

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

Julia Capistrano Nunes da Silva

**AVALIAÇÃO DO CENÁRIO REGULATÓRIO DE EQUIPAMENTOS
ELETROPORADORES PARA UTILIZAÇÃO EM HUMANOS**

FLORIANÓPOLIS
2022

Julia Capistrano Nunes da Silva

**AValiação DO CENÁRIO REGULATÓRIO DE EQUIPAMENTOS
ELETROPORADORES PARA UTILIZAÇÃO EM HUMANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
Universidade Federal de Santa Catarina, como
requisito necessário para obtenção do grau de
Bacharel em Engenharia Elétrica.
Orientador: Prof. Daniela Ota Hisayasu Suzuki,
Dra.

Florianópolis, agosto de 2022

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

Silva, Julia Capistrano Nunes
Avaliação do cenário regulatório de equipamentos
eletroporadores para utilização em humanos / Julia
Capistrano Nunes Silva ; orientadora, Daniela Ota Hisayasu
Suzuki, 2022.
63 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico,
Graduação em Engenharia Elétrica, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Engenharia Elétrica. 2. Eletroporação. 3.
Eletroporadores. 4. ANVISA. 5. Certificação de Equipamentos
Médicos. I. Suzuki, Daniela Ota Hisayasu. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Engenharia
Elétrica. III. Título.

Julia Capistrano Nunes da Silva

AVALIAÇÃO DO CENÁRIO REGULATÓRIO DE EQUIPAMENTOS ELETROPORADORES PARA UTILIZAÇÃO EM HUMANOS

Esta Monografia foi julgada adequada para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia Elétrica, sendo aprovada em sua forma final pela banca examinadora:



Documento assinado digitalmente

Miguel Moreto

Data: 14/09/2022 07:48:33-0300

CPF: 948.850.100-63

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Miguel Moreto, Dr.
Coordenador do Curso de Graduação
em Engenharia Elétrica



Documento assinado digitalmente

Daniela Ota Hisayasu Suzuki

Data: 12/09/2022 09:36:38-0300

CPF: 928.397.389-53

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

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

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente

Renato Garcia Ojeda

Data: 14/09/2022 13:04:30-0300

CPF: 561.317.399-00

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Renato Garcia Ojeda, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Jose Alvim

Digitally signed by: Jose Alvim

Berkenbrock (job524)

Berkenbrock (job524)

DN: CN = Jose Alvim Berkenbrock (

job524

Date: 2022.09.10 21:10:56 -06'00'

Eng. Eletricista José Alvim Berkenbrock,
Msc.
University of Saskatchewan

Florianópolis, 30 de agosto de 2022

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha mãe, Rosilane, por ser incansável e acreditar em mim mesmo quando eu não acreditei. À minha irmã, Joana, por me apoiar e ser minha parceira na vida. Ao meu padastro, Alejandro, por me escutar e por ter sempre a palavra certa no momento que eu precisava.

Aos meus avós, Renato e Evonete, por me ajudarem tanto e por me darem um lar. Meus avós, João e Margarete, por todo apoio ao longo da minha trajetória acadêmica. Ao meu tio Valci, por me aconselhar e me emprestar os seus livros para estudar.

Aos amigos, Arthur de Deus, Guilherme Hosoda, Marcello Ferreira, Lucas Fiamoc- cini e Matheus Hohmann, pela parceria durante toda graduação, pelas tardes e noites estudando juntos e tirando dúvidas. Minha formação não seria a mesma sem vocês.

Agradeço à minha orientadora Daniela pelas conversas e a tutoria durante todo o momento em que trabalhamos juntas e pelo o auxílio e compreensão durante a execução deste trabalho.

