

João Batista Cordeiro Neto

**Eletroporação:
Desenvolvimento de aplicativo para simulação de campos elétricos
em tecidos biológicos**

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido ao Departamento de
Engenharia Elétrica e Eletrônica da
Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do título de Bacharel
em Engenharia Eletrônica
Orientador: Prof. Dra. Daniela Ota
Hisayasu Suzuki.

Florianópolis
2019

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

Cordeiro Neto, Joao Batista
Eletroporação : desenvolvimento de aplicativo
para simulação de campos elétricos em tecidos
biológicos / Joao Batista Cordeiro Neto ;
orientadora, Daniela Ota Hisayasu Suzuki, 2019.
126 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro
Tecnológico, Graduação em Engenharia Eletrônica,
Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

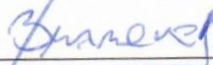
1. Engenharia Eletrônica. 2. Eletroporação. 3.
Eletroquimioterapia. 4. Campos elétricos em tecidos
biológicos. I. Suzuki, Daniela Ota Hisayasu . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Engenharia Eletrônica. III. Título.

João Batista Cordeiro Neto

**Eletroporação:
Desenvolvimento de aplicativo para simulação de Campos Elétricos
em Tecidos Biológicos**

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

Florianópolis, 07 de maio de 2019

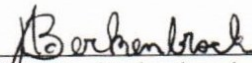


Prof. Jefferson Luiz Brum Marques Dr.
Coordenador do Curso

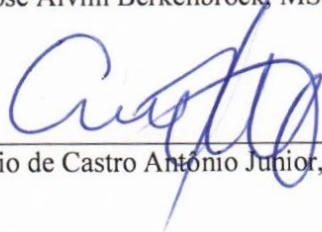
Banca Examinadora:



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



Eng. José Alvim Berkenbrock, MSc. EE.



Eng. Afrânio de Castro Antonio Junior, MSc. EE.

Este trabalho é dedicado à minha noiva, Mérilin Machado, e aos meus queridos pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, por ter me acolhido durante todo esse período de graduação.

À minha orientadora, Professora Dra. Daniela Ota Hisayasu Suzuki, pelo apoio, confiança, conselhos e – principalmente - pela oportunidade de realização de um trabalho na área da Engenharia Biomédica.

À minha noiva que em todos os momentos me deu forças, carinho, amor e amparo, me ajudando em todos esses últimos 4 anos em todos os aspectos possíveis de minha vida.

Aos meus pais e irmãos, pelo amor, incentivo e apoio incondicional durante minha jornada acadêmica.

À toda minha família (avôs, avós, tios, tias e primos) por toda assistência e motivação que me ajudaram nessa caminhada.

À todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu sinceros agradecimentos.

“Even in dark times, we cannot relinquish the things that
make us human” – Dmitriy Glukhovskiy. 2005.

RESUMO

O câncer tem se tornado, cada vez mais, um maior problema para a sociedade. Por este motivo, é possível verem muitos esforços concentrados com intenção de combate à doença. A eletroporação é uma técnica que em conjunto com o tratamento quimioterápico vem como uma aplicação auspiciosa de tratamento aos tumores, o qual é denominado eletroquimioterapia. A utilização da técnica tem como base a criação de poros na membrana celular através de aplicação de curtos pulsos de campos elétricos em células e tecidos. A maior porosidade causa um aumento na permeabilidade celular, o que garante que fármacos utilizados para o tratamento do câncer consigam adentrar as células com maior facilidade, aumentando a citotoxicidade dessas substâncias. Neste trabalho são desenvolvidos dois aplicativos (modelos 2D e 3D) que apresentam para o usuário - de maneira gráfica - os resultados prováveis obtidos pela aplicação da técnica da eletroporação em certos tecidos. O software desenvolvido é interativo e permite trazer resultados de diferentes simulações em tempo real. Os aplicativos resultantes deste trabalho apresentam, de maneira didática, os resultados com intenção de disseminar o conhecimento da técnica (principalmente entre médicos e veterinários) e deixar mais claro o comportamento e distribuição dos campos elétricos em tecidos biológicos.

Palavras-chave: Eletroporação. Eletroquimioterapia. Câncer. Tecidos Biológicos. Campos Eletromagnéticos. Aplicativo. Simulação. COMSOL Multiphysics.

ABSTRACT

Cancer has become, each time, a bigger problem for the society. For this reason, it is possible to see many efforts concentrated in the intention to fight and treat this disease. The electroporation is a technique that - in conjunction with chemotherapy treatment – comes as an auspicious tumor treatment study, which is known as electrochemotherapy. The technique use leads to pores creation inside the cellular membrane through the application of short pulses of electrical fields in the cells and tissues. The increased porosity causes an increase in the cells permeability, which facilitates the drugs used for cancer treatment to enter the cells, increasing these substances cytotoxicity.

In this work, two software are developed (2D and 3D models) that present to the user - graphically - the probable results obtained by applying the electroporation technique in certain tissues, allowing user interactions with the application in order to bring results from different simulations in real time. The applications resulting from this work are presented, in a didactic way, with the intention to disseminate the technique knowledge (mainly to the doctors and veterinarians) and to make clearer the behavior and distribution of the electric fields in biological tissues.

Keywords: Electroporation. Electrochemotherapy. Cancer. Biological Tissues. Electromagnetic Fields. Application. Simulation. COMSOL Multiphysics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - O que é câncer? (INCA, 2018). Demonstra a composição de um órgão doente, possuindo células e tecidos normais (esquerda) e células e tecidos infiltrados (direita).....	31
Figura 2 - Como o Câncer começa e como ele se espalha. (Cancer Council, 2016). Contém texto em inglês.	33
Figura 3 - Eletroporação em nível da célula (acima) e da membrana plasmática (abaixo). Em nível celular pode-se ver primeiramente a célula não eletroporada sem receber nenhuma influência de campos elétricos. Logo abaixo, a célula com seus poros abertos sob influência de campos elétricos. No canto superior direito, visões da face próxima ao ânodo (frente) e ao cátodo (fundo). Abaixo segue uma sequência de imagens mostrando o que acontece a nível de membrana plasmática antes, durante a aplicação e após aplicação de um campo elétrico. Pode-se notar o processo de abertura dos poros durante a aplicação do campo. Após a aplicação, nota-se que a membrana tende a voltar a sua posição inicial (poros mais fechados). (BERKENBROCK, 2016).	37
Figura 4 - Exemplo simplificado do processo de Eletroquimioterapia. (ENVIVAX, 2016)	39
Figura 5 - (A) Eletrodo de Placas Paralelas - Tipo I. (B) Eletrodo de Agulhas Paralelas - Tipo II (Visão Lateral). (C) Eletrodo de Agulhas Paralelas - Tipo II. (D) Eletrodo de Agulhas Hexagonal - Tipo III. (GUEDERT, 2017).	42
Figura 6 - Antes (A) e depois (B) de tratamento por eletroquimioterapia de gato com carcinoma de células escamosas tegumentar (resultado alcançado num período de 60 dias após 2 sessões). (SILVEIRA <i>et al.</i> , 2016).	43
Figura 7 - Área de eletroporação garantida e margem de segurança. Eletrodos representados pelos círculos e o elemento oval representa o tumor. (BERKENBROCK, 2016).....	45
Figura 8 - Interface do COMSOL Multiphysics ®. (Comsol Inc, 2015).	53
Figura 9 - Interface do App Builder do COMSOL Multiphysics®.	54
Figura 10 - Exemplo do processo necessário para compilar e gerar arquivo executável do Aplicativo criado. (Modificado de Comsol Inc, 2019).	55

Figura 11 - Dependência da condutividade (σ) com relação ao campo elétrico sofrido pelos 4 tipos de tecidos: tumor, epiderme/Estrato córneo, derme/gordura e músculo. (SUZUKI, 2015).....	59
Figura 12 - Parâmetros utilizados para construção do Aplicativo 2D.....	63
Figura 13 - Definição da geometria da derme e sua representação.	64
Figura 14 - Definição da geometria do tumor e sua representação.	65
Figura 15 - Definição da geometria e posição do eletrodo positivo que dá origem a todos os eletrodos positivos (Elec+) e sua representação.	66
Figura 16 - Definição da geometria e posição dos eletrodos positivos (Elec+) e suas representações. Utilizado sistema de cópia do eletrodo origem da Figura 15.	67
Figura 17 - Definição da geometria e posição do eletrodo aterrado que dá origem a todos os eletrodos aterrados (Elec-) e sua representação.	68
Figura 18 - Definição da geometria e posição dos eletrodos aterrados (Elec-) e suas representações. Utilizado sistema de cópia do eletrodo origem da Figura 17.	69
Figura 19 - Representação de todas as geometrias criadas para essa versão do software.	70
Figura 20 - Definição das expressões condicionais para a criação de geometrias referentes às agulhas e sua estrutura.	71
Figura 21 - Definição explícita da derme (parte selecionada demonstrada pela cor azul).....	73
Figura 22 - - Definição explícita do tumor (parte selecionada demonstrada pela cor azul).....	74
Figura 23 - Configuração e indicação do material dos eletrodos com potencial positivo (Elec+).	75
Figura 24 - Configuração e indicação do material dos eletrodos com potencial 0 V (Elec-).	76
Figura 25 - Definições de propriedades elétricas da derme e seleção de qual geometria é constituída deste material (áreas em azul).	77
Figura 26 - Definição da função analítica que define o comportamento da condutividade da derme – o qual é variante com o campo elétrico - e <i>plot</i> de condutividade da derme (eixo Y em S/m) por valor do campo elétrico aplicado (eixo X em 10^5 Volts/m).	78
Figura 27 - Definições de propriedades elétricas do tumor e seleção de qual geometria é constituída deste material (áreas em azul).	79

Figura 28 - Definição da função analítica que define o comportamento da condutividade do tumor – o qual é variante com o campo elétrico - e plot de condutividade do tumor (eixo Y em S/m) por valor do campo elétrico aplicado (eixo X em $*10^5$ Volts/m).	80
Figura 29 - Malha utilizada para resolver o problema criado.	81
Figura 30 - Demonstração de resultado final obtido da simulação utilizando os parâmetros mostrados na Figura 12.	82
Figura 31 - Janela de <i>New Form</i> do AppBuilder pertencente ao COMSOL.	83
Figura 32 - <i>Preview</i> final do Aplicativo 2D (plataforma do <i>AppBuilder</i>).	84
Figura 33 - Código utilizado no método que define o que o botão Default irá realizar.	84
Figura 34 - Parâmetros utilizados para construção do Aplicativo 3D.	86
Figura 35 - Definição da geometria do músculo e sua representação.	87
Figura 36 - Definição da geometria da derme e sua representação.	88
Figura 37 - Definição da geometria da epiderme e sua representação.	89
Figura 38- Definição da geometria do tumor e sua representação.	90
Figura 39 - Definição da Geometria de um dos eletrodos e sua representação.	91
Figura 40 - Representação de todas as geometrias criadas para essa versão do <i>software</i>	92
Figura 41 - Lista de materiais em ordem de forma ao sistema procedural corrigir problema enfrentado.	93
Figura 42 - Definições de propriedades elétricas do músculo e seleção de qual geometria é constituída deste material (volumes em azul – exceção das áreas sobrescritas referentes aos eletrodos).	94
Figura 43 - Definição da função analítica que define o comportamento da condutividade do músculo – o qual é variante com o campo elétrico - e <i>plotagem</i> de condutividade do músculo (eixo Y em S/m) por valor do campo elétrico aplicado (eixo X em $*10^5$ Volts/m). 95	
Figura 44 - Definições de propriedades elétricas da epiderme e seleção de qual geometria é constituída deste material (volumes em azul – exceção das áreas sobrescritas referentes aos eletrodos).	96
Figura 45- Definição da função analítica que define o comportamento da condutividade da epiderme – o qual é variante com o	

campo elétrico - e <i>plotagem</i> de condutividade da epiderme (eixo Y em S/m) por valor do campo elétrico aplicado (eixo X em $*10^5$ Volts/m). 97	97
Figura 46 - Seleção da geometria que é constituída de Tumor (volume em azul). 98	98
Figura 47 - Seleção da geometria que é constituída de derme (volume em azul - exceção das áreas sobrescritas referentes aos eletrodos)..... 98	98
Figura 48 - Seleção do material dos eletrodos com potencial positivo (Elec+)...... 99	99
Figura 49- Seleção do material dos eletrodos com potencial 0 V (Elec-/Terra)..... 99	99
Figura 50 - Malha utilizada para resolver o problema criado... 100	100
Figura 51- Demonstração de resultado final obtido da simulação 3D (usando de 11 cortes no Eixo ZX) utilizando os parâmetros mostrados na Figura 34. 101	101
Figura 52 - Demonstração de resultado final obtido da simulação 3D (resultado usando todo plano 3D) utilizando os parâmetros mostrados na Figura 34. 102	102
Figura 53 - Versão Final do Aplicativo 2D 105	105
Figura 54 - Versão Final do Aplicativo 3D 108	108
Figura 55 – Mais acima está a simulação obtida da modificação da simulação base para construção do Aplicativo 3D. Abaixo resultado obtido por Suzuki <i>et al.</i> (2015) (utiliza mesmas notações para apresentar o resultado, com exceção da EIR que utiliza do hachurado de linhas pretas com branco). 109	109
Figura 56 - Resultado da simulação das Agulhas Tipo II descritas nesta sessão e 500 V de tensão aplicada. 111	111
Figura 57 - Gráfico do Raio do Tumor pelo Tempo Total do Procedimento para o caso de Tumores com Espessura de 1 mm. 112	112
Figura 58 - Gráfico do Raio do Tumor pelo Tempo Total do Procedimento para o caso de Tumores com Espessura de 2 mm. 113	113

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 3.1 - Equações de Maxwell	55
Equação 3.2 - Princípio de Conservação de Cargas	56
Equação 3.3 - Dependência da Condutividade com o Campo Elétrico	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros elétricos de condutividade e campos elétricos necessários para E_{RE} e E_{IRE} de certos tecidos/materiais. (Miklavcic, 2005) e (Van, 1984).....	59
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

API - *Application Programming Interface*
CEUA - Comitê de Ética para Uso de Animais
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
EC - Estrato córneo.
ECT - *Eletrochemoterapy*
EIR - Eletroporação Irreversível
EP - Eletroporação
ER - Eletroporação Reversível
EQT - Eletroquimioterapia
E_{RE} - Limiar de eletroporação reversível
E_{IRE} - Limiar de eletroporação irreversível
E_{TERM} - Limiar de eletroporação térmica
ESOPE - European Standard Operating Procedures of Electroporation
FEM - Método de Elementos Finitos
GBM - Grupo Brasileiro de Melanoma
IEB - Instituto de Engenharia Biomédica
INCA - Instituto Nacional do Câncer
OMS - Organização Mundial da Saúde
OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde
PDE - *Partial Differential Equations*
RQT - Radioquimioterapia
SOP - Padrão de Procedimentos Operacionais
TCC - Trabalho de Conclusão de Curso
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
UX - *User Experience*

LISTA DE SÍMBOLOS

σ Sigma - Representa condutividade do material

Δ Nabla ou Operador Diferencial Del

δ Operador Diferencial Delta – Operador de derivadas de primeira ordem

Sumário

1	INTRODUÇÃO	27
1.1	Motivação.....	27
1.2	Objetivo geral.....	28
1.3	Objetivos específicos.....	28
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	31
2.1	Câncer	31
2.2	Eletroporação	35
2.3	Eletroquimioterapia.....	38
2.4	Eletrodos na Eletroquimioterapia	41
2.5	Eletroquimioterapia na Veterinária	42
2.6	Margem Cirúrgica	43
3	SIMULAÇÃO NUMÉRICA	48
3.1	Métodos de Simulação	48
3.2	COMSOL Multiphysics®	52
3.3	Equações de Maxwell – Campos Eletromagnéticos	55
3.4	Modelo Eletroporação (Tecidos).....	56
4	DESENVOLVIMENTO DO APLICATIVO	62
4.1	Aplicativo 2D	62
4.2	Aplicativo 3D	85
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	104
5.1	Aplicativo 2D – Versão Finalizada	104
5.2	Aplicativo 3D – Versão Finalizada	107
5.3	Estudo – Tempo de Tratamento	110
6	CONCLUSÃO	115
	REFERÊNCIAS	118
	APÊNDICES	125

1 INTRODUÇÃO

1.1 Motivação

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, contribuindo com 9.6 milhões de mortes só no ano de 2018 (OMS - 2018). Têm-se que uma em cada seis mortes são relacionadas a esta enfermidade e que aproximadamente 70% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda. Dentro dessa estatística, a população do Brasil, está entre os grandes afetados (INCA, 2018). Por estes motivos, uma das principais motivações para a realização deste trabalho é o combate a esta doença.

Fazer um estudo de técnicas de engenharia unidas com conhecimentos de biologia pode contribuir para um melhor entendimento dos processos disponíveis para o tratamento do câncer, podendo contribuir com a efetividade na cura da doença.

Outra motivação para o desenvolvimento deste trabalho, se baseia no que pode ser visto dentro do cenário atual com relação a saúde e principalmente a oncologia veterinária no Brasil. No país, se observa uma relutância dos cirurgiões, operadores e estudiosos da eletroquimioterapia em entender campos eletromagnéticos em tecidos biológicos e do funcionamento processual da eletroporação. Portanto, existe receio na elaboração destes procedimentos, além de riscos advindos de aplicações feitas sem o devido entendimento da técnica.

É imprescindível que sejam feitos trabalhos para orientar este público sobre a técnica (potencialmente aumentando a efetividade e segurança da eletroquimioterapia) e da importância de explorar novas opções no tratamento do câncer.

1.2 Objetivo geral

Realização de uma revisão teórica com o principal tema sendo eletroporação e a eletroquimioterapia para tratamento de câncer. Prover entendimento dos processos físicos e técnicas de engenharia na realização deste tipo de tratamento, além de compreender biologicamente o porquê de se fazer o processo e de se obter esse tipo de resultado com a eletroporação.

1.3 Objetivos específicos

Desenvolvimento de um programa interativo, didático e informativo que demonstre o processo de eletroporação, e principalmente, o resultado deste processo. O público alvo do aplicativo são principalmente cirurgiões, médicos, veterinários que estudam, praticam ou pretendem praticar a eletroquimioterapia, mas não possuem os fundamentos em eletromagnetismo.

Este trabalho dissemina o conhecimento acerca das simulações de campos elétricos em tecidos biológicos no COMSOL Multiphysics® (como desenvolver essas simulações, conhecimento de ferramentas contidas no *software*, como utilizar o *AppBuilder*, etc.).

Ademais, se deseja, com o emprego do software desenvolvido, a realização de um estudo que auxilie na contabilização do tempo necessário para cada tratamento utilizando a técnica de eletroquimioterapia (o que pode auxiliar no preparo do procedimento).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nesta seção são apresentados os conceitos pertinentes a área de estudo deste trabalho de conclusão de curso. Será discutido então o conceito de câncer, a definição de eletroporação, a eletroquimioterapia (EQT) como método de tratamento para diversos tipos de câncer, a importância da EQT no ramo Veterinário e - por fim - a noção de margem cirúrgica.

2.1 Câncer

O câncer é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), nos anos de 2018/2019 são estimados cerca de 500 mil novos casos da doença somente no Brasil (contando os mais variados tipos existentes de câncer). Com este contexto, consegue-se então perceber a necessidade de um melhor entendimento e de novos métodos de combate da doença (prevenção e tratamento).

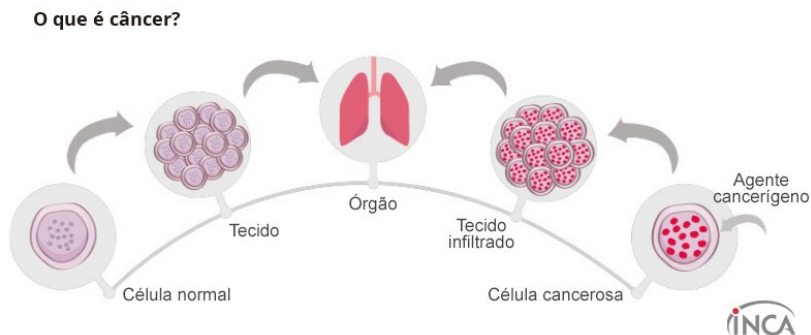


Figura 1 - O que é câncer? (INCA, 2018). Demonstra a composição de um órgão doente, possuindo células e tecidos normais (esquerda) e células e tecidos infiltrados (direita).

Uma definição utilizada na literatura para o cancro é a seguinte: “O câncer é uma doença complexa que provoca o

crescimento desordenado de células que invadem órgãos e tecidos.” (INCA, 2018). Os cânceres culminam da mutação de células somáticas, que fazem com que essas percam as restrições que impedem a expansão descontrolada (restrições que são presentes nas células saudáveis). As células cancerígenas deixam de responder aos sinais provenientes dos tecidos, sinais estes encarregados de mecanismos como sobrevivência, proliferação e morte celular. Um dos resultados da perda de resposta, é a proliferação exagerada das células tumorais nos tecidos afetados, o que leva à inflamação e ao dano no local. (BAUMANN, 2016). É interessante apontar que cânceres tendem a surgir menos de uma vez durante o tempo de vida de um ser humano. (LOWE; CEPERO; EVAN, 2004). Mesmo esse número sendo baixo, ainda assim temos o câncer como a segunda maior causa de mortes no mundo, demonstrando a importância dos estudos relacionados ao tratamento do mesmo.

As células adoecidas podem se espalhar para outras regiões do corpo e comprometer o funcionamento de outros tecidos e órgãos. Esta migração é cientificamente denominada metástase e popularmente chamado de raízes do câncer. Ao se tratar o cancro nos estágios iniciais, existe uma maior chance de cura do paciente, além de menores riscos e danos ao paciente. Um exemplo disso seria a inibição do acontecimento das metástases, uma vez que para grande parte dos casos de metástases não existe cura (Cancer Council, 2016). Esse fenômeno pode ser visto na Figura 2. No topo, da esquerda para a direita é apresentado o surgimento do câncer: aparecimento de células anormais (as quais sofreram mutação), multiplicação desenfreada dessas células, então podemos ver um câncer maligno e o processo de angiogênese (formação de vasos sanguíneos a partir de vasos que já existiam. Estes passam a existir devido condições fisiológicas ou patológicas, um exemplo disso, pode ser o sistema imunológico combatendo uma anomalia – como o câncer). Já na parte debaixo da Figura 2, pode-se notar que a partir dos vasos recém e por vasos

linfáticos, as células tumorais começam a migrar para outras regiões do corpo, ou seja, a metástase propriamente dita.

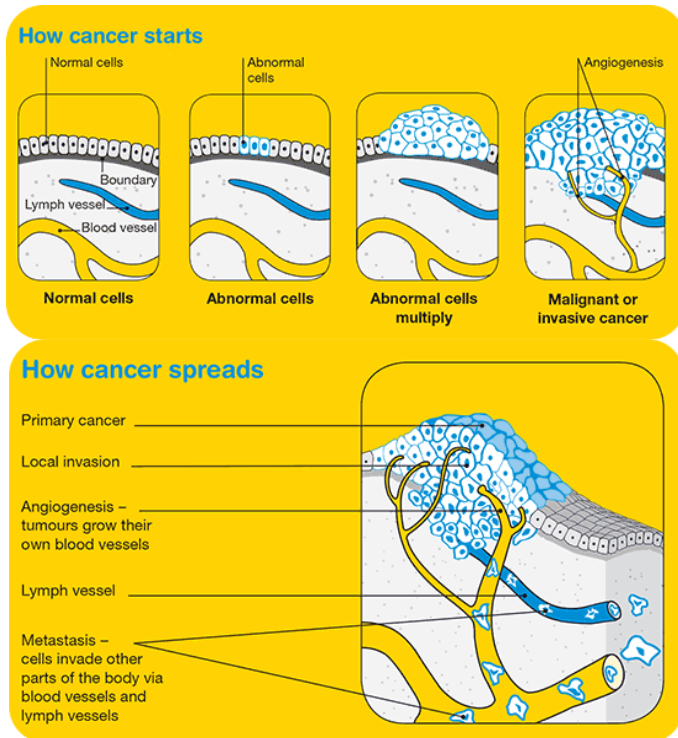


Figura 2 - Como o Câncer começa e como ele se espalha. (Cancer Council, 2016). Contém texto em inglês.

Existem duas classificações para o cancro: benigno e maligno.

O cancro é chamado de benigno quando tem crescimento desordenado de células apenas em um local específico do corpo, de forma lenta e possuindo semelhança às células dos tecidos originais. Esse tipo de câncer é menos impactante e existem menos riscos de morte do paciente. (Cancer Council, 2016).

O câncer é tido como maligno quando tem crescimento desordenado, mas também incontrollável e de forma agressiva,

deixando o portador da doença debilitado e em grande parte dos casos, traz o risco de morte em curto, médio ou longo prazo dependendo das condições de saúde do paciente e tipo de câncer.

São reconhecidos atualmente mais de 200 tipos de câncer (Equipe Oncoguia, 2019), cada um com suas particularidades. Entretanto, neste trabalho o foco foi dado no câncer de pele.

Existem dois tipos de câncer de pele: o não-melanoma (pode ocorrer por carcinomas de células basais ou escamosas) e o melanoma (com origem nas células produtoras de melanina). (Ministério da Saúde, 2018).

Uma das motivações para este ser o foco do trabalho foi de que este é o tipo mais comum de cancro na população Brasileira. Segunde recente relatório do INCA, cânceres de pele correspondem a cerca de 33% de todos os diagnósticos de câncer no Brasil (INCA, 2018), destes, cerca de 96% são representados pelos não-melanomas. Somente em 2018, obteve-se uma estimativa de 165580 novos casos da doença no Brasil (INCA, 2018).

