

**Universidade de Brasília  
Faculdade de Tecnologia  
Departamento de Engenharia Mecânica**

**Modelagem Bond Graph das características  
biofísicas do tecido hepático aplicada ao  
controle do procedimento de ablação por  
radiofrequência**

Angélica Kathariny de Oliveira Alves

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SISTEMAS MECATRÔNICOS

Brasília  
2023

**Universidade de Brasília  
Faculdade de Tecnologia  
Departamento de Engenharia Mecânica**

**Bond Graph modelling of the biophysical  
characteristics of liver tissue applied to the  
control of the radiofrequency ablation  
procedure**

Angélica Kathariny de Oliveira Alves

Dissertação de Mestrado submetida ao Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Brasília  
2023

A769m Alves, Angélica Kathariny de Oliveira.  
Modelagem Bond Graph das características biofísicas do tecido hepático aplicada ao controle do procedimento de ablação por radiofrequência / Angélica Kathariny de Oliveira Alves; orientadora Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. -- Brasília, 2023.  
81 p.

Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Sistemas Mecatrônicos) -- Universidade de Brasília, 2023.

1. Modelagem matemática. 2. Câncer. 3. Ablação por radiofrequência. 4. Sistemas dinâmicos. I. Rosa, Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury, orient. II. Título

**Universidade de Brasília  
Faculdade de Tecnologia  
Departamento de Engenharia Mecânica**

**Modelagem Bond Graph das características biofísicas  
do tecido hepático aplicada ao controle do  
procedimento de ablação por radiofrequência**

Angélica Kathariny de Oliveira Alves

Dissertação de Mestrado submetida ao Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre.

Trabalho aprovado. Brasília, 09 de Novembro de 2023:

---

**Profa. Dra. Suélia de Siqueira R. F. Rosa,**  
UnB/ENM  
Orientadora

---

**Prof. Dr. Adson Ferreira da Rocha,**  
UnB/ENE  
Examinador interno

---

**Allisson Lopes de Oliveira,**  
IFTM  
Examinador Externo

Brasília  
2023

*Este trabalho é dedicado à minha mãe, ao meu pai e a todos que, como eles, acreditam que a educação é o alicerce fundamental para a transformação não apenas individual, mas também para o progresso de uma sociedade.*

# Agradecimentos

Esta dissertação não representa apenas o encerramento de um ciclo acadêmico, mas é o fruto de inúmeras experiências, encontros e um intenso processo de crescimento pessoal que marcaram esta jornada de descoberta e aprendizados. Cada página escrita reflete não apenas dados e teorias, mas também inúmeros momentos de reflexão e desafios superados.

É com imensa gratidão que inicio estes agradecimentos, reconhecendo a importância das pessoas que estiveram comigo ao longo dessa jornada. A cada encontro, seja ele breve ou prolongado, encontrei inspiração, sabedoria e apoio que contribuíram imensamente para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Primeiramente expresso minha profunda gratidão à Deus por me guiar e me fortalecer, principalmente nos momentos de incerteza. A Ele toda a honra e glória, hoje e sempre.

Aos meus pais, expresso meu profundo agradecimento pelo apoio irrestrito, pelo incentivo diário e pelo direcionamento constante. Todo esforço é válido por vocês.

À minha família e amigos, expresso uma imensa gratidão pela presença constante e pelo apoio irrestrito. Sua compreensão, principalmente durante as minhas ausências, foi uma fonte de força fundamental durante esse período.

Também expresso minha gratidão aos meus colegas e professores do BioEngLab, cujas contribuições, desafios e debates ampliaram significativamente meu horizonte acadêmico e intelectual.

Não posso deixar de mencionar meu grupo de amigos que me acompanha desde a graduação. Fernanda Mayumi e Hallana Rayssa, minha gratidão eterna por estarem ao meu lado em todas as circunstâncias. Espero que continuemos nos apoiando para equilibrar os pratos da vida por muito tempo.

Jackson e Tiago, membros do Grupo Marie. Meus sinceros agradecimentos por serem meu suporte constante. Obrigada pelas conversas aleatórias, pelos momentos de risadas, pelo simples café e pelas madrugadas de trabalho compartilhadas.

Ao responsável por eu ter ingressado no mestrado, Diogo, meu sincero agradecimento por tudo. Obrigada por sempre questionar minhas ideias, por me ouvir, por compreender meus pensamentos quando nem eu mesma sei o que estou pensando, e por me lembrar de descansar. Sua parceria é inestimável para mim.

Agora, expresso minha mais profunda gratidão à Professora Suélia, minha orientadora, cuja orientação sábia e comprometimento foram pilares fundamentais para o crescimento e realização deste trabalho. Sua paciência, conhecimento e encorajamento constante

foram inestimáveis.

Por fim, expresse meu agradecimento à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro fornecido. Seu investimento foi crucial para viabilizar esta pesquisa e permitir sua realização.

*“Nada na vida deve ser temido,  
somente compreendido.  
Agora é hora de compreender mais para temer menos.”  
(Marie Curie)*



# Resumo

O carcinoma hepatocelular (CHC) representa um desafio considerável na oncologia devido à sua complexidade, com diversas etiologias associadas, como fatores genéticos, ambientais e de saúde. Este estudo investiga o potencial da ablação por radiofrequência (ARF) como uma alternativa terapêutica eficaz para pacientes com tumores hepáticos. Nesse contexto, a ARF emerge como uma técnica minimamente invasiva, capaz de induzir a necrose do tecido tumoral por meio da aplicação controlada de corrente elétrica de alta frequência. Apesar dos avanços e da eficácia comprovada em estudos clínicos, persistem desafios, incluindo a otimização da técnica para eficácia em tumores maiores do que 3 cm e próximos a estruturas críticas. A pesquisa destaca a importância da ARF como uma abordagem inovadora no tratamento do CHC, reconhecendo a necessidade de aprimoramentos e estratégias complementares para casos mais desafiadores. O estudo visa desenvolver um modelo do sistema hepático considerando suas complexidades biofísicas, especialmente a presença de vasos sanguíneos, gordura e tecido fibroso, por meio da técnica Bond Graph (BG). Os objetivos incluem a proposição do modelo, o equacionamento rigoroso das interações, a implementação do modelo no MATLAB e a análise das implicações para a ARF. O estudo destacou a influência do eletrodo no procedimento de ARF, um aspecto inicialmente não considerado. A implementação no MATLAB revelou desafios relacionados à falta de dados reais para validação, indicando necessidade de aprimoramentos futuros com informações mais precisas. Apesar dos desafios na validação do modelo, análises iniciais enfatizam a relevância do modelo adaptado para futuros avanços na compreensão e aprimoramentos dos procedimentos clínicos envolvendo a ARF e CHC. As principais contribuições incluem a introdução da técnica BG na modelagem de sistemas biológicos, especialmente para o CHC, com potencial significativo em sistemas de controle e aprimoramento de equipamentos e procedimentos clínicos. Essa representação matemática pode impactar positivamente avanços futuros na área, proporcionando análises de cenários valiosos para o aprimoramento dos tratamentos do CHC via ARF.

**Palavras-chave:** Modelagem matemática. Câncer. Ablação por radiofrequência. Sistemas dinâmicos.

# Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) poses a considerable challenge in oncology due to its complexity, with various associated etiologies, including genetic, environmental, and health-related factors. This study investigates the potential of radiofrequency ablation (RFA) as an effective therapeutic alternative for patients with hepatic tumors. In this context, RFA emerges as a minimally invasive technique capable of inducing necrosis in tumoral tissue through the controlled application of high-frequency electrical currents. Despite advancements and proven efficacy in clinical studies, challenges persist, including optimizing the technique for effectiveness in tumors larger than 3 cm and those close to critical structures. The research underscores the significance of RFA as an innovative approach in HCC treatment, recognizing the need for enhancements and complementary strategies for more challenging cases. The study aims to develop a model of the hepatic system, considering its biophysical complexities, especially the presence of blood vessels, fat, and fibrous tissue, using the Bond Graph (BG) technique. Objectives include proposing the model, rigorously formulating interactions, implementing the model in MATLAB, and analyzing implications for RFA. The study highlighted the influence of the electrode in the RFA procedure, an aspect initially overlooked. Implementation in MATLAB revealed challenges related to a lack of real data for validation, indicating the need for future refinements with more precise information. Despite challenges in model validation, initial analyses emphasize the relevance of the adapted model for future advancements in understanding and improving clinical procedures involving RFA and HCC. Key contributions include introducing the BG technique to model biological systems, especially for HCC, with significant potential in control systems and enhancing clinical equipment and procedures. This mathematical representation could positively impact future developments in the field, providing valuable scenario analyses for refining HCC treatments via RFA.

**Keywords:** Mathematical modeling. Cancer. Radiofrequency ablation. Dynamic systems.

# Lista de ilustrações

Figura 1 – Estrutura geral da dissertação, incluindo capítulos introdutórios, teóricos, metodológicos, de resultados e conclusões. . . . .	26
Figura 2 – Estimativa do número de novos casos de câncer para o ano de 2020, abrangendo a população mundial, de ambos os sexos e todas as faixas etárias. Foram estimados aproximadamente 19,3 milhões de novos casos, com destaque para os cânceres de mama, pulmão, colorretal, próstata, estômago, fígado e colo de útero. . . . .	29
Figura 3 – Algoritmo de estadiamento do carcinoma hepatocelular (CHC) baseado no critério de Barcelona (BCLC). Este sistema classifica a doença em cinco estágios, de 0 a D, onde 0 é o estágio mais inicial da doença e D é considerado o estágio terminal. Além da extensão do tumor, esse sistema leva em consideração a condição clínica geral do paciente, bem como a função hepática, para sugerir soluções terapêuticas que vão desde tratamentos paliativos até o transplante do fígado. . . . .	31
Figura 4 – Direção do esforço e do fluxo de acordo com a causalidade adotada. . .	39
Figura 5 – Área de trabalho do software de simulação de sistemas mecatrônicos 20-sim com recursos para design de gráficos de ligação. . . . .	42
Figura 6 – Exemplo de verificação de modelo realizada pelo software 20-sim, identificando a presença de um loop algébrico. . . . .	43
Figura 7 – Fluxograma do procedimento de obtenção de modelo matemático de um sistema sistema biológico utilizando a técnica de modelagem <i>bond graph</i>	47
Figura 8 – Comparação de células hepáticas: estrutura celular de um fígado saudável (à esquerda), um fígado afetado por esteatose hepática, indicando acúmulo de gordura na célula hepática (ao centro), e um fígado com cirrose, revelando alterações marcantes, incluindo fibrose e deformações celulares (à direita). . . . .	49
Figura 9 – Circuito elétrico análogo que ilustra o procedimento de ablação por radiofrequência no tecido hepático, utilizado para tratar o Carcinoma hepatocelular. O circuito é composto por um gerador de radiofrequência ( $V_g$ ) e uma impedância do eletrodo ( $Z_{elet}$ ). Além disso, o circuito multiescala incorpora modelos de Cole-Cole em série para descrever células hepáticas, sanguíneas, de gordura e cicatrizes cirróticas. . . . .	50
Figura 10 – Representação do circuito análogo do fígado utilizando a técnica <i>Bond Graph</i> . <b>10a</b> : Diagrama completo do circuito <i>Bond Graph</i> via software 20-SIM. <b>10b</b> : Diagrama simplificado do circuito <i>Bond Graph</i> via software 20-SIM. . . . .	52

Figura 11 – Diagrama <i>Bond Graph</i> simplificado com as junções enumeradas destacadas na cor vermelha e as ligações numeradas destacadas na cor azul. . .	53
Figura 12 – Resposta ao degrau do sistema reduzido para 2ª ordem em malha aberta.	65
Figura 13 – Características da resposta ao degrau do sistema de 2ª ordem em malha fechada. . . . .	67

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Descrição das variáveis do sistema. . . . .	51
Tabela 2 – Relação entre as variáveis de fluxo e os elementos capacitivos do sistema. A partir da nomenclatura adotada para o sistema (Fig. 11) os elementos capacitivos foram relacionados aos fluxos de energia. . . . .	53
Tabela 3 – Valores das variáveis do sistema. . . . .	56
Tabela 4 – Características da resposta ao degrau do sistema de 2ª ordem em malha aberta. . . . .	66
Tabela 5 – Características da resposta ao degrau do sistema de 2ª ordem em malha fechada. . . . .	67

# Lista de abreviaturas e siglas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i> .....	19
ARF	ablação por radiofrequência .....	20
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> .....	20
BG	<i>Bond Graph</i> .....	24
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior .....	6
CHC	Carcinoma hepatocelular .....	18
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva .....	17
MIT	<i>Massachusetts Institute of Technology</i> .....	38
OGC	Observatório Global do Câncer .....	17
TACE	embolização transarterial .....	21
UICC	União Internacional para Controle do Câncer .....	19

# Lista de símbolos

$\alpha$	Ângulo de dispersão do relaxamento .....	35
$\mathcal{P}$	Potência .....	39
$\dot{\mathbf{x}}$	Derivada temporal do vetor de estado .....	44
<b>C</b>	Matriz de saída da representação no espaço de estados .....	44
<b>D</b>	Matriz de transmissão à frente da representação no espaço de estados .....	44
<b>I</b>	Matriz identidade .....	45
<b>y</b>	Vetor de saída da representação no espaço de estados .....	44
$\omega$	Frequência .....	35
$\tau$	Constante de tempo .....	35
<b>A</b>	Matriz de sistema da representação no espaço de estados .....	44
<b>u</b>	Vetor de entrada da representação no espaço de estados .....	44
<b>x</b>	Vetor de estado da representação no espaço de estados .....	44
<i>C</i>	Capacitor .....	40
<i>e</i>	Esforço .....	39
<i>f</i>	Fluxo .....	39
$G(s)$	Função de transferência do caminho à frente .....	45
<i>I</i>	Corrente .....	33
<i>j</i>	número complexo $\sqrt{-1}$ .....	35
<i>p</i>	Momento .....	39
<i>q</i>	Deslocamento .....	39
$R_0$	Impedância na frequência zero .....	35
$R_\infty$	Impedância em uma frequência infinita .....	35
<i>s</i>	Variável complexa da transformada de Laplace .....	45
$S_e$	Fonte de esforço .....	40
$S_f$	Fonte de fluxo .....	40
<i>t</i>	Tempo .....	39
$t_0$	Tempo inicial .....	44

$V$	Tensão .....	33
$Z$	Impedância .....	33



# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>24</b>
<b>1.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>24</b>
<b>1.3</b>	<b>Contribuições</b>	<b>25</b>
<b>1.4</b>	<b>Organização do trabalho</b>	<b>25</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>Câncer: conceitos fundamentais e contexto estatístico</b>	<b>27</b>
<b>2.2</b>	<b>O Carcinoma hepatocelular</b>	<b>29</b>
<b>2.3</b>	<b>Ablação por radiofrequência ( ARF)</b>	<b>32</b>
<b>2.4</b>	<b>O Modelo de Cole-Cole</b>	<b>34</b>
<b>2.5</b>	<b>A técnica de modelagem <i>Bond Graph</i></b>	<b>38</b>
2.5.1	Software de simulação 20-sim	41
2.5.2	Análise de sistemas utilizando a abordagem do espaço de estados	44
2.5.3	Modelagem matemática de sistemas biológicos utilizando <i>Bond Graph</i>	45
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>48</b>
<b>3.1</b>	<b>Descrição do sistema</b>	<b>48</b>
<b>3.2</b>	<b>Modelagem <i>Bond Graph</i></b>	<b>50</b>
3.2.1	Diagrama <i>Bond Graph</i>	50
3.2.2	Identificação das variáveis de fluxo e estado	51
3.2.3	Formulação das relações constitutivas	53
3.2.4	Análise das junções	54
<b>3.3</b>	<b>Análises do modelo utilizando MATLAB</b>	<b>55</b>
3.3.1	Função de transferência	56
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b>O modelo matemático <i>Bond Graph</i></b>	<b>58</b>
4.1.1	Obtenção das equações de estado	58
<b>4.2</b>	<b>Análise da resposta ao degrau</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>68</b>
<b>5.1</b>	<b>Limitações</b>	<b>69</b>
<b>5.2</b>	<b>Sugestões para trabalhos futuros</b>	<b>70</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>72</b>

# 1 Introdução

O câncer é uma doença complexa e devastadora, caracterizada pelo crescimento desordenado e muitas vezes acelerado de células que sofreram mutações. Essas mutações resultam no acúmulo de células anormais que formam tumores, os quais invadem os tecidos e causam alterações nos órgãos onde estão localizados (INCA, 2022a). O Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) relata que o câncer é um desafio para a saúde pública, com impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes e custos substanciais para o sistema de saúde (INCA, 2022c). Compreender a natureza e os mecanismos subjacentes ao câncer é de extrema importância, não apenas do ponto de vista clínico, mas também para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento mais eficazes.

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de células cancerígenas, tornando o câncer uma ameaça significativa à saúde global. Entre esses fatores de risco, destacam-se a exposição a agentes cancerígenos, predisposição genética hereditária, hábitos alimentares inadequados, ingestão de álcool e o uso de cigarro (OPAS, 2020). A interação complexa entre esses fatores contribui para a ampla incidência do câncer e a sua posição destacada como uma das principais causas de mortalidade na população mundial.

Em 2000, o Observatório Global do Câncer (OGC) estimava que 22 milhões de pessoas viviam com a doença, com o surgimento de 10 milhões de novos casos, representando um aumento de 22% em relação ao ano anterior. As projeções indicavam uma estimativa de seis milhões de mortes, abrangendo diversos tipos de câncer. Parkin (2001) previu que, até o ano de 2020, poderíamos esperar o surgimento de 15 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes, com base no crescimento populacional. Esses números destacam o impacto significativo do câncer em nível global.

Os dados mais recentes, provenientes do levantamento realizado em 2020 pelo OGC, confirmam as previsões feitas duas décadas atrás. Estima-se que mais de 19 milhões de novos casos e aproximadamente 10 milhões de mortes ocorreriam nos dois anos seguintes (SUNG et al., 2021). No contexto brasileiro, o INCA previa mais de 600 mil novos casos de câncer para o biênio 2020-2022 (INCA, 2019).

Diante desses números alarmantes e da constatação de que o câncer continua a ser uma ameaça global, é fundamental que a sociedade e os sistemas de saúde redobrem os esforços na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz dessa doença. A conscientização sobre os fatores de risco, a promoção de hábitos de vida saudáveis e o acesso a serviços de saúde de qualidade são elementos essenciais na luta contra o câncer. Além disso, a pesquisa contínua e o desenvolvimento de terapias inovadoras são cruciais para melhorar

---

as perspectivas de tratamento e reduzir o impacto devastador que o câncer exerce sobre indivíduos e comunidades em todo o mundo.

A pandemia da COVID-19, conforme apontado por [Sung et al. \(2021\)](#), inegavelmente exerceu um impacto significativo nas estimativas relacionadas ao câncer para os anos vindouros. A interrupção no atendimento ambulatorial e a subsequente alteração na rotina de tratamento dos pacientes, como documentado por [Saini et al. \(2020\)](#) e [Hanna, Evans e Booth \(2020\)](#), são fatores que moldaram essa perspectiva. Como decorrência dessa situação, é esperado que o diagnóstico do câncer ocorra em estágios mais avançados, o que, por sua vez, pode resultar em um aumento nas taxas de mortalidade, como observado por [Patt et al. \(2020\)](#). Mesmo sem considerar o reflexo da COVID-19, o INCA estima mais de 700 mil novos casos de câncer para o biênio 2023-2025 ([INCA, 2022b](#)).

Além da ameaça global do câncer, o câncer de fígado emerge como uma das doenças mais letais, frequentemente figurando entre os cinco tipos que mais causam mortes por câncer em todo o mundo, como apontado por [Bray et al. \(2018\)](#) e [Sung et al. \(2021\)](#). A tendência de aumento no número de mortes provocadas por essa enfermidade, possivelmente ultrapassando um milhão de óbitos até o ano de 2040, conforme previsto por [Rumgay et al. \(2022\)](#), é alarmante. No contexto brasileiro, o INCA registra o surgimento de 11 mil novos casos de câncer de fígado anualmente ([INCA, 2022b](#)). Esses números alarmantes ressaltam a urgente necessidade de políticas públicas e ações direcionadas para a prevenção e tratamento dessa enfermidade, com o objetivo de reduzir as taxas de mortalidade.

O Carcinoma hepatocelular (CHC), o tipo mais comum de câncer de fígado tem origem nas células parenquimatosas. Essas células são responsáveis pelas funções metabólicas do órgão, como a metabolização de substâncias e a regulação de diversas funções vitais, como destacado por [Chidambaranathan-Reghupaty, Fisher e Sarkar \(2021\)](#). As complexas alterações fisiopatológicas que levam ao desenvolvimento das células cancerígenas no fígado estão relacionadas a diversos fatores de risco, como o consumo excessivo de bebida alcoólica, diabetes *mellitus* e infecções virais por hepatite B e C, além de predisposição genética e doenças hepáticas preexistentes, conforme apontado por [Llovet, Kelley et al. \(2021\)](#).

A cirrose hepática, uma condição crônica que afeta o fígado, figura como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CHC ([CHAGAS et al., 2020](#)). Estudos estimam que de 70% a 80% dos casos de CHC ocorram em pacientes com cirrose preexistente ([PARANAGUÁ-VEZOZZO et al., 2014](#)). Essa condição é caracterizada pela substituição das células saudáveis do fígado por cicatrizes fibrosas, o que impacta significativamente na função do órgão ([VANPUTTE et al., 2016](#)), aumentando consideravelmente a probabilidade de desenvolvimento do CHC.

Em vista dessa complexa realidade, a prevenção do câncer emerge como uma das estratégia fundamental para reduzir sua incidência. Com o tempo, uma série de fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer foram identificados, abrangendo aspectos

socioeconômicos, comportamentais, genéticos, condições de trabalho, estratégias nutricionais e qualidade de vida, como discutido por [Rodrigues, Cruz e Paixão \(2015\)](#) e [Nascimento et al. \(2015\)](#). Nesse contexto, políticas públicas de saúde, como o combate ao tabagismo, o controle da obesidade e campanhas de vacinação, foram implementadas para exercer um impacto positivo na prevenção indireta da doença ([LIPPMAN; LEVIN, 2005](#)). Dessa forma, é imperativo que essas estratégias sejam mantidas e aprimoradas, especialmente no que diz respeito ao câncer de fígado, dado seu crescente impacto e gravidade, com vistas a preservar a saúde e o bem-estar da população.

Outra ação importante nesse contexto é o diagnóstico precoce do câncer. Essa etapa é crucial para identificar a doença logo em seu estágio inicial e proporcionar opções de escolha de tratamento, o que reduz a morbidade do paciente e melhora sua sobrevivência ([JANUSZEWICZ; FITZGERALD, 2019](#); [HUNTER; HINDOCHA; LEE, 2022](#)). No entanto, essa etapa pode ser complexa e enfrentar desafios que vão desde a falta de acesso da população a exames diagnósticos até a ausência de biomarcadores específicos para sua detecção ([TSUCHIYA et al., 2017](#); [GHEORGHE et al., 2020](#); [PAZ et al., 2022](#)).

O CHC é considerado um tumor com características moleculares heterogêneas, resultado de uma série de mutações genéticas, o que dificulta seu diagnóstico por meio de biomarcadores; assim, os exames de imagem são os mais utilizados para sua detecção em estágios mais recentes ([FORNER; REIG; BRUIX, 2018](#)). É importante o acompanhamento periódico do estado de saúde do paciente, pois a doença em seu estágio inicial pode não apresentar sintomas e ser identificada pela presença de alterações em exames como a ultrassonografia abdominal; adicionalmente, podem ser solicitados exames de imagem com contrastes e também biópsias ([LLOVET; KELLEY et al., 2021](#)).

Uma vez que a lesão maligna é diagnosticada, é necessário conhecer qual a dimensão do tumor e se houve comprometimento de outras estruturas adjacentes; essa etapa é chamada de estadiamento. Existem diversos sistemas que fazem essa classificação e cada um leva em consideração diferentes características, apresentando vantagens e desvantagens dependendo do caso em análise ([CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021](#)). Uma das principais ferramentas de estadiamento utilizada na prática clínica oncológica é o Sistema TNM (tumor, nódulo, metástase) de Classificação dos Tumores Malignos, proposto pela União Internacional para Controle do Câncer (UICC) e também aprovado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ([AMIN et al., 2017](#)).

