



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
ELETRÔNICA

ARTHUR GUESSER LEITE

**IMPLEMENTAÇÃO DE ALGORITMO GENÉTICO PARA
POSICIONAMENTO DE ELETRODOS EM TRATAMENTOS DE
NEOPLASIAS POR ELETROQUIMIOTERAPIA: ESTUDO DE
CASO**

Florianópolis
2018

Arthur Guesser Leite

**IMPLEMENTAÇÃO DE ALGORITMO GENÉTICO PARA
POSICIONAMENTO DE ELETRODOS EM TRATAMENTOS DE
NEOPLASIAS POR ELETROQUIMIOTERAPIA: ESTUDO DE
CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido ao departamento de
Engenharia Elétrica e Eletrônica da
Universidade Federal de Santa
Catarina para obtenção do Grau de
Engenheiro em Eletrônica.

Orientador: Profa. Dra. Daniela Ota
Hisayasu Suzuki

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.

Leite, Arthur Guesser
IMPLEMENTAÇÃO DE ALGORITMO GENÉTICO PARA
POSICIONAMENTO DE ELETRODOS EM TRATAMENTOS DE
NEOPLASIAS POR ELETROQUIMIOTERAPIA: ESTUDO DE CASO
/ Arthur Guesser Leite ; orientadora, Profa. Dra.
Daniela Ota Hisayasu , 2018.
73 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro
Tecnológico, Graduação em Engenharia Eletrônica,
Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

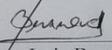
1. Engenharia Eletrônica. 2. Eletroquimioterapia.
3. Eletroporação. 4. Pré-tratamento. I. , Profa.
Dra. Daniela Ota Hisayasu. II. Universidade Federal
de Santa Catarina. Graduação em Engenharia
Eletrônica. III. Título.

Arthur Guesser Leite

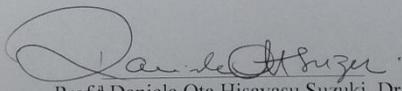
**IMPLEMENTAÇÃO DE ALGORITMO GENÉTICO PARA
POSICIONAMENTO DE ELETRODOS EM TRATAMENTOS DE
NEOPLASIAS POR ELETROQUIMIOTERAPIA:
ESTUDO DE CASO**

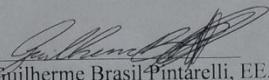
Este Trabalho foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel
em Engenharia Eletrônica e aprovado em sua forma final pela Banca
Examinadora

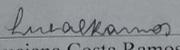
Florianópolis, 05 de julho de 2018.


Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:


Prof.^a Daniela Ota Hisayasu Suzuki, Dr.^a
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina


Eng. Guilherme Brasil Pintarelli, EE.


Eng. Luciana Costa Ramos, Msc. EE.


BCC e Educ. fis. Taila Becker Damiani, Msc. EE.

Dedico este trabalho aos meus pais
que sempre me apoiaram na busca de
meus sonhos.

RESUMO

Este documento apresenta detalhes de estudo de aplicação de campos elétricos para estudo de caso de tratamento de um tumor câncer maligno alocado no pulmão de um canino. Foi utilizado modelo real de tumor, obtido através da conversão de tomografia computadorizada para um arquivo viável capaz de realizar a simulação no *software* de estudos de elementos finitos. Em conjunto foi realizada a otimização de alguns parâmetros do modelo real, a fim de obter um tratamento com mais seguro para o paciente. Esses parâmetros são referentes a posicionamento, dimensionamento, forma dos eletrodos, assim como intensidade da tensão a ser aplicada, com o objetivo de criar o campo elétrico suficiente para que as células sofram o processo eletroporação da membrana celular, que é necessário para a realização desse tipo de tratamento. Foram realizados seis testes com aperfeiçoamento das variáveis, que trouxeram um melhoramento para o tratamento. O processo de melhoramento trouxe uma melhora significativa na distribuição do campo elétrico no tecido do tumor, tornando assim viável a aplicação do tratamento de eletroquimioterapia nesse caso.

Palavras-chave: Eletroquimioterapia. Otimização. Campo Elétrico.

ABSTRACT

This paper presents details of electrical field application study for case study of treatment of a malignant cancer tumor allocated in the lung of a canine. We used a real tumor model, obtained through the conversion of computerized tomography to a viable file capable of performing the simulation in the software of finite element studies. Together we performed the optimization of some parameters of the real model in order to obtain a safer treatment for the patient. These parameters are related to the positioning, dimensioning, shape of the electrodes, as well as the intensity of the voltage to be applied, with the objective of creating sufficient electric field for the cells to undergo the electroporation process of the cell membrane, which is necessary for this type of treatment. Six tests with improvement of the variables were carried out, which brought an improvement to the treatment. The improvement process brought a significant improvement in the distribution of the electric field in the tumor tissue, thus making it possible to apply the electrochemotherapy treatment in this case.

Keywords: Electrochemotherapy. Optimization. Electric Field.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO DO MÉTODO DE SELEÇÃO POR ROLETA	33
FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO DO MÉTODO DE SELEÇÃO POR TORNEIO	33
FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO DO MÉTODO DE SELEÇÃO POR RANK	34
FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO DO MÉTODO DE CRUZAMENTO DE PONTO ÚNICO	35
FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO DO MÉTODO DE CRUZAMENTO DE PONTO DUPLO.....	35
FIGURA 6 - REPRESENTAÇÃO DO MÉTODO DE CRUZAMENTO DE PONTO ALEATÓRIO	36
FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO DO MÉTODO DE MUTAÇÃO ALEATÓRIA.....	36
FIGURA 8 - REPRESENTAÇÃO DO MÉTODO DE MUTAÇÃO POR TROCA	37
FIGURA 9 - REPRESENTAÇÃO DOS PROCESSOS DA ELETROPORAÇÃO. AO APLICAR UM CAMPO ELÉTRICO MAIOR DO QUE O LIMITE MÍNIMO, INICIAO PROCESSO DE ELETROPORAÇÃO. CASO O CAMPO ELÉTRICO ULTRAPASSE O LIMITE DO CAMPO ELÉTRICO IRREVERSÍVEL, ACONTECE A MORTE CELULAR.	39
FIGURA 10 - REPRESENTAÇÃO DE UM CÉLULA ESFÉRICA.	40
FIGURA 11 - ELETROQUIMIOTERAPIA APLICADO EM UM TUMOR CANINO DE 5 MM; (A) ANTES DO TRATAMENTO; (B) LOGO APÓS O TRATAMENTO; (C) 1 MÊS APÓS O TRATAMENTO; (D) 2 MESES APÓS OS TRATAMENTO E A REPRESENTAÇÃO DA MARGEM CIRURGICA.....	41
FIGURA 12 - ESQUEMÁTICO DO SISTEMA DE APLICAÇÃO DE ELETROQUIMIOTERAPIA.	42
FIGURA 13 - MODELOS DE ELETRODOS: PLACA E AGULHA. COMPORTAMENTO DO CAMPO ELÉTRICO QUANDO APLICADO UMA DIFERENÇA DE POTENCIAL NOS ELETRODOS. ...	44
FIGURA 14 - CÓDIGO EXECUTÁVEL DO ALGORITMO GENÉTICO QUE ACOMPANHADO DO <i>OPTIMIZATION TOOL</i> IRÃO REALIZAR A OTIMIZAÇÃO DA POSIÇÃO DOS ELETRODOS. 54	
FIGURA 15 - RESULTADOS OBTIDOS NO TESTE 1. (A) RESULTADO DO PLANO XY; (B) RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELOS ELETRODOS POSITIVOS; RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELO XELETRO; (D) RESULTADO DO PLANO ZX, PASSANDO PELO YELETRO; (E) RESULTADO DO PLANO ZX, EM YELETRO + (SPACE_ELETS)/2 ..	59
FIGURA 16 - RESULTADOS OBTIDOS NO TESTE 2. (A) RESULTADO DO PLANO XY; (B) RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELOS ELETRODOS POSITIVOS; RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELO XELETRO; (D) RESULTADO DO PLANO ZX, PASSANDO PELO YELETRO; (E) RESULTADO DO PLANO ZX, EM YELETRO + (SPACE_ELETS)/2 ..	61
FIGURA 17 - RESULTADOS OBTIDOS NO TESTE 3. (A) RESULTADO DO PLANO XY; (B) RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELOS ELETRODOS POSITIVOS; RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELO XELETRO; (D) RESULTADO DO PLANO ZX, PASSANDO PELO YELETRO; (E) RESULTADO DO PLANO ZX, EM YELETRO + (SPACE_ELETS)/2 ..	63
FIGURA 18 - RESULTADOS OBTIDOS NO TESTE 4. (A) RESULTADO DO PLANO XY; (B) RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELOS ELETRODOS POSITIVOS; RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELO XELETRO; (D) RESULTADO DO PLANO ZX, PASSANDO PELO YELETRO; (E) RESULTADO DO PLANO ZX, EM YELETRO + (SPACE_ELETS)/2 ..	65

FIGURA 19 - RESULTADOS OBTIDOS NO TESTE 5. (A) RESULTADO DO PLANO XY; (B) RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELOS ELETRODOS POSITIVOS; RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELO XELETRO; (D) RESULTADO DO PLANO ZX, PASSANDO PELO YELETRO; (E) RESULTADO DO PLANO ZX, EM YELETRO + (SPACE_ELETS)/2...	67
FIGURA 20 - RESULTADOS OBTIDOS NO TESTE 6. (A) RESULTADO DO PLANO XY; (B) RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELOS ELETRODOS POSITIVOS; RESULTADO DO PLANO YZ PASSANDO PELO XELETRO; (D) RESULTADO DO PLANO ZX, PASSANDO PELO YELETRO; (E) RESULTADO DO PLANO ZX, EM YELETRO + (SPACE_ELETS)/2...	69
FIGURA 21 - MODELO DE GUIA PARA AUXILIAR AO PROFISSIONAL QUE FOR APLICAR O TRATAMENTO.	70
FIGURA 22 - RESULTADO NO EIXO XY DOS SEIS TESTES; (A) TESTE 1; (B) TESTE 2; (C) TESTE 3; (D) TESTE 4; (E) TESTE 5; (F) TESTE 6.	74

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PARÂMETROS DOS TECIDOS TUMORAIS E SAUDÁVEIS	53
TABELA 2 - LIMITE DOS PARÂMETROS QUE IRÃO SER OTIMIZADOS	55
TABELA 3 - RESULTADO DA OTIMIZAÇÃO DO TESTE 1	58
TABELA 4 - PARÂMETROS PARA OTIMIZAÇÃO NO TESTE 2.....	60
TABELA 5 - PARÂMETROS OTIMIZADOS PARA O TESTE 2.....	60
TABELA 6 - PARÂMETROS PARA OTIMIZAÇÃO NO TESTE 3.....	62
TABELA 7 - PARÂMETROS OTIMIZADOS NO TESTE 3	62
TABELA 8 - PARÂMETROS OTIMIZADOS PARA O TESTE 4.....	64
TABELA 9 - PARÂMETROS PARA OTIMIZAÇÃO PARA O TESTE 5.....	66
TABELA 10 - PARÂMETROS OTIMIZADOS PARA O TESTE 5.....	66
TABELA 11 - PARÂMETROS PARA OTIMIZAÇÃO NO TESTE 6	68
TABELA 12 - PARÂMETROS OTIMIZADOS PARA O TESTE 6.....	68