Sabe-se que o não-melanoma apresenta baixa mortalidade (1958 mortes em 2016 segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM). Entretanto, se não tratado de forma adequada e no tempo correto, pode acarretar facilmente em mutilações expressivas.

Já o melanoma, segundo o SIM matou 1794 pessoas em 2015 no Brasil, mesmo este correspondendo a um número muito menor de afetados (apenas 4% dos casos de câncer de pele no Brasil são melanomas, 6260 novos casos em 2018 – INCA, 2018), este é considerado o tipo mais grave de câncer de pele e com maior potencial de desenvolver metástases dentro dos cânceres de pele.

Outro motivo para a escolha do câncer de pele como foco foi que esse tipo de doença pode ser tratado com certa facilidade utilizando a técnica de eletroporação (a qual será explanada no próximo capítulo). Devido ser uma doença mais superficial e então não sendo necessário o uso de técnicas muito invasivas

(utilizando da eletroquimioterapia pode-se ter uma baixa invasividade cirúrgica para o tratamento desse tipo de doença).

2.2 Eletroporação

A eletroporação (EP) é uma técnica que consiste na aplicação de pulsos de campo elétrico de alta tensão (cerca de 1 kV/cm) por curtos períodos de tempo em células isoladas ou tecidos. Este processo causa alteração na permeabilidade da membrana celular (aumento dos poros). (NEUMANN *et al.*, 1982). Em microscópios eletrônicos já foi comprovada a criação de poros de tamanhos nanométricos devido a EP. (LEE, 2012). Com a alteração da permeabilidade (criação desses poros), se torna mais fácil a introdução de produtos químicos, medicamentos ou DNA nas células eletroporadas. Esse comportamento, induzido pela eletroporação, faz com que a técnica seja usada em tratamentos de câncer, chamados de eletroquimioterapia (tratamento alvo de estudo do trabalho, o qual será explicado no próximo capítulo).

A eletroporação é afetada pelos mais diversos fatores, como pelas propriedades do meio celular (*e.g.*, raio da célula, condutividade interna e externa do meio) e também pelo campo elétrico empregado. Pode-se dizer que a maior influência é devida a intensidade do campo elétrico aplicado, o qual define três limiares correspondentes aos diferentes resultados possíveis do estímulo. (IVORRA, 2010).

Para que ocorra o processo de eletroporação sem danos aos tecidos e células (significando apenas o aumento dos poros), é necessário que o limiar para eletroporação reversível (E_{RE}) seja excedido, ou seja, um valor mínimo de campo elétrico aplicado na célula para que a EP aconteça.

Existe também o limiar de eletroporação irreversível (E_{IRE}). Quando este é ultrapassado ocorre uma alteração permanente na estrutura celular, ou seja, não mais retornará ao

seu estado inicial caso seja submetida a um campo correspondente ao E_{IRE}).

O último limiar existente é o E_{TERM} , que seria o campo máximo suportado pela célula antes que ocorram lesões térmicas devido ao efeito Joule. (GUEDERT, 2017)

Para os casos de Eletroquimioterapia (EQT), o resultado mais desejado da eletroporação é quando apenas o E_{RE} é ultrapassado, mas sem exceder E_{IRE}/ E_{TERM} . Quando isso ocorre dá-se o nome ao processo de Eletroporação Reversível (ER). A ER permite que a célula tenha um aumento de seus poros - e, portanto, de sua permeabilidade - por tempo limitado sem danificar a membrana celular. Nesse caso, a célula pode retornar ao seu estado inicial (fechamento dos poros) e por essa razão o processo é chamado de reversível. (IVORRA, 2010). A ER torna possível a inserção de substâncias na célula sem ocasionar a morte ou alteração da estrutura da mesma. O processo de ER pode ser visto na Figura 3 (explicação em sua legenda).

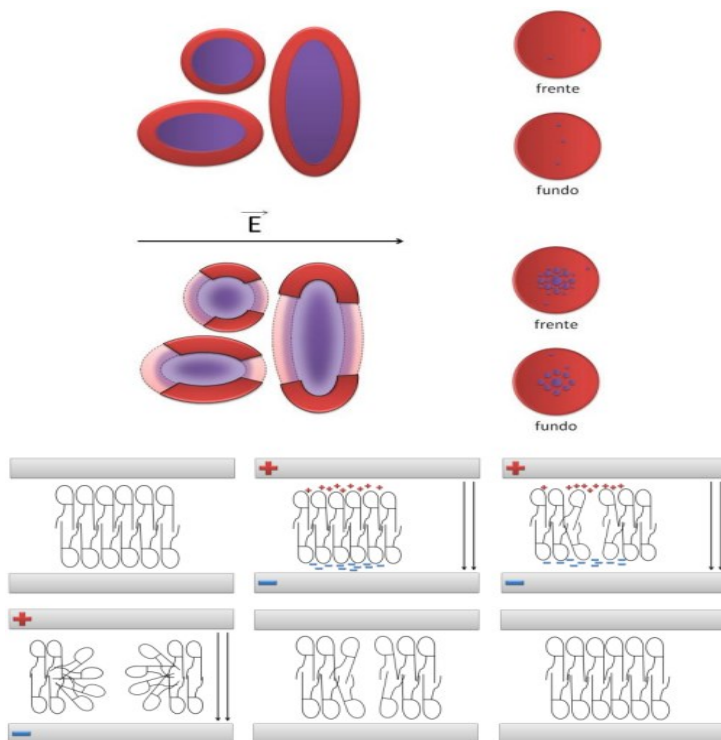


Figura 3 - Eletroporação em nível da célula (acima) e da membrana plasmática (abaixo). Em nível celular pode-se ver primeiramente a célula não eletroporada sem receber nenhuma influência de campos elétricos. Logo abaixo, a célula com seus poros abertos sob influência de campos elétricos. No canto superior direito, visões da face próxima ao ânodo (frente) e ao cátodo (fundo). Abaixo segue uma sequência de imagens mostrando o que acontece a nível de membrana plasmática antes, durante a aplicação e após aplicação de um campo elétrico. Pode-se notar o processo de abertura dos poros durante a aplicação do campo. Após a aplicação, nota-se que a membrana tende a voltar a sua posição inicial (poros mais fechados). (BERKENBROCK, 2016).

Quando o E_{IRE} também é atingido, ocorre o que é chamado de eletroporação irreversível (IRE), causando danos permanentes a membrana celular, impossibilitando a célula de voltar ao estado inicial. Dessa forma, os poros são abertos de

maneira permanente, impossibilitando a célula de fazer o seu controle da membrana (o qual permite o transporte autônomo de substâncias da célula), resultando no desbalanceamento osmótico (*i.e.*, desbalanceamento dos níveis de água entre os meios intracelular e extracelular) e/ou perda de homeostase (*i.e.*, capacidade de manter características físico-químicas essenciais para sobrevivência da célula), provocando a morte da célula (célula incha até ocorrer necrose – desequilíbrio osmótico – ou ocorre apoptose – perda de homeostase).

Já quando E_{TERM} é alcançado, ocorre além da eletroporação irreversível, danos térmicos ao tecido. Uma das principais vantagens da técnica de eletroporação é justamente o controle de lesão na região estimulada, dessa forma, a Eletroporação Irreversível Térmica tende a ser uma resposta indesejada da eletroporação.

2.3 Eletroquimioterapia

O procedimento de eletroquimioterapia compreende a utilização da técnica de eletroporação em conjunto com a tradicional quimioterapia. Ou seja, é usado da eletroporação com intenção de gerar frestas efêmeras (poros gerados pela eletroporação reversível). A motivação para isso é a de aumentar o poder de dissolução na membrana celular dos fármacos usados na quimioterapia (já que sem a ajuda do procedimento elétrico, têm-se baixo potencial de absorção desses quimioterápicos pelas células). Com a utilização de ambas as técnicas, tem-se como resultado, o aumento de número de células tumorais destruídas, sem que sejam prejudicadas excessivamente as células saudáveis. A eletroquimioterapia é predominantemente seletiva para as células e tecidos neoplásicos, preservando as células e tecidos saudáveis.

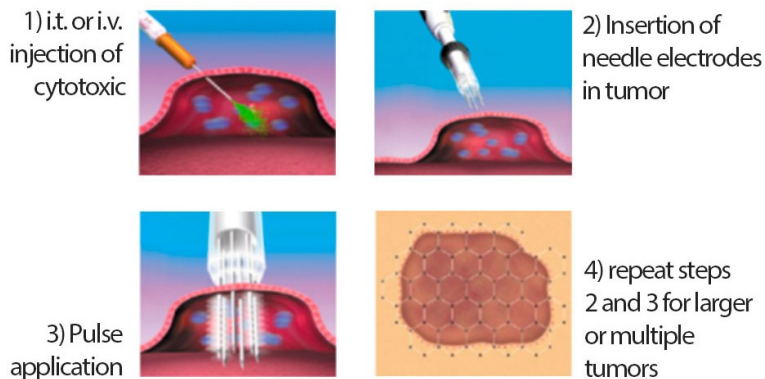


Figura 4 - Exemplo simplificado do processo de Eletroquimioterapia. (ENVIVAX, 2016)

Alguns dos diferenciais positivos desse tipo de tratamento são: baixa incidência de efeitos colaterais (baixo índice de pacientes que sofrem mutilações); eficácia constante do tratamento; baixo tempo para realização do procedimento; curto prazo para resposta ao tratamento. (Santana, 2012).

Existem dois tipos de fármacos muito utilizados na eletroquimioterapia, sendo eles a bleomicina e a cisplatina. Estes quimioterápicos possuem naturalmente baixa ou nenhuma permeabilidade na membrana celular. (Rangel *et al.*, 2008).

Presentemente, a bleomicina é a droga citotóxica e fármaco mais utilizado para o procedimento de eletroquimioterapia. (Rangel *et al.*, 2008). Sem a EP, o quimioterápico é adentra a célula por endocitose (mecanismo ativo que permite o transporte de substâncias extracelulares para o protoplasma da célula por englobamento). A endocitose é um processo lento que acaba por limitar a eficiência de entrada da substância na célula. Com a ocorrência da EP, e consequente aumento na permeabilidade da membrana celular, a entrada da substância é facilitada. Segundo Rangel *et al.* (2008), a eletroporação faz com que o efeito da bleomicina seja aumentado em 8000 vezes.

A bleomicina é mais comumente administrada em sua forma intravenosa - a qual proporciona uma maior eficiência (Rangel *et al.*, 2008) - mas também pode ser aplicada via intratumoral. No processo de eletroquimioterapia, a droga é administrada previamente ao processo de eletroporação nos tecidos cancerígenos.

O segundo quimioterápico mais utilizado na eletroquimioterapia é a cisplatina, o qual também é uma droga citotóxica. (Rangel *et al.*, 2008). Esse fármaco é pouco permeável à membrana celular (não utilizando então a endocitose para ser “ingerido” pela célula, já que existe permeabilidade da substância). Experiências *in vitro*, mostraram que a cisplatina tem seu efeito potencializado em até 80 vezes com a eletroporação. (Rangel *et al.*, 2008).

O método pelo qual estes fármacos agem na eliminação dos tumores é pela separação das fitas de DNA. Essa ação é responsável pela morte não imediata das células (por apoptose) nas quais o quimioterápico foi internalizado. A ação dos fármacos impede que a mitose da célula (processo da divisão celular) aconteça, tendo em vista que este processo não ocorre em células com cromossomos despareados. Isso significa que todas as células que absorveram a substância ao se dividir, irão morrer (mesmo as saudáveis). Entretanto, sabe-se que as células cancerígenas, tendem a se dividir muito mais rapidamente que as células normais, e dessa forma, as últimas tem maiores chances de sobrevivência - mesmo que com falhas genéticas. (MIR, 2006). O fato acima explicado, deixa claro o porquê de os pacientes que passaram pelo procedimento de eletroquimioterapia e dos cirurgiões que o fazem, terem alta satisfação com o método. Afinal de contas, o dano reduzido das células normais, reduz as chances da criação de cicatrizes devidas ao processo ou remoções de membros, principalmente em casos de tratamento a cânceros cutâneos e subcutâneos (casos esses que a estética é algo a ser considerado). (Marty, 2006).

O procedimento da eletroquimioterapia em animais demonstra que estes, têm suportado o processo sem anestesia de forma positiva (em ambas administrações dos fármacos de forma intravenosa ou intratumoral). De forma contrária, em humanos, para tumores grandes/doloridos ou quando em altos números de tumores, se dá necessária a aplicação de anestesia geral e em outros casos são utilizadas anestésias locais. (Rangel *et al.*, 2008). Além disso, é importante ressaltar que geralmente são necessárias de 1 a 3 sessões de eletroquimioterapia, para a cura total do indivíduo portador do tumor. (ROCHA, 2017).

Pelos conceitos físico-químicos explanados anteriormente, é possível constatar que para os casos que o tratamento por eletroquimioterapia é possível, o tratamento tende a ser eficiente. Entretanto, também existem pontos considerados como desafios neste processo. Um dos grandes empecilhos da técnica é a limitação física de acesso dos eletrodos ao local que necessita de tratamento. Um outro exemplo de desafio, seria a extensão do conceito de margem cirúrgica para o alcance do campo elétrico entre os eletrodos (o qual será discutido mais a fundo na sessão 2.6). Por último, tem-se que durante a aplicação da eletroporação, podem ser gerados espasmos musculares no paciente e por isso é importante um bom posicionamento do paciente, de forma a não gerar maiores complicações.

2.4 Eletrodos na Eletroquimioterapia

Conforme mencionado na seção de eletroporação (2.2), o tipo de eletrodo usado, tem grande influência nos resultados. E por isso o *European Standard Operating Procedures of Electroporation* (ESOPE) também categorizou os eletrodos em tipos para as diversas aplicações possíveis. O eletrodo de tipo I, é constituído de placas paralelas com diferentes espaçamentos entre estas e é ideal para tratamento de tumores pequenos e superficiais. Já o tipo II, possui em sua construção eletrodos de

agulhas paralelas com espaçamento de 4 mm entre estas. Este tipo de eletrodo é comumente utilizado para pequenos nódulos e acompanha anestesia local durante o procedimento. Por fim, o tipo III também utiliza de eletrodos de agulha, mas dessa vez espalhados como no vértice de um hexágono. Sua aplicação é para tumores maiores de 1 cm de diâmetro e é recomendada a utilização de anestesia geral (a recomendação acontece, pois, as sessões com esse tipo de eletrodo geralmente utilizam de altas tensões). Na Figura 5 pode-se notar alguns exemplos de eletrodos para cada uma dessas categorias.

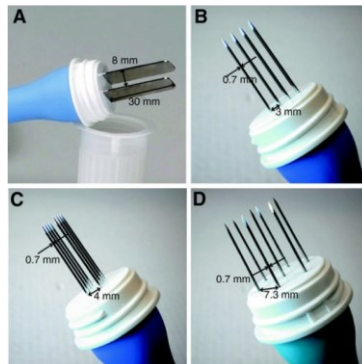


Figura 5 - (A) Eletrodo de Placas Paralelas - Tipo I. (B) Eletrodo de Agulhas Paralelas - Tipo II (Visão Lateral). (C) Eletrodo de Agulhas Paralelas - Tipo II. (D) Eletrodo de Agulhas Hexagonal - Tipo III. (GUEDERT, 2017).

2.5 Eletroquimioterapia na Veterinária

Atualmente no Brasil, a técnica vem sofrendo com a relutância pela comunidade médica e até o momento não são permitidos tratamentos de eletroquimioterapia em humanos no continente americano. Na Europa, o processo já é realizado em humanos desde 2006 e com ajuda da padronização do processo pela ESOPE, hoje existem cerca de 140 centros de oncologia humana que utilizam da técnica. (ROCHA, 2017).

Entretanto, a eletroquimioterapia exerce uma função importante na oncologia veterinária no Brasil, sendo o país considerado uma das grandes referências na técnica. Para se ter ideia, segundo ROCHA (2017), o Brasil se destaca como o país com maior número de pacientes veterinários tratados por este processo.

O Instituto de Engenharia Biomédica (IEB-UFSC) da Universidade Federal de Santa Catarina tem contribuído desde 2002 com estudos sobre campos elétricos em tecidos biológicos e é responsável por grande parte do reconhecimento do Brasil como autoridade na área de utilização da eletroporação para tratamentos de câncer na área veterinária. (BERKENBROCK, 2016).

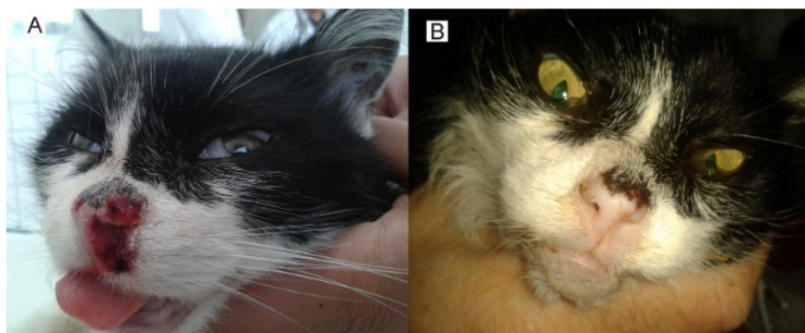


Figura 6 – Antes (A) e depois (B) de tratamento por eletroquimioterapia de gato com carcinoma de células escamosas tegumentar (resultado alcançado num período de 60 dias após 2 seções). (SILVEIRA *et al.*, 2016).

2.6 Margem Cirúrgica

Um conceito de essencial assimilação quando se é falado de retirada de tumor por cirurgia (seja por eletroquimioterapia ou não) é o de Margem Cirúrgica (ou margem de segurança). Essa é uma margem física de operação, usada para garantir a extração e eliminação total das células tumorais.

Para um procedimento de eletroquimioterapia, a margem cirúrgica é responsável por garantir que toda a região atingida pelo câncer sofra eletroporação. Dessa forma, é assegurado que nenhuma célula cancerígena permaneça no indivíduo que passou por EQT. Caso a operação seja realizada sem o conhecimento do conceito, e uma única célula cancerígena reste no tecido operado, o resultado pode ser a proliferação dessa célula cancerígena e retorno completo da doença (a célula irá se dividir descontroladamente novamente).

Em uma primeira avaliação, poderia ser dito que quanto maior a margem cirúrgica, menores seriam as chances do “retorno” do câncer. Todavia, isso significaria um maior trauma cirúrgico. Já o uso de uma margem muito reduzida diminuiria o trauma cirúrgico, ao custo de um aumento de possibilidade na recidiva do tumor.

Uma vantagem da utilização da eletroquimioterapia com relação a cirurgia tradicional de remoção do câncer, é a preservação das células saudáveis. Dessa forma, a técnica permite que uma maior margem de segurança seja aplicada, sem danificar de maneira agressiva essas células. Entretanto, mesmo com a utilização desse procedimento, é interessante minimizar riscos e danos aos tecidos (trauma cirúrgico). Por este motivo, existem tentativas e estudos que visam a padronização (e minimização) das margens cirúrgicas, de maneira a se alinhar a diminuição dos traumas cirúrgicos com a garantia de remoção total do cancro, trazendo um equilíbrio para os valores de margem de segurança e um bom resultado quadro pós-cirúrgico.

Um problema bastante comum enfrentado por estudiosos de margem cirúrgica na hora de definir padrões, é com relação a localidade do tumor. Tendo em vista a potencial insuficiência de utilizar apenas um valor de raio como margem de segurança para a cirurgia. A dificuldade existe, pois no raio indicado - dependendo da localidade do tumor - pode ser que existam estruturas anatômicas de importância funcional ou estética. Estas estruturas devem ser avaliadas pelo cirurgião e paciente se

devem ou não ser operadas, devido a margem cirúrgica (principalmente o conhecimento sobre se as estruturas foram afetadas pela neoplasia ou não). Como afirmado por KOPKE (2005): “O respeito irrestrito a margens de segurança preestabelecidas pode ser um fator causador de sequelas indesejáveis. Por isso, nem sempre as margens de segurança recomendáveis são seguidas rigorosamente na prática.”

Um ponto importante a ser analisado com relação a margem cirúrgica - nos casos do uso da eletroquimioterapia – é a área afetada pelos campos elétricos na eletroporação. BERKENBROCK (2016), concluiu que as áreas afetadas são dependentes da geometria do eletrodo, dos pulsos de tensão aplicados e das características dos tecidos envolvidos. Por este motivo, o estudo de margem segurança nas aplicações desse método devem considerar também estas variáveis. Por consequência, se torna interessante a simulação (computacional ou não) e visualização dos resultados obtidos para cada cenário da operação. Na Figura 7, podemos ver um exemplo da ação dos campos elétricos, indicando onde a eletroporação foi garantida e onde o campo não foi suficiente para eletroporação, exigindo então uma maior margem de segurança.

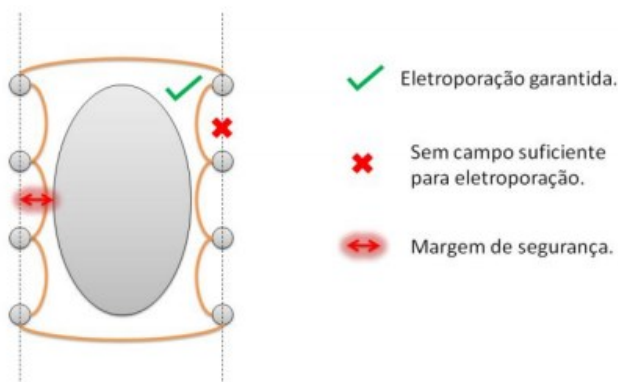


Figura 7 - Área de eletroporação garantida e margem de segurança. Eletrodos representados pelos círculos e o elemento oval representa o tumor. (BERKENBROCK, 2016)

Como exemplo de padronização do tratamento para um dos tipos de câncer foco do trabalho - o câncer de pele melanoma - existem alguns órgãos que tentam definir padrões de margem de segurança. Têm-se, por exemplo, o Instituto Nacional de Câncer, que indica margem de segurança de 5 cm ao redor da lesão, incluindo a fáscia em profundidade (nos tumores de tronco e membros). Já para tumores de face, indicam 2,5 cm de margem. Já a GBM (Grupo Brasileiro de Melanoma) e o Ministério da Saúde (Portaria Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013) recomendam:

“- Melanoma *in situ*: ampliar 0,5 cm de margem;

- Melanoma com espessura de menos de 1 mm: ampliar 1 cm de margem;

- Melanoma com espessura de 1 mm ou mais ou com ulceração: ampliar 1,0 cm de margem e realizar biópsia de linfonodo sentinela;

- Melanoma com espessura entre 1,01-2,0 mm: ampliar 1,0-2,0 cm de margem e realizar biópsia de linfonodo sentinela;

- Melanoma com espessura entre 2,01-4,00 mm: ampliar margem de 2,0 cm ou mais e realizar biópsia de linfonodo sentinela”.

3 SIMULAÇÃO NUMÉRICA

Como o aumento de permeabilidade provindos da aplicação de campos elétricos em tecidos biológicos animais (*e.g.*, EQT) comumente não é visível a olho nu, tem-se que uma das melhores formas de visualização dos efeitos físicos nessas estruturas celulares, seriam obtidos com simulações numéricas. Com o uso de modelagem computacional, é possível observar de forma relativamente precisa, as áreas afetadas pelo processo de eletroporação, ajudando inclusive a distinguir áreas com ER, EIR e não eletroporadas. Estes resultados, podem ser utilizados tanto para estudos científicos, quanto para estudos de possíveis aplicações de EQT nas mais diversas regiões do corpo animal.

Será mostrado nesse capítulo, o software utilizado como base para o desenvolvimento do aplicativo (objetivo deste projeto), o seu funcionamento, a teoria dos métodos de simulação, as equações que regem essas simulações numérica e por fim o modelo utilizado para eletroporação neste trabalho.

3.1 Métodos de Simulação

Nesse tópico, o foco será dado nos principais métodos de simulação existentes no mercado, com uma análise convergindo para as aplicações de campos eletromagnéticos, já que este é o tipo de simulação necessária para o desenvolvimento deste trabalho. Para o entendimento e posterior resumo destes principais métodos, foram utilizados os documentos escritos por: Keysight Technologies (2014); Demuynck e Petersen (2012).

MoM: O método dos momentos (MoM), consiste no uso das funções de Green e das integrais de acoplamento para fazer simulações físicas (como simulações eletromagnéticas). As funções de Green, só são válidas no espaço livre ou em estruturas empilhadas em camadas (deve-se saber o dielétrico que envolve a superfície dos condutores), dessa forma, a grande

desvantagem desta técnica, é que ela não é apropriada para análise de estruturas 3D em geral. Entretanto - para aplicações eletromagnéticas - a mesma permite modelar os campos de maneira eficaz em estruturas planares (“3D Planar Designs”), sendo essa uma das principais vantagens desta técnica. Ela é mais eficaz que outros métodos para este tipo de estrutura, pois a complexidade para a solução dos sistemas não aumenta tão rapidamente quanto em outras técnicas quando se aumenta o tamanho da estrutura. Importante notar que a estrutura fisiológica animal, como um geral, pode ser considerada um design planar e, então, poder-se-ia usufruir dos benefícios da simulação MoM para simulação de campos eletromagnéticos nessas estruturas. Um exemplo onde pode-se perceber bem o conceito planar na estrutura anatômica animal, são nas múltiplas camadas quando avaliamos a derme (pode ser considerada uma estrutura empilhada em camadas). Para eletrodos de contato, essa pode ser uma simulação bastante rápida e eficaz. Uma desvantagem perceptível do MoM seria que, ao se inserir um eletrodo dentro das camadas (no caso deste projeto, a agulha), a técnica deixa de ser eficiente/funcional, pois não se possui mais só apenas estruturas planares empilhadas, mas sim camadas empilhadas com mais um tipo de material com propriedades diferentes de cada estrutura adentrando todo os tecidos. Sendo assim, o MoM não tem usabilidade neste projeto.

