5 Kg.

O fígado é o primeiro órgão a receber os nutrientes e substâncias tóxicas que foram absorvidas. O componente estrutural básico do fígado é o hepatócito (hepar = fígado + kytos = célula) com dimensão de 20 – 30  $\mu$ m, figura 8, detalhe B.

O suprimento sanguíneo para o fígado é feito por meio de um sistema duplo constituído de sangue venoso fornecido pela veia porta hepática e um suprimento arterial fornecido pela artéria hepática. A veia porta é o principal canal do sistema venoso. A veia porta conduz cerca de 75% do sangue que circula pelo fígado sendo que a artéria hepática conduz o restante com sangue oxigenado. O sangue, que chega ao fígado pela veia porta, provem das vias digestivas, do pâncreas e do baço. O sangue portal é constituído por nutrientes e materiais tóxicos absorvidos no intestino, células degradadas do baço e secreções endócrinas do pâncreas.

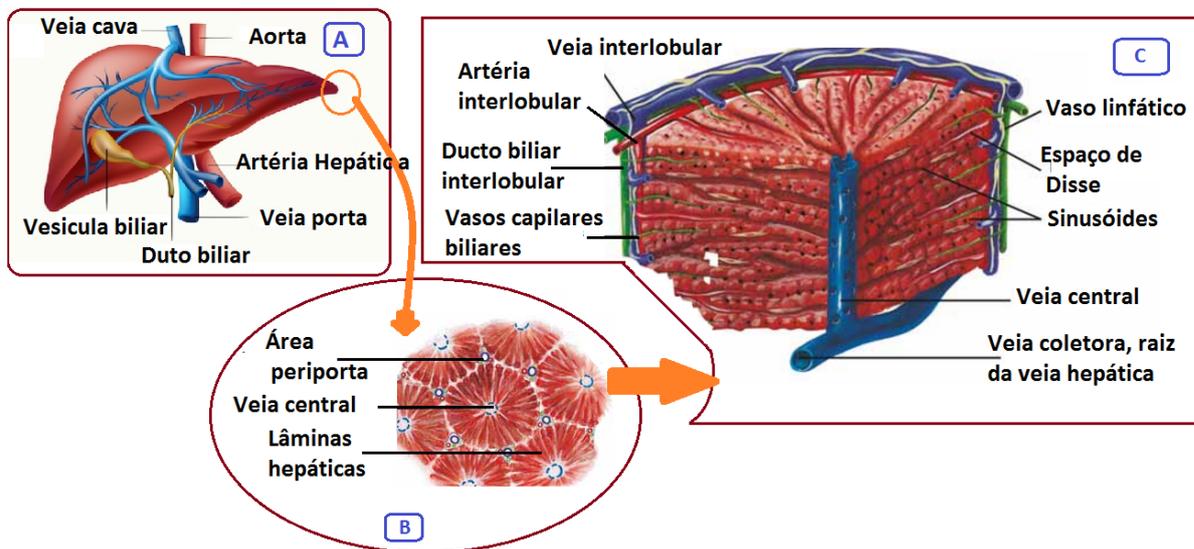


Figura 8 – Fígado humano. Nesta imagem, no detalhe em (A) tem-se a visão geral do fígado com seus dois lobos e veias principais e em (B) um corte mostrando os hepatócitos e no detalhe em (C) a irrigação dos tecidos pelos vasos e veias. Fonte: (WEINBERG, 2008) com adaptações.

A vesícula biliar é um reservatório com a função de extrair os sais da bile primária que chega a vesícula. A bile é uma secreção exócrina do fígado. Ela contém produtos degradados que são devolvidos ao intestino para eliminação. A produção de bile é contínua no ser humano. A vesícula biliar é responsável por armazenar a bile entre as refeições.

## 2.5 CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Dentre os tumores primários que acometem o fígado o mais frequente é o carcinoma hepatocelular (CHC). Sendo o segundo tipo de câncer mais letal no mundo (BALOGH et al., 2016; BEST et al., 2017). A principal causa do CHC esta relacionada ao vírus da hepatite B e C, a cirrose alcoólica, a ingestão de aflatoxinas dentre outros fatores. A sobrevida em 5 anos de pacientes com CHC é de 5 % (HAN et al., 2015).

O estadiamento do CHC (acompanhamento da evolução) pode ser feito pelo protocolo de BCLC (*Barcelona CLinic Liver Cancer group*). O BCLC divide em 5 os estágios em que se encontram o paciente:

1. BCLC 0: corresponde ao estágio muito precoce do tumor. Neste estágio estão os pacientes com tumor único com diâmetro menor de 2 cm e que não apresentam sintomas.
2. BCLC A :corresponde ao estágio precoce do tumor. Estão incluídos os pacientes com tumor único menor do que 3 cm com a função hepática preservada.
3. BCLC B: corresponde ao estágio intermediário do tumor. Inclui pacientes assintomáticos com a função hepática preservada estão neste estágio e tumores grandes ou multifocal.
4. BCLC C: corresponde ao estágio avançado do tumor. Pacientes que apresentam metástase e sintomáticos.
5. BCLC D: corresponde ao estágio terminal do tumor. Apresentam função hepática comprometida. O tratamento é apenas sintomático.

Devido a alta capacidade de regeneração do fígado, a ressecção cirúrgica é recomendada para pacientes no estagio inicial (BCLC 0). O transplante e a ARF são recomendados para pacientes com nódulos menores de 2 cm e e estágios iniciais e precoce (BCLC A e B) (CARTIER et al., 2015; BEST et al., 2017). Nos outros estágios terapias químicas como a injeção percutânea de etanol (PEI), a quimioembolização transarterial (TACE) ou combinadas com outros métodos como a ARF podem ser utilizadas (BEST et al., 2017).

## 2.6 IMPEDÂNCIA DE TECIDOS BIOLÓGICOS

Quando aplicamos em um circuito elétrico um sinal de tensão  $\mathbf{V}$  fazendo percorrer uma corrente  $\mathbf{I}$ , o circuito apresentará uma oposição a passagem da corrente  $\mathbf{I}$ . Esta oposição é a impedância ( $\mathbf{Z}$ ) que é definida pela equação 4.

$$\mathbf{Z} = \frac{\mathbf{V}}{\mathbf{I}} \quad (4)$$

$$\mathbf{Z} = R + j\mathbf{X}$$

A impedância possui uma parte real que representa a parte puramente resistiva do circuito ( $R$ ), dada em  $\Omega$  e não é dependente da frequência do sinal de tensão ( $\mathbf{V}$ ) ou corrente ( $\mathbf{I}$ ) e uma parte complexa  $\mathbf{X}$  que representa a reatância do circuito dependente da frequência  $f$ . A reatância  $\mathbf{X}$  também é expressa em  $\Omega$ . Conforme as características do circuito, a reatância poderá ser capacitiva ou indutiva.

Em tecidos biológicos, a impedância depende de fatores como condutividade ( $\sigma$ ) e permissividade ( $\epsilon_r$ ) elétrica e apresenta diferença em tecidos cancerígenos e tecidos saudáveis sendo geralmente maiores (de duas a 5 vezes) em tumores *ex vivo* (WANG et al., 2014; PRAKASH et al., 2015).

No trabalho de (PRAKASH et al., 2015), com câncer de colorretal metastáticos *ex vivo*, analisado na faixa de frequências de 100 Hz a 1 MHz, evidenciou-se que a diferença de impedância entre um tecido saudável e o tumor era da ordem de 2 a 5 vezes e o deslocamento máximo de fase no tecido saudável foi de 33 ° em 50 kHz e 10° em 316 kHz no tumor. Este resultado demonstra a natureza capacitiva da impedância do tecido normal e uma resposta resistiva do tumor. A figura 9 ilustra o comportamento da parte real e imaginária da impedância para o tecido normal e do tumor em função da frequência.

## 2.7 DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS DO ROLL OFF

Na medida em que o procedimento de ARF ocorre, há uma deposição de energia no tecido e geração de calor devido a movimentação dos íons e ao efeito Joule produzido pela passagem da corrente elétrica. Conforme a temperatura do tecido aumenta, a condutividade elétrica do tecido eleva-se, provocando uma diminuição na impedância do tecido facilitando a passagem de corrente (TRUJILLO; BERJANO, 2013). Este efeito se mantém até atingir um valor crítico no qual a temperatura nas regiões vizinhas ao eletrodo atinge temperaturas próximas a 100°C (ALBA et al., 2011; TRUJILLO; ALBA; BERJANO, 2012; ZHANG et al., 2016b). Neste momento, ocorre a desidratação da célula e carbonização celular. A carbonização isola eletricamente o eletrodo fazendo com que haja um aumento brusco na impedância vista pelo equipamento de ARF. Este aumento súbito na impedância é o relatado na literatura como *Roll off*.

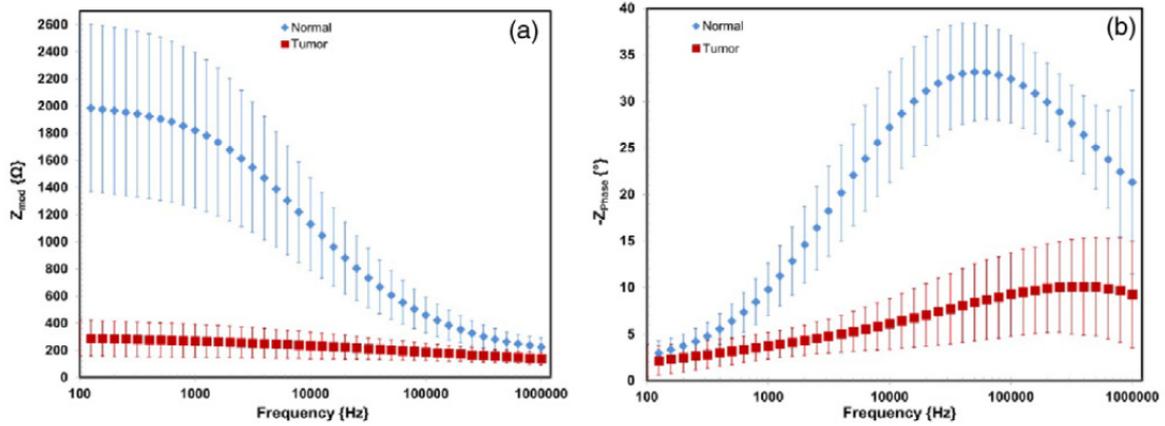


Figura 9 – Curva de impedância do tecido saudável e com tumor *ex vivos*. Nesta figura estão os resultados obtidos por (PRAKASH et al., 2015) em tecidos *ex vivo*. No detalhe em (a) esta representada a parte real da impedância do tecido saudável (curva em azul) a qual apresenta diminuição com o aumento da frequência enquanto o tecido cancerígeno (curva em vermelho) apresenta parte real aproximadamente constante. Em (b), a parte complexa do tecido saudável apresenta uma grande variação de fase ao passo que o tecido com tumor tem um menor deslocamento na faixa de frequência analisada. Fonte: (PRAKASH et al., 2015) com adaptações.

A densidade de corrente é dada em função da potência aplicada ( $P$ ), a impedância ( $Z$ ) e a área ( $A$ ) do eletrodo, conforme ilustra a equação 5.

$$J = \frac{\sqrt{\frac{P}{Z}}}{A} [A/m^2] \quad (5)$$

Quando o eletrodo esta envolto por tecido carbonizado, há uma diminuição da área de contato do eletrodo com o tecido, ocasionando um aumento na densidade de corrente de RF. Neste ponto, faz-se necessário a aplicação de potências maiores para manter-se a mesma densidade de corrente. A potência entregue pelo equipamento de ARF pode ser calculada pela relação:

$$P = \frac{V^2}{Z} = V.I = Z.I^2 \quad (6)$$

Onde  $P$  é a potência aplicada,  $V$  é a tensão [V],  $I$  é a corrente [A] e  $Z$  a impedância do fígado [ $\Omega$ ]. Se é aplicada uma potência fixa de 100 W é necessário fornecer mais corrente ou tensão para manter a mesma potência no momento do *Roll of* (veja a figura 10). Tendo em vista que os equipamentos de ARF trabalham com potências e faixa de impedâncias limitadas, quando ocorre o *Roll off* há uma queda da potência entregue pelo equipamento de ablação.

Estudos mostram que o *Roll off* limita obtenção de áreas de necrose maiores do que

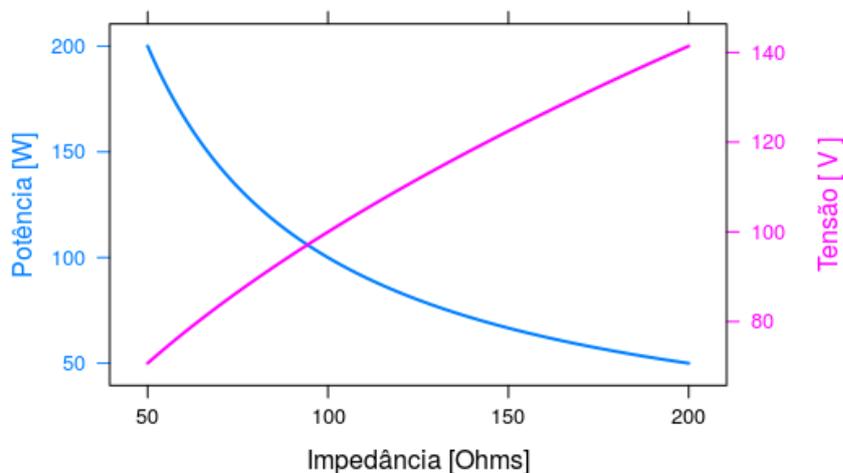


Figura 10 – Relação entre impedância e potência. Quando ocorre o *Roll off*, torna-se difícil manter a potência fixa em um valor pois a tensão necessária tende a ser maior. Para melhor ilustrar a dependência, adotou-se uma tensão fixa de 100 V (curva azul) e uma potência fixa de 100 W (curva em rosa). Fonte: autoria própria.

3 cm (HINSHAW et al., 2014; ZHANG et al., 2016b). No estudo de Rathke et al., quatro equipamentos de ablação comerciais foram avaliados quanto a área de necrose produzida (RATHKE et al., 2014). Percebeu-se que a interrupção da potência gerada ocorria no instante em que era detectada o aumento súbito de impedância. A conclusão do estudo foi de que a carbonização e o *Roll off* reduziam a entrega de potência ao tumor alvo sendo esta a limitação da técnica de RFA em se obter áreas e volumes maiores de necrose (RATHKE et al., 2014).

O *Roll off* limita a expansão do volume de necrose quando o mesmo ocorre prematuramente. Contudo, ele é necessário como um dos fatores de indicação de que a ablação foi completa. Arata et al. (2001) estudaram 20 pacientes com hepatocarcinomas e metástases na faixa de 1,4 cm a 6,0 cm de diâmetro onde foram realizadas ablações com o eletrodo agulha *Levens 15-gauge*. Os pacientes foram acompanhados e após 6 meses verificou-se que a taxa de recorrência local foi de 43% nos casos em que não houve o *Roll off* e de 15% quando o *Roll off* ocorreu demonstrando a importância do *Roll off* como parâmetro de finalização do procedimento de ARF.

Zhang et al. (2015) verificaram em uma simulação numérica que para tumores entre 3 cm e 3,5 cm a ablação completa, ou seja, o envolvimento de todo o tumor incluindo uma margem ablativa de segurança, não pode ser obtida considerando-se apenas o primeiro *Roll off*.

Uma curva típica de impedância *ex vivo* esta ilustrada na figura 11. Tem se que ao iniciar a ablação, a impedância começa em um valor, decai durante o procedimento até

atingir um valor crítico e começa a subir até o *Roll off*.

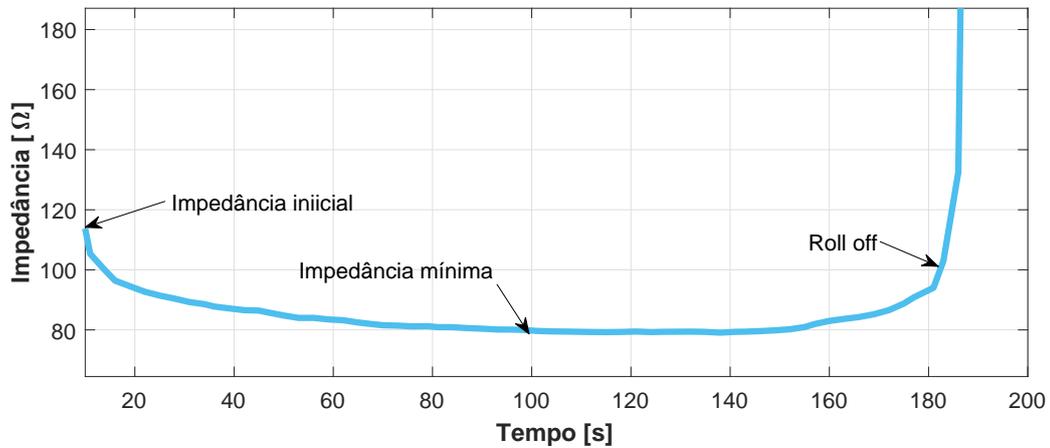


Figura 11 – Definição de *Roll off*. A figura mostra uma curva de um procedimento experimental *ex vivo*. No começo da ablação, o tecido apresenta uma impedância inicial. Após um tempo a impedância decai e permanece em um patamar constante até atingir o ponto de *Roll off*. Fonte: Dados experimentais do autor.

Pouca informação há de parâmetros da impedância durante a ARF. Iida et al. (2012) evidenciaram em um estudo com 148 pacientes com nódulos de hepatocarcinoma, câncer de pulmão ou colangiocarcinoma a ocorrência de estalidos durante a ARF. Neste estudo, Iida et al. (2012) elencam 7 tipos de curvas de impedância (figura 12) e a taxa de incidência de estalidos para cada tipo de caso. Em particular, a curva do tipo C e D são as que mais se aproximam dos dados experimentais obtidos neste trabalho.

A partir do trabalho de (IIDA et al., 2012) e com o intuito de obter parâmetros de desempenho que permitam uma análise quantitativa e qualitativa dos dados experimentais, propõe-se neste trabalho alguns parâmetros de desempenho, conforme ilustra a figura 13 onde:

- $t_{1/2}$ : Indica a metade da duração da ocorrência do *Roll off*, ou seja,  $t_{1/2} = \frac{t_{final}}{2}$  [s];
- $t_{minimo}$ : Este parâmetro indica o tempo no qual a impedância atingiu o valor mínimo na curva [s];
- $t_{final}$ : Corresponde a duração do experimento até a ocorrência do *Roll off* [s];
- $Z_{inicial}$ : Este parâmetro Indica a impedância inicial [Ω];
- $Z_{1/2}$ : Indica o valor da impedância no tempo  $t_{1/2}$  [Ω];
- $Z_{minimo}$ : Este parâmetro Indica o valor mínimo da impedância na curva [Ω];
- $Z_{final}$ : Este parâmetro Indica o valor da impedância ao atingir o *Roll off* [Ω]

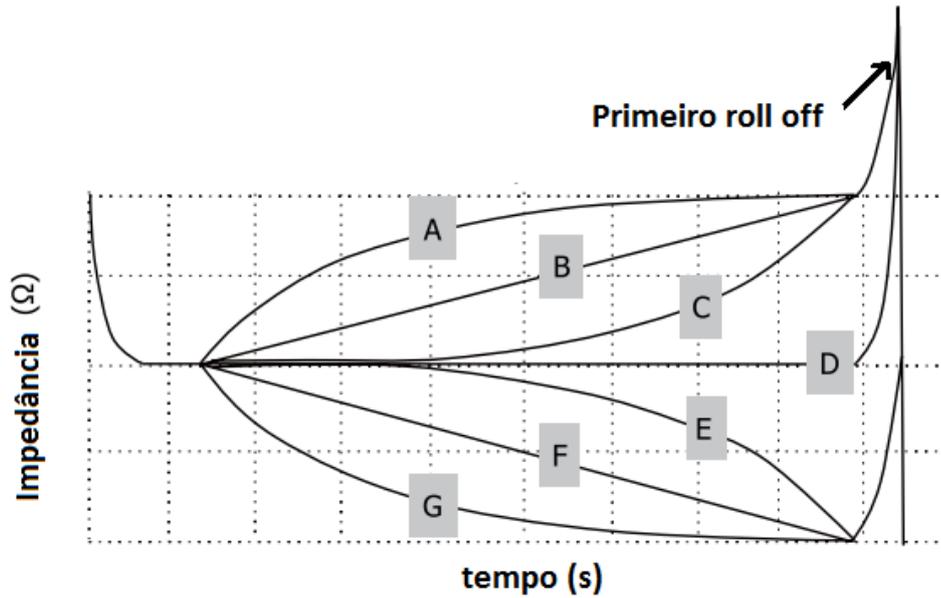


Figura 12 – Tipos de curvas de impedância. A figura mostra 7 tipos de curvas obtidas de dados clínicos *in vivo* obtidos por (IIDA et al., 2012). Os resultados deste trabalho se enquadram nas curvas do tipo C e D. Fonte: (IIDA et al., 2012) com adaptações.

