

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

RICARDO BILLIG POSSEBON

**INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL DA RELAÇÃO ENTRE TEMPERATURA E
IMPEDÂNCIA ELÉTRICA DE BIOMATERIAL - FÍGADO BOVINO E MODELAGEM
DE ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA PARA TRATAR TUMOR HEPÁTICO**

Alegrete

2016

RICARDO BILLIG POSSEBON

**INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL DA RELAÇÃO ENTRE TEMPERATURA E
IMPEDÂNCIA ELÉTRICA DE BIOMATERIAL - FÍGADO BOVINO E MODELAGEM
DE ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA PARA TRATAR TUMOR HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Engenharia.

Orientador: Prof. Dr. Wang Chong

Alegrete

2016

RICARDO BILLIG POSSEBON

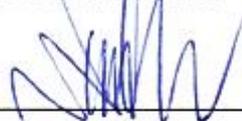
**INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL DA RELAÇÃO ENTRE TEMPERATURA E
IMPEDÂNCIA ELÉTRICA DE BIOMATERIAL - FÍGADO BOVINO E MODELAGEM
DE ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA PARA TRATAR TUMOR HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Engenharia.

Área de concentração: Engenharia dos Materiais

Dissertação defendida e aprovada em: 31 de maio de 2016.

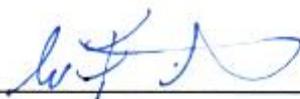
Banca examinadora:



Prof. Dr. Wang Chong

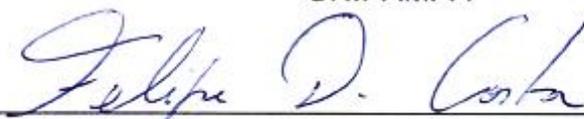
Orientador

UNIPAMPA



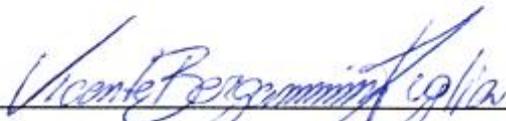
Prof. Dr. Cesar Flaubiano da Cruz Cristaldo

UNIPAMPA



Prof. Dr. Felipe Denardin Costa

UNIPAMPA



Prof. Dr. Vicente Bergamini Puglia

UNIPAMPA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais).

P856i POSSEBON, RICARDO

INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL DA RELAÇÃO ENTRE TEMPERATURA
E IMPEDÂNCIA ELÉTRICA DE BIOMATERIAL - FÍGADO BOVINO E
MODELAGEM DE ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA PARA TRATAR
TUMOR HEPÁTICO / RICARDO POSSEBON.

77 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Pampa, MESTRADO EM ENGENHARIAS, 2016.

"Orientação: Chong Wang".

1. Ablação por radiofrequência. 2. Elementos finitos.
3. Fígado bovino. I. Título.

Dedico este trabalho a todas as pessoas que me apoiaram durante a realização deste trabalho, principalmente minha família, namorada, professores e amigos.

AGRADECIMENTO

Agradeço aos meus familiares e namorada que sempre me apoiaram na realização desta pós-graduação, dando-me a motivação que precisava para seguir em frente e apoiando-me no momento que tive que ausentar-me de seu convívio para realizar este sonho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Wang Chong por confiar no meu potencial para dar continuidade a este seu projeto e pelo seu auxílio nos momentos em que precisei. O seu amplo conhecimento fez com que eu permanecesse seguro em minhas decisões durante todo o projeto.

Aos Dr. Yansheng Jiang, Prof. Yicheng Ni, Dr. Mulier, Dr. Yuanbo Feng pela hospitalidade e ajuda durante o período que estivemos trabalhando juntos na Catholic University of Leuven (KU Leuven). Em especial ao Dr. Jiang que esteve ao meu lado durante todo este período, ajudando-me na pesquisa e nas dificuldades que encontrei fora do laboratório.

A KU Leuven que se mostrou uma universidade preparada para receber alunos estrangeiros, possuindo um sistema de cadastro eficiente e mostrando preocupação com a saúde e segurança de seus alunos e colaboradores.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, matando mais de 8 milhões de pessoas por ano, isto faz com que essa doença se torne uma das piores de nossa geração e afetando milhares de famílias mundo afora. Nos países em desenvolvimento esses números se agravam, devido à detecção tardia da doença e a utilização de tratamentos convencionais, que muitas vezes são ineficazes e causam diversos efeitos colaterais. A ablação por radiofrequência (RFA) é um tratamento de combate ao câncer que utiliza energia térmica, gerada pela passagem de uma corrente elétrica a partir de um eletrodo inserido sobre o tumor, para matar as células cancerígenas. Este processo é minimamente invasivo e não apresenta efeitos colaterais significativos, fazendo com que o paciente possa ir para casa um dia após o procedimento. Visando ampliar e facilitar a utilização do RFA foi desenvolvido um software de modelagem matemática que utiliza elementos finitos para simular os resultados da ablação tumoral (RAFEM). Com o auxílio deste software os médicos serão capazes de otimizar os parâmetros do processo, tais como: voltagem, potência e o tempo de aplicação. Experimentos de RFA foram realizados para descobrir parâmetros que influenciam o processo, como a máxima temperatura atingida pelo eletrodo durante o processo. Descobriu-se que a temperatura na ponta do eletrodo ultrapassa os 100°C, causando a necrose do tecido nesta região. A relação entre a temperatura da superfície do eletrodo e tempo de aplicação obtido foi posteriormente utilizado como parâmetro de entrada no software para realizar as simulações. Os resultados obtidos foram validados através da comparação com os dados experimentais obtidos por Mulier et al. (2012). O software RAFEM mostrou-se eficaz na simulação dos efeitos causados pelo processo de RFA, tornando-se uma potencial ferramenta para auxiliar médicos e pacientes no tratamento de combate ao câncer.

Palavras-chave: Ablação por radiofrequência, elementos finitos, monopolar, bipolar, fígado bovino.

ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death worldwide, killing more than 8 million of people a year, making the cancer one of the worst of our generation and affecting thousands of families around the world. In developing countries these numbers become worse, since disease detection is later and only conventional treatments are used, which are often ineffective and cause many collateral effects. Radiofrequency ablation (RFA) is a treatment against cancer that applies thermal energy generated by passing electric current from an electrode inserted in the tumor to kill cancer cells. This procedure is minimally invasive and not presents significant collateral effects, so that the patient can go home one day after the treatment. Aiming to expand and facilitate the use of RFA, mathematical modeling software (RAFEM) that uses finite element method to simulate tumor ablation was developed. With the aid of this software doctors will be able to optimize the process parameters, such as voltage, power and application time. RFA experiments were performed to find out which parameters influence the process, such as the maximum temperature reached by the electrode during the process. It was found that the temperature at the electrode tip exceeds 100°C, causing tissue necrosis in the tip region. The relationship of the electrode surface temperature vs time was used as an input parameter of the software to perform the simulations. The results were validated by comparison with experimental data obtained by Mulier et al. (2015). The RAFEM software was proved to be effective in the simulation of the effects caused by the RFA process. This makes it to be a potential tool to assist doctors and patients in the treatment against cancer.

Key-words: Radiofrequency ablation, finite element method, monopolar, bipolar, bovine liver.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Mapa com a representação, por países, do número de novos casos de câncer em 2012 por 100.000 habitantes. | 20 |
| Figura 2 - Mapa com a representação, por países, da mortalidade por 100.000 habitantes no mundo. | 21 |
| Figura 3 – Progressão do tumor e geração de heterogeneidade. | 22 |
| Figura 4 – Esquema de funcionamento do RFA monopolar. | 27 |
| Figura 5 – Faces e características externas do fígado humano. | 30 |
| Figura 6 – Gerador, bomba peristáltica e eletrodo. | 31 |
| Figura 7 – Eletrodo VIVA e detalhe da ponta não isolada. | 32 |
| Figura 8 – Termômetro digital de 12 canais. | 32 |
| Figura 9 – Eletrodo com circulação de água em seu interior. | 33 |
| Figura 10 – Aproximação de uma função usando elementos finitos. | 34 |
| Figura 11 – Curva de resistividade em função da temperatura. | 36 |
| Figura 12 – Fluxograma do software RAFEM. | 37 |
| Figura 13 - Configuração utilizada por Mulier et al. (2012). | 44 |
| Figura 14 – Configuração utilizada para determinar a temperatura do eletrodo. | 45 |
| Figura 15 – Vista superior da configuração de eletrodos utilizada no modo monopolar consecutivo. | 46 |
| Figura 16 – Representação do modo monopolar simultâneo. | 47 |
| Figura 17 – Representação do modo monopolar alternante. | 47 |
| Figura 18 – Representação do modo bipolar consecutivo. | 48 |
| Figura 19 – Representação do modo bipolar simultâneo. | 49 |
| Figura 20 – Representação do modo bipolar alternante. | 49 |
| Figura 21 - Fígado antes de ser utilizado no processo de RFA. | 50 |
| Figura 22 - Resultado do processo de RFA. | 52 |
| Figura 23 – Temperatura dos termopares em função do tempo de RFA. | 53 |
| Figura 24 – Gráfico com as distribuições de temperatura nos termopares e na superfície do eletrodo. | 55 |
| Figura 25 – Configuração e geometria utilizada nas simulações. | 57 |
| Figura 26 – Resultado final da simulação para RFA monopolar consecutivo. | 58 |
| Figura 27 – Fotografia do resultado experimental de RFA monopolar consecutivo. . | 59 |
| Figura 28 – Resultado final da simulação para RFA monopolar simultâneo. | 61 |

| | |
|--|----|
| Figura 29 – Fotografia do resultado experimental de RFA monopolar simultâneo.... | 62 |
| Figura 30 – Resultado final da simulação para RFA monopolar alternante..... | 63 |
| Figura 31 – Fotografia do resultado experimental de RFA monopolar alternante. | 64 |
| Figura 32 – Resultado final da simulação para RFA bipolar consecutivo. | 66 |
| Figura 33 – Fotografia do resultado experimental de RFA bipolar consecutivo. | 67 |
| Figura 34 – Resultado final da simulação para RFA bipolar simultâneo. | 68 |
| Figura 35 – Fotografia do resultado experimental de RFA bipolar simultâneo. | 69 |
| Figura 36 – Resultado final da simulação para RFA bipolar alternante. | 70 |
| Figura 37 – Fotografia do resultado experimental de RFA bipolar alternante. | 71 |
| Figura 38 – Comparação dos diferentes modos de RFA simulados com o RAFEM. | 73 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Valores de temperatura obtidos através dos mínimos quadrados. | 54 |
| Tabela 2 – Parâmetros iniciais utilizados no software RAFEM..... | 56 |

LISTA DE SIGLAS

AC – Corrente Alternada

IARC – International Agency for Research on Cancer

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

KUL – Catholic University of Leuven

LH – Linfoma de Hodgkin

MEF – Método dos Elementos Finitos

OMS – Organização Mundial da Saúde

RAFEM – Programa para modelagem de RFA através de elementos finitos

RFA – Radiofrequency Ablation

LISTA DE SÍMBOLOS

- Ω – domínio geométrico complexo
 Ω_{ie} – domínio geométrico simples
 ω_0 – resistividade a 0°C
 L_1 – reta 1
 L_2 – reta 2
 C_1 – curva 1
 C_2 – curva 2
Exp – exponencial
 R_1 – raio da curva 1
 R_2 – raio da curva 2
 T_1 – temperatura na interseção das retas L_1 e L_2
 T_2 – temperatura na interseção da reta C_2 e Exp
 ∇ – operador gradiente
 $\sigma(T)$ – condutância elétrica do tecido do fígado
 V – potencial elétrico
 ρ – densidade do tecido
 c – calor específico do tecido
 k – coeficiente de condutividade térmica
 j – densidade da corrente
 E – intensidade do campo elétrico
 J – efeito Joule
 T_{sg} – temperatura do sangue
 ρ_{sg} – densidade do sangue
 c_{sg} – calor específico do sangue
 ω – perfusão sanguínea
 T_{amb} – temperatura ambiente
 Q_m – energia gerada pelo processo metabólico

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 17 |
| 1.1 | Contextualização do problema de pesquisa | 18 |
| 1.2 | Objetivos | 18 |
| 1.3 | Justificativa | 19 |
| 1.4 | Estruturação do trabalho | 19 |
| 2. | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 20 |
| 2.1 | Câncer | 20 |
| 2.2 | Tratamentos Convencionais | 23 |
| 2.3 | Ablação por Radiofrequência (RFA) | 26 |
| 3. | MATERIAIS E MÉTODOS | 29 |
| 3.1 | Biomaterial | 29 |
| 3.2 | Equipamentos | 30 |
| 3.2.1 | Gerador | 30 |
| 3.2.2 | Eletrodos | 31 |
| 3.2.3 | Aquisição de dados de temperatura | 32 |
| 3.3 | Método dos Elementos Finitos (MEF) | 33 |
| 3.4 | Software RAFEM | 35 |
| 3.4.1 | Método Frontal | 38 |
| 3.4.2 | Método de Newton-Raphson | 38 |
| 3.4.3 | Método Preditor-Corretor | 39 |
| 3.5 | Equacionamento Matemático | 39 |
| 3.6 | Procedimento experimental | 42 |
| 3.6.1 | Ablação por Radiofrequência | 42 |
| 3.6.2 | Medição da temperatura na superfície do eletrodo | 43 |
| 3.6.3 | Simulação do processo de RFA usando o RAFEM | 45 |
| 4 | RESULTADOS | 50 |
| 4.1 | Medição da distribuição de temperatura | 50 |
| 4.2 | Simulações de RFA com RAFEM | 55 |
| 4.2.1 | Monopolar consecutivo | 57 |
| 4.2.2 | Monopolar simultâneo | 60 |
| 4.2.3 | Monopolar alternante | 63 |
| 4.2.4 | Bipolar consecutivo | 65 |
| 4.2.5 | Bipolar simultâneo | 68 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2.6 Bipolar alternante | 70 |
| 5 CONCLUSÃO | 74 |
| Referências Bibliográficas | 75 |

1 INTRODUÇÃO

Durante a evolução da humanidade tivemos diversas doenças que culminaram na morte de milhares de pessoas, como por exemplo, a Peste Negra que atingiu a Europa no século 14 causando cerca de 50 milhões de mortes, a Tuberculose durante os anos de 1850 a 1950 causou a morte de mais de 1 bilhão de pessoas (OMS). Assim como as doenças acima citadas, o câncer também pode tornar-se uma epidemia, como apontam especialistas, devido a sua crescente taxa de incidência.

Segundo o Relatório Mundial do Câncer 2014, divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que o número de novos casos de câncer no mundo aumentará de 14 milhões para 22 milhões nas próximas duas décadas. Este mesmo estudo aponta que em 2012 ocorreram mais de 8,2 milhões de óbitos e deste total, mais de 70% das mortes pela doença acontecem em países em desenvolvimento, onde a detecção tardia, a demora em iniciar o tratamento e a falta de acesso a medicamentos de última geração explicam boa parte dos óbitos.

No Brasil, em dez anos o câncer será a primeira causa de morte – hoje é a segunda, responsável por 15,6% dos óbitos, atrás das doenças cardiovasculares, como infarto e hipertensão.

O tratamento do câncer no Brasil se baseia em três procedimentos, que são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia tem como objetivo remover totalmente o tumor do organismo do paciente, caso o tumor seja muito grande, a cirurgia pode reduzir o seu tamanho para que possa ser eliminado por outro tratamento como radioterapia ou quimioterapia.

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais através de feixe de radiações ionizantes. Uma dose de radiação é aplicada, em um determinado tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais. A quimioterapia é um tipo de tratamento médico que introduz compostos químicos, chamados quimioterápicos, na circulação sanguínea, para combater o câncer.

Estes procedimentos combinados são capazes de combater grande parte dos tumores, porém seus efeitos colaterais são extremamente agressivos e acabam reduzindo a imunidade do paciente. Em alguns casos é possível eliminar o tumor

utilizando procedimentos menos invasivos, como é o caso da ablação por radiofrequência.

Este procedimento utiliza ondas de rádio de alta energia para destruir células tumorais. Um eletrodo é inserido no tumor, guiado por ultrassom ou tomografia computadorizada, então uma corrente de alta frequência passa através do eletrodo e eleva a temperatura do tecido, destruindo as células cancerígenas. Após o tratamento o paciente pode ir para casa, sem a necessidade de internação hospitalar, devido ao fato de que o processo é pouco invasivo.

Atualmente este método de tratamento é utilizado em tumores pequenos de no máximo 3 cm de diâmetro. É importante realizar pesquisa nesta área para que se possa aumentar o volume atingido pelo tratamento e por consequência gama de pacientes que podem utilizá-lo.

1.1 Contextualização do problema de pesquisa

Nos países desenvolvidos estes tratamentos menos invasivos já são amplamente utilizados em clínicas e apresentam resultados excelentes, porém no Brasil são pouco utilizados, e a maioria dos pacientes desconhece a existências destes procedimentos pouco invasivos. Para que essa situação se reverta temos que aprimorar procedimentos, como a ablação por radiofrequência (RFA, do inglês *Radiofrequency Ablation*), gerando assim resultados atrativos que chamem atenção de médico e pacientes.

1.2 Objetivos

O trabalho tem como objetivo geral aprimorar e aumentar o conhecimento sobre o processo de ablação por radiofrequência no tratamento de tumores hepáticos.

Os objetivos específicos são:

- Realizar experimentos para medir a temperatura nas proximidades da superfície do eletrodo durante o processo de RFA;
- Calcular a temperatura do eletrodo utilizando métodos matemáticos;
- Utilizar os dados obtidos experimentalmente para obter a curva de temperatura/impedância;

- Com a relação temperatura/impedância obtida, simular o processo de RFA utilizando o método de elementos finitos;
- Validar os resultados obtidos;

1.3 Justificativa

O tratamento de tumor de fígado por ablação de radiofrequência é um processo pouco invasivo. Para ampliar a utilização deste procedimento, necessita-se um software específico baseado na modelagem computacional de elementos finitos que possa ser utilizado por médicos clínicos para ajudá-los a prever os resultados pictográficos do tratamento e definir a estratégia através da otimização dos parâmetros de radiofrequência e configuração dos eletrodos, como voltagem, potência e tempo de aplicação. Um software de alta credibilidade poderá elevar a confiança do médico na aplicação clínica da ablação por radiofrequência e diminuir o custo do tratamento, pois o eletrodo utilizado no processo custa cerca de €1000, fato que tem influência direta na baixa taxa de utilização deste método no Brasil. O calor gerado pelo efeito Joule e a grande quantidade de líquido (solução salina) presente no tecido, fazem com que a impedância elétrica varie com a temperatura, devido a vaporização do líquido presente no tecido, complicando a elaboração do software e tornando este trabalho importante para a evolução do processo de RFA no Brasil.

1.4 Estruturação do trabalho

O presente trabalho está estruturado da seguinte forma: Capítulo 2 apresenta uma profunda e detalhada revisão bibliográfica sobre o câncer, seus principais tratamentos, ablação por radiofrequência e o método dos elementos finitos; Capítulo 3 descreve a metodologia utilizada para a realização do trabalho, incluindo características e propriedades do biomaterial utilizado, os equipamentos utilizados nos experimentos e a descrição dos ensaios; Capítulo 4 apresenta os dados obtidos nos ensaios, simulações e as discussões; Capítulo 5 apresenta as conclusões do trabalho; a última unidade apresenta as referências bibliográficas utilizadas e os anexos do trabalho.