RESUMO

Eletroporação é um fenômeno físico que provoca o aumento da permeabilidade celular através da exposição da célula a pulsos elétricos de alta intensidade. Ele possui diversas aplicações no campo da biologia, entre as quais tem-se o tratamento de câncer, seja ele através da eletroporação irreversível ou eletroquimioterapia, utilizando eletroporação reversível. A ANVISA aprovou em março de 2022 o Sistema de Eletroporação Dopfi, da empresa Surgnova, destinado para o tratamento de neoplasias no pâncreas, fígado e próstata através da eletroporação irreversível. No entanto, as características elétricas deste tipo de aparelho o torna potencialmente perigoso para o paciente e os profissionais envolvidos no procedimento de aplicação. Neste trabalho, foi realizado uma avaliação sobre a forma certificação destes dispositivos a fim de entender quais normas foram seguidas e quais deveriam ser seguidas com o intuito de promover a segurança dos indivíduos que possam vir a utilizar estes aparelhos.

Palavras-chave: Eletroporação; Eletroporadores; ANVISA; Certificação de Equipamentos Médicos.

ABSTRACT

Electroporation is a physical phenomenon that causes an increase in cell permeability by exposing the cell to high-intensity electrical pulses. It has several applications in the field of biology, among which there is the treatment of cancer, whether through irreversible electroporation or electrochemotherapy, using reversible electroporation. ANVISA approved in March 2022 the Dopfi Electroporation System, from the company Surgnova, intended for the treatment of neoplasms in the pancreas, liver and prostate through irreversible electroporation. However, the electrical characteristics of this type of device make it potentially dangerous for the patient and the professionals involved in the application procedure. In this work, an evaluation was carried out on the certification of these devices in order to understand which standards were followed and which should be followed in order to promote the safety of individuals who may use these devices.

Keywords: Electroporation; Electroporators; ANVISA; Medical Equipment Certification.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ciclo de vida de um eletroporo.....	26
Figura 2 – Poro hidrofílico.....	28
Figura 3 – Eletroporação em uma única célula.....	29
Figura 4 – Limiares de acordo com o campo elétrico aplicado pela duração do pulso.	
31 Figura 5 – Gato com carcinoma e o resultado após 62 dias de tratamento com eletroquimioterapia.....	33
Figura 6 – Tipos de eletrodos.....	37
Figura 7 – Ondas retangulares mono e bipolares.....	38
Figura 8 – Exemplo das conversões de energia de um eletroporador.....	38
Figura 9 – Características dos dois regimes de controle aplicados a regularização de produtos.....	44
Figura 10 – Visão geral do processo de solicitação de notificação ou registro.....	45
Figura 11 – Notificações por classe de risco.....	53
Figura 12 – Notificações por classe de risco detalhada.....	54
Figura 13 – Número de notificações por nome técnico.....	54
Figura 14 – Número de eventos adversos por nome técnico.....	55
Figura 15 – Normas citadas no manual de cada equipamento (parte A).....	56
Figura 16 – Normas citadas no manual de cada equipamento (parte B).....	57
Figura 17 – Características elétricas de saída.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo do efeito na célula em comparação com a intensidade de campo elétrico	31
Tabela 2 – Parâmetros do Sistema de eletroporação Dopfi e os parâmetros determinados pelo <i>European Standard Operating Procedures of Electrocheotherapy</i> 36	
Tabela 3 – Tópicos e Regras	46
Tabela 4 – Regulamentos aplicáveis ao dispositivo médico de acordo com a classificação	4

6

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIMO	Associação Brasileira da Indústria de Dispositivos Médicos AFE
Autorização de Funcionamento da Empresa	
AIMD	Dispositivo Médico Implantável Ativo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária BPF
Boas Práticas de Fabricação e Controle CE	Conformance Europeia
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DM	Simulação por Dinâmica Molecular
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EEE	Espaço Econômico Europeu
EM	Equipamento médico
EP	Eletroporação
EQT	Eletroquimioterapia
ESOPE	European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy
GHTF	Força-Tarefa de Harmonização Global
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia TMI
Tensão Transmembrana Induzida IVD	Diagnóstico in vitro
LF	Licença de Funcionamento
MDD	Diretiva de Dispositivos Médicos
MDR	Regulamento de Dispositivos Médicos OMS
Organização Mundial da Saúde	
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada

SNVS Secretaria Nacional de Vigilância

Sanitária SUS Sistema Único de Saúde

TM Tensão Transmembrana

TS Tecnologia em Saúde

UE União Europeia

UFSC Universidade Federal de Santa

Catarina VISA Vigilância Sanitária

LISTA DE SÍMBOLOS

r	Raio de um poro ou celular
θ	Ângulo
E	Campo Elétrico
V	Tensão
V_m	Tensão transmembrana
E_{rev}	Limiar de eletroporação reversível
E_{irrev}	Limiar de eletroporação irreversível
ET	Limiar de danos térmicos
t_{exp}	Duração da exposição aos campos elétricos
t_p	Duração de cada pulso elétrico
N_p	Número de pulsos aplicados

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Objetivo geral	22
1.2	Objetivos específicos	22
2	METODOLOGIA	23
3	ELETROPORAÇÃO	25
3.1	Eletroporação à nível molecular	25
3.1.1	Criação de poros	25
3.1.2	Estancamento de poros	26
3.1.3	Dinâmica molecular da eletroporação	27
3.2	Eletroporação à nível celular	27
3.3	Eletroporação à nível tecidual	29
3.3.1	Formação de poros, revedação e danos térmicos	30
3.4	Aplicações biológicas da eletroporação	32
3.4.1	Eletroquimioterapia	32
4	ELETROPORADORES	35
4.1	Sistema eletroporador	35
4.2	Eletroporadores	35
4.2.1	Opções de aplicadores	36
4.3	Funcionamento e protocolos de aplicação	37
5	REGULAÇÃO DE EQUIPAMENTOS MÉDICOS	41
5.1	Dispositivos médicos	41
5.2	Agências reguladoras	42
5.3	Regulação de dispositivos médicos no Brasil	43
5.4	ANVISA	43
5.4.1	Pré-comercialização	43
5.4.1.1	Resoluções de diretori colegiada	45
5.4.1.2	Classificação de dispositivos	46
5.4.2	Pós-comercialização	47
5.4.2.1	Tecnovigilância	47
6	DESENVOLVIMENTO	49
6.1	Regulação de dispositivos médicos	49
6.2	Regulamentação de eletroporadores	50
6.3	Certificação de eletroporadores no Brasil	52
6.4	Análise de risco	53
6.5	Análise normativa	55
6.6	Análise de aspectos elétricos	55
7	CONCLUSÃO	59

REFERÊNCIAS	61
--------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) o câncer é a principal causa de morte prematura, ou seja, morte antes dos 70 anos. Este pode ser considerado um problema de saúde pública mundial, registrando 9,6 milhões de mortes em 2018. Um marco que o torna a segunda principal causa de morte no mundo, uma a cada seis mortes estão relacionadas com a doença [1], [2]. Atualmente, os principais meios de tratamento de câncer são quimioterapia e radioterapia, procedimentos com diversos danos colaterais e efeitos a longo prazo no organismo dos portadores da doença [3]. Os esforços para buscar tratamentos alternativos são proporcionais a relevância da doença.

A eletroporação consiste no fenômeno físico do aumento da permeabilidade celular causado pela exposição da célula a pulsos de um campo elétrico de alta intensidade [4]. Esse fenômeno causa a alteração da permeabilidade da bicamada lipídica da célula, chama-se esse fenômeno de eletroporação reversível, este facilita a introdução de substâncias como fármacos nas células. Além disso, para campos elétricos altos o suficiente ou com pulsos grandes o suficiente, a permeabilidade celular é tamanha que não se torna possível o fechamento dos poros abertos, acarretando na morte celular. Este fenômeno é conhecido como eletroporação irreversível.

Estudos sobre a utilização da técnica de eletroporação (EP) como um tratamento alternativo para câncer vêm obtendo resultados positivos tanto através de eletroporação irreversível quanto eletroporação reversível, com o auxílio de fármacos. Ademais, a técnica já é amplamente utilizada na área veterinária e obtém resultados positivos. Desta forma, a eletroporação se mostra uma ferramenta com potencial de auxiliar o tratamento de câncer e melhorar a qualidade de vida das pessoas portadoras da doença.