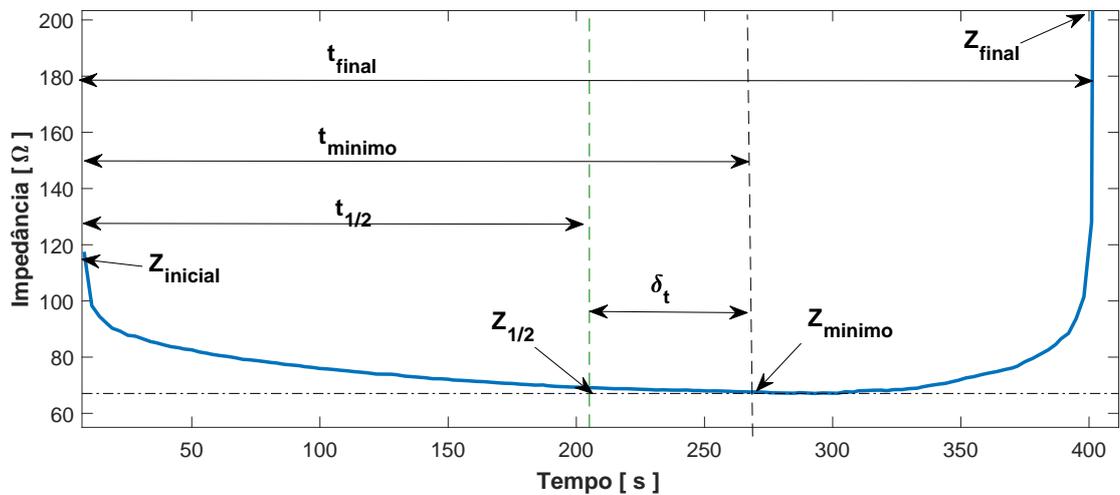


Figura 13 – Parâmetros de impedância. Esta figura mostra os parâmetros de tempo e impedância para uma curva de ablação de tecido bovino *ex vivo*. Fonte: autoria própria.

A partir destes parâmetros, 3 índices de desempenho são propostos:

1.  $\delta$ : Este parâmetro mede o afastamento entre o ponto de impedância mínima  $t_{minimo}$  e o ponto médio do tempo de ocorrência do *Roll off*  $t_{1/2}$ . Permite avaliar se o ponto de impedância mínima é o mesmo ponto médio da curva. Quanto mais próximo de

zero mais próximo são os pontos.

$$\delta = \left( \frac{t_{\text{minimo}}}{t_{1/2}} - 1 \right) * 100[\%] \quad (7)$$

2. **Razão de queda (RQ):** Mede a variação da impedância entre  $Z_{\text{inicial}}$  e o valor de impedância mínima,  $Z_{\text{minimo}}$ . Este parâmetro fornece uma estimativa do quanto é esperado que a impedância diminua a partir de um valor inicial de impedância até atingir um valor mínimo. A razão de queda é dada pela equação 8.

$$RQ = \left( \frac{Z_{\text{minimo}}}{Z_{\text{inicial}}} - 1 \right) * 100[\%] \quad (8)$$

3. **Razão de subida (RS):** Mede a variação da impedância entre  $Z_{\text{minimo}}$  e o valor de impedância no *Roll off*  $Z_{\text{final}}$ . Com este parâmetro, pode-se avaliar qual diferente é o valor da impedância no *Roll off*. A razão de subida é dada pela equação 9.

$$RS = \left( \frac{Z_{\text{final}}}{Z_{\text{minimo}}} - 1 \right) * 100[\%] \quad (9)$$

## 2.8 IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS

No desenvolvimento de equipamentos, plantas industriais, fenômenos biológicos, projetos de sistemas de monitoração e controle entre outros, a obtenção de um modelo matemático que represente o processo é desejável. Quando se conhece bem a dinâmica e as leis físicas que descrevem o sistema pode-se obter uma modelagem pela física do processo. Este caso é o tipo de modelagem caixa branca, conforme define (AGUIRRE, 2007). Devido a dificuldade em se obter estes modelos físicos, técnicas alternativas como a identificação de sistemas, permitem obter modelos quando dispõe-se de pouca informação prévia (caixa cinza) ou nenhuma informação do sistema (caixa preta). O intuito dos modelos é permitir determinar a relação entre causa e efeito entre as variáveis de entrada e de saída (AGUIRRE, 2007).

A identificação de sistemas introduz ferramentas que permitem modelar sistemas ou processos com base em dados de entrada e saída obtidos a partir da observação de sistemas reais (AGUIRRE, 2007). Um modelo pode descrever um sistema por completo ou apenas propriedades de interesse de acordo com a aplicação desejada. Esta seção traz uma breve revisão de conceitos relacionados a identificação de sistemas que foram abordadas neste trabalho para se realizar a identificação do *Roll off*.

### 2.8.1 Concentração de parâmetros e modelos determinísticos

Um modelo descrito em concentração de parâmetros descreve um sistema no qual as variáveis de interesse variam apenas com o tempo e não com o ponto. Estes são descritos

por meio de equações diferenciais ordinárias. Quando se deseja obter uma relação do sistema tanto no tempo quanto no espaço o sistema será descrito por equações parciais e será dito como um sistema a parâmetros distribuídos.

Um modelo pode ser determinístico ou estocástico. Os modelos determinísticos são aqueles em que os parâmetros e variáveis não são aleatórios, ou seja, não há incertezas atribuídas aos parâmetros. Por outro lado, um modelo estocástico inclui incertezas presentes em qualquer situação real por meio de variáveis aleatórias (AGUIRRE, 2007).

## 2.8.2 Tipos de modelos

Dependendo da informação que se quer obter do sistema ou das propriedades disponíveis do mesmo, pode-se utilizar diversas formas de representação do sistema. Seja pela modelagem por meio de um parâmetro (modelos paramétricos) ou pela resposta gráfica (não paramétrico), a modelagem dependerá se o sistema é linear ou não. Assim, há diversas formas de representação. Dentre elas, cita-se a função de transferência, o espaço de estados, os modelos paramétricos como o modelo autorregressivo com entradas exógenas (ARX), o modelo autorregressivo com média móvel e entradas exógenas (ARMAX) e o Modelo Box Jenkins (BJ).

### 2.8.2.1 Função de transferência (FT)

Quando relaciona-se a saída de um sistema, dado um sinal de entrada aplicado, é possível descrever como uma determinada entrada é transferida para a saída por meio de uma função de transferência do sistema. A função de transferência é obtida pela transformada de Laplace da saída dividida pela entrada quando as condições iniciais são nulas.

$$H(s) = \frac{y(s)}{u(s)} = \frac{N(s)}{D(s)} = \frac{b_0 + b_1s + \dots b_qs^q}{a_0 + a_1s + \dots a_ns^n} \quad (10)$$

Onde:

- $H(s)$  = é a função de transferência;
- $N(s)$  são os zeros de  $H(s)$  e
- $D(s)$  são os polos de  $H(s)$

As funções de transferências mais comuns são as de primeira e segunda ordens e com atrasos de tempo, dadas pelas equações 11, 12 e 13 respectivamente.

$$H(s) = \frac{k}{\tau s + 1} \quad (11)$$

$$H(s) = \frac{\omega_n^2}{s^2 + 2\zeta\omega_n s + \omega_n^2} \quad (12)$$

$$Fa(s) = e^{-\tau_d s} F(s) \quad (13)$$

Na equação 11,  $k$  representa o ganho e  $\tau$  o atraso do sistema. Na equação 12,  $\omega_n$  é a frequência natural não amortecida,  $\zeta$  é o fator de amortecimento. O fator de amortecimento determina se a resposta do sistema será subamortecida ( $0 < \zeta < 1$ ), criticamente amortecida ( $\zeta = 1$ ) ou sobreamortecida ( $\zeta > 1$ ). As respostas típicas para funções de primeira e segunda ordens estão ilustradas na figura 14.

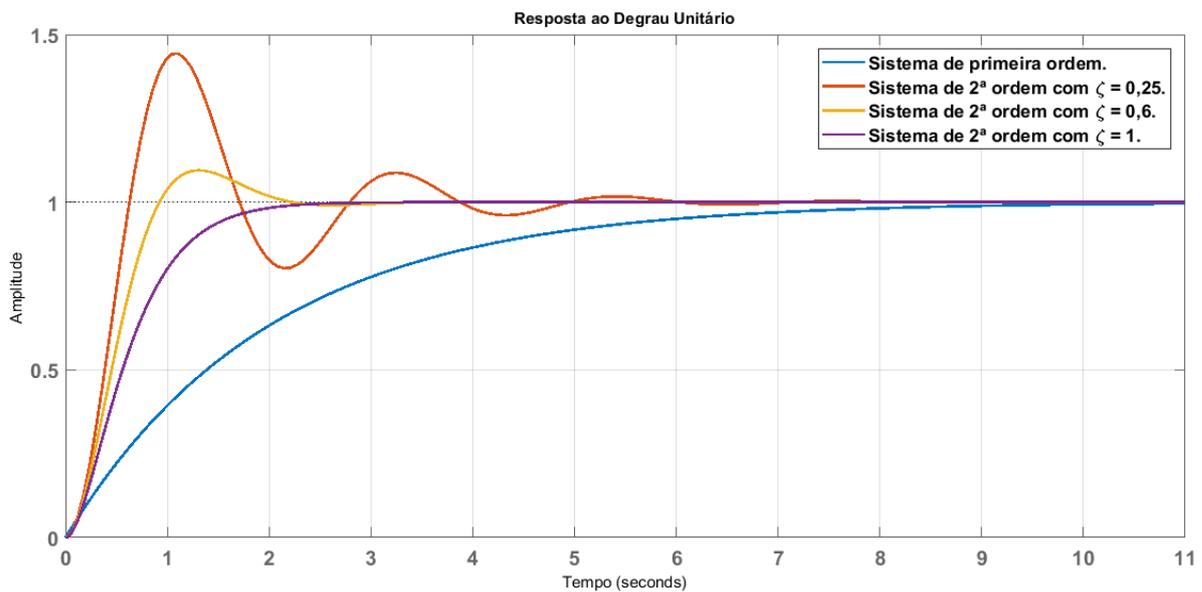


Figura 14 – Respostas ao degrau unitário típicas para funções de primeira e segunda ordens. Nesta figura estão ilustradas as respostas ao degrau para um sistema de primeira ordem e segunda ordem para diferentes valores de  $\zeta$ . Para um sistema de primeira ordem, a curva pode apresentar atraso de subida e erro no estado estacionário (curva azul). Em sistemas de segunda ordem, a resposta passa a apresentar atrasos, sobressinal, erro e oscilações que dependem da magnitude de  $\zeta$ . Fonte: autoria própria.

### 2.8.2.2 Resposta em Frequência

A resposta em frequência consiste em variar a frequência do sinal de entrada e medir a respectiva resposta do sistema. Em uma função de transferência no domínio de Laplace, substitui-se a variável  $s$  pelo termo complexo  $j\omega$ . Com isso, obtém-se uma  $H(j\omega)$  onde pode-se obter o módulo e fase do sinal.

### 2.8.2.3 Espaço de estados

A representação no espaço de estados é um modelo matemático que permite a análise de forma direta da influência de múltiplas entradas e modos internos em uma ou mais saídas do sistema (AGUIRRE, 2007). Trata-se de uma representação alternativa para sistemas não lineares com vantagens em relação a função de transferência.

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}}(t) &= \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{B}u(t) \\ \mathbf{y}(t) &= \mathbf{C}\mathbf{x}(t) + \mathbf{D}u(t)\end{aligned}\tag{14}$$

Na equação, tem-se que:

- $\dot{x}$  é o vetor de estados;
- $u$  é a entrada do sistema;
- $y$  é a saída do sistema;
- $\mathbf{A}$  é a matriz de transição de estados;
- $\mathbf{B}$  representa a matriz de entrada de estados;
- $\mathbf{C}$  é a matriz de saída de estados;
- $\mathbf{D}$  é a matriz de realimentação,

Quando se representa um sistema em forma de função de transferência a representação é única ao contrário do espaço de estados que pode apresentar diversas representações dependendo de qual variável de estado é escolhida. Pode-se demonstrar que há uma relação entre a função de transferência e a representação no espaço de estados. Para o caso em que a matriz  $\mathbf{D}$  é nula, a relação é dada por:

$$H(s) = \mathbf{C}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B}\tag{15}$$

Onde  $\mathbf{I}$  é a matriz Identidade.

### 2.8.3 Métodos paramétricos

São métodos que buscam determinar os parâmetros que definem o modelo do sistema (AGUIRRE, 2007). A forma geral de um modelo paramétrico é dado pela equação 16 representada na figura 15.

$$A(q)y(k) = \frac{B(q)}{F(q)}u(k) + \frac{C(q)}{D(q)}e(k)\tag{16}$$

Onde  $q^{-n}$  é o operador de atraso significando um deslocamento temporal conforme equação 17 e  $e(k)$  é um ruído branco e os parâmetros  $A(q)$ ,  $B(q)$ ,  $C(q)$ ,  $D(q)$  e  $F(q)$  são dados por 18a.

$$q^{-n} = u(t - nT) \quad (17)$$

$$A(q) = 1 + a_1q^{-1} + \dots + a_{na}q^{-na} \quad (18a)$$

$$B(q) = b_1 + b_2q^{-1} + \dots + b_{nb}q^{-nb}$$

$$C(q) = 1 + c_1q^{-1} + \dots + c_{nc}q^{-nc}$$

$$D(q) = 1 + d_1q^{-1} + \dots + d_{nd}q^{-nd}$$

$$F(q) = 1 + f_1q^{-1} + \dots + f_{nf}q^{-nf}$$

Sendo que os termos  $na$ ,  $nb$ ,  $nc$ ,  $nd$  e  $nf$  representam o grau dos polinômios.

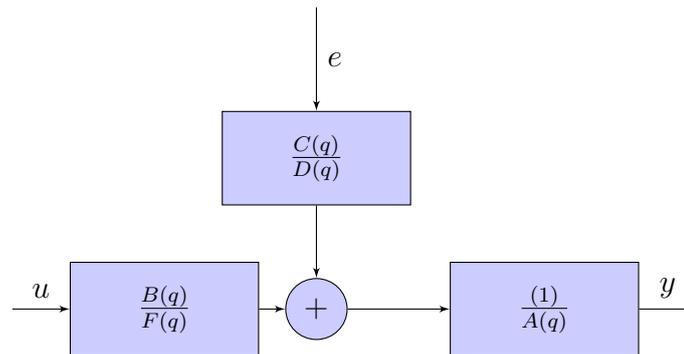


Figura 15 – Modelo geral paramétrico.

### 2.8.3.1 Modelo ARX

A partir do modelo geral dado por 16, quando considera-se  $C(q) = D(q) = F(q) = 1$  obtém-se o modelo denominado Autorregressivo com entradas exógenas (ARX). A simplicidade deste modelo introduz uma desvantagem que é a aglutinação tanto da dinâmica do sistema quanto do ruído serem representados pelo termo  $A(q)$ , veja figura 16. Este modelo pode necessitar de polinômios de ordem altas para representar adequadamente um sistema (AGUIRRE, 2007).

$$A(q)y(k) = B(q)u(k) + e(k) \quad (19)$$

### 2.8.3.2 Modelo ARMAX

O modelo auto-regressivo com entradas exógenas (ARMAX - *Autoregressive Moving Average with Exogenous Inputs*) é obtido tornando-se  $D(q) = F(q) = 1$  na equação 16

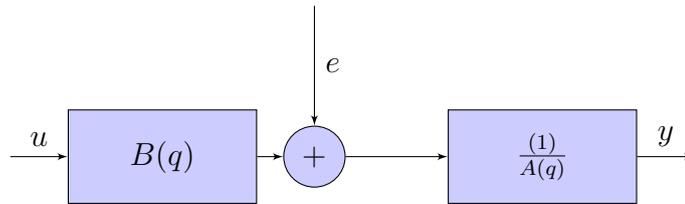


Figura 16 – Modelo ARX.

mantendo-se o polinômio o polinômio  $C(q)$  para modelar a influência do ruído (equação 20). O modelo ARMAX está ilustrado na figura 17.

$$A(q)y(k) = B(q)u(k) + C(q)e(k) \quad (20)$$

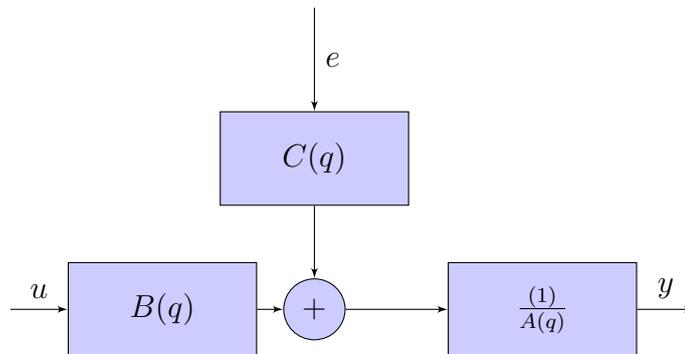


Figura 17 – Modelo ARMAX.

### 2.8.3.3 Modelo OE

Este modelo utiliza um termo para modelar a dinâmica do sistema e desconsidera o erro devido ao ruído. O modelo OE está ilustrado na figura 18.

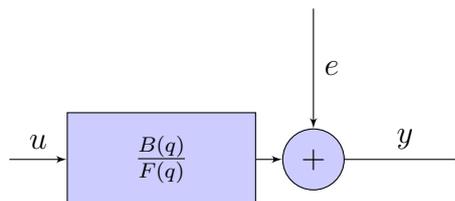


Figura 18 – Modelo Output Erro (OE).

### 2.8.3.4 Modelo Box Jenkins (BJ)

O modelo Box Jenkins (BJ) é o mais geral onde as propriedades do sistema são tratadas em separado das propriedades pertencentes ao ruído. A partir da equação geral 16, fazendo-se

$A(q) = 1$ , obtêm-se a equação 21 e a representação do modelo BJ na figura 19 (AGUIRRE, 2007).

$$y(k) = \frac{B(q)}{F(q)}u(k) + \frac{C(q)}{D(q)}e(k) \quad (21)$$

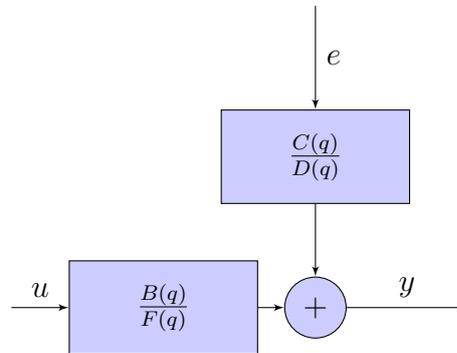


Figura 19 – Modelo Box-Jenkins.