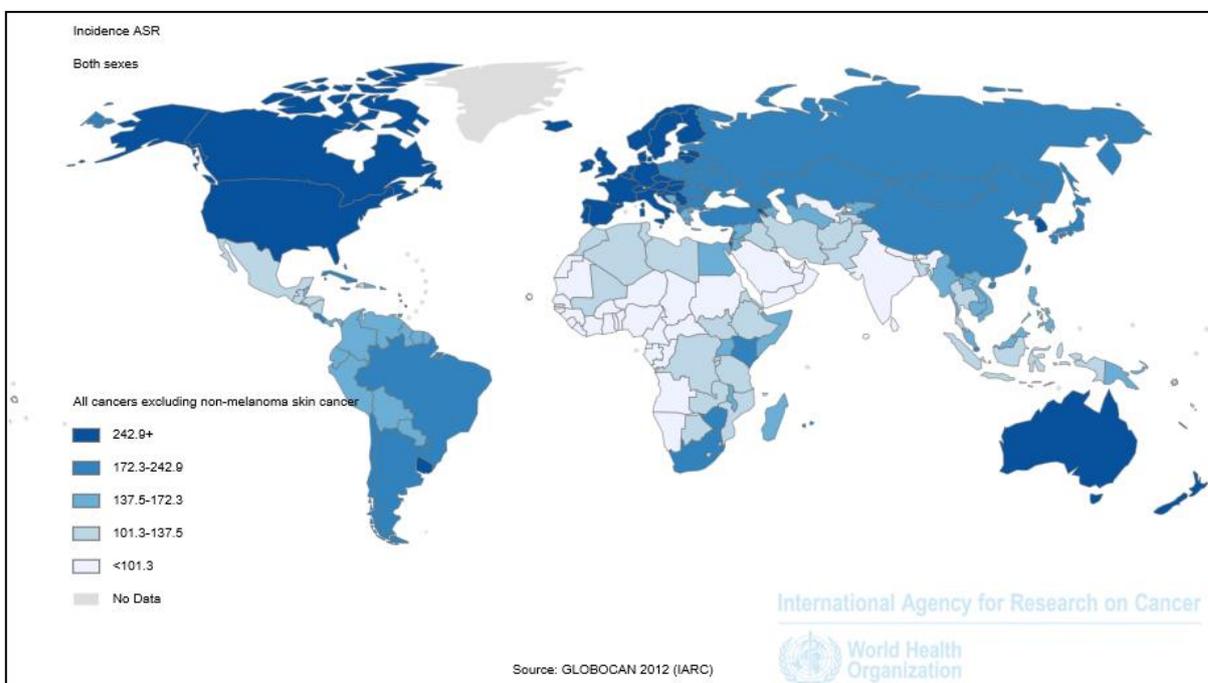
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo serão apresentadas: as definições de câncer, suas principais características e causas, os tratamentos mais utilizados para combater o câncer, com seu funcionamento, resultados e efeitos colaterais, os conceitos básicos e resultados do tratamento de ablação por radiofrequência e o método de elementos finitos que foi utilizado nas simulações.

2.1 Câncer

O câncer figura entre as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, com aproximadamente 14 milhões de novos casos, como mostra a Figura 1, e 8,2 milhões de mortes relacionadas ao câncer em 2012, como mostra a Figura 2, sendo que estes números devem aumentar em cerca de 70% nas próximas duas décadas (OMS, 2014).

Figura 1 – Mapa com a representação, por países, do número de novos casos de câncer em 2012 por 100.000 habitantes.

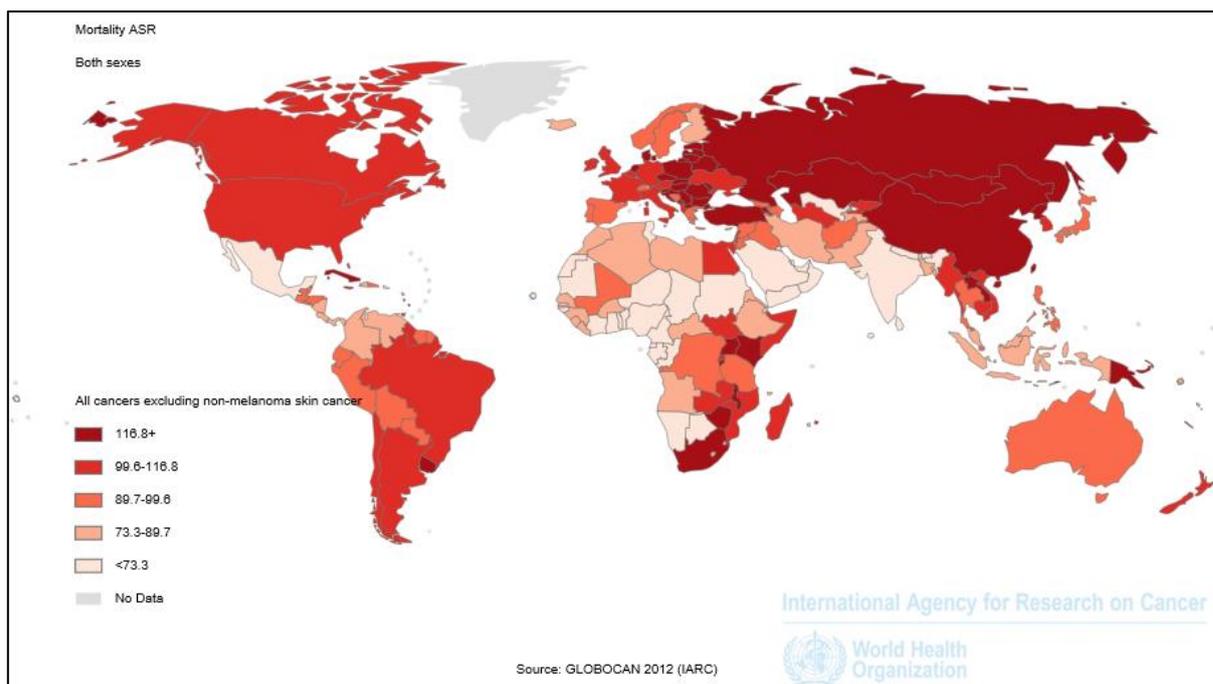


Fonte: GLOBOCAN, 2012

No Brasil o número de novos casos chegou a 576 mil em 2014. O câncer de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos) é o mais incidente na população

brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil) (INCA, 2014).

Figura 2 - Mapa com a representação, por países, da mortalidade por 100.000 habitantes no mundo.



Fonte: GLOBOCAN, 2012

A incidência de câncer varia com idade, raça, fatores geográficos e antecedentes genéticos. Em geral, a frequência do câncer aumenta com a idade. A maioria das mortes por câncer ocorrem entre 55-75 anos de idade, o aumento da incidência com a idade pode ser explicado pelo acúmulo de mutações somáticas associadas à emergência de neoplasias malignas (KUMAR, 2010).

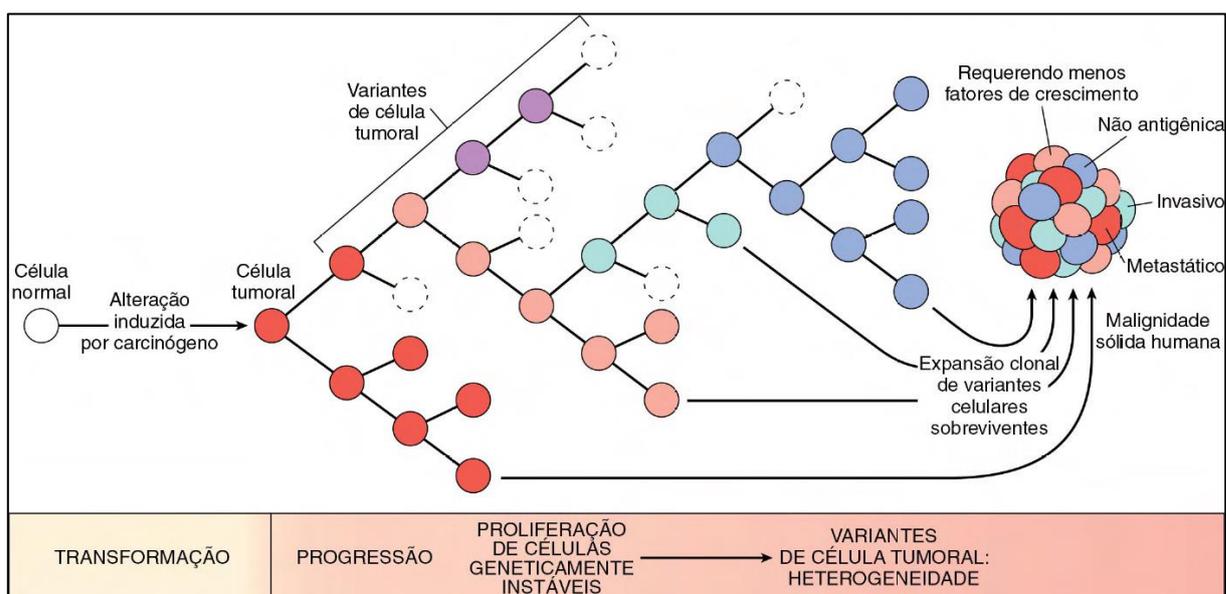
Entre os homens, os 5 tipos mais comuns de câncer diagnosticados em 2012 foram de pulmão, próstata, colo retal, estômago e de fígado. Entre as mulheres, os 5 tipos mais comuns diagnosticados foram de mama, colo retal, pulmão, colo do útero e câncer de estômago (OMS, 2014).

Ainda mais agonizante que os dados mostrados acima são o sofrimento físico e emocional infligido pelas neoplasias. As pessoas com frequência indagam: “Quando haverá cura para o câncer?” É difícil a resposta a essa pergunta simples porque o câncer não é uma doença, mas sim um conjunto de desordens que compartilham de

mesma característica, a proliferação descontrolada das células. Alguns cânceres, como os linfomas de Hodgkin (LH), são altamente curáveis, enquanto outros, como o câncer do pâncreas, são praticamente sempre fatais (KUMAR, 2010).

O processo se inicia quando células de algum tecido ou órgão do corpo começam a crescer sem controle, gerando células anômalas, mostrado na Figura 3, que podem se multiplicar e invadir outros órgãos, em um processo conhecido por metástase. Uma característica notória observada, *in vitro*, em cultura de células tumorais é a ausência de inibição por contato, crescendo umas sobre as outras. Nas células normais o contato exerce uma inibição e estas formam apenas uma monocamada (MACDONALD, 2004).

Figura 3 – Progressão do tumor e geração de heterogeneidade.



Fonte: Kumar, 2010

O câncer é uma desordem fisiológica que necessita de uma alta demanda energética, podendo fazer uso de substratos como glicose, lipídios ou aminoácidos. Pela alta necessidade energética, as células tumorais utilizam nutrientes presentes no sangue, o que leva ao surgimento de adaptações orgânicas visando à preservação de tecidos nobres como o sistema nervoso central e a musculatura cardíaca. O que mais se observa é o estabelecimento de um quadro de acidose, uma vez que os tecidos menos nobres passam a ter um metabolismo anaeróbico em decorrência da priorização do uso da glicose pelos outros tecidos (GROSVENOR, 1988).

O acúmulo de mutações genéticas dá origem a uma série de propriedades chamadas características do câncer. Estas incluem:

- Autossuficiência nos sinais de crescimento, pelos quais o crescimento dos cânceres se torna autônomo e não é regulado por indícios fisiológicos;
- Ausência de resposta aos sinais inibidores de crescimento que controlam as proliferações celulares não neoplásicas;
- Evasão da morte celular, permitindo que as células cancerosas sobrevivam sob condições que induzem apoptose em células normais;
- Potencial replicativo ilimitado tornando, portanto, as células cancerosas imortais;
- Desenvolvimento da angiogênese para sustentar o crescimento das células cancerosas;
- Capacidade de invadir tecidos locais e disseminar-se para locais distantes;
- Reprogramação das vias metabólicas — especificamente, uma alteração para a glicólise aeróbica, mesmo quando há abundante oxigênio; e
- Capacidade de escapar do sistema imune.

A compreensão das anormalidades celulares e moleculares nas células cancerosas está levando a uma revolução no tratamento do câncer encontrada na pesquisa básica e é um dos triunfos emergentes da ciência biomédica (KUMAR, 2010).

Outro fato que auxilia no combate ao câncer é descobrir quais fatores que aumentam as probabilidades de gerarmos essas neoplasias. Segundo o Relatório Mundial do Câncer, publicado pela Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (IARC, sigla em inglês) em 2014, cerca de um terço das mortes por câncer são devidas aos 5 principais riscos comportamentais e nutricionais: índice de massa corporal elevado, baixa ingestão de frutas e legumes, falta de atividade física, tabagismo, uso de álcool.

2.2 Tratamentos Convencionais

Apesar de elevado índice de pesquisas realizadas em tratamentos menos invasivos, atualmente os procedimentos mais utilizados no tratamento do câncer ainda são os procedimentos cirúrgicos, quimioterápicos e radioterápicos. Combinados esses

três tratamentos são capazes de curar boa parte dos casos de câncer, porém são os que mais agredem o sistema imune do paciente, gerando efeitos colaterais devastadores.

Houve nos últimos anos um avanço significativo no tratamento cirúrgico, visando minimizar os traumas sofridos pelos pacientes. Porém, para evitar a recorrências locais, os cirurgiões necessitam retirar toda a massa tumoral e qualquer estrutura ao redor que esteja envolvida com o tumor, incluindo vasos, sanguíneos e linfáticos, e tecidos onde o tumor possa se espalhar (ALISSON, 2007). A evolução do processo cirúrgico se deve em grande parte as novas técnicas de imagem que estão mais precisas, auxiliando assim nas decisões pré-operatórias e pós-operatórias.

A cirurgia pode ser feita devido a diversos motivos, como por exemplo: Prevenção, onde a cirurgia é realizada para remoção de tecidos podem vir a tornar-se câncer; Diagnóstico, é realizada para detectar que tipo de câncer o paciente possui, também chamada de biopsia; Curativa, utilizada na remoção total do tumor; Diminuição de Volume é quando se retira apenas parte do tumor, uma vez que a retirada total causaria danos ao órgão ou tecido vizinhos; Paliativa, visa reduzir o desconforto e a dor gerada pelo tumor, ajudando na qualidade de vida do paciente, mas não cura o câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Quimioterapia é um tipo de tratamento do câncer que utiliza quimioterápicos para matar as células cancerígenas. Estas drogas podem ser administradas por:

- Via oral: o paciente ingere pela boca o medicamento em forma de capsulas, comprimido ou líquido;
- Intravenosa: quimioterápicos são aplicados diretamente na veia, ou por meio de cateter ou juntamente com o soro;
- Intramuscular: são aplicados através de injeções no músculo;
- Subcutânea: a medicação é aplicada por baixo da pele através de injeções;
- Intracraneal: é pela espinha dorsal, o médico aplica o medicamento no líquido;
- Tópico: medicamento é aplicado diretamente na região afetada.

A quimioterapia age diminuindo ou parando o crescimento das células cancerígenas, assim, diminuem as chances de o câncer retornar. Apesar de ser um

tratamento eficiente em inibir a replicação celular, essas drogas são inespecíficas, isto é, não são capazes de distinguir tecidos neoplásicos de tecidos normais. Essa característica é responsável pelo desenvolvimento de efeitos indesejados gerados pela quimioterapia (FREITAS, 2011).

Estes danos às células normais geram efeitos colaterais indesejados, como: mal-estar; náuseas; vômito; queda de cabelo e fadiga. Todos estes efeitos colaterais param ao fim do processo de quimioterapia.

A maior falha da quimioterapia antineoplásica é devida à resistência às drogas. Esta resistência ocorre ou porque as populações celulares desenvolvem nova codificação genética (mutação) ou porque são estimuladas a desenvolver tipos celulares resistentes ao serem expostas às drogas, o que lhes permite enveredar por vias metabólicas alternativas, através da síntese de novas enzimas.

A radioterapia, assim como a quimioterapia, visa matar ou inibir o crescimento das células cancerígenas, só que ao invés de quimioterápicos, se utiliza de radiação para atingir esse objetivo. Para muitos pacientes, é um meio bastante eficaz, fazendo com que o tumor desapareça e a doença fique controlada, ou até mesmo curada. Quando não é possível obter a cura, a radioterapia pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida. Isso porque as aplicações diminuem o tamanho do tumor, o que alivia a pressão, reduz hemorragias, dores e outros sintomas, proporcionando alívio aos pacientes.

Existem dois tipos de radioterapia, a externa e a interna. Na externa a fonte de radiação está no equipamento que lança raios-X na direção do corpo do paciente, atingindo apenas o local desejado. Já na radioterapia interna a fonte de radiação é colocada dentro do paciente, essa fonte de radiação pode ser sólida ou líquida. A radioterapia pode causar cansaço, perda de apetite e reações na pele. Este tratamento não gera a morte instantânea das células, isso demora dias ou semanas para começar a acontecer e pode continuar por semanas ou meses após o fim do tratamento.

O desafio atual para todos os profissionais da área consiste em encontrar a maneira mais eficaz de tratar a doença com o mínimo de efeitos colaterais para o paciente. Para isso tem se intensificado as pesquisas em tratamentos minimamente invasivos, como por exemplo, a Ablação por Radiofrequência (RFA), que vem gerando resultados promissores.

2.3 Ablação por Radiofrequência (RFA)

Ablação por radiofrequência trata-se de uma técnica que gera energia térmica dentro do tumor através de uma agulha com eletrodo, introduzida percutaneamente e guiada via ultrassonografia. A energia é gerada por uma corrente elétrica alternante de alta frequência, o que produz temperatura local que ultrapassa 100°C e resulta na necrose coagulativa do tumor. O objetivo do tratamento é matar o tumor e uma margem de tecido ao seu redor, mimetizando uma margem cirúrgica (KIKUCHI, 2007).

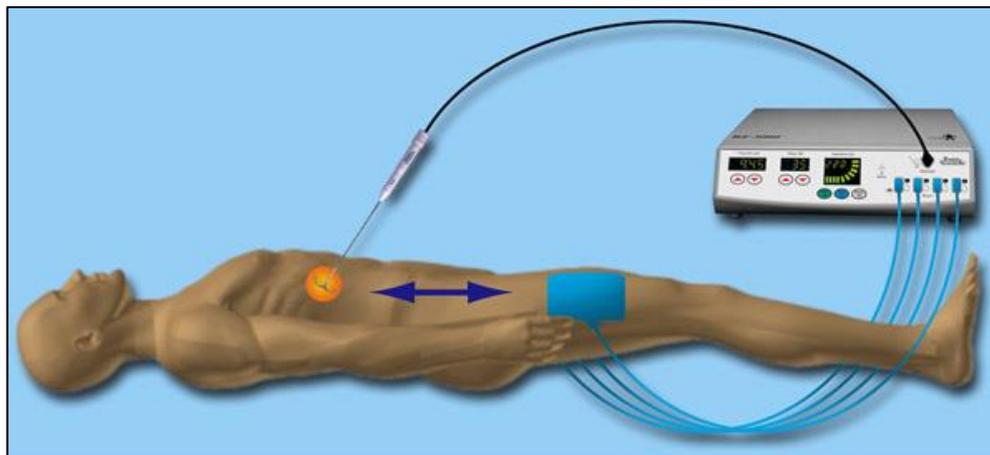
Esta técnica é preferível a outros tratamentos térmicos, como a termoterapia intersticial a laser e coagulação por micro-ondas, devido à sua simplicidade, ser minimamente invasiva, apresentar relação custo-benefício favorável, e, especialmente, o potencial para futuras melhorias no processo (NI, 2005).

A frequência utilizada é aproximadamente de 500 kHz, pois está na faixa das ondas médias, isto é, suficientemente alta (> 20 kHz) para provocar o aquecimento do tecido por fricção molecular sem gerar reação neuromuscular e eletrólise, e suficientemente baixa (< 20 MHz) para não gerar radiação excessiva (NI, 2005).

A corrente alternada de ondas de radiofrequência passa da ponta não isolada do eletrodo para os tecidos circundantes gerando alterações na direção dos íons, criando agitação iônica e aquecimento por fricção. Este aquecimento dos tecidos remove a água extracelular e intracelular do tecido, resultando na destruição de tecidos por necrose coagulativa. Quando as células tumorais são aquecidas acima de 45-50°C as membranas celulares são destruídas através de dissolução e fusão das camadas lipídicas duplas. Então, para obter sucesso no procedimento de RFA é necessário atingir temperaturas acima de 60°C (MINAMI, 2011).

Na ablação por radiofrequência do tipo monopolar o paciente torna-se parte de um circuito fechado, que inclui o gerador de radiofrequência, a agulha de eletrodo e um grande eletrodo dispersivo (*ground pad*), gerando-se campo elétrico alternado com o tecido do paciente, como mostra o esquema na Figura 4. Devido à alta resistência elétrica do tecido que envolve o eletrodo, os íons nele presentes sofrem agitação, na tentativa de seguirem as diferentes direções da corrente elétrica alternada. Tal agitação resulta em calor friccional ao redor do eletrodo, sendo que a discrepância entre a pequena área da agulha do eletrodo e a grande área dos *ground pads* provoca geração de calor concentrado e focado ao redor da agulha (RIBEIRO, 2007).

Figura 4 – Esquema de funcionamento do RFA monopolar.



Fonte: UPMC Liver Cancer Center

RFA bipolar utiliza um segundo eletrodo, ao invés de um eletrodo dispersivo (*ground pad*), para completar o sistema elétrico. Nesse sistema existe um alto e constante gradiente do campo elétrico entre os dois eletrodos. Estudos mostraram que a ablação por radiofrequência bipolar pode criar rapidamente lesões arredondadas e mais regulares do que o modo monopolar (LEE, 2005).

Em ambos os processos o calor se distribui de forma heterogênea, em geral, há um maior aquecimento próximo da agulha e uma temperatura inferior nos tecidos distantes do eletrodo, pois não há condutividade plena do calor até a periferia. Além disso, a vaporização em temperaturas extremas forma gás que funciona como um isolante térmico e aumenta a impedância do tecido, dificultando a propagação da corrente elétrica (SANTOS, 2005). Para evitar essa vaporização podemos utilizar um eletrodo refrigerado por líquido, fazendo com que a temperatura na superfície do eletrodo diminua drasticamente, permitindo que correntes elétricas mais elevadas possam ser empregadas no tratamento.