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Descrição	Unidade
E_{rev}	Campo elétrico limite para eletroporação reversível	V/m
E_{app}	Campo elétrico aplicado pelo eletroporador	V/m
E_{irrev}	Campo elétrico limite para eletroporação irreversível	V/m
xeletro	posição dos eletrodos em relação ao eixo X	M
yeletro	posição dos eletrodos em relação ao eixo Y	M
zeletro	posição dos eletrodos em relação ao eixo Z	M
dist_elets	distância entre eletrodos de diferente potencial	M
space_elets	distância entre eletrodos de mesmo potencial	M
Veletrodo	tensão aplicado nos eletrodos	V
V _m	Potencial Transmembrana	V
a	Raio da célula esférica	m
H	Espesura da membrana	m
θ	Ângulo entre o campo elétrico aplicado e o vetor posição na membrana	Rad

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
1.1	MOTIVAÇÃO	27
1.2	OBJETIVOS	28
1.2.1	Objetivo geral	28
1.2.2	Objetivos específicos	28
1.2.3	Organização do trabalho	29
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	31
2.1	ALGORITMO GENÉTICO.....	31
2.1.1	Inicialização	31
2.1.2	Função de aptidão	32
2.1.3	Seleção	32
2.1.4	Cruzamento	34
2.1.5	Mutação	36
2.1.6	Atualização	37
2.1.7	Finalização	37
2.2	ELETROPORAÇÃO	37
2.3	ELETROQUIMIOTERAPIA.....	40
2.4	ELETRODOS	43
3	ANÁLISE DO PROBLEMA	47
3.1	CONTEXTO	47
3.2	REQUISITOS	47
4	PROJETO.....	49
4.1	PACIENTE	49
4.2	COMSOL.....	49
4.3	MATLAB®.....	50
4.4	Livelink™ for MATLAB®.....	50
4.5	Algoritmo Genético.....	50
4.6	Eletrodos	50
5	IMPLEMENTAÇÃO	53

6	RESULTADOS	57
6.1	Teste 1.....	57
6.2	Teste 2.....	60
6.3	Teste 3.....	62
6.4	Teste 4.....	64
6.5	Teste 5.....	66
6.6	Teste 6.....	68
6.7	Fixação dos Eletrodos.....	70
7	DISCUSSÃO	73
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
	REFERÊNCIAS.....	77

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho trata de estudo de caso de tumor canino localizado no pulmão. Foi estudado otimização de distribuição de campo elétrico com algoritmo genético. Essa otimização é em função de parâmetros geométricos dos eletrodos e tensão de aplicação entre eles. O estudo de distribuição de campo elétrico é parte do pré-tratamento de eletroquimioterapia. Deseja-se que no volume do tumor ocorra campos elétricos suficientes para eletroporação reversível, porém insuficiente para eletroporação irreversível.

Para isso, será realizado o estudo detalhado do tumor e os tecidos que se encontram nas proximidades, para a segurança do paciente no tratamento e reduzir o efeito colateral.

1.1 MOTIVAÇÃO

Atualmente, o número de diagnósticos de câncer em todo o mundo vem crescendo de forma rápida. No ano de 2015, 8,8 milhões de pessoas morreram em decorrência da doença. Dessas mortes, 70% ocorreram em países com pouco ou médio desenvolvimento[1].

Desta forma novos tratamentos são pesquisados por estudiosos ao redor do mundo com o intuito de combater os efeitos devastadores dessa doença. Entretanto, os métodos mais difundidos para o tratamento do neoplasias, como radioterapia, quimioterapia e remoção cirúrgica, recebem atenção para serem aprimoradas, em virtude que podem diminuir a qualidade de vida do paciente ou serem impraticáveis em algumas situações. Principalmente quando o tratamento é próxima a regiões sensíveis.

Uma técnica bastante difundida para o tratamento do câncer é a quimioterapia. A quimioterapia em conjunto com aplicações de campos elétricos intensos e de curta duração pode auxiliar a absorção dos quimioterápicos pelas células cancerígenas, procedimento esse que recebeu o nome de eletroquimioterapia [10].

Entretanto, a aplicação do campo elétrico deve ser controlada para não afetar as células saudáveis que ficam no entorno do tumor[13].

As primeiras aplicações de eletroquimioterapia foram utilizadas em casos de tumores superficiais, no tratamento de câncer de pele, devido à facilidade de acesso ao tumor com o uso dos eletrodos. Em virtude do aumento de sua aplicabilidade, o uso desse tipo de tratamento está sendo pesquisado para tratamento de câncer alojado em outras regiões do corpo, como o caso dos órgãos internos [14].

A utilização da aplicação do campo elétrico em conjunto com a quimioterapia pode aumentar em até 1000 vezes o nível de absorção das drogas utilizadas no tratamento. Os principais fármacos utilizados são a bleomicina ou cisplatina, os quais podem ser administrados de forma intratumoral (aplicado no tumor) ou intravenosa (aplicado na corrente sanguínea).

Diversas áreas de pesquisas estão envolvidas, como a química, medicina, engenharia, física, para aumentar a confiabilidade e eficiência no tratamento. Os diversos pontos a serem estudados abrangem desde os parâmetros do pulso elétrico, o material, tamanho e forma dos eletrodos, assim como o quimioterápico a serem utilizados aumentam a eficiência do tratamento.

No Brasil, em razão da ausência de normatização dos órgãos envolvidos, esse tratamento está disponível apenas para uso no âmbito veterinário. Entretanto, na França, Eslovênia e Estados Unidos, por exemplo, esse método vem sendo utilizado para a cura de patologias em humanos [14].

O projeto se encaixa no escopo do curso porque engloba diversas áreas estudadas como campo elétrico e seu comportamento em meios reais, programação de algoritmos para ampliar ganhos, além do tema ser pertinente a sociedade, em um todo.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo principal deste trabalho é o planejamento do tratamento de câncer com o uso de eletroquimioterapia, através da implementação de um algoritmo capaz de otimizar o posicionamento dos eletrodos, para que a distribuição do campo elétrico no tratamento por eletroquimioterapia seja a melhor possível. A destruição de campo elétrico é adequada quando há campo elétrico suficiente para eletroporação no volume do tumor e quando o campo elétrico não excede limiares que provocam efeitos indesejados, como eletroporação irreversível.

1.2.2 Objetivos específicos

- Implementar um algoritmo que otimize o posicionamento dos eletrodos;

- Definir o posicionamento otimizado dos eletrodos que maximize a região com eletroporação reversível;
- Definir diferença de potencial entre eletrodos a ser aplicado no tratamento;
- Definir um método gabarito que fixe os eletrodos na posição que for definida;

1.2.3 Organização do trabalho

As seções seguintes apresentam de maneira aprofundada as características do projeto, com revisão dos termos utilizados. São apresentados também os desafios encontrados, as soluções adotadas e a perspectivas para trabalhos futuro.

No capítulo 2 serão abordados os conceitos básicos das técnicas utilizados para o projeto, contextualizado para a aplicação do tratamento de eletroquimioterapia.

O capítulo 3 identifica os requisitos e viabilidade do projeto.

O capítulo 4 apresenta detalhes das escolhas de *softwares* utilizados, os métodos utilizados para alcançar o resultado final.

O capítulo 5 trata do desenvolvimento das partes integrantes para a implementação do projeto. Aborda também de como foi a evolução.

Nos capítulos 6 e 7 constam os resultados e a sua análise respectivamente.

Por fim, no capítulo 8 são avaliados possíveis trabalhos futuros e a conclusão do projeto.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Esse capítulo irá introduzir conceitos essenciais para a compreensão e construção do trabalho. Pontos específicos sobre algoritmo genético utilizado serão abordados, bem como detalhes relacionados à eletroporação e eletroquimioterapia. Também será tratado aspectos sobre os aspectos dos eletrodos.

2.1 ALGORITMO GENÉTICO

O algoritmo genético é uma técnica de Inteligência Artificial (IA) para achar soluções aproximadas em problemas de otimização e busca. Essa técnica foi inspirada na biologia evolutiva. A base dessa técnica são as explicações dadas por Charles Darwin a respeito da seleção e evolução dos indivíduos na natureza, como também, em outras teorias de genética formuladas, posteriormente, por estudiosos como Gregor Mendel com o objetivo inicial de estudar os fenômenos relacionados à adaptação das espécies e da seleção natural que ocorre na natureza. O principal objetivo do algoritmo genético consiste em resolver diversos problemas do mundo real de uma forma otimizada [2].

Os operadores genéticos tem por objetivo efetuar alterações em uma população, fazendo com que, em cada geração, haja transformações que os tornem mais capazes de sobreviver no ambiente onde estão inseridos. Esses operadores genéticos são classificados em: inicialização, função de aptidão, seleção, cruzamento, mutação, atualização e finalização. Nesse contexto, os que se destacam são a seleção, cruzamento e mutação, encaminhando a nova população a se tornarem mais aptos [3].

2.1.1 Inicialização

O primeiro passo para a execução de um algoritmo genético é a inicialização. A inicialização consiste em gerar uma população de indivíduos, podendo ser de forma aleatória, em que os indivíduos são gerados randomicamente e classificados em espécies ou ainda; determinística, onde os indivíduos são gerados de acordo com uma função. Uma vez que, o método determinístico pode convergir a ter uma população com indivíduos semelhantes, limita a diversidade genética, dificultando a escolha da melhor solução para o problema estudado. Desta forma, no caso da geração de população aleatória, os indivíduos terão uma grande diversidade genética, aumentando o conjunto de

soluções para encontrar o valor ótimo para o problema a ser resolvido [2].

2.1.2 Função de aptidão

No mundo real, a aptidão é a capacidade do indivíduo exercer uma determinada atividade imposta pelo meio que vive. No contexto evolutivo, quando ocorre uma alteração no meio e o indivíduo não se encontra apto a viver ali, ele possui menor probabilidade de ser selecionado para participar da seleção, e assim participar do processo de cruzamento, não postergando as suas propriedades genéticas para as próximas gerações [4].

Nos problemas de busca e otimização deve-se também determinar o quão bom a solução (indivíduo) é para um problema específico. Esse trabalho é realizado pela função aptidão, que confere a esse indivíduo uma nota que será utilizada no operador genético de seleção [3].

O cálculo da função de aptidão é o único elo entre o algoritmo e o problema proposto, sendo a única parte não genérica do algoritmo e deve conter todas as restrições e objetivos [2].

2.1.3 Seleção

Após o operador de aptidão, a seleção é executada. Sua implementação é baseada no processo de seleção natural, onde os indivíduos mais aptos possuem maior probabilidade de gerar mais descendentes, enquanto os menos aptos poderão ainda gerar descendentes, entretanto em menor escala. Cada um dos indivíduos da população representa uma possível solução para o problema. Assim, os indivíduos que possuam um valor maior de aptidão são beneficiados, sem que os indivíduos com aptidão menor sejam desconsiderados. Os indivíduos com uma aptidão menor podem ter propriedades genéticas favoráveis à geração de um novo indivíduo que possua a melhor solução para o problema analisado, desde que essas propriedades não sejam encontradas nos demais indivíduos da população [3].