## 2.8.4 Validação do modelo

### 2.8.4.1 Análise de correlação

A resposta ao impulso permite a obtenção da resposta de um sistema para qualquer sinal de entrada. Isto se deve ao fato que a transformada de Laplace de um sinal impulso é igual a 1. A análise de correlação é uma maneira de se determinar a resposta ao impulso sem que seja necessário a utilização de um impulso como sinal de entrada tendo em vista que a criação de um impulso real é impraticável. Dessa forma, é um pressuposto da análise de correlação que a entrada e o ruído não são correlacionadas e não pode ser aplicada a sistema com realimentação. Na análise de correlação utiliza-se um ruído branco porém na prática devido a um ruído branco possuir largura de banda infinita o ruído branco pode ser substituído por uma sequência binária pseudo randômica ou tanto a entrada quanto a saída são previamente filtradas (AGUIRRE, 2007).

### 2.8.4.2 Análise de resíduos

Classifica-se como resíduos as diferenças entre um passo da saída previsto do modelo identificado e a saída obtida por meio de um dado validador de entrada. A análise residual é feita realizando-se dois critérios:

1. O critério do teste de brancura (*whiteness test*) que afirma que um bom modelo tem a função de auto correlação residual dentro do intervalo de confiança das estimativas correspondentes, indicando que os resíduos não estão correlacionados.

2. O critério do teste de independência assegura que um bom modelo tem resíduos não correlacionados com entradas passadas. A evidência de correlação indica que o modelo não descreve como parte da saída relaciona-se com a entrada correspondente. Um modelo adequado deve manter os resíduos dos testes de brancura e independência dentro de um intervalo de confiança, geralmente de 95 %.

### 3 METODOLOGIA

Neste capítulo apresenta-se a metodologia utilizada, o aparato experimental e o detalhamento dos passos na determinação do tempo médio de ocorrência do *Roll off* e como ele afeta a impedância, temperatura e o volume de necrose. Os resultados desta etapa experimental serão utilizados na fase do processo de identificação do modelo matemático do *Roll off*.

#### 3.1 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Para gerar os dados a serem utilizados na obtenção de um modelo matemático do *Roll off*, os dados de tensão, corrente, potência, temperatura e volumes de necrose foram obtidos de um experimento *ex vivo* realizado.

A quantidade de experimentos realizados foi feita com base em um experimento prévio com solução salina a 5 °C. A metodologia empregada foi a mesma utilizada no grupo 4 que será descrito a seguir. Neste experimento prévio, obteve-se um desvio amostral inicial ( $\sigma$ ) de 4 para o volume de necrose. Utilizando-se a equação 22 onde  $n$  corresponde ao número de amostras necessárias,  $Z_{\alpha/2}$  o grau de confiança de 95% (1,96),  $\sigma$  o desvio padrão e  $E$  (2) corresponde ao erro esperado sendo a diferença entre a média amostral e a média populacional. Dessa forma, obteve-se um  $n$  de 10 para cada grupo.

$$n = \left( \frac{Z_{\alpha/2} * \sigma}{E} \right)^2 \quad (22)$$

O experimento foi realizado em tecido bovino *ex vivo* dividido em 5 grupos, conforme diagrama 20. Em cada grupo, dois experimentos distintos foram realizados. Um para obter-se o grupo de referência (Gr) e outro com os grupos experimentais (Ge) onde o resfriamento do tecido foi avaliado. A quantidade total de amostras nos grupos foram de 50 ( $n = 10$  em cada grupo). Em todos os grupos utilizou-se o eletrodo guarda-chuva LeVeen Standard 4.0 da marca *Boston Scientific*. Em todos os grupos utilizou-se 40 W de potência constante e o critério de parada adotado foi quando o tecido atingisse o primeiro *Roll off* detectado pelo equipamento de ARF. Este protocolo foi utilizado por dois motivos: O primeiro é que a potência constante proporciona um *Roll off* mais evidente. Em segundo lugar, cada equipamento comercial de ARF possui um protocolo de operação próprio. Sendo que uma potência fixa pode ser configurada, garantindo-se a reprodutibilidade do experimento independentemente do equipamento utilizado. A diferença entre cada grupo é apresentada a seguir.

1. **Grupo 1:** Este grupo é o de referência. Apenas a ARF foi aplicada.

2. **Grupo 2:** Neste grupo foi avaliado a infusão de água deionizada em baixa temperatura (5 °C) durante a ARF.
3. **Grupo 3:** Avaliou-se a utilização da água deionizada em temperatura ambiente (23 °C) durante a ARF.
4. **Grupo 4:** Neste grupo foi avaliado a utilização de solução salina a 0,9% de concentração na temperatura de 5 °C.
5. **Grupo 5:** Neste grupo foi avaliado a utilização de solução salina a 0,9% de concentração na temperatura ambiente (23 °C).

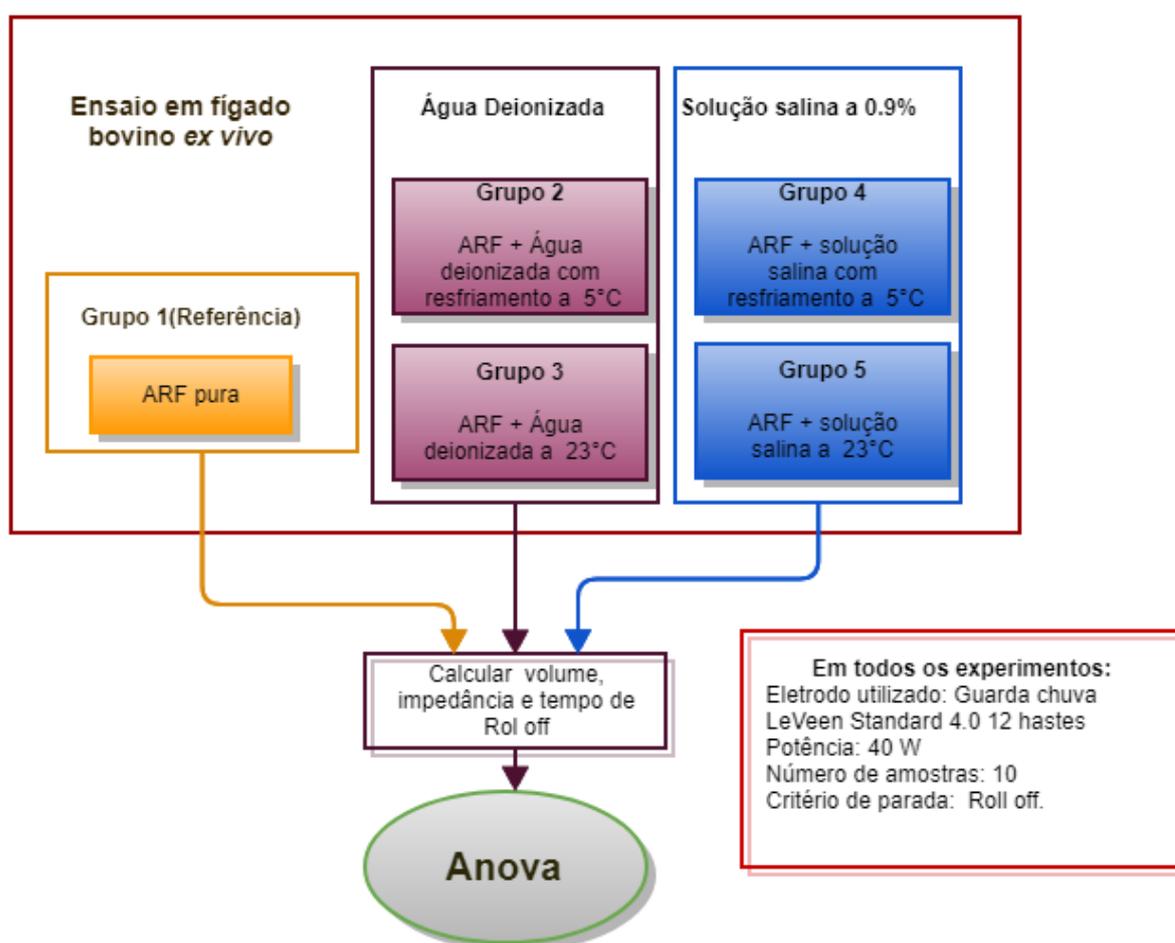


Figura 20 – Diagrama dos ensaios experimentais. Cinco ensaios foram feitos com 10 experimentos em cada: Um com ARF pura (grupo de referência); 2 com água deionizada e 2 com solução salina a 0,9 %. Os dois tipos de soluções foram testadas em dois níveis de resfriamento: ambiente a 23 °C e a baixa temperatura de 5 °C. Fonte: autoria própria.

O tecido utilizado no protocolo experimental *ex-vivo* foi tecido bovino adquirido no comércio local e mantido em temperatura ambiente. A faixa de temperatura das peças durante os experimentos foi de 18°C a 22 °C. As peças de fígado foram cortados em cubos

de aproximadamente 6 cm de aresta. Utilizou-se sob o plano de terra uma camada isolante de acrílico que foi cortada nas dimensões de 6 cm x 6 cm de forma a permitir a condução elétrica apenas nestas dimensões (figura 21). Isto força a propagação da corrente em uma área constante mesmo no caso das peças de fígado ultrapassarem esta área estipulada.

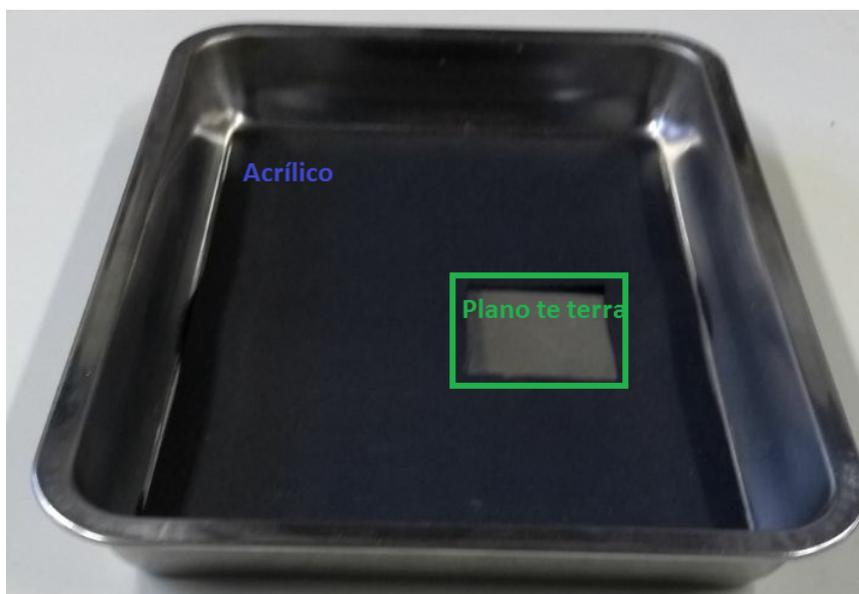


Figura 21 – Plano de terra. Esta figura mostra o isolante acrílico e o corte retangular nas dimensões 6 x 6 cm.

### 3.1.1 Protocolo de ARF utilizado

Em todos os grupos utilizou-se o eletrodo guarda-chuva *LeVeen Standard 4.0* da *Boston Scientific*. O eletrodo foi mantido em todos os ensaios semiaberto com 2,5 cm diâmetro (Figura 23). O eletrodo foi posicionado perpendicular ao centro da peça de fígado.

O equipamento de ablação por Radiofrequência utilizado foi desenvolvido pelo Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília e financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil. O equipamento denominado SOFIA possui solicitação de patente (BR 10 2017 002683 3) (INPI, 2017). Tendo como base estudos prévios, com potência real de 50 W e frequência de operação de 500 kHz é possível obter até 3,0 cm de volume (MARQUES, 2016).

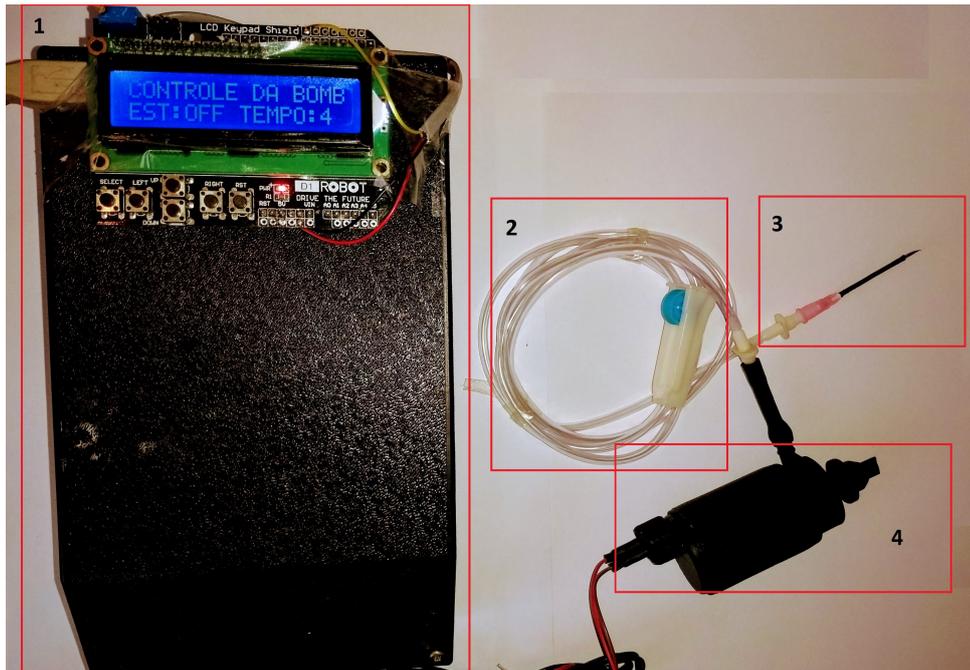
A temperatura foi medida por um sensor termopar que acompanha o SOFIA e foi fixado a 1,25 cm de distância do centro do eletrodo de forma a medir a temperatura na ponta de uma das 12 hastes do eletrodo.

O monitoramento dos parâmetros de potência, impedância e temperatura foram feitos utilizando o Sistema de Monitoramento Contínuo de Equipamentos Hospitalares – denominado VERA.

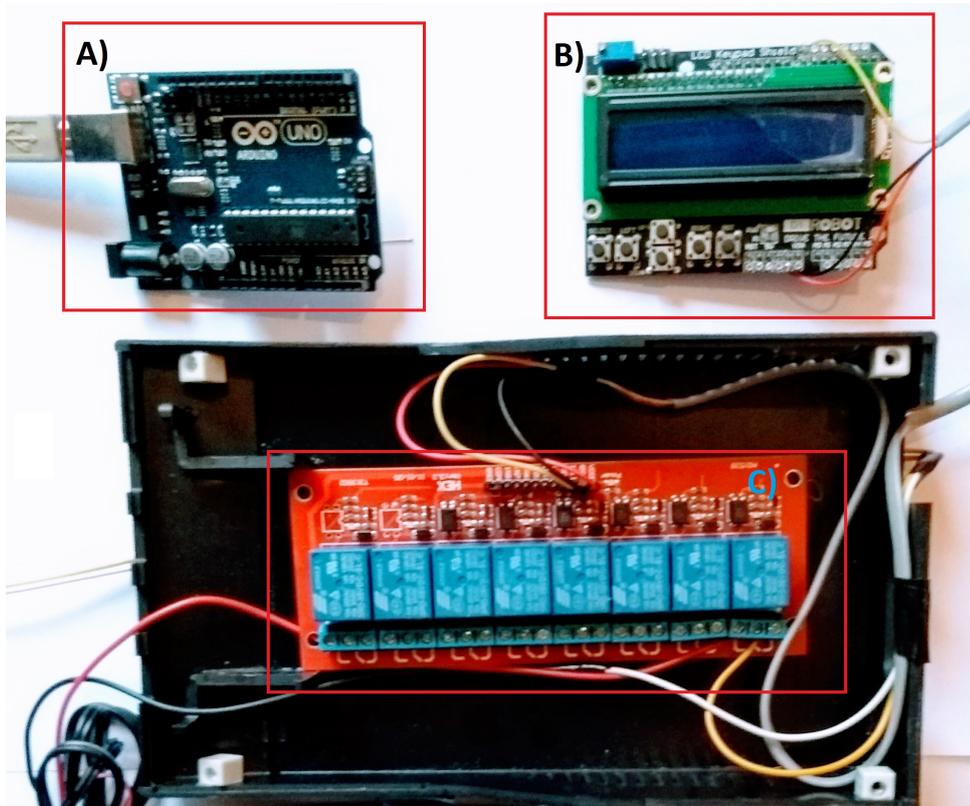
O VERA é outro produto financiado Ministério da Saúde do Brasil e desenvolvido pelo Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília com solicitação de patente (BR 10 2017 002919 0) (INPI, 2017).

Foi desenvolvido o modelo de refrigeração que permiti injetar uma solução resfriada de forma periódica no tecido simultaneamente a ablação. O sistema consiste em uma bomba de infusão composta por um circuito eletrônico formado por um microcontrolador de 8 bits e 5 MHz, motor de sucção, mangueiras de condução do líquido refrigerante, *display* LCD e relé. O protótipo da bomba de infusão permite o controle do intervalo de acionamento da infusão. A bomba foi calibrada por meio do uso de uma seringa de insulina de 1,0 mL e foi realizado o acionamento consecutivo por 10 ciclos. Obteve-se uma média de  $0,20 \pm 0,05$  mL por acionamento. A calibração foi feita inicialmente fora do tecido o que levou a pouca infusão durante os testes iniciais. Foi inserida um controle manual de pressão e refeita a calibração. Tendo em vista esta limitação da calibração realizada fora do fígado, assume-se que possa haver uma diferença para baixo do valor de 3,0 mL inseridos. Contudo esta diferença ainda estará dentro dos valores usados como referência nos experimentos de (ISHIKAWA et al., 2013; QADRI; CHIA; OOI, 2017). Em cada novo ensaio, a agulha utilizada foi limpa para retirar restos de fígado que pudessem obstruir a condução do líquido. A bomba desenvolvida está ilustrada na figura 22.

Com o intuito de avaliar a influência do resfriamento do tecido, optou-se por utilizar a água deionizada (grupo 2). Dessa forma, com o uso da água deionizada elimina-se a influência dos sais presentes em outras soluções (grupo 3). Com isso, as únicas influências esperadas serão devidas à reidratação do tecido e a baixa temperatura do líquido. As soluções foram mantidas refrigerada à 23 °C ou 5 °C, dependendo do ensaio e bombeadas até o fígado por meio de cânulas e uma agulha de aço *inox* de 18G (0,12 cm) e 4,0 cm de comprimento posicionado paralelamente a 0,5 cm do eletrodo. A taxa de infusão utilizada foi de 3 ml/min injetados a cada 4,0 segundos controlados pela bomba de infusão. Esta taxa é um valor intermediário das utilizadas nos experimentos com solução salina nos experimentos de (ISHIKAWA et al., 2013; QADRI; CHIA; OOI, 2017). A Figura 23 representa o aparato experimental utilizado .



(a) Parte externa da bomba de infusão desenvolvida. Nesta imagem está ilustrada a bomba para a injeção tanto de água deionizada quanto de solução salina. Na imagem 1 - esta o *display* e *interface* de controle. Em 2 estão as mangueiras de condução do líquido. Em 3 a agulha utilizada e em 4 o motor de sucção.



(b) Parte interna da bomba de infusão desenvolvida. Esta figura mostra o circuito eletrônico da bomba. Em (A) tem-se o microcontrolador arduino Atmega 328. Em (B) a *interface* de controle e em (C) os relés de acionamentos.

Figura 22 – Bomba desenvolvida para infusão da solução salina e água deionizada.