FEM: O FEM (simulação de elementos finitos) é uma das técnicas mais flexíveis para análise eletromagnética. Essa técnica requer que os objetos a serem estudados, sejam postos em um tipo de “caixa” (3D), a qual determina os limites de espaço no qual a simulação será feita (define o espaço). Esse espaço dentro da caixa então é dividido em várias regiões menores, nas quais cada uma destas, terá seus campos representados com uma função local. Essas sub-regiões, são geralmente tetraedros e o conjunto dos mesmos é chamado de malha de elementos finitos (vindo então o nome FEM). Cada um desses tetraedros terá seus campos magnéticos e elétricos

representado por vetores, os quais podem ser computados utilizando as equações de Maxwell como equação matriciais que podem ser resolvidas com métodos numéricos. A grande vantagem desse método, é que esse permite a análise de objetos 3D arbitrários, sendo bastante interessante quando formos analisar elementos que não sejam planares/empilhados em camadas (antenas helicoidais são um exemplo de uso dessa técnica). A desvantagem seria que conforme se aumenta o espaço a ser simulado ou a complexidade geométrica do objeto em estudo, se aumenta o número de tetraedros. Dessa forma é aumentado o poder computacional necessário para obtenção do resultado da simulação. Importante notar que este método pode ser bastante funcional para o tipo de simulação que será feito, já que – como mencionado anteriormente – o cenário que estaremos simulando, não é um design totalmente planar.

FDTD: Assim como o FEM, o FDTD (“*Finite Difference Time Domain*”), pode ser usado para análise de objetos 3D arbitrários. Uma das maiores diferenças entre esta simulação e as outras analisadas, é que nessa técnica os algoritmos computam equações de Maxwell de uma maneira totalmente explícita, enquanto nas outras técnicas eram calculadas as equações de Maxwell implicitamente por solução de matrizes. Assim como no FEM, o FDTD também utiliza de uma caixa para truncar o espaço da simulação (condições de contorno) e então todo o volume da caixa é discretizado (dividido em regiões menores) chamadas de células Yee (geralmente de forma hexaédrica). Esse tipo de simulação, como o próprio nome diz, é feita no domínio do tempo, dessa forma o algoritmo utilizado nessa técnica, atualiza os valores dos campos para cada intervalo de tempo, sabendo então o que acontece com a onda enquanto ela se propaga pela estrutura analisada. Uma das grandes vantagens do FDTD com relação ao FEM, é que por não utilizar de matrizes para fazer os cálculos, o uso de memória para esse tipo de técnica é bem reduzido quando em comparação ao FEM. Além disso, o algoritmo usufrui da paralelização de forma

bastante eficaz, o que faz com que nos dias de hoje, com os processadores (gráficos e computacionais / GPU e CPU) cada vez mais tirando proveito dos *multicores* e técnicas de *pipeline*, consegue-se ter um ótimo desempenho devido a “aceleração” dessas estruturas computacionais. Esse tipo de técnica é bastante interessante quando se faz simulações de antenas em *smartphones/celulares*, analisando os efeitos de perturbação que podem ser causados durante o uso do dispositivo ou até mesmo dos materiais que o rodeiam. Para mais, esse método de simulação, nos dá informações de um grande *range* de frequência (devido a simulação acontecer no domínio do tempo, explicado acima). A desvantagem dessa técnica, é que esta requer que seja feita uma simulação para cada “porta” na geometria do dispositivo. Dessa forma, quando se tem N portas, será requerido N simulações para se ter a resposta para cada uma das portas (nos outros métodos isso não acontece, são simuladas todas as portas de uma única vez).

Como visto anteriormente, o MoM não seria viável para este projeto e então não foi considerado na escolha. Sobrou apenas o FDTD e o FEM para escolha de uso nesse projeto.

Para este trabalho, foi utilizado o padrão do método de simulação do COMSOL (software de simulação multi-físicas a ser abordado na próxima sessão), que seria o FEM.

O motivo principal para o uso do método de elementos finitos foi que a base de estudos passados utiliza, de forma geral, vastamente essa técnica para resolução de simulações numéricas em eletroporação. No início dos anos 2000 foi sugerida a utilização do FEM para solução de problemas de campos eletromagnéticos em tecidos biológicos (SEL *et al.*, 2003) e (RAMOS, 2005). A partir deste momento, têm se usado FEM de maneira ampla para o tipo de aplicação a ser estudado e desenvolvido neste trabalho. (DENZI *et al.*, 2015; GARCIA *et al.*, 2011; SUÁREZ *et al.*, 2014).

É importante também citar que para utilização do FDTD (ou qualquer outro método de simulação) são necessários

*software/plugin*s pagos e o IEB-UFSC já possuía licença para o *software* utilizado (COMSOL Multiphysics).

Além disso, existe a hipótese de que um computador que não tivesse GPU e CPU de gerações mais atuais, talvez tivessem uma baixa eficiência na solução dos problemas, já que uma das principais vantagens do FDTD é a utilização de técnicas de *pipeline* presentes em *hardware* mais recentes. Como discutido anteriormente, esse *software* tem a intenção de instruir mais profissionais da área de saúde/veterinária sobre o funcionamento da eletroquimioterapia e por isso, um método que tenha uma eficiência mais abrangente nos diversos *setups* (*hardware*) pode ser mais interessante.

Outro motivo seria que não necessitamos de uma análise em um range grande de frequência (sendo essa uma vantagem do FDTD) em nossa aplicação, já que usamos pulsos de 1Hz com duração de 100 μ s (MIR, 2006).

Como última razão, tem-se que o FEM é um método funcional e que – principalmente para o aplicativo de solução 2D (que é o aplicativo principal; será discutido mais à frente o porquê, mas acredita-se que o aplicativo 2D é mais interessante para mostrar o comportamento dos campos a pessoas leigas no assunto) – acaba por ter um desempenho bastante satisfatório, demorando menos de 1 segundo para resolver problemas de eletroporação 2D em um Core i7 6700k e 16GB de RAM.

3.2 COMSOL Multiphysics®

O COMSOL Multiphysics® (interface na Figura 8) é um *software* multiplataforma que permite análises pelo método de elementos finitos (FEM), simulações multi-físicas e resolução de problemas. O motivo de ser chamado de *Multiphysics* (multi-físicas), é porque o aplicativo possui uma IDE (Ambiente Integral de Desenvolvimento) e um fluxo de trabalho para simulações elétricas, mecânicas, de fluidos e até mesmo químicas. Uma curiosidade é que o aplicativo permite que se

faça diversas aplicações de física em apenas uma simulação, dando oportunidade para, por exemplo, simular um problema que envolva eletricidade e um movimento mecânico ao mesmo tempo. Este também proporciona API's (Interface de Programação de Aplicativos) que permitem o controle do *software* externamente com JAVA e LiveLink para o MATLAB (software interativo de alta performance voltado para o cálculo numérico) e possui uma UX (experiência de usuário) bastante interessante e de fácil operação.

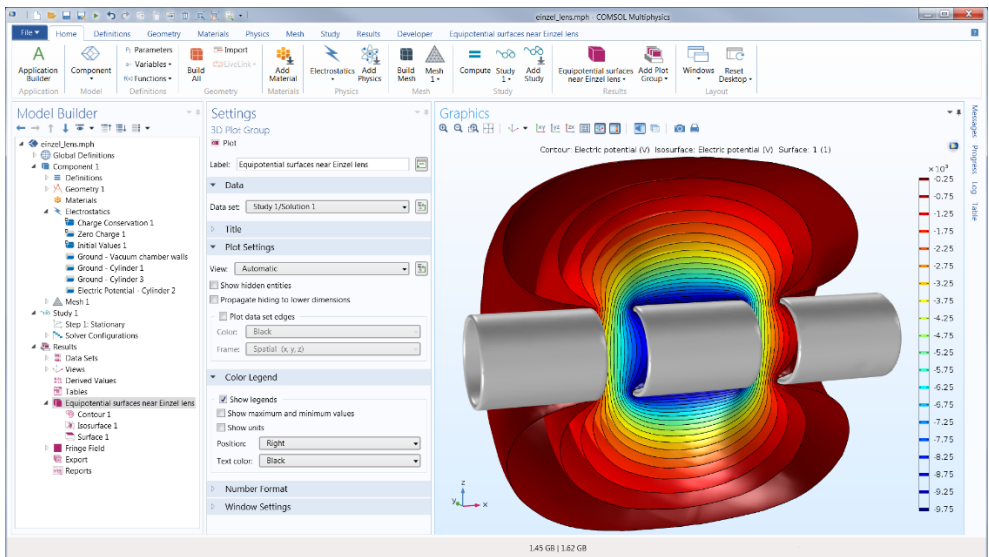


Figura 8 - Interface do COMSOL Multiphysics[®]. (Comsol Inc, 2015).

Um outro fator decisivo para utilização do COMSOL foi a ferramenta no qual o software possui chamada *App Builder* (a interface da ferramenta na Figura 9), o qual permite o desenvolvimento de aplicativos com interfaces customizadas. Os aplicativos podem ser dependentes da licença e do *software* instalado em um computador ou servidor, como também podem

ser aplicativos *Standalone* (independentes, porém requerendo uma licença e versão especial do *software*).

Utilizando de ferramentas *drag-and-drop* (arrastar e soltar) e de programação, é possível obter resultados interessantes com aplicativos altamente customizados e ainda utilizando os recursos deste software (COMSOL Multiphysics®). O aplicativo final desse trabalho foi totalmente desenvolvido neste software, utilizando os módulos elétricos (DC) e o App Builder (Figura 9 demonstra a interface e a Figura 10 mostra o processo de criação de executável).

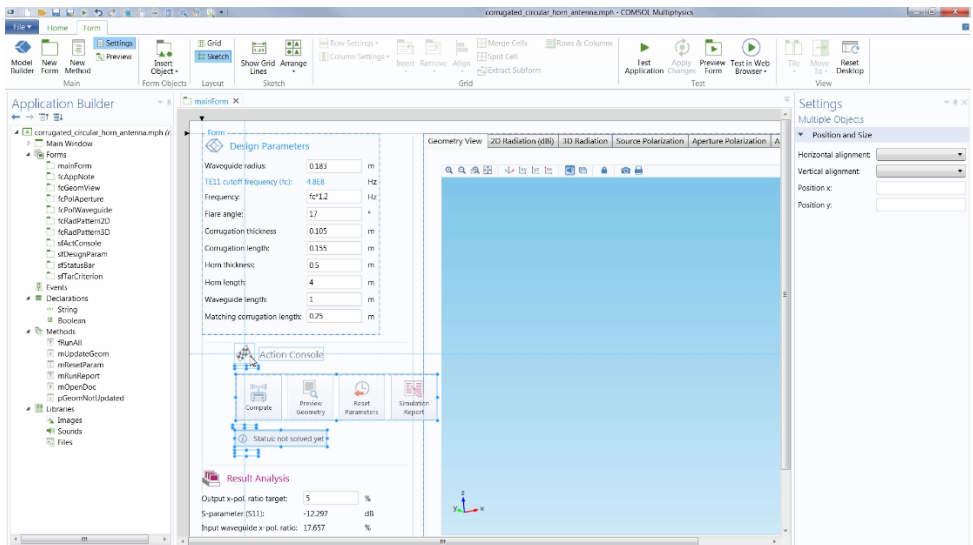


Figura 9 - Interface do App Builder do COMSOL Multiphysics®.

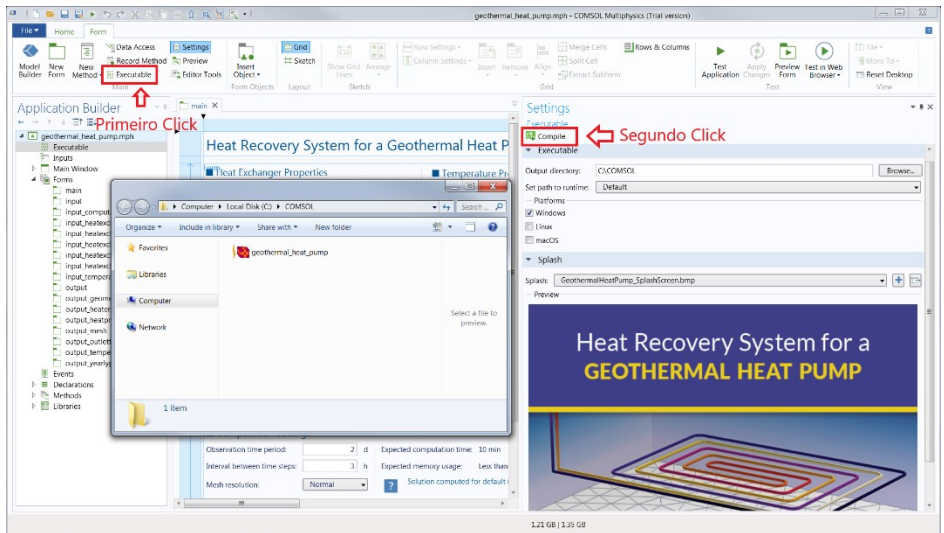


Figura 10 - Exemplo do processo necessário para compilar e gerar arquivo executável do Aplicativo criado. (Modificado de Comsol Inc, 2019).

3.3 Equações de Maxwell – Campos Eletromagnéticos

Sabe-se que o comportamento de qualquer tipo de material na presença de campos eletromagnéticos pode ser descrito pelas Equações de Maxwell, mostradas na Equação 3.1 - Equações de Maxwell Equação 3.1.

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t}; \quad \nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho}{\varepsilon_0}; \quad \nabla \cdot \mathbf{B} = 0; \quad \nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \left(\mathbf{J} + \varepsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \right)$$

Equação 3.1 - Equações de Maxwell

Normalmente na eletroquimioterapia são aplicados 8 pulsos de tensão de 100 μs , com frequência de 1 Hz. Entretanto, é comumente utilizado na modelagem da eletroporação uma simulação do campo elétrico em regime permanente. (SUZUKI,

2016), (GUEDERT, 2017), (BERKENBROCK, 2016). No software de simulação COMSOL utilizamos o módulo DC.

Dessa forma, pode-se modelar a eletroporação e resolver numericamente a distribuição de campos elétricos nos tecidos biológicos utilizando Equação 3.2.

$$-\nabla \cdot (\sigma \cdot \nabla V) = 0$$

Equação 3.2 - Princípio de Conservação de Cargas

Nesta equação, σ representa a condutividade elétrica do material (neste caso, dos tecidos) (S/m) e V é o potencial elétrico (V).

São necessárias condições de contorno para garantir a singularidade da solução. É então utilizada a Condição de Contorno de Dirichlet na superfície de contato entre o tecido e o eletrodo (agulhas ou placas paralelas). Já nos limites externos dos modelos, aplica-se a Condição de Contorno de Neuman (define-se a densidade de corrente elétrica normal como sendo igual a 0 A/m²), de forma a desassociar matematicamente o condutor de sua adjacência (COROVIC, 2013).

3.4 Modelo Eletroporação (Tecidos)

Nos modelos computacionais de eletroporação é comum fazer uma simplificação e considerar um corte dos tecidos na forma de paralelepípedo (para visualizações 3D) e quando analisado 2D, simplesmente um retângulo.

Nas análises 2D, pode-se ver um corte transversal do paralelepípedo das visualizações 3D, possuindo uma área tecidual e uma área tumoral dentro dessa camada de tecidos. Geralmente, para a modelagem 2D é utilizado um círculo ou uma elipse para representar um corte do tumor. Tem-se também os eletrodos responsáveis pela produção do campo elétrico nos

tecidos. Dependendo do tipo do eletrodo, existem variadas formas geométricas e estes também devem estar na seção 2D da simulação inseridos na área tecidual. Exemplos de forma geométrica de um eletrodo seriam o círculo que pode corresponder a um eletrodo de agulha ou um retângulo representando uma das placas do eletrodo de placas paralelas.

Já nas análises 3D, são representadas as camadas de tecidos justapostas uma sobre as outras dentro do paralelepípedo. Um exemplo do arranjo dessas camadas seria: epiderme, logo abaixo a derme e então o músculo na camada mais inferior. Nesse estudo, analogamente ao estudo 2D, utiliza-se um volume tumoral aproximado por esferas ou elipsoides para caracterizar o estudo dos efeitos da eletroporação no tumor para esse corte tecidual. Como na simulação 2D, é necessário então a inserção dos eletrodos no problema. Novamente, dependendo do tipo de eletrodo existe uma representação geométrica aproximada para o mesmo. Exemplos dessas formas geométricas seriam o eletrodo de agulha aproximado para um cilindro e um dos eletrodos de placa paralela apresentado como um paralelepípedo. No caso 3D, têm-se diferentes formas de aplicação dos eletrodos já que estes podem ser eletrodos de contato (não invasivos) ou eletrodos de inserção (invasivos), cada um com sua própria representação na simulação.

Para ambos os modelos, é feita uma caracterização elétrica para todos os materiais utilizados na simulação conforme dados experimentais e teóricos. Isso é necessário, pois como discutido na seção 3.3, é utilizada a Equação 3.2 para se modelar a eletroporação e resolver a distribuição de campos. Esta equação tem como uma de suas dependências a condutividade elétrica dos materiais (σ).

É crucial notar aqui que conforme discutido anteriormente, a eletroporação acaba por modificar o tamanho dos poros das células durante seu processo. Isso acarreta também em um aumento da corrente elétrica durante o procedimento. Cukjati (2017). Isso demonstra que existe uma alteração na

condutividade dos tecidos dependente dos campos elétricos aplicados, ou seja, células eletroporadas têm condutividade maior que células regulares. Suzuki (2015).

É necessário então um modelo que represente essas alterações de condutividade das células, um deles foi proposto por Miklavcic *et al.* (2005), os quais usaram um modelo sigmoidal de dependência (Equação 3.3). Este modelo já foi utilizado em trabalhos como o de Suzuki *et al.* (2015) e obteve-se resultados bastante satisfatórios e próximos aos obtidos na prática.

$$\sigma(E) = \sigma_0 + \frac{\sigma_{\max} - \sigma_0}{1 + D \cdot e^{-\frac{E-A}{B}}}$$

$$A = \frac{E_{IRE}}{2} + \frac{E_{RE}}{2}$$

$$B = \frac{E_{IRE}}{C} - \frac{E_{RE}}{C}$$

Equação 3.3 - Dependência da Condutividade com o Campo Elétrico

Na Equação 3.3: σ_{\max} é a condutividade elétrica máxima do tecido permeabilizado; σ_0 é a condutividade elétrica inicial; E_{REV} e E_{IREV} são respectivamente os limites onde começa a existir eletroporação reversível e eletroporação irreversível; $C=8$ e $D=10$ são parâmetros da função sigmoidal. Suzuki (2015).

Obtém-se então os valores das variáveis presentes na equação em literatura ou em dados experimentais. Os valores utilizados para esse trabalho são representados na Tabela 1. (Miklavcic, 2005; Van, 1984).

	σ_0 (S/m)	$\sigma_{\text{máx}}$ (S/m)	E_{REV} (kV/m)	E_{IREV} (kV/m)
<i>Epiderme</i>	0.008	0.800	40	120
<i>Derme</i>	0.250	1.000	30	120
<i>Músculo</i>	0.135	0.340	20	80
<i>Tumor</i>	0.300	0.750	40	80
<i>Cobre</i>	6×10^7	6×10^7	-	-

Tabela 1 - Parâmetros elétricos de condutividade e campos elétricos necessários para E_{RE} e E_{IRE} de certos tecidos/materiais. (Miklavcic, 2005) e (Van, 1984).

Pode ser visto na Figura 11 o gráfico das condutividades elétricas dos tecidos com relação a intensidade do campo elétrico aplicado (*i.e.*, $\sigma(E)$). (SUZUKI, 2015). Esse gráfico também foi gerado pelo autor desse trabalho no software do COMSOL de forma isolada para cada tecido. Isto permite observar se a modelagem havia sido feita de maneira correta – os *plots* podem ser vistos no Capítulo 4.

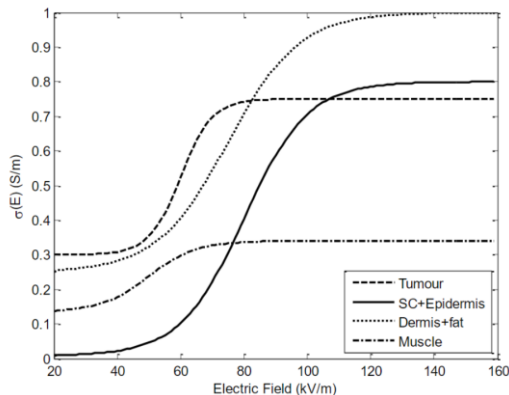


Figura 11 - Dependência da condutividade (σ) com relação ao campo elétrico sofrido pelos 4 tipos de tecidos: tumor, epiderme/Estrato córneo, derme/gordura e músculo. (SUZUKI, 2015).

Com todo esse modelo devidamente inserido no simulador de escolha, então é feita a malha usando o método de simulação desejado (FEM, nesse caso) e por último analisa-se o estudo de maneira eficiente (discutido na Sessão 4.2).

4 DESENVOLVIMENTO DO APLICATIVO

Neste capítulo, serão explicados o planejamento e desenvolvimento das simulações de interesse que resultam, como objeto final, no software da proposta deste projeto. Como resultado final, poderá se observar *in silico* os mais diversos resultados, conforme o usuário altera os valores dos parâmetros disponíveis na interface.

Conforme iniciou-se o desenvolvimento do projeto, foi possível perceber que seria interessante desenvolver dois aplicativos com propostas semelhantes, porém com visualizações diferentes. Por este motivo, foram desenvolvidos um aplicativo com uma visualização 2D (corte transversal, supondo uma vista superior do problema) e outro aplicativo 3D (onde o usuário pode interagir e visualizar todo o problema).

4.1 Aplicativo 2D

Para o desenvolvimento do aplicativo foi necessário primeiramente uma simulação modelo no COMSOL. A partir desta simulação, é possível criar um aplicativo com parâmetros modificáveis pelo usuário através do *App Builder*.

Para que fosse feito a simulação base, começa-se criando um projeto no COMSOL e definindo todos os parâmetros que serão utilizados para a construção da simulação. Os parâmetros foram escolhidos com base nos conhecimentos adquiridos e seguindo o descrito nos capítulos 2 e 3 deste trabalho. Na Figura 12, é possível visualizar a tela de *Parameters* do COMSOL com todos os parâmetros utilizados no aplicativo 2D. A maioria dos valores mostrados na Figura 12 já foi discutido neste texto (constantes, valores do modelo sigmoidal utilizado). Entretanto, os outros valores dependem de cada cenário, exemplos são: “Raio do Tumor”, “Tensão Aplicada”, “Largura da Derme” (tamanho dos lados do quadrado que representam a derme), “Distâncias entre eletrodos” e “Espessura dos eletrodos” (variam de acordo com o eletrodo usado, entretanto usou-se

valores costumeiros que puderam ser encontrados na literatura. (SUZUKI *et al.*, 2015) e (GUEDERT, 2017)), “Número de Agulhas” e por fim “Mudar distância em X e Y” (os deslocamentos dos eletrodos nos eixos X e Y).

Parameters			
Label: Parameters 1			
Parameters			
Name	Expression	Value	Description
rad_electrode	$w_electrode/2$	7.5E-4 m	Raio dos Eletrodos
d1_electrode	7 [mm]	0.007 m	Distância entre o polo positivo e negativo (Agulha)
d2_electrode	3 [mm]	0.003 m	Distância entre eletrodos
rad_tumour	2.9 [mm]	0.0029 m	Raio do Tumor
w_dermis	25 [mm]	0.025 m	Largura da Derme
sigma0_tumour	0.3 [S/m]	0.3 S/m	Condutividade inicial do Tumor
sigma0_dermis	0.25 [S/m]	0.25 S/m	Condutividade inicial da Derme
v0	400 [V]	400 V	Tensão aplicada
sigma1_dermis	1 [S/m]	1 S/m	Condutividade Máxima da Derme
sigma1_tumour	0.75 [S/m]	0.75 S/m	Condutividade Máxima do Tumor
Er_dermis	30 [kV/m]	30000 V/m	Erev derme
Ei_dermis	120 [kV/m]	1.2E5 V/m	Eirrev derme
Er_tumour	40 [kV/m]	40000 V/m	Erev tumor
Ei_tumour	80 [kV/m]	80000 V/m	Eirrev tumor
D	10	10	Constante da equação de Condutividade
C	8	8	Constante da equação de Condutividade
A_dermis	$(Er_dermis+Ei_dermis)/2$	75000 V/m	Constante A da derme
B_dermis	$(Ei_dermis-Er_dermis)/C$	11250 V/m	Constante B da derme
A_tumour	$(Ei_tumour+Er_tumour)/2$	60000 V/m	Constante A do tumor
B_tumour	$(Ei_tumour-Er_tumour)/C$	5000 V/m	Constante B do tumor
n_needles	6	6	Número de Agulhas
w_electrode	1.5 [mm]	0.0015 m	Espessura dos Eletrodos
x_distance	0 [mm]	0 m	Mudar distância em X
y_distance	0 [mm]	0 m	Mudar distância em Y

Figura 12 - Parâmetros utilizados para construção do Aplicativo 2D.

Após a inserção dos parâmetros, a geometria do estudo de caso foi criada. Conforme previamente discutido, serão utilizados: um retângulo para representar a derme (Figura 13), um círculo para representar o tumor (Figura 14) e mais círculos para representar as agulhas (Figuras 15, 16, 17, 18). Os tamanhos e posições das geometrias foram definidos na criação de cada uma destas com base nos parâmetros mostrados na Figura 12 e podem ser vistos nas Figuras 13, 14, 15, 16, 17, 18.