Existem vários métodos de seleção, sendo apresentados aqui três delas:

- **Roleta:** Essa técnica valoriza o valor de aptidão do indivíduo proporcionalmente na roleta, ou seja, um indivíduo com aptidão maior irá possuir uma fração maior, enquanto, um indivíduo menos apto, terá um espaço menor na roleta. Para que seja alcançado o número de indivíduos necessários para a

execução dos processos de cruzamento e mutação, a roleta é girada quantas vezes forem necessárias, representado na figura 1 [4].

-

Figura 1 - Representação do método de seleção por roleta



Fonte: Rosa [2].

- Torneio: Nesse método são escolhidos n indivíduos da população atual, de forma aleatória. Dentre esses indivíduos escolhidos, o com maior valor de aptidão é selecionado para compor uma população intermediária. Após, os demais são recolocados na população, realizando-se, novamente este processo, até que a população intermediária esteja completa, representado na figura 2 [3].

Figura 2 - Representação do método de seleção por torneio



Fonte: Rosa [2].

- Rank: Esse método ordena os indivíduos de acordo com o seu valor de aptidão e, a partir disto, remove um número fixo de indivíduos que possuem baixo valor de aptidão. Os que restaram, passam por um processo de escolha aleatória para determinar quais serão os pais da próxima população. Essa técnica possui uma grande desvantagem, porque propriedades

genéticas excepcionais são perdidas ao excluir indivíduos com baixo valor de aptidão e além de proporcionar uma convergência prematura da população, representado na figura 3 [2].

Figura 3 - Representação do método de seleção por rank

Indivíduos	Aptidão	Selecionados
0100	26	0100
1000	15	1000
0010	12	0010
0111	10	0111
0000	2	

Fonte: Rosa [2].

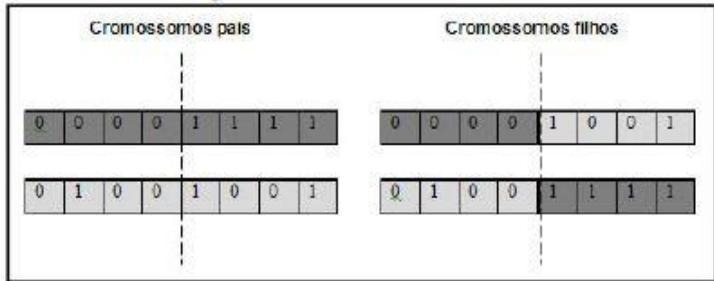
2.1.4 Cruzamento

Após a seleção, é realizado o processo de cruzamento. O processo de cruzamento é a troca de segmentos entre “pares” de indivíduos selecionados para dar origem a novos indivíduos, os quais, irão formar a nova população. A ideia principal é de propagar características positivas dos indivíduos mais aptos [4].

As formas mais comuns de trocas de segmentos são as de ponto único, duplo e aleatório.

- Ponto único: é escolhido um ponto de corte aleatório e, a partir deste ponto, o material genético dos pais é trocado, gerando assim dois novos indivíduos, representado na figura 4 [2].

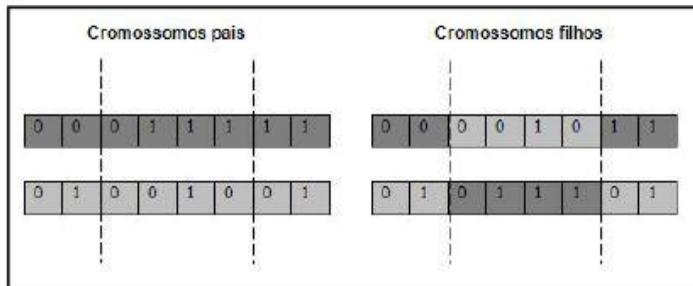
Figura 4 - Representação do método de cruzamento de ponto único



Fonte: Rosa [2].

- **Ponto duplo:** é escolhido dois pontos de cruzamento e a partir desses, os materiais dos pais são trocados de forma intercalada, representado na figura 5 [3].

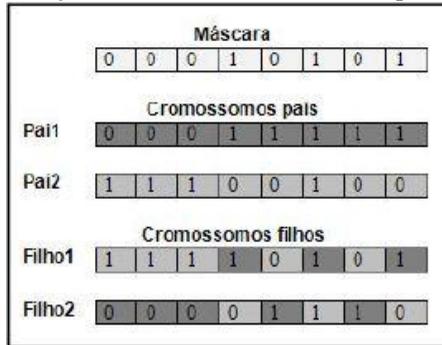
Figura 5 - Representação do método de cruzamento de ponto duplo



Fonte: Rosa [2].

- **Pontos aleatórios:** utiliza como base máscaras, que consistem de indivíduos binários, onde no local em que os alelos possuem valor 1, é utilizado o material genético do pai 1, caso seja 0, o material do outro pai. Esse procedimento pode ser invertido, representado na figura 6 [3].

Figura 6 - Representação do método de cruzamento de ponto aleatório



Fonte: Rosa [2].

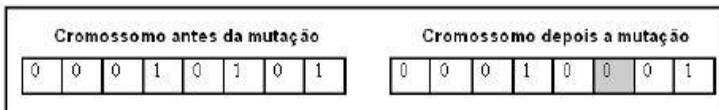
2.1.5 Mutação

Depois do processo de cruzamento, o processo de mutação é executado para que sejam feitas mudanças aleatórias nas propriedades de certos indivíduos. Esse processo é importante, já que, permite adicionar propriedades inexistentes ou encontradas em baixa porcentagem na atual população. Dessa forma, torna-se possível algumas características que irão auxiliar a população a evoluir. Entretanto, a porcentagem de mutação deve ocorrer em uma pequena fatia dos indivíduos para que torne a população diversificada em características genéticas, sem comprometer a semelhança dos filhos com os pais [4].

As técnicas de mutação mais comuns são:

- Mutação aleatória: dentro de um indivíduo, um valor é sorteado para substituir o que sofrerá a mutação, representado na figura 7 [4];

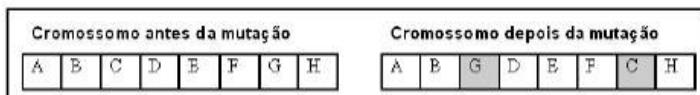
Figura 7 - Representação do método de mutação aleatória



Fonte: Rosa [2].

- Mutação por troca: n pares de genes são sorteados; após o sorteio, os pares trocam valores entre si, representado na figura 8 [4].

Figura 8 - Representação do método de mutação por troca



Fonte: Rosa [2].

2.1.6 Atualização

No processo de atualização, a antiga população é substituída por uma nova, formada pelos processos anteriores. Esse processo pode ocorrer de duas formas. A primeira, indivíduos da população anterior convivem com a população formada por seus filhos, a qual, pode ser chamada de elitismo, onde uma pequena porcentagem para a próxima geração. Na segunda, a população anterior não convive com a próxima população, perdendo assim algumas propriedades para encontrar boas soluções para o problema inicial [3].

2.1.7 Finalização

O operador de finalização é responsável por determinar se a execução do algoritmo irá ser finalizada ou será mantida. Nesse processo são executados testes que levam em consideração valores pré-estabelecidos. Essa parada pode ser determinada pela quantidade de gerações desenvolvidas até o grau de proximidade dos valores de aptidão dos indivíduos [2].

2.2 ELETROPORAÇÃO

Neumann, em 1982, foi autor da primeira publicação utilizando eletroporação para transferência de gene em células de murinho [5]. Atualmente, a eletroporação é um método de permeabilização da membrana celular utilizando biotecnologia e medicina para introdução de drogas e genes em células vivas [6]. Técnicas de eletroporação também são utilizadas na esterilização, pasteurização e eletrofusão celular, apresentados na figura 9 [5].

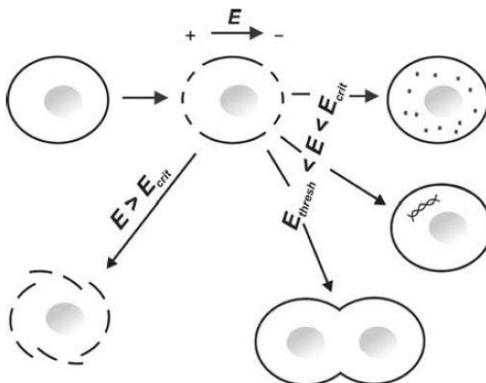
A eletroporação aumenta a permeabilidade da membrana celular a partir da aplicação de pulsos de campo elétrico de amplitude na ordem de quilovolts por metro durante intervalos de microssegundos. Os efeitos da aplicação dos pulsos de campo elétrico em materiais biológicos são datados em mais de 250 anos, porém nas últimas duas décadas, aplicações práticas e comerciais para esse processo foram surgindo [6].

Eletroporação é um método de permeabilização da membrana celular, utilizado nos dias atuais, em biotecnologia e na medicina, para a aplicação de drogas e genes em células vivas. Também pode ter outras aplicações, como na esterilização de água, preservação de alimentos, com a destruição das bactérias e um dos pré-requisitos da eletrofusão celular [5].

Eletroporação aumenta a permeabilidade da membrana celular a partir da aplicação de pulsos de campo elétrico de curta duração e alta intensidade. Os efeitos da aplicação pulsos de campo elétrico em materiais biológicos em torno de 250 anos, porém, nas últimas duas décadas, as aplicações práticas para esse processo foram surgindo [6]. Neumann, no ano de 1982, faz a primeira publicação utilizando eletroporação para transferência de gene em células de murino [5].

Diversos modelos teóricos foram desenvolvidos para descrever a eletroporação. Entre esses o modelo dos poros aquoso transiente é amplamente aceito. De acordo esse modelo, poros hidrofílicos são formados na dupla camada lipídica da membrana celular quando aplicado o campo elétrico externo [5]. Para que esses poros sejam formados e mantidos, diversos parâmetros do campo elétrico devem ser controlados, como a intensidade e duração de aplicação. Esses parâmetros são relacionados com a intensidade da reorganização da membrana celular (densidade de poros, tamanho de poros e fechamento do poro) [8].

Figura 9 - Representação dos processos da eletroporação. Ao aplicar um campo elétrico maior do que o limite mínimo, iniciao processo de eletroporação. Caso o campo elétrico ultrapasse o limite do campo elétrico irreversível, acontece a morte celular.



Fonte: Suzuki [7].

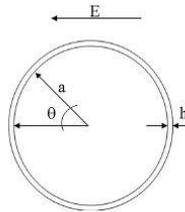
A eletroporação pode ser reversível ou irreversível, e depende dos parâmetros do campo elétrico. No caso da eletroporação irreversível, o campo aplicado permanece acima do valor crítico por um tempo muito longo, o transporte através dos poros - particularmente o “vazamento” do conteúdo intracelular- é intenso e a recuperação da célula é lenta, levando à morte celular. Entretanto, se a aplicação do campo elétrico for inferior ao nível crítico de determinada célula, não há efeito permanente detectado na membrana e no transporte através dela. Para aplicações com amplitude e durações moderadas, a eletroporação é reversível. Quando a exposição for cessada, os poros gradualmente irão selando e as células voltam ao bom estado [9].