Este sistema classifica o tumor primário quanto à sua extensão, presença ou não de metástase em linfonodos regionais e metástase em outros órgãos do corpo ([SAÚDE DO BRASIL; ATENÇÃO À SAÚDE; CÂNCER, 2004](#)). Com esta classificação, é possível selecionar a terapia mais adequada para tratamento, prever as possíveis complicações, além de avaliar o resultado dos tratamentos utilizados ([SAÚDE DO BRASIL; ATENÇÃO À SAÚDE; REGULAÇÃO AVALIAÇÃO E CONTROLE et al., 2022](#)). No entanto, o Sistema TNM possui

algumas limitações quando se trata do estadiamento do CHC, pois não reflete o prognóstico para alguns casos, como tumores descobertos tardiamente, o estado funcional do órgão, entre outros fatores (STUDY OF THE LIVER, 2018).

O critério de Barcelona, também conhecido como Sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), é um dos sistemas de estadiamento mais utilizados para a classificação do CHC (BRUIX; SHERMAN, 2011). No critério BCLC, são considerados o tamanho do tumor, a quantidade de lesões existentes, a presença de vascularização, além das condições clínicas gerais do paciente e a função hepática (FORNER; REIG; BRUIX, 2018; STUDY OF THE LIVER, 2018). O tumor é enquadrado em cinco estágios: 0, A, B, C e D; onde 0 representa uma lesão em fase inicial com o paciente em bom estado de saúde e sem sintomas relacionados ao câncer, e D é o estágio mais crítico, onde a doença está avançada com comprometimento severo das funções hepáticas (LLOVET; BRÚ; BRUIX, 1999).

O estadiamento é um processo relevante para a escolha do tratamento com melhor prognóstico para o paciente (FORNER; REIG; BRUIX, 2018). Em geral, de acordo com a classificação BCLC, tumores em estágio inicial (classificação 0 ou A) têm como principais tratamentos curativos a ressecção, o transplante hepático ou a ablação local (BRUIX; SHERMAN, 2011; FORNER; REIG; BRUIX, 2018; CHAGAS et al., 2020).

A cirurgia para ressecção é um dos principais tratamentos para tumores únicos e menores do que 3 cm; no entanto, apresenta alta taxa de recidiva (WANG, D. et al., 2023). Fatores como presença de células cancerígenas em vasos sanguíneos e na margem da cirurgia contribuem para a formação de um novo tumor no local (LIN et al., 2022).

Quando o paciente possui outras doenças, como a cirrose, por exemplo, e algum grau de comprometimento nas funções hepáticas, a ressecção cirúrgica não é recomendada, sendo necessário considerar outras terapias para o tratamento (CHAGAS et al., 2020). O transplante hepático é uma alternativa para tratar o CHC quando este está associado a outras comorbidades hepáticas, pois reestabelece a função do órgão por meio de sua substituição (CHAGAS et al., 2020).

Apesar do aumento no número de transplantes ao longo dos anos, a disponibilidade de órgãos ainda é insuficiente e o tempo de espera na fila para realizar o procedimento impactam no sucesso do tratamento. Além disso, a complexidade do procedimento e a necessidade de cuidados contínuos podem influenciar o prognóstico favorável (FORNER; REIG; BRUIX, 2018; LLOVET; KELLEY et al., 2021).

Com os avanços tecnológicos na área da saúde, novas técnicas cirúrgicas minimamente invasivas têm sido empregadas para tratar tumores sólidos, incluindo o câncer de fígado (ARRUEBO et al., 2011). Nesse contexto, a ablação por radiofrequência (ARF) surge como uma opção promissora para pacientes com tumores iniciais não elegíveis para ressecção cirúrgica (SHAH et al., 2013; WANG, D. et al., 2023). O procedimento envolve a aplicação

de corrente elétrica alternada de alta frequência no tecido tumoral por meio de um eletrodo guiado por imagem. Essa corrente induz a movimentação de íons, gerando calor por fricção, o qual é dissipado no tecido, provocando necrose do tecido e, conseqüentemente, eliminação das células malignas (BERJANO, E. J.; ROMERO-MÉNDEZ; FRANCO, 2010; VOGEL et al., 2022).

Uma das principais vantagens da ARF é sua eficácia em destruir o tumor, preservando a função hepática saudável. Ao contrário da cirurgia, que envolve a remoção de parte do fígado, a ARF é um procedimento com menor incidência de complicações e tempo de recuperação reduzido (SCHULLIAN et al., 2020). Além disso, é um procedimento que pode ser repetido, se necessário, para tratar lesões recorrentes ou múltiplos tumores no fígado.

No entanto, é relevante salientar que a ARF possui suas limitações. Conforme destacado por Zhou et al. (2021), estudos clínicos demonstram uma maior eficácia da ARF em tumores de tamanho reduzido, com diâmetro inferior a 5 cm, atingindo uma taxa de sucesso de até 99% em tumores  $\leq 3$  cm. Todavia, para tumores maiores, não se garante a ablação completa do tecido tumoral e a obtenção de uma margem de segurança. Além disso, Pillai et al. (2015) ressaltam que a eficácia desse tratamento pode ser comprometida quando o tumor está localizado próximo a estruturas críticas, como vasos sanguíneos ou ducto biliar. Nesses cenários, Llovet, Kelley et al. (2021) sugerem que outras alternativas terapêuticas, como a embolização transarterial (TACE) ou a quimioembolização, podem ser consideradas.

Apesar de comprovada em diversos estudos clínicos (ZHOU et al., 2021), a eficácia da ARF ainda requer melhorias contínuas para maximizar os resultados clínicos e a segurança do procedimento. Outro desafio enfrentado pela ARF é a sua aplicação quando o tumor está localizado próximo a vasos sanguíneos, o que pode limitar a transferência de energia para o tecido alvo (MINAMI; KUDO, 2011).

Além disso, o fenômeno de *roll-off*, que consiste no aumento abrupto da impedância do tecido durante a ablação, representa outro desafio significativo (FONSECA, R. D. da et al., 2021). A heterogeneidade das características biofísicas do fígado, como sua condutividade térmica e elétrica, também precisa ser considerada (BRACE, 2009). Essas particularidades contribuem para uma distribuição de calor não uniforme, favorecendo a ocorrência de ablações malsucedidas e aumentando o risco de recorrência da doença (ISHIKAWA et al., 2023)."

Assim, uma série de estudos experimentais e teóricos foi conduzida visando o avanço da técnica de ARF. Um estudo conduzido por Brace (2009) destacou a interferência das propriedades elétricas e mecânicas na eficácia da ablação. Pillai et al. (2015) realizaram um experimento com um modelo *ex vivo* bovino para investigar o efeito dissipador de calor em tumores próximo a grades vasos sanguíneos durante procedimentos ablativos. Além disso, Ronei Delfino da Fonseca et al. (2021) utilizaram um modelo *ex vivo* para obter parâmetros

da curva de impedância do procedimento de ARF.

Outra pesquisa relevante foi conduzida por [Trujillo, Alba e Enrique Berjano \(2012\)](#) por meio de ensaios *ex vivo*, investigando a relação entre o fenômeno de *roll off* e a distribuição espacial do tecido desidratado durante a ARF com o uso de um eletrodo resfriado. As pesquisas envolvendo a ARF têm explorado o uso de diferentes tipos de eletrodos, sistemas de resfriamento e melhorias no equipamento gerador de corrente em alta frequência ([AHMED et al., 2011](#)). Um tema recorrente nessas pesquisas é a necessidade de compreender as interações entre a energia de radiofrequência e o tecido hepático, a fim de desenvolver estratégias para otimizar a distribuição de energia e minimizar os danos ao tecido saudável adjacente ao tumor.

O fígado apresenta propriedades específicas que devem ser consideradas, como alta condutividade térmica e perfusão sanguínea, que diferem das propriedades do tecido tumoral. O estudo conduzido por [Laufer et al. \(2010\)](#) em um modelo animal *ex vivo* teve como objetivo medir a impedância elétrica do tecido tumoral hepático e do tecido hepático saudável. Na conclusão, os autores ressaltaram a importância do conhecimento dessas características para a aplicação de técnicas ablativas, como ARF. Eles também enfatizaram a necessidade de conhecer a impedância de tumores benignos e a importância de realizar mais medições de bioimpedância em outros tecidos humanos.

Medições das características biofísicas do fígado e do tecido tumoral são frequentemente conduzidas em ensaios *in vivo* e *ex vivo*. Entretanto, essas abordagens apresentam limitações importantes. Embora as pesquisas com modelo animal forneçam grandes contribuições para a área da saúde, é essencial considerar as diferenças anatômicas e fisiológicas significativas entre os animais e os seres humanos, o que pode dificultar a translação dos resultados experimentais para a prática médica real ([TSILIDIS et al., 2013](#); [ISHIKAWA et al., 2023](#)). Além disso, questões éticas e de bem-estar animal também estão associadas ao uso desses modelos. Portanto, sempre que possível, é recomendado explorar modelos alternativos ([QUEIROZ et al., 2019](#)).

Como forma alternativas aos modelos animais, os ensaios *in silico*, que fazem uso de ferramentas computacionais, têm se mostrado uma ferramenta útil para avaliar questões envolvendo a ARF. [Irastorza, D'Avila e Enrique Berjano \(2018\)](#), por exemplo, propuseram um modelo computacional para estudar o impacto da latência térmica na profundidade da lesão gerada durante o procedimento. Em outra pesquisa, [Irastorza, González-Suárez et al. \(2020\)](#) analisaram a distribuição de energia fornecida pelo gerador de radiofrequência entre os eletrodos ativo e dispersivo. No estudo realizado por [Almeida et al. \(2021\)](#), foi analisado o processo de transferência de calor durante o procedimento de ARF em um tumor hepático. Esses estudos exemplificam o papel dos ensaios *in silico* na compreensão e otimização da ARF no tratamento do câncer de fígado.

Na medicina, modelos computacionais têm desempenhado um papel crucial na

compreensão e aprimoramento de procedimentos médicos, incluindo tratamentos para o câncer. No contexto do câncer de fígado e da técnica de ARF, modelos análogos elétricos são empregados para representar as propriedades elétricas específicas do fígado e dos fenômenos envolvidos nesse procedimento (MARQUES, 2016; FONSECA, R. D. da et al., 2021). Esses modelos matemáticos são construídos com base em princípios matemáticos e físicos, levando em conta as características dos sistemas biológicos, e têm sido amplamente empregados para simular sistemas complexos e aperfeiçoar os procedimentos médicos em diversas áreas da saúde, proporcionando uma valiosa ferramenta para a pesquisa e a prática clínica.

No contexto da descrição de sistemas biológicos por meio de modelos matemáticos, o modelo de Cole-Cole desempenha um papel fundamental na caracterização das propriedades elétricas dos tecidos. Proposto por Cole e Cole em 1941, esse modelo matemático permite uma representação detalhada de materiais complexos, incluindo os tecidos biológicos, estabelecendo uma relação entre a permissividade complexa do material e a frequência aplicada (COLE, K. S.; COLE, R. H., 1941). Através da equação de Cole, é possível descrever as propriedades elétricas dos tecidos biológicos por meio de um circuito elétrico composto por elementos resistivos e capacitivos (IVORRA et al., 2005).

O modelo de Cole-Cole tem diversas aplicações práticas, como carga em circuitos elétricos de radiofrequência. Uma dessas aplicações permite inferir informações sobre a impedância do tecido hepático para aprimorar o projeto de dispositivos médicos (FONSECA CAMPOS, 2022). Além disso, a utilização desse modelo possibilita a análise de parâmetros em diferentes cenários, o que abre novas possibilidades para discussões mais aprofundadas e avanços na compreensão dos fenômenos envolvidos (FONSECA, R. D. da et al., 2021).

Apesar de amplamente utilizado, o modelo de Cole-Cole apresenta algumas limitações e simplificações, como o pressuposto de homogeneidade dos tecidos biológicos em termos de suas propriedades elétricas. No entanto, devido à presença de diferentes tipos de células, essas propriedades podem sofrer variações significativas. Portanto, para obter um modelo mais preciso e representativo, é fundamental considerar as características específicas do cenário em que o modelo é aplicado (MCADAMS; JOSSINET, 1996). A compreensão das variações na composição e nas propriedades elétricas dos tecidos é essencial para ajustar o modelo de Cole-Cole, garantindo resultados mais confiáveis em aplicações práticas (MCADAMS; JOSSINET, 1996; LAUFER et al., 2010).

Uma abordagem que ilustra a adaptação do modelo de Cole-Cole foi apresentada no trabalho de Huang et al. (2012), no qual o modelo de Cole-Cole foi adaptado para representar um sistema considerando a bioimpedância do tecido hepático e do fluxo sanguíneo. Em outro estudo, conduzido por Marques (2016), o modelo de Cole-Cole foi novamente adaptado para viabilizar a análise da impedância de um eletrodo, considerando a variação de propriedades entre tecidos vivos e *ex vivo*. Essas adaptações tornam o modelo de Cole-Cole uma ferramenta valiosa para a análise das propriedades elétricas dos tecidos biológicos em diferentes cenários.



Nesse contexto, a adaptação do modelo de Cole-Cole surge como uma abordagem promissora para aprimorar a técnica de ARF no tratamento do CHC. No entanto, até o momento, poucos estudos exploraram a utilização desse modelo análogo em cenários que envolvem a presença de vasos sanguíneos, gordura e tecido fibroso, fatores frequentemente associados ao tecido hepático com cirrose. A consideração dessas características específicas pode proporcionar uma representação mais realista do tecido hepático afetado pelo CHC.

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo propor um modelo de Cole-Cole adaptado que leve em conta a complexidade do tecido hepático e suas variações biofísicas, visando uma melhor compreensão das interações entre a energia de radiofrequência e o tecido hepático durante a ARF. Para isso será proposto um modelo elétrico análogo ao biológico, que será equacionado por meio da técnica de modelagem *Bond Graph* (BG).

A técnica de modelagem BG permite a representação de sistemas dinâmicos por meio de elementos gráficos que representam o fluxo de energia e potência do sistema (KY-PUROS, 2013). Utilizado em diversas áreas da engenharia, o BG é especialmente relevante em aplicações médicas, pois permite a integração de diferentes elementos, como sistemas elétricos, mecânicos e térmicos, em um único modelo unificado (SILVA et al., 2018).

Com o avanço das pesquisas em modelos computacionais e o refinamento do modelo de Cole-Cole, espera-se contribuir significativamente para o campo da oncologia e para a prática clínica, fornecendo subsídios para o aprimoramento dos procedimentos de ARF, aumentando a taxa de sucesso no tratamento de CHC e melhorando a qualidade de vida dos pacientes

## 1.1 Objetivo Geral

O objetivo desta dissertação de mestrado é desenvolver e validar um modelo de Cole-Cole adaptado, utilizando a técnica de modelagem *Bond Graph*, para aprimorar a eficácia da ablação por radiofrequência no tratamento do Carcinoma hepatocelular, considerando as características biofísicas do tecido hepático afetado pelo CHC.

## 1.2 Objetivos específicos

- Propor um circuito análogo baseado no modelo de Cole-Cole para contemplar as complexidades do tecido hepático afetado pelo CHC, levando em consideração a presença de vasos sanguíneos, gordura e tecido fibroso associados à cirrose hepática;
- Desenvolver o modelo matemático do circuito análogo proposto utilizando a técnica de modelagem BG;
- Analisar o modelo obtido utilizando técnicas de controle moderno.

## 1.3 Contribuições

As contribuições desse trabalho são significativas e podem ser destacadas da seguinte forma:

- *Desenvolvimento de um modelo adaptado de Cole-Cole*: este trabalho propõe um modelo de Cole-Cole para acomodar as complexidades do tecido hepático afetado pelo CHC. Isso se torna crucial, uma vez que o CHC dificilmente afeta o fígado saudável. Portanto, é fundamental representar as características inerentes desse tecido doente, como a presença de células de gordura e tecido fibroso associados à cirrose hepática. A adaptação do modelo visa oferecer uma representação mais precisa do tecido afetado, possibilitando uma abordagem potencialmente mais eficaz no tratamento do CHC.
- *Utilização da técnica de modelagem BG*: a aplicação da técnica de modelagem BG para desenvolver o modelo matemático do circuito análogo é uma contribuição significativa. Essa abordagem permite a criação de uma equação matemática que representa o sistema, levando em consideração características específicas do tecido hepático afetado pelo CHC. Essa modelagem é essencial para entender a interação entre a energia de radiofrequência e o tecido alvo.
- *Análise com técnica de controle moderno*: além da modelagem, este trabalho realiza uma análise do modelo obtido utilizando técnicas de controle moderno. Isso é relevante porque ajuda a avaliar a eficácia da abordagem proposta no tratamento do CHC. A análise com técnicas de controle fornece informações sobre a estabilidade e a resposta do sistema, o que é crucial para a validação da estratégia.
- *Relevância para aplicação de controle*: uma contribuição adicional desse trabalho é a conexão entre a modelagem de Cole-Cole adaptada e aplicações de controle. O conhecimento gerado a partir desta dissertação não apenas aprimora a compreensão das propriedades biofísicas do tecido hepático, mas também tem potencial para ser aplicado em sistemas de controle médico que envolvam o CHC. Isso pode abrir portas para abordagens mais precisas e eficazes no campo da medicina.

## 1.4 Organização do trabalho

Esta dissertação está dividida em cinco capítulos. A [Figura 1](#), apresentada abaixo, ilustra sucintamente a estrutura da dissertação. O primeiro capítulo introduz o tema da pesquisa, apresentando a contextualização, os objetivos deste trabalho e as principais contribuições do estudo.

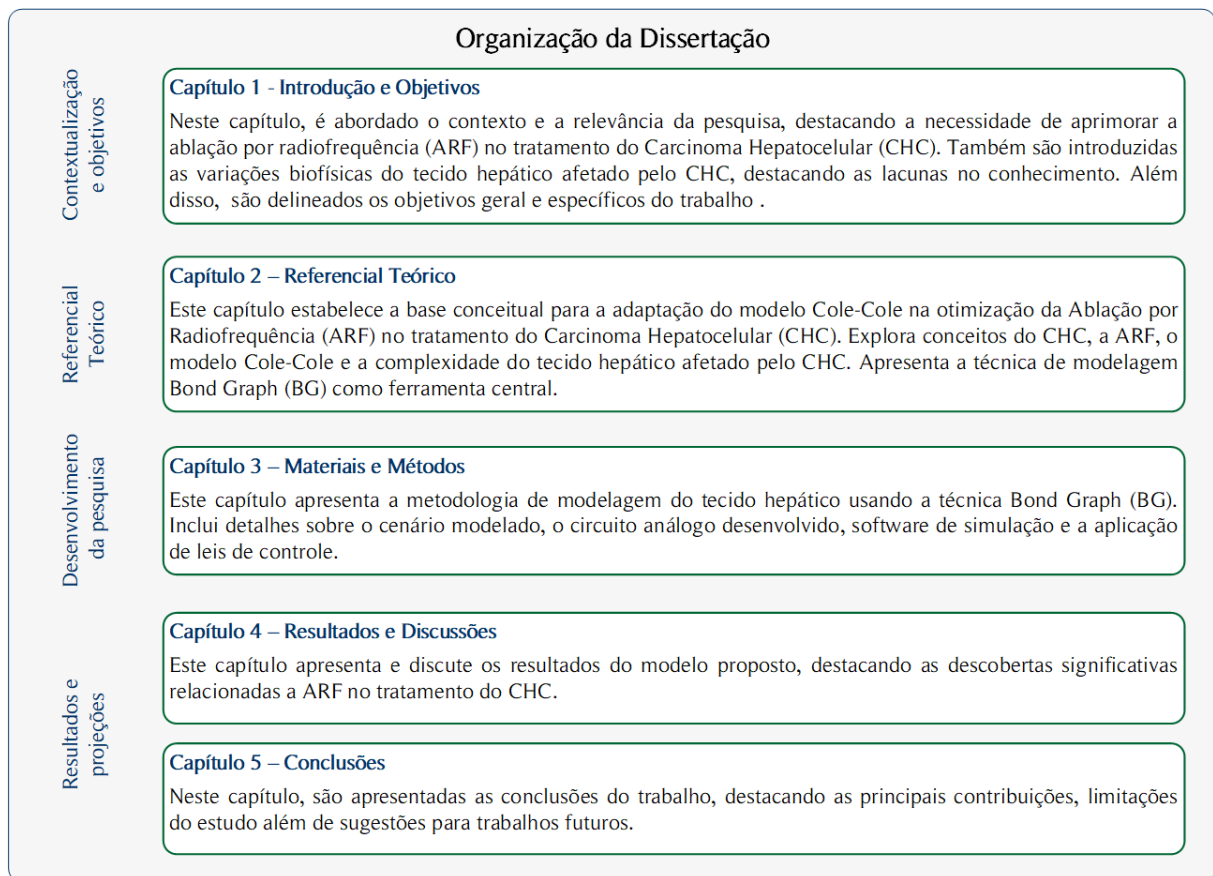
O segundo capítulo aborda os conceitos teóricos que servem de base para o desenvolvimento do trabalho. Essa revisão inclui informações gerais sobre o câncer e a problemática

do CHC, principal tipo de câncer de fígado, e também aborda a técnica de ARF, umas das principais terapias de tratamento para o CHC. Por fim, é discutida a representação matemática de sistemas, demonstrando como tecidos biológicos são representados dessa maneira.

No terceiro capítulo, são descritos os materiais e métodos utilizados nesta dissertação, com foco no procedimento para obtenção do modelo matemático do sistema utilizando a técnica BG. O capítulo quatro apresenta os resultados obtidos e as discussões pertinentes.

As conclusões deste estudo são apresentadas no capítulo cinco, juntamente com as limitações encontradas e as sugestões para trabalhos futuros.

Figura 1 – Estrutura geral da dissertação, incluindo capítulos introdutórios, teóricos, metodológicos, de resultados e conclusões.



Fonte: Elaboração própria.

## 2 Fundamentação Teórica

No capítulo de fundamentação teórica, o presente trabalho tem como objetivo fornecer uma base conceitual para a abordagem da adaptação do modelo Cole-Cole como uma estratégia para aprimorar a técnica de ARF no tratamento do CHC. Inicialmente são apresentados conceitos fundamentais e estatísticas relevantes a respeito dessa doença. Em seguida, são exploradas as características essenciais do CHC, o tipo mais comum de câncer primário do fígado, com ênfase em sua incidência, fatores de risco e principais métodos de tratamento. Adicionalmente, discute-se a ARF, abordando seu princípio de funcionamento e aplicação no tratamento do CHC. O modelo de Cole-Cole também é apresentado, enfatizando sua aplicação no contexto da engenharia biomédica e ressaltando sua relevância para compreensão das propriedades biofísicas dos tecidos. Além disso, serão exploradas as particularidades do tecido hepático, evidenciando a necessidade de uma representação adequada que leve em conta a complexidade do tecido afetado pelo CHC. Por fim, a técnica de modelagem BG é introduzida como uma ferramenta viável para a obtenção da equação matemática que representa o sistema, permitindo a integração coerente dos elementos envolvidos na interação entre a energia de radiofrequência e o tecido hepático.

### 2.1 Câncer: conceitos fundamentais e contexto estatístico

O termo "neoplasia" (do grego "*neo*", nova, e "*plasis*", forma) é utilizado para designar um tecido que mantém seu crescimento rápido e desordenado mesmo após a pausa dos estímulos para o crescimento de um tecido normal (KIERSZENBAUM; TRES, 2021). Esse crescimento anormal pode resultar na formação de uma massa volumosa chamada de tumor (MEDRADO, 2015). De modo geral, um tumor é classificado como neoplasia benigna quando sua taxa de crescimento é lenta e ocorre de forma localizada no tecido de origem, não se espalhando para outras estruturas funcionais do organismo, pois são encapsulados por tecido conjuntivo. No entanto, mesmo sendo encapsulados, esses tumores têm a capacidade de comprimir órgãos e estruturas adjacentes (SANTOS PETRY et al., 2022).