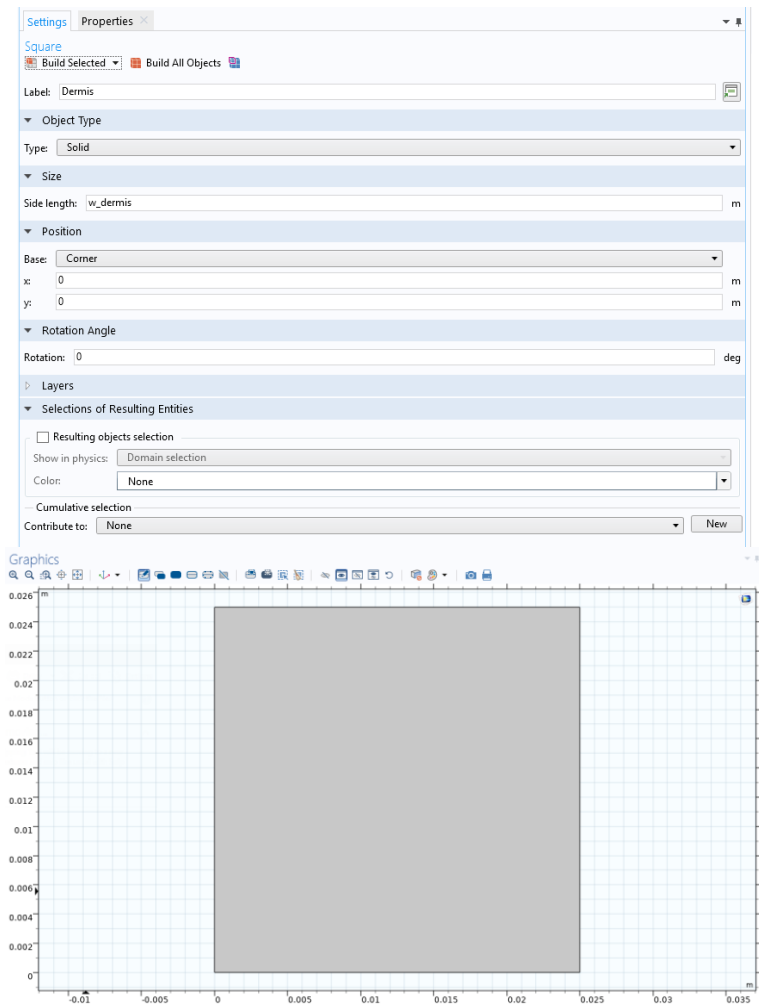


Figura 13 - Definição da geometria da derme e sua representação.

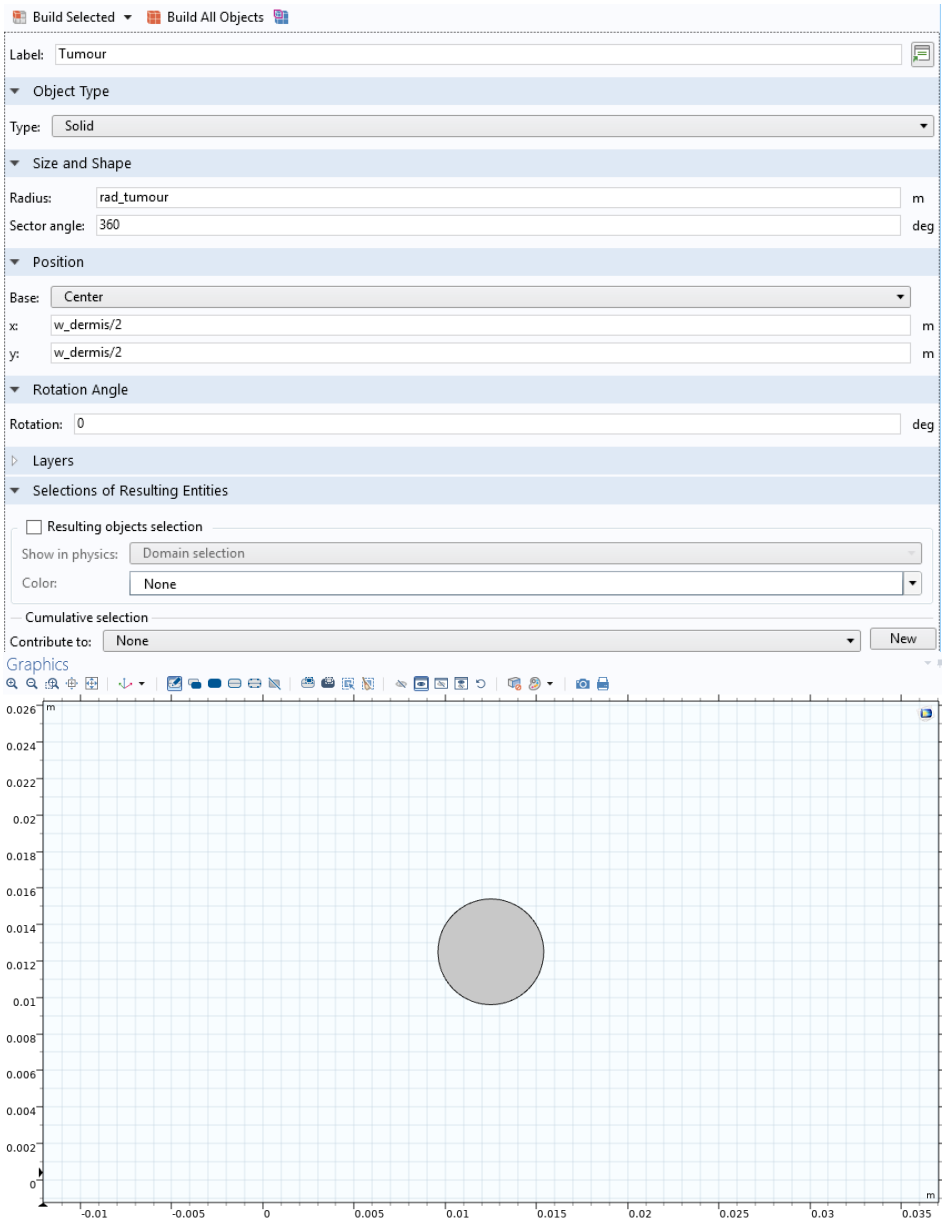


Figura 14 - Definição da geometria do tumor e sua representação.

Circle

Build Selected Build All Objects

Label: 6Electrodes_1+

Object Type

Type: Solid

Size and Shape

Radius: rad_electrode m

Sector angle: 360 deg

Position

Base: Center

x: $w_dermis/2 - (rad_electrode + d1_electrode/2) + x_distance$ m

y: $w_dermis/2 + y_distance$ m

Rotation Angle

Rotation: 0 deg

Layers

Selections of Resulting Entities

Resulting objects selection

Show in physics: Domain selection

Color: None

Cumulative selection

Contribute to: None New

Graphics

Figura 15 - Definição da geometria e posição do eletrodo positivo que dá origem a todos os eletrodos positivos (Elec+) e sua representação.

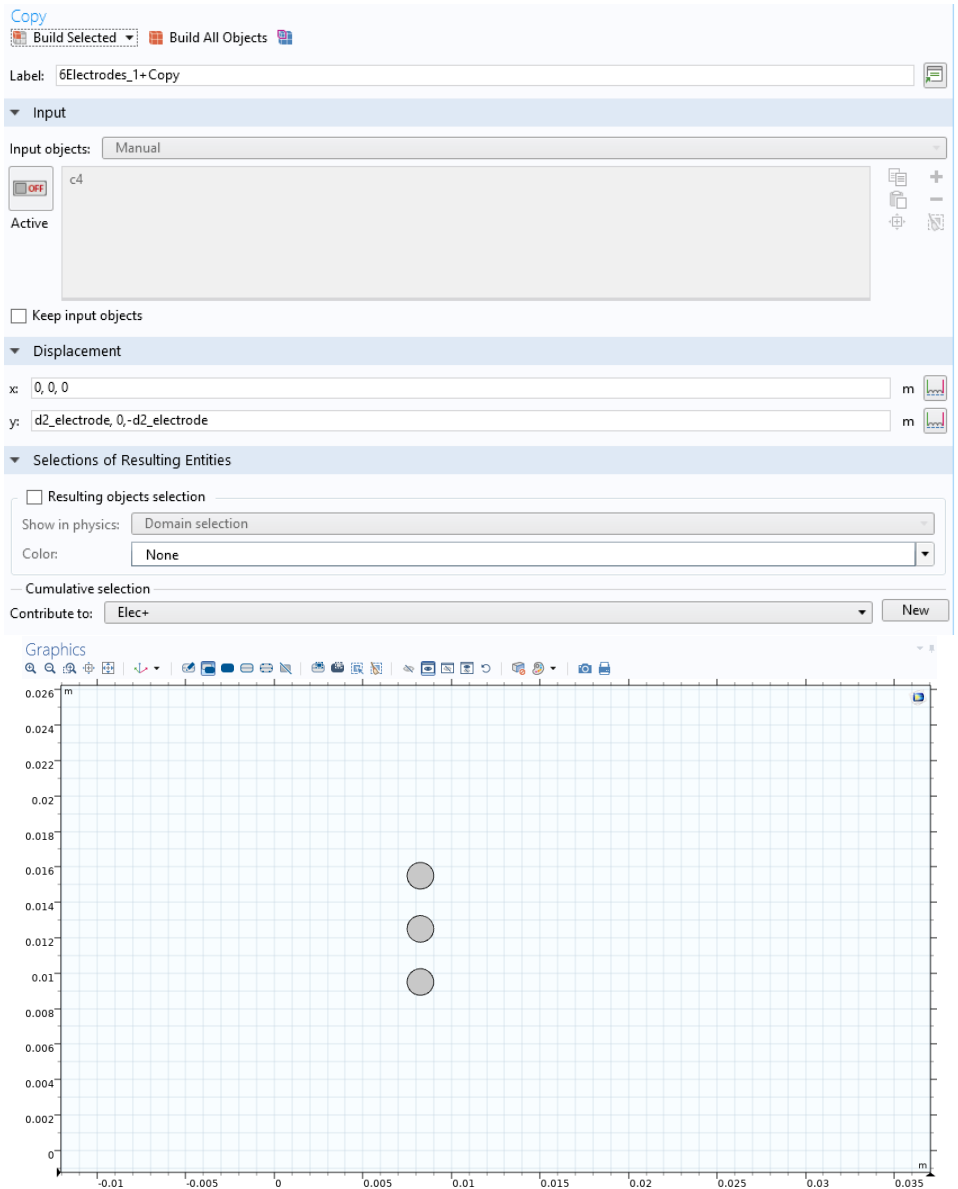


Figura 16 - Definição da geometria e posição dos eletrodos positivos (Elec+) e suas representações. Utilizado sistema de cópia do eletrodo origem da Figura 15.

Circle

Build Selected Build All Objects

Label: 6Electrodes_1+ 2

Object Type

Type: Solid

Size and Shape

Radius: rad_electrode m

Sector angle: 360 deg

Position

Base: Center

x: $w_dermis/2 - (rad_electrode + d1_electrode/2) + rad_electrode * 2 + d1_electrode + x_distance$ m

y: $w_dermis/2 + y_distance$ m

Rotation Angle

Rotation: 0 deg

Layers

Selections of Resulting Entities

Resulting objects selection

Show in physics: Domain selection

Color: None

Cumulative selection

Contribute to: None New

Graphics

Figura 17 - Definição da geometria e posição do eletrodo aterrado que dá origem a todos os eletrodos aterrados (Elec-) e sua representação.

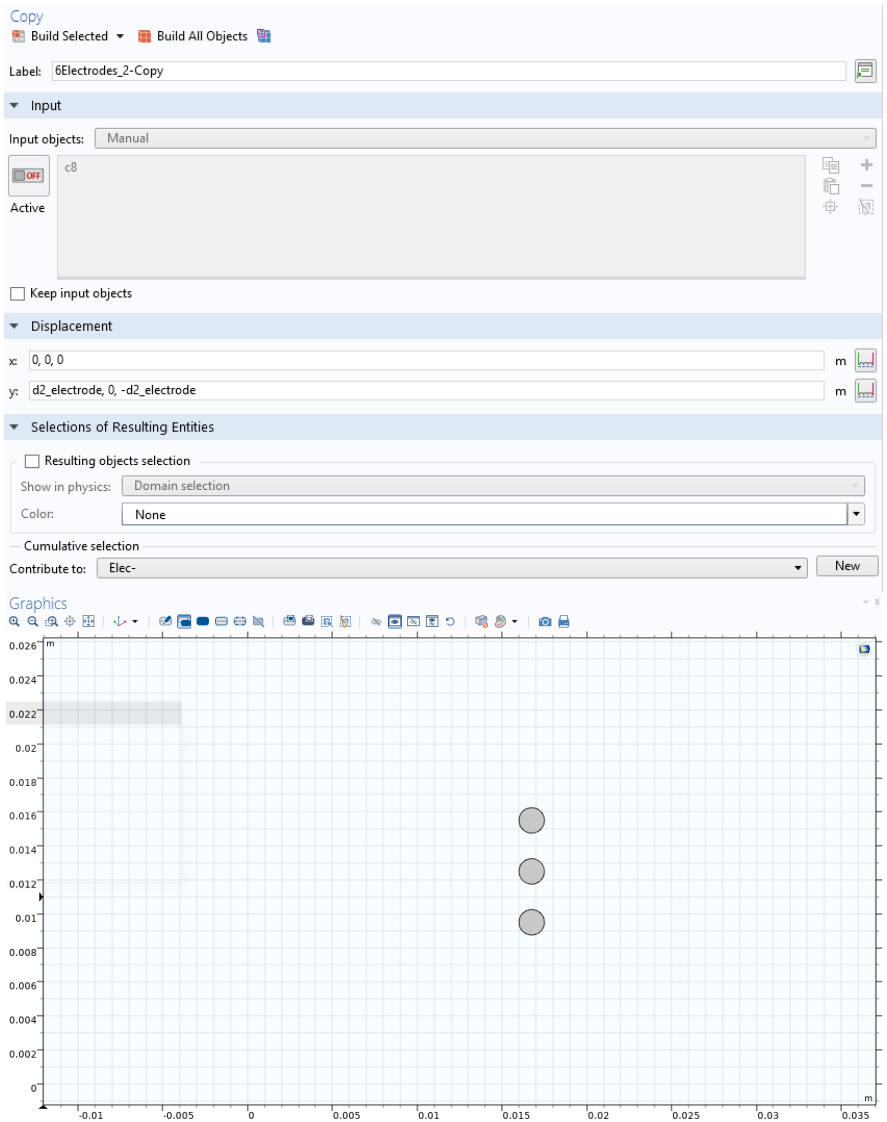


Figura 18 - Definição da geometria e posição dos eletrodos aterrados (Elec-) e suas representações. Utilizado sistema de cópia do eletrodo origem da Figura 17.

Com todas as geometrias definidas, obteve-se então a figura final demonstrada na Figura 19, o qual é constituída de todas as geometrias previamente apresentadas.

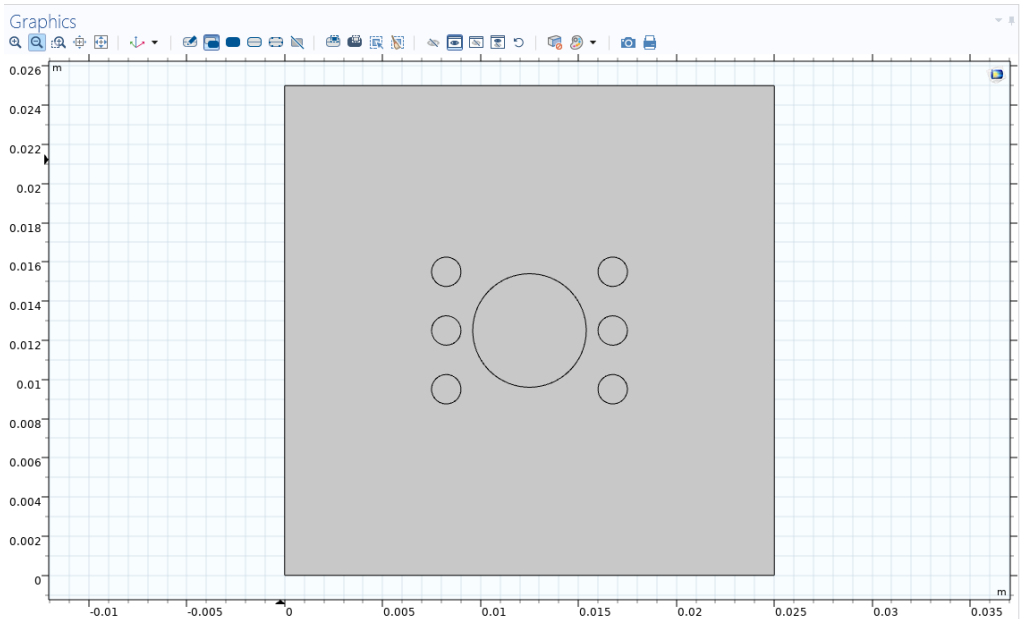


Figura 19 - Representação de todas as geometrias criadas para essa versão do software.

No projeto desenvolvido, percebeu-se que seria interessante que no aplicativo final, o usuário pudesse escolher a quantidade de agulhas que seria utilizado para a simulação. Dessa forma, uma das dificuldades foi descobrir como isso poderia ser implantado de uma melhor forma. A solução descoberta foi através da utilização de estruturas condicionais para as diferentes geometrias. O uso da estrutura condicional *if* dentro da criação das geometrias, tornou possível a alteração do número de agulhas utilizando do parâmetro *n_needles* – o qual define o número de agulhas na simulação. Com a estrutura apresentada na Figura 19, foi possível, obter diferentes

configurações de números de agulha pela alteração de $n_needles$.

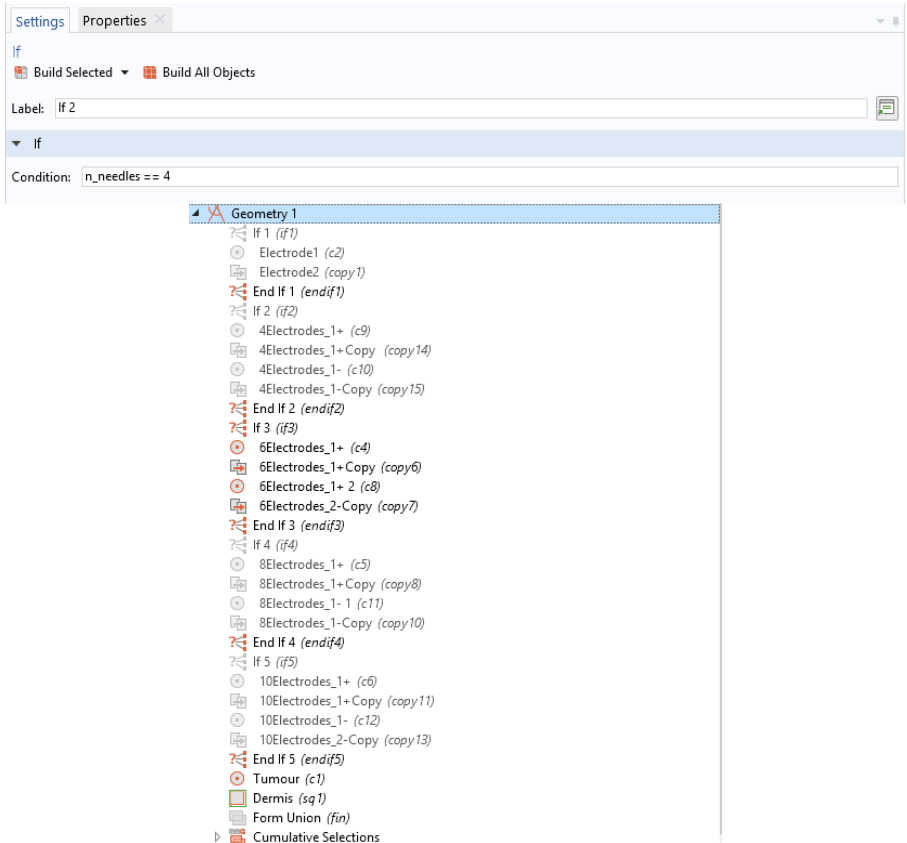


Figura 20 - Definição das expressões condicionais para a criação de geometrias referentes às agulhas e sua estrutura.

Outro desafio percebido, foi quanto a definição dos polos positivos e negativos. O COMSOL utiliza de um sistema de definições que ajuda a indicar o tipo de material a ser utilizado por cada geometria e também para definir os polos da mesma. Quando utilizada a estrutura condicional *if*, as definições elétricas e limites para os eletrodos eram perdidas de forma que

dificultou o uso dessa estrutura. Isso acontece, pois, dependendo do valor de $n_needles$ diferentes configurações de eletrodos seriam definidas para o problema. Isso não ocorre com as outras geometrias, já que elas não estão dentro da estrutura condicional e são sempre construídas. Por este motivo, foi necessário que fosse utilizado um conceito e *tool* aprendido durante o desenvolvimento do projeto chamado de *Cumulative Selection* pelo COMSOL. Com esta ferramenta, foi possível definir de maneira fixa todos os eletrodos do lado esquerdo como “Elec+” e todos os eletrodos do lado direito como “Elec-”, impondo uma seleção na construção de cada um dos eletrodos. Dessa forma, independente dos mesmos estarem sendo construídos por causa da estrutura condicional ou não, a definição não será perdida e não terão problemas na hora de definir: a simulação desejada (Electric Currents – DC: simulação física de correntes elétricas em regime permanente disponível no COMSOL); onde os potenciais devem ser aplicados; a associação da definição de qual matéria é constituída cada geometria.

Para as definições de Derme e Tumor, foi possível utilizar da ferramenta de definições da maneira mais convencional, definindo explicitamente e selecionando as geometrias correspondentes à Derme (Figura 21) e ao Tumor (Figura 22).

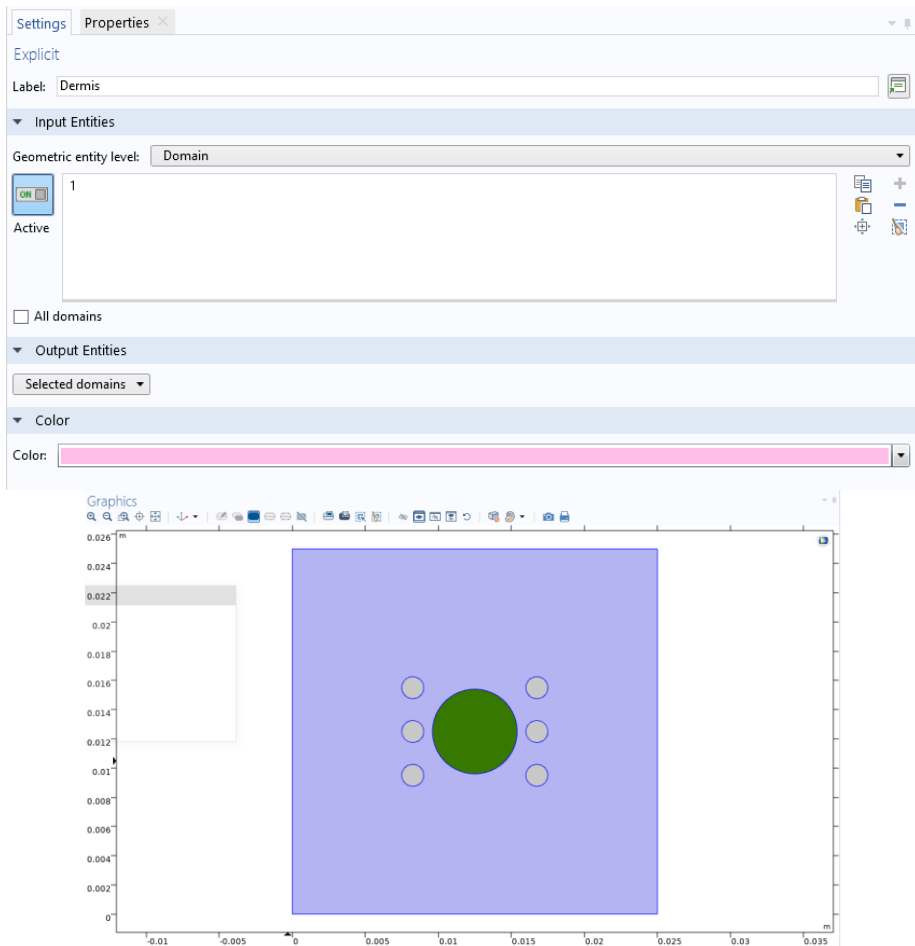


Figura 21 - Definição explícita da derme (parte selecionada demonstrada pela cor azul).

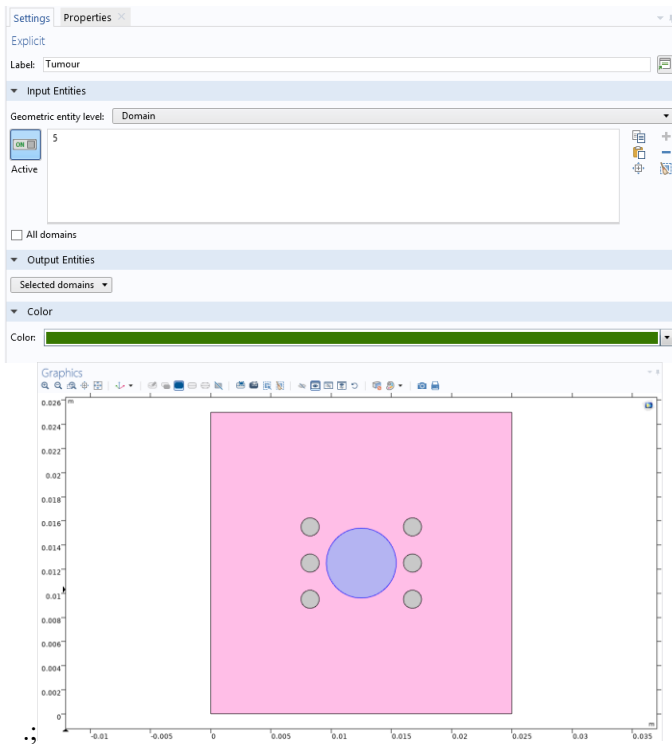


Figura 22 - - Definição explícita do tumor (parte selecionada demonstrada pela cor azul).