Na eletroporação, o parâmetro mais importante é o campo elétrico para a ocorrência da eletroporação. Nos experimentos *in vitro*, características como: forma e tamanho da célula, densidade, orientação, condutividade da suspensão, pressão osmótica e temperatura tornam-se importantes porque podem ser controlados e equação (1) que modela a diferença de potencial transmembrana de forma simplificada, com o modelo de célula da figura 10. Já em aplicações em *in vivo*, não são possíveis, visto que são realizados em seres vivos [7].

$$V_m = 1.5Ea\cos\theta \quad (1)$$

Onde V_m é o potencial transmembrana, E é a amplitude do campo elétrico externo, a é o raio da célula e θ é o ângulo. O maior potencial transmembrana ocorre nos polos (cosseno assume o valor máximo).

Figura 10 - Representação de um célula esférica.



Fonte: Yarmush [6].

A eletroporação é dividida em várias etapas: indução, expansão, estabilização, fechamento, memória. Na indução, o campo externo induz um aumento de V_m acima de um limite crítico, e a permeabilização da membrana tem início. A expansão acontece quando V_m permanece acima do limite crítico, ocorrendo o aumento do efeito da permeabilização da membrana. Quando o $V_m < V_c$, a permeabilização não aumenta e permite a passagem de pequenas moléculas, chamadas de estabilização. O fechamento ocorre de forma lenta após o desligamento do campo elétrico. As alterações nas propriedades da membrana permanecem, este fato é chamado de memória. Essa recuperação por completo da membrana é muito lenta, na escala de horas [7].

2.3 ELETROQUIMIOTERAPIA

A eletroquimioterapia é um método de tratamento de câncer que é com aplicação no local campo elétrico com alta intensidade e curta duração onde se encontra o tumor, a qual podemos ver uma ilustração na figura 12. Esse método utiliza os resultados da eletroporação para auxiliar na eficiência dos fármacos (bleomicina e cisplatina), que tem dificuldades para agirem sobre as células cancerígenas, por causa da impermeabilidade da membrana celular [10]. Os danos ao paciente são bem menores quando comparados aos que pudessem ser causados por

uma cirurgia para retirada do tumor, tendo em alguns casos cirúrgicos a mutilação do paciente [11].

Temos na figura 11, imagens de um tratamento realizado em cão, com a evolução após a eletroquimioterapia.

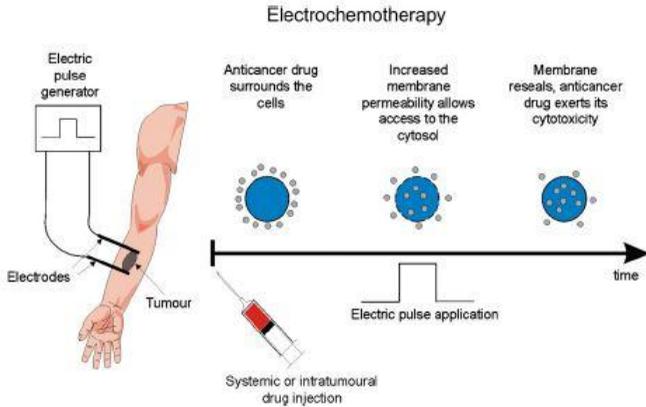
Figura 11 - Eletroquimioterapia aplicado em um tumor canino de 5 mm; (A) antes do tratamento; (B) logo após o tratamento; (C) 1 mês após o tratamento; (D) 2 meses após os tratamento e a represença da margem cirúrgica.



Fonte: Suzuki [21]

Uma vez que, a eletroporação facilita o transporte através da membrana celular com baixa permeabilidade ou impermeáveis, foram testados diversos quimioterápicos para serem aplicados em conjunto com a eletroporação. A eletroporação aumentou a citotoxicidade de algumas dessas drogas de 1:1 para quase 1000 vezes, mas somente duas dessas drogas foram identificadas como potenciais candidatos para eletroquimioterapia em pacientes com câncer: bleomicina e cisplatina. A bleomicina teve um incremento de 1000 vezes na citotoxicidade quando aplicada com a eletroporação, e a cisplatina teve um aumento de 80 vezes na sua citotoxicidade [12].

Figura 12 - Esquemático do sistema de aplicação de eletroquimioterapia.



Fonte: Sersa [12].

Outro benefício da eletroquimioterapia quando comparada com a quimioterapia tradicional é a necessidade de doses de quimioterápicos menores, visto que a eficiência de transfecção (aumento de permeabilidade) foi elevada. Assim, os efeitos colaterais para o paciente se tornam menores. A aplicação do quimioterápico pode ser feita por meio de intravenosa, quando é aplicada na circulação sanguínea e o corpo se encarrega de levar o fármaco até o tumor, ou por meio de intratumoral, quando é aplicado diretamente tumor [10].

Para o tratamento por eletroquimioterapia, duas condições são exigidas: uma dose suficiente de quimioterápico presente no tecido do tumor e pulso elétrico suficiente para ocorrência da eletroporação. O campo elétrico deve possuir amplitude entre limiar de eletroporação reversível e limiar de eletroporação irreversível ($E_{rev} < E_{app} < E_{irrev}$) [10]. Quando o tratamento for a um pequeno nódulo tumoral subcutâneo, o recomendado é que o quimioterápico seja administrado por meio de intratumoral. Entretanto, quando o nódulo tumoral for maior, é recomendado o uso de aplicação intravenosa. No caso de intratumoral, a distribuição do fármaco acontece em poucos minutos, já podendo ser aplicado o campo elétrico. Já no caso de que utiliza o intravenoso, são necessários aproximadamente 8 minutos para então poder aplicar o campo elétrico [13].

Para tumores menores, os eletrodos são posicionados e somente uma série de pulsos é aplicada. Já para tumores maiores, é necessário

uma sequência de tratamentos, onde são aplicados em posições adjacentes para cobrir todo o volume do tecido do tumor [14].

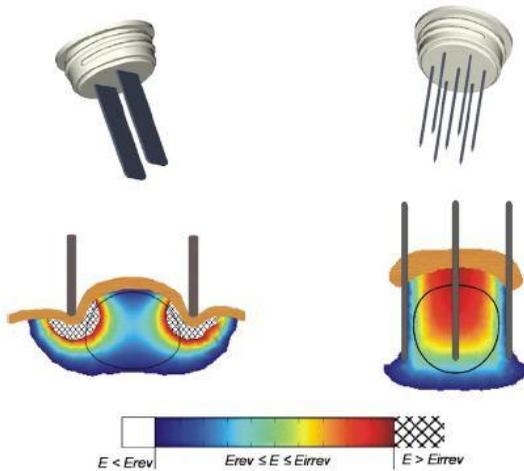
Nos tratamentos de casos cutâneos e subcutâneos, o tratamento causa pequeno ou nenhum efeito nos pacientes. No geral, os pacientes descrevem que é bem tolerável. Ocorre contração muscular no local onde o pulso é aplicado. Essas contrações são descritas pelos pacientes como sem dor, mas é uma sensação desconfortável. Essa sensação some após o término da aplicação dos pulsos. Na região onde é aplicado os pulsos, começa aparecer leves edemas e eritemas depois do procedimento, desaparecendo antes das 24 horas após o tratamento. Em relação aos parâmetros cardiológicos e hemodinâmicos, não ocorre significantes modificações durante e após o tratamento de eletroquimioterapia [14].

2.4 ELETRODOS

Os eletrodos que serão utilizados no processo de eletroporação recebem uma atenção no planejamento do tratamento. A eficiência do processo depende o tipo, tamanho, forma do eletrodo e o posicionamento dos eletrodos. Os eletrodos mais utilizados para a aplicação de eletroporação são do tipo placa e agulha no o tratamento por eletroquimioterapia [15].

O eletrodo tipo placa são duas placas colocadas paralelamente, apresentado na figura 13, com uma diferença de potencial, que é aplicado pelo eletroporador, dessa forma, esperar-se que o campo elétrico gerado seja suficiente para realizar a eletroporação no tecido existente entre as duas placas. Esse tipo de eletrodo é mais utilizado em casos de tumores superficiais e de diversos tamanhos. Isso acontece porque os eletrodos podem ser movimentados ao redor do tumor para cobrir a área inteira. Já o eletrodo do tipo agulha, apresentado na figura 13, é como o próprio nome remete a uma agulha. Esse é método formado por x agulhas dispostas em linha e y agulhas dispostas em coluna. Esse tipo de eletrodo é mais utilizado em tratamentos onde os tumores estão imersos em tecido saudável e de difícil acesso com os eletrodos de placa. O eletrodo agulha possui a vantagem de conseguir levar o campo elétrico mais profundamente, entretanto o campo gerado é mais heterogêneo quando comparado com o campo gerado por eletrodos de placa [16].

Figura 13 - Modelos de eletrodos: placa e agulha. Comportamento do campo elétrico quando aplicado uma diferença de potencial nos eletrodos.



Fonte: Yarmush [6].

Outro fator que influencia no desempenho dos eletrodos é o material do qual ele é feito. Comumente, o aço cirúrgico é utilizado na confecção dos eletrodos por suas características eletroquímicas e metálicas. Outro material utilizado na fabricação dos eletrodos é a platina, por ser um material nobre (inerte), além das propriedades eletroquímicas e propriedades físicas. A diferença entre os dois materiais está no custo, no qual o valor que o da platina é mais alto, sendo assim, o aço cirúrgico se torna mais atrativo para reduzir custos do tratamento [15].

Quando o desempenho dos dois tipos de materiais é comparado, a diferença entre a eficiência é pequena. Entretanto, deve ser analisado o meio onde os eletrodos estarão inseridos, com intuito de evitar limitações por reação no tecido.

3 ANÁLISE DO PROBLEMA

3.1 CONTEXTO

Ao realizar um procedimento de eletroquimioterapia, é essencial realizar um estudo para conhecer qual é o tipo de tumor, suas dimensões e quais tecidos se encontram ao entorno do tumor. Esse estudo pode ser extraído informações de exames por imagem, como por exemplo, a tomografia computadorizada. Através da tomografia computadorizada é possível extrair via segmentação de imagem, modelos tridimensionais reais da forma anatômica do tecido. Estes modelos tridimensionais podem ser importados no *software* multifísico, COMSOL®, capaz de efetuar simulações realísticas para o planejamento mais eficiente do tratamento.

Assim, é possível efetuar estudos de qual o melhor tipo de eletrodo a ser usado, o posicionamento que trará um resultado mais eficiente, a intensidade do campo elétrico necessário para o procedimento, isso tudo, antes mesmo de realizar o procedimento, para casos de tumores internos, e ter que decidir enquanto o paciente está em uma situação crítica.

Nesse sentido, o principal objetivo da presente pesquisa é realizar uma análise pré-clínica de tratamento de um tumor, localizado no pulmão do paciente, em relação aos parâmetros do campo elétrico: magnitude, tempo para aplicação e posicionamento dos eletrodos.