Além dos equipamentos utilizados na geração de calor, as técnicas de imagem têm um papel de extrema importância no tratamento por RFA, uma vez que com elas é possível avaliar a eficácia do tratamento, a recorrência do tumor e possíveis complicações relacionadas ao procedimento. A detecção precoce da recorrência tumoral é de fundamental importância para o paciente, pois eleva a taxa de sucesso do tratamento (D'IPOLLITO, 2005).

As limitações da RFA são a falta de eficácia em lesões próximas a grandes vasos (devido à dissipação de calor), as vias biliares (pelo risco de estenose) e as

vísceras (pelo risco de perfuração) (KIKUCHI, 2007). A área total da lesão térmica resultante do RFA é limitada pela desidratação tecidual, que restringe à propagação de energia de célula a célula por aumentar a impedância tecidual, que por sua vez, atenua a agitação iônica, e, portanto, circunscreve a ação deletéria do calor a uma área alvo (NARDI, 2010).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo serão descritos todos os equipamentos e dispositivos utilizados para a realização dos procedimentos experimentais. Estão descritos o biomaterial utilizado nos experimentos, os equipamentos responsáveis por gerar a corrente alternada, os experimentos realizados e o equacionamento matemático utilizado na simulação.

3.1 Biomaterial

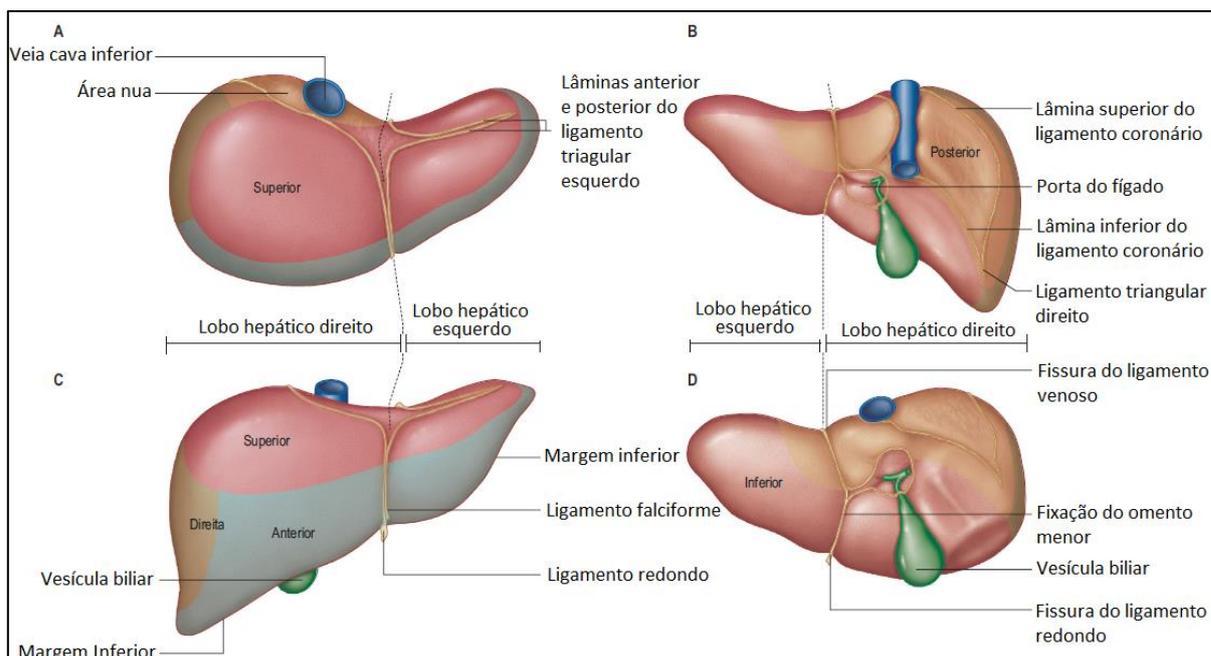
Para a realização dos experimentos, descritos na próxima seção, foi escolhido o fígado bovino como corpo de prova, pois o mesmo é facilmente encontrado em mercearias e mercados e apresenta características e propriedades próximas ao órgão humano, tornando-o o biomaterial perfeito para a realização da pesquisa em questão.

O fígado é a maior glândula do corpo humano, localiza-se no lado direito do abdômen e apresenta uma incrível capacidade regenerativa. Essa característica é de extrema importância para quem precisa de transplantes ou tratamentos que matem as células do fígado, que é o caso da ablação por radiofrequência. É comprovado que mesmo que mais da metade do fígado seja retirada ou morta, em alguns meses, ele voltará ao seu tamanho e funcionamento normal (STANDRING, 2011).

Este órgão realiza uma variedade muito grande de atividades metabólicas que são necessárias para a homeostasia, nutrição e defesa imunológica. Ele pode funcionar tanto como glândula exócrina, liberando secreções em um sistema de canais que se abrem numa superfície externa, como glândula endócrina, uma vez que também libera substâncias no sangue ou nos vasos linfáticos (STANDRING, 2011).

Dentre as suas funções, as que mais se destacam são: secretar a bile; armazenar a glicose; produzir proteínas nobres; desintoxicar o organismo; sintetizar o colesterol; filtrar micro-organismos; e transformar amônia em ureia. O fígado é geralmente descrito como um órgão com faces superior, anterior, direita, posterior e inferior, e com uma margem inferior distinta, como mostra a Figura 5. Contudo, as faces superior, anterior e direita são contínuas e sem margens definíveis separando-as (STANDRING, 2011).

Figura 5 – Faces e características externas do fígado humano.



Fonte: Standing, 2011

3.2 Equipamentos

Nesta unidade serão descritos todos os equipamentos e dispositivos utilizados para a realização dos procedimentos experimentais. Estão descritos o gerador de radiofrequência, os eletrodos, equipamentos utilizados na aquisição da temperatura e o software utilizado para a simulação.

3.2.1 Gerador

O gerador é o equipamento responsável por criar a corrente elétrica alternada que é utilizada no processo de ablação por radiofrequência, o gerador utilizado é de propriedade da universidade KU Leuven – Bélgica, modelo VIVA multi RF, produzido pela STARmed co. (Coreia), como mostra a Figura 6. Este equipamento tem potência de saída na faixa de 0-400 watts, opera em frequência de 480 kHz e o seu monitoramento da temperatura do eletrodo é de 5°C-95°C. Uma vantagem da utilização deste modelo específico é a possibilidade de realizar ablação tanto monopolar como bipolar, alterando-se alguns parâmetros na interface do equipamento.

Figura 6 – Gerador, bomba peristáltica e eletrodo.



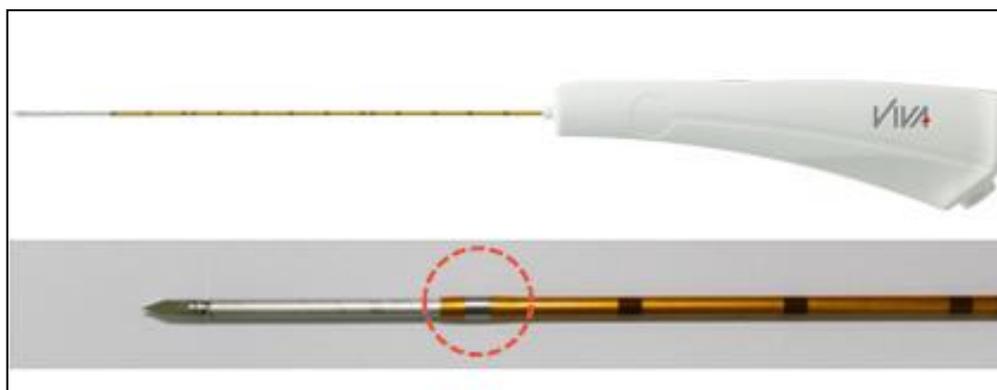
Fonte: STARmed co.

Na direita da Figura 6 é mostrada a bomba peristáltica, que acompanha o gerador, e é utilizada na refrigeração do eletrodo. O processo de RFA com *Cool-Tip* (eletrodo refrigerado) geram zonas de ablação maiores, pois ocorre uma redução na temperatura do eletrodo, evitando que ocorra vaporização no tecido circundante, o que resultaria num aumento de sua impedância. Assim, faz-se imprescindível a utilização da bomba peristáltica nos experimentos.

3.2.2 Eletrodos

No processo de RFA necessita-se aplicar a corrente alternada diretamente sobre o tecido alvo, esta é a função do eletrodo. Para os experimentos foram utilizados eletrodos do modelo VIVA REF 17-15V05-30, fabricado também pela STARmed co. (Coreia), mostrados na Figura 7. Este modelo possui 1,4 mm de diâmetro, 150 mm de comprimento e seis comprimentos diferentes para a ponta não isolada (5-10-15-20-25-30 mm), o que facilita o controle do tamanho da zona de ablação.

Figura 7 – Eletrodo VIVA e detalhe da ponta não isolada.



Fonte: STARmed co.

Os experimentos realizados foram monopulares, assim para esta configuração é essencial a utilização de um eletrodo dispersivo para completar o circuito elétrico. O modelo utilizado foi o que acompanha o eletrodo VIVA, fabricado pela STARmed co.

3.2.3 Aquisição de dados de temperatura

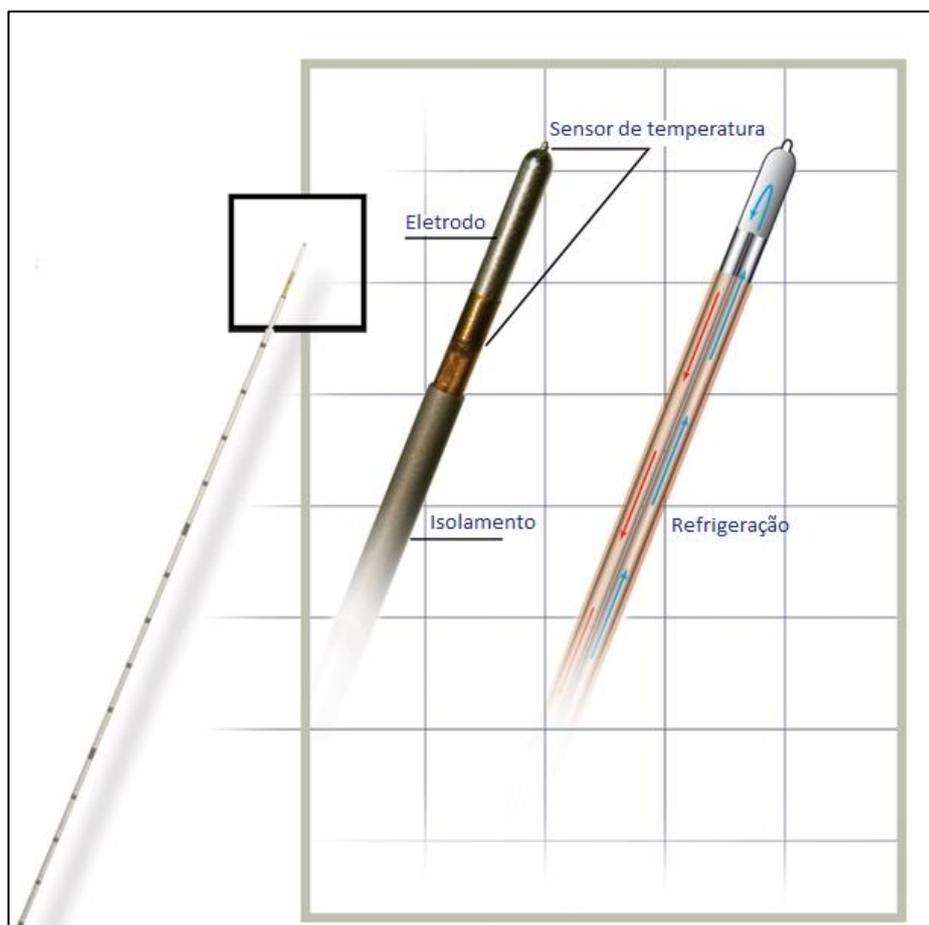
Para descobrir a relação entre a temperatura e a impedância elétrica durante o processo de RFA necessita-se descobrir a real temperatura do eletrodo, pois a leitura feita pelo gerador é afetada pela água que circula no interior do eletrodo (Figura 9). Esta leitura foi feita utilizando um termômetro digital de 12 canais, modelo Digi-Sense EW-92000-05, fabricado pela Cole-Parmer (EUA), mostrado na Figura 8.

Figura 8 – Termômetro digital de 12 canais.



Fonte: Cole-Parmer

Figura 9 – Eletrodo com circulação de água em seu interior.



Fonte: BVM Medical

Este equipamento é capaz de armazenar as leituras de até 12 termopares e posteriormente acessadas via software. A taxa de leitura é uma a cada quatro segundos e os tipos de termopares aceitos são: B, E, J, K, N, R, S ou T. A faixa de temperatura varia conforme o tipo de termopar, o utilizado nos experimentos é do modelo T e é capaz de realizar leituras de -184°C até 371°C .

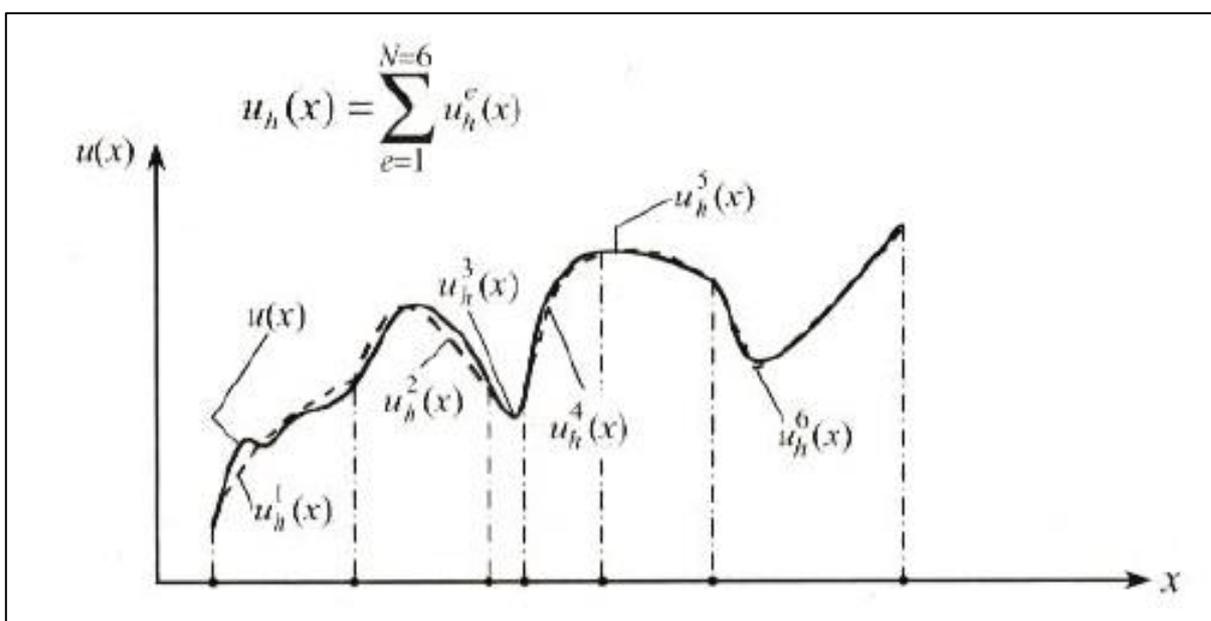
3.3 Método dos Elementos Finitos (MEF)

O Método dos Elementos Finitos (MEF) é um método matemático que consiste na discretização de meios contínuos em pequenos elementos com as mesmas propriedades dos meios originais, cujos vértices são denominados nós. Diante dessas características, pode se construir aproximações dentro do domínio do elemento através da interpolação de valores nodais. Esses elementos são descritos por

equações diferenciais e resolvidos por modelos matemáticos, para que sejam obtidos os resultados desejados. A origem do desenvolvimento deste recurso ocorreu no final do século XVIII, entretanto, a sua viabilização tornou-se possível somente com o advento dos computadores, facilitando a resolução das enormes equações algébricas (LOTTI, 2006).

O método é dotado de duas características distintas que respondem por sua superioridade sobre métodos concorrentes. Primeiro, o domínio geométrico complexo Ω do problema, como mostrado na Figura 10, é representado como o somatório dos subdomínios geométricos simples ($\Omega = \bigcup_{i=1}^n \Omega_{ie}$) chamado de elementos finitos. Cada elemento finito Ω_{ie} é visto como um domínio independente. Aqui a palavra domínio refere-se à região geométrica sobre a qual as equações são resolvidas. Segundo, sobre cada elemento finito, equações algébricas dentre as quantidades de interesse são desenvolvidas usando as equações governantes do problema (REDDY, 2006).

Figura 10 – Aproximação de uma função usando elementos finitos.



Fonte: Reddy, 2006

O MEF pode ser utilizado em diversas áreas das ciências exatas, engenharia e biológicas e, devido à sua grande aplicabilidade e eficiência, existem trabalhos com esta metodologia nas diversas especialidades. Com o contínuo uso desse método em

pesquisas e com suas vantagens em relação a outros disponíveis, torna-se de suma importância o conhecimento da técnica (LOTTI, 2006).

3.4 Software RAFEM

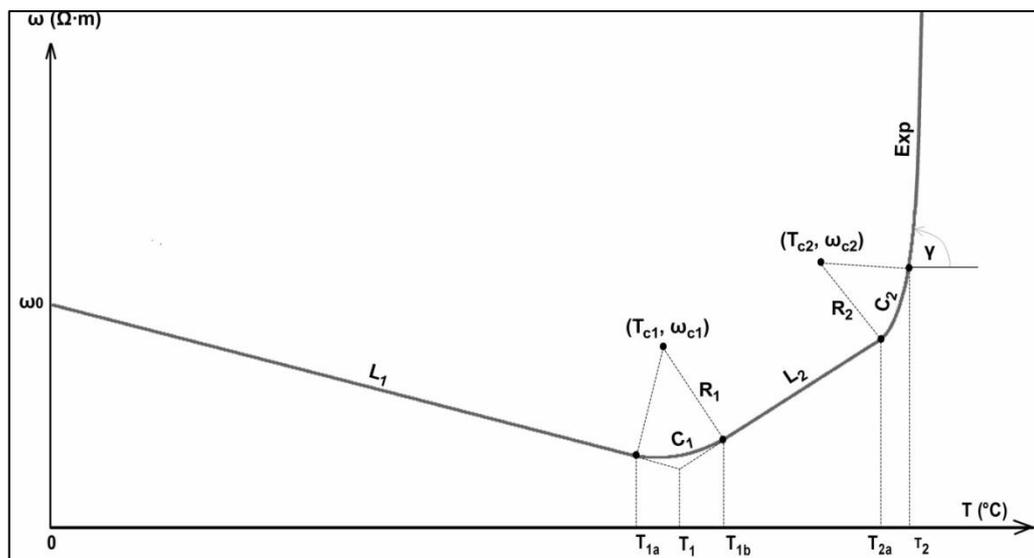
Uma ferramenta que pode auxiliar na evolução do processo de RFA é a modelagem computacional, pois através dela é possível obter um controle preciso do processo e uma otimização dos parâmetros aplicados. Os resultados desta implementação são: os médicos poderão saber qual parâmetro utilizar em diferentes tipos de tumores e em diferentes localizações; saber exatamente qual será o tamanho da zona coagulada após o processo; e descobrir a interferência nos resultados que grandes vasos sanguíneos localizados próximos ao tumor podem gerar.

Tudo isso ajudará a evitar que ao final do processo de RFA o tumor não seja completamente destruído, o que aumentaria as chances de ocorrer uma reincidência deste tumor no local ou sua metástase para outras partes do corpo do paciente. Caso isso ocorra seriam necessárias outras seções de RFA para tratar o paciente, gerando gastos desnecessários, que poderiam ter sido evitados com o uso de uma modelagem computacional antes do tratamento.

Tendo isso em vista foi desenvolvido um software próprio de modelagem computacional para os processos de RFA utilizando o método dos elementos finito (MEF). Para o presente trabalho o software foi configurado utilizando parâmetros físicos de fígado bovino (densidade, condutividade térmica e calor específico), material utilizado nos experimentos, porém estes parâmetros podem ser facilmente alterados para uso humano, caso os resultados sejam favoráveis.