O termo "câncer" é utilizado para designar diversos tipos de neoplasias malignas, caracterizadas por apresentar alta taxa de multiplicação celular, resultando em tumores de crescimento rápido. Esses tumores são pouco delimitados e têm capacidade significativa de disseminação de células através dos vasos sanguíneos e do sistema linfático. Quando essas células alteradas desenvolvem um tumor em um tecido distante do tumor primário, ocorre o processo de metástase. A metástase é um evento grave que contribui para a progressão e a

disseminação da doença cancerígena (SANTOS PETRY et al., 2022).

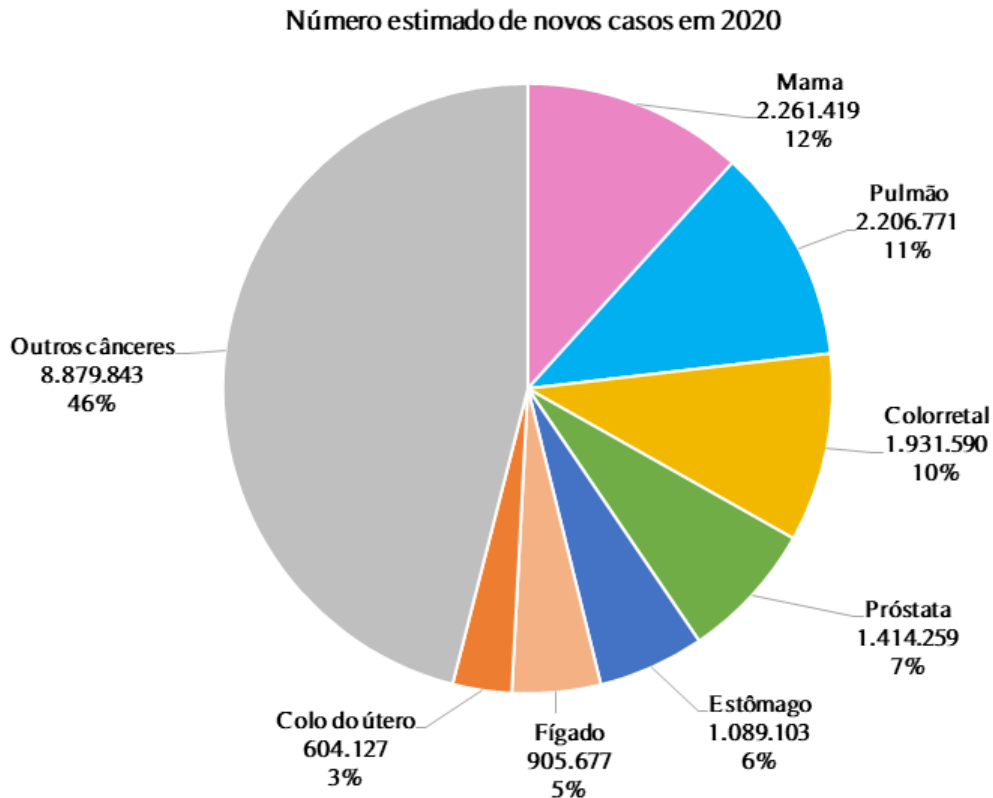
O processo bioquímico que leva à formação do câncer, conhecido como oncogênese, é complexo e envolve diversos fatores, desde herança genética até exposição a agentes químicos, por exemplo (LODISH et al., 2014). Resumidamente, esse processo ocorre em três estágios até que o tumor se desenvolva. No primeiro estágio, chamado de iniciação, a célula é exposta a agentes carcinogênicos que causam alterações genéticas em sua estrutura. No estágio de promoção, as células geneticamente modificadas iniciam a transformação em células cancerígenas sob exposição prolongada ao agente promotor do câncer. Por fim, no estágio de progressão, as células começam a multiplicar-se desordenadamente até que o câncer se estabeleça completamente, momento em que podem surgir sintomas ou o diagnóstico pode ser realizado (ALMEIDA et al., 2004).

Quando um tumor maligno é diagnosticado, geralmente é realizado o estadiamento utilizando o Sistema TNM (tumor, nódulo, metástase) (AMIN et al., 2017). Nesse procedimento, são avaliados a origem do tumor primário, o tamanho do tumor e a presença de metástases. Além disso, é avaliado o tipo de célula que originou a neoplasia, sendo comumente categorizado em carcinomas (células epiteliais), sarcomas (células do tecido conjuntivo), mielomas e linfomas (células do sistema sanguíneo), tumores neuroendócrinos (células neuroendócrinas), leucemia (células da medula óssea), entre outros (KIERSZENBAUM; TRES, 2021). Essa identificação é importante para traçar o perfil molecular do tumor, permitindo assim um tratamento adequado com melhor prognóstico para o paciente (VANPUTTE et al., 2016).

O câncer é, indiscutivelmente, um problema de saúde pública em constante ascensão tanto em âmbito mundial quanto nacional. As estimativas globais fornecidas pelo OGC revelam um aumento significativo na incidência e na mortalidade do câncer nas últimas décadas, representando um desafio global para os sistemas de saúde (PARKIN, 2001; SUNG et al., 2021). A Figura 2 destaca o número estimado de novos casos de câncer para o ano de 2020, com ênfase nos cânceres de mama, pulmão, colorretal, próstata, estômago, fígado e colo do útero (OBSERVATORY, 2023).

No contexto nacional, O INCA estimava em 2019 o surgimento de aproximadamente 600 mil novos casos nos dois anos seguintes (INCA, 2019). No entanto, o último estudo divulgado em 2022 pelo INCA revela um aumento significativo nesse número, com projeção de 700 mil novos casos de câncer. É fundamental ressaltar que essa estimativa não reflete completamente o impacto da emergência sanitária da COVID-19, que pode ter influenciado tanto a incidência quanto o diagnóstico da doença (INCA, 2022a). Esses dados evidenciam a crescente magnitude do câncer como um desafio de saúde pública e reforçam a necessidade contínua de ações preventivas, detecção precoce e tratamento eficaz para lidar com essa doença.

Figura 2 – Estimativa do número de novos casos de câncer para o ano de 2020, abrangendo a população mundial, de ambos os sexos e todas as faixas etárias. Foram estimados aproximadamente 19,3 milhões de novos casos, com destaque para os cânceres de mama, pulmão, colorretal, próstata, estômago, fígado e colo de útero.



Fonte: Adaptado de (OBSERVATORY, 2023).

## 2.2 O Carcinoma hepatocelular

O câncer de fígado é uma condição oncológica complexa que apresenta alta taxa de letalidade, sendo um dos tipos de câncer que mais causa mortes em todo o mundo (SUNG et al., 2021). No Brasil, o INCA atualizou sua estimativa para o biênio 2023-2025, incluindo novos dados sobre essa comorbidade que não eram apresentados em estudos anteriores. Conforme as projeções do INCA, espera-se que ocorram mais de 10 mil novos casos de câncer de fígado por ano nesse período (INCA, 2022a).

À medida que exploramos o impacto global do câncer de fígado, é crucial entender a variedade de tipos de câncer hepático e suas características distintas. O hepatoblastoma é um tipo comum em crianças menores de três anos de idade. Já o angiossarcoma hepático é um tipo raro, que acomete os vasos sanguíneos do fígado, e o colangiocarcinoma é um câncer que se origina nas vias biliares (WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020). No entanto,

o tipo mais comum é o CHC, que representa mais de 80% dos casos e se desenvolve a partir dos hepatócitos (células parenquimatosas do fígado), as principais células do fígado (CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY; FISHER; SARKAR, 2021).

O desenvolvimento do CHC dificilmente ocorre em um fígado saudável e está frequentemente relacionado a doenças preexistentes como hepatite viral crônica, cirrose hepática, obesidade e diabetes (EL-SERAG; RUDOLPH, 2007). Além disso, o consumo excessivo de álcool também é considerado um fator importante de risco para o CHC. Weber e Jaeck (2002) destaca que cerca de 90% dos casos de siglaCarcinoma hepatocelularCHC estão associados à cirrose. A prevenção e controle dessas condições são medidas preventivas que podem ajudar na redução do risco de desenvolvimento da doença (LLOVET; KELLEY et al., 2021).

O diagnóstico do CHC é feito geralmente por meio de exames de imagem, como a tomografia computadorizada e ultrassonografia com contraste (LLOVET; KELLEY et al., 2021). Esses exames ajudam a identificar a presença de lesões suspeitas no fígado. No entanto, em alguns casos, é necessário que se faça uma biópsia investigativa para que se conclua o diagnóstico do tumor maligno. A biópsia coleta uma amostra do tecido para análise microscópica, permitindo a identificação das características histológicas do CHC (VILLANUEVA, 2019).

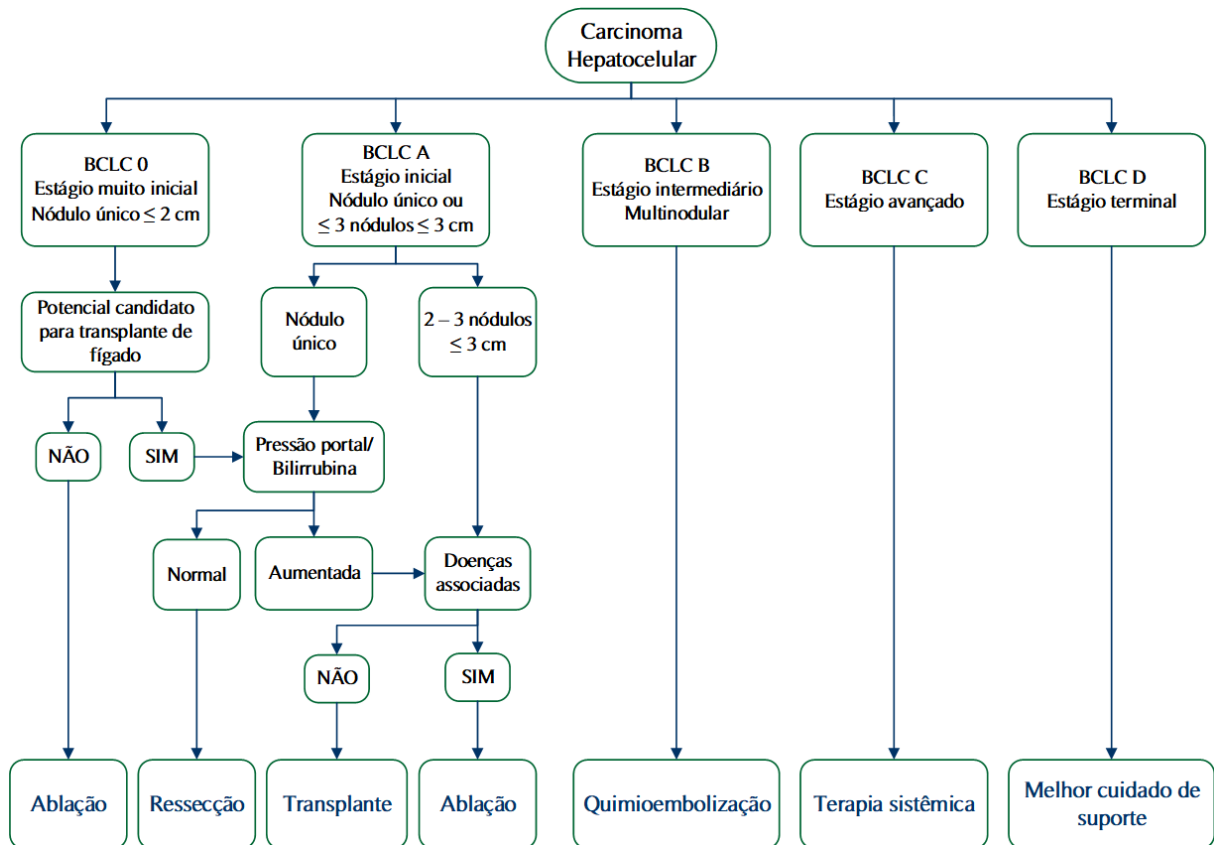
A escolha da abordagem terapêutica utilizada para tratar o CHC depende de vários fatores, que incluem o estágio do tumor, presença de outras comorbidades, além das condições clínicas do paciente (STUDY OF THE LIVER, 2018). O critério de Barcelona ( BCLC) desempenha um papel fundamental nesta etapa, pois, além de fazer o estadiamento do tumor, fornece diretrizes para o tratamento com base nos demais fatores supracitados. Essa classificação possibilita estratégias cada vez mais personalizadas e precisas de tratamento, aumentando as chances de sucesso (FORNER; REIG; BRUIX, 2018).

Cada um dos tratamentos disponíveis para tratar o CHC possui benefícios e limitações. De acordo com a classificação BCLC apresentada na Figura 3, a ressecção cirúrgica é uma das principais opções de tratamento para tumores iniciais, com o objetivo de remover completamente o tumor. Contudo, essa abordagem tem como limitações a necessidade de o paciente estar em boa condição clínica para passar pela cirurgia e ter função hepática adequada para se recuperar do procedimento (STUDY OF THE LIVER, 2018).

O transplante hepático e a ablação são alternativas de tratamento para casos iniciais com tumores menores ou iguais a 3 cm ( BCLC 0 - A). O transplante é considerando uma opção adequada para pacientes com doenças associadas, como a cirrose, pois a substituição do órgão reestabelece as funções hepáticas. No entanto, a disponibilidade e a compatibilidade de doadores são condições limitantes para sua aplicação (CHAGAS et al., 2020).

Quando a doença está em estágio intermediário ( BCLC B), a quimioembolização é uma alternativa de tratamento que injeta um fármaco quimioterápico diretamente na artéria

Figura 3 – Algoritmo de estadiamento do carcinoma hepatocelular (CHC) baseado no critério de Barcelona (BCLC). Este sistema classifica a doença em cinco estágios, de 0 a D, onde 0 é o estágio mais inicial da doença e D é considerado o estágio terminal. Além da extensão do tumor, esse sistema leva em consideração a condição clínica geral do paciente, bem como a função hepática, para sugerir soluções terapêuticas que vão desde tratamentos paliativos até o transplante do fígado.



Fonte: Adaptado de (FORNER; REIG; BRUIX, 2018).

que leva sangue para o tumor. Além disso, terapias alvo moleculares e imunoterapia são alternativas terapêuticas para os demais estágios de progressão da doença. No entanto, o sucesso desses tratamentos depende da interação do medicamento com as células tumorais, as quais podem se tornar resistentes ao longo do processo terapêutico (CHAGAS et al., 2020; LLOVET; KELLEY et al., 2021).

Nos últimos anos, o interesse por tratamentos menos invasivos e mais eficazes para o CHC tem aumentado significativamente. Nesse contexto, a ARF emergiu como uma abordagem promissora. A ARF utiliza energia de radiofrequência para destruir as células cancerígenas, proporcionando uma alternativa minimamente invasiva aos tratamentos convencionais (SHAH et al., 2013; WANG, D. et al., 2023). Na próxima seção deste trabalho, será apresentada uma análise mais detalhada da ARF, incluindo os princípios de funcionamento e as limitações desse procedimento no tratamento do CHC.



## 2.3 Ablação por radiofrequência ( ARF)

A ARF é um procedimento minimamente invasivo amplamente utilizado na oncologia para tratar de diversos tipos de tumores sólidos, incluindo câncer de mama, pulmão e fígado. Essa técnica tem demonstrado eficácia como uma alternativa à cirurgia e à quimioembolização, especialmente em pacientes com tumores pequenos que não são elegíveis para ressecção cirúrgica (SHAH et al., 2013; SCHULLIAN et al., 2020).

A técnica ARF é uma abordagem inovadora que utiliza a energia de radiofrequência para destruir seletiva e precisamente o tecido canceroso. Durante o procedimento, um gerador de sinal produz uma corrente alternada na faixa de frequência de 450 a 500 KHz, a qual é transmitida até local do tumor por meio de um eletrodo (DENYS et al., 2003). A precisão cirúrgica é assegurada pela orientação precisa do eletrodo, utilizando técnicas de imagem, tais como ultrassom, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (BERJANO, E. J.; ROMERO-MÉNDEZ; FRANCO, 2010).

Para compreender o funcionamento da ARF, é fundamental considerar como os efeitos térmicos impactam o tecido. Devido à impedância elétrica intrínseca do tecido biológico, a energia aplicada provoca a movimentação de íons no tecido e nas moléculas de água que o compõem, resultando na produção de calor devido à fricção (ELLIS; CURLEY; TANABE, 2003). O aumento de temperatura no tecido-alvo é um evento crítico para suas estruturas, pois o calor favorece a necrose por coagulação (STUDY OF THE LIVER, 2018).

Quando a temperatura atinge aproximadamente 50 °C, ocorrem alterações na estrutura do tecido, incluindo a contração das fibras de colágeno e a coagulação de proteínas. Essas mudanças podem levar à apoptose celular, um processo de morte celular programada. À medida que a temperatura continua a aumentar, se aproximando de 100 °C, as células sofrem uma perda significativa de água. A combinação desses efeitos resulta em danos irreversíveis às células cancerosas, levando à morte celular e, eventualmente, à eliminação do tecido tumoral (AHMED et al., 2011; BERJANO, E. J.; ROMERO-MÉNDEZ; FRANCO, 2010).

Do ponto de vista elétrico, a ARF pode comparada a um circuito elétrico simples, no qual o equipamento de ablação fornece a energia necessária. Os eletrodos e outros componentes utilizados no procedimento são considerados elementos resistivos, assim como o tecido biológico alvo do tratamento (AHMED et al., 2011).

Além disso, os fenômenos celulares que ocorrem devido ao aumento da temperatura, resultam no aumento da impedância do tecido. Esse aumento na impedância afeta a corrente fornecida pelo gerador, o que pode ser aproximado pela relação estabelecida pela lei de Ohm:

$$I = \frac{V}{Z}, \quad (2.1)$$

onde  $I$  representa a corrente,  $V$  a tensão e  $Z$  a impedância (AHMED et al., 2011).

Quando a impedância aumenta abruptamente, isso interrompe a continuidade do procedimento ablativo, e esse evento é conhecido como "roll-off" (MARQUES, 2016; FONSECA, R. D. da et al., 2021). Esse fenômeno tem um impacto direto no volume de necrose do tecido, o que pode prejudicar o tratamento caso o volume não atinja a margem de segurança necessária para garantir o sucesso do procedimento ablativo (FONSECA CAMPOS, 2017).

No entanto, apesar dos notáveis avanços na técnica da ARF apresentada anteriormente, persistem desafios a serem superados, especialmente no que diz respeito ao aumento do volume de ablação. O foco está voltado para aprimorar a eficácia do tratamento para tumores com dimensões superiores a 3 cm, uma vez que o aquecimento pode ser insuficiente para erradicar o tumor, conforme observado por Zhigang Wang et al. (2016). A complexidade do procedimento e os desafios inerentes instigaram a busca por modelos matemáticos capazes de descrever o comportamento da ARF no contexto do câncer.

Nesse sentido, a modelagem matemática emerge como uma ferramenta de grande relevância no refinamento do processo terapêutico da ARF, através de modelos computacionais. Ao utilizar a modelagem computacional, torna-se possível investigar uma variedade de interações que ocorrem no tecido, antecipando desdobramentos que podem ocorrer durante o procedimento. Essa abordagem oferece uma compreensão detalhada de como a energia de radiofrequência impacta o tecido, possibilitando a otimização do procedimento para torná-lo mais seguro e eficaz no tratamento do câncer.

Um exemplo dessa aplicação encontra-se no estudo conduzido por Almeida et al. (2021), que se concentrou na análise do processo de transferência de calor durante o procedimento de ARF em tumores hepáticos. O principal objetivo desse estudo foi comparar diferentes modelos matemáticos representando a transferência de calor, incluindo o modelo de Pennes e dois modelos baseados em meios porosos. Esses modelos foram resolvidos numericamente utilizando o software *Comsol Multiphysics* e, posteriormente, comparados com dados obtidos de ensaios *in vivo* disponíveis na literatura. A análise desse estudo destaca a aplicação da modelagem matemática para aprimorar a compreensão da técnica de tratamento, abrindo novas perspectivas para futuros avanços nessa área.

Adicionalmente, diversos modelos matemáticos têm sido propostos para elucidar os fenômenos que ocorrem durante a ARF em diferentes tecidos biológicos, com ênfase em duas questões essenciais desse processo: temperatura e condutividade elétrica. Como exemplo dessa abordagem, Pérez et al. (2015) direcionaram seus esforços para a análise das interferências elétrica e térmica provocadas por sondas esofágicas utilizadas para monitorar a temperatura do esôfago durante a ARF cardíaca.

No âmbito desse estudo, equações fundamentais que representam os fenômenos físicos, como a equação de biotransferência de calor foram aplicadas. Além disso, simulações

computacionais foram conduzidas utilizando o software ANSYS. Essa metodologia permitiu uma análise abrangente de complexas interações elétricas e térmicas no tecido esofágico durante o procedimento de ARF cardíaca, proporcionando ideias valiosas para a otimização dessa técnica em contextos específicos.

O estudo realizado por [González-Suárez e Enrique Berjano \(2016\)](#) apresentou uma pesquisa que comparou diversas abordagens para modelar o efeito do fluxo sanguíneo na lesão resultante do procedimento de ARF, levando em consideração a impedância desse elemento no sistema analisado. Nessa pesquisa, um sistema multidomínio, que engloba aspectos elétricos e térmicos, foi resolvido por meio do método de elementos finitos, utilizando o software *Comsol Multiphysics*. Ambos os estudos empregaram modelos que abordam os domínios elétrico e térmico para descrever os fenômenos de interesse.

Conforme discutido anteriormente, a aplicação de modelos matemáticos na ARF é essencial para a compreensão desse processo terapêutico. Para aprofundar este entendimento, apresentaremos agora o modelo de Cole-Cole. Este modelo, reconhecido por sua aplicação em engenharia biomédica, desempenhará um papel fundamental na representação do comportamento elétrico de tecidos biológicos, permitindo a proposição de um modelo personalizado que leve em consideração as características e complexidades específicas do tecido hepático.

## 2.4 O Modelo de Cole-Cole

A investigação das propriedades elétricas dos tecidos biológicos desempenha um papel fundamental na compreensão da complexidade e da funcionalidade dos sistemas em que estão presentes. A singularidade desses tecidos, caracterizada por diversas composições celulares, quantidades de fluidos e elementos constituintes, resulta em variações significativas em sua capacidade de conduzir eletricidade. Ao longo dos anos, essas propriedades têm sido extensivamente estudadas, contribuindo para avanços em áreas com medicina e biologia ([MIKLAVCIC; PAVSELJ, 2006](#)).

De acordo com [McAdams e Jossinet \(1995\)](#), as primeiras tentativas de medir as propriedades elétricas dos tecidos remontam ao surgimento da lei de Ohm em 1827. Entretanto, naquela época, essas medições enfrentaram o desafio da polarização dos eletrodos, tornando o processo de medição indireto. Os pesquisadores daquela época depararam-se com diversas dificuldades enquanto buscavam explicações para os fenômenos que aconteciam no interior das células.

[Schwan \(1999\)](#) destaca, em seu estudo, a contribuição fundamental de autores como Hoerber, estabeleceu as bases para a compreensão das membranas biológicas e da condutividade intracelular, e Fricke, Cole e Curtis, que expandiram o conhecimento ao aplicar equações de Maxwell a células suspensas, abrindo caminho para a compreensão da disper-

são. Cole e Curtis avançaram nas pesquisas em níveis não lineares, inaugurando a biofísica de membranas. Esses estudos tiveram implicações práticas em campos como medicina e biotecnologia, tornando esses pesquisadores pioneiros fundamentais na evolução da ciência.

Os estudos conduzidos por esses e outros pesquisadores estabeleceram os alicerces para trabalhos posteriores que permanecem relevantes nos dias atuais. [Kenneth S. Cole \(1940\)](#), por exemplo, conduziu um estudo sobre a permeabilidade das membranas celulares para os íons, contribuindo para a compreensão de fenômenos associados à suspensão de células. Nesse estudo, Cole apresentou uma função empírica que descreve a impedância ( $Z$ ) em tecidos biológicos.

A função que representa a capacidade do tecido de resistir à passagem de uma corrente elétrica em uma frequência  $\omega$  é determinada pela equação:

$$Z = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{\alpha}} . \quad (2.2)$$

Nessa equação,  $R_0$  representa a impedância na frequência zero,  $R_{\infty}$  representa a impedância em uma frequência infinita,  $j$  é a representação do número complexo  $\sqrt{-1}$ ,  $\tau$  é a uma constante de tempo e o parâmetro  $\alpha$  representa o ângulo de dispersão do relaxamento, que pode variar de 0 a 1 ([IVORRA et al., 2005](#); [WANG, H. et al., 2014](#)).