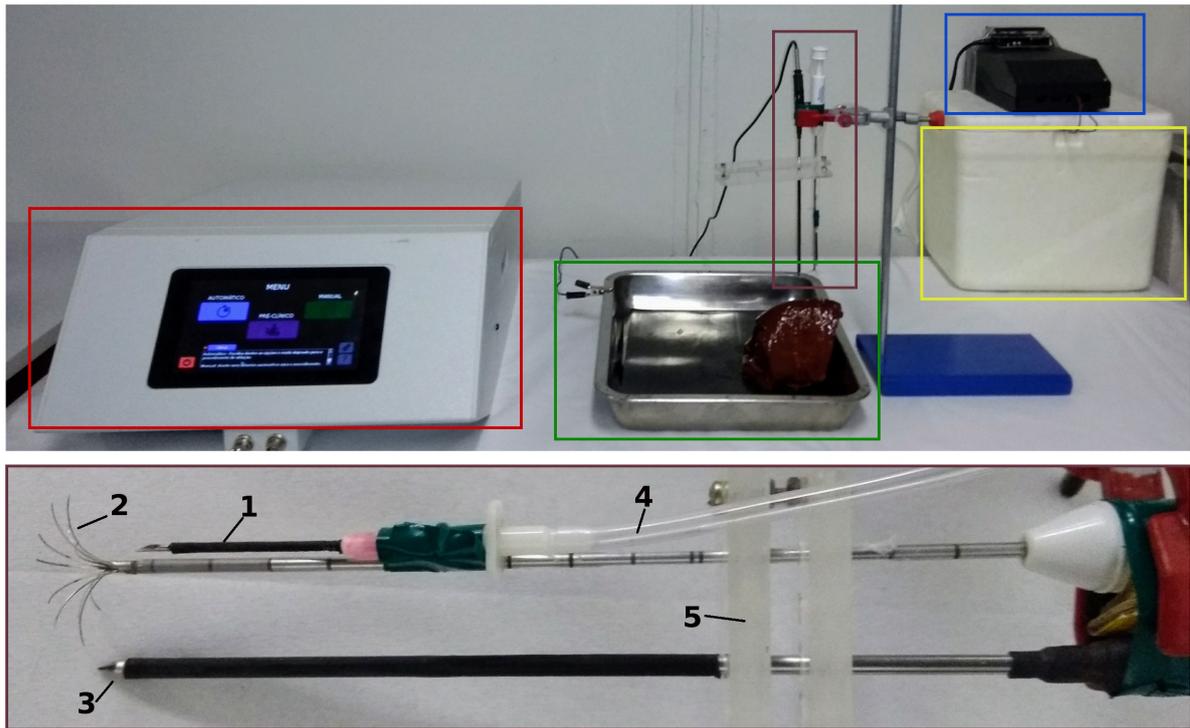


Figura 23 – Diagrama do aparato experimental utilizado. O eletrodo guarda-chuva (retângulo marrom) realiza a condução do sinal de RF gerado pelo SOFIA (retângulo vermelho) e é aplicado ao fígado posto sob um plano de terra composto por uma bandeja metálica (retângulo verde). A solução a ser injetada é retirada do reservatório (retângulo amarelo) por meio da bomba de infusão (retângulo azul) e aplicada ao fígado por meio da agulha. No detalhe em (1), tem-se a agulha utilizada para injetar as soluções, em (2) o eletrodo guarda-chuva, em (3) o sensor de temperatura a 1,25 cm de distância do centro do eletrodo, em (4) o tubo de condução das soluções e em (5) o espaçador de acrílico utilizado para manter a separação entre o eletrodo e o sensor de temperatura. Fonte: autoria própria.

### 3.1.2 Volume estimado

As peças de fígado após a ablação foram seccionadas primeiramente no plano  $x$  e  $z$  e realizadas as medições dos maiores eixos em cada metade com um paquímetro digital. Então, cada metade é seccionada novamente a fim de medir a profundidade  $y$ . As medições foram realizadas por dois observadores obtendo-se uma média para fins de cálculos. O volume de necrose foi aproximado pelo autor ao de um elipsoide, como mostra a Equação (23). Esta aproximação é a mais utilizada devido o volume formado nem sempre é esférico e dependem do tipo de eletrodo utilizado e dos efeitos de resfriamento do tecido pela perfusão sanguínea.

$$V = (x_{raio} \cdot y_{raio} \cdot z_{raio}) \frac{4\pi}{3} \quad (23)$$

Onde,  $x_{raio}$ ,  $y_{raio}$  e  $z_{raio}$  são os raios médios nas direções,  $x$ ,  $y$  e  $z$ , respectivamente.

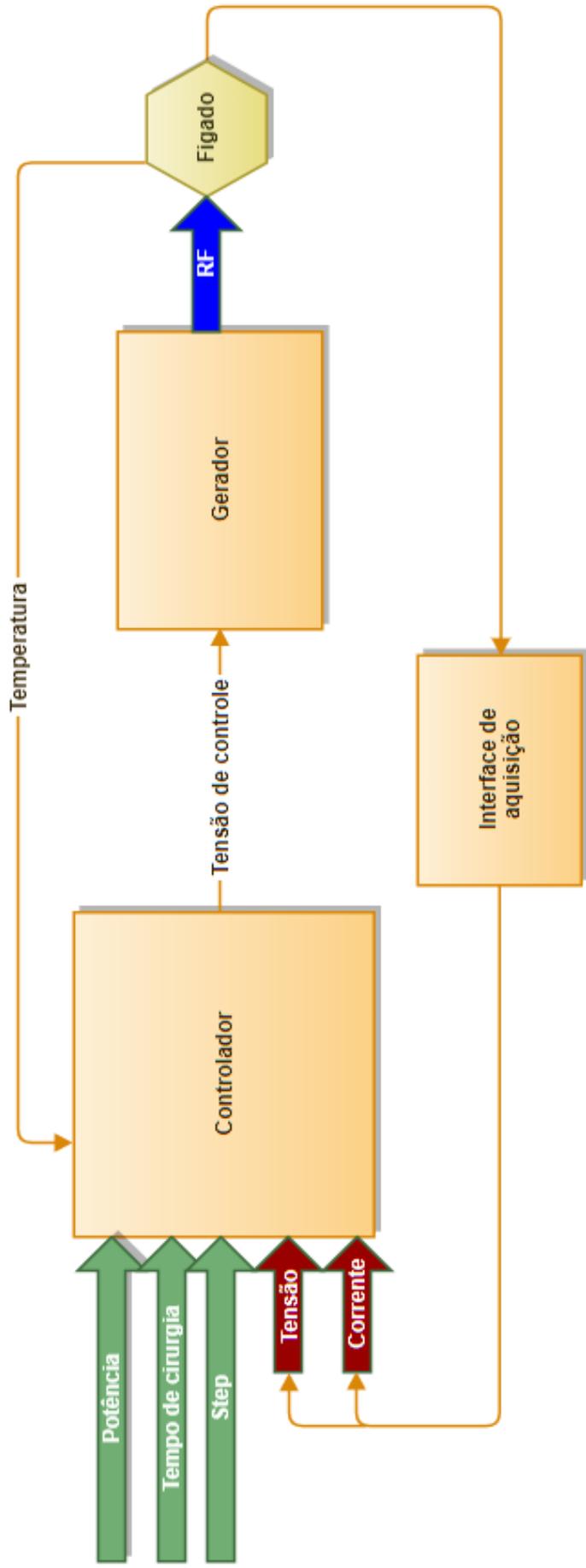
### 3.1.3 Modelo usado para identificação do *Roll off*

O objetivo do experimento, além de testar o efeito do resfriamento de soluções na ARF, é prover dados de entrada e saída que permitam realizar a identificação dinâmica do *Roll off*.

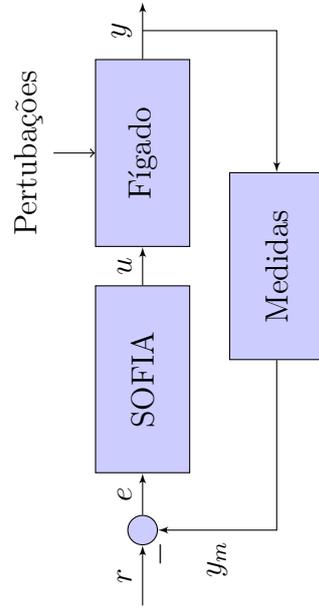
A figura 24 ilustra esquematicamente parte do circuito eletrônico do abrador hepático SOFIA. O esquema na figura 24a corresponde à parte de controle e do gerador de rádio frequência. Ao se entrar com dados de operação como potência, tempo e duração do procedimento (setas verdes em 24a), o controlador irá gerar uma tensão de controle de 0 V a 5 V para o gerador de RF. A partir dessa tensão de controle, o gerador produz um sinal senoidal de saída com amplitude  $V$  e corrente  $I$ . A senoide é aplicada ao fígado que apresenta uma impedância  $Z$ . A corrente e tensão aplicadas ao fígado produzem uma potência  $P$ . Uma amostra da tensão  $V$  e corrente  $I$  aplicadas ao fígado são retiradas e realimentadas para o controlador para manter a potência selecionada constante.

Para a identificação da impedância  $Z$  do fígado durante o *Roll off*, considerou-se o sistema a partir do sinal de controle da figura 24a. Assim, a figura 24b representa o sistema considerado. Na figura 24b tem-se que:

- $u$ : representa a tensão aplicada ao fígado dada em Volts. Esta tensão é a variável de entrada do sistema;
- $y$ : representa a impedância do fígado calculadas a partir de  $V$  e  $I$ , dada em Ohms. Esta impedância corresponde a variável de saída do sistema;
- $r$ : representa a tensão de controle em Volts;
- $e$ : representa o sinal de erro do sistema e
- $y_m$ : representa o sinal realimentado da tensão e corrente aplicadas ao fígado.



(a) Diagrama da parte eletrônica do ablator hepático SOFIA.



(b) Diagrama considerado para identificação do Roll off.

Figura 24 – Diagrama do Ablador hepático SOFIA.

A fim de facilitar a obtenção do modelo, foram feitas as seguintes considerações simplificadoras:

1. A impedância de interesse consiste na impedância resultante do volume do cubo de fígado. Dessa forma, não é de interesse a impedância em pontos específicos do cubo sendo considerado um sistema a parâmetros concentrados;
2. As impedâncias dos cabos de ligação, do material do eletrodo ativo e de retorno foram incluídos na impedância total. Devido ao seus baixos valores em comparação com o fígado (menor do que  $1 \Omega$  em comparação  $50 \simeq 200 \Omega$  do fígado, a inclusão deles não alteram de forma significativa o valor de impedância do fígado).
3. Na obtenção do modelo de ocorrência do *Roll off*, assumiu-se que o sistema é linear e invariante no tempo ou seja a lei que rege a dinâmica do *Roll off* não muda com a evolução temporal do sistema.

O modelo que se ajusta ao comportamento dinâmico da impedância do sistema ARF é o par entrada-saída /tensão- impedância, que descreve como a tensão é dinamicamente transferida para a saída do sistema em dois cenários: Um utilizando-se apenas ARF ( grupo 1) e outro utilizando-se ARF associada ao resfriamento discreto com solução salina resfriada a  $5 \text{ }^\circ\text{C}$  (grupo 4). O objetivo é comparar as características dinâmicas dessas funções resultantes e seus comportamentos nos grupos 1 e 4. Os dados experimentais de validação foram obtidos dos experimentos acima realizados. Escolheu-se o melhor experimento em cada grupo (1 e 4) para identificação sendo os demais ( $n = 9$ , em cada grupo) usados para a validação. Isto porque o grupo 1 é o grupo de referência onde apenas ARF foi aplicada e o grupo 4 o grupo que apresentou os melhores resultados de deslocamento do *Roll off* e volumes.

O dado de entrada é a tensão senoidal de 500 kHz aplicada ao fígado. O valor lido é um valor *rms* do sinal senoidal medido em Volts. A taxa de amostragem do experimento foi de 1 Amostra/s. O dado de saída é a parte real da impedância do fígado medido em Ohms.

Os dados de identificação e validação foram pré-processados por meio da remoção da média do sinal e por uma filtragem de componentes ruidosas do espectro para ambos os sistemas com ARF pura e com salina resfriada.

### 3.1.4 Escolha da representação matemática

Dentre as diversas formas de representação, optou-se por avaliar os modelos ARX, ARMAX, Box-Jenkins(BJ) e Output Erro (OE). Os coeficientes de cada modelo foram estimados por meio do *tool box* de identificação do MATLAB.

### 3.1.5 Validação do modelo identificado

Em relação ao ajuste dos dados, aplicou-se uma hipótese neutra durante a escolha entre os modelos obtidos no processo de identificação. O que significa que não se conhece um modelo dinâmico verdadeiro para essa aplicação e supõe-se que todos os modelos são adequados. Para definir o melhor modelo avaliou-se a qualidade do ajuste por meio de: análise gráfica das curvas observadas e estimadas no domínio do tempo, frequência e a análise gráfica de resíduos e sua região de confiabilidade.

O indicador de desempenho utilizado para avaliar o ajuste do modelo aos dados experimentais é baseado no índice FIT (índice de ajustes). Este índice indica a aproximação do modelo com respeito aos dados experimentais coletados informando o grau de aproximação do modelo com os dados de validação obtidos nos experimentos. Quanto maior o valor do FIT (em %) mais próximo o modelo estará do sistema real. Este índice é definido por 24.

$$FIT = 100. \left(1 - \frac{|y - \hat{y}|}{y - \bar{y}}\right) \quad (24)$$

Onde  $y$  é a saída experimental,  $\hat{y}$  é a saída estimada pelo modelo usado e  $\bar{y}$  é a média de  $y$  experimental.

Considerou-se o modelo mais adequado aquele que apresentasse o melhor FIT além de ser validado nos testes de brancura (*whiteness test*) e no teste de independência (*independence test*).

### 3.1.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas utilizando-se o *software R* v. 3.4.0 (R Core Team, 2015; RStudio Team, 2017). Utilizou-se o teste de *Shapiro-Wilk* para o teste de normalidade dos dados. Para verificar a diferença entre os grupos utilizou-se a ANOVA e *post hoc test Tukey HSD* foi utilizado para identificar o melhor grupo estudado. Na avaliação dos níveis de temperatura usou-se o teste *t* não pareado unicaudal para analisar as diferenças entre os níveis considerando-se uma significância estatística de 0,05. Na obtenção do modelo matemático do *Roll off* utilizou-se o *tollbox* de identificação de sistemas do MATLAB versão *student* v. 2017a (MATLAB, 2017).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS EXPERIMENTAL DO DESLOCAMENTO DO *ROLL OFF*

Nesta seção, serão apresentados os resultados do experimento de deslocamento do *Roll off* por meio do resfriamento de água deionizada e solução salina e também os resultados obtidos no processo de identificação do *Roll off* obtidos a partir dos dados do experimento de deslocamento.

#### 4.1.1 Tempos de *Roll off* obtidos

As durações obtidas no grupo de referência, onde utilizou-se apenas a rádio frequência, foram de  $284,50 \pm 85,60s$ . Com a água deionizada a  $23\text{ }^{\circ}C$  e  $5\text{ }^{\circ}C$ , as médias obtidas foram de  $394,40 \pm 118,58s$  e  $338,30 \pm 115,13s$ , respectivamente. O uso de água deionizada gerou tempos de *Roll off* maiores em comparação a ARF isolada sendo que a água deionizada a  $23^{\circ}C$  apresentou diferença estatística ( $p = 0,015$ ). A solução salina refrigerada a  $5\text{ }^{\circ}C$  permitiu tempos maiores de ablação comparados a todos os demais grupos, com um valor médio de  $671 \pm 320,82$  ( $p = 0,002$ ). O resfriamento proporcionou um atraso considerável ao se utilizar solução salina comparado ao grupo 1 (ARF pura). Os dados estão sintetizados no gráfico 25.

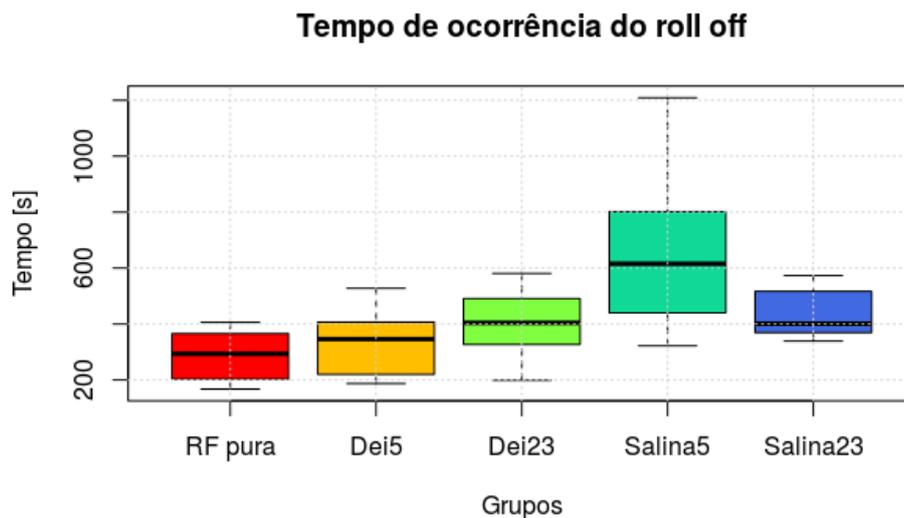


Figura 25 – Resultados do tempo de ablação. O tempo de ablação foi considerado até a ocorrência do primeiro *Roll off*. O resfriamento de soluções se mostrou eficaz no atraso da ocorrência do *Roll off* para a solução salina a  $5\text{ }^{\circ}C$  com um valor médio de  $671 \pm 320,82$  ( $p = 0,002$ ). Fonte: autoria própria.

### 4.1.2 Impedância Média

A impedância média durante o procedimento com ARF foi de  $77,75 \pm 10,29\Omega$ . Com a água deionizada em temperatura ambiente ( $23\text{ }^\circ\text{C}$ ) a impedância se manteve a mesma em comparação com a ARF pura ( $75,34 \pm 10,84\Omega$   $p = 0,308$ ). Ao se resfriar a água deionizada a impedância sofreu um aumento resultando em  $89,67 \pm 12,68$  ( $p = 0,017$ ). Comparando-se os grupos de água deionizada a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  e  $23\text{ }^\circ\text{C}$ , o resfriamento produziu maiores impedâncias ( $p = 0,007$ ). A solução salina a  $23\text{ }^\circ\text{C}$  apresentou uma redução na impedância  $64,19 \pm 5,73\Omega$  ( $p = 0,001$ ). O resfriamento da solução salina não apresentou alteração na impedância em comparação com o grupo de referência  $74,98 \pm 13,43$  ( $p = 0,611$ ) entretanto em comparação com a salina à temperatura ambiente ( $23\text{ }^\circ\text{C}$ ), o resfriamento da solução salina produziu impedâncias maiores, conforme ilustra a figura 26.