O software criado (RAFEM) pelo Laboratório Teragnostic, Departamento de Imagens e patologia da KU Leuven utiliza o método dos elementos finitos para modelar o processo de ablação por radiofrequência em tumores hepáticos. Ele tem por propósito determinar incógnitas como, temperatura e voltagem, ao final do processo de RFA. Para isso é preciso resolver algumas equações diferenciais, mostradas na próxima seção, utilizando parâmetros da função de resistividade, mostrada na Figura 11. A função de resistividade foi obtida através das curvas experimentais de impedância elétrica versus tempo obtidas por Mulier et al (2012).

Figura 11 – Curva de resistividade em função da temperatura.

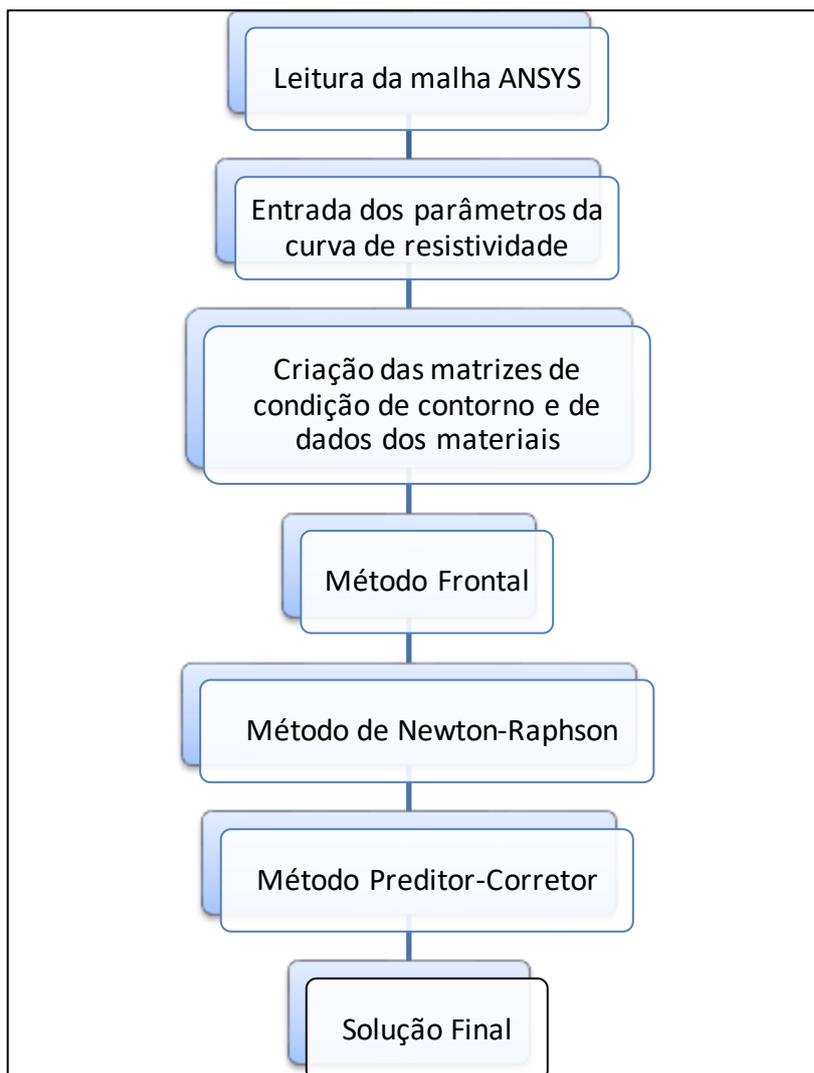


Fonte: Mulier et al., 2012

A relação entre resistividade e temperatura foi descrita através da utilização de: uma reta L_1 com inclinação negativa; uma curva C_1 com ponto central definido por T_{c1} (temperatura no ponto central da curva C_1), ω_{c1} (resistividade no ponto central da curva C_1) e raio da curvatura R_1 ; uma reta L_2 com inclinação positiva; uma curva C_2 definida através do raio R_2 , temperatura T_{c2} e resistividade ω_{c2} ; e uma curva exponencial com início na temperatura T_2 e com ângulo de inclinação Y .

O software RAFEM foi criado utilizando linguagem C++, através do software Dev-C++ versão 5.9.2, para Windows. O fluxograma apresentado abaixo na Figura 12 mostra a ordem de funcionamento do software, desde a leitura da malha de elementos finitos criada no ANSYS até a solução final de voltagem e temperatura nodal.

Figura 12 – Fluxograma do software RAFEM.



Fonte: Própria

Para dar início à modelagem é necessário criar a malha desejada de elementos finitos tetraedrais lineares no ANSYS, incluindo os diferentes materiais utilizados (metal do eletrodo e tecido do fígado) no processo de RFA. Neste trabalho para a criação da malha foi utilizado o elemento sólido SOLID69, ainda dentro do ANSYS é necessário aplicar o potencial elétrico no ponto desejado para a simulação. Após a criação, a malha é exportada para ser posteriormente utilizada pelo RAFEM, o formato gerado é o “.cdb”.

Com o arquivo gerado, basta executar o RAFEM, incluir os valores dos parâmetros da curva de resistividade e aplicar o multiplicador de Lagrange para manter o potencial elétrico constante. O software monta automaticamente as matrizes de condição de contorno e dos dados dos materiais utilizados.

Ao final da simulação são gerados arquivos com os resultados de voltagem e temperatura nodal para o tempo pré-determinado no início da modelagem. As equações governantes e as condições de contorno utilizadas estão detalhadas na próxima seção.

3.4.1 Método Frontal

Para a obtenção dos resultados da simulação utilizando o método dos elementos finitos é necessário criar uma matriz com a contribuição de cada elemento do domínio aos graus de liberdade do problema, assim problemas complexos acabam gerando matrizes de tamanho elevado. Essa matriz dos coeficientes é armazenada na memória RAM o computador durante a simulação, gerando um grande gasto de memória durante o processo.

Portanto, um procedimento de montagem anterior a decomposição pode ser inviabilizado devido ao tamanho da matriz. Com esta motivação, Bruce Irons desenvolveu no início da década de 70, um método de resolução que não exige uma montagem inicial da matriz de rigidez global de equações. Neste método é definida uma estrutura onde uma equação totalmente adicionada é imediatamente decomposta e armazenada num dispositivo independente. A matriz que recebe as equações totalmente adicionadas é denominada matriz frontal (LONGHIN, 2001).

3.4.2 Método de Newton-Raphson

Este método possui este nome porque Newton e Raphson criaram o mesmo método simultaneamente, Isaac Newton escreveu o método que leva seu nome em 1671 em seu livro “Método de Fluxões” que só foi publicado em 1736 (NEWTON, 1736). Nele, o físico exemplifica seu método encontrando a raiz da equação abaixo:

$$x^3 - 2x - 5 = 0 \quad (1)$$

com valores entre 2 e 3. Enquanto Joseph Raphson descobriu a mesma técnica, porém de forma um pouco mais simples, mais próxima da que conhecemos

atualmente. Ela apareceu em seu livro “Analysis aequationum universalis” de 1690 (RAPHSOON, 1690). Ou seja, 46 anos antes da publicação do livro de Newton.

O método de Newton-Raphson, consiste em uma ideia bem simples: começa-se com uma estimativa inicial que é razoavelmente perto da raiz verdadeira da função, então a função é aproximada pela sua linha tangente, e calcula-se o ponto onde esta linha tangente intercepta o eixo x. Este ponto de interseção é uma melhor aproximação para a raiz da função do que a estimativa original, e o método pode ser repetido novamente, obtendo assim uma sequência de pontos a qual convergirá a uma raiz da função (AMARAL et. al, 2015).

3.4.3 Método Preditor-Corretor

Em 1984, Karmarkar apresentou um novo método de solução para problemas lineares chamado de Pontos Interiores. Este método destacou-se pelo fato de possuir complexidade polinomial na resolução dos problemas de Programação Linear. O método preditor corretor, desenvolvido por Mehrotra (1992), é a variação do método de pontos interiores que mais se destaca devido a sua eficiência e convergência.

O método utiliza aproximações de segunda ordem para a trajetória primal-dual. No passo preditor, usa-se o denominado método primal – dual afim de escalonamento, para determinar uma direção de busca. No passo corretor, determina-se uma direção que consiga trazer a iteração realizada no passo preditor, a um ponto suficientemente perto do caminho central. O método realiza diversas vezes o passo corretor de centro para assim reduzir o número de iterações necessárias, para alcançar a solução ótima.

3.5 Equacionamento Matemático

Nesta seção são apresentadas as equações diferenciais envolvidas no processo de RFA. Abaixo estão descritas as equações governantes e as condições de contorno utilizadas.

O fígado apresenta uma geometria complexa que dificulta a modelagem do processo RFA. Porém nos experimentos foram utilizadas frações de fígado bovino, o que facilita a simulação. Para a modelagem foi utilizada uma geometria simples e similar à dos experimentos, fazendo com que os resultados não fossem afetados pela

geometria escolhida. Foi utilizada na simulação a geometria de um cubo de lado igual a 100 mm.

Os eletrodos de ablação por RF operam com uma corrente elétrica de frequência entre 460-550 kHz. Dessa forma o comprimento de onda da corrente é de uma magnitude maior que a distância entre os eletrodos. Essa distância é na ordem de um metro no caso de RFA monopolar ou alguns centímetros em caso de RFA bipolar. Assim, o eletrodo dissipa a maioria da sua energia através da condução elétrica e não por acoplamento capacitivo. Nesta situação foi proposto o modelo elétrico e ondulado quase estático, que nos permite resolver o campo elétrico através da equação de Laplace:

$$\nabla \cdot [\sigma(T)\nabla V] = 0 \quad (2)$$

onde ∇ é o operador de gradiente $\nabla V = \frac{\partial V}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial V}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial V}{\partial z} \mathbf{k}$, $\sigma(T)$ é a condutância elétrica do tecido do fígado (Siemens/metro), e V é o potencial elétrico (Volt). A condutância do tecido pode ser dada em função da temperatura.

Por simplificação a corrente alternada de 500 kHz é considerada como uma corrente contínua. Essa consideração vem sendo amplamente utilizada na literatura de modelagem matemática para o RFA.

A segunda equação governante envolvida é para a transferência de calor no tecido do fígado, mostrada na Equação 3.

$$\rho c \frac{dT}{dt} = \nabla \cdot (k \cdot \nabla T) + \mathbf{j} \cdot \mathbf{E} - \rho_{sg} C_{sg} \omega (T_{sg} - T_{amb}) + Q_m \quad (3)$$

onde ρ é a massa específica do tecido (kg/m^3), c é o calor específico do tecido (J/kg.K), k é o coeficiente de condutividade térmica (W/m.K), \mathbf{j} é a densidade da corrente (A/m^2) e \mathbf{E} é a intensidade do campo elétrico (V/m). T_{sg} é a temperatura do sangue (K), ρ_{sg} é a massa específica do sangue (kg/m^3), C_{sg} é o calor específico do sangue (J/kg.K), ω é o termo de perfusão sanguínea ($1/\text{s}$), T_{amb} é a temperatura ambiente (K), e Q_m é a energia gerada pelo processo metabólico (W/m^3).

Neste estudo, o calor gerado pelo efeito Joule, é o único levado em consideração, pois o efeito da perfusão sanguínea e a energia gerada pelos processos

metabólicos são negligenciados. Assim, a Equação 3 é reduzida e fica da seguinte forma:

$$\rho c \frac{dT}{dt} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \mathbf{j} \cdot \mathbf{E} \quad (4)$$

A intensidade do campo elétrico (E) é igual ao negativo do gradiente do potencial elétrico, como mostra a Equação 5:

$$\mathbf{E} = -\nabla V = -\left(\frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y} + \frac{\partial V}{\partial z}\right) \quad (5)$$

A densidade da corrente (j) é relacionada com a intensidade do campo elétrico através da Equação 6:

$$\mathbf{j} = \frac{\mathbf{E}}{\sigma} \quad (6)$$

onde σ é a resistividade elétrica (Ω/m). Assim o calor gerado pelo efeito Joule (J) pode ser definido por:

$$J = \mathbf{j} \cdot \mathbf{E} = \frac{1}{\sigma} \left[\left(\frac{\partial V}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial V}{\partial y}\right)^2 + \left(\frac{\partial V}{\partial z}\right)^2 \right] \quad (7)$$

As condições de contorno adotadas para o processo de RFA monopolar foram: tensão aplicada no eletrodo dispersivo de zero volt e no eletrodo uma potência de 50 W foi aplicada, ela é determinada por um multiplicador de Lagrange, de tal maneira que a entrada de alimentação para o modelo foi igual à configuração de potência no experimento. Como condições de contorno térmicas, assumiu-se que o fluxo de calor inexistente junto a todas as fronteiras e a temperatura inicial foi definida como sendo de 20 °C.

As propriedades térmicas e elétricas do fígado foram tomadas a partir de Tungjitkusolmun et al (2002). Como simplificação, as condutividades elétricas e térmicas foram consideradas como independentes da temperatura. A isotérmica de 60 °C foi utilizada para prever a zona de ablação, com base em um estudo realizado por Mulier et al. (2012).

3.6 Procedimento experimental

Nesta seção estão descritos os processos de ablação por radiofrequência que foram realizados, como foi feita a medição dos valores de temperatura e o tratamento matemático aplicado sobre os dados obtidos.

3.6.1 Ablação por Radiofrequência

Os procedimentos de ablação por radiofrequência foram realizados no hospital universitário Gasthuisberg da KU Leuven, Bélgica, no departamento de radiologia, com o auxílio Dr. Yansheng Jiang e Dr. Yicheng Ni.

Os fígados bovinos utilizados nos experimentos foram comprados todos em uma mesma mercearia local, e foram adquiridos poucas horas antes dos experimentos para evitar a perda de líquido antes do RFA. Buscou-se adquirir fígados mais homogêneos, pois grandes vasos sanguíneos afetam diretamente o tamanho da zona de ablação. Todos os corpos de prova utilizados foram cortados com mesma dimensão e peso.

O gerador foi configurado com uma potência nominal de 50 W e duração do processo de 7 minutos, a escolha destes valores foi baseada em experimentos realizados no passado por Mulier et al (2012). O tipo de RFA escolhido foi o monopolar, pois eram os eletrodos que tínhamos a disposição.

Um eletrodo tipo agulha do modelo 17-15V05-30 (STARMED Co., Goyang, Coreia) com diâmetro de 1,4 milímetros e um revestimento plástico sobre toda a sua extensão, exceto para nos últimos 3 cm da ponta (definida como a parte ativa do eletrodo) foi introduzido 3,5 cm no interior do fígado. Para manter padrão todos os experimentos, o fígado foi colocado dentro de uma vasilha rígida sobre o eletrodo dispersivo ligado ao gerador de RFA para completar o circuito elétrico. A posição do eletrodo foi definida com o auxílio de uma placa rígida de acrílico, onde foram feitos furos guia para garantir que o eletrodo fosse introduzido na mesma posição e com uma profundidade específica.

O eletrodo foi refrigerado durante o processo de RFA para evitar que o *shut-off* (desligamento do gerador) ocorresse prematuramente, isso foi feito por um sistema de arrefecimento que circula água no interior do eletrodo. Esse sistema é composto

por uma bomba peristáltica, mostrada na Figura 6, tubos de silicone e um reservatório de água, que tinha sido colocado durante a noite num refrigerador antes de sua utilização.

A temperatura inicial do fígado antes do RFA é a mesma da temperatura ambiente, no caso era de 18 °C. Antes de introduzir o eletrodo procurou-se uma área homogênea e sem a presença de grandes vasos sanguíneos.

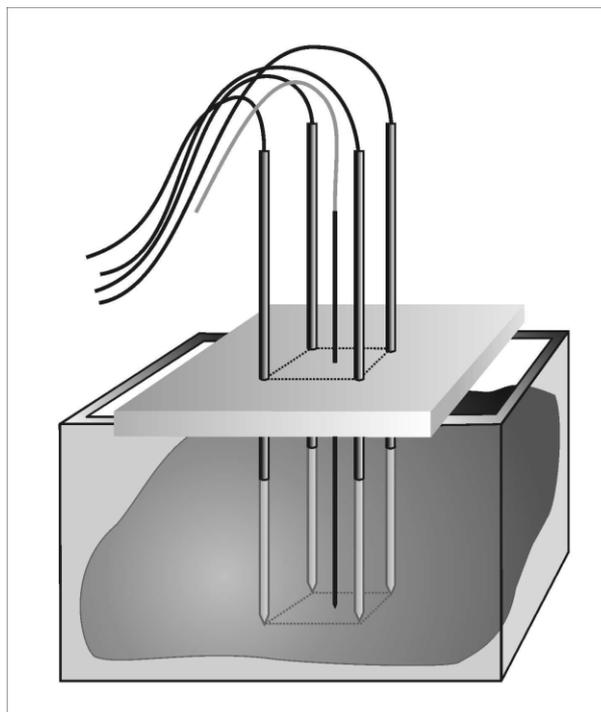
Ao acionar o gerador, um campo elétrico de corrente alternada monopolar foi estabelecido entre o eletrodo "positivo" e o eletrodo dispersivo, gerando um aumento de temperatura no tecido e causando a necrose das células. Após o processo, o gerador retorna os dados adquiridos durante o experimento, tais como a temperatura do eletrodo, impedância, energia real e tempo em segundos.

3.6.2 Medição da temperatura na superfície do eletrodo

Em trabalhos anteriores realizados por Mulier et al. (2012), apenas um termopar estava disponível para ser utilizado nos experimentos de RFA bipolar, então ele foi utilizado para medir a temperatura no centro da configuração quadrada criado pelas pontas dos quatro eletrodos de RF (Figura 13). Não havia, portanto, nenhuma medida da temperatura na superfície dos eletrodos. Esta falta foi sanada neste trabalho, uma vez que este dado é de extrema importância para calibrar os parâmetros da curva de resistividade utilizados na modelagem numérica. Para este fim, as experiências foram conduzidas através de RFA monopolar em fígado bovino *ex vivo*.

Foram realizados experimentos monopolares, pois eram os eletrodos disponíveis no momento, porém, esta escolha não afeta o resultado final, já que a temperatura na superfície do eletrodo depende apenas concentração local de energia térmica.

Figura 13 - Configuração utilizada por Mulier et al. (2012).

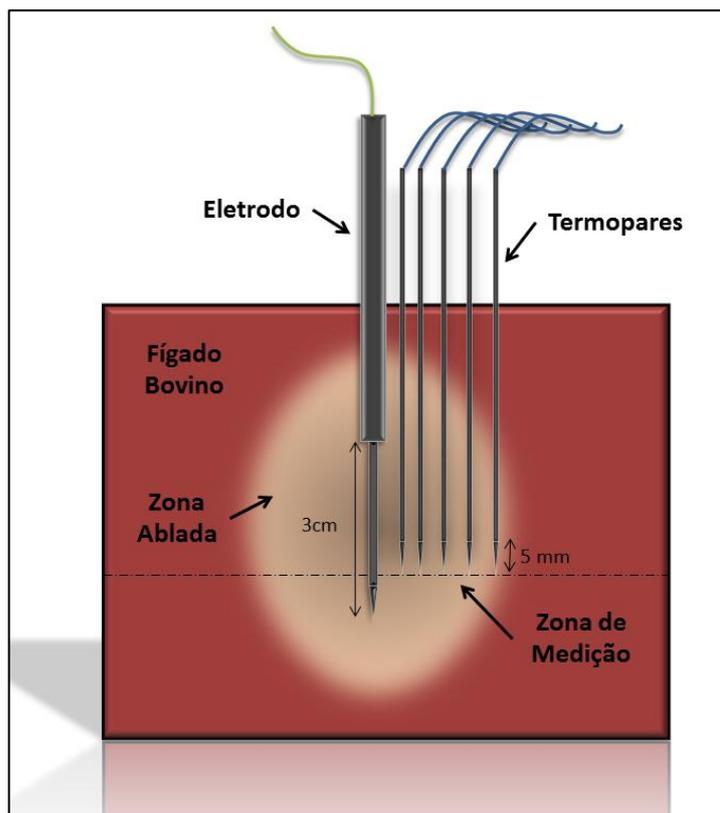


Fonte: Mulier et al., 2012

Para saber a temperatura do eletrodo, cinco termopares foram inseridos próximos ao eletrodo. Eles foram alinhados do centro do eletrodo a uma distância de 2, 4, 7,5, 10 e 12,5 mm, respectivamente, como mostra a Figura 14. O paralelismo e de espaçamento preciso entre os termopares foram obtidos, introduzindo-os através de um bloco multi-perfurado de Polioximetileno com 13,75 mm de espessura. A temperatura foi monitorada por termopares modelo T, com 15 cm de comprimento, com uma faixa de medição de -184°C a 371°C e precisão de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ (Barnant Company, Illinois, EUA). O sensor térmico está localizado a 5 mm da ponta do termopar.

O sistema de aquisição de dados dos termopares usado foi o modelo Digi-Sense 92000-05 (Figura 8) (Barnant Company, Illinois, EUA), este equipamento possui 12 canais e é capaz de realizar leituras a cada 4 segundos. Todos os dados de temperatura foram salvos em um computador conectado ao equipamento através de um adaptador RS232-USB.