Esses estudos são essenciais para compreender a dinâmica da condução elétrica nos tecidos biológicos, proporcionando uma base teórica fundamental para diversas aplicações em áreas como medicina, biofísica e biotecnologia.

A pesquisa sobre a impedância dos tecidos pode ser compreendida em duas fases, como explicado por [McAdams e Jossinet \(1995\)](#). Na fase inicial, até aproximadamente 1940, acreditava-se que o comportamento de fase constante observado estava relacionado à polarização eletrolítica na superfície celular, sugerindo a permeabilidade da membrana a íons variável conforme a frequência. No entanto, Cole observou que a capacitância e o ângulo de fase das membranas eram independentes de sua condutância, levando-o a considerar as membranas como dielétricos passivos. O artigo de Cole-Cole em 1941 tornou-se um marco importante na pesquisa, embora tenha generalizado algumas ideias como a distribuição de tempos de relaxamento.

O estudo apresentado por [Kenneth S. Cole e Robert H. Cole \(1941\)](#) destaca a complexidade da dispersão e absorção em dielétricos, enfatizando que os dados experimentais obtidos abrangem uma ampla gama de materiais. Os autores apontam uma universalidade na expressão dos resultados por meio de uma fórmula empírica única. Os resultados experimentais obtidos nesse estudo, além de consolidar os conceitos propostos por Cole e Cole, corroboram com outros estudos anteriores, resultando no "Modelo de Cole-Cole" ou "Modelo Cole-Cole", amplamente utilizado em outros estudos experimentais em diversas áreas como um compêndio dessas teorias.

Ao explorar as propriedades elétricas dos materiais, como condutividade e permissividade, observa-se que variações nesses parâmetros influenciam diretamente a corrente de deslocamento. Miklavcic e Pavselj (2006) explicam que, quando essas propriedades permanecem constantes, a corrente de deslocamento aumenta em relação à frequência, enquanto a corrente de condução permanece constante.

No entanto, essas propriedades variam com a frequência, resultando em um fenômeno chamado dispersão. Tecidos biológicos exibem múltiplas dispersões em uma ampla faixa de frequências, devido à orientação de dipolos e ao movimento de portadores de carga, conforme destacado por Miklavcic e Pavselj (2006).

Nas frequências mais baixas, as membranas celulares contribuem para a dispersão, enquanto em frequências mais altas, a polarização das membranas celulares provoca outro tipo de dispersão. Essa variação decorre da função das membranas celulares como barreiras ao transporte de íons entre os meios internos e externos da célula, resultando em alterações nas propriedades elétricas do tecido à medida que a frequência se modifica (MIKLAVCIC; PAVSELJ, 2006). Em função dessas observações, as terapias que fazem uso de sinais de frequência recorrem a modelos que representam os tecidos levando em consideração essa variável.

Em 1996, Sami Gabriel, Lau e Camelia Gabriel (1996) utilizaram um modelo Cole-Cole para avaliar como as propriedades dielétricas dos tecidos mudam em relação à frequência. Nesse estudo, dados experimentais e literários foram empregados para compor os modelos, resultando em parâmetros para 17 tipos diferentes de tecidos. Esses dados correspondem a dispersão na faixa de frequência entre 10 Hz a 10 GHz. A diversidade de tecidos estudados nesse trabalho o posiciona como uma das principais fontes de parâmetros na literatura para propriedades dielétricas de tecidos biológicos.

Uma estratégia empregada para representar as particularidades do tecido biológico é a modelagem multiescala, especialmente aplicável devido à estrutura hierárquica inerente do tecido biológico. A modelagem multiescala visa unir todos os níveis complexos da biologia para produzir um modelo integrado em múltiplas escalas espaciais, como destacado por Huang et al. (2012) e Duan e Chui (2016). Essa abordagem é fundamental para compreender e simular o comportamento do tecido biológico de maneira abrangente.

Na abordagem proposta por Huang et al. (2012), um modelo inovador multiescala para a bioimpedância do tecido hepático foi desenvolvido. Esse modelo, incorpora dois modelos de Cole-Cole para representar as dispersões  $\beta$  e  $\gamma$ . Especificamente, a modelagem inclui componentes que representam tanto as células sanguíneas quanto as células hepáticas, proporcionando uma representação abrangente da interação elétrica nesse ambiente biológico. O circuito resultante foi equacionado para obter uma impedância equivalente, e essa formulação foi posteriormente implementada e simulada no software Matlab. A validação do modelo foi realizada através da comparação com dados de impedância disponíveis na

literatura.

Em outro estudo relevante, [Fuentes-Vélez et al. \(2022\)](#) empregaram um modelo de dispersão simples baseado no modelo de Cole-Cole. Este modelo foi representado por um circuito contendo resistor e capacitor, sendo utilizado para caracterizar a bioimpedância do tecido hepático com presença de fibrose, uma condição correlacionada ao CHC. Essa abordagem ressalta a versatilidade do modelo de Cole-Cole e suas aplicações na análise de diferentes condições patológicas associadas ao tecido hepático.

Ao abordar a importância da bioimpedância na caracterização de tecidos humanos para aplicações biomédicas, o estudo conduzido por [Laufer et al. \(2010\)](#) ressalta uma questão fundamental: a escassez de dados disponíveis nesse campo. Os autores enfatizam que contribuições nessa área são valiosas e, especificamente, destacam a carência de dados referentes ao tecido hepático canceroso. A limitação desses dados é reconhecida como um obstáculo significativo para avanços na compreensão e modelagem da bioimpedância em contextos patológicos

No decorrer desse estudo, [Laufer et al. \(2010\)](#) empreenderam esforços para medir a impedância do tecido tumoral humano, um passo importante na obtenção de informações essenciais para o desenvolvimento e aprimoramento de modelos. A partir desses dados, os parâmetros do modelo de Cole-Cole foram estimados. Contudo, os autores destacam que a disponibilidade de dados, especialmente em fígados cirróticos, ainda é limitada. Nesse estudo, observaram, por exemplo, uma condutividade mais elevada nesse cenário específico em comparação com outros contextos.

No entanto, é importante reconhecer os desafios enfrentados por ensaios como os realizados por [Laufer et al. \(2010\)](#), não apenas confrontam questões éticas, mas também encontram obstáculos em termos financeiros. Essas barreiras práticas instigam os pesquisadores a buscar alternativas e métodos inovadores para investigar cenários críticos apontados em suas pesquisas. Essa busca por soluções alternativas destaca a urgência de mais dados e abordagens eficazes na pesquisa da bioimpedância em contextos clínicos complexos, como o câncer.

Em resumo, o modelo de Cole-Cole destaca-se como uma ferramenta consolidada na literatura para representar as complexas propriedades elétricas de tecidos biológicos. Contudo, como em qualquer abordagem modelística, sua eficácia depende da capacidade de adaptação ao cenário específico a ser representado. Torna-se evidente que a aplicação bem-sucedida do modelo de Cole-Cole requer não apenas uma compreensão aprofundada das características do tecido em questão, mas também a disponibilidade de dados experimentais relevantes.

Apesar de a obtenção de dados experimentais específicos para propriedades elétricas de tecidos biológicos, especialmente em contextos patológicos, continuar sendo desafiadora,

modelos como o de Cole-Cole proporcionam uma base robusta para inferências e testes. A escassez de dados não deve obstruir o progresso na compreensão desses sistemas. Pelo contrário, os modelos existentes podem servir como guias valiosos, permitindo aos pesquisadores realizar simulações e inferências que, embora não substituam a validação experimental, oferecem respostas valiosas.

Assim, a interação entre a modelagem teórica e a busca contínua por dados experimentais cria uma sinergia necessária para avançar no campo da bioimpedância. À medida que novas tecnologias e abordagens experimentais se desenvolvem, a validação e adaptação constante dos modelos teóricos contribuirão para uma compreensão mais refinada e aplicável dos complexos fenômenos bioelétricos. Este ciclo iterativo de modelagem e validação é essencial para impulsionar futuras descobertas e aplicações clínicas no campo da bioimpedância.

## 2.5 A técnica de modelagem *Bond Graph*

A técnica de modelagem BG é uma metodologia utilizada na engenharia para representar e analisar sistemas físicos complexos. Esta abordagem foi originalmente desenvolvida em 1959 no *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) pelo doutor Henry M. Paynter e tem sido continuamente aprimorada desde então (KYPUROS, 2013). Uma de suas características centrais é o uso de *gráficos de ligação*. Esses gráficos são utilizados para representar a troca de energia entre componentes de diferentes domínios de um sistema de engenharia, como os domínios mecânicos, elétricos, hidráulicos e térmicos (THOMA, 2013). No entanto, no contexto desta dissertação, a modelagem BG será empregada exclusivamente no domínio elétrico.

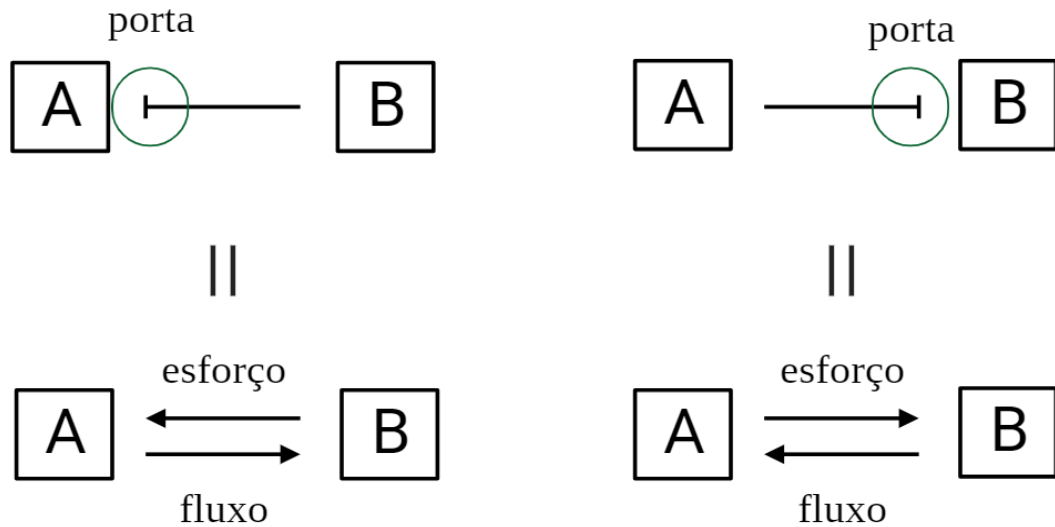
No contexto do BG, os componentes físicos do sistema, como resistores, molas, capacitores, e outros, são representados por elementos que possuem relações constitutivas bem definidas. Esses elementos são interconectados através de linhas chamadas *ligações*. As ligações desempenham um papel fundamental na representação do sistema, pois não apenas conectam os elementos, mas também definem a direção do fluxo de energia.

Dentro do gráfico de ligação da modelagem BG, cada elemento está associado a duas variáveis essenciais: **fluxo** ( $f$ ) e **esforço** ( $e$ ). Os fluxos representam as quantidades que entram ou saem do elemento e estão diretamente relacionados às grandezas físicas que descrevem as taxas de transferência de energia ou matéria no sistema. Por exemplo, em um sistema elétrico, o fluxo pode ser a corrente elétrica que flui através de um resistor, indicando a taxa de transferência de carga elétrica.

Em contrapartida, os esforços são as variáveis de estado que descrevem as forças, pressões, tensões ou outros efeitos mecânicos ou físicos atuando sobre o componente (KYPUROS, 2013). Em resumo, nos *Bond Graphs*, os componentes são interligados por portas de

energia. Cada conexão simboliza um par de variáveis de esforço e fluxo que governa a energia que flui para dentro ou para fora das portas conectadas, conforme ilustrado na [Figura 4](#). A orientação do fluxo de energia é indicada por uma meia seta, enquanto a presença de uma barra no início ou no final dessa meia seta sinaliza se o esforço é uma entrada ou saída na porta ([BORUTZKY, 2011](#)).

Figura 4 – Direção do esforço e do fluxo de acordo com a causalidade adotada.



Fonte: Adaptado de ([BORUTZKY, 2011](#)).

A característica multidomínio do BG tem como grandeza fundamental a potência ( $\mathcal{P}$ ), que estabelece uma relação direta entre as variáveis de fluxo e esforço ([THOMA, 2013](#)). Essa relação pode ser expressa pela seguinte equação:

$$\mathcal{P}(t) = e(t)f(t) . \quad (2.3)$$

Além da potência, é possível definir de forma generalizada as variáveis de *momento* e *deslocamento* por meio de relações integrativas e derivativas do fluxo e do esforço, expressas pelas equações a seguir:

$$e(t) = \frac{dp}{dt} = \dot{p} , \quad (2.4)$$

$$q(t) = \int f(t) dt , \quad (2.5)$$

$$f(t) = \frac{dq}{dt} = \dot{q} . \quad (2.6)$$

Nessas equações,  $p(t)$  denota o momento e  $q(t)$  refere-se ao deslocamento. Essas variáveis desempenham um papel fundamental na descrição de sistemas modelados por BG,



permitindo uma compreensão mais abrangente das relações entre fluxo, esforço, momento e deslocamento.

Os elementos básicos utilizados no BG são aqueles que interagem no sistema através de uma única ligação, conhecidos como elementos 1-porta. Esses elementos incluem as fontes de esforço ( $S_e$ ) e de fluxo ( $S_f$ ). Além disso, há os elementos R, que são dissipadores de energia, e os elementos I e C, que funcionam como armazenadores de energia cinética e potencial, respectivamente (THOMA, 2013; KYPUROS, 2013). Nesta dissertação, nosso foco será exclusivamente nos elementos R e C, juntamente com as fonte de esforço.

No o domínio elétrico, os elementos R, C e  $S_e$  correspondem aos componentes convencionais, ou seja, resistor, capacitor e fonte de tensão, respectivamente. Na modelagem BG, esses elementos estabelecem relações constitutivas com o o fluxo e o esforço. Para o elemento R, a relação entre esforço ( $e$ ) e fluxo ( $f$ ) é definida pelas seguintes equações:

$$e = Rf , \quad (2.7)$$

$$f = \frac{e}{R} . \quad (2.8)$$

As relações constitutivas para o elementos C no domínio elétrico são definidas pelas seguintes equações:

$$e = \frac{q}{C} , \quad (2.9)$$

$$f = \frac{d}{dt}Ce = \frac{dq}{dt} , \quad (2.10)$$

onde  $C$  representa a capacitância.

No contexto da modelagem BG, outro aspecto importante são as *junções*, que desempenham um papel fundamental na interconexão dos elementos. Existem dois tipos de junções: junções do tipo 0 e junções do tipo 1. As junções do tipo 0 correspondem a um circuito em paralelo no domínio elétrico, enquanto a junção do tipo 1 corresponde a uma ligação em série. É fundamental compreender que nas junções ocorre a conservação de potência. Portanto, nas junções do tipo 0, os esforços são iguais entre si, e os fluxos são somados de acordo com a convenção de sinais e igualados a zero, o que resulta nas seguintes equações:

$$e_1 = e_2 = e_3 = \dots = e, \quad (2.11)$$

$$\sum_{j=1}^n \mathcal{P} j = \sum_{j=1}^n e_j f_j = e \sum_{j=1}^n f_j \Rightarrow \sum_{j=1}^n f_j = 0 . \quad (2.12)$$

Analogamente, nas junções do tipo 1, os fluxos são iguais entre si, enquanto os esforços são somados de acordo com a convenção de sinais e iguados a zero. Dessa forma, temos as seguintes equações para esta junção:

$$f_1 = f_2 = f_3 = \dots = f , \quad (2.13)$$

$$\sum_{j=1}^n \mathcal{P}i = \sum_{j=1}^n e_j f_j = f \sum_{j=1}^n e_j \Rightarrow \sum_{j=1}^n f_j = 0 . \quad (2.14)$$

A causalidade é outro conceito fundamental na síntese BG. Ela determina as relações de causa e efeito em cada elemento. Embora a escolha da causalidade seja uma decisão deliberada do engenheiro, feita para simplificar o cálculo, ela não é intrinsecamente determinada pela natureza. No entanto, existem restrições a serem consideradas, como a necessidade de que as fontes sempre imponham esforço ou fluxo ao sistema (THOMA, 2013).

A atribuição da causalidade é importante, não apenas na determinação da direção das relações entre as variáveis de fluxo e esforço, mas também na simplificação das análises matemáticas. É uma ferramenta poderosa para descrever o comportamento dos sistemas e é frequentemente utilizada para tornar os cálculos mais eficientes.

### 2.5.1 Software de simulação 20-sim

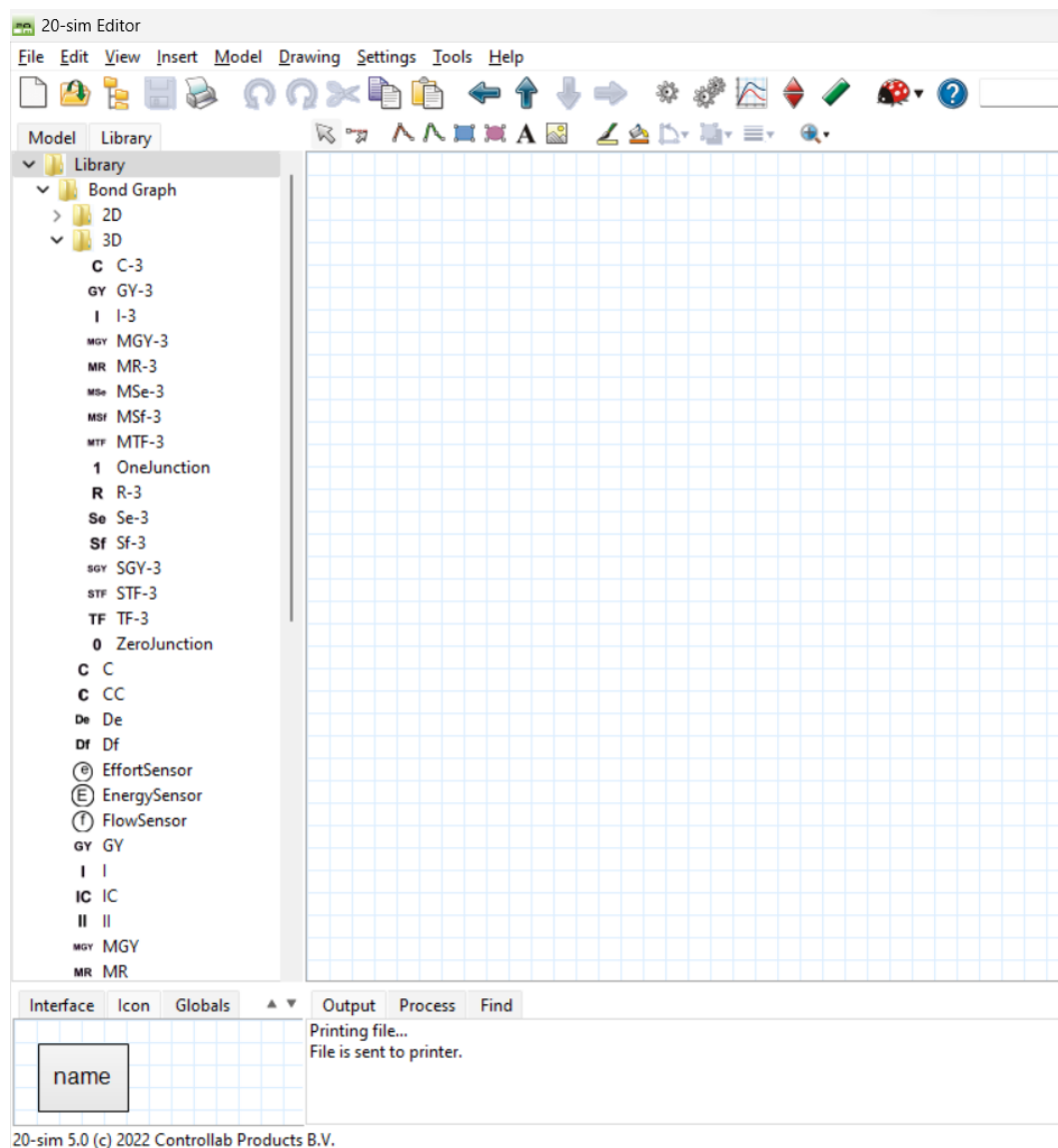
À medida que exploramos as complexidades dos sistemas, surge a necessidade de ferramentas que facilitem o processo de modelagem. Os softwares de simulação desempenham um papel fundamental nessa abordagem, oferecendo uma ampla variedade de funcionalidades para a análise de sistemas dinâmicos. Dentre as diversas opções disponíveis, destaca-se o software 20-sim, amplamente reconhecido por sua eficiência na modelagem de sistemas mecatrônicos em geral.

O 20-sim foi originalmente desenvolvido em meados da década de 1970 pelo *Control laboratory of the University of Twente* e continua a receber atualizações regulares. Isso o torna uma ferramenta de referência para engenheiros e pesquisadores que buscam soluções avançadas na simulação de sistemas complexos.

O 20-sim disponibiliza uma biblioteca completa, abrangendo todos os elementos essenciais necessários para a construção de gráficos de ligações de sistemas modelados com a técnica BG. Além disso, a aplicação oferece uma funcionalidade de simplificação de modelos, permitindo a remoção de junções que não contribuem com potência ao sistema. Ela também identifica e agrupa junções idênticas, eliminando possíveis duplicidades e, assim, otimizando a representação do sistema (KLEIJN; GROOTHUIS; DIFFER, 2023).

A Figura 5 apresenta a interface do software 20sim, ilustrando suas funcionalidades a extensa biblioteca de elementos BG disponíveis. Além disso, o 20-sim oferece uma funcionalidade crucial: a análise automática da causalidade do modelo. No entanto, o projetista mantém a liberdade de ajustar a causalidade dos componentes conforme necessário. No caso de possíveis conflitos de causalidade que possam surgir durante essa modificação, o software destaca esses conflitos e fornece informações valiosas para assegurar a consistência do modelo.

Figura 5 – Área de trabalho do software de simulação de sistemas mecatrônicos 20-sim com recursos para design de gráficos de ligação.



Fonte: Software 20-sim.

Além das funcionalidades mencionadas anteriormente, a verificação de modelos realizada pelo 20-sim inclui a identificação de possíveis loops algébricos, como ilustrado na Figura 6. Em sistemas de controle, um loop algébrico ocorre quando há uma dependência

circular entre as variáveis dos sistema, frequentemente resultando em equações não lineares e desafios na análise. A detecção de tais não conformidades oferece ao projetista a oportunidade de ajustar o modelo antes de prosseguir para as etapas subsequentes da modelagem. Isso ressalta a importância do 20-sim como uma ferramenta indispensável na simplificação e refinamento do processo de modelagem.

Figura 6 – Exemplo de verificação de modelo realizada pelo software 20-sim, identificando a presença de um loop algébrico.

```

Output Process Find
Checking expansion...
Checking discrete expressions...
Checking expression causality...
Checking symbolic relations...
Checking expression sizes...
Checking expression reshaping...
Checking quantities and units...
Checking states and rates...
Checking arithmetic types...
Optimizing dependent states...
Optimizing algebraic equations...
Checking sorting order...
Optimizing dependent states...
Optimizing algebraic equations...
Optimizing dependent states...
Optimizing algebraic equations...
Optimizing equation structure...
Checking undeclared expressions...
Generating simulation instructions...
[OneJunction] warning: Algebraic loop found for equation OneJunction\p1.e = OneJunction\p3.e - OneJunction\p2.e;
[OneJunction1] warning: Algebraic loop found for equation OneJunction1\p2.e = OneJunction1\p3.e - OneJunction1\p1.e;
[OneJunction2] warning: Algebraic loop found for equation OneJunction2\p1.e = OneJunction2\p2.e;
warning: Solved algebraic variables symbolically {OneJunction2\p1.e OneJunction1\p2.e }
warning: The model has algebraic variables
The model contains:
  14 submodels
  24 equations
  19 variables
  4 independent states
  1 algebraic loop
The model has 0 errors and 5 warnings.
Model processing succeeded

```

Fonte: Elaboração própria.