Como próximo passo, deve-se então definir os materiais de cada uma das geometrias presentes no projeto. Para a simulação elétrica desejada, as propriedades de Condutividade Elétrica e Permissividade Relativa são suficientes.

O cobre já é um material presente na biblioteca de materiais do COMSOL, então apenas precisamos selecionar quais elementos eram feitos de cobre (no caso, apenas os eletrodos). Utilizando do conceito de *Cumulative Selection*, foram então definidos que todos os elementos “Elec+” e “Elec-” são feitos de puro cobre (eletrodos de agulha).

Material

Label:

Geometric Entity Selection

Geometric entity level:

Selection:

Active: 2
 3
 4

Override

Material Properties

Material Contents

Property	Variable	Value	Unit	Property group
Relative permeability	mur_iso ; m...	1	1	Basic
Electrical conductivity	sigma_iso ; s...	5.998e7[S/m]	S/m	Basic
Heat capacity at constant pressure	Cp	385[J/(kg*K)]	J/(kg*K)	Basic
Relative permittivity	epsilon_iso...	1	1	Basic
Surface emissivity	epsilon_rad	0.5	1	Basic
Density	rho	8940[kg/m^3]	kg/m^3	Basic
Thermal conductivity	k_iso ; kii = k...	400[W/(m*K)]	W/(m*K)	Basic
Young's modulus	E	126e9[Pa]	Pa	Young's modulus and Poisson's ratio
Poisson's ratio	nu	0.34	1	Young's modulus and Poisson's ratio
Reference resistivity	rho0	1.667e-8[ohm*m...]	$\Omega\cdot m$	Linearized resistivity
Resistivity temperature coefficient	alpha	3.862e-3[1/K]	1/K	Linearized resistivity
Reference temperature	Tref	293.15[K]	K	Linearized resistivity

Graphics

0.026 m

0.024

0.022

0.02

0.018

0.016

0.014

0.012

0.01

0.008

0.006

0.004

0.002

0

-0.01 -0.005 0 0.005 0.01 0.015 0.02 0.025 0.03 0.035 m

Figura 23 - Configuração e indicação do material dos eletrodos com potencial positivo (Elec+).

Material

Label: Copper 1

Geometric Entity Selection

Geometric entity level: Domain

Selection: Elec-

Active: 6, 7, 8

Override

Material Properties

Material Contents

Property	Variable	Value	Unit	Property group
Relative permeability	mur_iso ; m...	1	1	Basic
Electrical conductivity	sigma_iso ; s...	5.998e7[S/m]	S/m	Basic
Heat capacity at constant pressure	Cp	385[J/(kg*K)]	J/(kg*K)	Basic
Relative permittivity	epsilon_iso...	1	1	Basic
Surface emissivity	epsilon_rad	0.5	1	Basic
Density	rho	8940[kg/m^3]	kg/m^3	Basic
Thermal conductivity	k_iso ; kii = k...	400[W/(m*K)]	W/(m*K)	Basic
Young's modulus	E	126e9[Pa]	Pa	Young's modulus and Poisson's ratio
Poisson's ratio	nu	0.34	1	Young's modulus and Poisson's ratio
Reference resistivity	rho0	1.667e-8[ohm*...	Ω-m	Linearized resistivity
Resistivity temperature coefficient	alpha	3.862e-3[1/K]	1/K	Linearized resistivity
Reference temperature	Tref	293.15[K]	K	Linearized resistivity

Graphics

Figura 24 - Configuração e indicação do material dos eletrodos com potencial 0 V (Elec-).

Depois era necessário definir os parâmetros elétricos para cada tecido que seria utilizado na simulação. Para a versão 2D, utilizamos os tecidos de derme e do tumor. Utilizando dos valores da Tabela 1 (as quais já foram previamente inseridas nos parâmetros) e das equações discriminadas em Equação 3.3 foi desenvolvida a modelagem elétrica destes materiais, os quais são necessários para esta simulação. Nas Figuras 25 e 26, podem ser vistas as definições elétricas da derme e na Figura 27 o tumor (para ambos materiais foram utilizadas de funções analíticas para descrever suas condutividades, sendo as funções obtidas do modelo sigmoidal descrito na sessão 3.4).

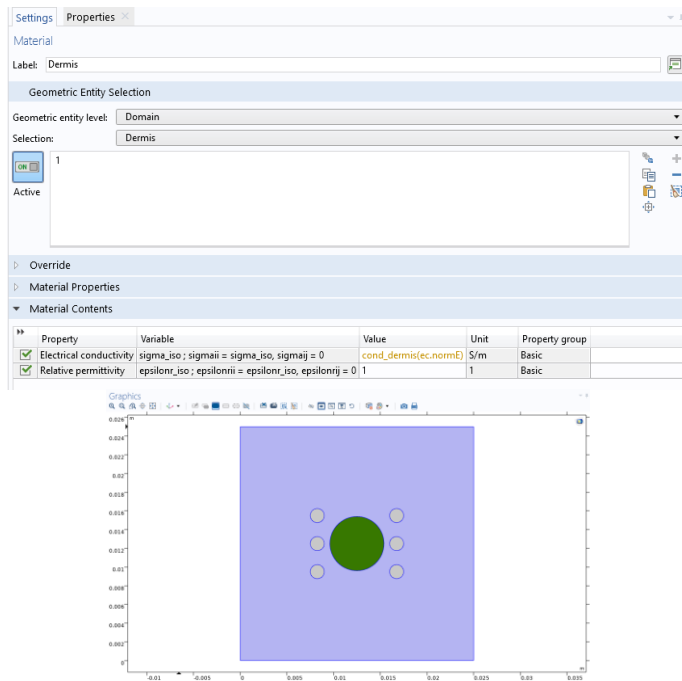


Figura 25 - Definições de propriedades elétricas da derme e seleção de qual geometria é constituída deste material (áreas em azul).

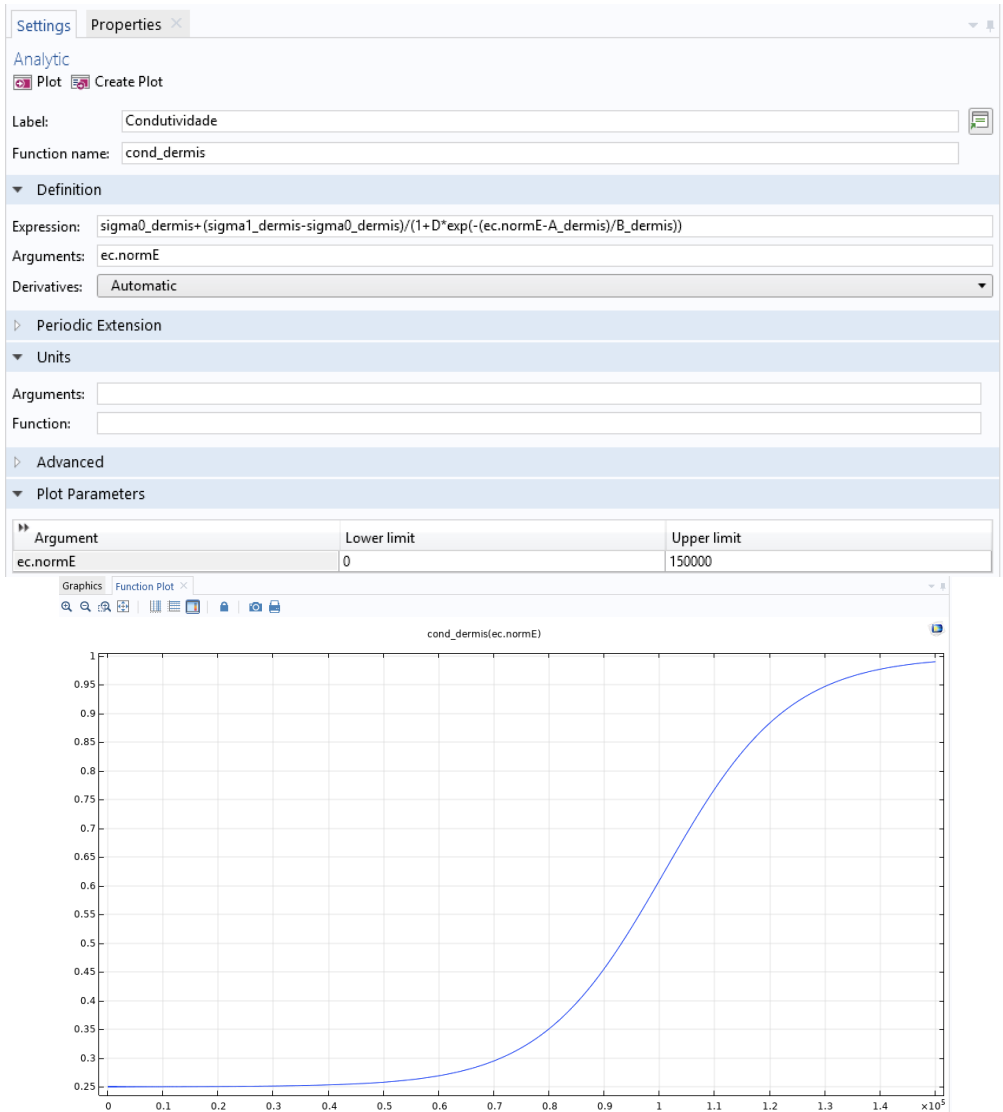


Figura 26 - Definição da função analítica que define o comportamento da condutividade da derme – o qual é variante com o campo elétrico - e *plot* de condutividade da derme (eixo Y em S/m) por valor do campo elétrico aplicado (eixo X em $\times 10^5$ Volts/m).

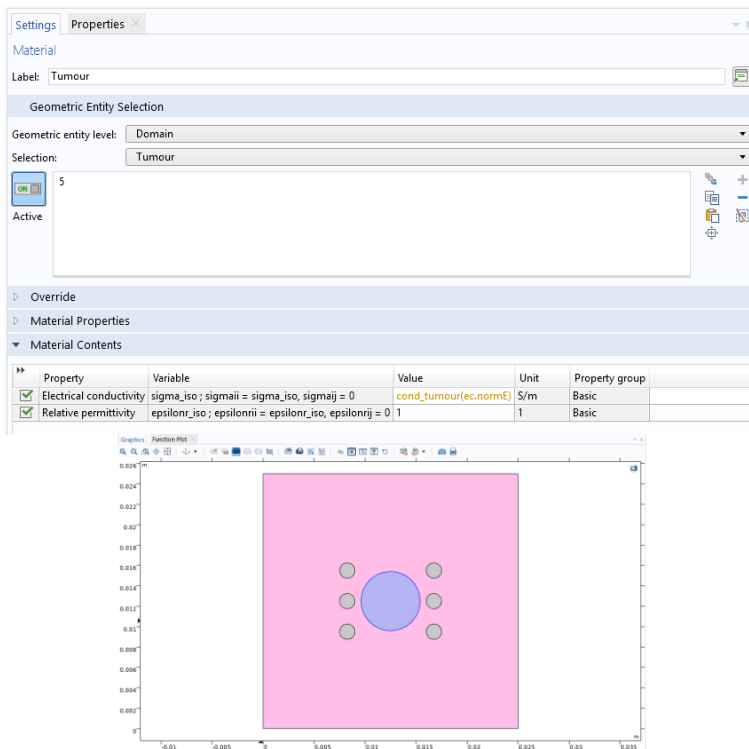


Figura 27 - Definições de propriedades elétricas do tumor e seleção de qual geometria é constituída deste material (áreas em azul).

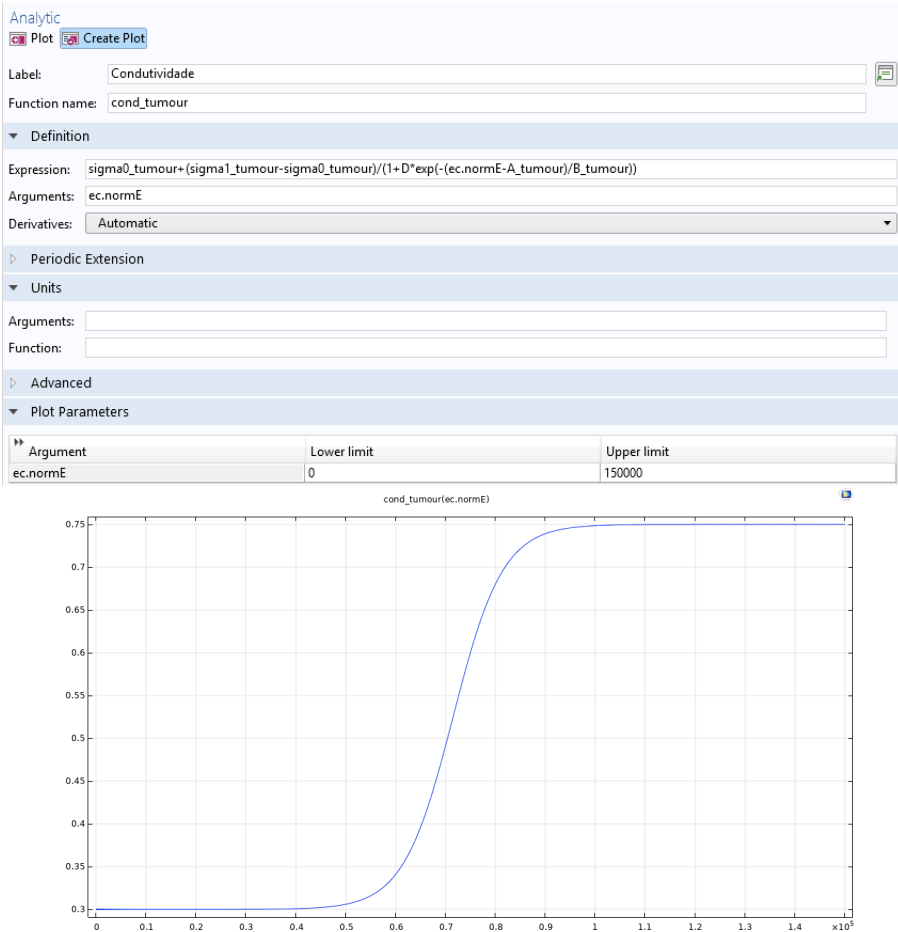


Figura 28 - Definição da função analítica que define o comportamento da condutividade do tumor – o qual é variante com o campo elétrico - e plot de condutividade do tumor (eixo Y em S/m) por valor do campo elétrico aplicado (eixo X em $\cdot 10^5$ Volts/m).

Foi então selecionada e configurada qual tipo de simulação física se desejava para nossa análise. Como já discutido no capítulo 3, desejamos fazer uma simulação elétrica e por esse motivo utilizaremos as físicas do COMSOL definidas como Electric Currents. A simulação de correntes elétricas é

aplicada para todas as geometrias criadas. Nela, também são definidos quais são os terminais elétricos – (*i.e.*, os eletrodos, sendo um terra e outro o terminal positivo). Além disso, é definido o potencial que será aplicado no terminal, o qual é buscado de um dos parâmetros (v_0). “Elec+” foi determinado sempre como terminal onde o potencial v_0 é aplicado e “Elec-” será o terminal de terra (potencial de 0 V). Valores iniciais foram definidos como potencial de 0 V, já que estamos fazendo a simulação considerando que não havia estímulos elétricos antes do processo de eletroporação simulado. A conservação das correntes foi feita de maneira a abranger todos os tecidos da simulação e o isolamento elétrico tem como limitantes a barreira entre o espaço sem materiais e a maior das geometrias criadas (que representa o tecido da derme).

O próximo passo foi criar a malha que será utilizada para resolução da simulação utilizando método FEM (discutida na sessão 3.1). Foi escolhida uma malha com tamanho de elemento *Finer*, o que possibilitou um balanço entre desempenho e qualidade da solução. Pode-se ver o resultado obtido na Figura 29.

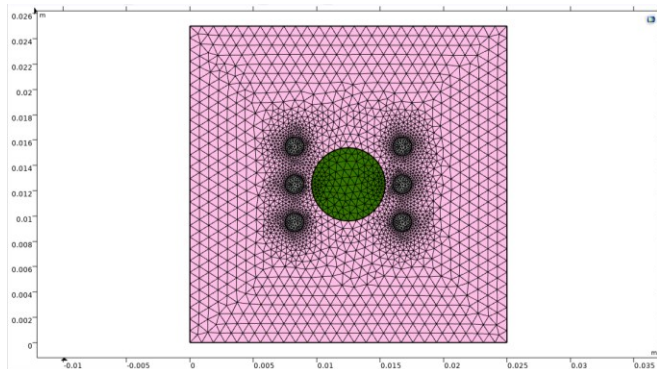


Figura 29 - Malha utilizada para resolver o problema criado.

Com tudo definido, pode-se definir um estudo para a física de Corrente Elétricas e então computar os resultados através do

botão “*Compute*” do COMSOL. Feito isso os resultados serão obtidos e então pode-se escolher uma maneira de mostrar os resultados graficamente. Para o modelo 2D foi escolhido mostrar um Plot 2D, onde foi configurado da seguinte maneira:

- As regiões não eletroporadas serão representadas pela cor branca

- Regiões eletroporadas reversivelmente terão cores “arco-íris” (o qual: valores mais altos de campo elétrico significam representações por cores que emitem um maior comprimento de onda – vermelho escuro sendo o maior valor; valores mais baixos de campo elétrico significam representações por cores que emitem menores comprimentos de onda – azul escuro sendo o menor valor).

- Regiões eletroporadas irreversivelmente serão representadas pela cor preta.

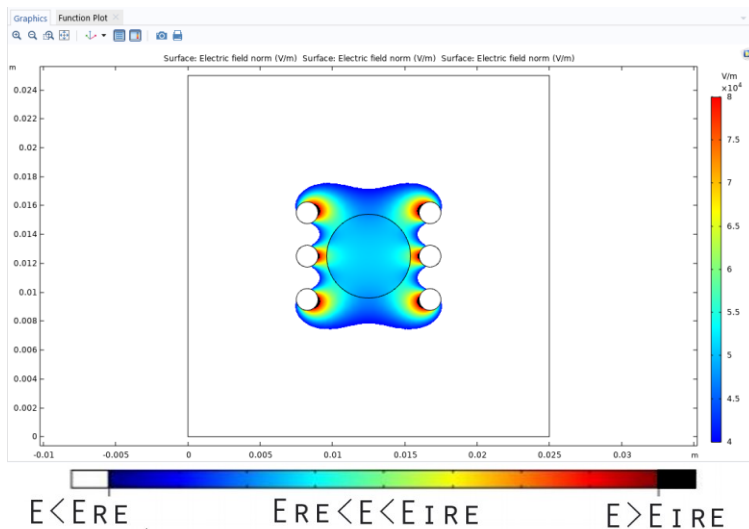


Figura 30 - Demonstração de resultado final obtido da simulação utilizando os parâmetros mostrados na Figura 12.

Com a simulação base finalizada e simulada com sucesso (resultados condizentes), agora é necessária a utilização do

AppBuilder para desenvolver um aplicativo no qual o usuário pode - por uma interface intuitiva – simular diversas situações de aplicações da técnica de eletroporação tomando como base a simulação desenvolvida.

O primeiro passo foi definir quais seriam os parâmetros interessantes que o usuário do aplicativo poderia modificar. Além disso, era necessário que fosse projetado o design desejado para o aplicativo. Foi então estudado trabalhos de *Persuasive Design* como o de Fogg (2009), de forma a aprender a criar uma interface simples, porém intuitiva e de fácil utilização.

A interface mostrada na Figura 9 é o que se vê da interface do *AppBuilder*. O primeiro passo então foi criar um *Form* (espaço no qual será colocado toda a interface do aplicativo desenvolvido nesse trabalho). Ao se criar o *Form*, uma janela como a da Figura 31 é apresentada, onde o usuário do COMSOL escolherá o que ele deseja que seja disposto na interface (com base na simulação base). Dessa forma, pode-se então acrescentar os parâmetros definidos como de alteração para o usuário, além dos gráficos a serem apresentados ao usuário final e botões necessários.

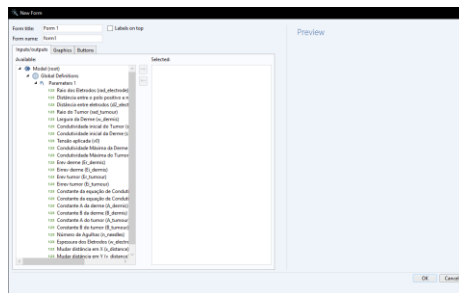


Figura 31 - Janela de *New Form* do AppBuilder pertencente ao COMSOL.

Feito isso, volta-se ao *AppBuilder* e pode ser visto no *Preview* todas as seleções feitas e acrescentadas no *Form* apresentadas de maneira randômica. A partir desse momento,

deve-se definir as posições de cada botão, gráfico ou inputs (parâmetros que serão alterados). A versão do *Preview* obtida no final do desenvolvimento desse aplicativo pode ser vista na Figura 32.

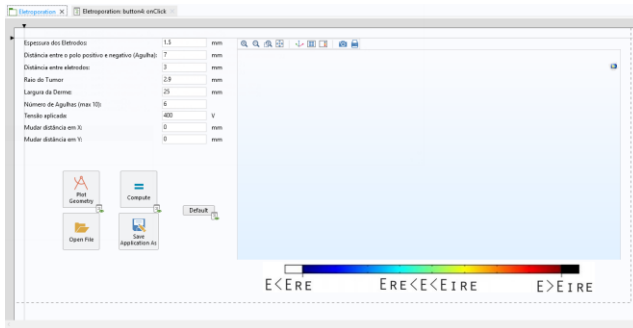


Figura 32 - *Preview* final do Aplicativo 2D (plataforma do *AppBuilder*).

O *AppBuilder* permite utilização de C/C++ para desenvolver/acrescentar funções ao aplicativo em criação. No caso desse aplicativo, também foi criado um método que define o botão “*Default*”, o qual retorna todos os valores dos parâmetros aos da simulação base e computa tudo novamente com os valores *Default*.

```

1 model.param().set("n_needles", 6, "Número de Agulhas");
2 model.param().set("w_electrode", "1.5 [mm]", "Espessura dos Eletrodos");
3 model.param().set("d1_electrode", "7 [mm]", "Distância entre o polo positivo e negativo (Agulha)");
4 model.param().set("d2_electrode", "3 [mm]", "Distância entre eletrodos");
5 model.param().set("rad_tumour", "2.9 [mm]", "Raio do Tumor");
6 model.param().set("w_dermis", "25 [mm]", "Largura da Derme");
7 model.param().set("v0", "400 [V]", "Tensão aplicada");
8 model.param().set("x_distance", "0 [mm]", "Mudar distância em X");
9 model.param().set("y_distance", "0 [mm]", "Mudar distância em Y");
10 model.study("std1").run();
11 useGraphics(model.result("pg1"), "graphics1");

```

Figura 33 - Código utilizado no método que define o que o botão *Default* irá realizar.

A versão final do aplicativo 2D (resultado de toda essa sessão) será mostrada no Capítulo 5 (5.1).

4.2 Aplicativo 3D

O processo para o desenvolvimento do aplicativo 3D foi bastante semelhante ao realizado na construção do aplicativo 2D (inclusive utilizando as mesmas técnicas). Por este motivo, nessa sessão serão apresentados apenas os processos que foram diferentes daqueles apresentados na sessão 4.1.

Para o aplicativo 3D, são necessários alguns parâmetros adicionais, pois aqui temos mais tecidos e as geometrias são diferentes (conforme discutido na sessão 3.4). Os parâmetros—assim como os valores - utilizados podem ser vistos na Figura 34.