Figura 14 – Configuração utilizada para determinar a temperatura do eletrodo.



Fonte: Própria

3.6.3 Simulação do processo de RFA usando o RAFEM

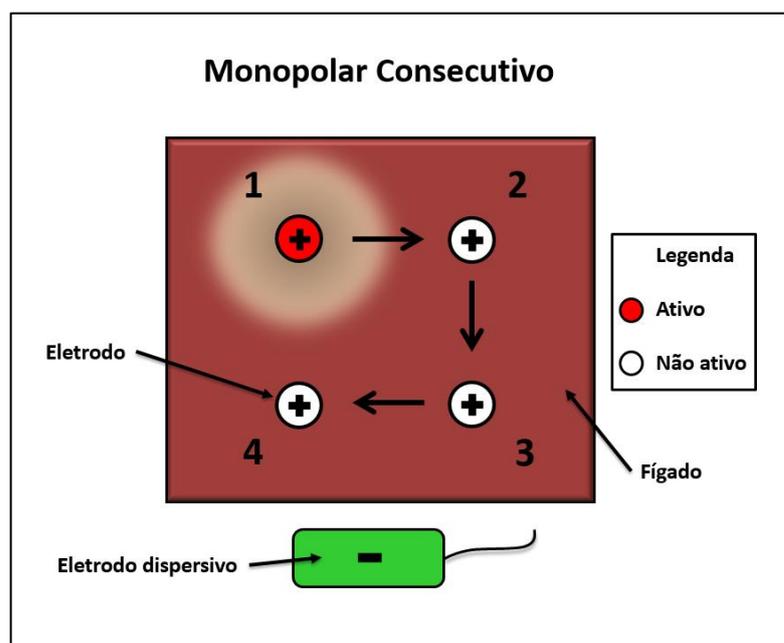
Após descobrir todos os parâmetros necessários para realizar as simulações utilizando o software RAFEM, foram definidas seis simulações diferentes utilizando o processo de RFA. Estas simulações utilizam os mesmos parâmetros iniciais e geometria dos eletrodos presentes nos experimentos realizados pelo Dr. Mulier e sua equipe, no laboratório de Radiologia da KU Leuven – Bélgica. Assim será possível validar de forma qualitativa os resultados obtidos nas simulações através da comparação visual com os resultados experimentais.

As seis simulações foram divididas em bipolares e monopolares, sendo que em cada um destes casos foram subdivididas pela forma de acionamento dos eletrodos: Consecutiva, Simultânea e Alternante.

RFA monopolar significa que a corrente elétrica flui do eletrodo positivo através do fígado até chegar ao eletrodo dispersivo (negativo). RFA bipolar não utiliza eletrodo dispersivo, ao invés disso outro eletrodo da configuração será o negativo.

A primeira configuração utilizada foi a monopolar consecutiva, no início desta simulação apenas o eletrodo número 1 está ativo, ele permanecerá assim até que o gerador de RF desligue devido ao aumento da impedância. Quando isto acontecer o eletrodo número 2 será ativado e permanecerá assim até que o gerador desligue novamente. O processo continuará por 10 minutos ou até que os quatro eletrodos tenham sido ativados, como mostra a Figura 15. O eletrodo ativo está indicado em vermelho na figura, enquanto os que estão inativos estão representados na cor branca. Esta notação será utilizada nas demais figuras.

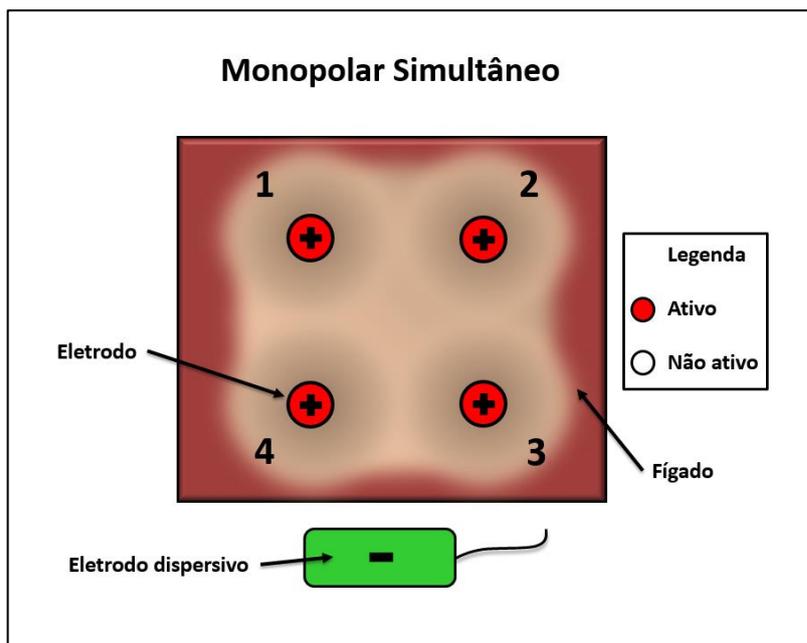
Figura 15 – Vista superior da configuração de eletrodos utilizada no modo monopolar consecutivo.



Fonte: Própria

O modo monopolar simultâneo indica que todos os quatro eletrodos estão ativados ao mesmo tempo e assim permanecerão por 10 minutos ou até o gerador de RF desligue devido ao aumento da impedância. Neste modo os quatro eletrodos são positivos fazendo com que a corrente flua dos eletrodos até o eletrodo dispersivo, representado na cor verde, como mostra a Figura 16. A parte cor vinho representa o fígado e as partes claras ao redor do eletrodo representam o resultado causado pela ativação do eletrodo em questão.

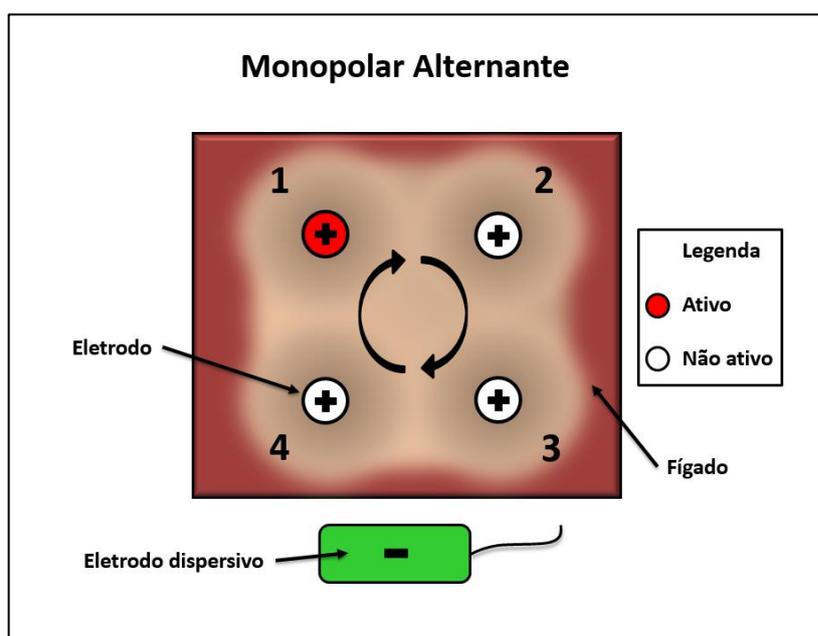
Figura 16 – Representação do modo monopolar simultâneo.



Fonte: Própria

Monopolar alternante é o modo no qual cada eletrodo fica ativo por 1 segundo, seguindo a ordem de ativação mostrada na Figura 17. Não existe intervalo entre a troca de eletrodos ativos e a simulação termina em 10 minutos ou quando ocorrer um aumento na impedância.

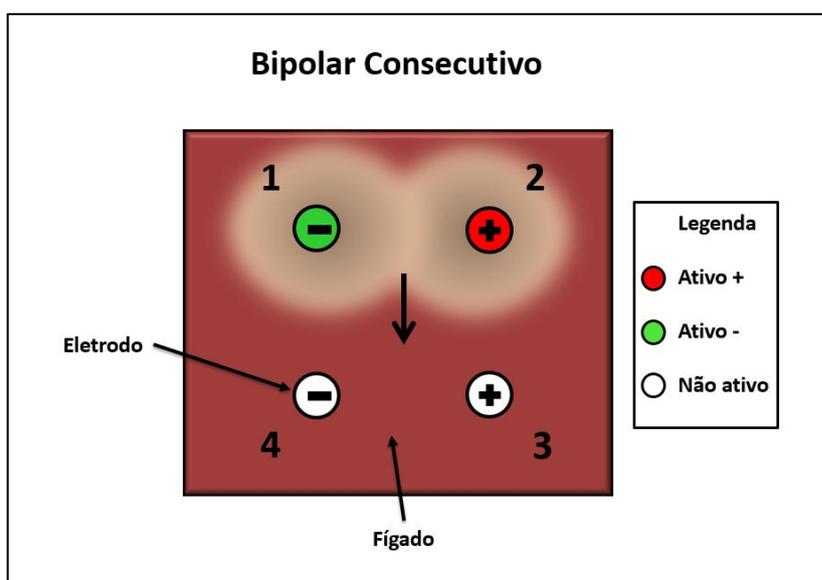
Figura 17 – Representação do modo monopolar alternante.



Fonte: Própria

Nas próximas simulações é utilizado RFA bipolar, onde não é necessário o uso de um eletrodo dispersivo. Bipolar consecutivo foi acionado primeiramente o par de eletrodos superiores, como mostra a Figura 18. Quando o processo de RFA terminar nos eletrodos superiores, dá-se início ao acionamento do par de eletrodos inferiores. O processo irá durar 10 minutos ou até o desligamento do gerador de RF.

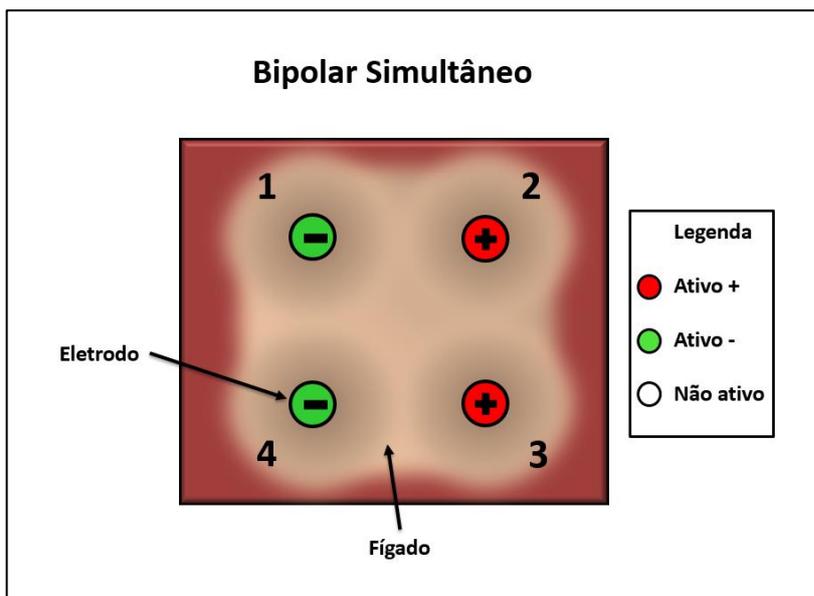
Figura 18 – Representação do modo bipolar consecutivo.



Fonte: Própria

No bipolar simultâneo os dois pares de eletrodos, superiores e inferiores, estão ativos e permanecerão assim por 10 minutos ou até que haja um aumento na impedância elétrica. A Figura 19 mostra a vista superior do esquema de acionamento dos eletrodos, seguindo o mesmo esquema de cores utilizado nas figuras anteriores.

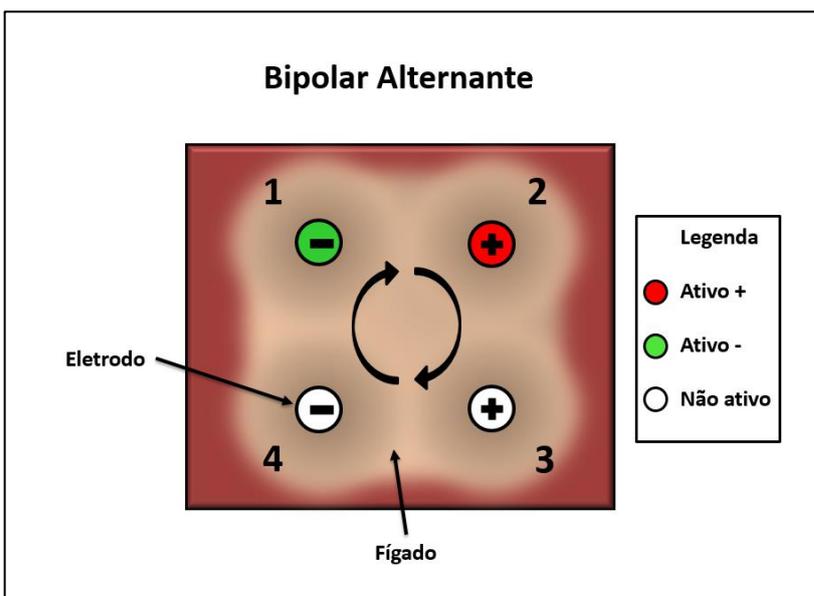
Figura 19 – Representação do modo bipolar simultâneo.



Fonte: Própria

O último modo simulado foi o bipolar alternante, onde o par de eletrodos superiores foi ativado por 1 segundo e após este tempo o par de eletrodos inferiores foi ativado, este processo se repetirá por 10 minutos ou até que haja um aumento da impedância, o que desarma o gerador de RF. Este modo é mostrado na Figura 20.

Figura 20 – Representação do modo bipolar alternante.



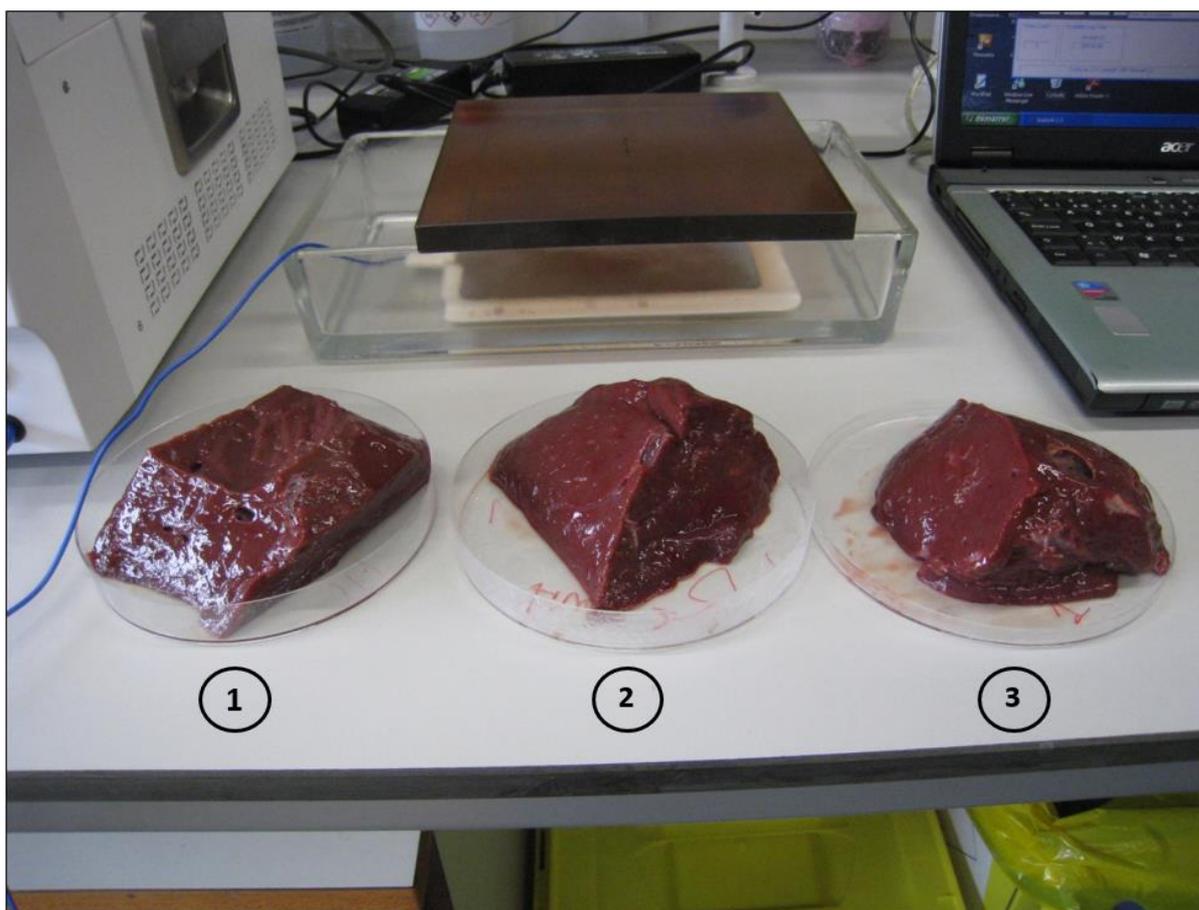
Fonte: Própria

4 RESULTADOS

4.1 Medição da distribuição de temperatura

Os experimentos que envolvem a realização do procedimento de ablação por radiofrequência foram realizados na KU Leuven, Bélgica. Primeiramente foram realizados procedimentos em três corpos de prova, com pesos de 239g, 237g e 246g respectivamente, como mostra a Figura 21. Os procedimentos realizados foram monopolares em pedaços de fígado bovino. O objetivo inicial do experimento era descobrir qual a temperatura que a superfície do eletrodo atinge durante a ablação, uma vez que este dado será utilizado posteriormente nas simulações com o software RAFEM.

Figura 21 - Fígado antes de ser utilizado no processo de RFA.



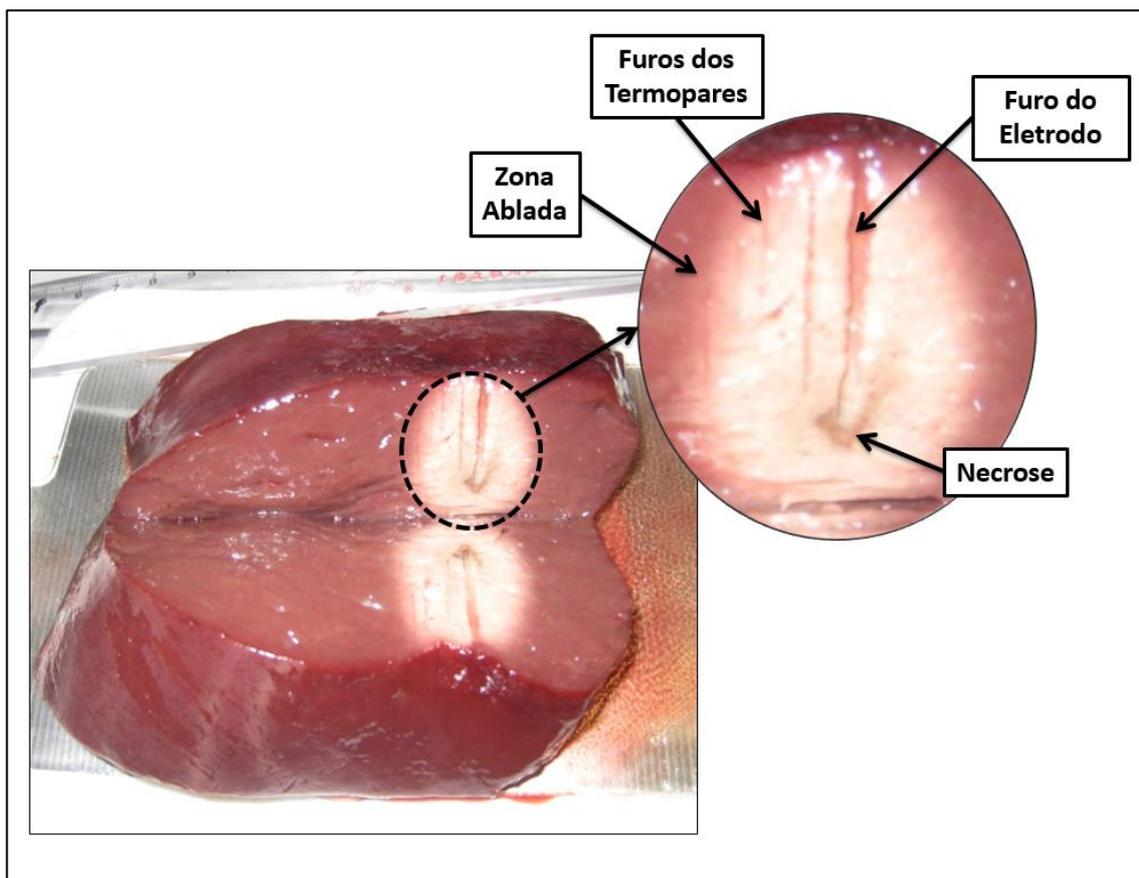
Fonte: Própria

A aquisição dos dados de temperatura durante o processo foi feita através da inserção de cinco termopares próximos ao eletrodo, como mostrado anteriormente na Figura 14. Após o procedimento foi realizado um corte transversal no corpo de prova, para realizar uma análise visual do resultado obtido.