3.2 REQUISITOS

O requisito principal do projeto é encontrar o valor ideal para que a aplicação de campo elétrico tenha a maior eficiência. Para isso há algumas exigências a serem observadas no desenvolvimento desse projeto. São elas:

- O campo elétrico aplicado deve ficar em uma faixa que não cause eletroporação irreversível nos tecidos saudáveis;
- A tensão máxima aplicada pelo eletroporador deve ser de 1000V;
- O campo elétrico deve abranger o volume do tumor com tensão suficiente para ocorrer a eletroporação;

4 PROJETO

O projeto visa criar um procedimento para que auxilie o profissional que irá realizar o tratamento de eletroquimioterapia, através de simulações em ambiente virtual. Assim, é necessário que tenha o COMSOL® instalado, com o pacote AC-DC e Livelink MATLAB®, e também, o *software* MATLAB® com a aplicação de otimização.

4.1 PACIENTE

O modelo do tumor que será utilizado nesse estudo pertence a um cão da raça *Golden Retriever*, sexo masculino, 9 anos de idade, diagnosticado com tumor interno, já em metástase, alojado na região do pulmão no limite dorsal do lobo pulmonar direito medindo 30 mm 25 mm [17].

4.2 COMSOL

O COMSOL® é um *software* que utiliza elementos finitos para analisar, resolver e simular diversas áreas de aplicação. Ele utiliza o recurso de equações diferenciais parciais para realizar as simulações, trazendo assim resultados bastante realísticos, auxiliando em muitas áreas da engenharia a resolver diversos problemas, antes mesmo de tornar seus projetos em realidade [17].

Por ser um *software* bastante versátil, é utilizado em diversas áreas da indústria para diversos modelos virtuais na área elétrica, estruturas, acústica, fluidos, termais, química, além de diversas interfaces com outros *softwares* de simulações para auxiliar nos modelos virtuais [18].

Na área elétrica há diversos módulos para simulação como AC/DC, RF, Wave Optics, Ray Optics, MEMS, Plasma, Semiconductor. Destes módulos, o projeto utiliza o AC/DC, que é capaz de realizar simulações de campos elétricos, magnéticos e eletromagnéticos em aplicações estáticas e baixa frequência [18]. A simulação permite o planejamento no tratamento a fim de prever quais os melhores parâmetros utilizar para preservar o tecido saudável.

4.3 MATLAB®

O MATLAB® é um *software* interativo de alto desempenho voltado para o cálculo numérico, integrando análise numérica, cálculo com matrizes, processamento de sinais e construções de gráficos [19].

O MATLAB® possui uma infinidade de aplicativos e recursos, dentre eles o Optimization Toolbox®, que é uma ferramenta de procura por parâmetros que minimizem ou maximizem uma determinada função [19]. No Optimization Toolbox® há uma infinidade de possibilidades de combinações para que se consiga alcançar as otimizações desejadas, como, por exemplo, a utilizando os princípios do algoritmo genético.

4.4 Livelink™ for MATLAB®

O Livelink™ for MATLAB® é um aplicativo do COMSOL Multiphysics® que interliga o *software* com o MATLAB® para estender a modelagem com *scripts* de programação com as simulações multifísicas. Com isso, é possível realizar a simulação do campo elétrico em conjunto com a otimização do algoritmo genético simultaneamente e, assim, conseguir encontrar o melhor resultado para aplicação.

4.5 Algoritmo Genético

O algoritmo implementado para uso no processo de otimização foi desenvolvido no ambiente do MATLAB®, com uso da interface do Livelink™ for MATLAB® para fazer comunicação com o COMSOL Multiphysics®, o qual realizará a simulação dos resultados gerados pelo algoritmo e em seguida, verificar se são satisfatórios, de acordo com os parâmetros limites estipulados.

4.6 Eletrodos

Os eletrodos mais utilizados na eletroquimioterapia são os de placas ou agulha.

No caso do tumor em análise, inserido no pulmão do paciente, o eletrodo utilizado é o do tipo agulha, num total de 6 pontos de aplicação, distribuídos em duas fileiras lineares contendo em cada uma 3 agulhas. Nesse contexto, uma fileira será alimentada com tensão positiva, gerada pelo eletroporador, enquanto que a outra fileira será o ponto de tensão nula.

Outrossim, o material de confecção do eletrodo será de aço cirúrgico, em razão de suas propriedades se assemelharem as da platina, entretanto seu valor é mais baixo, barateando os custos do tratamento.

5 IMPLEMENTAÇÃO

As simulações serão implementadas no computador pessoal, com sistema operacional Windows 7 64 bits, processador Intel® Core™ i5 CPU M430 @2.27GHz. A versão utilizada do COMSOL® é a COMSOL® Multiphysics 5.3a 64bits, o MATLAB® instalado é a versão R2015a 64 bits e o Livelink™ for MATLAB® para realizar a comunicação de informações entre o COMSOL® e MATLAB®.

Foi realizado a segmentação da tomografia computadorizada através do *software* livre 3D *Slicer* [17]. Esse modelo possui todos os parâmetros reais do tumor, condutividade dos tecidos do tumor e saudável, para que o estudo seja o mais realístico possível.

Os parâmetros do modelo de tumor estão na tabela 1, que foram obtidos a partir da análise de amostras dos tecidos.

Tabela 1 - Parâmetros dos Tecidos Tumorais e Saudáveis

Parâmetro	Valor	Unidade
Cobertura do osso	0,042	[m]
Diâmetro agulha	0,00064	[m]
Altura agulha	0,03	[m]
Condutividade inicial do tumor	0,3	[S/m]
Condutividade final do tumor	0,75	[S/m]
Campo elétrico mínimo tumor	40000	[V/m]
Campo elétrico máximo tumor	80000	[V/m]
Condutividade inicial do tecido saudável	0,07	[S/m]
Condutividade final do tecido saudável	0,24	[S/m]
Campo elétrico mínimo tecido saudável	46000	[V/m]
Campo elétrico máximo tecido saudável	70000	[V/m]
Diâmetro no eixo x do tumor	0,030	[m]
Diâmetro no eixo y do tumor	0,025	[m]

Fonte: Damiani [17].

Os parâmetros foram aplicados ao modelo do COMSOL® e juntamente foi feito o modelo dos eletrodos, criando assim um *array* com 6 eletrodos, dispostos de forma equânime, para tentar gerar um campo elétrico mais homogêneo possível. Os eletrodos foram

implementados na simulação com dimensões reais de eletrodos comerciais.

Consigne, por oportuno, que os eletrodos implementados na simulação possuem dimensões reais de eletrodos comerciais, com a forma de um cilindro, medindo 30 mm de altura, com 0,64 mm de diâmetro. O material do cilindro é composto de aço cirúrgico, que possui a condutividade elétrica de $1,35 \times 10^6 S/m$ [15].

A função para implementar o algoritmo genético conecta o MATLAB® com o COMSOL®, carrega as variáveis para realizar a otimização a fim de encontrar os valores para as variáveis que tragam a maximização da tensão a ser aplicada.

Figura 14 - Código executável do algoritmo genético que acompanhado do *Optimization Tool* irão realizar a otimização da posição dos eletrodos.

```
function [ Veletrodo ] = algorithm( x_eletrodo,y_eletrodo,z_eletrodo,dist_elets,space_eletrodo )
%Algorithm - Algoritmo para gerar os melhores valores de posição dos
%eletrodos

%Import COMSOL classe and load mph model
import com.comsol.model.*
import com.comsol.model.util.*
model = mphload('real_tum#40liver_N3_v3 (1).mph');

%Take parameters of model real_tumor

X_eletrodo = mphevaluate(model,'xeletro');
Y_eletrodo = mphevaluate(model,'yeletro');
Z_eletrodo = mphevaluate(model,'zeletro');
dist_eletrodo = mphevaluate(model,'dist_elets');
space_eletrodo = mphevaluate(model,'space_elets');
Eapp = mphevaluate(model,'Eapp');

while Veletrodo < 1000

    Veletrodo = Eapp*dist_eletrodo;

end

end
```

Fonte: Próprio Autor.

O aplicativo de otimização do MATLAB® irá executar a função *algorithm.m* com a otimização de 4 variáveis, a posição central da fileira de eletrodo nas direções dos eixos x e y, a distância entre os eletrodos com diferença de potencial e a distância entre os eletrodos com mesmo potencial. Haverá valores limites para as variáveis, que são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Limite dos parâmetros que irão ser otimizados

Parâmetro	Valor	Unidade
Varição limite no eixo x	$0,015 < x_{eletro} < 0,040$	[m]
Varição limite no eixo y	$0,035 < y_{eletro} < 0,060$	[m]
Varição limite na distância dos eletrodos	$0,005 < dist_elets < 0,020$	[m]
Varição limite no espaço entre os eletrodos	$0,001 < space_elets < 0,020$	[m]

Fonte: Próprio Autor.

A configuração do algoritmo genético terá como função a ser otimizada a função *algorithm.m*, 4 variáveis a serem otimizadas. A população de inicial será de 30 indivíduos, a seleção dos indivíduos mais aptos será pelo método de roleta, por aproveitar todos os indivíduos gerados para o aprimoramento dos resultados. A reprodução terá a cada iteração, 10% novos indivíduos, ou seja, três novos indivíduos. A mutação utilizada será a gaussiana e será aplicada a um dos novos indivíduos gerados. O cruzamento será ponto único e o número máximo de interações será de 100 vezes o número de variáveis, ou seja, terá 400 interações. A otimização será pausada no momento em que o *Veletrodo* > 1000 V.

6 RESULTADOS

Para as simulações realizadas nesse capítulo, os parâmetros otimizados foram todos obtidos pelo algoritmo genético, para que fosse possível a maior eficiência do campo elétrico para gerar a eletroporação.

Por se tratar de um tumor com dimensão maior do que 10mm de diâmetro, o procedimento de eletroporação necessita ser realizado em mais de uma aplicação, para conseguir atingir o nível mínimo de campo elétrico em todo o tecido tumoral. Assim, o valor limite do campo elétrico aplicado é:

$$E_{app} = 1000V/cm \quad (2)$$

Como o valor de tensão aplicado nos eletrodos é diretamente proporcional ao valor do campo elétrico aplicado (3) onde d é a distância entre os eletrodos V é a tensão aplicada nos eletrodos e a tensão máxima que pode ser aplicado é 1000 V para evitar a eletroporação irreversível em tecido saudável. Assim, os parâmetros para essa primeira simulação estão na tabela 3.

$$V = E_{app} * d \quad (3)$$

Na sequência serão realizados seis testes, sendo os três primeiros com um campo elétrico máximo de 1000 V/m. Nos outros testes, o campo elétrico máximo será de 500 V/m. Nas figuras dos testes, a região apresentada em preto representa que não ocorreu eletroporação. Na região cinza, a eletroporação reversível ocorreu, já para as regiões em branco, ocorreu a eletroporação irreversível.