Parameters			
Name	Expression	Value	Description
A_dermis	$(E_r_dermis + E_i_dermis)/2$	75000 V/m	Constante A da Derme
A_epidermis	$(E_r_epidermis + E_i_epidermis)/2$	80000 V/m	Constante A do Epiderme
A_muscle	$(E_r_muscle + E_i_muscle)/2$	50000 V/m	Constante A do Musculo
A_tumor	$(E_r_tumor + E_i_tumor)/2$	60000 V/m	Constante A da Derme
B_dermis	$(-E_r_dermis + E_i_dermis)/C$	11250 V/m	Constante B da Derme
B_epidermis	$(-E_r_epidermis + E_i_epidermis)/C$	10000 V/m	Constante B do Epiderme
B_muscle	$(-E_r_muscle + E_i_muscle)/C$	7500 V/m	Constante B do Musculo
B_tumor	$(-E_r_tumor + E_i_tumor)/C$	5000 V/m	Constante B do Tumor
C	8	8	Constante da equação de condutividade
D	10	10	Constante da equação de condutividade
d_electrode	1 [cm]	0.01 m	Altura do Eletrodo
d_problem	25 [mm]	0.025 m	Profundidade do problema
d_tumor	1 [mm]	0.001 m	Diâmetro do Tumor
d1_electrode	0.00312 [m]	0.00312 m	Distância entre o polo positivo e negativo (Agulha)
depth_needles	$h_muscle/2$	0.0025 m	Penetração das agulhas
Ei_dermis	120 [kV/m]	1.2E5 V/m	Eirreve Derme
Ei_epidermis	120 [kV/m]	1.2E5 V/m	Eirreve Epiderme
Ei_muscle	80 [kV/m]	80000 V/m	Eirreve Musculo
Ei_tumor	80 [kV/m]	80000 V/m	Eirreve Tumor
Er_dermis	30 [kV/m]	30000 V/m	Ereve Derme
Er_epidermis	40 [kV/m]	40000 V/m	Ereve Epiderme
Er_muscle	20 [kV/m]	20000 V/m	Ereve Musculo
Er_tumor	40 [kV/m]	40000 V/m	Ereve tumor
h_dermis	1 [mm]	0.001 m	Espessura da derme
h_electrode	1 [cm]	0.01 m	Altura Eletrodo
h_epidermis	0.06 [mm]	6E-5 m	Espessura do SC e epiderme
h_muscle	5 [mm]	0.005 m	Espessura do Musculo
n_needles	6	6	Número de Agulhas
radius_electrode	$w_electrode/2$	7.5E-4 m	Raio do Eletrodo
s_electrode	3.12 [mm]	0.00312 m	Separação entre os eletrodos
sigma0_dermis	0.25 [S/m]	0.25 S/m	Condutividade inicial da derme
sigma0_epidermis	0.08 [S/m]	0.08 S/m	Condutividade inicial da epiderme
sigma0_muscle	0.135 [S/m]	0.135 S/m	Condutividade inicial do musculo
sigma0_tumor	0.3 [S/m]	0.3 S/m	Condutividade inicial do tumor
sigma1_dermis	1 [S/m]	1 S/m	Condutividade Máxima da Derme
sigma1_epidermis	0.8 [S/m]	0.8 S/m	Condutividade Máxima da Epiderme
sigma1_muscle	0.34 [S/m]	0.34 S/m	Condutividade Máxima do Músculo
sigma1_tumor	0.75 [S/m]	0.75 S/m	Condutividade Máxima do Tumor
v0	450 [V]	450 V	Tensão aplicada
w_electrode	1.5 [mm]	0.0015 m	Espessura do Eletrodo
w_problem	25 [mm]	0.025 m	Largura do problema
x_distance	0 [mm]	0 m	Mudar distância em X
y_distance	0 [mm]	0 m	Mudar distância em Y

Figura 34 - Parâmetros utilizados para construção do Aplicativo 3D.

As geometrias também diferem, conforme discutido na sessão 3.4. Aqui também foram utilizadas estruturas condicionais (*if*) e *Cumulative Selection* para definição dos eletrodos.

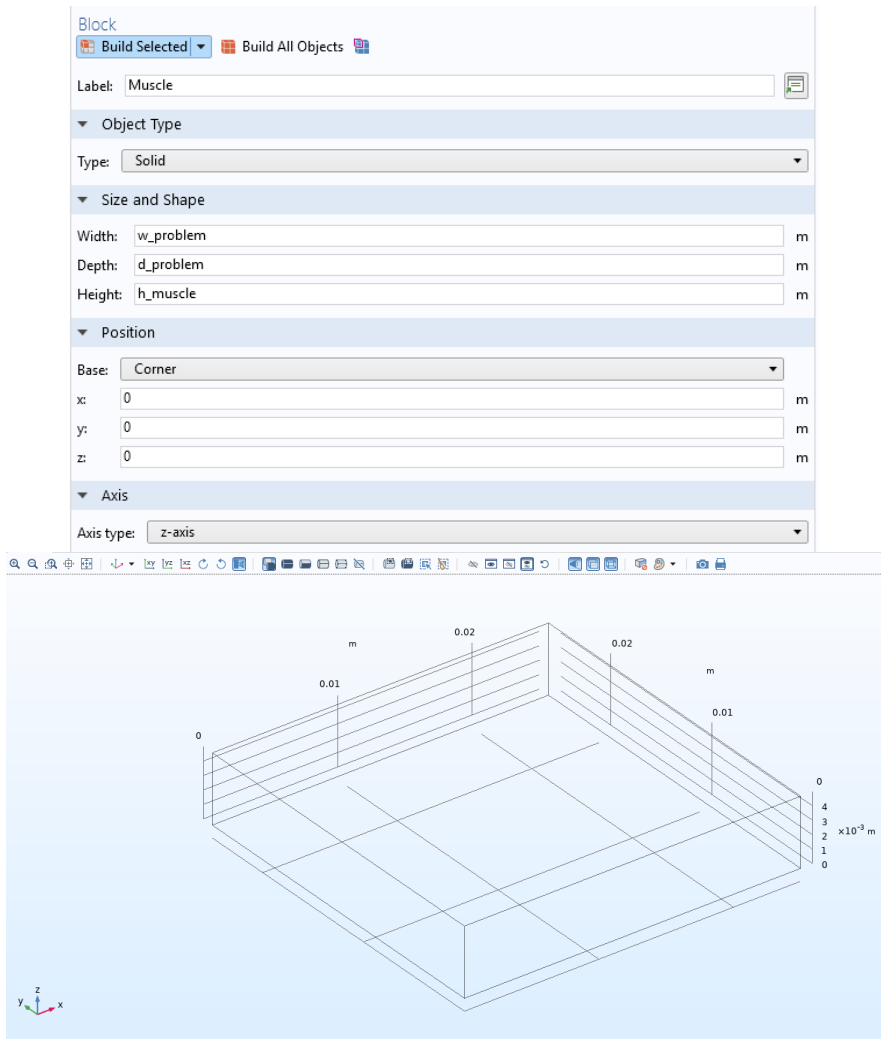


Figura 35 - Definição da geometria do músculo e sua representação.

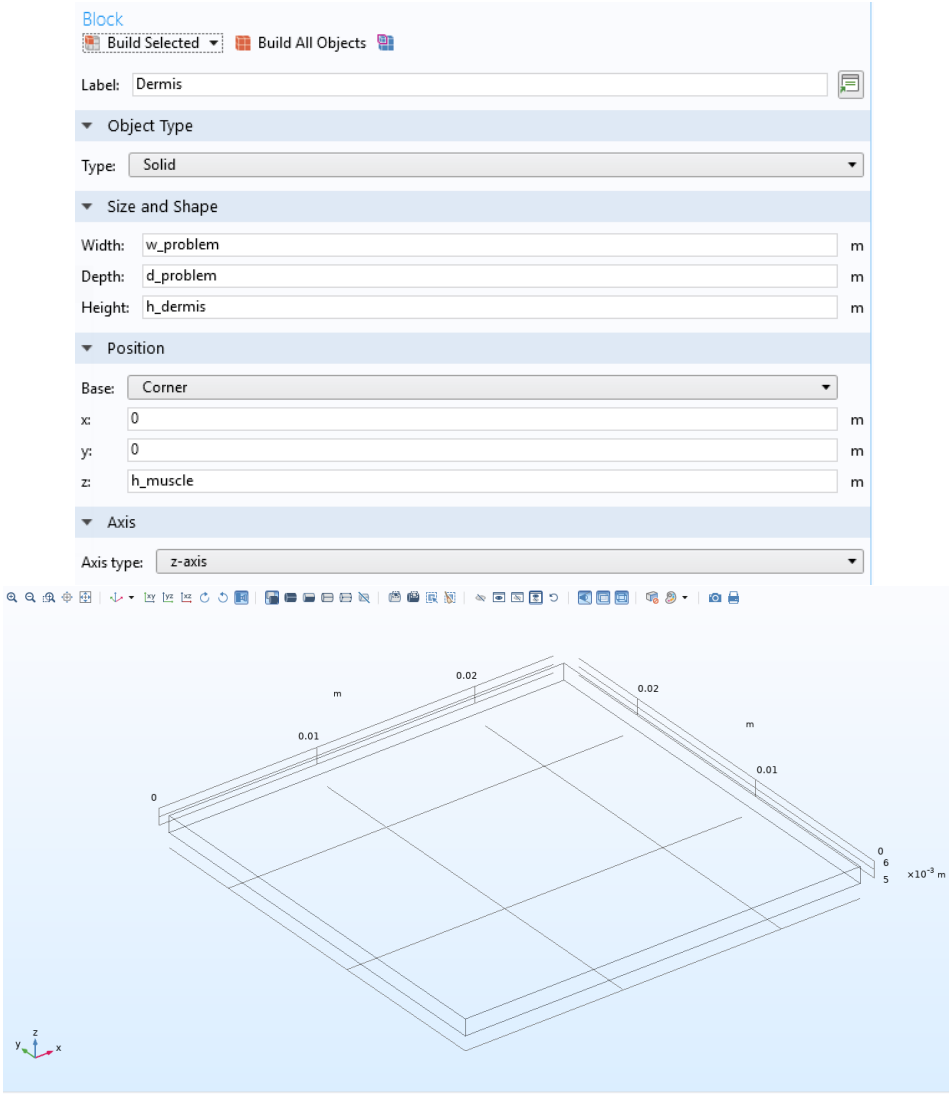


Figura 36 - Definição da geometria da derme e sua representação.

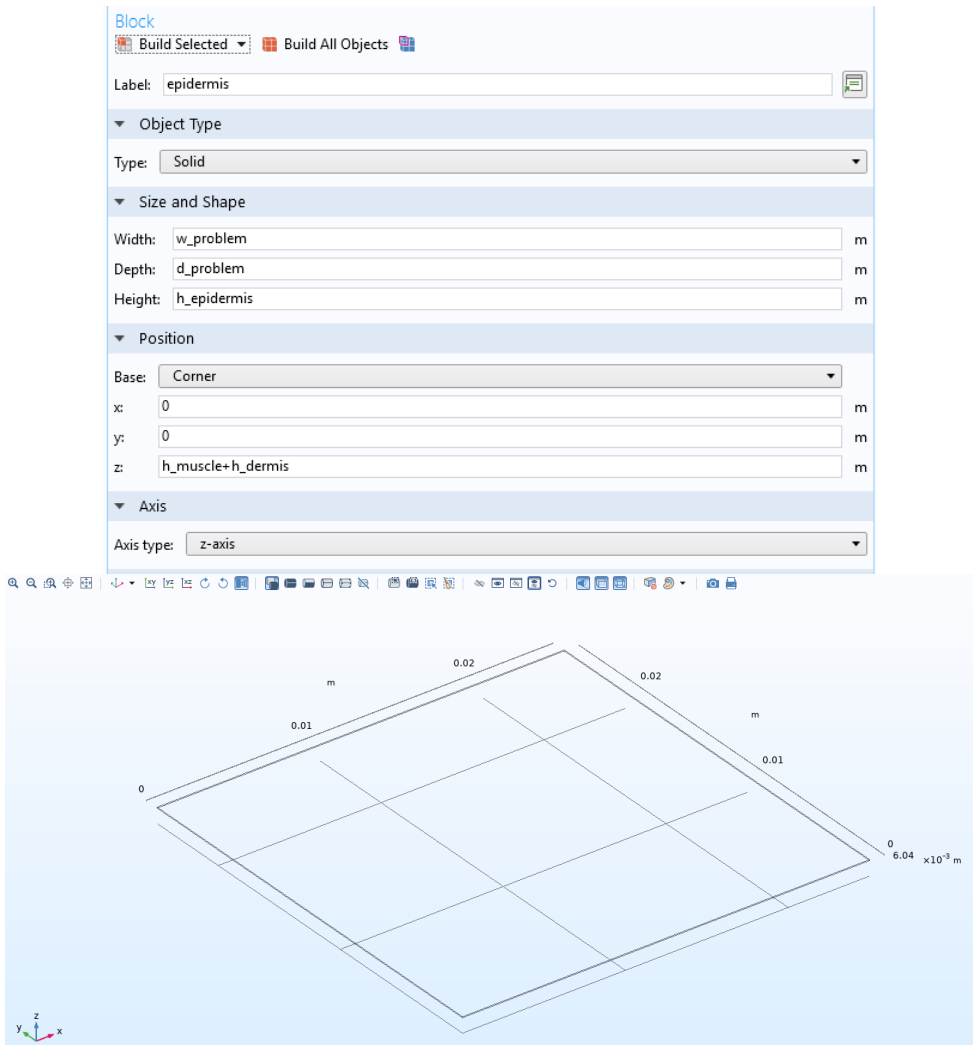


Figura 37 - Definição da geometria da epiderme e sua representação.



Figura 38- Definição da geometria do tumor e sua representação.

Para os eletrodos, cada um deles foram desenvolvidos individualmente e não usando o sistema de cópia como na simulação 2D. Então o que muda na construção de cada um deles é a posição em X e em Y.

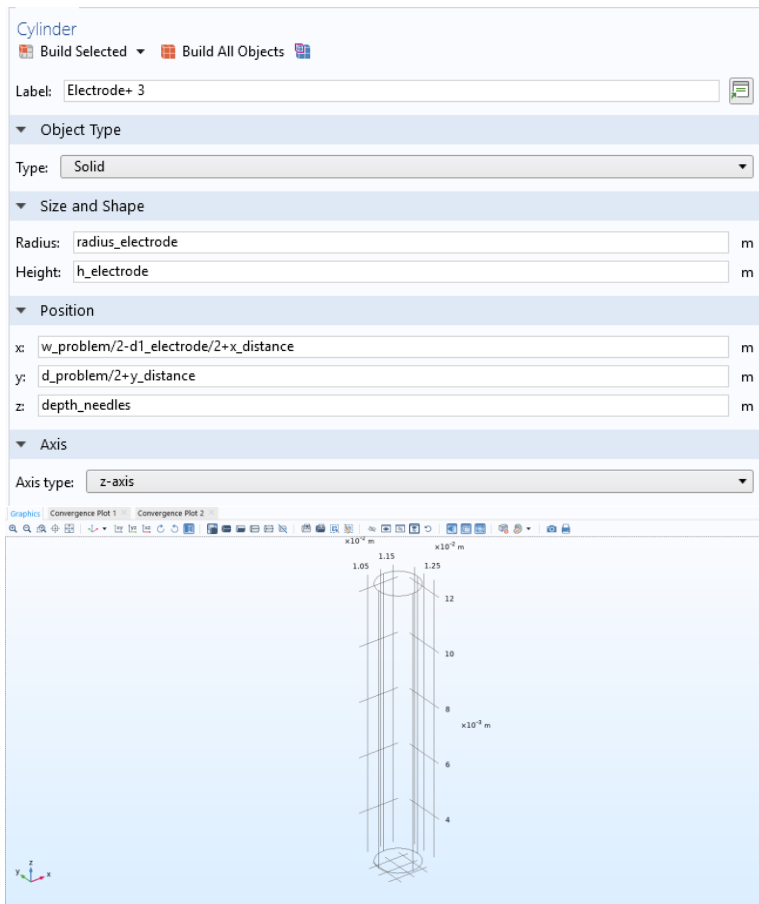


Figura 39 - Definição da Geometria de um dos eletrodos e sua representação.

Com todas as geometrias desenvolvidas, temos então a geometria da simulação base final (Figura 40).

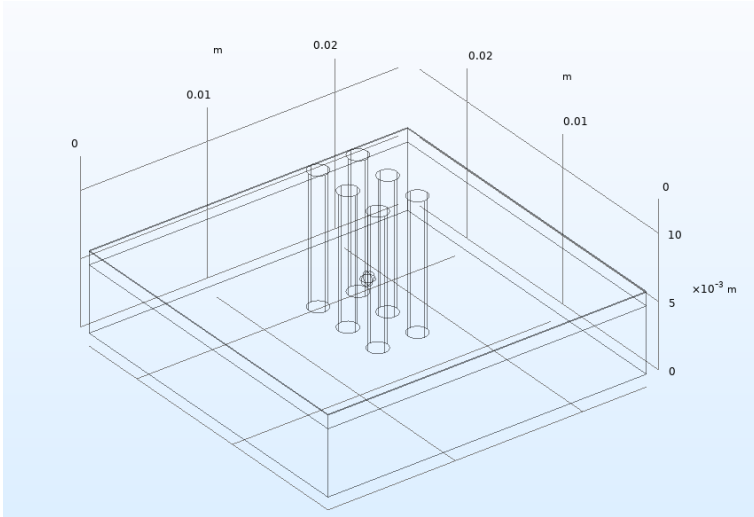
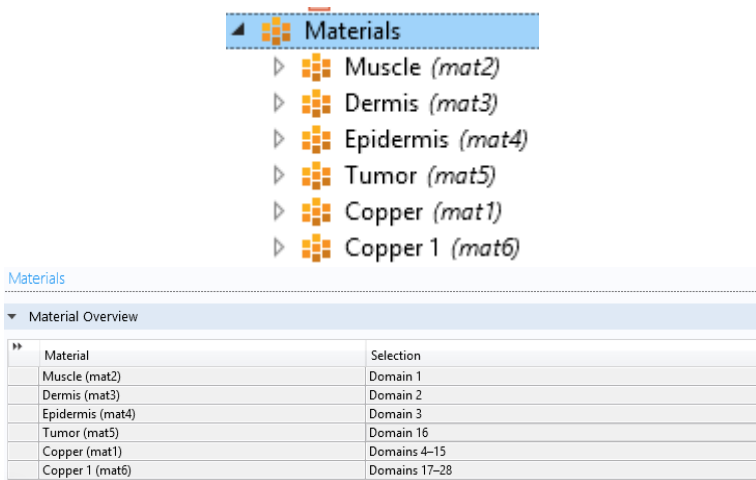


Figura 40 - Representação de todas as geometrias criadas para essa versão do *software*.

Os materiais utilizados no aplicativo 2D também foram utilizados aqui: Cobre (Figuras 48 e 49), Derme (Figura 47), Tumor (Figura 46). Além desses, também foram utilizados Músculo (Figuras 42 e 43) e Epiderme (Figura 44 e 45).

Na criação do músculo, ocorreram problemas na definição dos domínios, pois estavam sendo inseridos como músculo partes das agulhas que estavam para dentro do músculo. Isso também aconteceu com os outros tecidos nos quais os eletrodos os adentravam. A maneira para contornar este problema foi realizar a definição dos materiais em uma ordem específica, no qual as geometrias que utilizariam o Cobre (agulhas/eletrodos) ficariam por último na lista de materiais e assim sendo o COMSOL sobrescreve o material que antes havia sido definido

como tecido erroneamente. Essa solução é possível, pois o COMSOL trabalha de maneira procedural.



The screenshot shows the 'Materials' library in COMSOL. The materials are listed in a specific order: Muscle (mat2), Dermis (mat3), Epidermis (mat4), Tumor (mat5), Copper (mat1), and Copper 1 (mat6). Below this list is a 'Material Overview' table that maps each material to its assigned domain(s).

Material	Selection
Muscle (mat2)	Domain 1
Dermis (mat3)	Domain 2
Epidermis (mat4)	Domain 3
Tumor (mat5)	Domain 16
Copper (mat1)	Domains 4–15
Copper 1 (mat6)	Domains 17–28

Figura 41 - Lista de materiais em ordem de forma ao sistema procedural corrigir problema enfrentado.

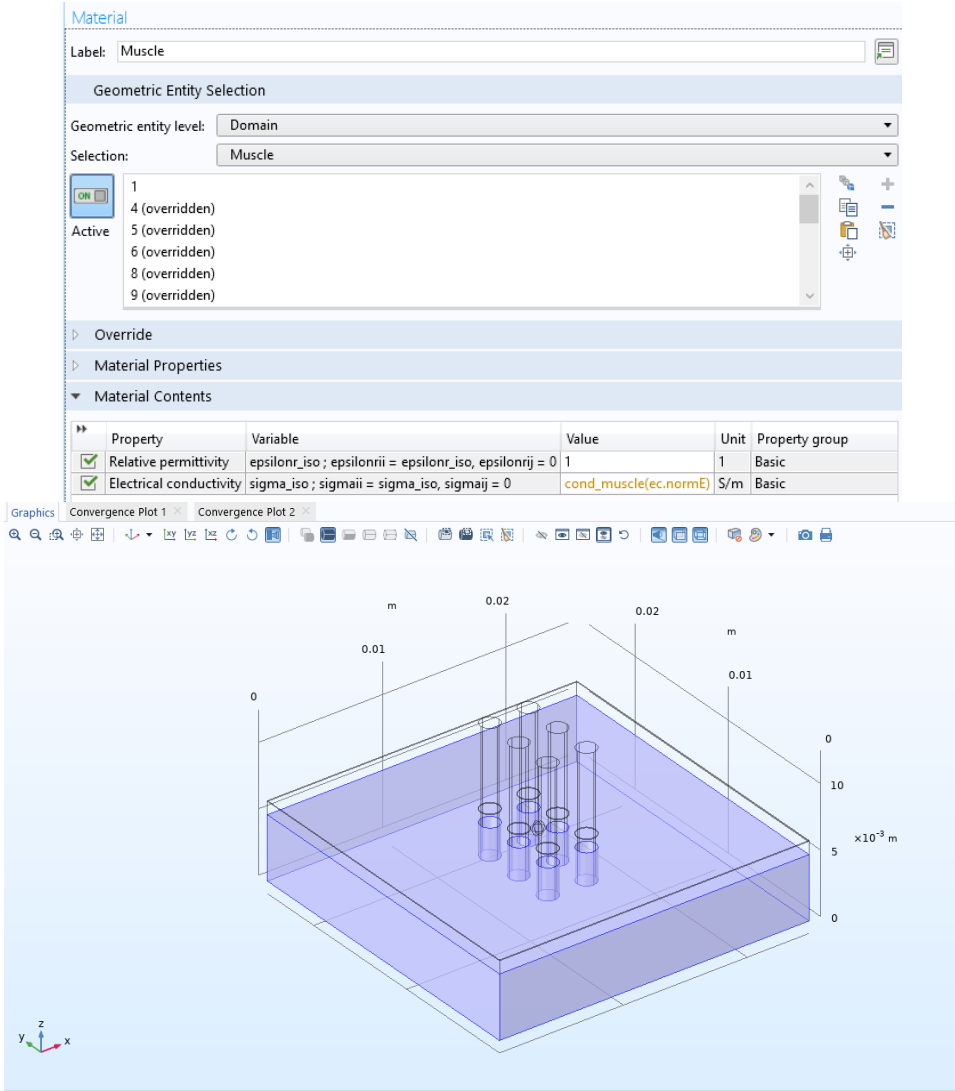


Figura 42 - Definições de propriedades elétricas do músculo e seleção de qual geometria é constituída deste material (volumes em azul – exceção das áreas sobrescritas referentes aos eletrodos).

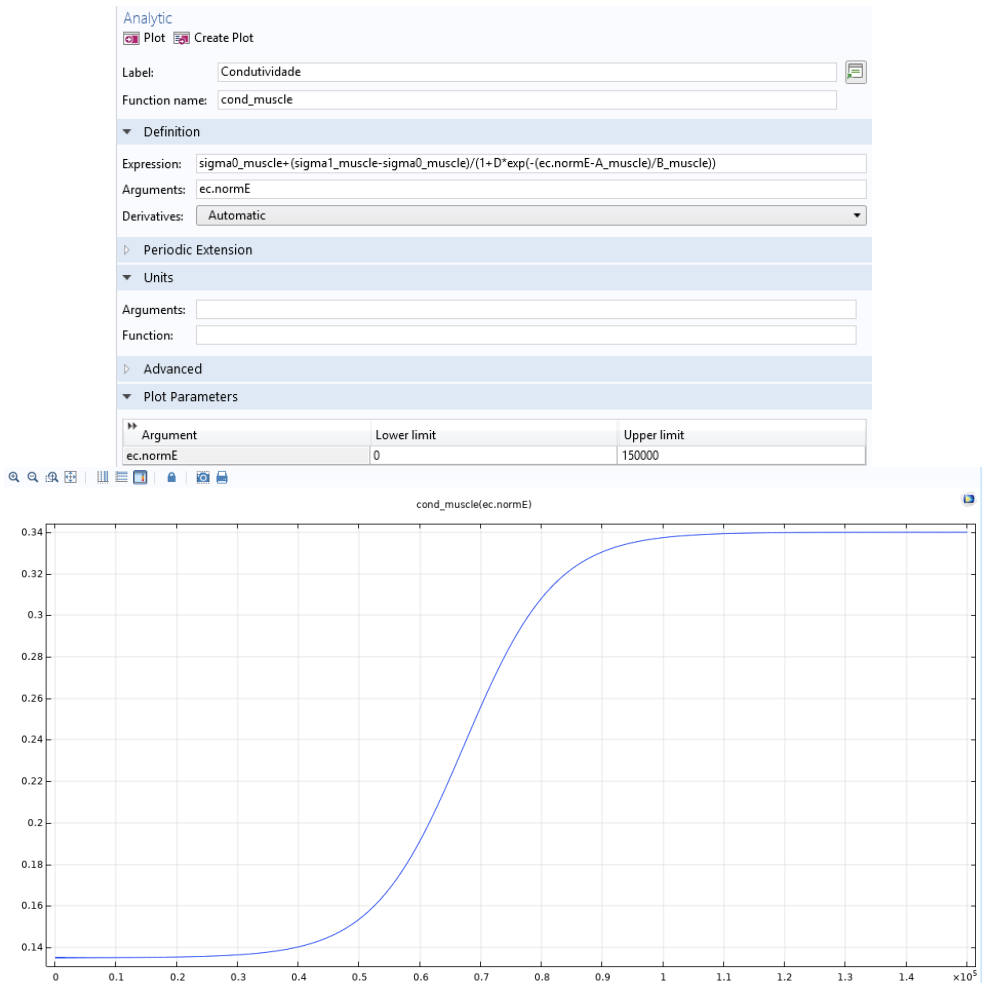


Figura 43 - Definição da função analítica que define o comportamento da condutividade do músculo – o qual é variante com o campo elétrico - e *plotagem* de condutividade do músculo (eixo Y em S/m) por valor do campo elétrico aplicado (eixo X em $\times 10^5$ Volts/m).