Analisando a Figura 22, é possível notar que a zona ablada, onde as células foram mortas, está bem definida pela região oval ao redor do eletrodo onde a cor é mais clara. Também é possível visualizar o local onde foram inseridos os termopares e o eletrodo, a perfuração com maior diâmetro é resultante da inserção do eletrodo e as perfurações menores subsequentes são dos termopares inseridos.

No furo onde estava o eletrodo nota-se que seu interior está com uma cor um pouco mais avermelhada, o que significa que o resfriamento no interior do eletrodo funcionou perfeitamente, porém na extremidade do eletrodo verificou-se a existência de uma região mais escura onde ocorreu a necrose do tecido devido às altas temperaturas ali atingidas (maiores que 100°C). Essas altas temperaturas são decorrentes da falta de refrigeração na ponta do eletrodo, uma vez que não é possível passar canais de refrigeração neste ponto devido ao pequeno diâmetro da ponta do eletrodo.

Figura 22 - Resultado do processo de RFA.

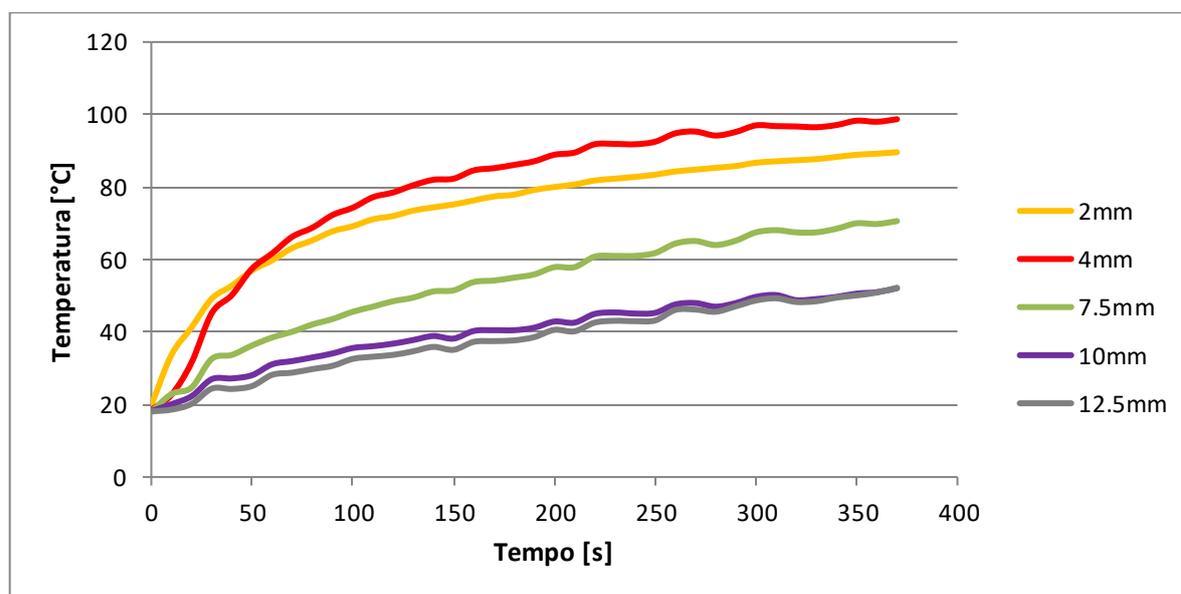


Fonte: Própria

Após a realização dos experimentos, deu-se início a leitura dos dados de temperatura obtidos, como mostra a Figura 23, que apresenta os valores da temperatura dos cinco termopares ao longo do processo de RFA para uma das amostras.

Analisando os resultados nota-se que quanto maior a proximidade do termopar ao eletrodo de RFA, maior é a sua temperatura, porém se a proximidade for menor que 2 mm a temperatura começa a diminuir. Este fato deve-se à refrigeração no interior do eletrodo, mostrando que circular água no interior do eletrodo realmente aumenta a duração do processo de RFA, pois retarda o desligamento do sistema devido à alta temperatura no eletrodo e conseqüentemente aumenta o tamanho da zona de ablação.

Figura 23 – Temperatura dos termopares em função do tempo de RFA.



Fonte: Própria

A temperatura mais elevada está próxima aos 100°C (4 mm do eletrodo) como esperado, porém esta temperatura não é a máxima atingida no processo, analisando a Figura 22, identifica-se uma região mais escura na ponta do eletrodo mostrando que naquele ponto a temperatura ultrapassou os 100°C. Essa concentração de temperatura na ponta do eletrodo deve-se ao fato do mesmo ser pontiagudo, impossibilitando a passagem dos canais de refrigeração no local.

Para descobrir a temperatura máxima atingida durante o processo (região mais escura na ponta do eletrodo, como mostra a Figura 22) foi utilizado o método matemático dos mínimos quadrados, que visa encontrar o melhor ajuste do conjunto de dados através da minimização das somas dos quadrados dos resíduos.

Neste método foi adicionado os dados iniciais de temperatura nas distâncias de 4, 7,5 e 10 mm do eletrodo, para descobrir a distribuição de temperatura para a distância de 0,7 mm do centro do eletrodo (distância da superfície do eletrodo ao seu centro). Todos os cálculos foram realizados no software Matlab e os resultados obtidos estão mostrados na Tabela 1.

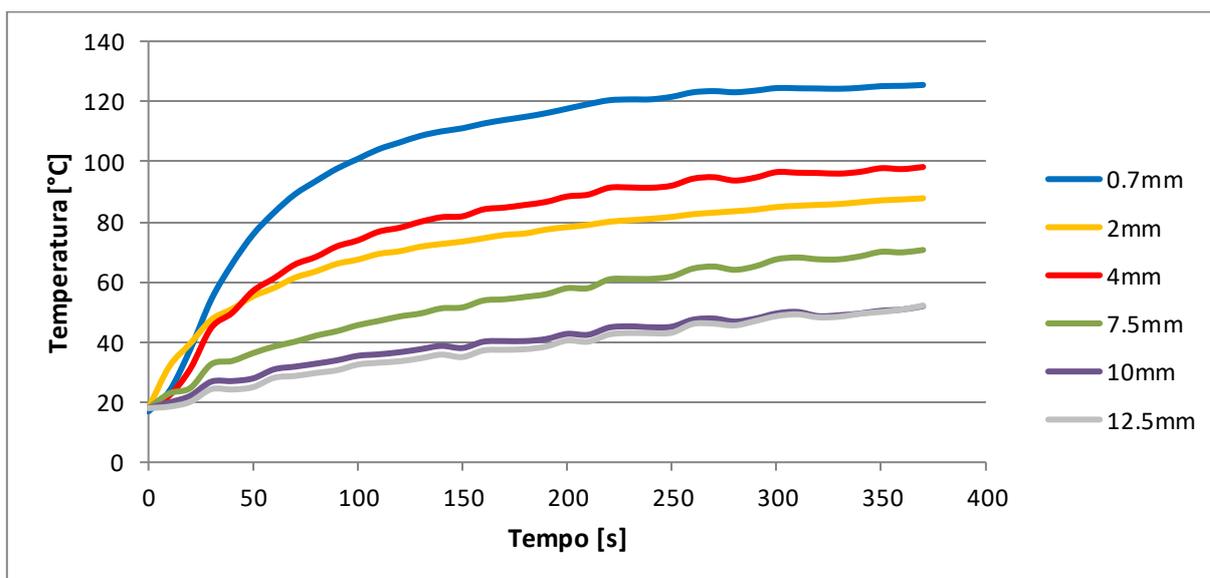
Tabela 1 – Valores de temperatura obtidos através dos mínimos quadrados.

| Tempos (s) | Distâncias (mm) | | | |
|---------------|-----------------|------|------|------|
| | 0,7 | 4 | 7,5 | 20 |
| 0 | 18,0 | 18 | 18 | 18 |
| 10 | 23,7 | 22,2 | 22,9 | 19,9 |
| 20 | 37,6 | 31,1 | 24,7 | 22,1 |
| 30 | 54,1 | 44,7 | 32,6 | 26,8 |
| 40 | 66,0 | 49,7 | 33,7 | 27 |
| 50 | 75,8 | 57 | 36,3 | 27,9 |
| 60 | 83,1 | 61,2 | 38,5 | 30,9 |
| 70 | 89,1 | 65,8 | 40,1 | 31,8 |
| 80 | 93,5 | 68,3 | 42,1 | 32,8 |
| 90 | 97,7 | 71,8 | 43,6 | 33,9 |
| 100 | 100,9 | 73,8 | 45,6 | 35,4 |
| 110 | 104,1 | 76,7 | 47 | 35,9 |
| 120 | 106,4 | 78 | 48,5 | 36,6 |
| 130 | 108,6 | 80 | 49,5 | 37,6 |
| 140 | 110,0 | 81,5 | 51,2 | 38,7 |
| 150 | 111,1 | 81,8 | 51,5 | 38 |
| 160 | 112,7 | 84,1 | 53,8 | 40,1 |
| 170 | 113,8 | 84,7 | 54,2 | 40,3 |
| 180 | 114,9 | 85,6 | 55 | 40,3 |
| 190 | 116,1 | 86,6 | 55,9 | 41 |
| 200 | 117,6 | 88,4 | 57,9 | 42,7 |
| 210 | 119,1 | 89 | 57,9 | 42,4 |
| 220 | 120,4 | 91,3 | 60,8 | 44,8 |
| 230 | 120,7 | 91,4 | 61 | 45,2 |
| 240 | 120,7 | 91,3 | 61 | 44,9 |
| 250 | 121,6 | 92 | 61,8 | 45,1 |
| 260 | 123,0 | 94,3 | 64,4 | 47,4 |
| 270 | 123,4 | 94,8 | 65,1 | 47,8 |
| 280 | 123,1 | 93,7 | 64 | 46,8 |
| 290 | 123,6 | 94,7 | 65,2 | 47,8 |
| 300 | 124,5 | 96,5 | 67,5 | 49,5 |
| 310 | 124,4 | 96,3 | 68,1 | 50 |
| 320 | 124,3 | 96,2 | 67,5 | 48,6 |
| 330 | 124,2 | 96 | 67,5 | 48,9 |
| 340 | 124,5 | 96,6 | 68,5 | 49,5 |
| 350 | 125,1 | 97,8 | 70 | 50,4 |

| | | | | |
|------------|-------|------|------|------|
| 360 | 125,2 | 97,5 | 69,8 | 50,8 |
| 370 | 125,5 | 98,2 | 70,6 | 51,9 |

Todos os valores de temperatura foram adicionados ao gráfico abaixo, mostrado na Figura 24.

Figura 24 – Gráfico com as distribuições de temperatura nos termopares e na superfície do eletrodo.



Fonte: Própria

4.2 Simulações de RFA com RAFEM

Ao final dos experimentos anteriores foi determinado o valor da temperatura na superfície do eletrodo, assim descobriu-se todos os parâmetros iniciais solicitados pelo software RAFEM para dar início às simulações. Os parâmetros utilizados estão mostrados na Figura 11 e são descritos na Tabela 2 abaixo.

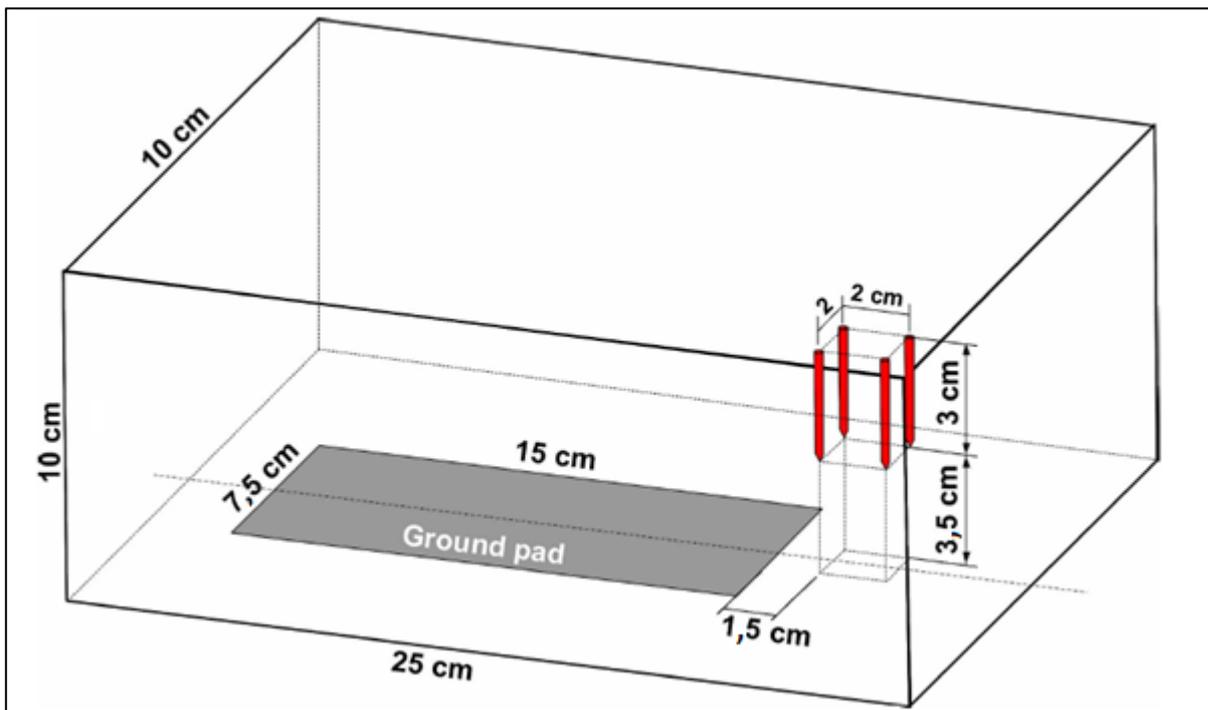
Tabela 2 – Parâmetros iniciais utilizados no software RAFEM.

| Parâmetros | Unidade | Valor Utilizado | Definição |
|------------|---------------------------------|-----------------|--|
| ω_0 | Ωm | 7,1 | Resistividade a 0°C |
| T_1 | °C | 73 | Temperatura na interseção de L ₁ e L ₂ |
| T_2 | °C | 125 | Temperatura na interseção de C ₂ e Exp |
| k_1 | $\Omega\text{m}/^\circ\text{C}$ | -0,073 | Inclinação de L ₁ |
| k_2 | $\Omega\text{m}/^\circ\text{C}$ | 0,11 | Inclinação de L ₂ |
| γ | ° | 80 | Ângulo de inclinação da curva Exp em T ₂ |

Foram realizadas 6 simulações diferentes, utilizando os mesmos parâmetros iniciais, potência e tempo de aplicação utilizados em experimentos feitos por Mulier et al. (2012) com o intuito de validar de forma qualitativa a modelagem realizada pelo software. Estas simulações foram divididas quanto ao tipo de RFA utilizado (Bipolar ou Monopolar) e pela forma de acionamento dos eletrodos (Consecutivo, Simultâneo ou Alternante).

Todas as simulações usam a mesma configuração e geometria para a criação da malha, como mostra a Figura 25, esta disposição dos eletrodos é a mesma utilizada nos experimentos realizados por Mulier et al. (2012). Os quatro eletrodos foram inseridos nos vértices de um quadrado de lado igual a 2 centímetros, o eletrodo dispersivo foi inserido sob o corpo de prova e posicionado 1,5 centímetros à esquerda dos eletrodos. O corpo de prova simulado possui dimensões de 25cm x 10cm x 10cm.

Figura 25 – Configuração e geometria utilizada nas simulações.



Fonte: Mulier (2015)

4.2.1 Monopolar consecutivo

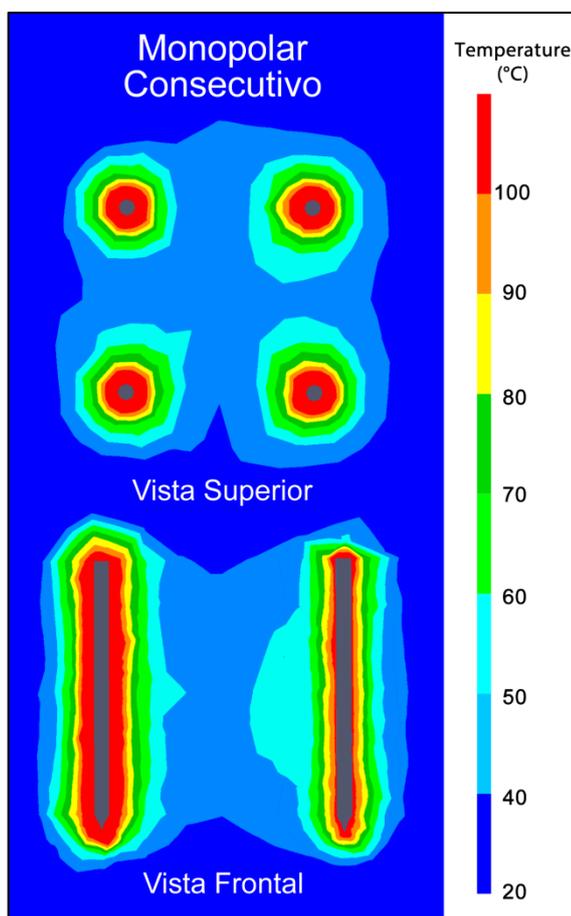
Nesta simulação a configuração utilizada foi a monopolar consecutivo, o que significa que o tipo de RFA utilizado foi o monopolar, onde é utilizado um eletrodo dispersivo para completar o circuito elétrico, e o acionamento dos quatro eletrodos foi feito um por vez, até que os quatro tenham sido ativados ou até a simulação atingir 10 minutos, o que ocorrer primeiro.

Deu-se início à simulação criando uma malha no software ANSYS, esta malha foi desenvolvida seguindo as mesmas dimensões e características utilizadas nos experimentos, visando eliminar possíveis erros na comparação dos resultados numérico e experimental. Após, foi adicionado ao software RAFEM todos os parâmetros iniciais previamente determinados.

O software RAFEM rodou por 28 horas consecutivas para simular 4 min e 10 segundos do procedimento de RFA monopolar consecutivo, tempo necessário para o acionamento dos quatro eletrodos. A Figura 26 mostra a distribuição de temperatura em cada eletrodo durante a simulação, a vista superior mostra a distribuição de

temperatura em um plano na metade do eletrodo e a vista frontal mostra o plano oblíquo que cruza os eletrodos 2 e 4.

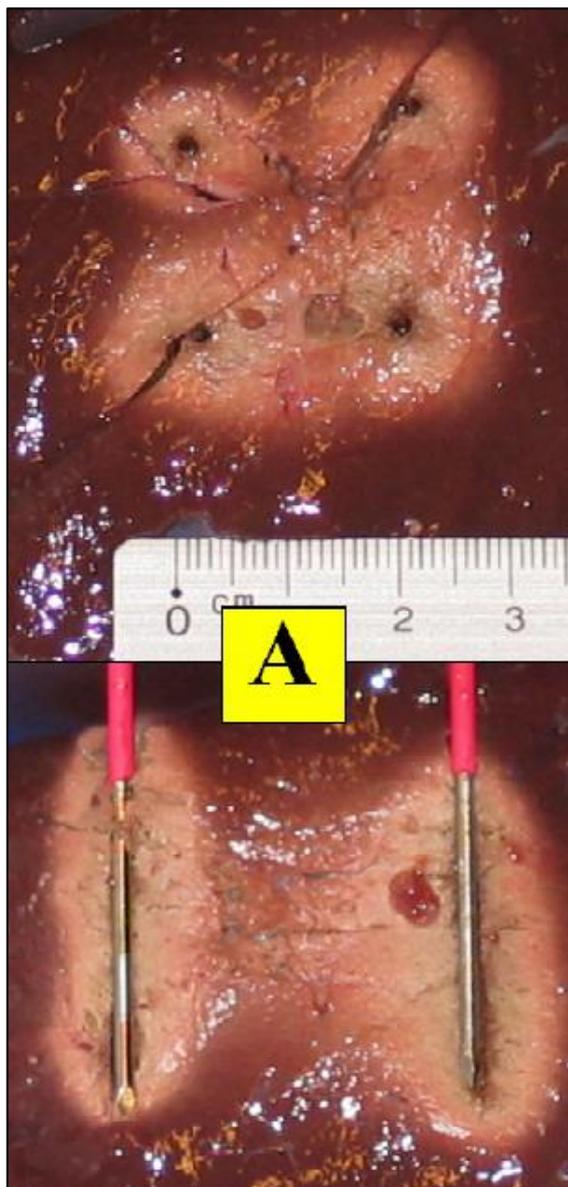
Figura 26 – Resultado final da simulação para RFA monopolar consecutivo.