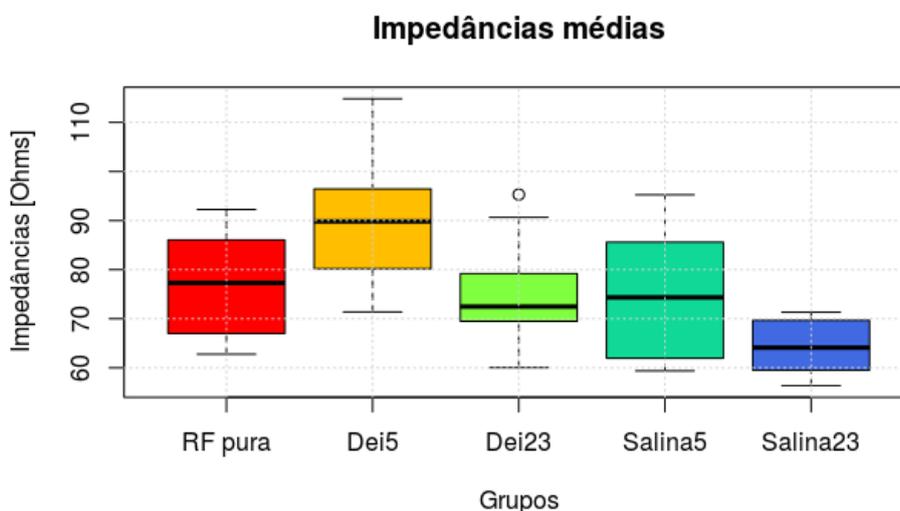
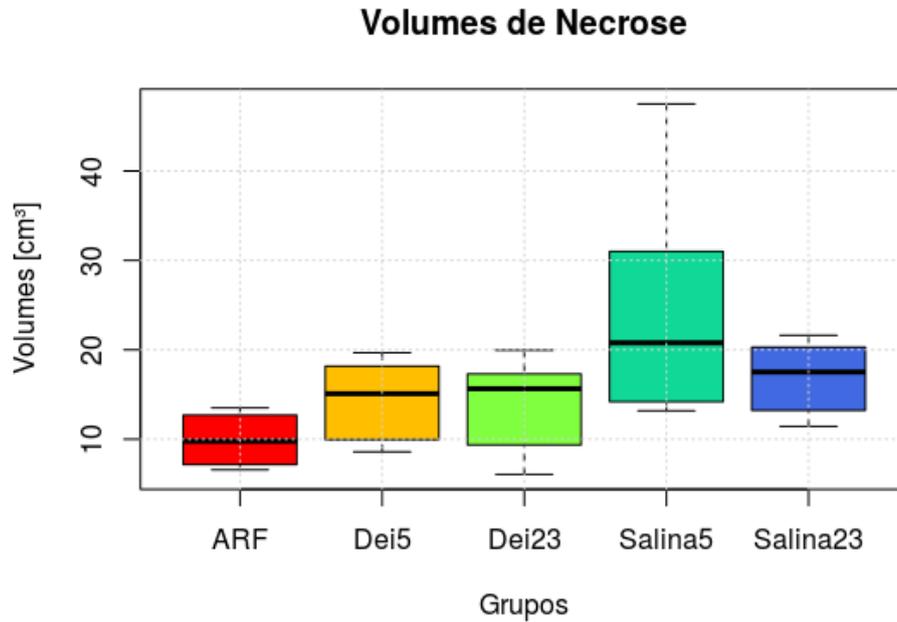


Figura 26 – Resultados das impedâncias médias. A impedância sofreu um aumento ao se refrigerar a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  tanto a água deionizada quanto a solução salina. No grupo da solução salina, o resfriamento produziu impedâncias maiores do que o grupo de referência. Fonte: autoria própria.

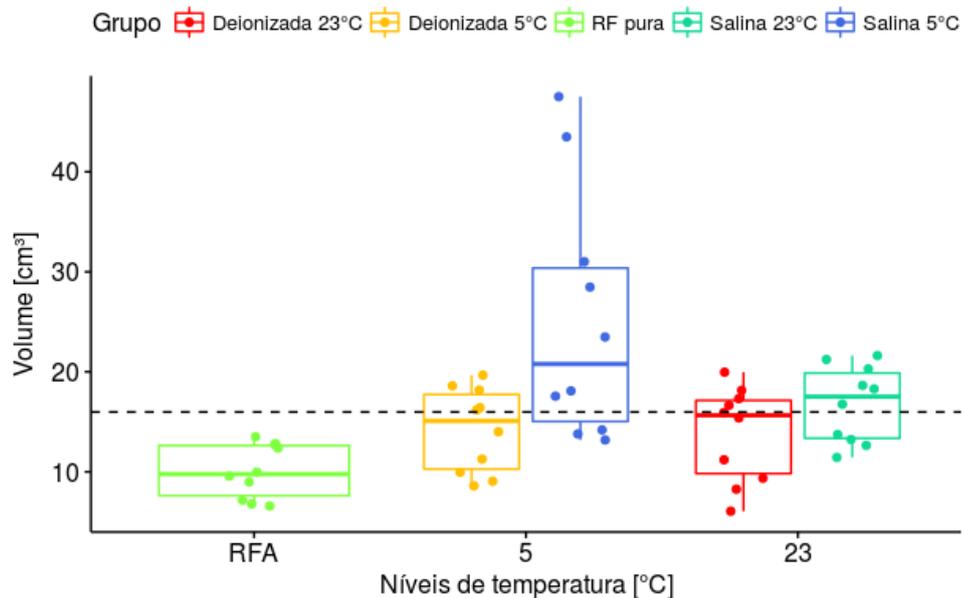
### 4.1.3 Volumes obtidos

O volume médio obtido no Grupo 1 (referência) utilizando-se apenas RF, foi de  $10,05 \pm 2,67\text{ cm}^3$ . O uso de água deionizada resfriada apresentou uma melhora nos volumes em comparação a ARF pura ( $p = 0,02$ ). Os melhores resultados comparados com a ARF pura foram obtidos com o uso de solução salina resfriada a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  onde os volumes médios foram  $25,08 \pm 12,4$  ( $p = 0,002$ ) e  $16,78 \pm 3,79$  ( $p = 0,0001$ ) para salina resfriada a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  e  $23\text{ }^\circ\text{C}$ , respectivamente. Comparando as soluções em temperatura ambiente e refrigerada, não houve diferença estatística na água deionizada ( $p = 0,857$ ) mas houve uma melhora sig-

nificativa no caso da solução salina ( $p = 0,035$ ). A distribuição dos volumes está ilustrada na figura 27.



- (a) Resultados dos Volumes médios. O uso tanto de água deionizada quanto de solução salina produziu volumes maiores para os dois níveis de temperatura avaliados. O resfriamento se mostrou vantajoso quando associado a solução salina.



- (b) Resultados das temperaturas. A mudança de temperatura se mostrou eficaz ao se utilizar a solução salina. A mudança de temperatura 23 °C para 5 °C resultou em um aumento no volume de 16,8  $cm^3$  para 25  $cm^3$  na solução salina.

Figura 27 – Distribuição dos volumes em cada grupo avaliado.

#### 4.1.4 Temperaturas obtidas

As temperaturas médias no grupo de controle foram de  $26,87 \pm 5,14$ . Todos os demais grupos avaliados apresentaram temperaturas maiores do que o grupo de controle ( $p < 0,05$ ). A água deionizada gerou temperaturas médias de  $32,42 \pm 4,02$  °C e  $34,92 \pm 14,77$  °C para 5 °C e 23 °C, respectivamente. Os níveis de temperatura na água deionizada não geraram diferença estatística. A solução salina refrigerada a 5 °C apresentou uma temperatura média menor comparada a solução salina a 23 °C ( $39,05 \pm 5,52$  e  $44,14 \pm 5,62$  ( $p = 0,028$ )), respectivamente. A distribuição das temperaturas esta ilustrada na figura 28.

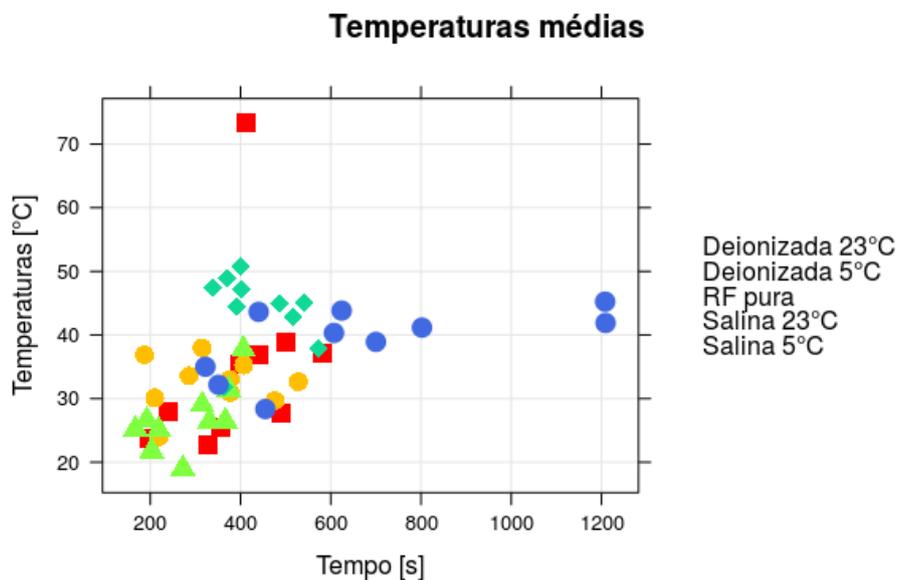


Figura 28 – Resultados das temperaturas médias. O gráfico mostra as médias das temperaturas calculadas como a soma das temperaturas lidas a 1.2 cm de distância do eletrodo e divididas pela duração individual de cada experimento. As temperaturas obtidas nos grupos água deionizada e solução salina foram maiores do que o grupo de referência (vermelho). O resfriamento da água deionizada não alterou o gradiente de temperatura. Na solução salina, o resfriamento provocou uma queda de 5 °C na média em relação à temperatura de 23 °C . Fonte: autoria própria.

O resumo dos grupos de experimentos encontram-se na tabela 1 e na tabela 2 estão os raios médios obtidos nos eixos x, y e z. Uma imagem das amostras de cada grupo avaliado está ilustrada na figura 29.

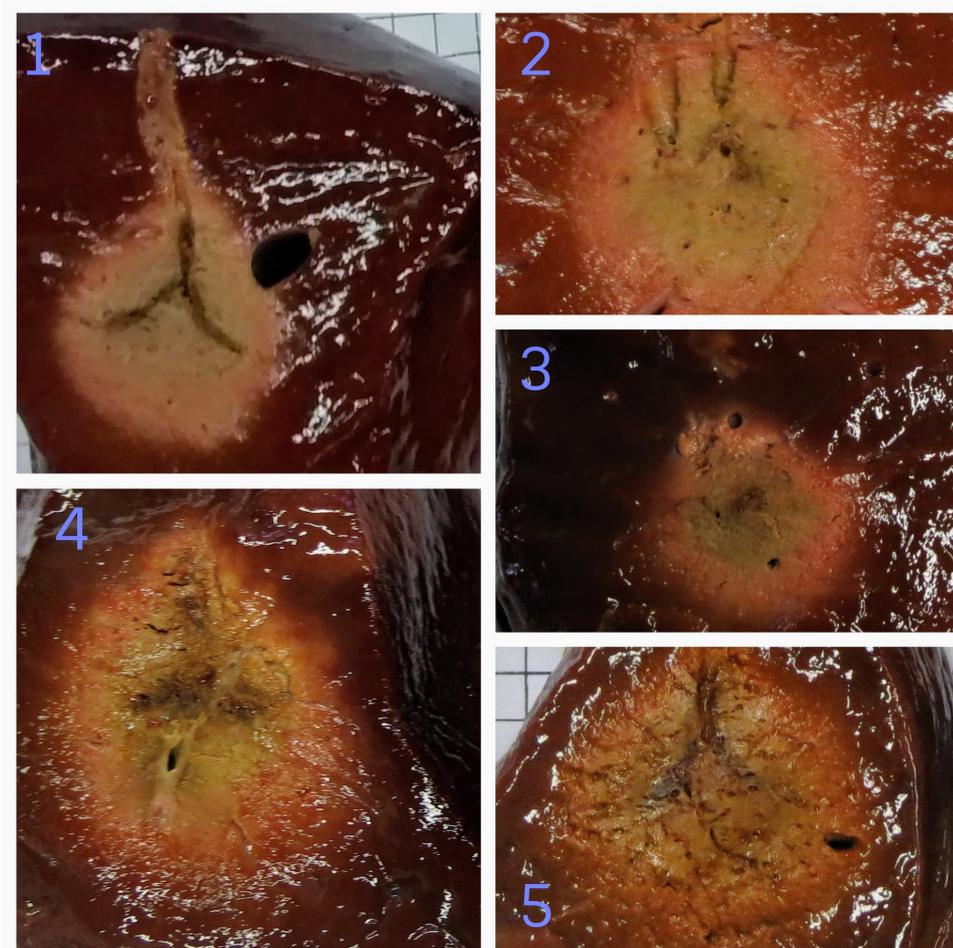


Figura 29 – Resultados dos experimentos para os 5 grupos avaliados: Nesta figura estão ilustradas a área de necrose nos 5 grupos avaliados. Na figura, 1 - ARF pura, 2 - água deionizada 23°C, 3 - água deionizada a 5°C, 4 - solução salina a 5 °C e 5 - salina a 23 °C. Fonte: autoria própria.

Tabela 1 – Resumo dos dados experimentais. Os fatores avaliados tempo, impedância, volume e temperatura são dados em suas médias  $\pm$  desvios padrão (SD) e valor  $p$ . O valor  $p$  dado é em comparação ao grupo ARF pura sendo considerado estatisticamente significativo se  $p < 0,05$ .

GRUPO	Tempo (s)		Impedância ( $\Omega$ )		Volume ( $cm^3$ )		T média ( $^{\circ}C$ )	
	Mean	SD (p)	Mean	SD (p)	Mean	SD (p)	Mean	SD (p)
ARF pura	284,50	$\pm 85,60(1)$	77,75	$\pm 10,29(1)$	10,05	$\pm 2,67(1)$	26,87	$\pm 5,14(1)$
ARF + Água deionizada a 5 $^{\circ}C$	338,30	$\pm 115,13(0,126)$	89,67	$\pm 12,68(0,017)$	14,19	$\pm 4,20(0,009)$	32,42	$\pm 4,02(0,008)$
ARF + Água deionizada a 23 $^{\circ}C$	394,40	$\pm 118,58(0,015)$	75,34	$\pm 10,84(0,308)$	13,83	$\pm 4,73(0,024)$	34,92	$\pm 14,77(0,066)$
ARF + Solução salina a 5 $^{\circ}C$	671	$\pm 320,82(0,002)$	74,98	$\pm 13,43(0,611)$	25,08	$\pm 12,40(0,002)$	39,05	$\pm 5,52(0,000)$
ARF + Solução salina a 23 $^{\circ}C$	438,10	$\pm 83,46(0,0004)$	64,19	$\pm 5,73(0,001)$	16,78	$\pm 3,79(0,0001)$	44,14	$\pm 5,62(0,000)$

Tabela 2 – Raios médios. Esta tabela apresenta os resultados dos raios médios nos eixos x, y e z para os 5 grupos avaliados.

GRUPOS	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]
ARF	2,45	1,39	2,96
DEIONIZADA AMBIENTE	2,77	1,45	2,99
DEIONIZADA A 5 $^{\circ}C$	2,94	1,58	3,04
SALINA AMBIENTE	2,96	1,50	3,29
SALINA A 5 $^{\circ}C$	3,29	1,78	4,10

#### 4.1.5 Avaliação dos parâmetros do *Roll off*

Os dados experimentais permitiram avaliar quantitativamente e qualitativamente as respostas de impedância do tecido bovino *ex vivo*. Dessa forma, esta seção apresenta os resultados dos parâmetros razão de queda (RQ), razão de subida( RS), fator de *Roll off* (FR) e  $\delta$ .

A razão de queda (RQ), que avalia o quanto a impedância diminui a partir da impedância inicial apresentou diferença apenas no grupo de solução salina a 23 °C com média de 27 % ( $p = 0,035$ ) enquanto o valor médio obtido para os demais grupos foi de 42 %. Este valor indica que é esperado que dada uma impedância inicial, o valor mínimo a ser obtido será 42% do valor inicial. A distribuição de RQ e o resumo são apresentados na figura 30 e na tabela 3, respectivamente.

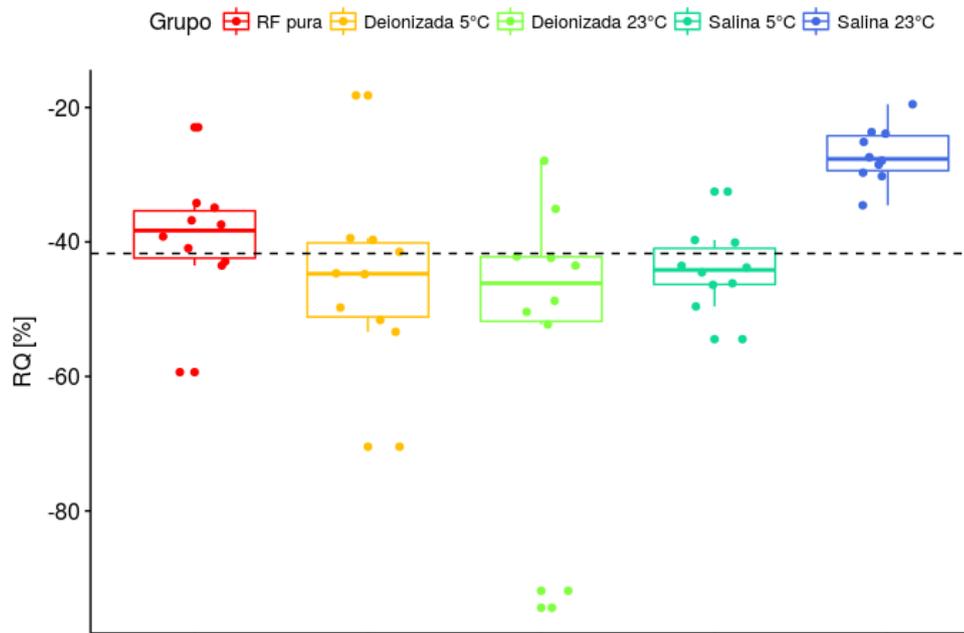


Figura 30 – Resultados do parâmetro RQ para os 5 grupos avaliados. A média geral de RQ (linha tracejada) foi de 42 %. Apenas o grupo salina 23 °C apresentou diferença em comparação com os demais grupos. Fonte: autoria própria.

Tabela 3 – Resumo estatístico do parâmetro razão de queda (RQ). A razão de queda avalia o quanto a impedância diminui a partir de uma impedância inicial. Fonte: autoria própria.

Grupos	Min.	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Max.
ARF	59	-42	-38	-39	-35	-23
Deionizada 5°C	-70	-51	-45	-45	-40	-18
Deionizada 23°C	-94	-52	-46	-53	-42	-28
Salina 5 °C	-54	-46	-44	-44	-41	-33
Salina 23 °C	-35	-29	-28	-27	-24	-20

A razão de subida (RS), que avalia o quanto a impedância sobe a partir da impedância obtida no ponto de impedância mínima apresentou diferença apenas no grupo de água deionizada a 5 °C e a 23 °C ( $p < 0,035$ ). O valor médio obtido para todos os grupos foi de 245 %. Este valor indica que é esperado que dada uma impedância mínima no tempo  $t_{\text{mínimo}}$ , o valor obtido no *Roll off* será 245% do valor mínimo. A distribuição de RS e o resumo são apresentados na figura 31 e na tabela 4, respectivamente.

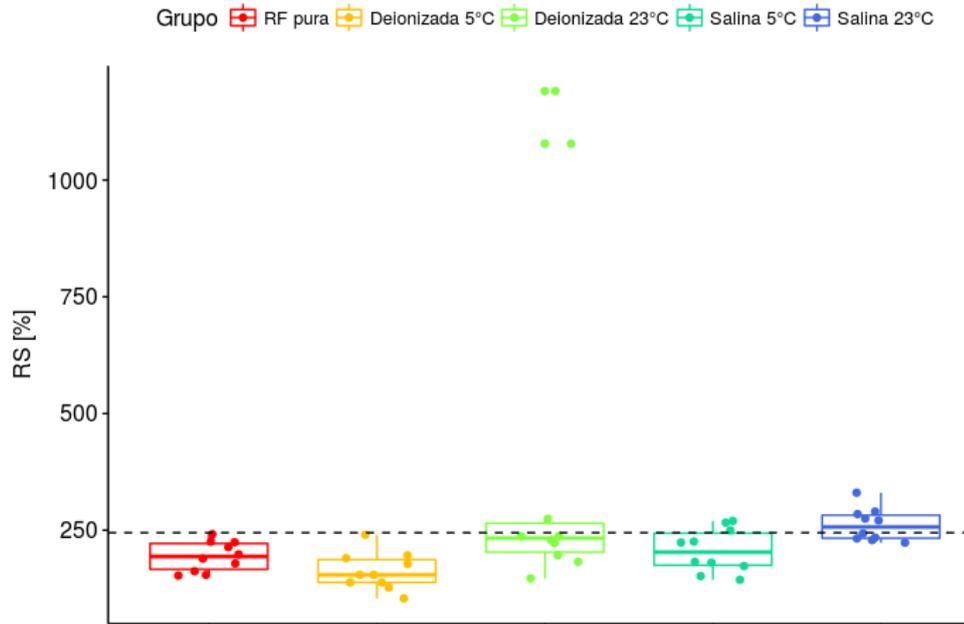


Figura 31 – Resultados do parâmetro RS para os 5 grupos avaliados. A média geral de RS (linha tracejada) foi de 245 %. Houve diferença no valor de RS para os grupos água deionizada a 5 °C e a 23 °C.