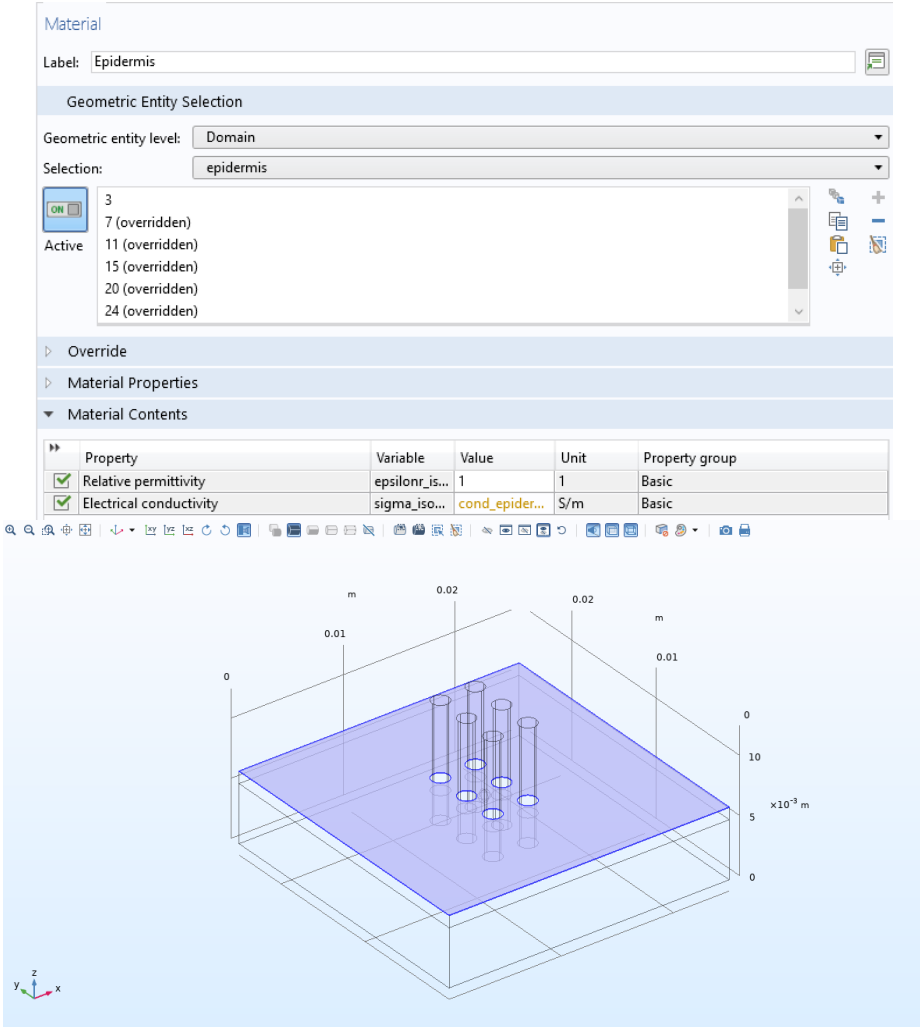


Figura 44 - Definições de propriedades elétricas da epiderme e seleção de qual geometria é constituída deste material (volumes em azul – exceção das áreas sobrescritas referentes aos eletrodos).

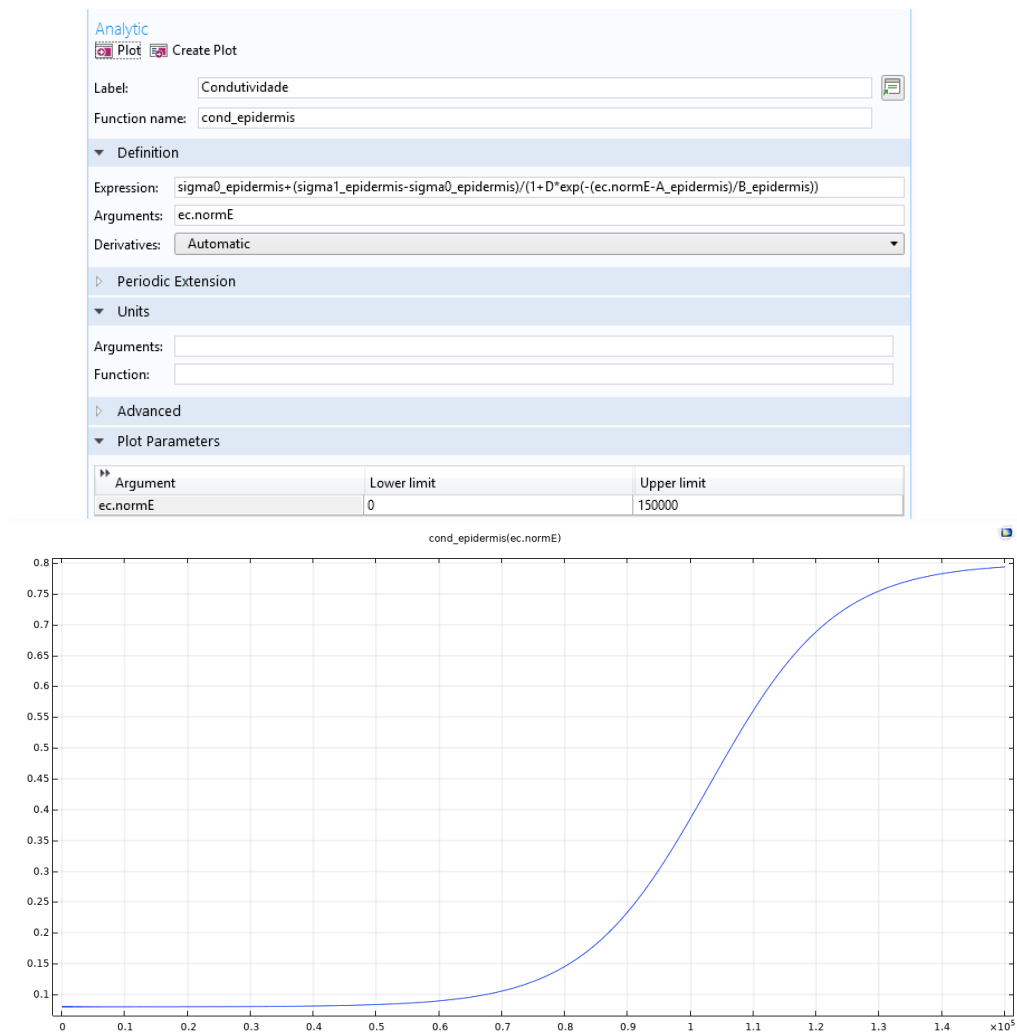


Figura 45- Definição da função analítica que define o comportamento da condutividade da epiderme – o qual é variante com o campo elétrico - e *plotagem* de condutividade da epiderme (eixo Y em S/m) por valor do campo elétrico aplicado (eixo X em $\times 10^5$ Volts/m).

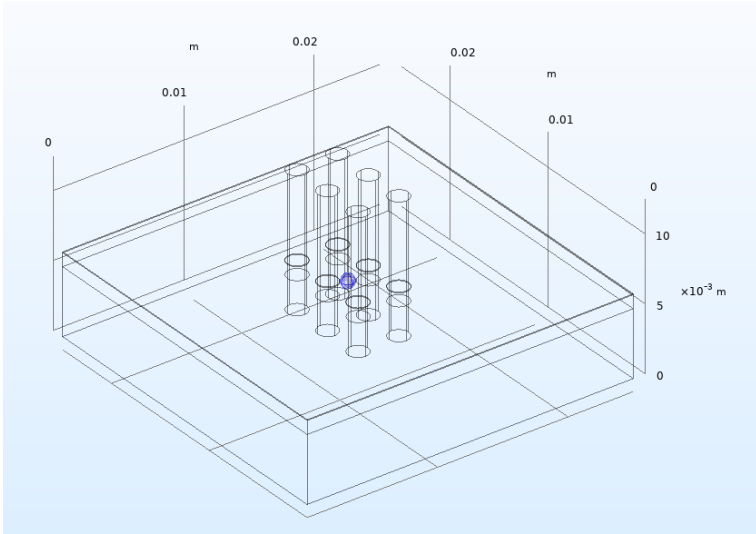


Figura 46 - Seleção da geometria que é constituída de Tumor (volume em azul).

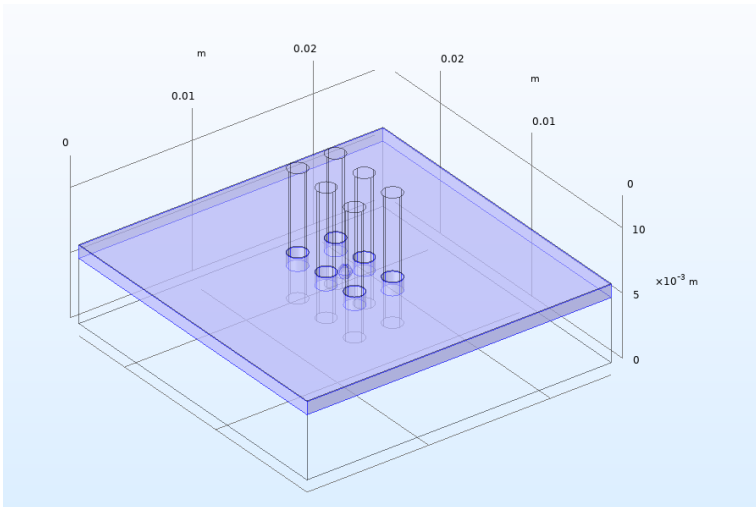


Figura 47 - Seleção da geometria que é constituída de derme (volume em azul - exceção das áreas sobscritas referentes aos eletrodos).

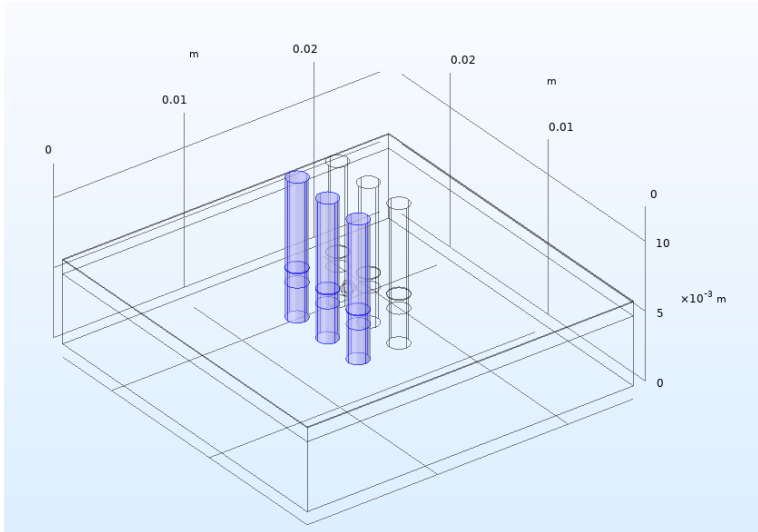


Figura 48 - Seleção do material dos eletrodos com potencial positivo (Elec+).

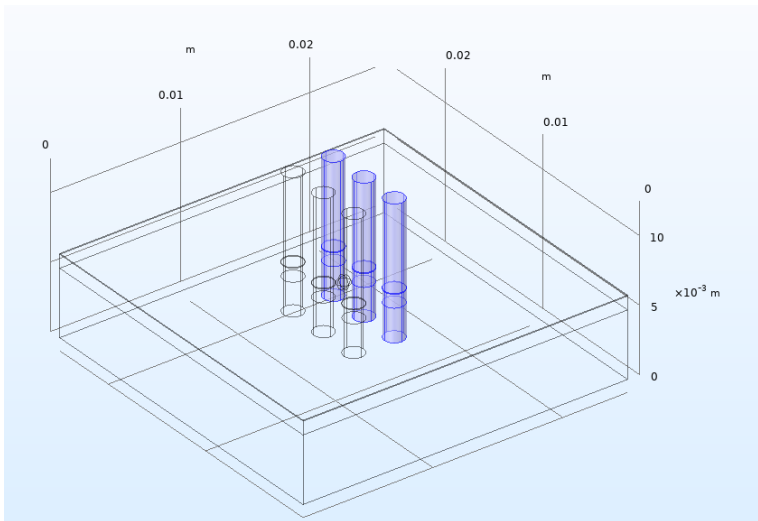


Figura 49- Seleção do material dos eletrodos com potencial 0 V (Elec-/Terra).

A aplicação da física foi feita da mesma maneira do aplicativo 2D, assim como a *Mesh* (malha, Figura 50) e o estudo.

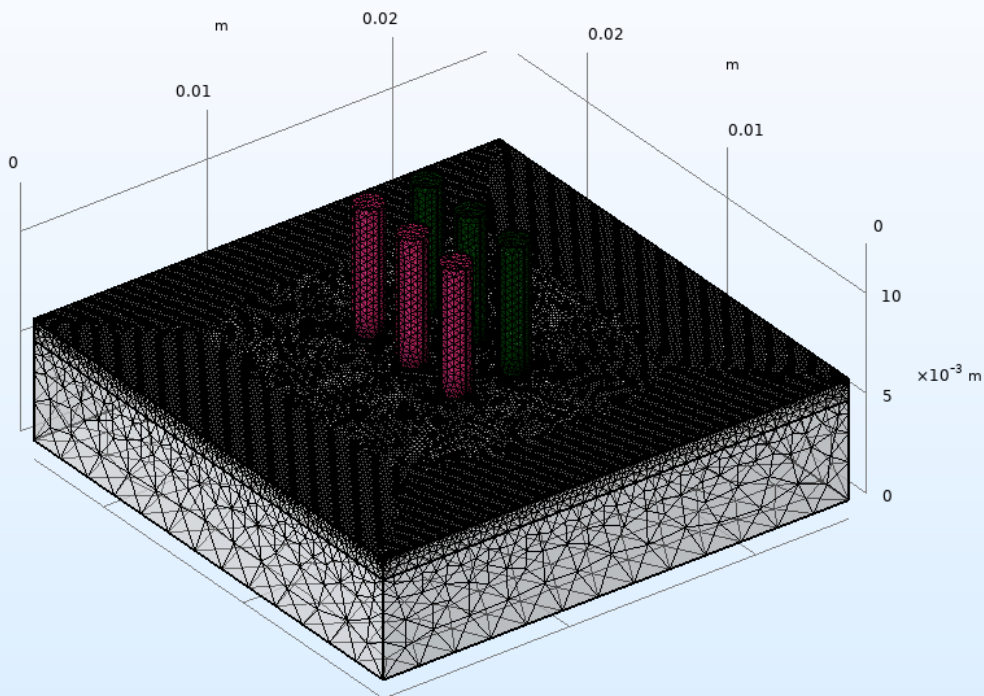


Figura 50 - Malha utilizada para resolver o problema criado.

Era necessário agora demonstrar os resultados de maneira eficiente e de fácil entendimento para o usuário final do programa. Regularmente, os resultados das simulações são expostos com fatias expressivas da geometria (que representam o fenômeno da eletroporação), dessa forma é possível a reconstrução tridimensional de como o campo elétrico se distribuiu. (COROVIC *et al.*, 2013), (SUÁREZ *et al.*, 2014) e (SUZUKI *et al.*, 2015). Seguindo esse pensamento, foram criados cortes no eixo ZX com os resultados para campos

elétricos da simulação numérica (Figura 51). A apresentação das áreas eletroporadas são dadas no mesmo padrão do software 2D (por cores, conforme sessão 4.1).

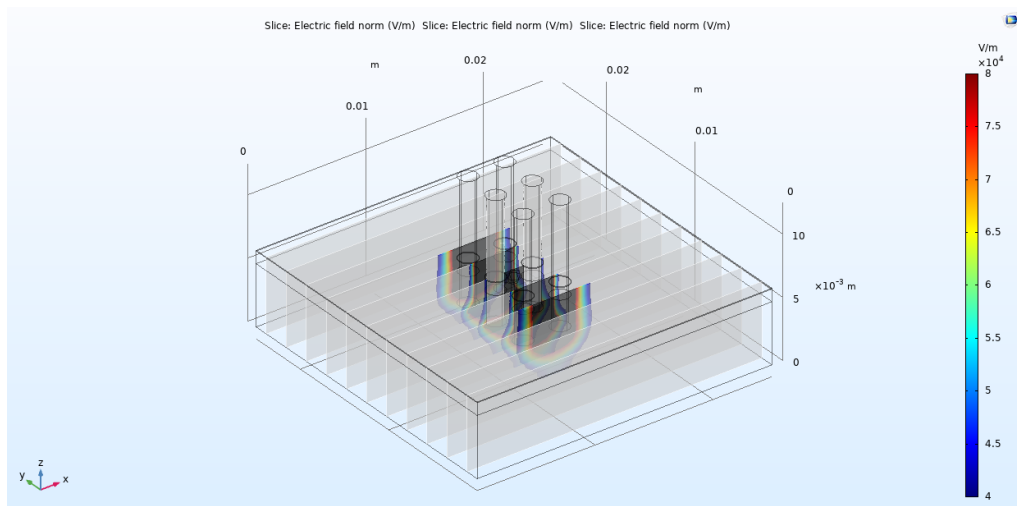


Figura 51- Demonstração de resultado final obtido da simulação 3D (usando de 11 cortes no Eixo ZX) utilizando os parâmetros mostrados na Figura 34.

Como não havia grande impacto na performance do aplicativo possuir uma representação final dos resultados em um Plot 3D, foi decidido também criá-lo (Figura 52). Com este, pode se ver com um maior nível de detalhamento os resultados obtidos (apesar da maior dificuldade para entendimento dos acontecimentos, pode ser útil possuir esse tipo de resultados em uma inspeção mais detalhada).

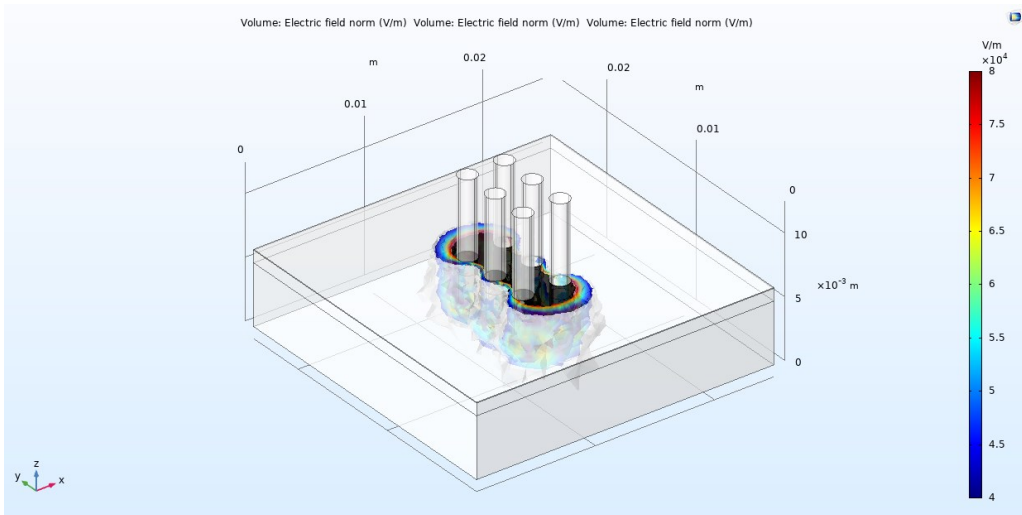


Figura 52 - Demonstração de resultado final obtido da simulação 3D (resultado usando todo plano 3D) utilizando os parâmetros mostrados na Figura 34.

Com a simulação base finalizada e simulada com sucesso, então começou-se a criação do aplicativo com o AppBuilder de maneira similar a realizada na sessão 4.1. A versão final do aplicativo 3D (resultado de toda essa sessão) será mostrada no Capítulo 5 (5.2).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nessa seção, serão apresentadas as versões finais dos aplicativos 2D e 3D desenvolvidos no capítulo 4 (resultado foco deste projeto de TCC) e então - com o uso desses – serão obtidos resultados para estudos de tempo de tratamento.

5.1 Aplicativo 2D – Versão Finalizada

Com o desenvolvimento desse aplicativo deseja-se facilitar a compreensão de campos elétricos em tecidos biológicos de maneira a diminuir a barreira de conhecimentos e funcionamento da aplicação da técnica de eletroporação no público leigo interessado no assunto.

Na Figura 53 é possível visualizar uma imagem da versão final do aplicativo 2D.

A interface é bastante simplificada, uma vez que o *software* simula um fenômeno biofísico complexo sem sobrecarregar o usuário. Poucos dados são necessários de entrada do Aplicativo de forma que se torna fácil ver os mais diversos possíveis resultados dentro da limitação do aplicativo. Isso permite que a ferramenta possa ser utilizada na explicação do fenômeno físico e do tratamento da eletroquimioterapia.

Foi realizada uma diversidade de testes no aplicativo de forma a garantir o seu funcionamento nas mais variadas situações, além de tentar minimizar os possíveis erros e *bugs* que os usuários pudessem encontrar. Um teste que será explicado na sessão 5.2 também foi conduzido de forma a garantir que os resultados obtidos – provindos da modelagem presente nesse trabalho - estavam sendo condizentes com o que se é esperado do uso da técnica na prática.

Apesar da facilidade da operação e simplicidade do aplicativo, o mesmo acaba por apresentar poucos detalhes dos resultados do processo (devido a utilizar da perspectiva 2D, com modelagem reduzida e simplificada), não garantindo que os resultados serão tão precisos quanto no aplicativo 3D também desenvolvido nesse trabalho.

Um ponto bastante interessante dessa versão do aplicativo é o baixo tempo de processamento necessário para a obtenção dos resultados. No computador utilizado (Core i7 6700k, 16GB de RAM DDR4 3200MHz e SSD M.2). Demora menos de 1 segundo (podendo variar de computador a computador e dos *inputs* dados na simulação) para a computação do problema e apresentação dos resultados, permitindo uma interação rápida com o software que resulta em uma alta proficiência didática.

5.2 Aplicativo 3D – Versão Finalizada

O interesse com este aplicativo seria de fazer uma representação mais detalhada para os mesmos tipos de problema apresentados no aplicativo 2D, em que pudesse ampliar o conjunto de informações, já que mais tecidos seriam modelados, além de um volume (3D) ser obtido como resultado da simulação desse aplicativo.

Na Figura 54, podemos visualizar a versão final do Aplicativo 3D. Muitos testes e variações em todos os parâmetros disponíveis para o usuário foram feitos de maneira a garantir o funcionamento e estabilidade do aplicativo

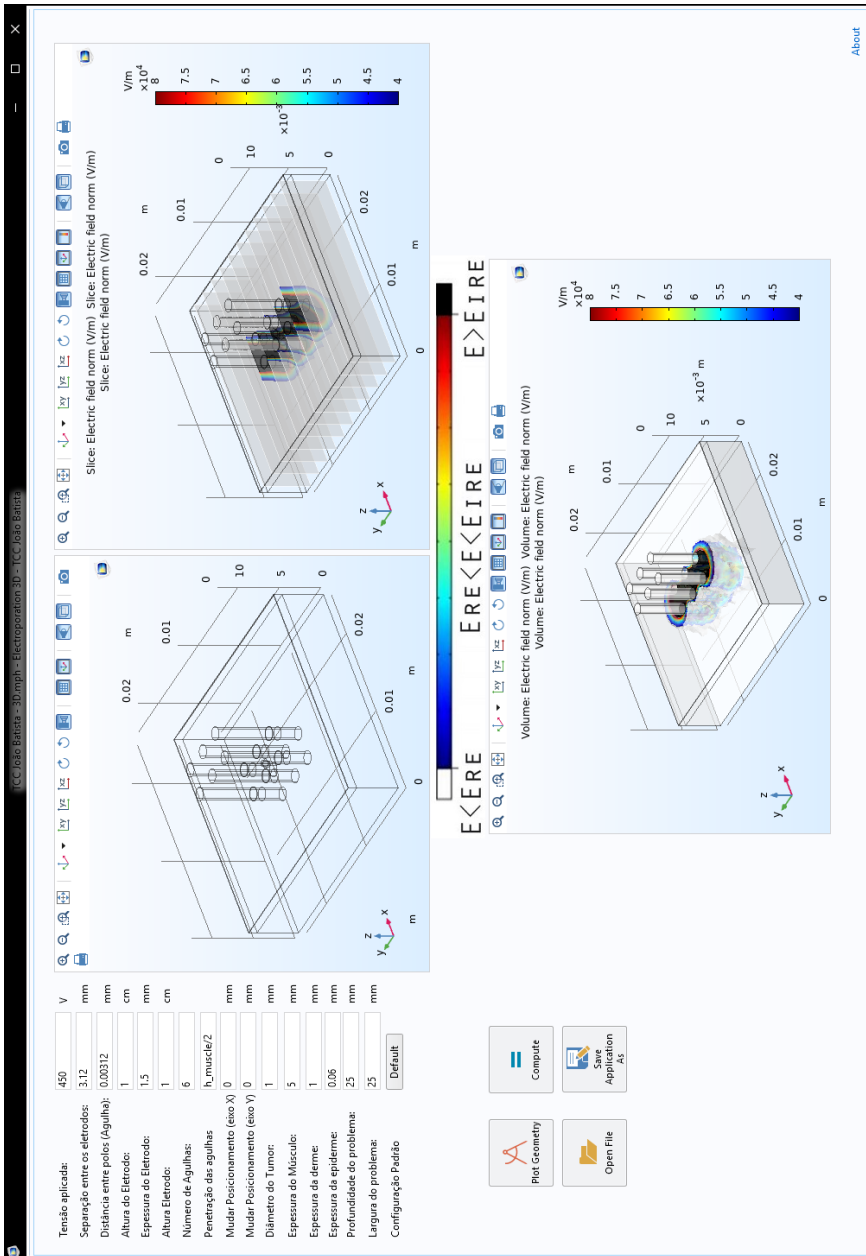


Figura 54 - Versão Final do Aplicativo 3D

Mais testes foram feitos de maneira a garantir que os resultados da simulação 3D estariam sendo compatíveis com que se espera ver na prática. Para isso, foi utilizado do trabalho “*Numerical model of dog mast cell tumor treated by electrochemotherapy*” de Suzuki *et al.* (2015) como modelo, de forma a comparar as simulações que devem ter resultados próximos dos obtidos na prática. No trabalho feito por Suzuki *et al.* (2015), o problema é modelado de maneira similar a realizada nesse TCC, com as principais diferenças sendo a posição do tumor, a existência de uma camada de estrato córneo (camada mais externa da pele, contendo essencialmente células mortas que protegem os tecidos em camadas mais internas) envolvendo o tumor e o uso de eletrodos de placas paralelas. A simulação base foi modificada e obteve-se resultados próximos dos obtidos no trabalho de Suzuki *et al.* (2015), com divergências de área eletroporada e dos limiares alcançados de eletroporação que podem ter acontecido devido a diferença na escolha da malha ou de definição das distâncias não idênticas (já que os modelamentos foram bastante semelhantes). Na Figura 55, pode ser visto os resultados obtidos de ambas simulações.