Após a exploração dos conceitos básicos da técnica de modelagem BG, este estudo avança para a análise de sistemas em espaço de estados, representando a próxima etapa fundamental dessa pesquisa. A modelagem BG oferece uma representação sistemática da dinâmica dos sistemas. No entanto, a análise minuciosa e quantitativa desse sistema é indispensável para extrair informações essenciais.

Nesse sentido, a abordagem em espaço de estados se apresenta como uma estrutura matemática formal e rigorosa que permite descrever a evolução das variáveis de estado ao longo do tempo. Assim, na seção seguinte, a pesquisa se volta para a exploração das bases teóricas e aplicações práticas da análise em espaço de estados. Esse formalismo nos equipa com as ferramentas necessárias para a investigação aprofundada das propriedades, estabilidade e desempenho de sistemas dinâmicos.

## 2.5.2 Análise de sistemas utilizando a abordagem do espaço de estados

A aplicação da técnica de modelagem BG é a etapa inicial de um processo que visa descrever as interações de um sistema físico. Isso resulta em um conjunto de equações que representam o sistema, as quais podem posteriormente ser traduzidas para o espaço de estados. Essas equações descrevem o comportamento do sistema ao longo do tempo. O foco desta seção é explorar os conceitos básicos que envolvem a representação de um sistema em espaços de estados e compreender as análises viáveis a partir dessa abordagem.

A análise em espaço de estados é uma abordagem fundamental na teoria de controle moderno, desempenhando um papel essencial na modelagem e controle de sistemas dinâmicos. De acordo com Ogata (2010), essa análise busca atender às necessidades dos sistemas modernos que estão cada vez mais complexos, apresentando características de variância no tempo, além de possuírem entradas e saídas múltiplas.

Duas equações representam um sistema no espaço de estados. A primeira é chamada de *equação de estado*, determinada por:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{Ax} + \mathbf{Bu} , \quad (2.15)$$

onde  $\dot{\mathbf{x}}$  representa a derivada do vetor de estado em relação ao tempo,  $\mathbf{A}$  é a matriz do sistema,  $\mathbf{x}$  é o vetor de estado,  $\mathbf{B}$  é a matriz de entrada e  $\mathbf{u}$  é o vetor de entrada.

As equações de estado são equações diferenciais nas quais as variáveis a serem resolvidas são as *variáveis de estado*. Essas, por sua vez, representam o menor conjunto de variáveis linearmente independentes que, com base nos valores de entrada e no estado inicial do sistema, são capazes de determinar seu comportamento para os demais instantes de tempo ( $t \geq t_0$ ). O número de variáveis de estado geralmente é igual à ordem do sistema ou é determinado de acordo com o número de elementos que armazenam energia no sistema, como, por exemplo, os capacitores em um circuito elétrico (NISE, 2017).

A outra equação importante nessa abordagem é a *equação de saída*, determinada por:

$$\mathbf{y} = \mathbf{Cx} + \mathbf{Du} , \quad (2.16)$$

onde  $\mathbf{y}$  é o vetor de saída,  $\mathbf{C}$  é matriz de saída e  $\mathbf{D}$  é a matriz de transmissão direta. Através dessa equação é possível calcular qualquer variável do sistema, pois expressa as variáveis de saída em termos da combinação linear das variáveis de estado e das entradas.

Com base nessas equações, temos duas definições importantes para esse contexto. Em primeiro lugar, *vetor de estado* é o vetor que contém como elementos todas as variáveis de estados. Além disso, o termo *espaço de estados* é empregado para definir o espaço de dimensão  $n$  em que os eixos também são variáveis de estados (NISE, 2017).

Ao estabelecer as equações de estado como uma representação poderosa para sistemas dinâmicos, torna-se fundamental compreender a conexão entre essa descrição em espaço de estados e uma forma amplamente utilizada em engenharia de controle: as funções de transferência.

Conforme observado por Nise (2017), as equações de estado possibilitam a análise do comportamento de sistemas, sejam eles lineares ou não lineares. No entanto, ele observa que a resolução das equações de sistemas não lineares muitas vezes demanda outros métodos e recursos computacionais. Todavia, em diversas aplicações, especialmente na área de controle, é conveniente trabalhar com funções de transferência. As funções de transferência estabelecem a relação entre a entrada e a saída de um sistema no domínio de frequência, facilitando análises de estabilidade, respostas em frequência e o projeto de controladores.

A transformação de espaço de estados em funções de transferência desempenha um papel essencial nesse processo. Isso permite traduzir as informações do espaço de estados em uma forma mais apropriada para análise de frequência e o projeto de controle. Essas duas abordagens se relacionam por meio da transformada de Laplace das Equações 2.15 e 2.16, o que resulta na matriz de função de transferência definida por:

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \mathbf{C}(s\mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1}\mathbf{B} + \mathbf{D} , \quad (2.17)$$

onde  $\mathbf{I}$  é a matriz identidade. Essa relação pode ser facilmente obtida utilizando a *Control System Toolbox* do software Matlab.

### 2.5.3 Modelagem matemática de sistemas biológicos utilizando *Bond Graph*

Após a exploração dos fundamentos da técnica de modelagem BG, é fundamental aprofundar-se na aplicação prática desses elementos na representação de sistemas biológicos, que é o cerne dessa dissertação. A partir desse ponto, a seção concentra-se na compreensão de como essa combinação de ferramentas é empregada na modelagem de sistemas complexos encontrados na área da engenharia biomédica.

Ao utilizar um modelo matemático para representar um sistema real, o objetivo principal é capturar as características fundamentais que são de interesse para uma aplicação específica. Nesse contexto, é importante compreender que um modelo matemático análogo é, por sua natureza, uma representação aproximada do sistema real, e não há uma única representação verdadeira. Essa definição é apoiada por Aguirre (2015) e é essencial para a compreensão da modelagem matemática em engenharia.

Nesse contexto, um modelo matemático tangível deve, portanto, ser suficientemente simples para permitir a avaliação prática de seu desempenho. A simplicidade não apenas torna o modelo mais gerenciável, mas também facilita a análise e ajustes quando necessários.

Na engenharia biomédica, onde os sistemas são inerentemente complexos e multidisciplinares, a modelagem matemática se torna uma ferramenta valiosa para traduzir conceitos teóricos em uma linguagem comum para soluções práticas. Isso permite abordar os desafios apresentados por essa área.

A síntese da técnica BG é aplicada com eficácia na representação de sistemas biomédicos, permitindo a criação de modelos computacionais que reduzem a dependência de modelos biológicos. Um exemplo notável é o estudo conduzido por [Siqueira Rodrigues Fleury Rosa e Altoé \(2013\)](#), no qual o esôfago humano foi modelado usando a técnica BG. Por meio de simulações, essa abordagem permitiu aos pesquisadores avaliar a interferência de um controlador de fluxo esofágico na resposta de saciedade do indivíduo em diversos cenários.

Em outra aplicação relevante, [Marcos Augusto Moutinho Fonseca et al. \(2021\)](#) utilizaram o BG para modelar a pele humana. Esse estudo contribuiu para a compreensão de processos biológicos relacionados à diabetes *melitus* e também promoveu avanços na área de engenharia de tecidos. Além disso, [M. Oliveira et al. \(2023\)](#) exploraram a técnica BG para representar o olho humano afetado por retinopatia diabética. Esses e outros estudos destacam o vasto potencial dessa técnica na análise de sistemas na área da engenharia biomédica.

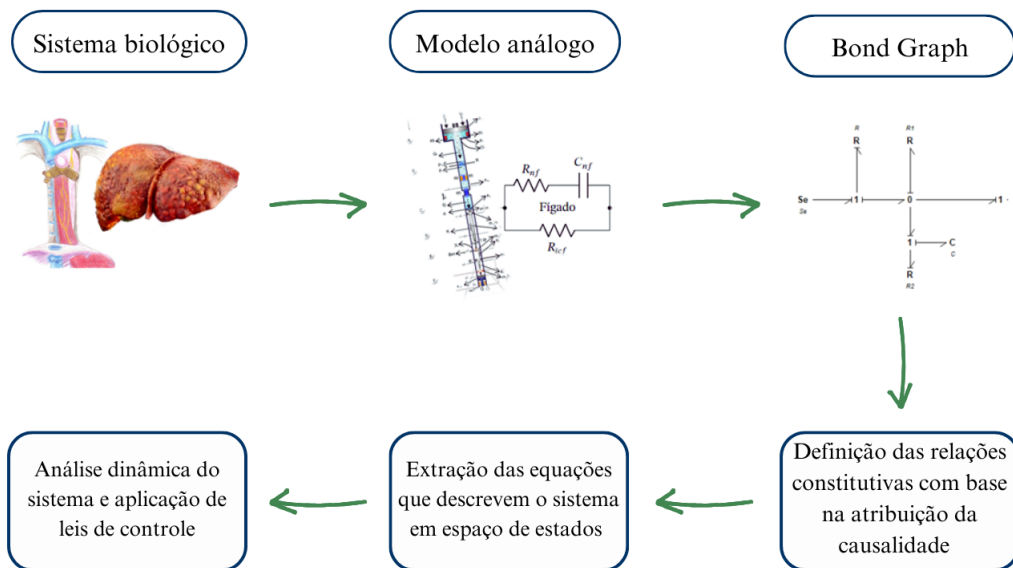
No âmbito dessas aplicações, é importante notar que a construção de modelos BG segue um procedimento comum, ilustrado na [Figura 7](#), amplamente aceito e utilizado na representação de sistemas dinâmicos. A primeira etapa essencial desse processo é a análise minuciosa do sistema em questão. No contexto da engenharia biomédica, esses sistemas podem variar, desde órgãos afetados por doenças, como no estudo de [M. Oliveira et al. \(2023\)](#) sobre o olho com retinopatia, até equipamentos com aplicações biomédicas, como exemplificado no estudo de [Fonseca Campos \(2022\)](#).

Nesse contexto, é necessário compreender profundamente os aspectos do órgão ou sistema orgânico que se pretende modelar. Isso implica em uma investigação abrangente das características, sejam elas anatômicas, fisiológicas, físicas, mecânicas, e outras, tanto do sistema em seu estado normal, quanto em uma análise detalhada das alterações que ocorrem devido à doença ou condição em estudo. Essa etapa crítica estabelece as bases para a construção de um modelo representativo e funcional.

À medida que as características essenciais do sistema são identificadas, é possível avançar para a segunda etapa do procedimento de modelagem. Nessa fase, ocorre a tradução das características do sistema em componentes análogos nos diferentes domínios, tais como elétrico, mecânico, térmico, hidráulico, entre outros. Cada domínio é representado por elementos que seguem as leis correspondentes da física, refletindo as propriedades e interações do sistema real. Nesta etapa, também são identificadas as variáveis de interesse do sistema, os sinais de excitação e as leis fundamentais que governam o comportamento do sistema.

A etapa seguinte do procedimento de modelagem envolve a transformação do modelo

Figura 7 – Fluxograma do procedimento de obtenção de modelo matemático de um sistema sistema biológico utilizando a técnica de modelagem *bond graph*



Fonte: Adaptado de (SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA; ALTOÉ, 2013; FOUNDATION, 2023).

análogo em uma representação BG, com base na relação inerente entre os componentes da técnica, resultando na criação do gráfico de ligação do sistema. Após a construção do gráfico de ligação, procede-se à simplificação do modelo e à atribuição de causalidade aos componentes.

A etapa subsequente envolve o procedimento de extração das equações que descrevem o comportamento dinâmico do sistema. Isso é feito por meios de um procedimento sistêmico e organizado, no qual as equações de estado são obtidas a partir das relações constitutivas e da análise das junções no gráfico de ligação.

Com esse conjunto de equações, é possível analisar requisitos fundamentais para um sistema de controle, conforme destacado por Nise (2017), tais como estabilidade, presença de erro de regime e resposta transitória.

Nesta seção, foram explorados os princípios da modelagem BG e sua aplicação na representação de sistemas complexos na área da engenharia biomédica. A seção seguinte abordará a metodologia dessa dissertação de mestrado, detalhando a abordagem utilizada para aplicar o uso do BG na resolução de questões específicas dessa pesquisa.



## 3 Materiais e Métodos

Neste capítulo, descreve-se a metodologia empregada neste estudo, cujo principal objetivo é propor um modelo análogo para representar o tecido hepático. Para atingir esse objetivo, foi utilizada a técnica BG, reconhecida como uma ferramenta poderosa de modelagem capaz de descrever interações de sistemas dinâmicos e extrair equações matemáticas precisas. Além disso, foram aplicadas técnicas de controle moderno para analisar o comportamento dinâmico do modelo desenvolvido, permitindo a avaliação de desempenho e a comparação entre diferentes estratégias de controle.

### 3.1 Descrição do sistema

A metodologia adotada nesta dissertação visa à obtenção de um modelo matemático para representar o tecido hepático durante ARF. Para alcançar esse objetivo, desenvolveu-se um circuito análogo fundamentado no modelo de Cole-Cole, amplamente consolidado na literatura para descrever a bioimpedância de tecidos biológicos.

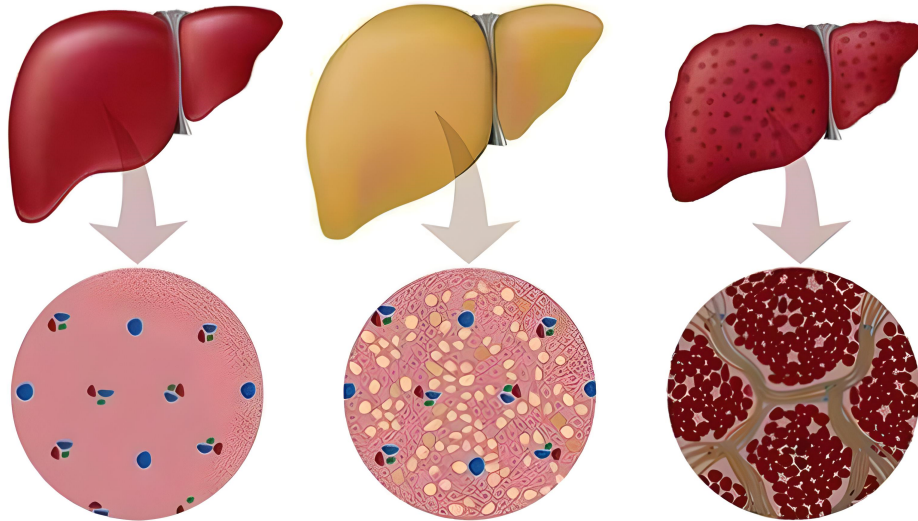
Propôs-se um modelo multiescala para melhor representar as características essenciais do tecido hepático com CHC. Segundo [Paranaguá-Vezozzo et al. \(2014\)](#), a cirrose é uma condição frequentemente associada ao surgimento do CHC. As cicatrizes fibrosas resultantes da cirrose alteram impedância do tecido, sendo consideradas um nível na composição desse modelo. Além disso, optou-se por incluir um nível para representar as células hepáticas, outro para representar as células sanguíneas presentes no tecido e outro para representar as células de gordura.

Para ilustrar visualmente essas alterações celulares presentes no tecido, a [Figura 8](#) apresenta uma representação comparativa entre um fígado saudável, um fígado com acúmulo de gordura e um fígado com cirrose. Essa figura oferece uma visão elucidativa das mudanças morfológicas associadas a cada condição, complementando a descrição detalhada do modelo multiescala apresentado.

A inclusão da gordura como um dos níveis no modelo é uma importante contribuição para uma representação abrangente do tecido hepático no contexto da ARF. O acúmulo de gordura no fígado não apenas é uma condição significativa em diversas comorbidades associadas ao CHC ([EL-SERAG; RUDOLPH, 2007](#)), mas também desempenha um papel fundamental nas alterações bioelétricas observadas. Este fator é muitas vezes subestimado ou até mesmo negligenciado em modelos existentes, resultando em lacunas na compreensão das mudanças elétricas associadas a diferentes estados hepáticos.

Além disso, a consideração dos vasos sanguíneos como um componente relevante

Figura 8 – Comparação de células hepáticas: estrutura celular de um fígado saudável (à esquerda), um fígado afetado por esteatose hepática, indicando acúmulo de gordura na célula hepática (ao centro), e um fígado com cirrose, revelando alterações marcantes, incluindo fibrose e deformações celulares (à direita).



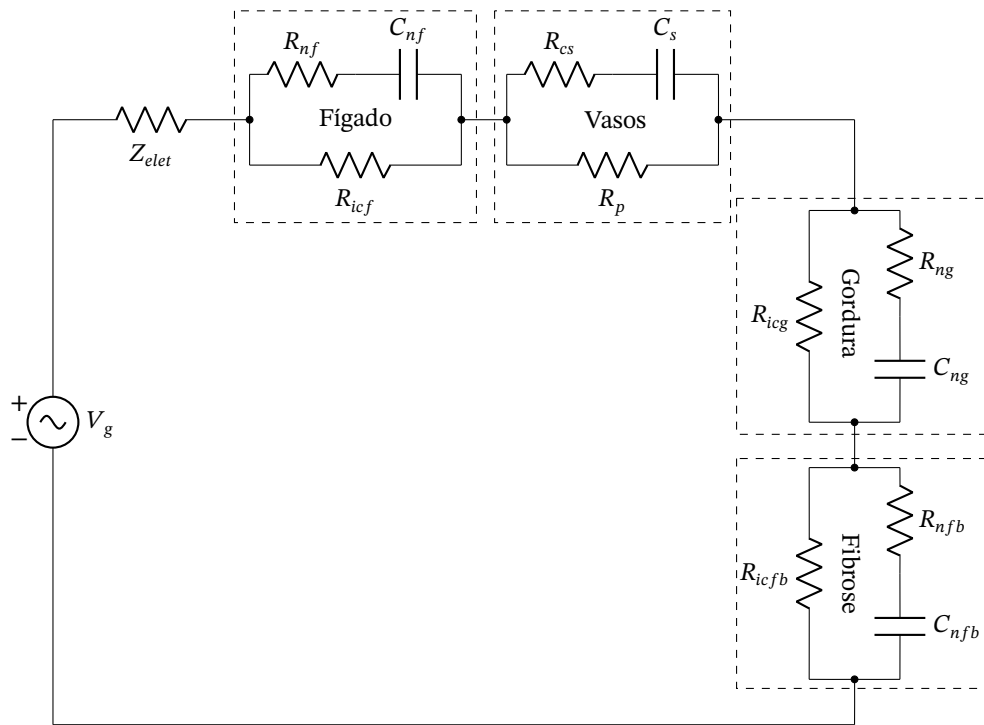
Fonte: Adaptado de (PAULO PITTELLI, 2023).

na impedância do tecido é uma contribuição distintiva deste modelo. As estruturas que compõem o sangue presentes no fígado estão correlacionadas com a condutividade elétrica e térmica do tecido, conforme observado por Podhajsky, Yi e Mahajan (2009). Embora a literatura científica reconheça a importância dessa abordagem, sua inclusão em modelos bioelétricos é frequentemente deixada de lado ou utilizada de maneira isolada. As células sanguíneas desempenham um papel significativo na resposta elétrica do tecido hepático, e a falta de incorporação desses elementos pode levar a simplificações excessivas e distorções nos resultados.

Essas inclusões fortalecem a robustez do modelo ao abranger fatores frequentemente ignorados, promovendo uma representação mais fiel e abrangente das características elétricas do tecido hepático durante ARF ARF.

Para representar cada um desses níveis, empregou-se um circuito equivalente de Cole-Cole conectados em série, conforme ilustrado na Figura 9. Adicionalmente, os elementos pertinentes ao procedimento de ARF foram integrados ao circuito. O equipamento gerador do sinal de radiofrequência é representado por uma fonte de tensão de alternada, enquanto o eletrodo é modelado por uma impedância. Dessa forma, alcançou-se uma representação do sistema no domínio elétrico que espelha o cenário descrito anteriormente.

Figura 9 – Circuito elétrico análogo que ilustra o procedimento de ablação por radiofrequência no tecido hepático, utilizado para tratar o Carcinoma hepatocelular. O circuito é composto por um gerador de radiofrequência ( $V_g$ ) e uma impedância do eletrodo ( $Z_{elet}$ ). Além disso, o circuito multiescala incorpora modelos de Cole-Cole em série para descrever células hepáticas, sanguíneas, de gordura e cicatrizes cirróticas.



Fonte: Elaboração própria.

## 3.2 Modelagem Bond Graph

### 3.2.1 Diagrama Bond Graph

Para iniciar o processo de modelagem, realizou-se uma análise do sistema proposto neste estudo. Os componentes do circuito elétrico, conforme ilustrado na [Figura 9](#), foram identificados e associados aos seus respectivos elementos BG, conforme detalhado na [Tabela 1](#). Esses elementos e suas interações foram representados em um diagrama BG por meio do software 20-sim versão 5.0, como apresentado na [Figura 10a](#).

Utilizando o software, o processo de simplificação foi realizado de forma automática. Essa etapa teve como objetivo eliminar conexões com pouca ou nenhuma influência na resposta geral do sistema, ou seja, aquelas que não contribuíam com potência à junção. Além disso, elementos semelhantes foram agrupados para simplificar as equações constitutivas, estabelecendo relações causais entre eles. A causalidade determina as direções dos fluxos de energia e, conseqüentemente, a estrutura das equações.

O diagrama BG simplificado está representado na [Figura 10b](#). Adicionalmente, no software, foi realizado um processo abrangente de verificação do modelo, identificando elementos não utilizados, variáveis não definidas e a existência de loops algébricos, entre

Tabela 1 – Descrição das variáveis do sistema.

Elemento	Descrição do sistema real	<i>Bond Graph</i>
Se	Gerador de radiofrequência	Fonte de esforço
$Z_{elet}$	Impedância do eletrodo	Resistência
$R_{nf}$	Resistência do núcleo da célula do fígado	Resistência
$C_{nf}$	Membrana do núcleo da célula do fígado	Capacitância
$R_{icf}$	Resistência do meio intracelular da célula do fígado	Resistência
$R_{cs}$	Resistência do núcleo da célula sanguínea	Resistência
$C_s$	Membrana intracelular da célula sanguínea	Capacitância
$R_{cp}$	Resistência do plasma sanguíneo	Resistência
$R_{ng}$	Resistência do núcleo da célula de gordura	Resistência
$C_{ng}$	Membrana intracelular da célula de gordura	Capacitância
$R_{icg}$	Resistência do meio intracelular da célula de gordura	Resistência
$R_{nfb}$	Resistência do núcleo da célula do fibrose	Resistência
$C_{nfb}$	Membrana intracelular da célula fibrose	Capacitância
$R_{icfb}$	Resistência do meio intracelular da célula de fibrose	Resistência

Fonte: Elaboração própria.

outros aspectos.