Tabela 4 – Resumo estatístico do parâmetro razão de subida (RS). O parâmetro RS avalia o quanto a impedância sobe a partir da impedância obtida no ponto de mínimo.

Grupos	Min.	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Max.
ARF	153	166	194	1940	222	241
Deionizada 5°C	104	138	154	162	187	240
Deionizada 23°C	150	203	233	399	265	1191
Salina 5 °C	144	175	203	207	244	270
Salina 23 °C	223	233	257	261	282	330

O parâmetro fator de *Roll off* (FR), que avalia o quão brusca é a variação da impedância a partir da impedância inicial e final, apresentou diferença apenas no grupo da solução salina à 23 °C ( $p < 0,05$ ). O valor médio obtido para todos os grupos foi de 185 %, indicando que é esperado que dada uma impedância inicial o valor obtido no *Roll off* será 185% a mais do valor inicial. A distribuição de FR e o resumo são apresentados na figura 32 e na tabela 5, respectivamente.

Tabela 5 – Resumo estatístico do parâmetro fator de *Roll off* (FR). O parâmetro FR avalia o quão brusca é a variação da impedância a partir da impedância inicial e final.

Grupos	Min.	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Max.
ARF	107	158	171	1.80	204	263
Deionizada 5°C	82	112	142	146	159	278
Deionizada 23°C	72	130	158	163	193	270
Salina 5 °C	1111	144	168	173	194	250
Salina 23 °C	233	239	271	263	282	288

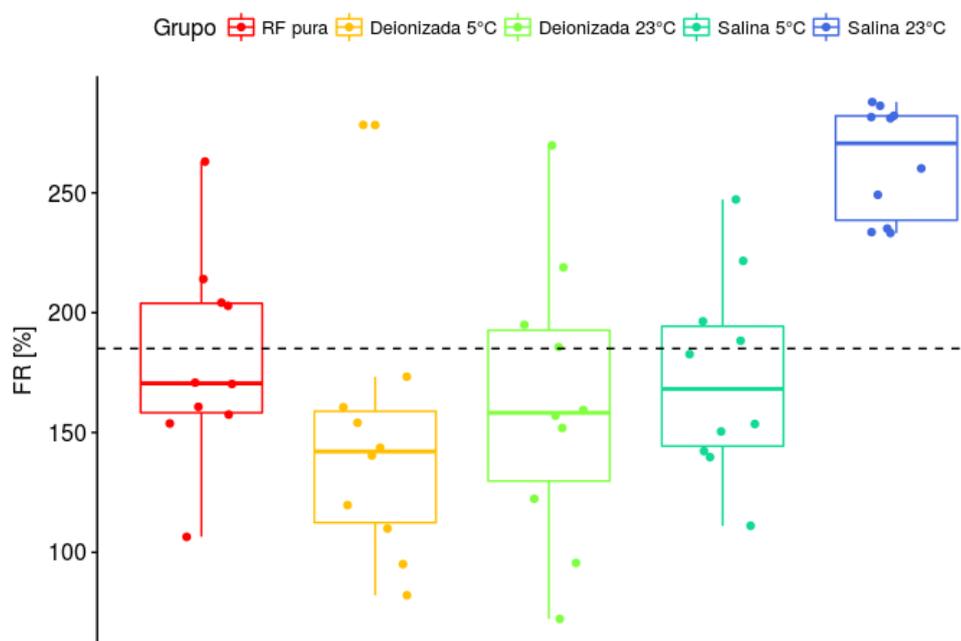


Figura 32 – Resultados do parâmetro fator de *Roll off* (FR) para os 5 grupos avaliados. A média geral de FR (linha tracejada) foi de 185 % . Houve diferença no valor de RS para os grupos água deionizada a 5 °C e a 23 °C.

O parâmetro  $\delta$ , que avalia se a curva é simétrica, ou seja, se os tempos médios e de mínimos da curva de *Roll off* são coincidentes, apresentou diferença apenas no grupo da solução salina à 23 °C ( $p < 0,05$ ) (figura 33). O valor médio obtido para todos os grupos foi de 20,40%. Apenas 20% dos dados apresentaram um  $\delta$  negativo (10 experimentos de 50). Os maiores volumes foram evidenciados quando  $\delta$  foi próximo a zero e no grupo da solução salina a 5°C (figura 34). O resumo dos dados são apresentados na tabela 6.

Tabela 6 – Resumo estatístico do parâmetro  $\delta$ . O parâmetro  $\delta$  é proposto para avaliar se a curva de impedância é simétrica.

Grupos	Min.	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Max.
ARF	-2	21	25	24	34	41
Deionizada 5°C	-3	14	20	19	25	44
Deionizada 23°C	-71	20	22	24	37	93
Salina 5 °C	19	-01	10	14	30	63
Salina 23 °C	-15	1	25	21	36	65

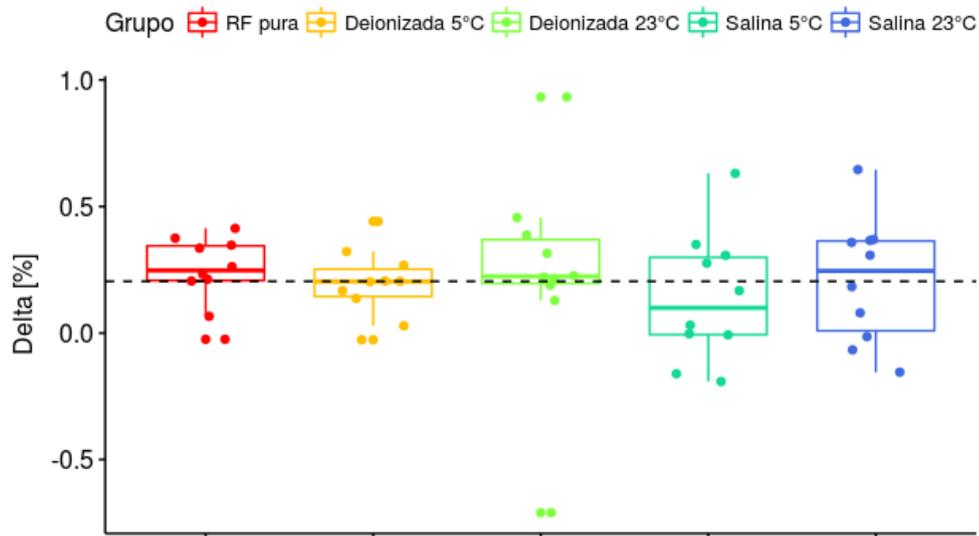


Figura 33 – Resultados do parâmetro  $\delta$  para os 5 grupos avaliados. A média geral de  $\delta$  (linha tracejada) foi de 20,40% . Houve diferença no valor de  $\delta$  apenas nos grupos água deionizada a 5 °C e a 23 °C ( $p = 0,035$ ).

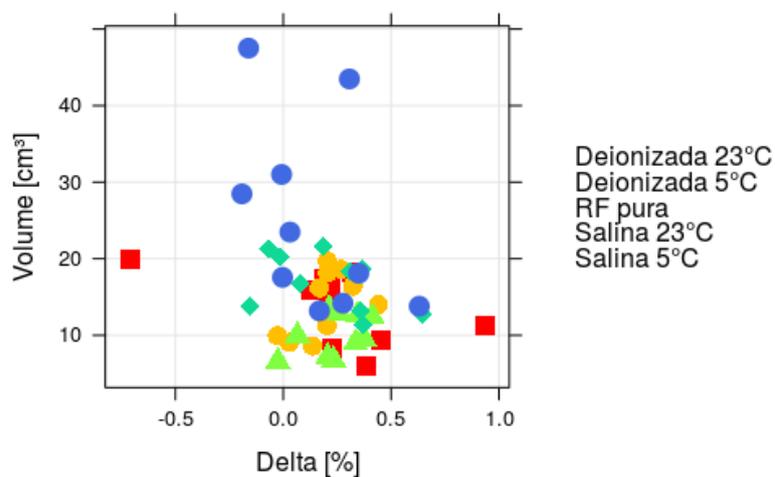


Figura 34 – Resultados dos volumes em função do parâmetro  $\delta$ . A figura mostra a dispersão dos dados de volume em função do valor de  $\delta$ . Apenas 20% dos dados apresentaram um  $\delta$  negativo (10 experimentos de 50).

## 4.2 RESULTADOS DO MODELO MATEMÁTICO DO PROCESSO DE OCORRÊNCIA DO *ROLL OFF*.

A partir dos dados obtidos nos experimentos de ARF e solução salina resfriada (figura 35), um *set* foi escolhido e utilizado como *set* de identificação. Tanto os dados de identificação quanto os de validação foram pré-processados retirando-se a média do sinal (figura 36b) para ajudar a estimar o modelo linear mais preciso, tendo em vista que modelos lineares não conseguem captar as diferenças arbitrárias entre os níveis de sinal de entrada e de saída.

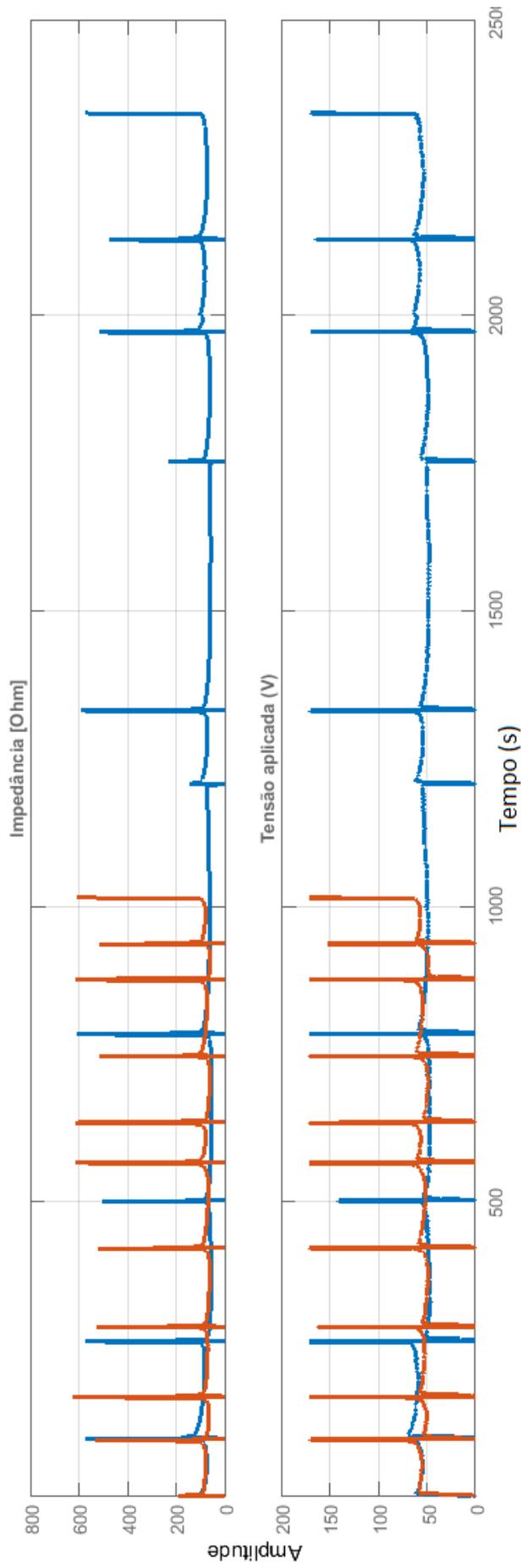
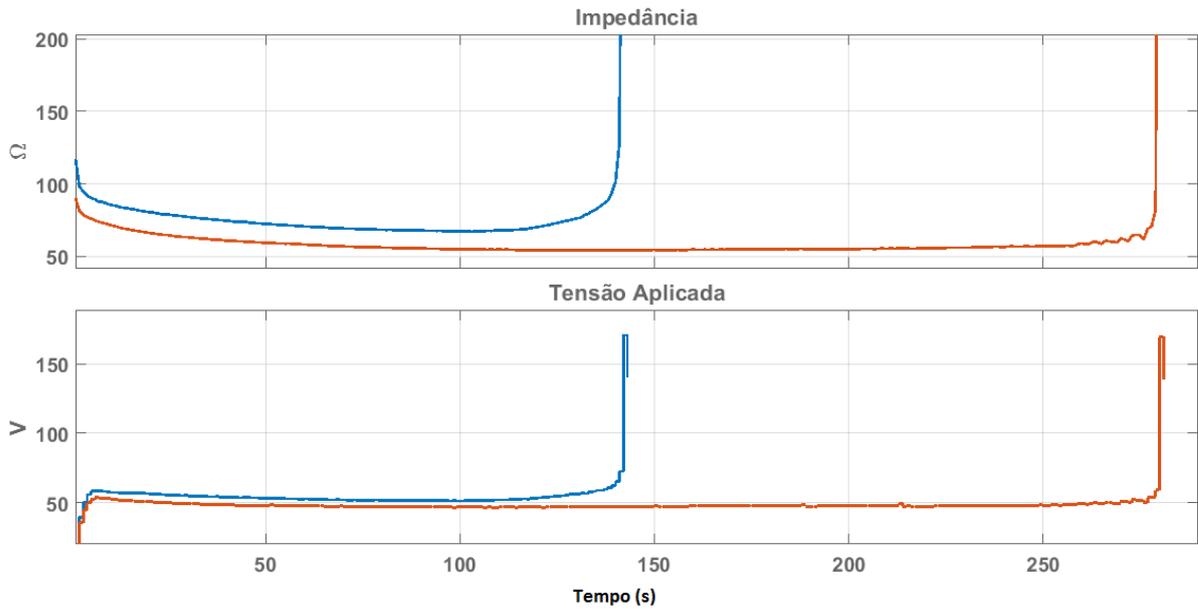
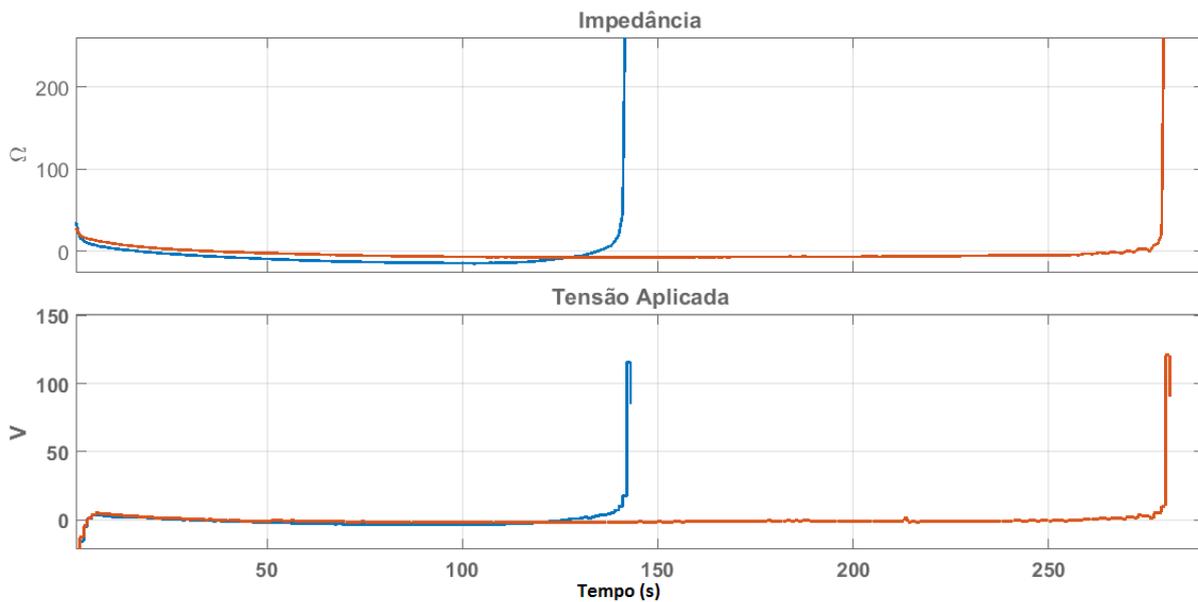


Figura 35 – Dados do experimento de ARF pura e resfriamento da solução salina. Utilizou-se os experimentos de ARF pura (azul) e salina resfriada a 5 °C (vermelho) para a obtenção de um modelo do *Roll off*. Na parte superior do gráfico, tem-se a saída do sistema (impedância) e na parte de baixo o sinal de entrada (tensão aplicada ao fígado).



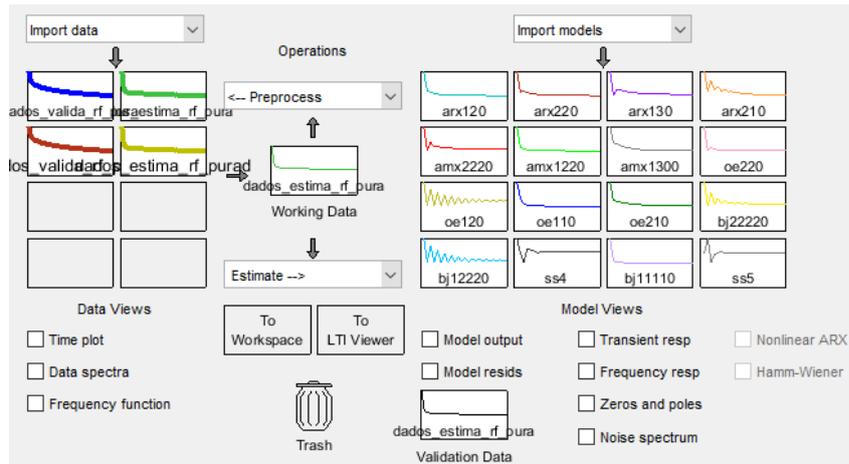
(a) Dados originais sem tratamento.



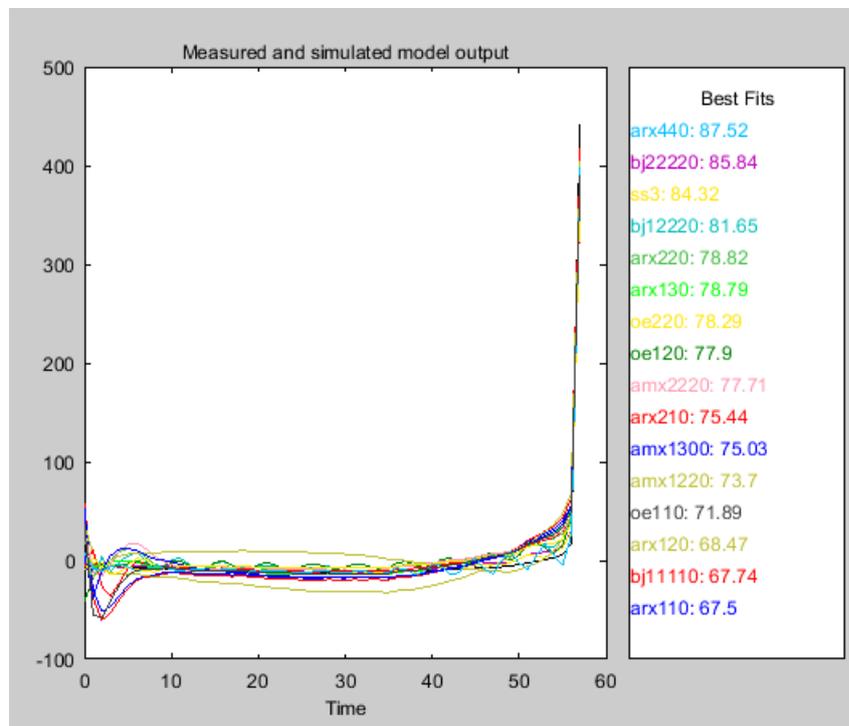
(b) Dados de estimação após retirar a média do sinal.