Fonte: Própria

Analisando a Figura 26 observa-se que a ordem de acionamento dos eletrodos interfere na distribuição de temperatura ao seu redor, pois o primeiro eletrodo ativado foi o que apresentou as menores temperaturas, já o último eletrodo atingiu as maiores temperaturas, isso ocorreu devido a um prévio aquecimento ao redor do último eletrodo, devido a um aquecimento causado pelo acionamento dos eletrodos anteriores. Então a temperatura inicial no eletrodo 1 é a temperatura ambiente, já a temperatura inicial no acionamento do eletrodo 4 é maior que a ambiente, pois houve um aumento da temperatura local devido ao acionamento dos eletrodos 1, 2 e 3.

Figura 27 – Fotografia do resultado experimental de RFA monopolar consecutivo.



Fonte: Mulier (2015)

Comparando o resultado da simulação com o resultado dos experimentos realizados por Dr. Mulier, mostrado na Figura 27, verificar-se que os resultados são semelhantes. Ambos apontam um aumento da temperatura conforme a ordem de acionamento dos eletrodos, como confirmam as vistas superiores. As zonas ablatadas mostradas nas vistas frontais são extremamente semelhantes, assim através destas avaliações pode-se validar qualitativamente o resultado obtido na simulação utilizando o software RAFEM para o processo de RFA monopolar consecutivo.

4.2.2 Monopolar simultâneo

Nesta simulação todos os quatro eletrodos foram ativados simultaneamente e a corrente elétrica fluiu a partir deles até o eletrodo dispersivo posicionado sob o corpo de prova. O término da simulação acontece quando ocorrer um aumento da resistência à passagem da corrente (impedância) ou quando o processo atingir 10 minutos, o que ocorrer primeiro.

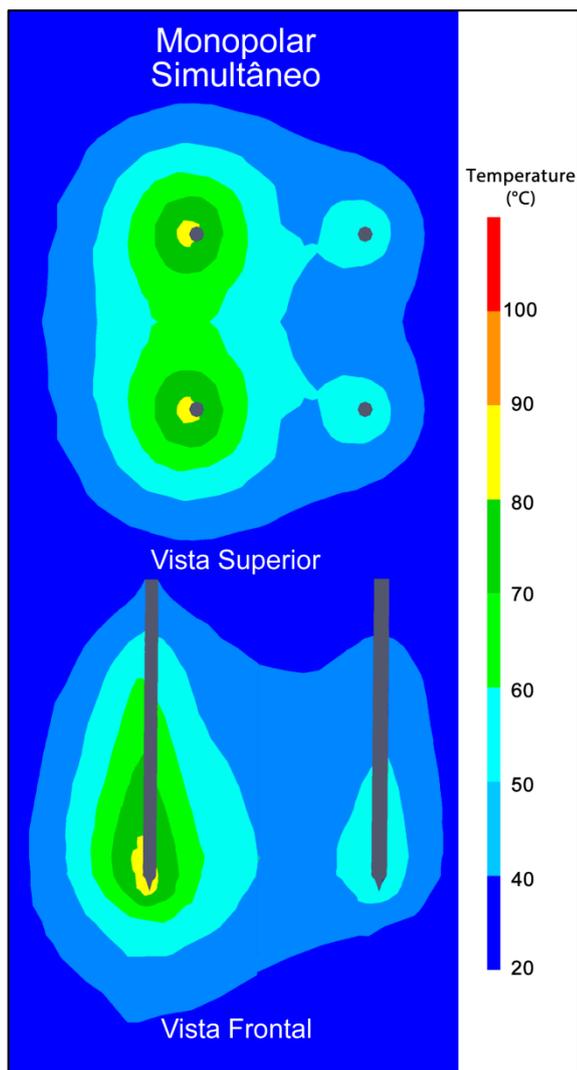
O processo experimental terminou pelo aumento da impedância, pois os geradores de RF atuais interrompem a aplicação de corrente quando a impedância atinge um valor maior que o esperado, indicação de elevação excessiva da temperatura com início de formação de fibrina na superfície do eletrodo.

Os parâmetros iniciais e a malha criada no software ANSYS, foram inseridos no software RAFEM e assim deu-se início a simulação. O processo de RFA simulado durou 10 minutos, pois a temperatura atingida durante o processo não foi suficiente para o desligamento do gerador, então o processo encerrou-se pelo tempo limite estipulado.

O software rodou por 7 horas para simular este processo e o resultado final da distribuição de temperatura está mostrado na Figura 28, nas vistas superior e frontal.

Analisando o resultado, mostrado na Figura 28 vista superior, nota-se que nos eletrodos posicionados à esquerda as temperaturas atingidas durante o processo foram consideravelmente mais elevadas do que nos eletrodos posicionados à direita, isso é justificado pelo posicionamento do eletrodo dispersivo, uma vez que o mesmo está posicionado sob o corpo de prova e à esquerda dos eletrodos, o que faz com que a corrente elétrica flua nesta direção.

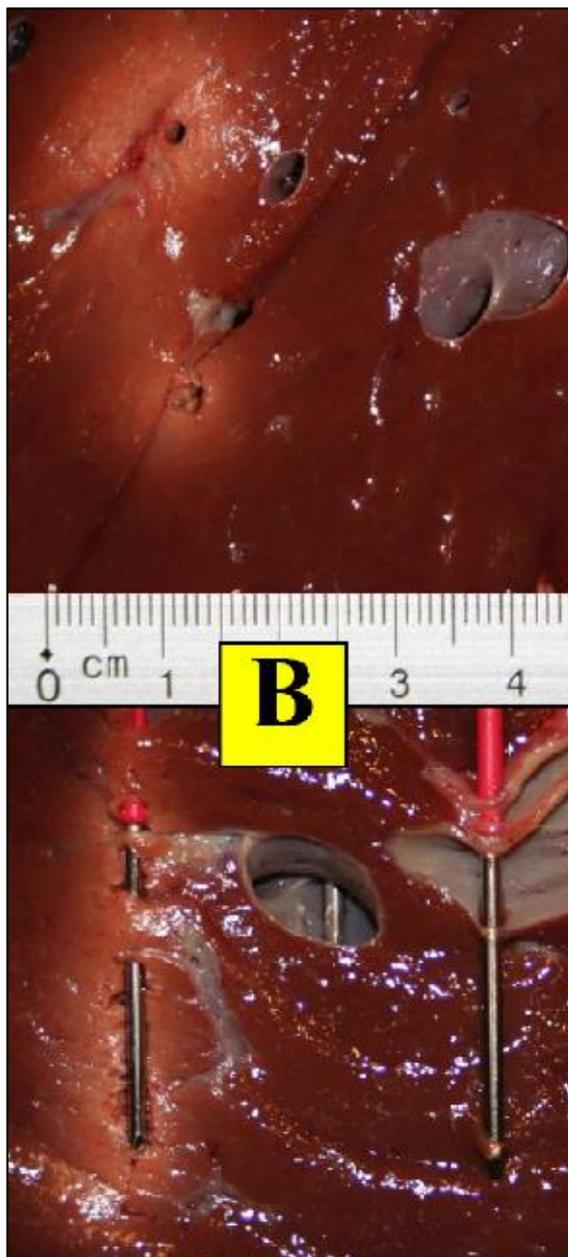
Figura 28 – Resultado final da simulação para RFA monopolar simultâneo.



Fonte: Própria

Comparando o resultado experimental, mostrado na Figura 29, com a simulação podemos constatar que ambos apresentam resultados equivalentes, nas vistas superiores é possível ver que a temperatura nos eletrodos à esquerda é maior, pois na simulação nota-se que a distribuição de temperatura é maior na esquerda e no experimental vemos pela cor mais clara ao redor das cavidades dos eletrodos à esquerda.

Figura 29 – Fotografia do resultado experimental de RFA monopolar simultâneo.



Fonte: Mulier (2015)

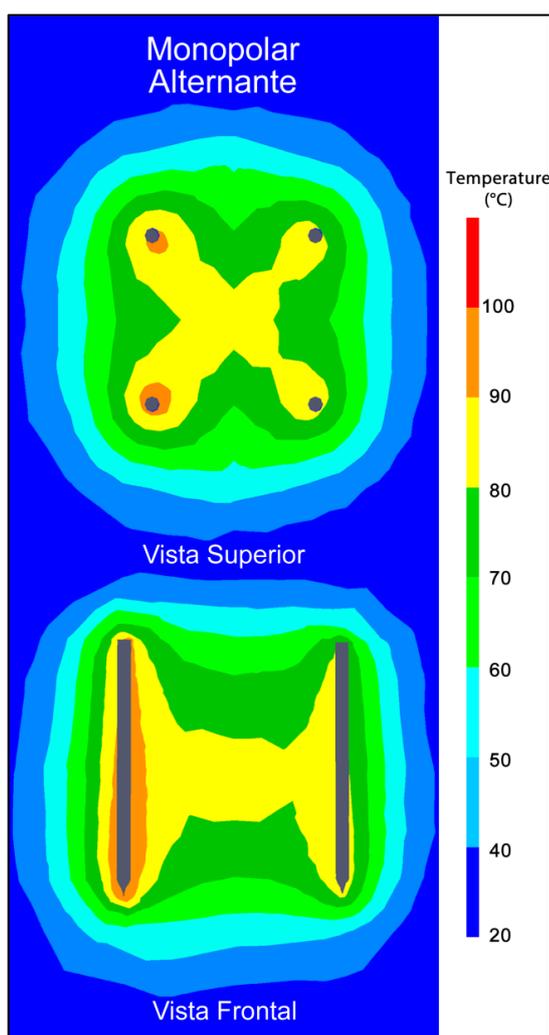
Através da comparação visual dos resultados é possível validar de forma qualitativa os resultados gerados pelo software RAFEM para modelagem do processo de RFA monopolar simultâneo. Comparando com o monopolar consecutivo nota-se que este processo gera uma área de ablação inferior, o que faz com que o mesmo não se torne muito atraente para a aplicação em clínica e hospitais.

4.2.3 Monopolar alternante

Na simulação de RFA monopolar alternante cada um dos eletrodos foi acionado por 1 segundo, seguindo a ordem crescente da numeração dos eletrodos, como mostrado na Figura 17, foi estipulado como o fim da simulação o tempo limite de 10 minutos ou o desligamento do gerador de RF, o que ocorrer primeiro.

O software RAFEM não apresenta opção para fazer essa troca de acionamento a cada segundo, então fez-se necessário à criação de um comando que simulasse apenas 1 segundo e logo após iniciasse a simulação do próximo eletrodo usando os dados de temperatura gerados pelo primeiro acionamento. Neste caso foram simulados 10 minutos de RFA, e o resultado está mostrado na Figura 30.

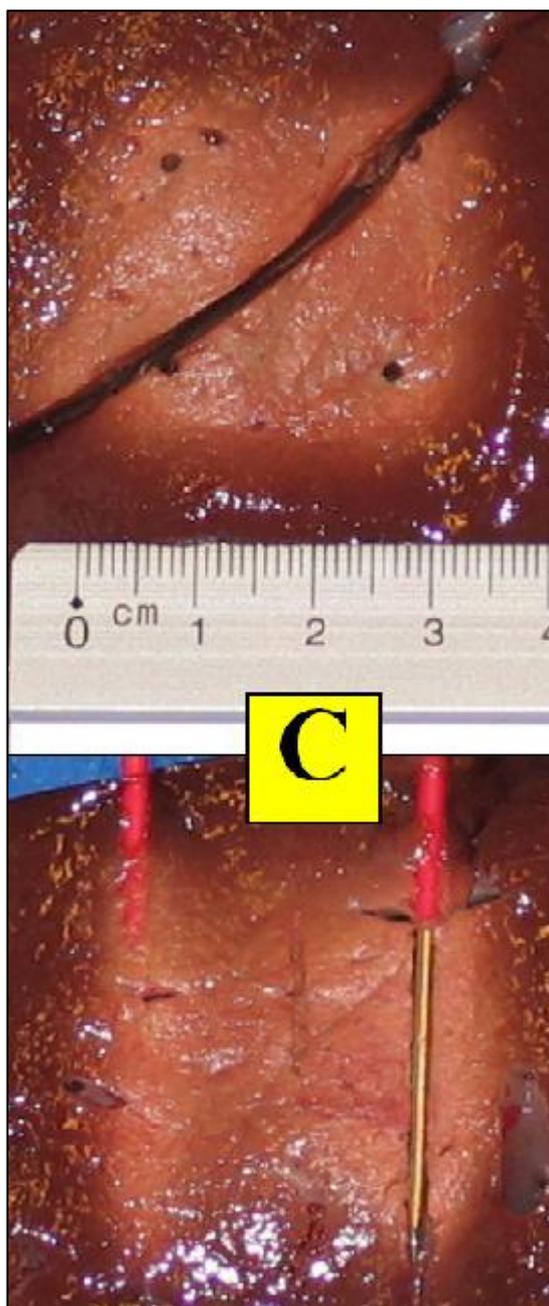
Figura 30 – Resultado final da simulação para RFA monopolar alternante.



Fonte: Própria

O resultado desta simulação apresentou uma grande área ablada e uma baixa concentração de temperatura no entorno dos eletrodos, o que clinicamente significa que este modo de RFA é capaz de combater cânceres de grande diâmetro sem causar necrose no tecido ao redor dos eletrodos, facilitando assim a recuperação do paciente.

Figura 31 – Fotografia do resultado experimental de RFA monopolar alternante.



Fonte: Mulier (2015)

O resultado experimental, mostrado na Figura 31, comprova a eficiência deste modo, pois a área mais clara do tecido é maior que nos modos anteriores, esta área possui forma e tamanho próximos da área obtida na simulação. Mais uma vez a simulação apresentou resultados condizentes com os experimentos e confirmou que o modo RFA monopolar alternante é de grande eficiência.

4.2.4 Bipolar consecutivo

Com o término das simulações monopolares, iniciaram-se as simulações do tipo bipolar onde não é necessário o uso do eletrodo dispersivo, pois o circuito elétrico é completado pelos próprios eletrodos.

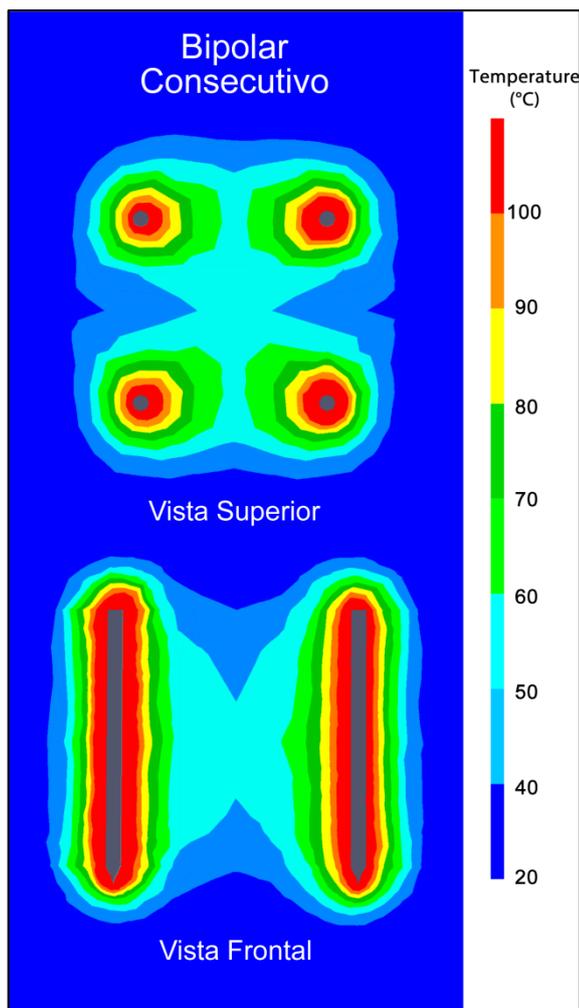
A primeira simulação realizada foi a do modo bipolar consecutivo, onde o acionamento ocorre primeiramente no par de eletrodos superiores (vista superior) e quando ocorrer o desligamento do gerador de RF o segundo par de eletrodos (inferiores) começa a ser acionado. Este processo dura 10 minutos ou até o que o gerador desligue em ambos os pares de eletrodos, superiores e inferiores.

Foram adicionados ao software RAFEM todos os parâmetros e a malha descritos no capítulo anterior, então deu-se início a simulação, o software rodou por 8 horas para gerar os resultados de 3 minutos e 8 segundos do processo de RFA bipolar consecutivo.

O resultado da simulação está mostrado na Figura 32, nele pode ser evidenciado que o modo bipolar gera uma distribuição de temperatura mais uniforme comparado ao monopolar, isto se justifica no fato de que neste método não é utilizado o eletrodo dispersivo, que era o responsável pela distribuição de temperatura irregular, onde as temperaturas mais elevadas apontavam na direção do eletrodo dispersivo.

Analisando mais profundamente a distribuição de temperatura na simulação, pode-se notar que as temperaturas nos eletrodos positivos, à direita na vista superior, apresentam temperaturas levemente mais elevadas do que nos eletrodos negativos, à esquerda na vista superior.

Figura 32 – Resultado final da simulação para RFA bipolar consecutivo.

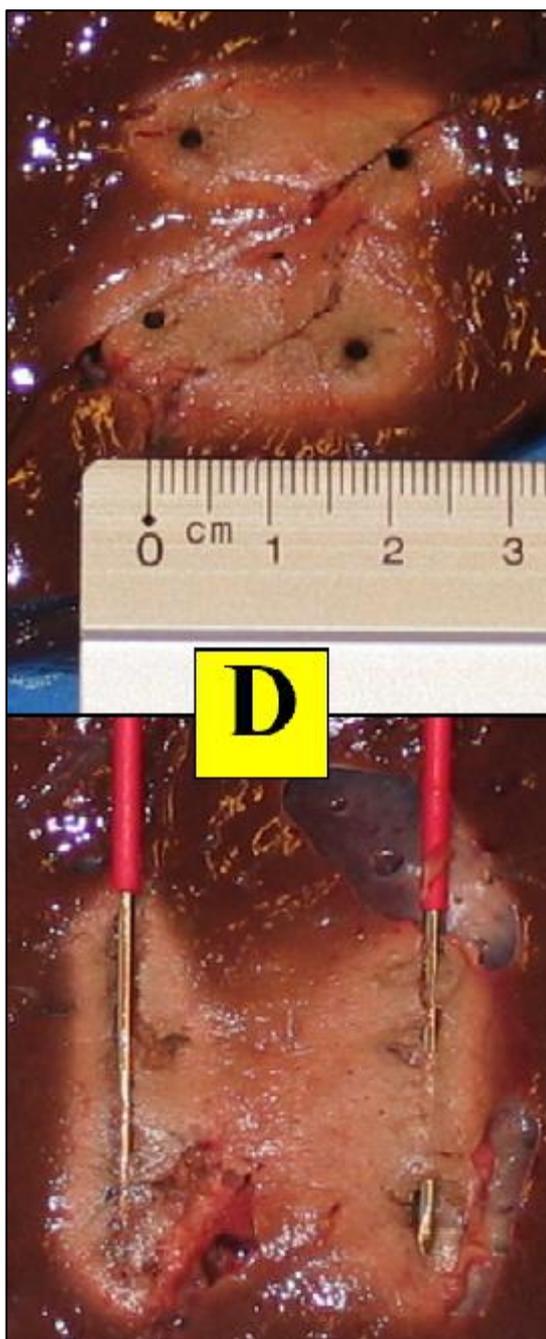


Fonte: Própria

Analisando a Figura 33, próximo ao eletrodo nota-se temperaturas mais elevadas, este resultado também pode ser visto na fotografia do corpo de prova após o experimento, pois vemos que na cavidade onde estavam os eletrodos o tecido apresenta uma coloração mais escura, confirmando que neste ponto a temperatura passou dos 100°C e causou a necrose do tecido.

A região ablada novamente é semelhante na simulação e no experimental, como podemos verificar claramente na vista superior, comparando a região mais clara do experimental com as isotermas acima de 50°C obtidas na simulação. Através desta comparação visual dos resultados é possível validar os resultados obtidos na simulação para o processo de RFA bipolar consecutivo.

Figura 33 – Fotografia do resultado experimental de RFA bipolar consecutivo.