6.1 Teste 1

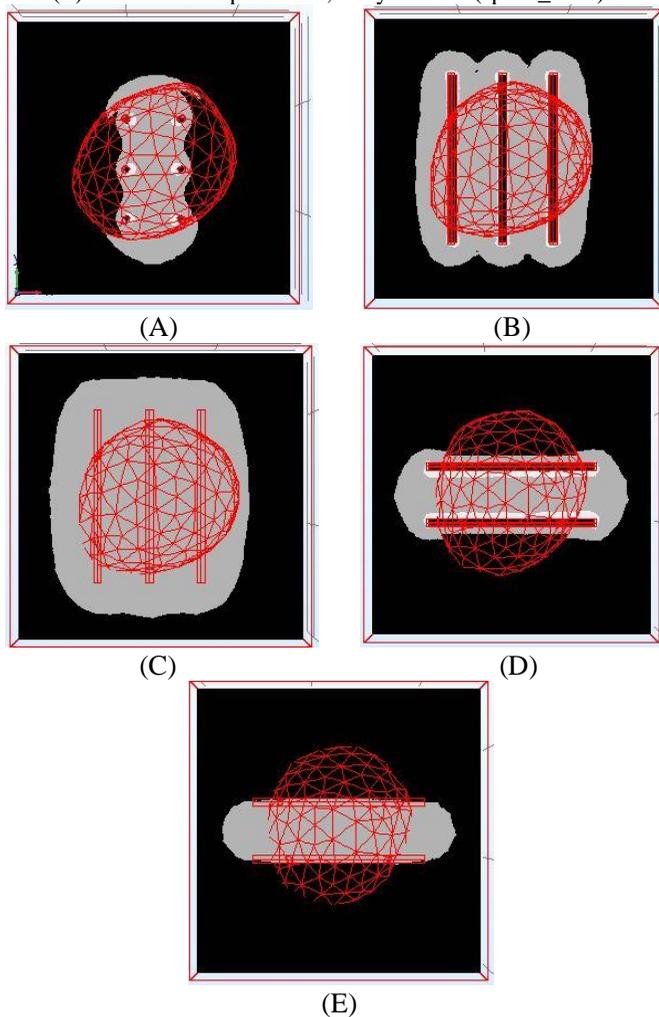
A primeira simulação do algoritmo genético gerou os resultados da tabela 4, depois de 134 interações. O resultado gráfico da simulação é apresentado na figura 15. Como pode observar o campo elétrico gerado no tecido tumoral localizado entre as duas fileiras de eletrodos passaram do limite mínimo para ocorrer a eletroporação, entretanto a região no entorno dos eletrodos sofreram eletroporação irreversível, atingindo tecido saudável, como pode ver na figura 15.

Tabela 3 - Resultado da otimização do Teste 1

Parâmetro	Valor	Unidade
Posição eixo X	0,025	[m]
Posição eixo Y	0,048	[m]
Distância entre os eletrodos com dif. potencial	0,010	[m]
Espaço entre os eletrodos de mesmo potencial	0,009	[m]

Fonte: Próprio Autor.

Figura 15 - Resultados obtidos no Teste 1. (A) Resultado do plano XY; (B) Resultado do plano YZ passando pelos eletrodos positivos; Resultado do plano YZ passando pelo yeletro; (D) Resultado do plano ZX, passando pelo yeletro; (E) Resultado do plano ZX, em yeletro + $(space_elets)/2$



Fonte: Próprio Autor.

6.2 Teste 2

Está primeira simulação foi realizado com a otimização de todo o eixo X e Y que abrangia a área do tumor. Entretanto, a melhor otimização foi encontrada bem no centro. Por isso, na segunda otimização, os limites no eixo X foi limitado de 10 mm até 20 mm. Com isso o resultado obtido após 87 interações é o apresentado na figura 16 e os valores da otimização estão na tabela 5.

Tabela 4 - Parâmetros para otimização no Teste 2.

Parâmetro	Valor	Unidade
Varição limite no eixo x	0,010 < xeletro < 0,020	[m]
Varição limite no eixo y	0,035 < yeletro < 0,060	[m]
Varição limite na distância dos eletrodos	0,005 < dist_elets < 0,020	[m]
Varição limite no espaço entre os eletrodos	0,001 < space_elets < 0,020	[m]

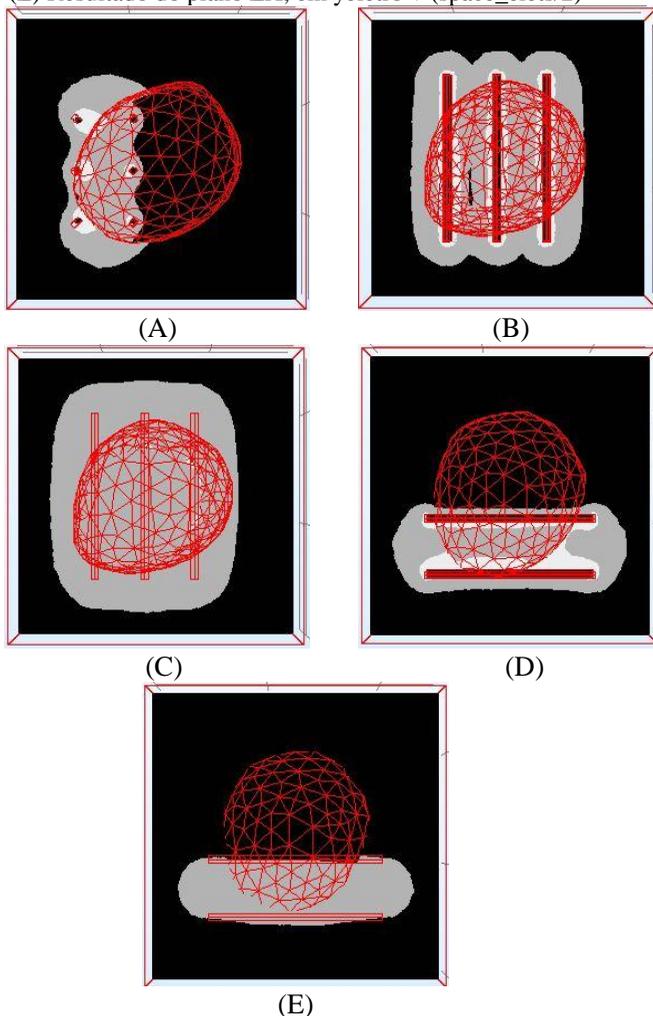
Fonte: Próprio Autor.

Tabela 5 - Parâmetros otimizados para o Teste 2

Parâmetro	Valor	Unidade
Posição eixo X	0,016	[m]
Posição eixo Y	0,048	[m]
Distância entre os eletrodos com dif. potencial	0,010	[m]
Espaço entre os eletrodos de mesmo potencial	0,009	[m]

Fonte: Próprio Autor.

Figura 16 - Resultados obtidos no Teste 2. (A) Resultado do plano XY; (B) Resultado do plano YZ passando pelos eletrodos positivos; Resultado do plano YZ passando pelo yeletro; (D) Resultado do plano ZX, passando pelo yeletro; (E) Resultado do plano ZX, em yeletro + (space_elets/2)



Fonte: Próprio Autor.

O problema de eletroporação irreversível nessa simulação continua presente e agora com maior intensidade nos eletrodos que foram localizados totalmente no tecido saudável, como pode ser visualizado na figura 16, representado pelas partes brancas na imagem.

6.3 Teste 3

No terceiro teste, a otimização da variável no eixo X foi limitada entre 30 mm e 45 mm para que fosse realizada a eletroporação da parte que não foi afetada pelas outras duas simulações. Assim, o resultado da otimização obtido após 95 interações foi o da tabela 7. A figura 17 é o resultado das otimizações e podemos observar, que ocorreu o mesmo problema da simulação anterior. Os eletrodos que ficaram posicionados totalmente no tecido saudável, a região ao seu redor sofreu mais eletroporação irreversível.

Tabela 6 - Parâmetros para otimização no Teste 3

Parâmetro	Valor	Unidade
Varição limite no eixo x	0,030 < xeletro < 0,045	[m]
Varição limite no eixo y	0,035 < yeletro < 0,060	[m]
Varição limite na distância dos eletrodos	0,005 < dist_elets < 0,020	[m]
Varição limite no espaço entre os eletrodos	0,001 < space_elets < 0,020	[m]

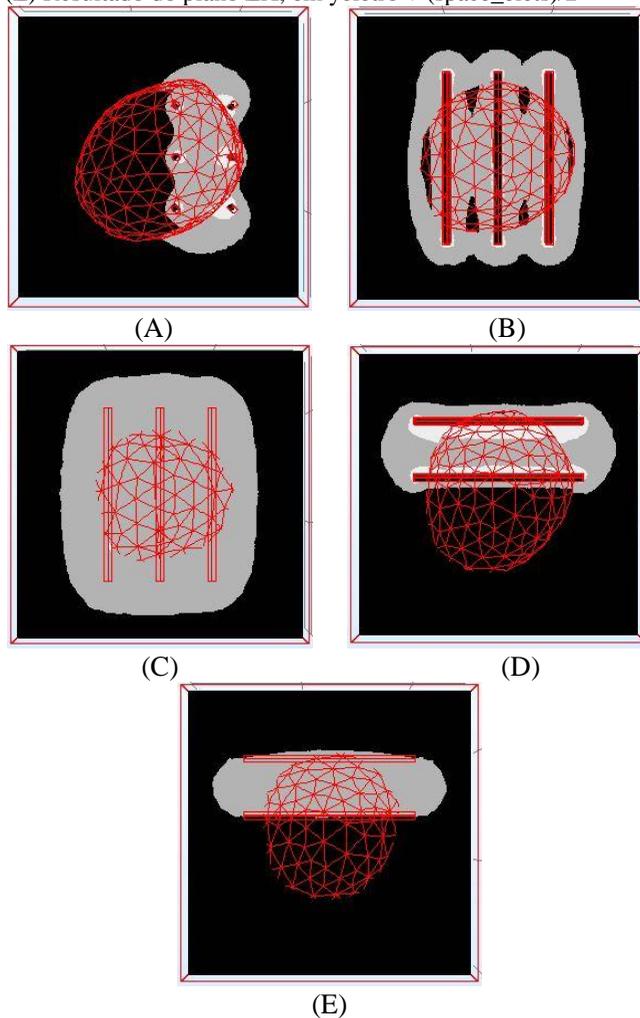
Fonte: Próprio Autor.

Tabela 7 - Parâmetros otimizados no Teste 3

Parâmetro	Valor	Unidade
Posição eixo X	0,033	[m]
Posição eixo Y	0,050	[m]
Distância entre os eletrodos com dif. potencial	0,010	[m]
Espaço entre os eletrodos de mesmo potencial	0,009	[m]

Fonte: Próprio Autor.

Figura 17 - Resultados obtidos no Teste 3. (A) Resultado do plano XY; (B) Resultado do plano YZ passando pelos eletrodos positivos; Resultado do plano YZ passando pelo xeletro; (D) Resultado do plano ZX, passando pelo xeletro; (E) Resultado do plano ZX, em $\text{xeletro} + (\text{space_elets})/2$



Fonte: Próprio Autor.