Figura 36 – Dados utilizados na identificação. Identificou-se o melhor experimento em cada grupo dos experimentos de ARF pura (azul) e salina resfriada a 5 °C (vermelho). Na parte superior de cada gráfico, tem-se a saída do sistema (impedância) e na parte de baixo o sinal de entrada (tensão aplicada ao fígado).

Quatro tipos de modelos polinomiais lineares foram avaliados: ARX, ARMAX, Box-Jenkins (BJ) e Output Erro (OE). Em todos esses modelos, identificou-se que não há atraso no sistema observado via resposta impulso. Assim, diversas ordens foram avaliadas para cada modelo (figura 37a). Com base no FIT, cada modelo foi avaliado quanto aos critérios de autocorrelação dos resíduos com o sinal de saída e de entrada de tal forma que estivessem, em última análise, dentro do intervalo de confiança, fixado em 95%.



(a) Tela com os modelos avaliados.



(b) Avaliação dos FIT's.

Figura 37 – Tela do *toolbox* de identificação de sistemas do MatLab.

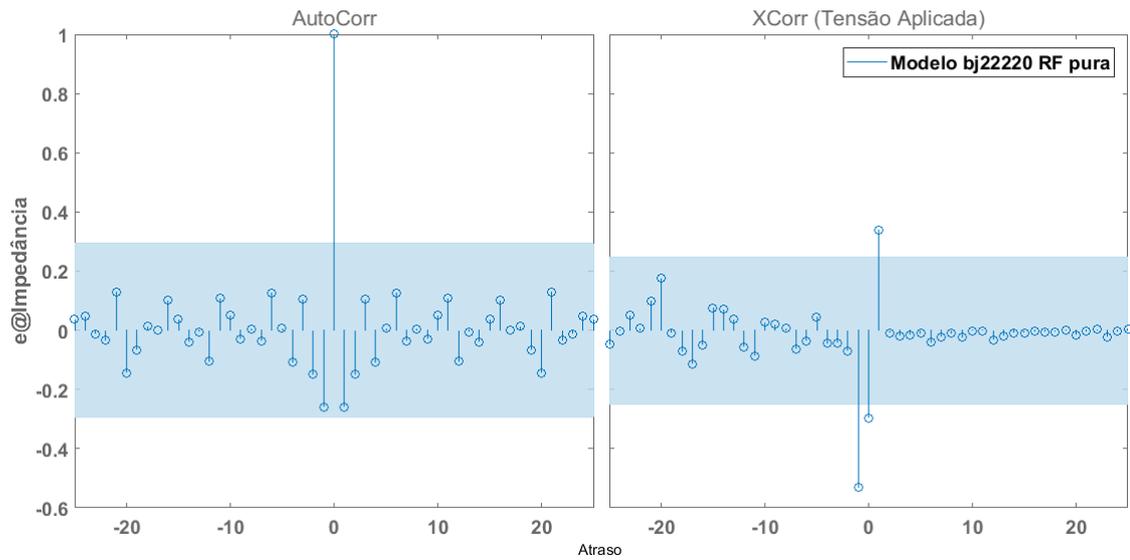
Dessa forma, o modelo que obteve um melhor ajuste dentro destes critérios foi a estrutura do modelo Box-Jenkins (BJ). Assim, dois modelos na forma polinomial BJ (equação 25), um para a ARF (equação 26a) pura e um para a salina resfriada a 5 °C (equação 27a) são apresentados.

$$y(t) = \frac{\mathbf{B}(z)}{\mathbf{F}(z)}u(t) + \frac{\mathbf{C}(z)}{\mathbf{D}(z)}e(t) \quad (25)$$

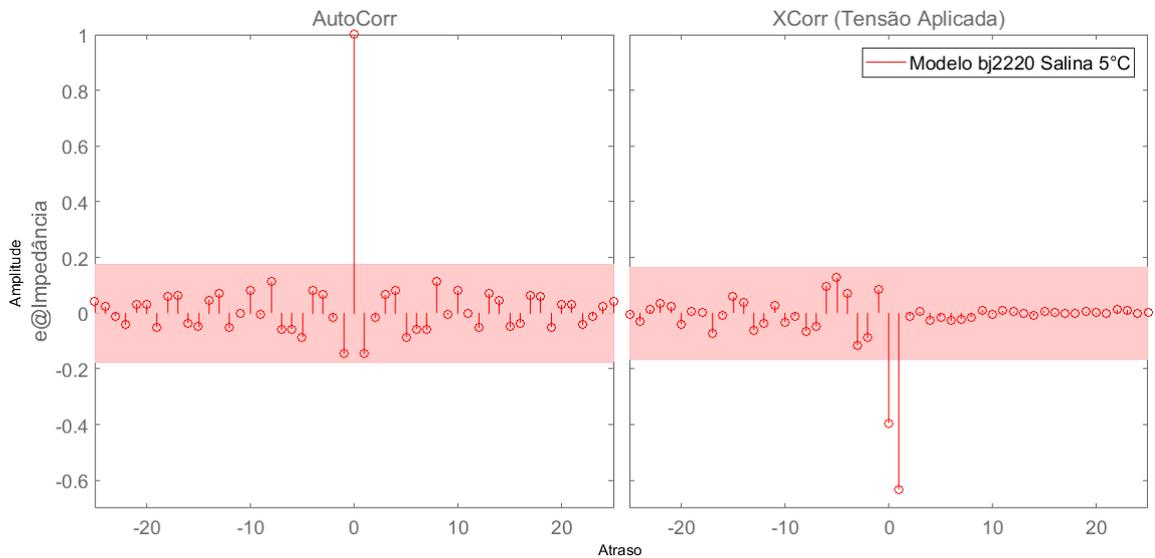
$$\begin{aligned}
B(z) &= 3.789 - 1.131z^{-1} & (26a) \\
C(z) &= 1 + 0.3784z^{-1} + 0.1056z^{-2} \\
D(z) &= 1 - 1.202z^{-1} + 0.1279z^{-2} \\
F(z) &= 1 - 0.9185z^{-1} + 0.543z^{-2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
B(z) &= 4.02 - 3.709z^{-1} & (27a) \\
C(z) &= 1 + 0.3667z^{-1} + 0.3023z^{-2} \\
D(z) &= 1 - 0.7867z^{-1} + 0.005214z^{-2} \\
F(z) &= 1 - 1.275z^{-1} + 0.3534z^{-2}
\end{aligned}$$

A correlação do sinal indica se há dados de saída que não podem ser explicados pelo modelo. Para ser adequado, o modelo deve apresentar autocorrelação dentro de uma margem de erro, tipicamente estipulada em 95%. A autocorrelação para os modelos BJ ARF e BJ salina esta apresentada na figura 38. O modelo BJ se mostrou adequado tanto no grupo de ARF pura quanto no salina resfriada a 5 °C.



(a) Autocorrelação do modelo BJ para ARF.



(b) Autocorrelação do modelo BJ para a salina.

Figura 38 – Autocorrelação dos resíduos para o modelo BJ para ARF (a) e Salina resfriada a 5 °C (b).

Na figura 39 estão ilustradas simulações referentes à resposta ao degrau do sistema para os modelos Box-Jenkins da ARF pura e salina resfriada a 5 °C . No modelo ARF pura o sinal sofre perturbação transitória na impedância ao passo que a resposta da salina apresenta uma estabilidade melhor em comparação a ARF pura. Ambos sistemas apresentam *overshoot*. As características dinâmicas das respostas estão na tabela 7 onde pode-se verificar a melhor performance da curva da solução salina em comparação com a ARF pura.

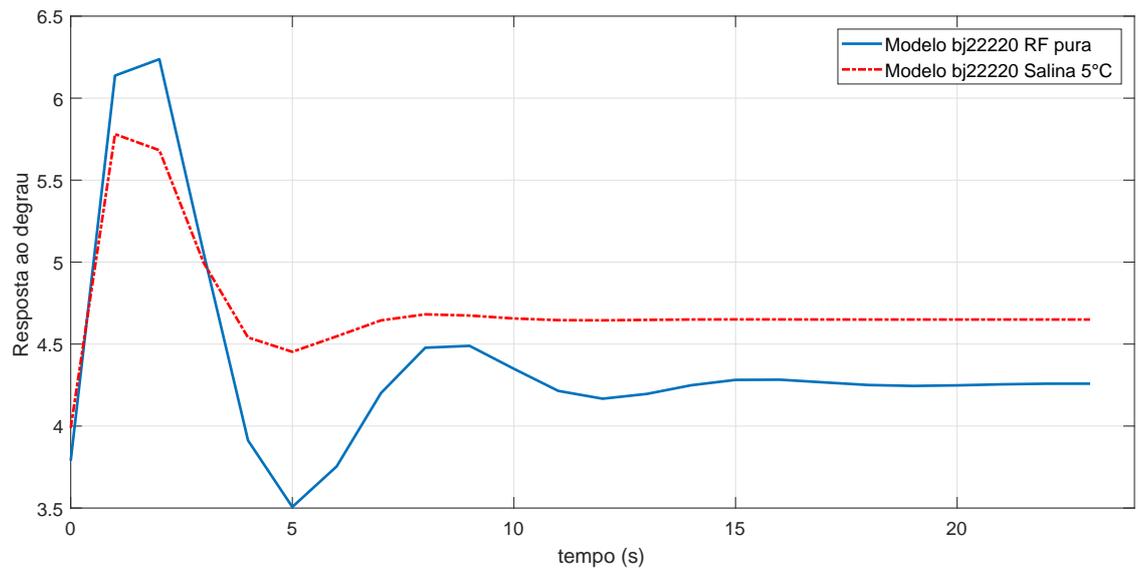


Figura 39 – Resposta ao degrau para o modelo BJ. A resposta do sistema de ARF pura (azul) apresenta uma maior instabilidade transitória em comparação com o sistema salina (vermelho).

Tabela 7 – Características das respostas ao degrau para ARF e salina. As características do sinal de resposta da salina 5° C são menores em relação a ARF, com exceção do valor final, que na salina foi menor.

	ARF	Salina 5°C
<b>tempo de subida</b>	0	0
<b>tempo de pico</b>	2	1
<b>Sobressinal</b>	46.6%	24.3%
<b>Valor de pico</b>	6.24	5.78
<b>Tempo de acomodação</b>	14	10
<b>Valor final</b>	4.26	4.65

A instabilidade dos sistemas pode ser explicada pela presença de polos complexos situados à direita do plano  $s$ , conforme se verifica na figura 40.

Os modelos foram validados com 18 experimentos *ex vivo* realizados. O modelo BJ da ARF pura e o modelo BJ da salina foram validados com um *set* de experimentos de ARF pura (figura 41) obtendo-se um FIT de 94,71% e 92,08%, respectivamente. Repetiu-se a validação dos modelo BJ da ARF pura e o modelo BJ da salina usando dados de validação da salina (figura 42) com FIT de 87,33% e 91%, respectivamente.

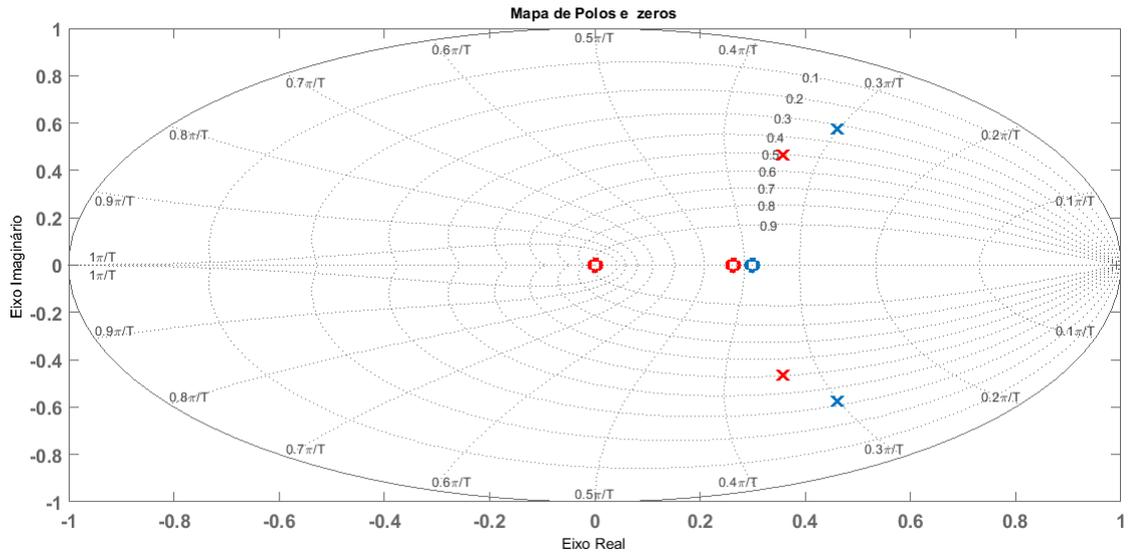


Figura 40 – Mapa de polos. A presença de polos complexos no semiplano direito do plano complexo para o sistemas ARF pura (azul) e salina (vermelho) geram instabilidade. O modelo BJ para a salina (vermelho) diminui a amplitude dos polos o que torna o sistema mais amortecido e com poucas oscilações transitórias.

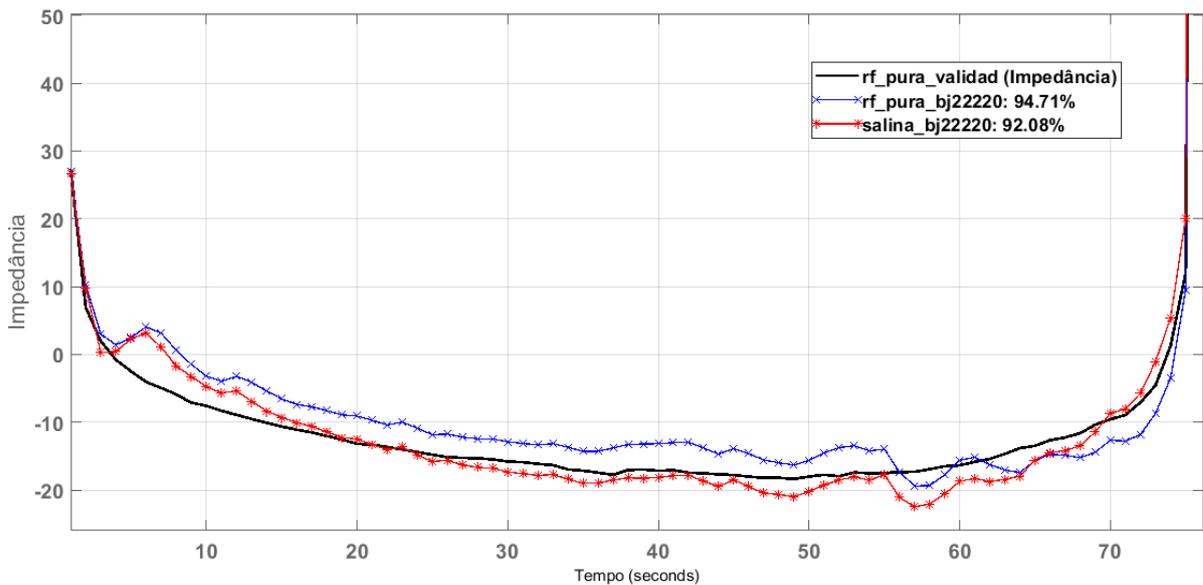


Figura 41 – Comparação dos modelos BJ obtidos com os dados de ARF pura (azul) e os dados da solução salina (vermelho). O *set* de validação utilizado é proveniente do grupo ARF pura. Os FIT's obtidos para a ARF pura foi 94,71% e de 92,08% para a salina.

A partir dos modelos Box Jenkins obtidos, pode-se transformá-los em uma representação em espaço de estados (equação 28) a qual é mais conveniente para fins de controle.

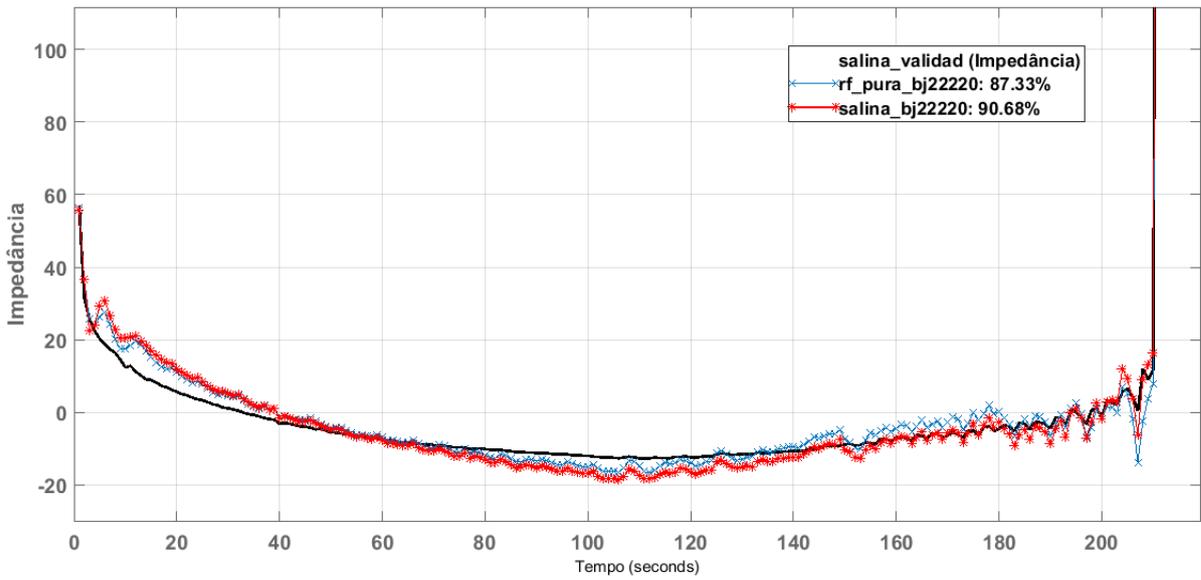


Figura 42 – Comparação dos modelos BJ obtidos com os dados de ARF pura (azul) e os dados da solução salina (vermelho). O set de validação utilizado é proveniente do grupo ARF pura. Os FIT's obtidos para a ARF pura foi de 87,33% e de 90,65% para a salina.

Obtiveram-se as equações 29 e 30, para a ARF e e solução salina, respectivamente.

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}}(t) &= \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{B}u(t) + \mathbf{K}e(t) \\ \mathbf{y}(t) &= \mathbf{C}\mathbf{x}(t) + \mathbf{D}u(t) + e(t) \end{aligned} \quad (28)$$

$$A = \begin{bmatrix} 0,9185 & -0,5430 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1,2017 & -0,2557 \\ 0 & 0 & 0,500 & 0 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (29)$$

$$C = [1,1744 \quad -1,0287 \quad 1,5801 \quad -0,5257]$$

$$D = [3,7866] \quad K = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$A = \begin{bmatrix} 0,7119 & -0,6886 & 0 & 0 \\ 0,500 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1,2827 & -0,5268 \\ 0 & 0 & 0,500 & 0 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} 2 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (30)$$

$$C = [0,8956 \quad -1,3735 \quad 0,5423 \quad -0,5257]$$

$$D = [3,9891] \quad K = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 2 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Na representação de estados de espaço, a matriz **A** representa a matriz de estados, a matriz **B** representa a matriz de entrada, a matriz **C** a matriz de saída e **D** a matriz de realimentação.

Alternativamente, podemos obter a função de transferência em tempo discreto do sistema ARF e salina as quais estão representadas na equações 31 e 32, respectivamente. Os modelos em função de transferência permitem a obtenção da resposta para diferentes formas de sinais de entrada.

$$H(z) = \frac{3,789 - 1,131z^{-1}}{1 - 0,9185z^{-1} + 0,543z^{-2}} \quad (31)$$

$$H(z) = \frac{3,989 - 1,049z^{-1}}{1 - 0,7119z^{-1} + 0,3443z^{-2}} \quad (32)$$

Os resultados obtidos com a identificação de sistemas apresentaram uma possível forma de se monitorar dinamicamente a impedância durante o procedimento de ARF. Estes modelos matemáticos obtidos associados aos parâmetros RQ, RS e  $\delta$  podem ser incorporados a um protocolo pré-clínico do equipamento de ablação de forma a permitir uma entrega de potência adequada que permita a otimização do volume de necrose de forma adequada para cada paciente.