No entanto, para utilização das técnicas e realização de estudos nacionais sobre as aplicações de eletroporação em humanos, se faz necessário que o aparelho utilizado tenha a certificação adequada por meio dos órgãos competentes. No Brasil o órgão responsável por tal certificação é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Em Março de 2022 a ANVISA aprovou o Sistema de Eletroporação Dopphi, produto da empresa chinesa Surgnova, dito como adequado para o tratamento de neoplasias no pâncreas, fígado e próstata. Entretanto, aparelhos de eletroporação possuem características elétricas singulares que representam um risco em potencial para pacientes e profissionais envolvidos na aplicação do tratamento. A fim de garantir a segurança das pessoas envolvidas e assegurar o funcionamento adequado do dispositivo, se faz necessário verificar se o processo de certificação dos aparelhos foi apropriado.

1.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo analisar a validação de equipamentos eletroporadores no Brasil, levando em conta o risco, as normas aplicadas e as características elétricas dos dispositivos.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos são listados a seguir.

- Estudar eletroporação e eletroporadores;
- Estudar as normas regulatórias de equipamentos médicos no Brasil;
- Revisar normas utilizadas para a certificação de eletroporadores;
- Realizar uma análise comparativa do dispositivo de eletroporação com os dispositivos escolhidos;
- Discutir os resultados encontrados.

2 METODOLOGIA

Neste capítulo serão especificados os métodos utilizados para realizar a análise da aprovação do dispositivo de eletroporação. Neste trabalho serão comparados com o Sistema de Eletroporação Dopfi os 3 últimos dispositivos aprovados pela ANVISA sob as seguintes classificações:

- Dispositivo para ablação cirúrgica;
- Bisturi elétrico;
- Marca-passo cardíaco implantável de câmara dupla, com resposta em frequência ou marca-passo cardíaco implantável de câmara única, com resposta de frequência;
- Desfibrilador.

Os equipamentos utilizados para a comparação são:

1. Dispositivo para ablação cirúrgica:
 - NeuWave ablation system;
 - Sistema de ablação por micro-ondas;
 - Sistema de ablação por micro-ondas saberwave.
2. Bisturi Elétrico:
 - Bisturi eletrônico clinicut;
 - Bisturi eletrocirúrgico descartável KD-655;
 - Bisturi eletrocirúrgico descartável KD-612.
3. Marca-passo cardíaco implantável de câmara dupla, com resposta em frequência ou marca-passo cardíaco implantável de câmara única, com resposta de frequência:
 - Marca-passo de câmara única condicional para RM com tecnologia surescan;
 - Marcapasso condicional para RM de câmara dupla – Astra;
 - Marcapasso condicional para RM de câmara única – Astra.
4. Desfibrilador:
 - Monitor desfibrilador;
 - Desfibrilador ZOLL M2;

- Desfibrilador HeartStart HS1.

O método pode ser dividido em três partes de análise, uma de risco comparando o número de notificações de dispositivos desses tipos no banco de dados de tecnovigilância da ANVISA, uma análise normativa que apresenta as normas citadas nos manuais dos dispositivos e uma análise dos aspectos elétricos também encontrados nos manuais.

3 ELETROPORAÇÃO

Neste capítulo são apresentados os fundamentos teóricos envolvidos na tecnologia de eletroporação (EP) e suas aplicações.