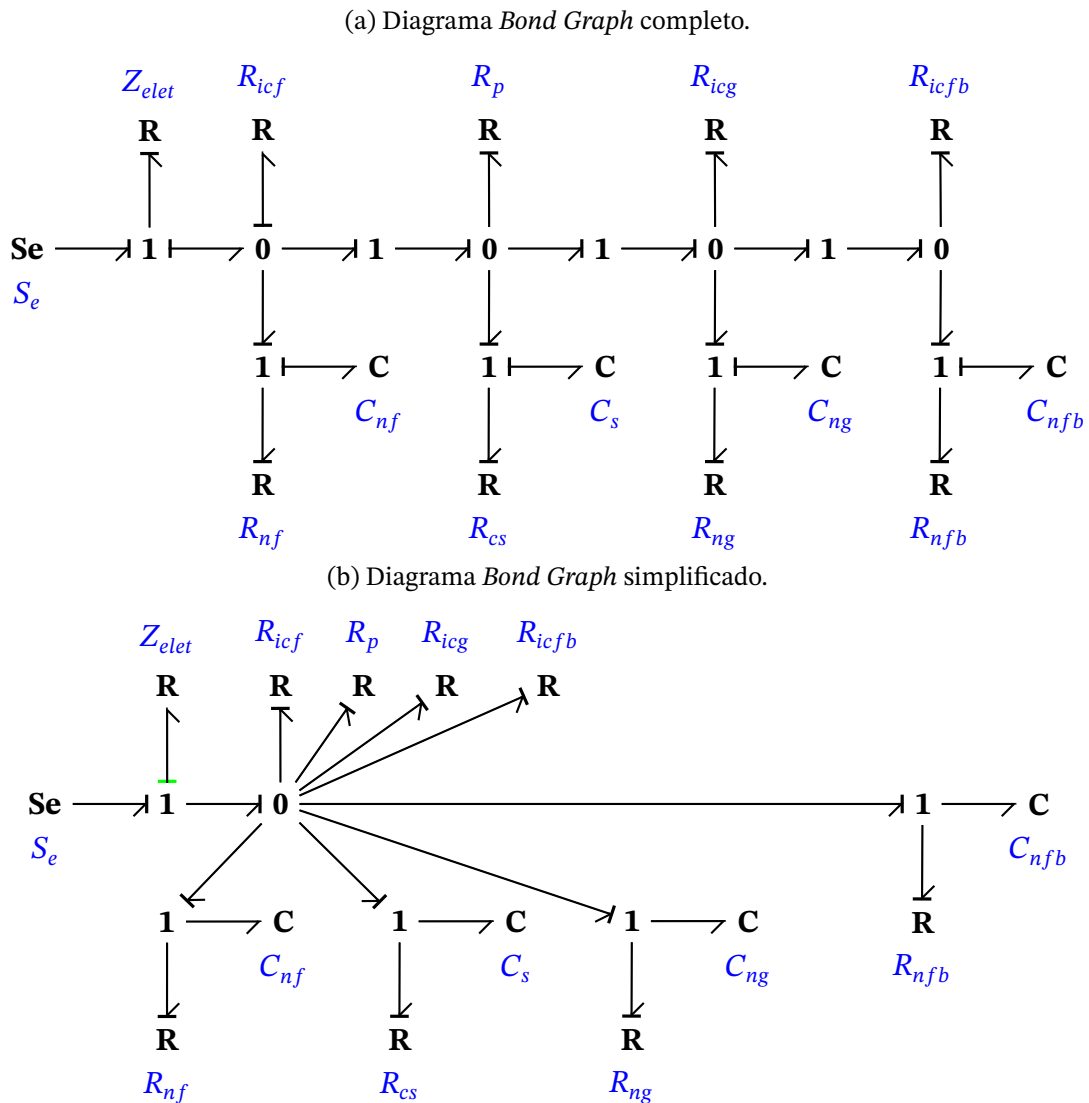
A formulação do modelo é uma etapa essencial, que converte a representação gráfica do sistema em um conjunto de equações que descrevem seu comportamento. Para avançar nessa fase da modelagem, foi crucial identificar as junções e as ligações. Como evidenciado na [Figura 11](#), as junções foram enumeradas de A a F e destacadas em vermelho no diagrama. As ligações, por sua vez, foram numeradas em azul de 1 a 19. Este passo é de suma importância para a estruturação das equações do modelo.

### 3.2.2 Identificação das variáveis de fluxo e estado

A partir do modelo BG previamente desenvolvido, cada componente é associado a uma ou mais equações que representam a conservação de energia. A combinação destas equações resulta em um sistema de equações diferenciais ou em um conjunto de equações matriciais. Neste modelo, a presença de quatro elementos armazenadores de energia potencial, representados pelos capacitores no circuito elétrico, leva à configuração de um sistema de 4ª ordem.

Dentro do escopo da modelagem BG, a corrente é a variável de interesse para o capacitor, representada como a variável de fluxo, enquanto as tensões do sistema são representadas como as variáveis de esforço. A [Tabela 2](#) apresenta a definição das variáveis de fluxo.

Figura 10 – Representação do circuito análogo do fígado utilizando a técnica *Bond Graph*. 10a: Diagrama completo do circuito *Bond Graph* via software 20-SIM. 10b: Diagrama simplificado do circuito *Bond Graph* via software 20-SIM.



Fonte: Elaboração própria.

Com base nessas definições, as variáveis de estado ( $\dot{x}$ ) são definidas da seguinte maneira:

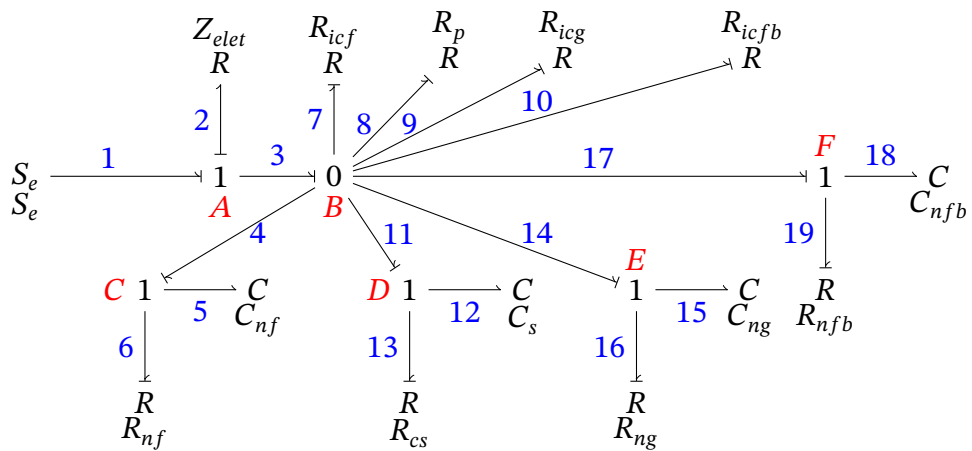
$$\dot{x}_1 = \dot{q}_5 = f_5, \quad (3.1)$$

$$\dot{x}_2 = \dot{q}_{12} = f_{12}, \quad (3.2)$$

$$\dot{x}_3 = \dot{q}_{15} = f_{15}, \quad (3.3)$$

$$\dot{x}_4 = \dot{q}_{18} = f_{18}. \quad (3.4)$$

Figura 11 – Diagrama *Bond Graph* simplificado com as junções enumeradas destacadas na cor vermelha e as ligações numeradas destacadas na cor azul.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2 – Relação entre as variáveis de fluxo e os elementos capacitivos do sistema. A partir da nomenclatura adotada para o sistema (Fig. 11) os elementos capacitivos foram relacionados aos fluxos de energia.

Tipo da variável	Variável <i>Bond Graph</i>	Descrição
Fluxo	$f_5$	Corrente em $C_{nf}$
Fluxo	$f_{12}$	Corrente em $C_s$
Fluxo	$f_{15}$	Corrente em $C_{ng}$
Fluxo	$f_{18}$	Corrente em $C_{nfb}$

Fonte: Elaboração própria.

### 3.2.3 Formulação das relações constitutivas

As equações que representam as variáveis de esforço e fluxo, baseadas nas relações constitutivas dos elementos R e C, são definidas da seguinte maneira:

$$e_1 = S_e , \quad (3.5)$$

$$e_2 = Z_{elet} f_2 , \quad (3.6)$$

$$e_5 = \frac{1}{C_{nf}} q_5 , \quad (3.7)$$

$$f_6 = \frac{1}{R_{nf}} e_6 , \quad (3.8)$$

$$f_7 = \frac{1}{R_{icf}} e_7 , \quad (3.9)$$

$$f_8 = \frac{1}{R_p} e_8 , \quad (3.10)$$

$$f_9 = \frac{1}{R_{icg}} e_9 , \quad (3.11)$$

$$f_{10} = \frac{1}{R_{icfb}} e_{10} , \quad (3.12)$$

$$e_{12} = \frac{1}{C_s} q_{12} , \quad (3.13)$$

$$f_{13} = \frac{1}{R_{cs}} e_{13} , \quad (3.14)$$

$$e_{15} = \frac{1}{C_{ng}} q_{15} , \quad (3.15)$$

$$f_{16} = \frac{1}{R_{ng}} e_{16} , \quad (3.16)$$

$$e_{18} = \frac{1}{C_{nfb}} q_{18} , \quad (3.17)$$

$$f_{19} = \frac{1}{R_{nfb}} e_{19} . \quad (3.18)$$

Essas equações estabelecem as relações entre as variáveis de esforço e fluxo, levando em consideração as propriedades dos elementos R e C presentes no sistema.

### 3.2.4 Análise das junções

A etapa seguinte envolve a formulação das equações para as junções de A a F, conforme definido na [Figura 11](#). Ao utilizar as equações 2.11 e 2.13, que descrevem as junções tipo 0 e tipo 1, respectivamente, obtemos:

- *Junção A - Tipo 1:*

$$f_1 = f_2 = f_3 , \quad (3.19)$$

$$e_1 = e_2 + e_3 . \quad (3.20)$$

- *Junção B - Tipo 0:*

$$e_3 = e_4 = e_7 = e_8 = e_9 = e_{10} = e_{11} = e_{14} = e_{17}, \quad (3.21)$$

$$f_3 = f_4 + f_7 + f_8 + f_9 + f_{10} + f_{11} + f_{14} + f_{17}. \quad (3.22)$$

- *Junção C - Tipo 1:*

$$f_4 = f_5 = f_6, \quad (3.23)$$

$$e_4 = e_5 + e_6. \quad (3.24)$$

- *Junção D - Tipo 1:*

$$f_{11} = f_{12} = f_{13}, \quad (3.25)$$

$$e_{11} = e_{12} + e_{13}. \quad (3.26)$$

- *Junção E - Tipo 1:*

$$f_{14} = f_{15} = f_{16}, \quad (3.27)$$

$$e_{14} = e_{15} + e_{16}. \quad (3.28)$$

- *Junção F - Tipo 1:*

$$f_{17} = f_{18} = f_{19}, \quad (3.29)$$

$$e_{17} = e_{18} + e_{19}. \quad (3.30)$$

### 3.3 Análises do modelo utilizando MATLAB

Nesta seção, apresentamos as análises conduzidas a partir da matriz de espaço de estados derivada do modelo proposto para o tecido hepático. Utilizamos a matriz em espaço de estados, obtida no processo de equacionamento da técnica BG, como ferramenta fundamental para a compreensão do comportamento dinâmico do sistema em estudo. Para realizar a análise é necessário escolher o cenário no qual o modelo está atuando, bem como definir as condições iniciais e soluções de contorno para, posteriormente, resolver as equações.

Neste trabalho, exploraremos uma série de análises por meio das funcionalidades do software Matlab. Os parâmetros fundamentais para a construção do modelo foram extraídos



de trabalhos da literatura. Entretanto, é importante salientar que, como discutido anteriormente, a medição de parâmetros elétricos em tecidos biológicos não é trivial e ainda é uma lacuna na literatura. Diante disso, os dados não disponíveis em referências bibliográficas foram arbitrados de acordo com o conhecimento teórico prévio do sistema. O objetivo é, então, obter dados simbólicos para testar a modelagem proposta nesta metodologia.

Dessa forma, os valores utilizados para a solução do sistema são apresentados na Tabela 3. A fonte de esforço assumiu o valor representativo de 1 para indicar que está ativa no sistema. O dados referentes ao fígado e a gordura foram estimados a partir do estudo de Sami Gabriel, Lau e Camelia Gabriel (1996). Já para as células sanguíneas foram utilizados os resultados obtidos no estudo de Huang et al. (2012). Os dados utilizados para representar o tecido fibroso foram arbitrados a partir do estudo realizado por Fuentes-Vélez et al. (2022). Como observamos no processo de equacionamento que a resistência do eletrodo impacta em todos os níveis propostos no modelo, determinamos por analisar o sistema variando essa resistência e cinco valores arbitrários para observarmos o comportamento do sistema.

Tabela 3 – Valores das variáveis do sistema.

Variáveis do sistema		Unidade
$Z_{elet}$	100 e 1200	$\Omega$
$R_{nf}$	2142.7	$\Omega$
$C_{nf}$	0.000000003	F
$R_{icf}$	2074.7	$\Omega$
$R_{cs}$	1500	$\Omega$
$C_s$	0,000000000035	F
$R_{cp}$	2000	$\Omega$
$R_{ng}$	31,2879	$\Omega$
$C_{ng}$	0.0000006317678	F
$R_{icg}$	3424.7	$\Omega$
$R_{nfb}$	2000	$\Omega$
$C_{nfb}$	0.000000008	F
$R_{icfb}$	50000	$\Omega$

Fonte: Elaboração própria.

O sistema pode ser analisado a partir da Matriz  $C = [1 \ 1 \ 1 \ 1]$ . Dessa forma assumimos que todas os estados contribuem com o mesmo peso para a saída do sistema. Em outras, é considerado que todos os tecidos contribuem para a resposta do sistema.

### 3.3.1 Função de transferência

A representação de sistemas dinâmicos por meio de funções de transferência é uma abordagem fundamental. As funções de transferência oferecem uma descrição simplificada

e intuitiva do comportamento dinâmico do sistema em termos da relação entre a entrada e a saída. Ao obter a matriz de espaço de estados a partir da modelagem em BG, podemos derivar as funções de transferência associadas, a partir da transformação descrita na [Equação 2.17](#).

Nesse trabalho usamos o modelo já estabelecido no software Matlab e fizemos a transformação para função de transferência utilizando a função "ss2tf". Dessa forma, obtivemos uma função de transferência em malha aberta para o sistema. A partir dessa função de transferência foi feita a análise da resposta ao degrau das funções para cada caso proposto. Fechando a malha com ganho de  $1 \times 10^4$ , escolhido arbitrariamente. Fazendo uma redução para segunda ordem podemos analisar a resposta ao degrau unitário e obter as características do sistema.

## 4 Resultados

Este capítulo apresenta os modelos obtidos neste estudo, que visam representar o tecido hepático. Em seguida, é apresentada a resposta dinâmica dos sistemas obtida através da técnica BG e as equações que os representam. Além disso, serão apresentados os resultados obtidos da análise de estabilidade do sistema utilizando técnicas de controle moderno.

### 4.1 O modelo matemático *Bond Graph*

Neste estudo foi utilizado conceito de modelagem multiescala para propor um circuito análogo para o tecido hepático. O *Bond Graph* proposto para esse modelo foi desenvolvido com auxílio do software 20-sim. No software, o modelo passou por verificação completa e simplificação automática, resultando no gráfico de ligação ilustrado na [Figura 10b](#). A seguir é apresentado o procedimento sistemático que resultou na obtenção das equações de estado.

#### 4.1.1 Obtenção das equações de estado

Nesta etapa, procedemos à obtenção das variáveis estado. Inicialmente consideramos a variável  $\dot{x}_1$ , a qual é definida a partir da [Equação 3.1](#). O fluxo  $f_5$  é expresso pela [Equação 3.23](#). Assim, temos:

$$\dot{x}_1 = \dot{q}_5 = f_4 = f_5 = f_6 . \quad (4.1)$$

O fluxo  $f_6$  é definido pela [Equação 3.8](#). Ao substituirmos na equação, obtemos:

$$\dot{x}_1 = f_4 = f_5 = f_6 = \frac{1}{R_{nf}} e_6 . \quad (4.2)$$

O esforço  $e_6$  é obtido a partir da [Equação 3.24](#):

$$e_6 = e_4 - e_5 . \quad (4.3)$$

Ao substituirmos a expressão para  $e_5$  ([Equação 3.7](#)):

$$e_6 = e_4 - \frac{1}{C_{nf}} q_5 . \quad (4.4)$$

Pela igualdade estabelecida na [Equação 3.21](#), obtemos  $e_4$  usando a [Equação 3.20](#):

$$e_4 = e_3 = e_1 - e_2 , \quad (4.5)$$

Ao substituírmos as Equações 3.5 e 3.6, chegamos a:

$$e_4 = e_3 = e_7 = e_8 = e_9 = e_{10} = e_{11} = e_{14} = e_{17} = S_e - Z_{elet}f_2 . \quad (4.6)$$

Substituindo a Equação 4.6 na Equação 4.4, obtemos:

$$e_6 = S_e - Z_{elet}f_2 - \frac{1}{C_{nf}}q_5 . \quad (4.7)$$

Ao substituírmos esse resultado na Equação 4.2, obtém-se a seguinte expressão para a variável de estado  $\dot{x}_1$ :

$$\dot{x}_1 = f_4 = f_5 = f_6 = \frac{S_e}{R_{nf}} - \frac{Z_{elet}}{R_{nf}}f_2 - \frac{1}{R_{nf}C_{nf}}q_5 . \quad (4.8)$$

Para prosseguir com a determinação da equação de estado  $\dot{x}_1$ , é necessário obter a expressão para o fluxo  $f_2$  devido à presença de um loop algébrico. Para isso, utilizamos a Equação 3.19 e a Equação 3.22 para obter a seguinte expressão:

$$f_2 = f_3 = f_4 + f_7 + f_8 + f_9 + f_{10} + f_{11} + f_{14} + f_{17} . \quad (4.9)$$

Agora, é necessário obter a expressão para cada um desses fluxos. O fluxo  $f_4$  foi obtido anteriormente e é definido pela Equação 4.8.

O fluxo  $f_7$  é obtido a partir da Equação 3.9. Ao substituírmos a Equação 4.6, obtemos:

$$f_7 = \frac{1}{R_{icf}}e_7 , \quad (4.10)$$

$$f_7 = \frac{S_e}{R_{icf}} - \frac{Z_{elet}}{R_{icf}}f_2 . \quad (4.11)$$

O fluxo  $f_8$  é definido pela Equação 3.10 e o esforço  $e_8$  pela Equação 4.6. Ao fazermos a substituição, obtemos o seguinte resultado:

$$f_8 = \frac{1}{R_p}e_8 , \quad (4.12)$$

$$f_8 = \frac{S_e}{R_p} - \frac{Z_{elet}}{R_p}f_2 . \quad (4.13)$$

O fluxo  $f_9$  é calculado usando a [Equação 3.11](#). Substituindo a [Equação 4.6](#), conseguimos obter o seguinte resultado:

$$f_9 = \frac{1}{R_{icg}} e_9, \quad (4.14)$$

$$f_9 = \frac{S_e}{R_{icg}} - \frac{Z_{elet}}{R_{icg}} f_2. \quad (4.15)$$

A partir da [Equação 3.12](#) podemos obter o fluxo  $f_{10}$ . O esforço  $e_{10}$  é definido pela [Equação 4.6](#). Assim, obtemos:

$$f_{10} = \frac{1}{R_{icfb}} e_{10}, \quad (4.16)$$

$$f_{10} = \frac{S_e}{R_{icfb}} - \frac{Z_{elet}}{R_{icfb}} f_2. \quad (4.17)$$

Para calcular o fluxo  $f_{11}$ , usamos a [Equação 3.25](#). Substituindo a [Equação 3.14](#), temos:

$$f_{11} = f_{12} = f_{13} = \frac{1}{R_{cs}} e_{13}. \quad (4.18)$$

O esforço  $e_{13}$  é definido pela [Equação 3.26](#). Substituindo as [Equações 4.6](#) e [3.13](#) na expressão, obtemos:

$$e_{13} = e_{11} - e_{12}, \quad (4.19)$$

$$e_{13} = S_e - Z_{elet} f_2 - \frac{1}{C_s} q_{12}. \quad (4.20)$$

Aplicando esse resultado na [Equação 4.18](#), obtemos então:

$$f_{11} = f_{12} = f_{13} = \frac{1}{R_{cs}} \left( S_e - Z_{elet} f_2 - \frac{1}{C_s} q_{12} \right), \quad (4.21)$$

$$f_{11} = \frac{S_e}{R_{cs}} - \frac{Z_{elet}}{R_{cs}} f_2 - \frac{1}{R_{cs} C_s} q_{12}. \quad (4.22)$$

A partir da [Equação 3.27](#) temos que  $f_{14} = f_{16}$ . Substituindo a [Equação 3.16](#), obtemos:

$$f_{14} = f_{16} = \frac{1}{R_{ng}} e_{16}. \quad (4.23)$$

O esforço  $e_{16}$  é definido pela [Equação 3.28](#). Substituímos a [Equação 4.6](#) e a [Equação 3.15](#) na expressão para obter:

$$e_{16} = e_{14} - e_{15} , \quad (4.24)$$

$$e_{16} = S_e - Z_{elet}f_2 - \frac{1}{C_{ng}}q_{15} . \quad (4.25)$$

Aplicando essa expressão na [Equação 4.23](#), temos:

$$f_{14} = f_{15} = f_{16} = \frac{1}{R_{ng}} \left( S_e - Z_{elet}f_2 - \frac{1}{C_{ng}}q_{15} \right) \quad (4.26)$$

$$f_{14} = \frac{S_e}{R_{ng}} - \frac{Z_{elet}}{R_{ng}}f_2 - \frac{1}{R_{ng}C_{ng}}q_{15} . \quad (4.27)$$

O fluxo  $f_{17}$  é definido pela [Equação 3.29](#), onde podemos substituir a [Equação 3.18](#):

$$f_{17} = f_{18} = f_{19} = \frac{1}{R_{nfb}}e_{19} . \quad (4.28)$$

O esforço  $e_{19}$  é definido pela [Equação 3.30](#). Substituímos a [Equação 4.6](#) e [Equação 3.17](#) na expressão para obter:

$$e_{19} = e_{17} - e_{18} , \quad (4.29)$$

$$e_{19} = S_e - Z_{elet}f_2 - \frac{1}{C_{nfb}}q_{18} . \quad (4.30)$$

Substituindo esse resultado na [Equação 4.28](#):

$$f_{17} = f_{18} = f_{19} = \frac{1}{R_{nfb}} \left( S_e - Z_{elet}f_2 - \frac{1}{C_{nfb}}q_{18} \right) \quad (4.31)$$

$$f_{17} = \frac{S_e}{R_{nfb}} - \frac{Z_{elet}}{R_{nfb}}f_2 - \frac{1}{R_{nfb}C_{nfb}}q_{18} . \quad (4.32)$$

Agora, munidos das expressões individuais para os fluxos, podemos revisar a [Equação 4.9](#), e prosseguir com o equacionamento do fluxo  $f_2$ :

$$f_2 = \frac{S_e}{R_{nf}} - \frac{Z_{elet}}{R_{nf}} f_2 - \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} q_5 + \frac{S_e}{R_{icf}} - \frac{Z_{elet}}{R_{icf}} f_2 + \frac{S_e}{R_p} - \frac{Z_{elet}}{R_p} f_2 + \frac{S_e}{R_{icg}} - \frac{Z_{elet}}{R_{icg}} f_2 + \frac{S_e}{R_{icfb}} - \frac{Z_{elet}}{R_{icfb}} f_2 + \frac{S_e}{R_{cs}} - \frac{Z_{elet}}{R_{cs}} f_2 - \frac{1}{R_{cs} C_s} q_{12} + \frac{S_e}{R_{ng}} - \frac{Z_{elet}}{R_{ng}} f_2 - \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} q_{15} + \frac{S_e}{R_{nfb}} - \frac{Z_{elet}}{R_{nfb}} f_2 - \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} q_{18}. \quad (4.33)$$

Isolando os termos com o fluxo  $f_2$ , obtemos:

$$f_2 = \frac{\frac{S_e}{R_{nf}} + \frac{S_e}{R_p} + \frac{S_e}{R_{icg}} + \frac{S_e}{R_{icfb}} + \frac{S_e}{R_{cs}} + \frac{S_e}{R_{ng}} + \frac{S_e}{R_{nfb}} - \frac{q_5}{R_{nf} C_{nf}} - \frac{q_{12}}{R_{cs} C_s} - \frac{q_{15}}{R_{ng} C_{ng}} - \frac{q_{18}}{R_{nfb} C_{nfb}}}{1 + \frac{Z_{elet}}{R_{nf}} + \frac{Z_{elet}}{R_{icf}} + \frac{Z_{elet}}{R_p} + \frac{Z_{elet}}{R_{icg}} + \frac{Z_{elet}}{R_{icfb}} + \frac{Z_{elet}}{R_{cs}} + \frac{Z_{elet}}{R_{ng}} + \frac{Z_{elet}}{R_{nfb}}}. \quad (4.34)$$