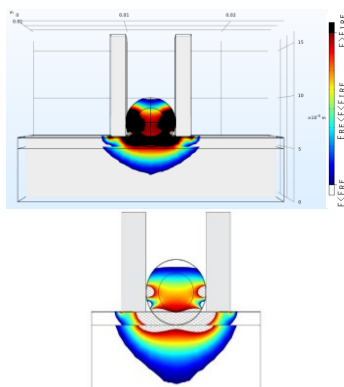


Figura 55 – Mais acima está a simulação obtida da modificação da simulação base para construção do Aplicativo 3D. Abaixo resultado obtido por Suzuki *et al.* (2015) (utiliza mesmas notações para apresentar o resultado, com exceção da EIR que utiliza do hachurado de linhas pretas com branco).

Essa comparação de ambos os trabalhos ajuda a validar a correta implementação da simulação e dá forças a comprovação dos aplicativos estarem fazendo simulações com resultados próximos dos esperados na prática (para ambos os aplicativos, já que estes usam o mesmo modelamento, apesar do maior nível de informações e credibilidade do aplicativo 3D).

Importante notar que para a simulação 3D ser computada na configuração de computador utilizada para desenvolvimento deste trabalho (Core i7 6700k, 16GB de RAM DDR4 3200MHz e SSD M.2), demora-se cerca de 1 minuto e 34 segundos. Esse tempo pode variar dependendo dos parâmetros utilizados na simulação e da configuração/computador utilizado (sendo que a configuração utilizada neste trabalho pode ser considerada acima da média dos usuários comuns).

5.3 Estudo – Tempo de Tratamento

Utilizando do software desenvolvido neste TCC, o autor resolveu utilizar de resultados obtidos pelo aplicativo, de forma a estimar um tempo de tratamento usando a EQT.

Para isso, foram utilizados de tubérculos (mais exatamente, *solanum tuberosum*) e eletrodos Tipo II (6 eletrodos, 2 colunas, 3 mm de distância entre eletrodos de mesmo potencial, 5 mm de distância entre eletrodos positivos e negativos e espessura de 0.6 mm) usadas em sessões de EQT a fim de estimar o tempo para uma única aplicação (inserção única das agulhas nos tecidos e posterior retirada). Foram utilizados tubérculos por já existirem estudos com eletroporação como os de COBO (2015), além de estudos de EP feitos no IEB com estes caules. Um dos principais motivos para uso das batatas é citado por GOEDERT (2016) na seguinte frase:

“Não é possível observar as áreas atingidas pelo campo no momento da aplicação (da EP), embora alguns estudos já utilizem tecidos tubérculos – especialmente batatas – para observar o efeito no mundo real.”.

O tempo médio medido com cronômetro para cada simulação de aplicação com o tubérculo seria de 20 segundos com 58 milissegundos (00:00:20.58). Esse número foi obtido realizando uma média de 50 simulações de inserção e remoção das agulhas.

Supondo de um tumor melanoma, uma visualização do problema por uma vista superior e considerando a área transversal do tumor com adição da margem cirúrgica (foram utilizados os valores de margem cirúrgica recomendados pela GBM e pelo Ministério da Saúde do Brasil), foram feitas simulações de aplicações de 500 V para se descobrir quantas aplicações seriam necessárias para cobrir toda a área de um tumor de 1 mm^2 .

Notou-se que, de forma geral, para a configuração de eletrodos utilizada (na verdade, para muitas configurações de eletrodos), a área interna às agulhas costuma ter garantia de EP (Figura 56). Para as agulhas citadas, uma área de cerca de 0.45 cm^2 .

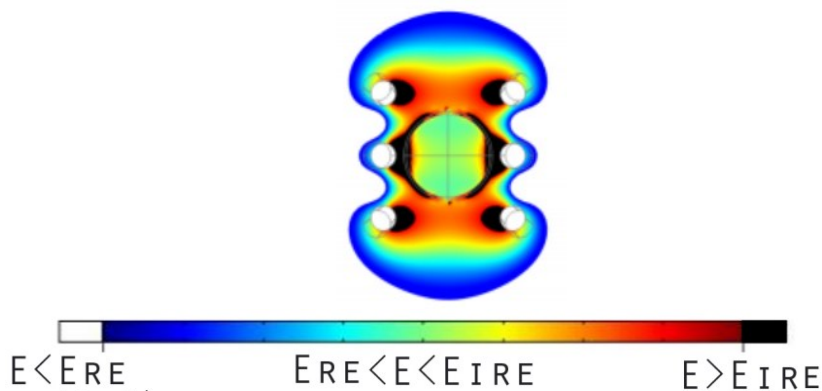


Figura 56 - Resultado da simulação das Agulhas Tipo II descritas nesta sessão e 500 V de tensão aplicada.

Considerando a área do tumor mais a margem cirúrgica para este tumor de 1 mm^2 (com espessura de 1 mm), deve-se operar uma área total de 3.80 cm^2 , o equivalente a 9 aplicações (8.45 aplicações) das agulhas previamente citadas (Tipo II).

Foi feito então uma tabela (Apêndice A) para tumores de até 5 cm, com espessuras de 1 e 2 mm, com resultados de Número de Aplicações Necessárias, Tempo total das Aplicações e Tempo Total do Procedimento de EQT (levando em consideração o tempo de 15 minutos de espera até a bleomicina intravenosa ser ativada corretamente no paciente). Com a tabela foram feitos gráficos de tempo total do procedimento por Raio do Tumor para espessuras de 1 mm e 2 mm.

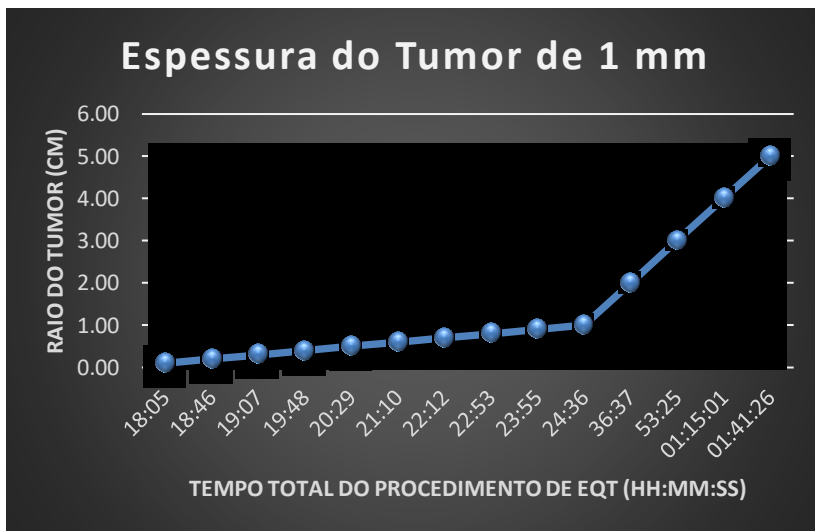


Figura 57 - Gráfico do Raio do Tumor pelo Tempo Total do Procedimento para o caso de Tumores com Espessura de 1 mm.

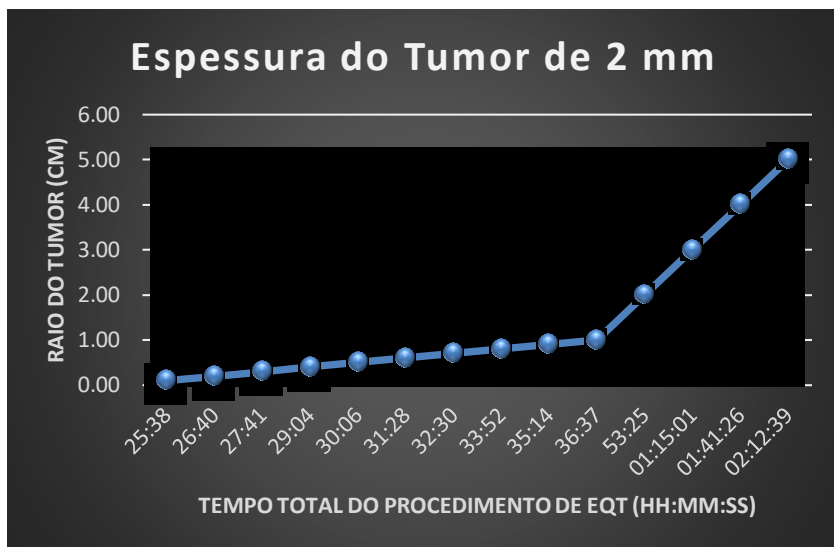


Figura 58 - Gráfico do Raio do Tumor pelo Tempo Total do Procedimento para o caso de Tumores com Espessura de 2 mm.

Pode ser visto que para casos onde o número de aplicações é bastante alto (como o de duração de 2:12:39, correspondente a situação mais extrema de 343 aplicações), a EQT pode se tornar bastante incômoda tanto para o paciente quanto para o profissional que aplica o tratamento, podendo se tornar inviável o procedimento para certos casos (dependendo da região da operação, limitações do equipamento, entre outros fatores).

6 CONCLUSÃO

Pode-se concluir com o final do desenvolvimento do trabalho que os objetivos gerais e desejados foram alcançados de maneira satisfatória. O autor acredita que apesar de melhorias serem necessárias (como melhorias na interface), o software é didático e consegue despertar um maior interesse no assunto. Além disso, o aplicativo 3D consegue trazer mais informações e possui um modelo mais próximo do visto na prática que pode inclusive ajudar nas decisões prévias do tratamento de EQT para cânceros em regiões com tecidos e estruturas parecidas com as vistas no aplicativo.

Apesar das vantagens de se ter mais dados e uma visualização mais detalhada do problema, o aplicativo 3D demonstrou algumas desvantagens em relação ao modelo 2D percebidas pelo autor deste trabalho.

O modelo 2D tende a ser de mais fácil compreensão, principalmente para o público alvo, que tende a ser pessoas mais leigas no assunto de campos elétricos e suas representações gráficas. Além disso, o modelo 2D é processado muito mais rapidamente (cerca de 1 segundo por simulação no computador utilizado) do que as simulações 3D (1 minuto e 34 segundos em média por simulação utilizando do mesmo *setup*). Outra vantagem do modelo 2D é a maior facilidade de operação do aplicativo, já que o mesmo tem menos parâmetros - exigindo menos conhecimento do usuário na hora de configurar uma simulação.

Importante mencionar que o software não chega a conclusões autonomamente, mas tem a função de demonstrar os resultados prováveis do tratamento nas configurações escolhidas. Com base nos resultados obtidos através do aplicativo e conhecimento do usuário do problema é possível que sejam feitos ajustes na simulação de EP com intenção de buscar otimizações do modelo. Com os ajustes feitos, é possível com os dados/resultados decidir, a melhor forma de aplicação do

tratamento - garantindo um tratamento mais efetivo.

O estudo que em parte se utilizou do aplicativo, ajudou a estimar o tempo necessário de uma EQT e trouxe resultados que podem ser úteis ao se definir o tempo suficiente de atuação de anestésicos no paciente. Dessa forma, pode-se fazer uma estimativa mais precisa da dosagem de anestésico e evitar possíveis problemas de intoxicação ou injeção intravascular inadvertida. Além disso, o estudo permite uma melhor avaliação da viabilidade da operação (consideração de número de aplicações e tempo do procedimento).

Como futuros trabalhos possíveis tem a criação de um aplicativo com modelagem de mais tecidos e estruturas, além de um aprimoramento na Interface do Usuário de forma a garantir uma melhor experiência do usuário (UX) e a geração de um aplicativo *Standalone*.

Importante notar que para se ter um aplicativo *Standalone* (i.e., um executável .exe) é necessário possuir a última versão do COMSOL Multiphysics® (versão 5.4) e também possuir uma licença que habilita o plug-in de geração de *Standalone* (*COMSOL Compiler™ License*), o qual no momento do desenvolvimento deste trabalho a UFSC ainda não possuía.

Por este motivo, o aplicativo resultante final deste trabalho não tem um executável (“.exe”) que possa ser utilizado em qualquer computador, sendo necessário então o uso de um computador com uma licença do COMSOL Multiphysics® (formato final do arquivo é “.mph”, formato padrão deste software). É essencial deixar claro que apesar de não se ter um executável, ao se pressionar duas vezes com o botão esquerdo no arquivo, o aplicativo é aberto assim como num executável em um computador com o software instalado. Além disso, a partir do momento que se possua o *COMSOL Compiler™ License*, com um procedimento bastante básico (pode-se resumir a dois cliques do mouse no COMSOL, como pode ser visto na Figura 10) pode-se tornar a versão final do software desenvolvido em um executável *Standalone*.

REFERÊNCIAS

APOLLONIO, F. et al. **Electroporation mechanism**: Review of molecular models based on computer simulation. 2012 6th European Conference on Antennas and Propagation (EUCAP). Anais. IEEE, mar. 2012. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6206719>>.

BARNETT, A.; WEAVER, J. C. **Electroporation**: A unified, quantitative theory of reversible electrical breakdown and mechanical rupture in artificial planar bilayer membranes. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, v. 25, n. 2, p. 163–182, abr. 1991.

BAUMANN, M. et al. **Radiation oncology in the era of precision medicine**. *Nature Reviews Cancer*, v. 16, n. 4, p. 234–249, 18 mar. 2016.

BERKENBROCK, José Alvim. **ELETROQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER: CAMPOS ELÉTRICOS, ELETRODOS E MODELOS DE TECIDOS (EX VIVO, IN VIVO E IN SILICO)**. 2016. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Elétrica, CTC, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

ROCHA, C. E. **UM "CHOQUE" INOVADOR AOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS**. 2017. Disponível em: <<http://www.abvet.com.br/Blog/View/44>>.

FOGG, B. J. **A Behavior Model for Persuasive Design**. Stanford University. Persuasive Technology Lab. 2009. Disponível em: <https://www.mebook.se/images/page_file/38/Fogg%20Behavior%20Model.pdf>.

CANCER COUNCIL. **Living with Advanced Cancer**. 2016. Disponível em: <<https://www.cancervic.org.au/downloads/resources/booklets/Living-With-Advanced-Cancer.pdf>>.

COBO, J. B. **3D Assessment of Irreversible Electroporation Treatments in Vegetal Models**. 2015. Universitat Pompeu Fabra.

COMSOL, INC. **COMSOL Modeling Software**. 20 de Novembro. 2015. Disponível em: <<https://www.comsol.com/>>.

COMSOL, INC. **Create Standalone Applications with COMSOL Compiler™**. 2019. Disponível em: <<https://www.comsol.com/https://www.comsol.com/comsol-compiler#license>>.

COROVIC, S. et al. **Modeling of electric field distribution in tissues during electroporation**. BioMedical Engineering OnLine, 2013.

CUKJATI, D. et al. **Real time electroporation control for accurate and safe in vivo non-viral gene therapy**. Bioelectrochemistry, v. 70, p. 501–507, 2007.

ESCOFFRE, J.-M.; ROLS, M.-P. **Electrochemotherapy: progress and prospects**. Curr Pharm Des 2012.

DEMUYNCK, F.; PETERSEN, M. **Choosing the right EM simulation technology for antenna design and analysis**, 2012 6th European Conference on Antennas and Propagation (EUCAP), Prague, 2012, pp. 1296-1300.

DENZI, A. et al. **Modeling the positioning of single needle electrodes for the treatment of breast cancer in a clinical case**. BioMedical Engineering OnLine, v. 14, n. Suppl 3, p. S1, 2015.

Equipe Oncogua. **Tipos de Câncer**. 2019. Disponível em: <<http://www.oncogua.org.br/conteudo/tipos-de-cancer/83/1/>>.

EVVIVAX. **Eletrochemoterapy**. Engineered Veterinary Vectored Immunotherapy and Vaccines Website. 2016. Disponível em: <<http://www.evvivax.com/index.php/our-technologies/electrochemotherapy>>.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I. ERVIK, M.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

GARCIA, P. A et al. **A parametric study delineating irreversible electroporation from thermal damage based on a minimally invasive intracranial procedure**. Biomedical engineering online, v. 10, n. 1, p. 34, 2011.

GBD 2015. **Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.** Lancet. 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.

GUEDERT, Raul. **Eletroporação: Um estudo sobre eletrodos para Eletroquimioterapia.** 2017. 68 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Eletrônica, Ctc, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

INCA. **O que é Cancer?** 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>.

IVORRA, A. **Tissue electroporation as a bioelectric phenomenon: Basic concepts.** Series in Biomedic Engineering: Irreversible Electroporation, v. 1, n. 1, p. 23–61, 2010.

KEYSIGHT TECHNOLOGIES. **Which Electromagnetic Simulator Should I Use?** White Paper. 2014. Disponível em: <<http://literature.cdn.keysight.com/litweb/pdf/5990-9759EN.pdf>>.

KOPKE, L. F. F. et al. **Margem de segurança: um conceito antigo e relativo.** An. Bras. Dermatol. Rio de Janeiro , v. 80, n. 3, p. 279-286. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005000300009&lng=en&nrm=iso>.

LEE, E. W. et al. **Electron microscopic demonstration and evaluation of irreversible electroporation - induced nanopores on hepatocyte membranes.** J. Vasc. Interv. Radiol., v. 23, n. 1, p. 107–113, 2012.

LOWE, S. W.; CEPERO, E.; EVAN, G. **Intrinsic tumour suppression.** Nature, v. 432, n. 7015, p. 307–315, 18 nov. 2004.

MARTY, M. et al. **Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of the esope (european standard operating procedures of electrochemotherapy) study.** Eur. J. Cancer Supplements, v. 4, p. 14–25, 2006.

MIKLAVCIC, D. et al. **Sequential finite element model of tissue electropermeabilization.** Trans. Biomed. Eng., v. 52, p. 816–827, 2005.

MIKLAVCIC, D. et al. **Electrochemotherapy**: from the drawing board into medical practice. *BioMedical Engineering OnLine*, v. 13, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Câncer de pele: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. 2018. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer-de-pele>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013**. 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html>.

MIR, L. M. et al. **Standard operating procedures of the electrochemotherapy**: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the cliniporator by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur. J. Cancer Suppl.*, v. 4, p. 14–25, 2006.

NEUMANN, E; SCHAEFER-RIDDER, M; WANG, Y; Hofschneider, PH. **Gene transfer into mouse lyoma cells by electroporation in high electric fields**. *The EMBO Journal*. 1982.

OPAS. **Folha Informativa - Câncer**. 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094>.

PLUMMER, M.; DE MARTEL, C.; VIGNAT, J.; FERLAY, J.; BRAY, F.; FRANCESCHI, S. **Global burden of cancers attributable to infections in 2012**: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;4(9):e609-16. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.

RAMOS, A. **Effect of the Electroporation in the Field Calculation in Biological Tissues**. *Artificial Organs*, v. 29, n. 6, p. 510–513, jun. 2005.

RAMOS, A.; SUZUKI, D. O. H.; MARQUES, J. L. B. **Numerical Simulation of Electroporation in Spherical Cells**. *Artificial Organs*, v. 28, n. 4, p. 357–361, abr. 2004.

RANGEL, Marcelo Monte Mór; FERNANDES, N. C. C. A; NAGAMINE, Márcia Kazumi; *et al.* **Eletroquimioterapia**: uma nova promessa para o tratamento de cânceres em animais. *Clínica Veterinária*, São Paulo, v. 13, n. 75, p. 30-36, 2008.

ROCHA, C. E. Um “choque” inovador aos tratamentos oncológicos. 2017. Disponível em: <<http://www.abvet.com.br/Blog/View/44>>.

SANTANA, A. L. **Eletroquimioterapia**. Website InfoEscola. 2012.

SEL, D. et al. **Finite-element modeling of needle electrodes in tissue from the perspective of frequent model computation**. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, v. 50, n. 11, p. 1221–1232, nov. 2003.

SILVEIRA, Lucia M.G. et al. **Utilização de eletroquimioterapia para carcinoma de células escamosas tegumentar em felino**. Pesq. Vet. Bras., Rio de Janeiro, v. 36, n. 4, p. 297-302. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2016000400297&lng=en&nrm=iso>.

STEWART, BW; Wild, CP; editors. **World cancer report 2014**. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

SUÁREZ, C. et al. **The Role of Additional Pulses in Electropermeabilization Protocols**. PLoS ONE, v. 9, n. 12, p. e113413, 2014.

SUZUKI, D. O. H. et al. **Numerical model of dog mast cell tumor treated by electrochemotherapy**. Artif Organs., v. 39, p. 192–197, 2015.

VAN, V. L. H. **Princípios de ciência dos materiais**. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Campus. 1984.

WADELL, B. C. **Transmission Line Design Handbook**, Artech House, Norwood, Mass. 1991.

YARMUSH, M. L. et al. **Electroporation-based technologies for medicine: Principles, applications, and challenges**. Annu. Rev. Biomed. Eng., v. 16, n. 1, p. 295–320, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Tabela do Estudo do Tempo de Tratamento

Raio do Tumor (cm)	Espessura do tumor (mm)	Margem Cirúrgica (cm)	Área total a ser operada (cm ²)	Área p/ aplicação (cm ²)	N.º de Aplicações teóricas	N.º de Aplicações práticas	Tempo por aplicação (s)	Tempo total das aplicações (min)	Tempo para ação do farmaco	Tempo Total do Procedimento de EQT (min)	Tempo Total do Procedimento de EQT (hh:mm:ss)
0,10	1,00	1,00	3,80	0,45	8,45	9	20,58	3,087	15	18,087	18:05
0,20	1,00	1,00	4,52	0,45	10,05	11	20,58	3,773	15	18,773	18:46
0,30	1,00	1,00	5,31	0,45	11,80	12	20,58	4,116	15	19,116	19:07
0,40	1,00	1,00	6,16	0,45	13,68	14	20,58	4,802	15	19,802	19:48
0,50	1,00	1,00	7,07	0,45	15,71	16	20,58	5,488	15	20,488	20:29
0,60	1,00	1,00	8,04	0,45	17,87	18	20,58	6,174	15	21,174	21:10
0,70	1,00	1,00	9,08	0,45	20,18	21	20,58	7,203	15	22,203	22:12
0,80	1,00	1,00	10,18	0,45	22,62	23	20,58	7,889	15	22,889	22:53
0,90	1,00	1,00	11,34	0,45	25,20	26	20,58	8,918	15	23,918	23:55
1,00	1,00	1,00	12,57	0,45	27,93	28	20,58	9,604	15	24,604	24:36
2,00	1,00	1,00	28,27	0,45	62,83	63	20,58	21,609	15	36,609	36:37
3,00	1,00	1,00	50,27	0,45	111,70	112	20,58	38,416	15	53,416	53:25
4,00	1,00	1,00	78,34	0,45	174,53	175	20,58	60,025	15	75,025	01:15:01
5,00	1,00	1,00	113,10	0,45	251,33	252	20,58	86,436	15	101,436	01:41:26
0,10	2,00	2,00	13,85	0,45	30,79	31	20,58	10,633	15	25,633	25:38
0,20	2,00	2,00	15,21	0,45	33,79	34	20,58	11,662	15	26,662	26:40
0,30	2,00	2,00	16,62	0,45	36,93	37	20,58	12,691	15	27,691	27:41
0,40	2,00	2,00	18,10	0,45	40,21	41	20,58	14,063	15	29,063	29:04
0,50	2,00	2,00	19,63	0,45	43,63	44	20,58	15,092	15	30,092	30:06
0,60	2,00	2,00	21,24	0,45	47,19	48	20,58	16,464	15	31,464	31:28
0,70	2,00	2,00	22,90	0,45	50,89	51	20,58	17,493	15	32,493	32:30
0,80	2,00	2,00	24,63	0,45	54,73	55	20,58	18,865	15	33,865	33:52
0,90	2,00	2,00	26,42	0,45	58,71	59	20,58	20,237	15	35,237	35:14
1,00	2,00	2,00	28,27	0,45	62,83	63	20,58	21,609	15	36,609	36:37
2,00	2,00	2,00	50,27	0,45	111,70	112	20,58	38,416	15	53,416	53:25
3,00	2,00	2,00	78,34	0,45	174,53	175	20,58	60,025	15	75,025	01:15:01
4,00	2,00	2,00	113,10	0,45	251,33	252	20,58	86,436	15	101,436	01:41:26
5,00	2,00	2,00	153,94	0,45	342,08	343	20,58	117,649	15	132,649	02:12:39