Com essas três primeiras simulações, o resultado não foi satisfatório porque ocorreram muitas regiões com eletroporação irreversível, comprometendo a recuperação dessas regiões. Desta maneira, as três próximas simulações irá reduzir pela metade o campo elétrico aplicado, mas permanecendo a mesma tensão aplicada nos eletrodos, para evitar o acontecimento desse evento que é indesejado no tratamento por eletroquimioterapia. Com isso iremos conseguir aumentar a área de aplicação do campo elétrico, porque como a tensão é dependente diretamente da distância, como é mostrado na equação (3).

$$E_{app} = 500V/cm \quad (4)$$

6.4 Teste 4

Novamente, os limites nos eixos X e Y são os mesmos da primeira simulação, que apresentado na Tabela 2 e os parâmetros dos eletrodos também continuam os mesmos.

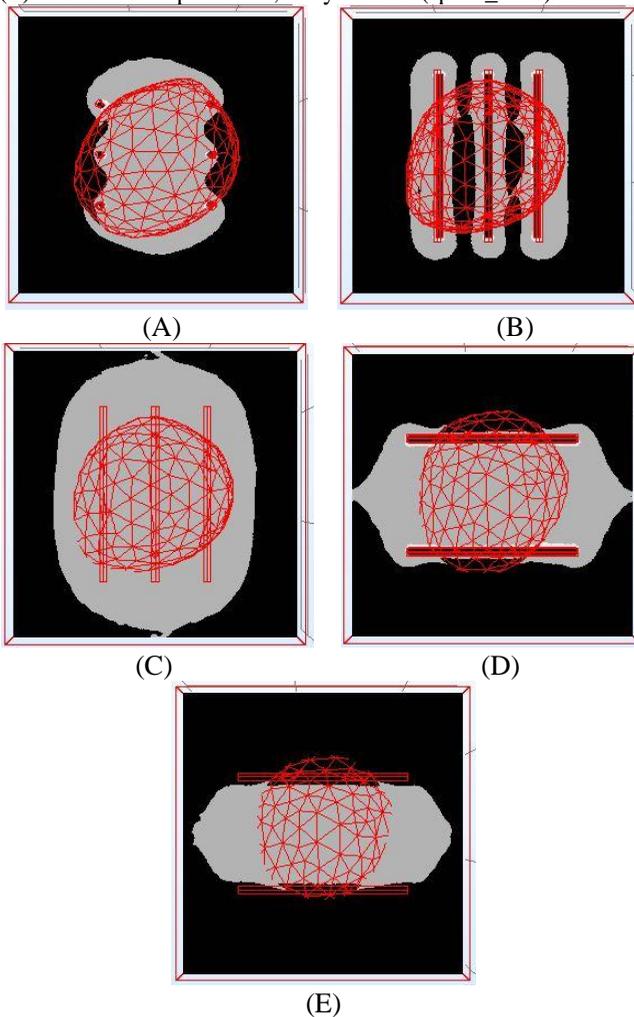
No teste 4, como no primeiro teste, o centro dos eletrodos foi posicionado no centro do eletrodo, entretanto a distância entre os eletrodos dobrou como já era esperado pelo fato de o campo elétrico a ser aplicado ter caído pela metade e tensão dos eletrodos permanecido a mesma do primeiro teste, de acordo com a equação (3). Os valores das posições dos eletrodos estão na tabela 19 e as figuras da simulação desses parâmetros estão na figura 18. Foi um total de 124 interações até obter esse resultado.

O resultado obtido nessa simulação atendeu boa parte da região entre os eletrodos, porém entre os eletrodos de mesmo potencial, o campo não foi o suficiente para realizar a eletroporação.

Tabela 8 - Parâmetros otimizados para o Teste 4.

<u>Parâmetro</u>	<u>Valor</u>	<u>Unidade</u>
Posição eixo X	0,025	[m]
Posição eixo Y	0,048	[m]
Distância entre os eletrodos com dif. potencial	0,020	[m]
Espaço entre os eletrodos de mesmo potencial	0,009	[m]

Figura 18 - Resultados obtidos no Teste 4. (A) Resultado do plano XY; (B) Resultado do plano YZ passando pelos eletrodos positivos; Resultado do plano YZ passando pelo yeletro; (D) Resultado do plano ZX, passando pelo yeletro; (E) Resultado do plano ZX, em yeletro + $(space_elets)/2$



Fonte: Próprio Autor.

6.5 Teste 5

Para suprir a falta de eletroporação em determinadas áreas do tumor, serão necessários mais dois procedimentos. Como no segundo teste, o limite de variação do eixo x na otimização, irá ser adotado novamente, para que a otimização só ocorra na região onde não ocorreu a eletroporação na quarta simulação. Assim, os parâmetros estão na tabela 10 e obtidos com 74 interações. Os resultados são apresentados na figura 19.

Tabela 9 - Parâmetros para otimização para o Teste 5.

Parâmetro	Valor	Unidade
Varição limite no eixo x	0,010 < xeletro < 0,020	[m]
Varição limite no eixo y	0,035 < yeletro < 0,060	[m]
Varição limite na distância dos eletrodos	0,005 < dist_elets < 0,020	[m]
Varição limite no espaço entre os eletrodos	0,001 < space_elets < 0,020	[m]

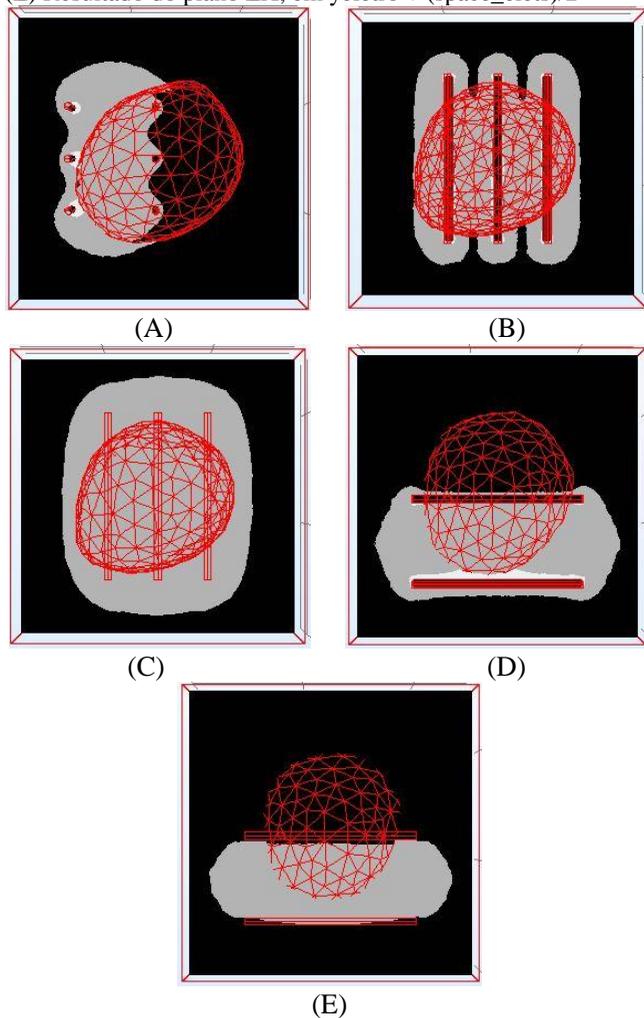
Fonte: Próprio Autor.

Tabela 10 - Parâmetros otimizados para o Teste 5.

Parâmetro	Valor	Unidade
Posição eixo X	0,017	[m]
Posição eixo Y	0,050	[m]
Distância entre os eletrodos com dif. potencial	0,015	[m]
Espaço entre os eletrodos de mesmo potencial	0,009	[m]

Fonte: Próprio Autor.

Figura 19 - Resultados obtidos no Teste 5. (A) Resultado do plano XY; (B) Resultado do plano YZ passando pelos eletrodos positivos; Resultado do plano YZ passando pelo xeletro; (D) Resultado do plano ZX, passando pelo yeletro; (E) Resultado do plano ZX, em yeletro + (space_elets)/2



Fonte: Próprio Autor.

6.6 Teste 6

No sexto teste, será realizado a limitação nos eixos X e Y, para que seja obtida a eletroporação da região que não sofreu o processo nos dois últimos testes. Assim, as limitações são apresentadas na tabela 11.

Tabela 11 - Parâmetros para otimização no Teste 6

Parâmetro	Valor	Unidade
Varição limite no eixo x	0,030 < xeletro < 0,045	[m]
Varição limite no eixo y	0,035 < yeletro < 0,060	[m]
Varição limite na distância dos eletrodos	0,005 < dist_elets < 0,020	[m]
Varição limite no espaço entre os eletrodos	0,001 < space_elets < 0,020	[m]

Fonte: Próprio Autor.

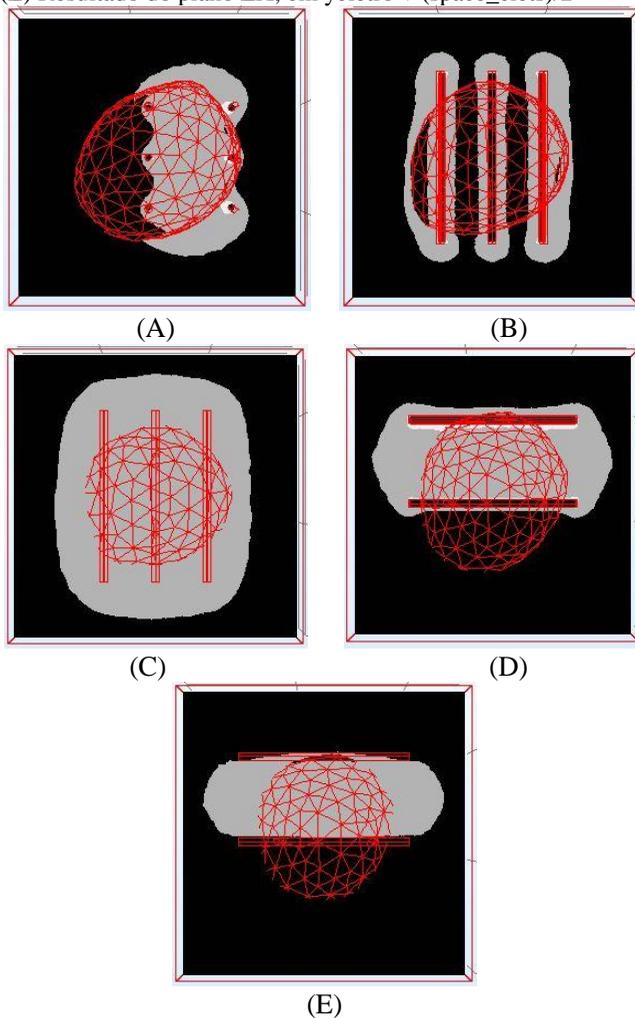
Após a sexta otimização, que foram 105 interações, os resultados para as variáveis estão apresentadas na tabela 14. Como no teste 5, a região que sofre a eletroporação irreversível diminui bastante quando comparado com o teste com o campo elétrico aplicado no máximo e pode ser conferido na figura 20, resultado da simulação de otimização com as variáveis na tabela 12.

Tabela 12 - Parâmetros otimizados para o Teste 6

Parâmetro	Valor	Unidade
Posição eixo X	0,031	[m]
Posição eixo Y	0,050	[m]
Distância entre os eletrodos com dif. potencial	0,015	[m]
Espaço entre os eletrodos de mesmo potencial	0,009	[m]

Fonte: Próprio Autor.