Fonte: Mulier (2015)

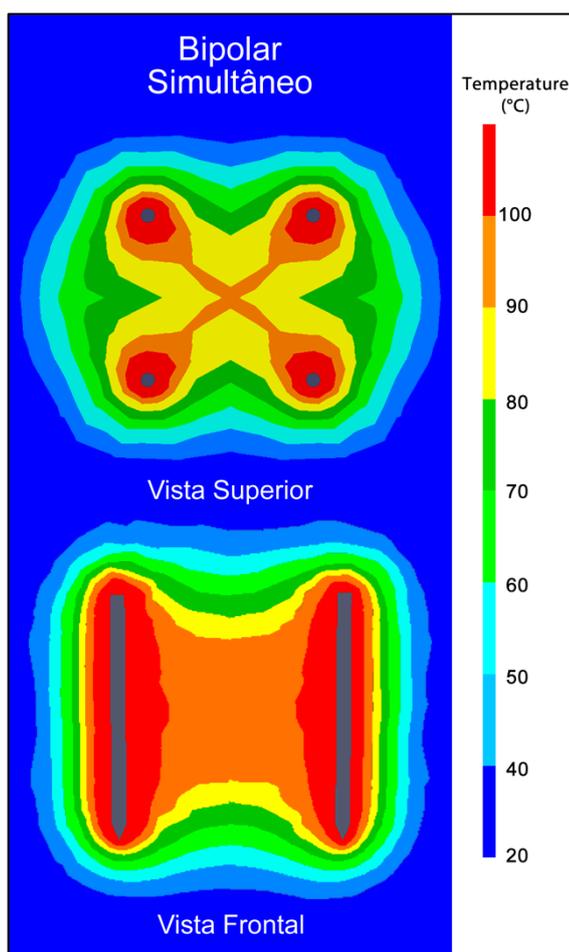
Na vista frontal do resultado experimental (Figura 33), nota-se a presença de grandes vasos sanguíneos, porém eles não afetaram seriamente o processo de RFA porque a parte do eletrodo que perfurou o vaso era a parte isolada. Esta parte é protegida por um revestimento de plástico, que não gera o aquecimento do tecido, então não influencia no processo.

4.2.5 Bipolar simultâneo

Este modo de ablação por radiofrequência é do tipo bipolar e todos os eletrodos inseridos foram ativados simultaneamente. Pela vista superior, os eletrodos negativos são os à esquerda e os positivos são os à direita. O processo durou até que o desligamento do gerador ou o tempo atingir o limite de 10 minutos, o que ocorrer primeiro.

Com os parâmetros adicionados ao software, iniciou-se a simulação que ficou rodando por 4 horas e gerou 5 minutos e 24 segundos de RFA. O resultado final da simulação é mostrado na Figura 34.

Figura 34 – Resultado final da simulação para RFA bipolar simultâneo.

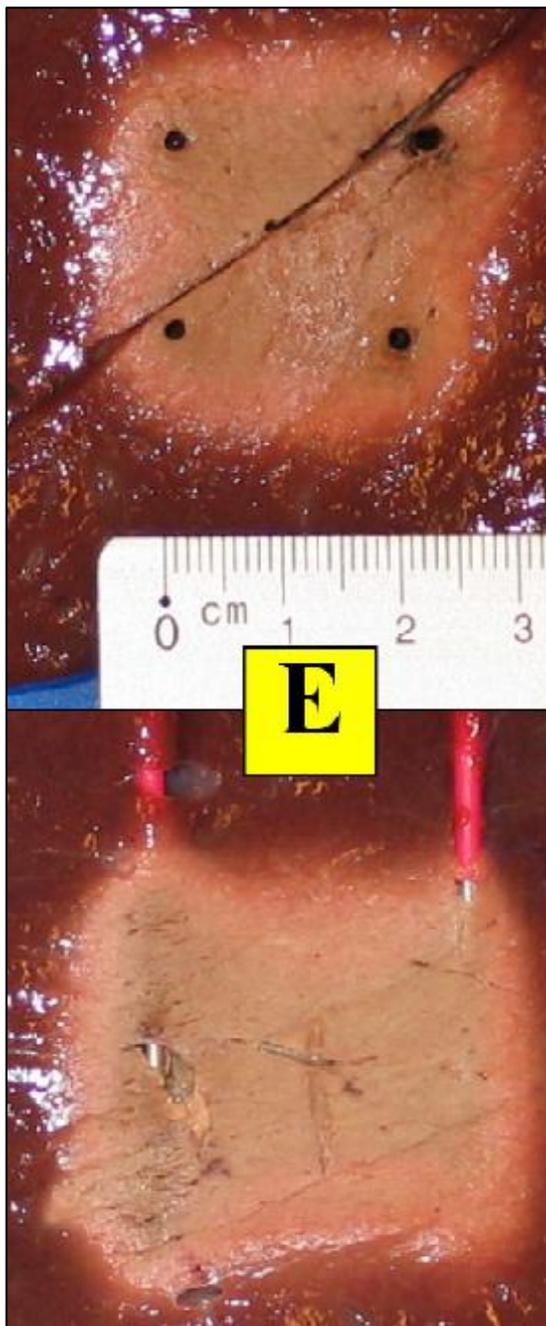


Fonte: Própria

O resultado desta simulação foi o que apresentou as temperaturas mais elevadas e uma distribuição de temperatura altamente uniforme, devido ao fato de que

todos os eletrodos estavam ativos ao mesmo tempo. Comparando com o resultado experimental, mostrado na Figura 35, confirmamos as altas temperaturas atingidas durante o procedimento e a boa uniformidade apresentada pela área ablada, região mais clara do tecido do corpo de prova.

Figura 35 – Fotografia do resultado experimental de RFA bipolar simultâneo.



Fonte: Mulier (2015)

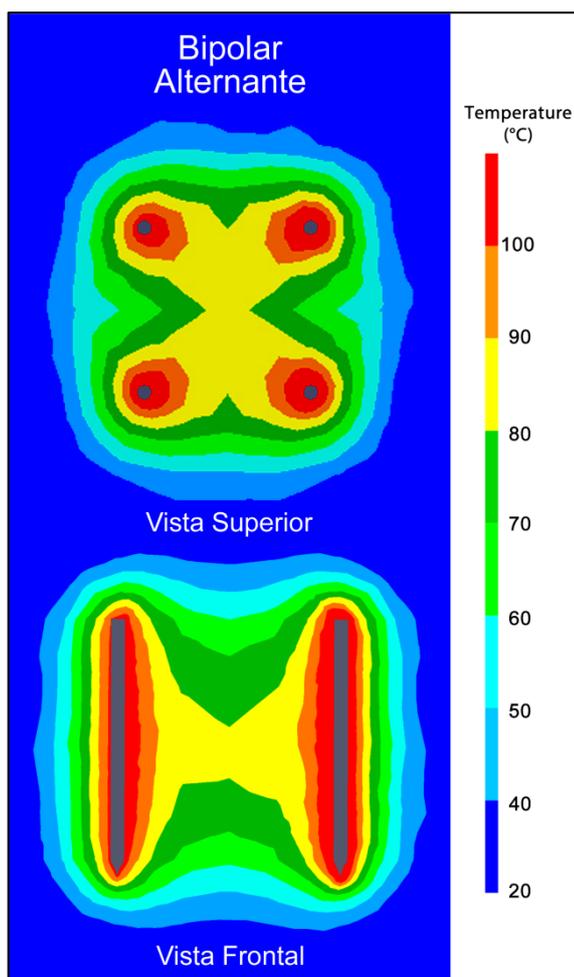
Este método apresentou bons resultados visando à morte das células cancerígenas, pois gerou altas temperaturas, o procedimento foi rápido e a área

afetada pelo RFA apresentou um tamanho significativo. Novamente os resultados experimentais e simulados foram equivalentes, mostrando o potencial do software utilizado.

4.2.6 Bipolar alternante

O bipolar alternante teve o acionamento de cada par de eletrodos realizado por 1 segundo, após este período o próximo par de eletrodos foi acionado. O acionamento foi dividido nos pares superiores e inferiores, sendo que sempre o eletrodo à esquerda era negativo e o eletrodo à direita era positivo. O fim da simulação ocorreu do mesmo modo que nas simulações anteriores.

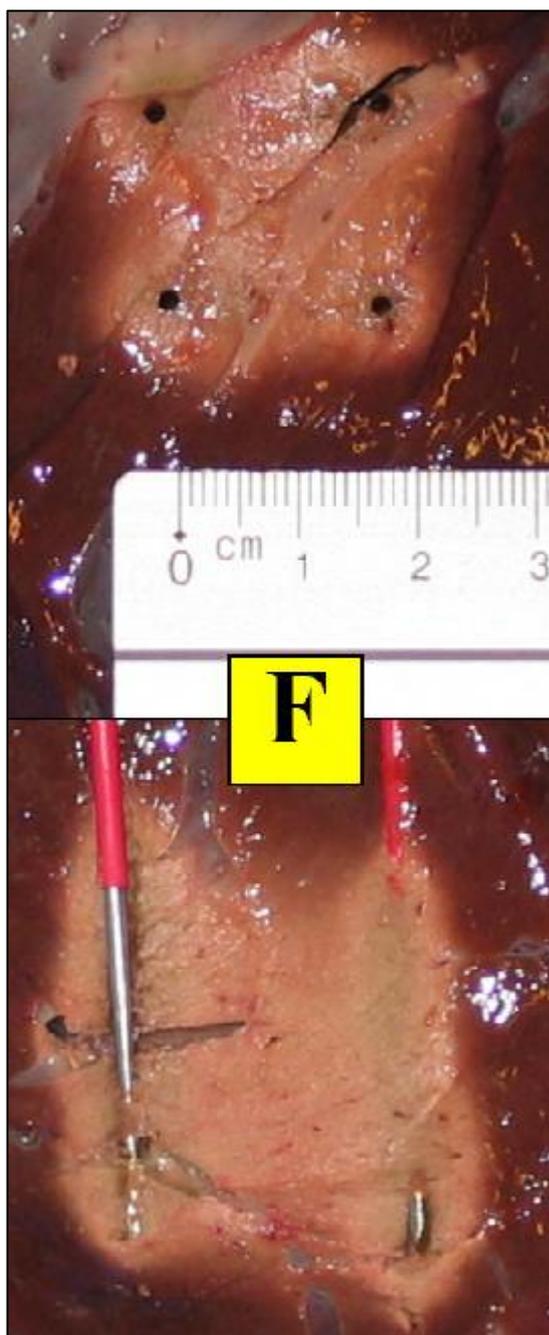
Figura 36 – Resultado final da simulação para RFA bipolar alternante.



Fonte: Própria

Após sete dias de simulação o resultado é o mostrado na Figura 36, o processo neste modo durou 5 minutos e 24 segundos. A distribuição de temperatura foi novamente uniforme, porém as temperaturas foram menores que no bipolar simultâneo. A Figura 37 mostra o resultado obtido experimentalmente por Dr. Mulier, nesta imagem, nota-se que a área ablada foi um pouco inferior à gerada pelo modo anterior.

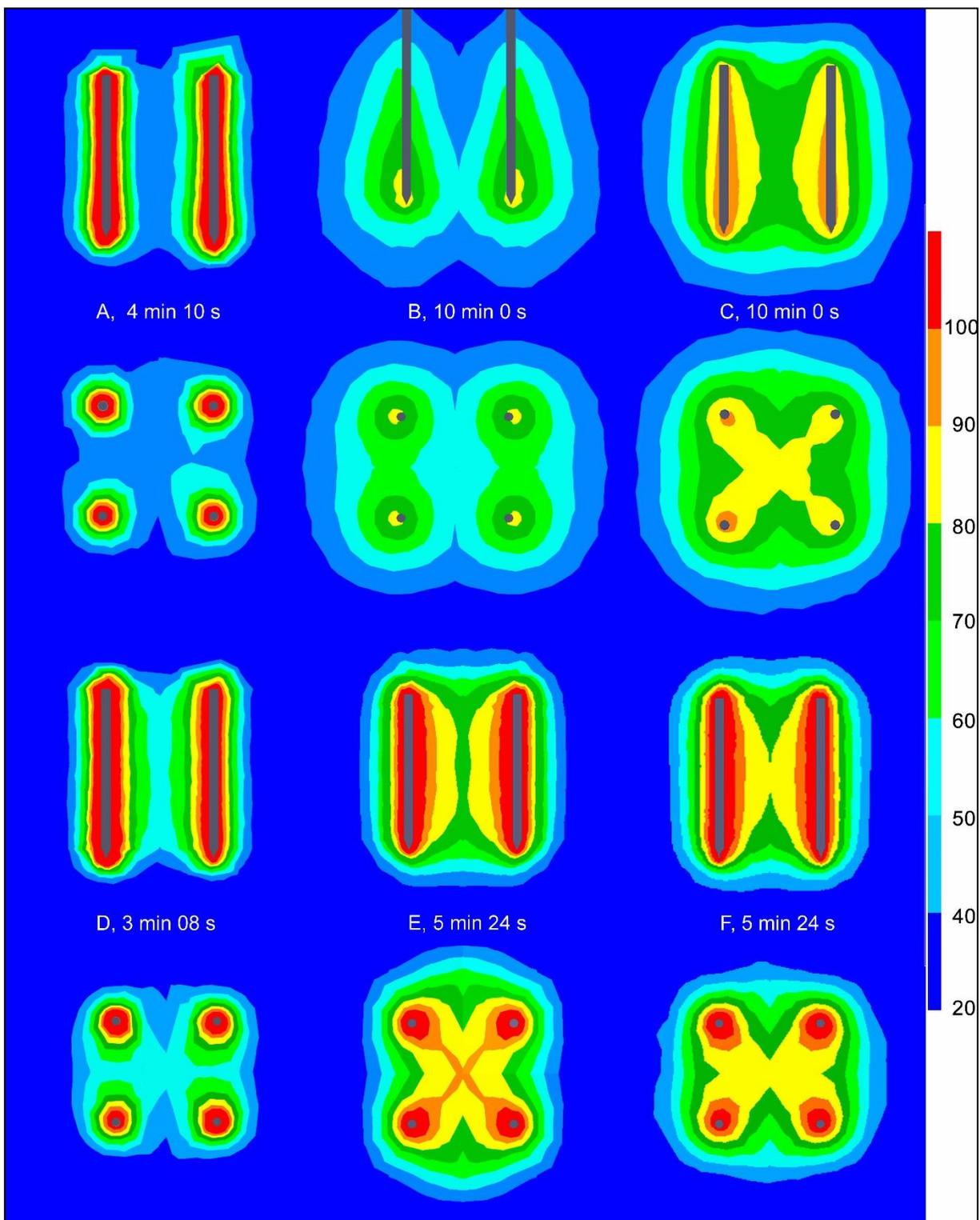
Figura 37 – Fotografia do resultado experimental de RFA bipolar alternante.



Comparando os resultados mostrados nas Figura 36 e Figura 37, podemos verificar que ambos apresentam a mesma área ablada e altas temperaturas ao redor dos eletrodos, no experimental vemos isso através da região mais clara do tecido e pela cor escura próxima ao eletrodo, respectivamente.

O resultado final dos seis modos de RFA simulados estão mostrados na Figura 38, onde nota-se que o RFA bipolar gera temperatura mais elevadas em relação ao RFA monopolar. Comparando os modos de ativação, destaca-se os resultados gerados pelo modo simultâneo, devido as altas temperaturas geradas pelo mesmo.

Figura 38 – Comparação dos diferentes modos de RFA simulados com o RAFEM



5 CONCLUSÃO

O desenvolvimento do projeto começou através de experimentos, realizados no hospital universitário Gasthuisberg, em Leuven na Bélgica, com o intuito de descobrir parâmetros que influenciam no processo de RFA. Os experimentos foram bem-sucedidos e assim realizou-se a descoberta do valor de temperatura na superfície do eletrodo durante o processo, que ultrapassa os 100°C, causando a necrose do tecido.

Após de realização da simulação dos seis modos de RFA, pode-se celebrar a alta compatibilidade entre os resultados obtidos pelo software RAFEM com os resultados experimentais, então, tornando o software uma ótima ferramenta para auxiliar médicos e pacientes no tratamento do câncer de fígado. Com este software o médico será capaz de analisar o caso do paciente e decidir qual configuração técnica apresentará o melhor resultado para o caso.

Trabalhos futuros podem ser feitos no software para facilitar a utilização do mesmo por médicos e de seus assistentes, dentre as melhorias estão: desenvolver uma interface de fácil compreensão para os usuários; melhorar o método de cálculo para diminuir o tempo de simulação e permitir que o software rode em computadores de menor desempenho.

Referências Bibliográficas

- ALISON, M. R., *The Cancer Handbook*, 2º edição, Wiley, 2007;
- AMARAL, C., SOUZA, M., CATALAN, T., *Um Estudo do Método de Newton-Raphson*, Revista eletrônica matemática e estatística em foco, 2015;
- AMERICAN CANCER SOCIETY, *A Guide to Cancer Surgery*, 2014;
- D'IPOLLITO, G., ANDRADE, G., PALÁCIO S., LEOPOLDINA D., *O papel da ressonância magnética no acompanhamento evolutivo de tumores hepáticos tratados com termoablação por radiofrequência*, São Paulo, 2005;
- STANDRING S., *Gray's Anatomia para Estudantes*; 40ª edição, Elsevier, Rio de Janeiro, 2011;
- FREITAS, L.F., *Ablação tumoral fototérmica in vivo utilizando nanobarras de ouro*, São Carlos, 2011;
- GLOBOCAN, *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*, International Agency for Research on Cancer, 2012;
- GROSVENOR, M., et al., *Symptoms Potentially Influencing Weight Loss in a Cancer Population*, 1988;
- INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, *Estimativa: Índice de Câncer no Brasil*, 2014;
- KARMAKAR, N. *A polynomial-time algorithm for linear programming*, Combinatorica, vol. 4, p. 373 –395, 1984;
- KIKUCHI, L.O.O., *Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular pequena*, USP, São Paulo, 2007

KUMAR, V., ABBAS, A. K., ASTER, J. C., **Patologia Básica**, Elsevier Editora, Rio de Janeiro, 2013;

LEE, J.M., et al. **Bipolar Radiofrequency Ablation Using Wet-Cooled Electrodes: An In Vitro Experimental Study in Bovine Liver**, 2005;

LONGHIN, G.C., **Implementação Paralela do Método de Resolução Frontal de Sistemas de Equações**, Unicamp, Campinas, 2001;

LOTTI, R.S., et al, **Aplicabilidade científica do método dos elementos finitos**, Maringá, 2006;

MACDONALD, F., FORD, C.H.J, CASSON, A.G., **Molecular Biology of Cancer**, 2ª edição, BIOS Scientific Publishers, New York, 2004;

MEHROTRA, S. **On the implementation of a primal-dual interior point**, SIAM Journal on Optimization, vol. 2, p. 575 – 601, 1992;

MINAMI, Y., KUDO, M., **Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review**, International Journal of Hepatology, 2011;

MULIER S., JIANG Y., WANG C., JAMART J., MARCHAL G., MICHEL L., et al. **Bipolar radiofrequency ablation with four electrodes: ex vivo liver experiments and finite element method analysis. Influence of inter-electrode distance on coagulation size and geometry**. Int J Hyperthermia 2012; 28:686-697.

MULIER s., POSSEBON R., JIANG Y., WANG C., et al. **Radiofrequency ablation with four electrodes as a building block for matrix radiofrequency ablation: ex vivo liver experiments and finite element method modelling. Influence of electric and activation mode on coagulation size and geometry**. Artigo submetido ao periódico Int J Hyperthermia 2015;

NARDI R., *Uso da nanopartícula de ouro ligada a moléculas de fator alfa de necrose tumoral como adjuvante da termoablação por radiofrequência de tumores renais: modelo animal experimental*, UNICAMP, São Paulo, 2010;

NEWTON I, *Método de Fluxões*, Editora Prometeu, 1736;

NI, Y., MULIER, S., MIAO, Y., MICHEL, L., MARCHAL, G., *A review of the general aspects of radiofrequency ablation*, Springer Science, 2005;

OMS, Stewart B. W., Wild C. P., *World Cancer Report*, International Agency for Research on Cancer, France, 2014;

RAPHSON, j., *Analysis aequationum universalis*, Londres, 1690;

REDDY, J. N., *An Introduction on the Finite Element Method*, Mc Graw Hill, Texas, 2006;

RIBEIRO, M.A.F., *Ablação por radiofrequência de tumores hepáticos primários e metastáticos: experiência em 113 casos*, ABCD Arq Bras Cir Dig, São Paulo, 2007;

SANTOS, A.M., *Análise do efeito do resfriamento da via excretora durante termoablação com radiofrequência em rim de porco*, USP, São Paulo, 2005;

STRANDRING S., *Gray's Anatomia: A base anatômica da prática clínica*, 40° ed, Elsevier Editora, Rio de Janeiro, 2011;

TUNGJITKUSOLMUN S., STAELIN ST., HAEMMERICH D., TSAI JZ., WEBSTER JG., LEE FT. JR, et al., *Three-Dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation*, IEEE Trans Biomed Eng 2002;49:3-9.