Para facilitar a manipulação da [Equação 4.34](#) vamos armazenar os seguintes termos em variáveis auxiliares:

$$\mathcal{A} = \frac{1}{R_{nf}} + \frac{1}{R_{icf}} + \frac{1}{R_p} + \frac{1}{R_{icg}} + \frac{1}{R_{icfb}} + \frac{1}{R_{cs}} + \frac{1}{R_{ng}} + \frac{1}{R_{nfb}} \quad (4.35)$$

e

$$\mathcal{B} = 1 + \frac{Z_{elet}}{R_{nf}} + \frac{Z_{elet}}{R_{icf}} + \frac{Z_{elet}}{R_p} + \frac{Z_{elet}}{R_{icg}} + \frac{Z_{elet}}{R_{icfb}} + \frac{Z_{elet}}{R_{cs}} + \frac{Z_{elet}}{R_{ng}} + \frac{Z_{elet}}{R_{nfb}}. \quad (4.36)$$

Reescrevendo a [Equação 4.34](#) em termos das variáveis auxiliares, obtemos a seguinte expressão:

$$f_2 = \frac{S_e \mathcal{A} - \frac{q_5}{R_{nf} C_{nf}} - \frac{q_{12}}{R_{cs} C_s} - \frac{q_{15}}{R_{ng} C_{ng}} - \frac{q_{18}}{R_{nfb} C_{nfb}}}{\mathcal{B}}. \quad (4.37)$$

Agora, usando a expressão de  $\dot{x}_1$  e adicionando uma variável auxiliar, obtemos

$$C = \frac{Z^{elet}}{R_{nf}} \quad (4.38)$$

$$\dot{x}_1 = \frac{S_e}{R_{nf}} - \frac{C}{\mathcal{B}} \left( S_e \mathcal{A} - \frac{q_5}{R_{nf} C_{nf}} - \frac{q_{12}}{R_{cs} C_s} - \frac{q_{15}}{R_{ng} C_{ng}} - \frac{q_{18}}{R_{nfb} C_{nfb}} \right) - \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} q_5, \quad (4.39)$$

$$\dot{x}_1 = \frac{S_e}{R_{nf}} - \frac{\mathcal{A}C}{\mathcal{B}} S_e + \left( \frac{C}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} - \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} \right) q_5 + \frac{C}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{cs} C_s} q_{12} + \frac{C}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} q_{15} + \frac{C}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} q_{18}. \quad (4.40)$$

Agora, procedemos com a variável de estado  $\dot{x}_2$ , que é definida a partir da Equação 3.2. O fluxo  $f_{12}$  é igual ao fluxo  $f_{11}$ , já calculado anteriormente. Assim, definindo uma variável auxiliar e usando a Equação 4.18, obtemos:

$$\mathcal{D} = \frac{Z^{elet}}{R_{cs}} \quad (4.41)$$

$$\dot{x}_2 = \frac{S_e}{R_{cs}} - \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \left( S_e \mathcal{A} - \frac{q_5}{R_{nf} C_{nf}} - \frac{q_{12}}{R_{cs} C_s} - \frac{q_{15}}{R_{ng} C_{ng}} - \frac{q_{18}}{R_{nfb} C_{nfb}} \right) - \frac{1}{R_{cs} C_s} q_{12}, \quad (4.42)$$

$$\dot{x}_2 = \frac{S_e}{R_{cs}} - \frac{\mathcal{A}\mathcal{D}}{\mathcal{B}} S_e + \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} q_5 + \left( \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{cs} C_s} - \frac{1}{R_{cs} C_s} \right) q_{12} + \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} q_{15} + \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} q_{18}. \quad (4.43)$$

Iniciamos a dedução da variável  $\dot{x}_3$  a partir da Equação 3.3. O fluxo  $f_{15}$  é equivalente ao  $f_{15}$  definido pela Equação 4.27. Vamos definir uma variável auxiliar  $\mathcal{E}$  e aplicar a expressão para o fluxo  $f_2$  que foi derivada anteriormente:



$$\mathcal{E} = \frac{Z_{elet}}{R_{ng}} \quad (4.44)$$

$$\dot{x}_3 = \frac{S_e}{R_{ng}} - \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \left( S_e \mathcal{A} - \frac{q_5}{R_{nf} C_{nf}} - \frac{q_{12}}{R_{cs} C_s} - \frac{q_{15}}{R_{ng} C_{ng}} - \frac{q_{18}}{R_{nfb} C_{nfb}} \right) - \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} q_{15}, \quad (4.45)$$

$$\dot{x}_3 = \frac{S_e}{R_{ng}} - \frac{\mathcal{A}\mathcal{E}}{\mathcal{B}} S_e + \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} q_5 + \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{cs} C_s} q_{12} + \left( \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} - \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} \right) q_{15} + \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} q_{18}. \quad (4.46)$$

Agora, deduzimos a expressão para a variável de estado  $\dot{x}_4$  a partir da Equação 3.4. Como o fluxo  $f_{18}$  é equivalente ao  $f_{17}$ , utilizamos a Equação 4.32 e uma variável auxiliar  $\mathcal{F}$ :

$$\mathcal{F} = \frac{Z_{elet}}{R_{nfb}} \quad (4.47)$$

$$\dot{x}_4 = \frac{S_e}{R_{nfb}} - \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \left( S_e \mathcal{A} - \frac{q_5}{R_{nf} C_{nf}} - \frac{q_{12}}{R_{cs} C_s} - \frac{q_{15}}{R_{ng} C_{ng}} - \frac{q_{18}}{R_{nfb} C_{nfb}} \right) - \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} q_{18}, \quad (4.48)$$

$$\dot{x}_4 = \frac{S_e}{R_{nfb}} - \frac{\mathcal{A}\mathcal{F}}{\mathcal{B}} S_e + \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} q_5 + \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{cs} C_s} q_{12} + \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} q_{15} + \left( \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} - \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} \right) q_{18}. \quad (4.49)$$

Assim, obtemos a matriz de espaço de estados a:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \left( \frac{\mathcal{C}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} - \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} \right) & \frac{\mathcal{C}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{cs} C_s} & \frac{\mathcal{C}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} & \frac{\mathcal{C}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} \\ \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} & \left( \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{cs} C_s} - \frac{1}{R_{cs} C_s} \right) & \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} & \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} \\ \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} & \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{cs} C_s} & \left( \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} - \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} \right) & \left( \frac{\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} - \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} \right) \\ \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nf} C_{nf}} & \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{cs} C_s} & \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{ng} C_{ng}} & \left( \frac{\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} - \frac{1}{R_{nfb} C_{nfb}} \right) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_5 \\ q_{12} \\ q_{15} \\ q_{18} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{R_{nf}} \frac{\mathcal{A}\mathcal{C}}{\mathcal{B}} \\ \frac{1}{R_{cs}} \frac{\mathcal{A}\mathcal{D}}{\mathcal{B}} \\ \frac{1}{R_{ng}} \frac{\mathcal{A}\mathcal{E}}{\mathcal{B}} \\ \frac{1}{R_{nfb}} \frac{\mathcal{A}\mathcal{F}}{\mathcal{B}} \end{bmatrix} S_e \quad (4.50)$$

A matriz obtida possui as seguintes características:

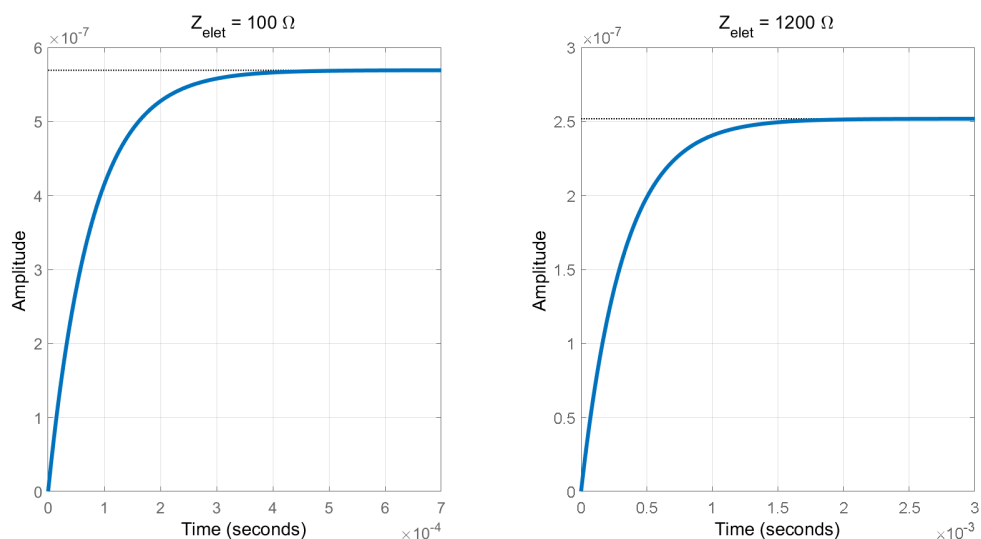
- O vetor de estado possui ordem  $x \in \mathbb{R}^4$ ;
- A matriz A possui dimensão 4×4;
- A matriz de entrada B possui dimensão 1×4;
- A matriz D é nula.

Além disso, o sistema é SISO (*Single input, Single output*), explícito, sem loop algébrico, linear invariante no tempo.

## 4.2 Análise da resposta ao degrau

Para análise do modelo foi proposta a variação do parâmetro de impedância referente ao eletrodo no modelo. Aplicamos um degrau unitário como entrada para o e registramos sua resposta ao longo do tempo. Com base nos dados obtidos, analisamos os parâmetros dinâmicos, incluindo tempo de subida, tempo de acomodação e características transitórias, apresentados na [Tabela 4](#). A [Figura 12](#) ilustra a resposta das suas variações para sistema em malha aberta.

Figura 12 – Resposta ao degrau do sistema reduzido para 2ª ordem em malha aberta.



Fonte: Elaboração própria.

De forma similar foi feita a análise para o sistema em malha fechada. A [Figura 13](#) exibe o comparativo para o sistema em malha fechada. As características desses sistemas são apresentadas na [Tabela 5](#).

Tabela 4 – Características da resposta ao degrau do sistema de 2ª ordem em malha aberta.

Malha Aberta	
<b>Zelet</b>	100 Ω
RiseTime	$1.6826 \times 10^{-04}$
SettlingTime	$2.9960 \times 10^{-04}$
SettlingMin	$5.1225 \times 10^{-07}$
SettlingMax	$5.6914 \times 10^{-07}$
Overshoot	0
Undershoot	0
Peak	$5.6914 \times 10^{-07}$
PeakTime	$8.0767 \times 10^{-04}$
<b>Zelet</b>	1200 Ω
RiseTime	$2.8034 \times 10^{-11}$
SettlingTime	$4.9918 \times 10^{-11}$
SettlingMin	$9.0450 \times 10^{-15}$
SettlingMax	$9.9997 \times 10^{-15}$
Overshoot	0
Undershoot	0
Peak	$9.9997 \times 10^{-15}$
PeakTime	$1.3456 \times 10^{-10}$

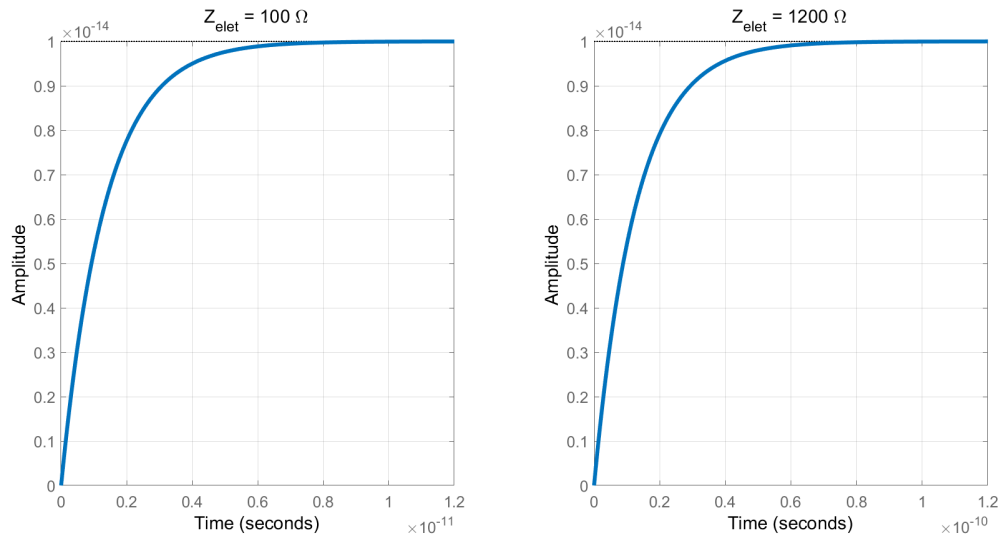
Fonte: Elaboração própria.

Comparando os tempos de subida dos sistemas em malha aberta é possível notar que para um eletrodo com impedância maior, o tempo de subida é consideravelmente menor, com tempo de acomodação também reduzido. Ambos os sistemas demonstram valores máximos e mínimos muito pequenos após a acomodação, indicando estabilidade e uma resposta final próxima ao valor desejado. De forma geral, o sistema com  $Z_{elet} = 1200\Omega$  demonstra uma resposta mais rápida nesse contexto comparativo.

No entanto, ao analisar esses sistemas em malha fechada, observamos um comportamento inverso. O sistemas com sistema  $Z_{elet} = 1200\Omega$  apresenta uma resposta mais rápida.

O propósito desta breve análise foi demonstrar que a partir da matriz de espaço de estados também é possível obter a função de transferência para a análise do sistema. Além disso, evidenciamos que esse modelo permite analisar uma variedade de cenários apenas com a alteração de parâmetros. Levando em consideração o significado desses parâmetros no sistema real, essa abordagem se torna uma ferramenta relevante no projeto de controladores, por exemplo.

Figura 13 – Características da resposta ao degrau do sistema de 2ª ordem em malha fechada.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5 – Características da resposta ao degrau do sistema de 2ª ordem em malha fechada.

Malha Fechada com Ganho de $1 \times 10^{14}$	
<b>Zelet</b>	100
RiseTime	$2.9356 \times 10^{-12}$
SettlingTime	$5.2273 \times 10^{-12}$
SettlingMin	$9.0450 \times 10^{-15}$
SettlingMax	$9.9997 \times 10^{-15}$
Overshoot	0
Undershoot	0
Peak	$9.9997 \times 10^{-15}$
PeakTime	$1.4091 \times 10^{-11}$
<b>Zelet</b>	1200
RiseTime	$2.8034 \times 10^{-11}$
SettlingTime	$4.9918 \times 10^{-11}$
SettlingMin	$9.0450 \times 10^{-15}$
SettlingMax	$9.9997 \times 10^{-15}$
Overshoot	0
Undershoot	0
Peak	$9.9997 \times 10^{-15}$
PeakTime	$1.3456 \times 10^{-10}$

Fonte: Elaboração própria.

## 5 Conclusões

O presente trabalho representa uma exploração aprofundada na modelagem de um sistema biológico por meio do formalismo da técnica *Bond Graph*. Ao longo das seções, dedicamo-nos à construção detalhada do modelo, fornecendo bases teóricas sólidas e demonstrando a aplicação prática do modelo.

A etapa inicial contemplou a revisão conceitual, na qual destacamos o contexto no qual o sistema hepático está inserido, demonstrando a necessidade de novos recursos que possam contribuir de alguma forma para o tratamento de ARF, aplicado ao CHC. Essa revisão estabeleceu o contexto para as etapas subsequentes, oferecendo uma compreensão abrangente dos princípios fundamentais subjacentes.

A seção de equacionamento do modelo foi conduzida de maneira rigorosa, com ênfase na dedução cuidadosa das equações de estado. A introdução de variáveis auxiliares foi uma estratégia eficaz para simplificar as expressões, garantindo uma representação matemática concisa e compreensível do sistema.

Durante o procedimento de equacionamento pudemos notar a influência de um fator que não era, a princípio objeto de estudo desse trabalho: o eletrodo. Sabemos a partir do conhecimento da literatura que o eletrodo é um equipamento muito estudado e que tem impacto direto no procedimento de ARF. Nesse estudo pudemos notar sua influência no processo por meio da presença de um loop algébrico envolvendo o termo de impedância do eletrodo. Esse fato nos chamou atenção como ponto que pode ser mais detalhado na proposição de um novo modelo futuro.

Na seção seguinte, abordamos a implementação do modelo utilizado. A escolha do MATLAB como ferramenta principal reflete a versatilidade e eficácia dessa plataforma para análise de sistemas dinâmicos. Nesta etapa nos deparamos com outro problema já relatado por diversos autores que é a carência de dados reais para validação do modelo.

Sabemos do desafio inerente das medições das propriedades elétricas dos tecidos biológicos, o que faz com que os modelos sejam representados com base no conhecimento do funcionamento do sistema para permitir análises iniciais. E que, a medida que se tenha dados mais realistas, os modelos irão ficar cada vez mais funcionais e aplicáveis no cenário biológico.

Destacamos que este trabalho oferece como contribuição a aplicação de uma técnica de modelagem oriunda de sistemas essencialmente mecânicos para a área de sistema biomédicos. Fornecendo como resultado principal a possibilidade de utilização da representação matemática do sistema, seja ela por matriz de espaço de estados ou função de transferência,

em diversas aplicações em sistemas de controle.

## 5.1 Limitações

Embora este trabalho tenha proporcionado uma abordagem abrangente na modelagem e análise de sistemas dinâmicos, é importante reconhecer algumas limitações inerentes ao escopo e aos métodos adotados. Essas limitações podem impactar a generalização dos resultados e aplicações práticas do modelo proposto.

- *Simplificações no Modelo:*

A natureza complexa dos sistemas biológicos frequentemente demanda abordagens de simplificação para facilitar a análise. A escolha de simplificar determinadas características ou interações fundamentou-se na necessidade de gerenciar o modelo, preservando, ao mesmo tempo, a essência das dinâmicas em estudo.

O ajuste da complexidade do sistema representa uma estratégia comum, permitindo que a análise se concentre em aspectos específicos, evitando a sobrecarga por detalhes excessivos. Essa abordagem estratégica busca encontrar um equilíbrio sensato entre a representação fiel da realidade biológica e a simplicidade necessária para análises eficazes.

- *Linearidade e Estacionaridade:*

O modelo desenvolvido assume a linearidade e estacionaridade do sistema. Essas suposições podem não ser válidas para sistemas altamente não lineares ou sujeitos a variações significativas ao longo do tempo. Portanto, a aplicabilidade do modelo pode ser restrita a sistemas que exibem comportamento linear e estacionário.

- *Identificação de Parâmetros:*

A precisão na identificação de parâmetros do modelo é crucial para a validade das análises. Limitações nos dados experimentais, incertezas nos métodos de identificação ou variações nos parâmetros ao longo do tempo podem afetar a precisão do modelo.

- *Validação Experimental:*

A validação prática do modelo por meio de experimentos reais pode ser limitada pela disponibilidade de recursos e restrições práticas. A falta de validação experimental abrangente pode impactar a confiança na capacidade do modelo de representar fielmente o sistema real.

- *Aplicações Específicas:*

O trabalho pode estar sujeito a limitações temporais e de escopo, focando em determinadas características ou comportamentos do sistema. Isso pode restringir a generalização dos resultados para diferentes contextos ou aplicações específicas.

Reconhecer essas limitações é fundamental para interpretar os resultados de maneira apropriada e direcionar futuras pesquisas e melhorias no modelo proposto. O enfrentamento dessas limitações contribuirá para a robustez e aplicabilidade mais ampla da abordagem adotada.

## 5.2 Sugestões para trabalhos futuros

A transição para o uso de modelos matemáticos como fases preliminares em ensaios científicos marca uma evolução significativa, mas não isenta de desafios. Esta mudança de paradigma, embora promissora, ainda demanda a superação de obstáculos consideráveis para se estabelecer como uma prática consolidada. Entre os desafios cruciais, destaca-se a necessidade de demonstrar a confiabilidade dos modelos gerados, um aspecto que continua a requerer uma coleta de dados minuciosa e abrangente. A busca pela validação e confiabilidade é inerente a essa abordagem inovadora, ressaltando a importância contínua da coleta de dados para fundamentar e aprimorar os modelos matemáticos. Essa jornada desafiadora, embora necessária, promete ampliar o horizonte das possibilidades na pesquisa científica, incentivando avanços mais rápidos e eficazes na compreensão e solução de problemas complexos.

Uma direção promissora para trabalhos futuros é o aprofundamento no entendimento dos parâmetros do modelo de Cole-Cole, visando estabelecer conexões mais diretas com fenômenos biológicos específicos. Embora esse modelo se destaque como uma representação sólida da bioimpedância, sua natureza generalista demanda uma correlação mais precisa com processos biológicos específicos.

Adicionalmente, a realização de coletas de dados mais precisas é essencial para validar e aprimorar ainda mais o modelo. A bioimpedância, embora capturada eficientemente pelo modelo de Cole-Cole, é um fenômeno intrinsecamente complexo, influenciado por diversos fatores biológicos. Portanto, a obtenção de dados mais refinados, possivelmente por meio de técnicas avançadas de medição e monitoramento, é fundamental para enriquecer a representação do modelo e fortalecer sua aplicabilidade em contextos específicos.

Outra abordagem a ser explorada é a modelagem multiescala adotada neste trabalho, que se revelou uma boa estratégia para analisar sistemas biológicos complexos. Este método, captura detalhes microscópicos enquanto considera o comportamento macroscópico do sistema. Propomos que essa estratégia seja estendida e explorada em futuros trabalhos, particularmente em outras topologias de circuitos elétrico.

Além disso, sugerimos a investigação da modelagem do sistema hepático em um domínio híbrido. A técnica Bond Graph, utilizada neste trabalho, mostra-se particularmente adequada para lidar com sistemas complexos, como o fígado, que envolvem interações que podem ser representadas no domínio elétrico e mecânico, por exemplo. Modelar o sistema hepático como um domínio híbrido pode proporcionar uma representação mais fiel das dinâmicas bioquímicas e fisiológicas envolvidas, contribuindo para uma compreensão mais abrangente do procedimento de ablação por radiofrequência.



## Referências

- AGUIRRE, L. A. **Introdução à indentificação de sistemas: técnicas lineares e não lineares: teoria e aplicação**. 4. ed. Belo Gotizonte: Editora UFMG, jan. 2015. v. 1. (1). ISBN 978-8542300796. Citado na p. 45.
- AHMED, M.; BRACE, C. L.; JR, F. T. L.; GOLDBERG, S. N. Principles of and advances in percutaneous ablation. **Radiology**, v. 258, n. 2, p. 351–369, jun. 2011. Citado nas pp. 22, 32, 33.
- ALMEIDA, V. L. de; LEITÃO, A.; CARMEN BARRETT REINA, L. del; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Cancers**, v. 28, n. 1, p. 118–129, set. 2004. Citado na p. 28.
- ALMEIDA, V. L. de; LEITÃO, A.; CARMEN BARRETT REINA, L. del; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Pennes' bioheat equation vs. porous media approach in computer modeling of radiofrequency tumor ablation. **Scientific Reports**, v. 11, n. 5272, p. 1–13, mar. 2021. Citado nas pp. 22, 33.
- AMIN, M. B.; GREENE, F. L.; EDGE, S. B.; COMPTON, C. C.; GERSHENWALD, J. E.; BROOKLAND, R. K.; MEYER, L.; GRESS, D. M.; BYRD, D. R.; WINCHESTER, D. P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge From a population-Based to a More “Personalized” Approach to Cancer Staging. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93–99, mar. 2017. Citado nas pp. 19, 28.
- ARRUEBO, M.; VILABOA, N.; SÁEZ-GUTIERREZ, B.; LAMBEA, J.; TRES, A.; VALLADARES, M.; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, Á. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. **Cancers**, v. 3, n. 3, p. 3279–3330, ago. 2011. Citado na p. 20.
- BERJANO, E. J.; ROMERO-MÉNDEZ, R.; FRANCO, W. Radiofrequency based hyperthermia therapy: A centennial technique serving modern surgery. **Revista mexicana de ingeniería biomédica**, v. 31, n. 2, p. 142–153, nov. 2010. Citado nas pp. 21, 32.
- BORUTZKY, W. **Bond graph modelling of engineering systems - Theory, Applications and Software Support**. 1. ed.: Springer, mar. 2011. v. 1. (1). ISBN 978-1-4419-9367-0. Citado na p. 39.
- BRACE, C. L. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney and bone: What are the differences? **Current Problems in Diagnostic Radiology**, v. 38, n. 3, p. 135–143, mai. 2009. Citado na p. 21.

- BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, set. 2018. Citado na p. 18.
- BRUIX, J.; SHERMAN, M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. **Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 1020–1022, jan. 2011. Citado na p. 20.
- CHAGAS, A. L.; MATTOS, A. A. de; CARRILHO, F. J.; BITTENCOURT, P. L. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, n. 1, p. 1–20, mar. 2020. Citado nas pp. 18, 20, 30, 31.
- CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY, S.; FISHER, P. B.; SARKAR, D. Chapter One - Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. In: SARKAR, D.; FISHER, P. B. (Ed.). **Mechanisms and Therapy of Liver Cancer**. 1. ed. United States: Academic Press, jan. 2021. v. 149. (1). An optional note. cap. 1, p. 1–61. Citado nas pp. 18, 19, 30.
- COLE, K. S. Permeability and impermeability of cell membranes for ions. In: COLD Spring Harbor symposia on quantitative biology. 1. ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, jan. 1940. v. 8. (1). cap. 1, p. 110–122. Citado na p. 35.
- COLE, K. S.; COLE, R. H. Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. **The Journal of Chemical Physics**, v. 9, n. 7, p. 341–341, abr. 1941. Citado nas pp. 23, 35.
- DENYS, A. L.; BAERE, T. D.; KUOCH, V.; DUPAS, B.; CHEVALLIER, P.; MADOFF, D. C.; SCHNYDER, P.; DOENZ, F. Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivo and ex vivo experiments with four different systems. **European Radiology**, v. 13, n. 10, p. 2346–2352, ago. 2003. Citado na p. 32.
- DUAN, B.; CHUI, C.-K. Multiscale modeling of liver bio-impedance and frequency control for radiofrequency ablation. In: 2016 IEEE Region 10 Conference (TENCON). 2016. P. 1532–1535. DOI: [10.1109/TENCON.2016.7848272](https://doi.org/10.1109/TENCON.2016.7848272). Citado na p. 36.
- ELLIS, L. M.; CURLEY, S. A.; TANABE, K. K. **Radiofrequency ablation for cancer: current indications, techniques, and outcomes**. 1. ed. United States of America: Springer, jan. 2003. v. 1. (1). ISBN 0-387-95564-X. Citado na p. 32.
- FONSECA, M. A. M.; MELO OLIVEIRA, R. H. de; SANTOS, L. E. dos; FERNANDES, L. A.; VENTURIN, M.; SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA, S. de. A Bond Graph Approach to Modelling of the Human Skin. In: BALTHAZAR, J. M. (Ed.). **Vibration Engineering and Technology of Machinery**. 1. ed. Cham: Springer International Publishing, abr. 2021. v. 1. (1). cap. 1, p. 269–282. Citado na p. 46.

- FONSECA, R. D. da; SANTOS, P. R.; MONTEIRO, M. S.; FERNANDES, L. A.; CAMPOS, A. H.; BORGES, D. L.; ROSA, S. D. S. R. F. Parametric evaluation of impedance curve in radiofrequency ablation: A quantitative description of the asymmetry and dynamic variation of impedance in bovine ex vivo model. **PLOS ONE**, v. 16, n. 1, e0245145, jan. 2021. Citado nas pp. 21, 23, 33.
- FONSECA CAMPOS, R. D. da. **Deslocamento do roll-off an ablação hepática por radiofrequência pelo control da impedância**. Nov. 2017. Diss. (Mestrado) – Universidade de Brasília, Brasília. Citado na p. 33.
- FONSECA CAMPOS, R. D. da. **Modelagem Bond Graph e Controlador Discreto de um Equipamento Médico Assistencial de Ablação por Radiofrequência**. Mar. 2022. Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Brasília. Citado nas pp. 23, 46.
- FORNER, A.; REIG, M.; BRUIX, J. Hepatocellular carcinoma. **The Lancet**, v. 391, n. 10127, p. 1301–1314, mar. 2018. Citado nas pp. 19, 20, 30, 31.
- FUENTES-VÉLEZ, S.; FAGOONEE, S.; SANGINARIO, A.; PIZZI, M.; ALTRUDA, F.; DEMARCHI, D. Electrical Impedance-Based Characterization of Hepatic Tissue with Early-Stage Fibrosis. **Biosensors**, v. 12, n. 2, p. 2–12, fev. 2022. Citado nas pp. 37, 56.
- FUNDATION, A. L. **Carcinoma hepatocelular: riscos, sintomas e tratamentos**. Mai. 2023. <https://liverfoundation.org/pt/doençãgas-do-fÃngado/CÃncer/carcinoma-hepatocelular/>. Acesso em 10 de outubro de 2023. Citado na p. 47.
- GABRIEL, S.; LAU, R.; GABRIEL, C. The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. **Physics in Medicine & Biology**, v. 41, n. 11, p. 2271, jan. 1996. Citado nas pp. 36, 56.
- GHEORGHE, G.; BUNGAU, S.; ILIE, M.; BEHL, T.; VESA, C. M.; BRISC, C.; BACALBASA, N.; TURI, V.; COSTACHE, R. S.; DIACONU, C. C. Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: The Key for Survival. **Diagnostics**, v. 10, n. 11, p. 869, out. 2020. Citado na p. 19.
- GONZÁLEZ-SUÁREZ, A.; BERJANO, E. Comparative Analysis of Different Methods of Modeling the Thermal Effect of Circulating Blood Flow During RF Cardiac Ablation. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 63, n. 2, p. 250–259, fev. 2016. Citado na p. 34.
- HANNA, T. P.; EVANS, G. A.; BOOTH, C. M. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 17, p. 268–270, abr. 2020. Citado na p. 18.
- HUANG, W. H.; CHUI, C. K.; TEOH, S. H.; CHANG, S. K. Y. A Multiscale Model for Bioimpedance Dispersion of Liver Tissue. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 59, n. 6, p. 1593–1597, mar. 2012. Citado nas pp. 23, 36, 56.

- HUNTER, B.; HINDOCHA, S.; LEE, R. W. The Role of Artificial Intelligence in Early Cancer Diagnosis. **Diagnosics**, v. 14, n. 6, p. 1524, mar. 2022. Citado na p. 19.
- INCA. **Como se comportam as células cancerosas?** Jun. 2022a. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/como-se-comportam-as-celulas-cancerosas>. Accessed on 09/06/2022. Citado nas pp. 17, 28, 29.
- INCA. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019. Citado nas pp. 17, 28.
- INCA. **Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2022b. Citado na p. 18.
- INCA. **Gastos federais atuais e futuros com os cânceres atribuíveis aos fatores de risco relacionados à alimentação, nutrição e atividade física no Brasil**. Jun. 2022c. [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//lo\\_inca\\_sumario-executivo\\_rev06-reduzido\\_periodeleitoral.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//lo_inca_sumario-executivo_rev06-reduzido_periodeleitoral.pdf). Accessed on 15/10/2023. Citado na p. 17.
- IRASTORZA, R. M.; D'AVILA, A.; BERJANO, E. Thermal latency adds to lesion depth after application of high-power short-duration radiofrequency energy: Results of a computer-modeling study. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 63, n. 2, p. 322–327, fev. 2018. Citado na p. 22.
- IRASTORZA, R. M.; GONZÁLEZ-SUÁREZ, A.; PÉREZ, J. J.; BERJANO, E. Differences in applied electrical power between full thorax models and limited-domain models for RF cardiac ablation. **International Journal of Hyperthermia**, v. 37, n. 1, p. 677–687, jun. 2020. Citado na p. 22.
- ISHIKAWA, T.; HASEGAWA, I.; HIROSAWA, H.; HONMOU, T.; SAKAI, N.; IGARASHI, T.; YAMAZAKI, S.; KOBAYASHI, T.; SATO, T.; IWANAGA, A.; SANO, T.; YOKOYAMA, J.; HONMA, T. *Ex Vivo* Experimental Study of the Ablation Area of Bovine Liver Using STARmed Radiofrequency Ablation. **In Vivo**, v. 37, n. 3, p. 1047–1051, mai. 2023. Citado nas pp. 21, 22.
- IVORRA, A.; GENESCA, M.; SOLA, A.; PALACIOS, L.; VILLA, R.; HOTTER, G.; AGUILO, J. Bioimpedance dispersion width as a parameter to monitor living tissues. **Physiological measurement**, v. 26, n. 2, p. 165–173, abr. 2005. Citado nas pp. 23, 35.
- JANUSZEWICZ, W.; FITZGERALD, R. C. Early detection and therapeutics. **Molecular Oncology**, v. 13, n. 3, p. 599–613, fev. 2019. Citado na p. 19.
- KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: GEN | Grupo Editorial Nacional S.A. Publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda., jan. 2021. v. 1. (1). ISBN 978-85-9515-838-2. Citado nas pp. 27, 28.

- KLEIJN, I. C.; GROOTHUIS, I. M. A.; DIFFER, H. **20-sim 5.0 Reference Manual**. 5. ed. Netherlands, jan. 2023. Citado na p. [41](#).
- KYPUROS, J. A. **System Dynamics and Control with Bond Graph Modeling**. 1. ed. Edinburg, TX: CRC Press, mar. 2013. v. 1. (1). ISBN 978-1-4665-6076-5. Citado nas pp. [24](#), [38](#), [40](#).
- LAUFER, S.; IVORRA, A.; REUTER, V. E.; RUBINSKY, B.; SOLOMON, S. B. Electrical impedance characterization of normal and cancerous human hepatic tissue. **Physiological Measurement**, v. 31, n. 7, p. 995, jun. 2010. Citado nas pp. [22](#), [23](#), [37](#).
- LIN, Y.; XU, J.; HONG, J.; SI, Y.; HE, Y.; ZHANG, J. Prognostic Impact of Surgical Margin in Hepatectomy on Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 9, n. 1, p. 810479, fev. 2022. Citado na p. [20](#).
- LIPPMAN, S. M.; LEVIN, B. Cancer Prevention: Strong Science and Real Medicine. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 2, p. 249–253, jan. 2005. Citado na p. [19](#).
- LLOVET, J. M.; BRÚ, C.; BRUIX, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. **Seminars in Liver Dease**, v. 19, n. 3, p. 329–338, jan. 1999. Citado na p. [20](#).
- LLOVET, J. M.; KELLEY, R. K.; VILLANUEVA, A.; SINGAL, A. G.; PIKARSKY, E.; ROAYAIE, S.; LENCIONI, R.; KOIKE, K.; ZUCMAN-ROSSI, J.; FINN, R. S. Hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 6, p. 1–28, jan. 2021. Citado nas pp. [18–21](#), [30](#), [31](#).
- LODISH, H.; BERK, A.; KAISER, C. A.; KRIEGER, M.; BRETSCHER, A.; PLOEGH, H.; AMON, A.; SCOTT, M. P. **Biologia Celular e Molecular**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, jan. 2014. v. 1. (1). ISBN 978-85-8271-050-0. Citado na p. [28](#).
- M. OLIVEIRA, R. H. de; S. SILVA, M. dos; NUNES, G. A. M. A.; FARIA, R. M.; SANTOS, K. S.; ROSA, L. L. F.; ROSA, M. F. F.; S. R. F. ROSA, S. de. Control engineering investigation of the effects of proliferative diabetic retinopathy on the crystalline lens and ciliary muscle dynamic behavior. **Research on Biomedical Engineering**, v. 1, n. 39, p. 663–676, ago. 2023. Citado na p. [46](#).
- MARQUES, M. P. **Desenvolvimento de eletrodo expansível de níquel-titânio para ablação por radiofrequência**. Set. 2016. Diss. (Mestrado) – Universidade de Brasília, Brasília. Citado nas pp. [23](#), [33](#).
- MCADAMS, E. T.; JOSSINET, J. Tissue impedance: a historical overview. **Physiological Measurement**, v. 1, n. 16, a1–a13, jan. 1995. Citado nas pp. [34](#), [35](#).
- MCADAMS, E. T.; JOSSINET, J. Problems in equivalent circuit modelling of the electrical properties of biological tissues. **Bioelectrochemistry and bioenergetics**, v. 40, n. 2, p. 147–152, mar. 1996. Citado na p. [23](#).

- MEDRADO, L. **Carcinogênese - Desenvolvimento, Diagnóstico e Tratamento das Neoplasias**. 1. ed. Porto Alegre: Érica, jan. 2015. v. 1. (1). ISBN 978-8536511924. Citado na p. 27.
- MIKLAVCIC, D.; PAVSELJ, N. Electric Properties of Tissues. In: 1. ed.: Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering, abr. 2006. v. 6 cap. 1, p. 1–12. (5). 9780471740360. Citado nas pp. 34, 36.
- MINAMI, Y.; KUDO, M. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. **International Journal of Hepatology**, v. 2011, n. 2011, p. 104685, mai. 2011. Citado na p. 21.
- NASCIMENTO, F. S. M. do; SANTOS GÓIS, D. N. dos; SENA ALMEIDA, A. de; NASCIMENTO, A. L.; ALMEIDA, T. C. de; GUEDES, V. R. A importância do acompanhamento nutricional no tratamento e na prevenção do câncer. **Caderno de Graduação Ciências Humanas e Sociais**, v. 2, n. 3, p. 11–24, mar. 2015. Citado na p. 19.
- NISE, N. S. **Engenharia de sistemas de controle**. 7. ed. Rio de Janeiro: Pearson Prentice Hall, jan. 2017. v. 1. (1). ISBN 978-85-216-3436-2. Citado nas pp. 44, 45, 47.
- OBSERVATORY, G. C. **Estimated number of new cases in 2020**. Jul. 2023. <https://gco.iarc.fr/>. acesso em 07 jul. 2023. Citado nas pp. 28, 29.
- OGATA, K. **Engenharia de controle moderno**. 5. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, jan. 2010. v. 1. (1). ISBN 978-85-4301-375-6. Citado na p. 44.
- OPAS. **Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Out. 2020. <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Accessed on 09/06/2022. Citado na p. 17.
- PARANAGUÁ-VEZOZZO, D. C.; ONO, S. K.; ALVARADO-MORA, M. V.; FARIAS, A. Q.; CUNHA-SILVA, M.; FRANÇA, J. I. D.; ALVES, V. A. F.; SHERMAN, M.; CARRILHO, F. J. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. **Annals of hepatology**, v. 13, n. 4, p. 386–393, jul. 2014. Citado nas pp. 18, 48.
- PARKIN, D. M. Global cancer statistics in the year 2000. **The Lancet Oncology**, v. 2, n. 9, p. 533–543, out. 2001. Citado nas pp. 17, 28.
- PATT, D.; GORDAN, L.; DIAZ, M.; OKON, T.; GRADY, L.; HARMISON, M.; MARKWARD, N.; SULLIVAN, M.; PENG, J.; ZHOU, A. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. **JCO Clinical Cancer Informatics**, n. 4, p. 1059–1071, out. 2020. Citado na p. 18.
- PAULO PITTELLI. **Esteatose Hepática - O que é a esteatose hepática?** Upload de EmilJ. Disponível em: <https://drpaulopittelli.com.br/doencas-e-tratamentos/esteatose-hepatica/> – acesso em 09 nov. 2023. 2023. Citado na p. 49.

- PAZ, J. V. C. da; RESTIER, V. S. M.; PAZ, I. P.; SILVA, L. C. M. e; FREITAS, C. M. de; SÁ MOTA, B. de; LIMA, J. B. R.; BECKMAN, L. F.; MARTINS, G. J. D.; SANTOS, C. A. dos; OLIVEIRA HOLANDA, E. P. de; SEGUNDO, L. C. G.; MORAES, D. M.; OLIVEIRA, C. M. T.; ALVES, A. A. G. O desafio presente no diagnóstico e no tratamento do câncer de bexiga. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, e22711528252, abr. 2022. Citado na p. 19.
- PÉREZ, J. J.; D'AVILA, A.; ARYANA, A.; BERJANO, E. Electrical and Thermal Effects of Esophageal Temperature Probes on Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Results from a Computational Modeling Study. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, v. 26, n. 5, p. 556–564, fev. 2015. Citado na p. 33.
- PILLAI, K.; AKHTER, J.; CHUA, T. C.; SHEHATA, M.; ALZHRANI, N.; AL-ALEM, I.; MORRIS, D. L. Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model. **Medicine**, v. 94, n. 9, e580, mar. 2015. Citado na p. 21.
- PODHAJSKY, R. J.; YI, M.; MAHAJAN, R. L. Differential and directional effects of perfusion on electrical and thermal conductivities in liver. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2009. P. 4295–4298. DOI: [10.1109/IEMBS.2009.533429](https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.533429). Citado na p. 49.
- QUEIROZ, A. P. A. de; SILVA, D. S. da; MELLO, K. B. C.; MELLO, T. M. de; ÁVILA MEDEIROS, T. de. Bioética no uso de animais em experimentação. **Ciência Atual**, v. 13, n. 1, p. 02–19, fev. 2019. Citado na p. 22.
- RODRIGUES, J. D.; CRUZ, M. S.; PAIXÃO, A. N. Uma análise da prevenção do câncer de mama no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 20, n. 10, p. 3163–3176, out. 2015. Citado na p. 19.
- RUMGAY, H.; ARNOLD, M.; FERLAY, J.; LESI, O.; CABASAG, C. J.; VIGNAT, J.; LAVER-SANNE, M.; MCGLYNN, K. A.; SOERJOMATARAM, I. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. **Journal of Hepatology**, v. 77, n. 6, p. 1598–1606, dez. 2022. Citado na p. 18.
- SAINI, K. S.; HERAS, B. de las; CASTRO, J. de; VENKITARAMAN, R.; POELMAN, M.; SRINIVASAN, G.; SAINI, M. L.; VERMA, S.; LEONE, M.; AFTIMOS, P.; CURIGLIANO, G. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 6, e432–e435, abr. 2020. Citado na p. 18.
- SANTOS PETRY, F. dos; PROCÓPIO, M. S.; BARROS, A. L. de; DAGNINO, A. P. A.; FRANCO, A. T. B.; SILVA, D. P. D.; SANTOS LIMA, E. K. N. dos; RODRIGUES, F. V. F.; RAHMEIER, F. L.; SILVA CAVALCANTI, G. E. O. da; MEZZOMO, L. C.; RAPOSO, M. A.; HAUCK, M.; SANTANA CERQUEIRA, N. de. **Processos patológicos**. 1. ed. Porto Alegre: SAGAH, jan. 2022. v. 1. (1). ISBN 9786556903439. Citado nas pp. 27, 28.

- SAÚDE DO BRASIL, M. da; ATENÇÃO À SAÚDE, S. de; CÂNCER, I. N. de. **TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg**. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. ISBN 85-7318-099-4. Citado na p. 19.
- SAÚDE DO BRASIL, M. da; ATENÇÃO À SAÚDE, S. de; REGULAÇÃO AVALIAÇÃO E CONTROLE, D. de; GESTÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES EM SAÚDE, C.-G. de. **Manual de Bases Técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**. 30. ed. Ago. 2022. Citado na p. 19.
- SCHULLIAN, P.; GERTL, A.; LAIMER, G.; PUTZER, D.; SIEBERT, U.; LEVY, E.; BALE, R. Quality of life analysis after stereotactic radiofrequency ablation of liver tumors. **Scientific Reports**, v. 10, n. 12809, p. 1–12, fev. 2020. Citado nas pp. 21, 32.
- SCHWAN, H. P. The Practical Success of Impedance Techniques from an Historical Perspective. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 873, n. 1, p. 1–12, abr. 1999. Citado na p. 34.
- EL-SERAG, H. B.; RUDOLPH, K. L. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 7, p. 2557–2576, jun. 2007. Citado nas pp. 30, 48.
- SHAH, D. R.; GREEN, S.; ELLIOT, A.; MCGAHAN, J. P.; KHATRI, V. P. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 5, n. 4, p. 71–80, abr. 2013. Citado nas pp. 20, 31, 32.
- SILVA, J. P. da; RODRIGUES, B. A.; SILVA CASADO, J. C. da; SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA, S. de. Infusion Pump: Bond Graph Mathematical Modeling for Blood Pressure Control. **IEEE Latin America Transactions**, v. 16, n. 6, p. 1569–1573, jun. 2018. Citado na p. 24.
- SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA, S. de; ALTOÉ, M. L. Bond Graph modeling of the human esophagus and analysis considering the interference in the fullness of an individual by reducing mechanical esophageal flow. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, v. 29, n. 3, p. 286–297, jul. 2013. Citado nas pp. 46, 47.
- STUDY OF THE LIVER, E. A. for the. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 1, p. 182–236, abr. 2018. Citado nas pp. 20, 30, 32.
- SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, mai. 2021. Citado nas pp. 17, 18, 28, 29.
- THOMA, J. U. **Introduction to bond graphs and their applications**. 1. ed.: Pergamon Press, mar. 2013. v. 1. (1). ISBN 978-1483171838. Citado nas pp. 38–41.



- TRUJILLO, M.; ALBA, J.; BERJANO, E. Relationship between roll-off occurrence and spatial distribution of dehydrated tissue during RF ablation with cooled electrodes. **International Journal of Hyperthermia**, v. 28, n. 1, p. 62–68, jan. 2012. Citado na p. 22.
- TSILIDIS, K. K.; PANAGIOTOU, O. A.; SENA, E. S.; ARETOULI, E.; EVANGELOU, E.; HOWELLS, D. W.; SALMAN, R. A.-S.; MACLEOD, M. R.; IOANNIDIS, J. P. A. Evaluation of Excess Significance Bias in Animal Studies of Neurological Diseases. **PLOS Biology**, v. 11, n. 7, e1001609, jul. 2013. Citado na p. 22.
- TSUCHIYA, C. T.; LAWRENCE, T.; KLEN, M. S.; FERNANDES, R. A.; ALVES, M. R. O câncer de colo do útero no Brasil: uma retrospectiva sobre as políticas públicas voltadas à saúde da mulher. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 137–147, mar. 2017. Citado na p. 19.
- VANPUTTE, C. L.; REGAN, J. L.; RUSSO, A. F.; SEELEY, R.; STEPHENS, T.; TATE, P. **Anatomia e Fisiologia de Seeley**. 10. ed. Porto Alegre: AMGH, jan. 2016. v. 1. (1). ISBN 978-85-8055-589-9. Citado nas pp. 18, 28.
- VILLANUEVA, A. Hepatocellular Carcinoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 15, p. 1450–1462, abr. 2019. Citado na p. 30.
- VOGEL, A.; MEYER, T.; SAPISOCHIN, G.; SALEM, R.; SABOROWSKI, A. Hepatocellular carcinoma. **The Lancet**, v. 400, n. 10360, p. 1345–1362, jul. 2022. Citado na p. 21.
- WANG, D.; XIAO, M.; WAN, Z.-M.; LIN, X.; LI, Q.-Y.; ZHENG, S.-S. Surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: Current status and challenges. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 15, n. 4, p. 544–552, abr. 2023. Citado nas pp. 20, 31.
- WANG, H.; HE, Y.; YANG, M.; YAN, Q.; YOU, F.; FU, F.; WANG, T.; HUO, X.; DONG, X.; SHI, X. Dielectric properties of human liver from 10 Hz to 100 MHz: normal liver, hepatocellular carcinoma, hepatic fibrosis and liver hemangioma. **Bio-Medical Materials and Engineering**, v. 24, n. 6, p. 2725–2732, mar. 2014. Citado na p. 35.
- WANG, Z.; LUO, H.; COLEMAN, S.; CUSCHIERI, A. Bicomponent Conformal Electrode for Radiofrequency Sequential Ablation and Circumferential Separation of Large Tumors in Solid Organs: Development and In Vitro Evaluation. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 64, n. 3, p. 699–705, fev. 2016. Citado na p. 33.
- WEBER, J.-C.; JAECK, D. Liver transplantation in malignant disease. In: HABIB, N. A. (Ed.). **Multi-treatment modalities of liver tumours**. 1. ed. New York: Springer, jan. 2002. v. 1. (1). cap. 8, p. 77–83. Citado na p. 30.
- WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. 1. ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, jan. 2020. v. 1. (1). ISBN 978-92-832-0448-0. Citado na p. 29.

ZHOU, Y.; YANG, Y.; ZHOU, B.; WANG, Z.; ZHU, R.; CHEN, X.; OUYANG, J.; LI, Q.; ZHOU, J. Challenges Facing Percutaneous Ablation in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Extension of Ablation Criteria. **Journal of Hepatocellular Carcinoma**, v. 8, n. 1, p. 625–644, jun. 2021. Citado na p. [21](#).