Figura 20 - Resultados obtidos no Teste 6. (A) Resultado do plano XY; (B) Resultado do plano YZ passando pelos eletrodos positivos; Resultado do plano YZ passando pelo xeletro; (D) Resultado do plano ZX, passando pelo yeletro; (E) Resultado do plano ZX, em yeletro + (space_elets)/2



Fonte: Próprio Autor.

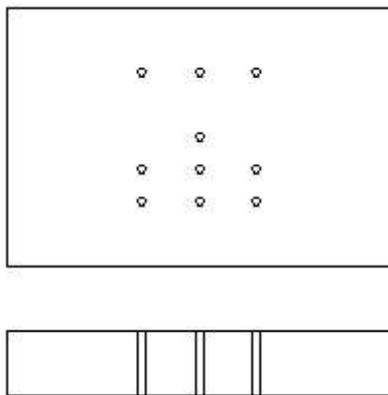
6.7 Fixação dos Eletrodos

Após os estudos de melhor aplicação do campo elétrico, o posicionamento dos eletrodos pode servir de base para gerar um modelo que permita confeccionar um guia ao profissional que for aplicar o tratamento, auxiliando-o a evitar que pratique algum erro que comprometa o processo.

No caso do estudo, os três últimos testes serão as melhores condições para se aplicar o tratamento no paciente, sendo assim, utilizadas as medidas correspondentes.

O modelo de guia foi implementado no programa AutoCAD® para uma possível confecção e utilização, apresentado na figura 21. O material a ser utilizado não poderá reagir com material orgânico do paciente, não ser condutivo, possuir uma temperatura de fusão acima de 100°C e ser de baixo custo. Exemplos que podem ser utilizados é o PVC rígido e acrílico.

Figura 21 - Modelo de guia para auxiliar ao profissional que for aplicar o tratamento.



Fonte: Próprio Autor.

7 DISCUSSÃO

O projeto se encaixa no escopo do curso porque engloba diversas áreas estudadas como campo elétrico e seu comportamento em meios reais, programação de algoritmos para ampliar ganhos, além do tema ser pertinente a sociedade, em um todo.

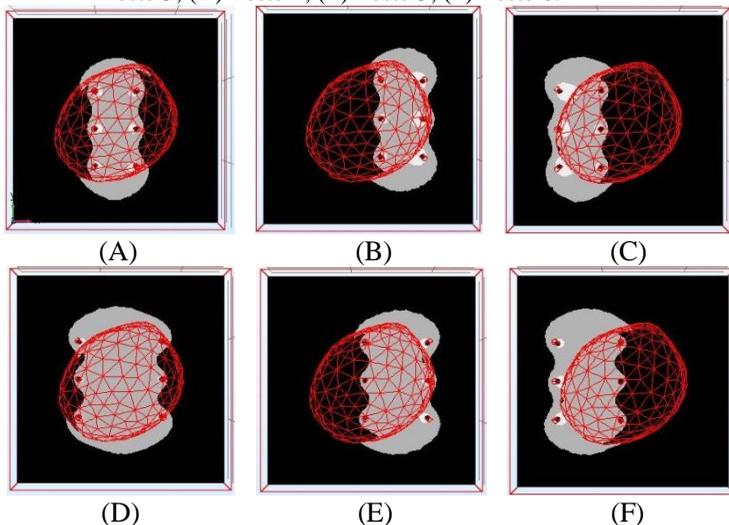
Após todos os testes realizados utilizando o recurso do algoritmo genético, para melhoramento da aplicação do campo elétrico, o resultado apresentado traz a comprovação que não é necessário utilizar a intensidade de campo elétrico limite para alcançar a eletroporação das células desejadas.

O algoritmo genético gerou os valores que intensificavam a aplicação do campo elétrico para o caso. Os resultados apresentados pelo algoritmo foram bastante consistentes com as respostas da simulação do campo elétrico.

Nos três primeiros testes realizados, onde foi aplicado o valor limite de campo elétrico, houve efeito colateral indesejado em partes do tecido saudável, comprometendo a recuperação dessa área porque ocorreu eletroporação irreversível.

Nos outros três testes, o campo gerado entre as duas fileiras de eletrodos foi mais homogêneo, a região com eletroporação irreversível reduziu consideravelmente e as regiões com campo próximo ao limite ficaram restritas ao entorno dos eletrodos como podemos conferir na figura 22.

Figura 22 - Resultado no eixo XY dos seis Testes; (A) Teste 1; (B) Teste 2; (C) Teste 3; (D) Teste 4; (E) Teste 5; (F) Teste 6.



Fonte: Próprio Autor.

Outrossim, o campo elétrico gerado próximo ao limite para eletroporação reversível, influenciou na eletroporação irreversível ocorrida com mais intensidade nos eletrodos posicionados totalmente no tecido saudável, que possuem um limite de campo elétrico menor que o tecido tumoral. Entretanto, esse posicionamento foi necessário para alcançar a eletroporação reversível em todo o volume do tumor, sendo obtido esse posicionamento nas duas seções de testes.

Por conta de possuir uma menor área de eletroporação irreversível, os testes 4, 5 e 6 são os melhores resultados para o tratamento desse tumor em específico. Isso porque, esses três testes conseguiram abranger todo o tecido tumoral com a eletroporação das células, tornando o processo de eletroquimioterapia mais eficaz.

Sendo assim, o guia para auxiliar o posicionamento dos eletrodos no momento da aplicação do tratamento foi elaborado para os valores das variáveis. O guia possui dimensões de 10 mm de altura, 60 mm de comprimento e 40 mm de largura, já com os guias para os três procedimentos de aplicação de campo elétrico.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo apresentou o desenvolvimento de um algoritmo genético para otimizar alguns parâmetros referentes ao tratamento de tumor cancerígeno localizado no pulmão do paciente.

Foi realizado a análise do contexto do problema em conjunto com os requisitos para o projeto. A partir dessas informações, a esquematização do projeto foi tomando corpo, com a inclusão das ferramentas que seriam utilizadas. Ao final, foi obtido um modelo de simulação com algoritmo genético capaz de encontrar valores que maximizem o desempenho do tratamento de eletroquimioterapia para determinado tumor.

Os resultados apresentados mostraram que toda a região do tumor sofreu eletroporação, que é necessária para o tratamento por eletroquimioterapia.

Novos projetos podem ser implementados tomando como base esse estudo e as possíveis alterações que foram observados ao longo do estudo. Nesse sentido, uma das possibilidades é, ao invés de utilizar a otimização na fileira de eletrodos fixa, tornar cada eletrodo independente para sua movimentação e assim alcançar resultados com menos efeitos colaterais.

Outros tipos de tumores e em diferentes pontos do corpo do paciente podem ser estudados, desde que sejam realizadas as devidas adequações no projeto, a fim de atender a necessidade da demanda.

REFERÊNCIAS

- [1] CANCER, Fevereiro de 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 06 jul 2018.
- [2] ROSA, Thatiane de Oliveira, LUZ, Helen Souza “Conceitos Básicos de Algoritmos Genéticos: Teoria e Prática.” In: XI Encontro de Estudantes de Informática do Tocantins, 2009, Palmas. Anais do XI Encontro de Estudantes de Informática do Tocantins, Palmas: Centro Universitário Luterano de Palmas, 2009, p.27-37.
- [3] MELANIE, Mitchell “An introduction to Genetic Algorithm.”, fifty printing, A Bradford Book, 1999, 162f.
- [4] BODENHOFER, Ulrich “Genetic Algorithms: Theory and Applications”, Lecture Notes, Third Edition – Winter 2003/2004, 126f.
- [5] KANDUSER, Masa ,MIKLAVCIC, Damijan “Electroporation in Biological Cell and Tissue: Na overview”. In: Electrotechnologies for Extraction from Food Plants and Biomaterials, 2008 , pg 1-37.
- [6] YARMUSH, Martin L. et al. “Electroporation-Based Technologies for Medicine: Principles, Applications and Challenges.” In: Annu. Rev. Biomed. Eng., 2014, pg. 295-320.
- [7] SUZUKI, Daniela O. H. "Estudo da Condutividade elétrica de Suspensões de Eritrócitos de Ratos durante aplicação de Campos Elétricos Intensos: Teoria, Modelagem e Experimentação.", Abril de 2009, 103 f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Abril de 2009.
- [8] GABRIEL, B.; TEISSIÉ, J. “Direct observation in the millisecond time range of fluorescent molecule asymmetrical interaction with the electroporabilized cell membrane, *Biophysical Journal*, v.73, p.2630-2637, 1997.
- [9] CEMAZAR, M. et al. "Electroporation for Electrochemotherapy and Gene Therapy." In: M. S. Markov, "Electromagnetic Fields in Biology na Medicine.", CRC Press, 2015, Cap. 24. Disponível em: <<http://lbk.fe.uni-lj.si/pdfs/efbm2015.pdf>>. Acesso em: 30 jun.2016.
- [10] ZUPANIC, Anze, COROVIC, Selma, MIKLAVCIC, Damijan “Optimization of electrode position and electric pulse amplitude in electrochemotherapy.” *Radiol Oncol*, 2008, pg 93-101.

[11] SUZUKI, Daniela O. H. “Conductive Gel Increases the Small Tumor Treatment with Electrochemotherapy using Needle Electrodes.” Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 10f. 2016.

[12] SERSA, G. et al. “Electrochemotherapy in treatment of tumours”, *EJSO* 34, 2008, pg 232 – 240.

[13] MIKLAVCIC, Damijan et al. “Towards treatment planning and treatment of deep-seated solid tumores by electrochemotherapy.” *BioMedical Engineering Online*, 2010, 8f.

[14] HELLER, Richard et al. “Clinical applications of electrochemotherapy.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 35, 1999, pg. 119-129.

[15] PACHAMUTHU, S. et al. Influence of Electrodes on Electric Field Distribution for Effective Electrochemotherapy. *Journal of Cancer Prevention & Current Research*, Edmond, pg 1-8, 28 jan. 2016.

[16] COCHI, Isis C. R. “Relato de caso: Utilização de eletroquimioterapia como tratamento do carcinoma de células escamosas em felinos”, 2016, monografia (Pós-graduação) Fundação Educacional Jayme Altavila, Maceió.

[17] DAMIANI, T. B., BERKENBROCK, J. A., SUZUKI, D. O. H. “Avaliação *in silico* do campo elétrico na eletroquimioterapia: Modelo de tumor real associado a tecido adiposo e hepático.”, *Anais XXV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica – CBEB* agosto 2016, pg. 317 – 320.

[18] Matlab. Wikipedia. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/COMSOL_Multiphysics>. acessado 29/06/2018 10:37

[19] Matlab. Wikipedia. Disponível em: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/MATLAB>>. acessado 29/06/2018 13:23

[20] Set up a linear program, Problema-base. MathWorks. Disponível em: <<https://www.mathworks.com/help/optim/ug/example-linear-programming-via-problem.html>>. acessado 29/06/2018 21:33

[21] SUZUKI, D. O. H. “Numerical Model of Dog Mast Cell Tumor Treated by Electrochemotherapy”, v.000, p. 1-5, 2014.