## 5 CONCLUSÃO

A obtenção de volumes de necrose maiores é um dos fatores que pode reduzir a taxa de recidiva na ARF e permitir a inclusão de pacientes com HCC cujos tumores tenham diâmetros maiores que 3 cm. Estratégias para alcançar este objetivo como as terapias combinadas com soluções salinas e etanol trazem benefícios e aumento nos volumes produzidos. Entretanto, um fator limitador ainda é o *Roll off*, que impede a obtenção de volumes maiores devido a carbonização do tecido em torno do eletrodo, a qual provoca a interrupção da energia depositada pelos eletrodos de RF. Assim como a evidente melhoria nos volumes obtidos com o uso de eletrodos internamente refrigerados, este trabalho buscou evidenciar se a postergação da ocorrência do *Roll off* por meio da diminuição de temperatura da região próxima ao eletrodo seria benéfica ao processo de ablação.

Dessa forma, dois grupos de experimentos foram avaliados: um grupo com água deionizada, sem presença de íons que podem alterar a condutividade elétrica do tecido, permitindo avaliar se a influencia apenas da temperatura do líquido e reidratação do tecido trariam melhorias ao processo e outro grupo com uma solução salina a 0.9 % de concentração, para avaliar a influência da condutividade e dos fatores dependentes da temperatura no processo e como o *Roll off* se comportaria ao serem resfriados.

Os resultados obtidos levaram a conclusão de que o resfriamento de solução salina leva a tempos de *Roll off* mais longos e conseqüentemente a volumes maiores em comparação ao uso da mesma solução em temperatura ambiente ( $25,0\text{cm}^3$  e  $16,8\text{cm}^3$ , para a salina a  $5\text{ }^\circ\text{C}$  e  $23\text{ }^\circ\text{C}$ , respectivamente).

Os parâmetros  $\delta$ , RQ, RS e FR propostos apresentaram diferenças apenas nos grupos de salina ambiente e deionizada refrigerada. Com isso, os parâmetros RQ, RS e FR devem ser usados de acordo com o tipo de solução empregada. Dentre os 4 parâmetros, o  $\delta$  não apresentou diferença estatística entre os grupos avaliados. Isto indica que este parâmetros não varia com o tipo de solução empregada (salina ou água deionizada). O parâmetro  $\delta$  pode indicar o tempo final do processo de ARF tendo em vista que ele mostra o quão afastados estão o ponto médio do procedimento e o ponto de impedância mínima. Evidenciou-se que estes pontos estão afastados 21 %. Sendo assim, é esperado que ao atingir o ponto de impedância mínima, já tenha transcorrido 71 % do tempo de ocorrência do *Roll off*. Dessa forma, os parâmetros propostos fornecem indicações de desempenho na ARF.

Tanto o deslocamento do *Roll off* quanto os parâmetros proposto foram obtidos com tecido bovino *ex vivo* o qual apresenta impedância menor do que o tecido cancerígeno. Esta diferença na impedância pode levar a mudanças nos dados médios obtidos. Sendo

necessário a obtenção de dados clínicos para estimação mais precisa destes parâmetros para validação *in vivo* de ARF.

Dois modelos matemáticos foram obtidos: um Box-Jenkins para ARF sem infusão de líquido e outro Box-Jenkins para a solução salina resfriada a 5 °C. No modelo da ARF pura a resposta do sistema leva a variações bruscas na impedância e menor tempo de acomodação sendo condizente com os experimentos *ex vivo*. Essas variações bruscas são provocadas pela modificação da impedância devido a geração de microbolhas que dificultam a condutividade térmica e elétrica do tecido (ISHIKAWA et al., 2013). O uso de solução salina resfriada levou a um modelo mais estável que retarda a formação precoce destas microbolhas o que fez o *Roll off* fosse adiado significativamente. Este atraso no *Roll off* foi benéfico para o processo tendo em vista que proporcionou os melhores volumes de necrose em comparação com os demais grupos.

## 6 TRABALHOS FUTUROS

Como trabalhos futuros é indicado que:

1. Os modelos obtidos podem ser melhorados mediante a obtenção de dados clínicos *in vivo* para a validação de um modelo mais preciso que considere a perfusão sanguínea.
2. Uma abordagem por parâmetros distribuídos pode ser feita de maneira a otimizar os modelos propostos.

## 7 PUBLICAÇÕES

### ARTIGOS ACEITOS

- MONTEIRO, M.S.; GUIMARAES, G.D.A; MOTTA, B.D.C; **FONSECA, R.D.**; MARQUES, M.P.; RODRIGUES, S.S.F.R.; *et al.* (2017.) *The use of Radiofrequency for Hepatocellular Carcinoma Ablation: an Update Review and Perspectives.*  
Revista: *International Journal of Biosensors & Bioelectronics* ISSN: 2573-2838

### ARTIGOS SUBMETIDOS EM REVISÃO

- **FONSECA, R.D.**; MONTEIRO, M.S.; GUIMARAES, G.D.A.; MOTTA, B.D.C.; MARQUES, M.P.; RODRIGUES, S.S.F.R., *et al.* (2017.) *Roll off displacement in ex vivo experiments of RF ablation with refrigerated saline solution and refrigerated deionized water.*  
Revista: *Medical Engineering and Physics* ISSN: 1350-4533.  
Qualis: A1. Fator de impacto: 1,89
- MARQUES, M.P.; RODRIGUES, S.S.F.R.; **FONSECA, R.D.**, COLON, D.; *et al.* (2017).  
*Efficacy Monitoring and dose Control Radiofrequency Ablation using Electrical Impedance Modeling a Liver Tumor.*  
RESEARCH ON BIOMEDICAL ENGINEERING  
Qualis B1 ISSN: 2446-4740
- MONTEIRO, M.S; **FONSECA, R.D.**, MARQUES, M.P.; GUIMARAES G.D.A.; MOTTA, B.D.C., RODRIGUES, S.S.F.R; *et al.* (2017.) *The Influence of Necrosis Area in Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Radiofrequency Ablation: A Systematic Review with Meta-Analysis.*  
RESEARCH ON BIOMEDICAL ENGINEERING  
Qualis B1 ISSN: 2446-4740

## GLOSSÁRIO

**Ablação** = ação de tirar, arrancar, remover uma parte de órgão ou tecido

**Carbonização celular** = Quando a célula é exposta a temperaturas próximas a 100 °C ocorre um processo químico de combustão incompleta

**Cauterização** = Queimar parte do corpo para remoção ou fechamento de alguma região

**Ex vivo** = Refere-se a experimentos realizados em tecidos ou órgãos fora do organismo vivo

**In vivo** = Refere-se a experimentos realizados em tecidos ou órgãos dentro do organismo vivo

**Hepatócito** = (hepar = fígado + kytos = célula), o componente estrutural básico do fígado

**Metastáticos** = Tumor metastático, aquele que se sofreu processo de metástase, o espalhamento de células cancerígenas do local de origem para outro local do corpo

**Oclusão** = Impedir o fluxo momentâneo de uma veia ou artéria

**Osteoma osteóide** = Tumor benigno formado de tecido ósseo que, na maioria dos casos, acomete ossos ou músculos

**Necrose** = Morte celular

**Percutânea** = Terapia que se aplica na pele ou através dela

**Perfusão** = A maneira pelo qual um líquido atravessa os tecidos ou órgãos lenta e continuamente

**Post hoc** = Expressão latina que significa "depois disso, logo causado por isso" usada para designar os testes realizados após a primeira análise

**Roll off** = Ponto crítico na ablação onde há um aumento abrupto da curva de impedância

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIRRE, L. *Introdução à Identificação de Sistemas – Técnicas Lineares e Não-Lineares Aplicadas a Sistemas Reais*. [S.l.]: Editora UFMG, 2007. ISBN 9788570415844. 42, 43, 45, 46, 48
- AHMED, M.; GOLDBERG, S. N. Basic Science Research in Thermal Ablation. *Surgical Oncology Clinics of North America*, v. 20, n. 2, p. 237–258, 2011. ISSN 10553207. 24
- ALBA, J. et al. 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. 24, 37
- ARATA, M. a. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors with the LeVein probe: is roll-off predictive of response? *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, v. 12, n. 4, p. 455–8, 2001. ISSN 1051-0443. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287532>>. 39
- BALOGH, J. et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of hepatocellular carcinoma*, v. 3, p. 41–53, 2016. ISSN 2253-5969. 36
- BEST, J. et al. Novel implications in the treatment of hepatocellular carcinoma. p. 23–32, 2017. 36
- BRUNERS, P. et al. A newly developed perfused umbrella electrode for radiofrequency ablation: An ex vivo evaluation study in bovine liver. *CardioVascular and Interventional Radiology*, v. 30, n. 5, p. 992–998, 2007. ISSN 01741551. 24
- CARTIER, V. et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Mono or multipolar? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 31, p. n/a–n/a, 2015. ISSN 08159319. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13179>>. 23, 36
- DECIIS. *DECIIS - Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde*. 2017. Online. Disponível em: <[http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10574&Itemid=574](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=10574&Itemid=574)>. 21
- GUNTUR, S. R. et al. Temperature-dependent thermal properties of ex vivo liver undergoing thermal ablation. *Ultrasound in medicine & biology*, v. 39, n. 10, p. 1771–84, 2013. ISSN 1879-291X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301562913007205>>. 22, 30
- HAN, K. et al. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, Elsevier, v. 26, n. 7, p. 943–948, 2015. ISSN 15357732. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2015.02.024>>. 36
- HINSHAW, J. L. et al. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What Should You Use and Why? *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, v. 34, 2014. 28, 39

IIDA, H. et al. Effectiveness of impedance monitoring during radiofrequency ablation for predicting popping. *World Journal of Gastroenterology*, v. 18, n. 41, p. 5870–5878, 2012. ISSN 10079327. 13, 40, 41

INPI. *Instituto Nacional de Propriedade Intelectual @ONLINE*. 2017. Disponível em: <<https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>>. 52, 53

ISHIKAWA, T. et al. Radiofrequency ablation during continuous saline infusion can extend ablation margins. *World Journal of Gastroenterology*, v. 19, n. 8, p. 1278–1282, 2013. ISSN 10079327. 24, 53, 81

LLOVET, J. M.; BRUIX, J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of Hepatology*, v. 48, n. SUPPL. 1, p. 20–37, 2008. ISSN 01688278. 23

MARQUES, M. P. *Ablação hepática por radiofrequência com eletrodo de níquel-titânio guiado por imagem marina pinheiro marques*. 153 p. Tese (Doutorado) — Universidade de Brasília, 2016. 27, 33, 52

MATLAB. *MATLAB Optimization Toolbox*. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2017. 59

MCGAHAN, J. P. et al. Maximizing parameters for tissue ablation by using an internally cooled electrode. *Radiology*, v. 256, n. 2, p. 397–405, 2010. ISSN 1527-1315. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.09090662>>. 24, 28

MINAMI, Y.; KUDO, M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a literature review. *International journal of hepatology*, v. 2011, p. 104685, 2011. ISSN 2090-3456. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3170722&tool=pmcentrez&rendertype=ab>>. 23

MULIER, S. et al. Bipolar radiofrequency ablation with  $2 \times 2$  electrodes as a building block for matrix radiofrequency ablation: Ex vivo liver experiments and finite element method modelling. *International Journal of Hyperthermia*, v. 31, n. 6, p. 649–665, 2015. ISSN 0265-6736. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2015.1046194>>. 24

MULIER, S. et al. Electrodes and multiple electrode systems for radio frequency ablation: A proposal for updated terminology. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 574, n. May, p. 57–73, 2006. ISSN 00652598. 12, 33, 34

ORGAN, L. Electrophysiologic Principles of Radiofrequency Lesion Making. *Appl. Neurophysiol*, v. 39, p. 69–76, 1976. 27, 28

PEREIRA, P. et al. Radiofrequency Ablation: The percutaneous Approach. *Recent Results in Cancer Research*, v. 167, p. 39–52, 2006. ISSN 00800015. 24

PRAKASH, S. et al. 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>>. 13, 31, 37, 38

QADRI, A.; CHIA, N.; OOI, E. Effects of saline volume on lesion formation during saline-infused radiofrequency ablation. *Applied Mathematical Modelling*, Elsevier Inc., v. 43, p. 1–12, 2017. ISSN 0307904X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apm.2016.11.032>>. 21, 24, 53

R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria, 2015. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. 59

RATHKE, H. et al. 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 13053612. 39

RStudio Team. *RStudio: Integrated Development Environment for R*. Boston, MA, 2017. Disponível em: <<http://www.rstudio.com/>>. 59

TRUJILLO, M.; ALBA, J.; BERJANO, E. Relationship between roll-off occurrence and spatial distribution of dehydrated tissue during RF ablation with cooled electrodes. *Int. J. Hyperthermia*, v. 28, n. 1, p. 62–68, 2012. ISSN 1464-5157. 37

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. *Int J Hyperthermia*, v. 29, n. 6, p. 1464–5157, 2013. ISSN 0265-6736. Disponível em: <<http://informahealthcare.com/hth>>. 37

WANG, H. et al. Dielectric properties of human liver from 10Hz to 100MHz: Normal liver, hepatocellular carcinoma, hepatic fibrosis and liver hemangioma1. *Bio-Medical Materials and Engineering*, v. 24, n. 6, p. 2725–2732, 2014. ISSN 18783619. 37

WEINBERG, R. *A biologia do câncer*. Artmed, 2008. ISBN 9788536313481. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=WSSjPgAACAAJ>>. 13, 35

YANG, W. et al. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, n. 10, p. 2993–3005, 2016. ISSN 22192840. 20

Yull Park, J.; Young Park, C.; Min Lee, J. Estimation of saline-mixed tissue conductivity and ablation lesion size. *Computers in Biology and Medicine*, Elsevier, v. 43, n. 5, p. 504–512, 2013. ISSN 00104825. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.compbimed.2013.02.012>>. 28

ZHANG, B. et al. Numerical analysis of the relationship between the area of target tissue necrosis and the size of target tissue in liver tumours with pulsed radiofrequency ablation. *International Journal of Hyperthermia*, v. 31, n. 7, p. 715–725, 2015. ISSN 0265-6736. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2015.1058429>>. 24, 39

ZHANG, B. et al. A review of radiofrequency ablation: Large target tissue necrosis and mathematical modelling. *Physica Medica*, v. 32, n. 8, p. 961–971, aug 2016. ISSN 11201797. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179716302253>>. 12, 21, 22, 23, 24

ZHANG, B. et al. A new approach to feedback control of radiofrequency ablation systems for large coagulation zones. *International Journal of Hyperthermia*, Taylor & Francis, v. 0, n. 0, p. 1–30, 2016. ISSN 0265-6736. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02656736.2016.1263365>>. 20, 24, 28, 29, 30, 37, 39

## Apêndices

## APÊNDICE A – PLANILHA DOS DADOS EXPERIMENTAIS *EX VIVO*

Dados completos dos experimentos

Grupo	Duracao	Impedancia	Volume	Temperatura	FR	RQ	RS	Delta
RF pura	272	86.06	7.16	19.0	1.1	-0.6	1.6	0.21
RF pura	203	76.57	6.58	21.8	2.0	-0.3	2.1	-0.02
RF pura	331	74.94	8.98	26.4	1.7	-0.4	1.9	0.34
RF pura	374	67.00	12.71	31.4	2.0	-0.4	2.2	0.35
RF pura	406	78.03	12.37	37.8	1.7	-0.4	2.0	0.41
RF pura	192	92.26	9.56	26.6	1.5	-0.4	1.5	0.38
RF pura	315	66.14	13.51	29.0	2.1	-0.3	2.3	0.21
RF pura	366	83.40	12.83	26.5	1.6	-0.4	1.8	0.26
RF pura	167	62.79	9.98	25.2	2.6	-0.2	2.4	0.07
RF pura	219	90.30	6.79	25.1	1.6	-0.4	1.5	0.23
Deionizada 5°C	210	81.87	9.06	30.1	0.8	-0.7	1.8	0.03
Deionizada 5°C	286	87.71	11.27	33.6	1.4	-0.4	1.5	0.20
Deionizada 5°C	476	100.49	18.18	29.7	1.1	-0.5	1.3	0.21
Deionizada 5°C	315	91.94	14.00	38.0	1.4	-0.4	1.4	0.44
Deionizada 5°C	407	96.44	16.42	35.3	1.2	-0.5	1.4	0.32
Deionizada 5°C	528	114.80	19.67	32.6	1.0	-0.5	1.0	0.20
Deionizada 5°C	220	94.03	8.59	24.1	1.5	-0.4	1.5	0.14
Deionizada 5°C	377	80.20	16.18	33.1	1.6	-0.4	1.9	0.17
Deionizada 5°C	187	71.40	9.95	36.9	2.8	-0.2	2.4	-0.03
Deionizada 5°C	377	77.82	18.60	31.0	1.7	-0.4	2.0	0.27
Deionizada 23°C	327	90.66	11.20	22.7	1.0	-0.9	10.8	0.93
Deionizada 23°C	491	77.49	15.38	27.7	1.5	-0.5	2.0	0.21
Deionizada 23°C	501	70.29	17.31	38.8	1.9	-0.4	2.2	0.19
Deionizada 23°C	238	79.20	8.26	27.8	1.6	-0.4	1.8	0.23
Deionizada 23°C	441	74.69	19.96	36.9	0.7	-0.9	11.9	-0.71
Deionizada 23°C	411	66.18	15.93	73.4	2.2	-0.4	2.4	0.13
Deionizada 23°C	398	60.04	16.65	35.4	2.7	-0.3	2.7	0.22
Deionizada 23°C	581	70.06	18.15	37.2	1.6	-0.5	2.3	0.31
Deionizada 23°C	199	95.30	6.06	23.8	1.2	-0.5	1.5	0.39
Deionizada 23°C	357	69.49	9.36	25.5	2.0	-0.4	2.4	0.46
Salina 5°C	322	85.61	13.18	35.0	1.5	-0.4	1.7	0.17
Salina 5°C	455	95.25	13.79	28.4	1.1	-0.5	1.4	0.63
Salina 5°C	700	59.38	28.47	38.9	2.5	-0.3	2.7	-0.19
Salina 5°C	802	59.74	31.01	41.2	2.2	-0.4	2.7	-0.01
Salina 5°C	1208	67.40	47.51	45.2	1.8	-0.4	2.2	-0.16
Salina 5°C	351	81.80	14.19	32.2	1.5	-0.5	1.8	0.28
Salina 5°C	1209	61.97	43.49	41.9	1.9	-0.5	2.5	0.31
Salina 5°C	624	66.78	17.56	43.8	2.0	-0.4	2.3	0.00
Salina 5°C	440	90.57	18.09	43.6	1.4	-0.4	1.5	0.35
Salina 5°C	607	81.30	23.48	40.3	1.4	-0.5	1.8	0.03
Salina 23°C	573	70.38	21.6	37.8	2.3	-0.3	2.3	0.18
Salina 23°C	517	69.70	18.3	42.9	2.3	-0.3	2.3	0.31
Salina 23°C	369	60.32	18.6	48.9	2.8	-0.3	2.9	0.37
Salina 23°C	485	68.40	20.3	45.0	2.4	-0.3	2.3	-0.01
Salina 23°C	392	57.64	21.2	44.5	2.9	-0.3	2.8	-0.07
Salina 23°C	402	56.36	13.2	47.2	2.8	-0.3	3.3	0.36
Salina 23°C	542	67.07	12.6	45.1	2.5	-0.3	2.4	0.65
Salina 23°C	400	59.54	11.4	50.9	2.8	-0.2	2.7	0.37
Salina 23°C	339	61.18	16.8	47.4	2.9	-0.2	2.8	0.08
Salina 23°C	362	71.34	13.7	31.8	2.6	-0.2	2.2	-0.15