3.1 ELETROPORAÇÃO À NÍVEL MOLECULAR

Vários estudos teóricos têm sido propostos a respeito do fenômeno da eletroporação. Estes incluem a transição de fase, a desnaturação de proteínas de membrana ou a deformação dos domínios lipídicos. Alguns desses estudos sugerem que o fenômeno de eletroporação é desencadeado pela quebra das interfaces entre os domínios. Hoje é amplamente aceito que o fenômeno é a formação de poros aquosos em uma bicamada lipídica. Isto torna o termo eletroporação a escolha preferida para se referir ao fenômeno. [5]

Apesar de se utilizar o termo eletroporação, os mecanismos subjacentes à formação de eletroporos ainda são desconhecidos. A obtenção de evidências experimentais é um dos desafios encontrados, isso se dá pelo fato de que os eletroporos se formam em nanossegundos e têm o diâmetro de alguns nanômetros. Para mitigar a falta de evidências experimentais, a simulação da dinâmica molecular (DM) tem sido uma valiosa ferramenta de pesquisa, sendo essa uma ferramenta computacional que calcula o comportamento da matéria em nível atômico ou molecular baseado na física clássica. [6]

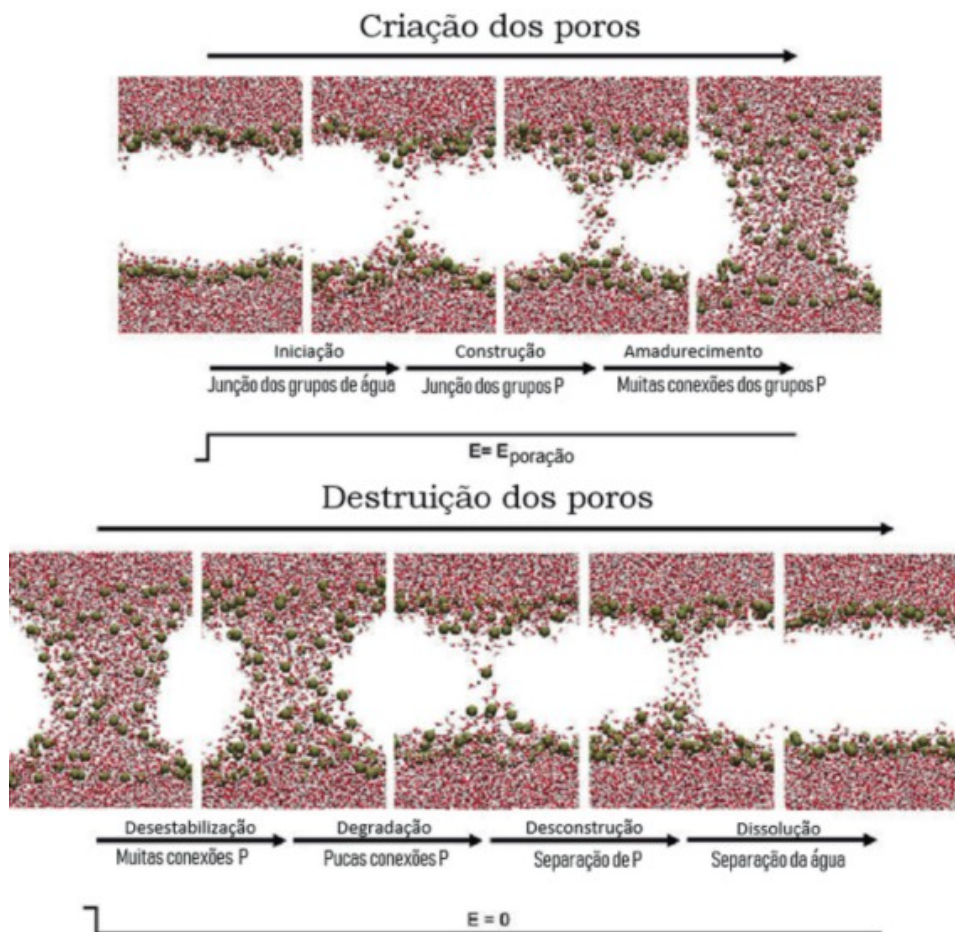
A Figura 1 apresenta átomos de água (vermelho-cinza) e fósforos (P, verde). Ela ilustra o ciclo de vida de um eletroporo, a sua criação e destruição que serão melhor abordados nos tópicos a seguir.

3.1.1 Criação de poros

De acordo com a teoria [8] e as simulações de dinâmica molecular [9], baseadas em fundamentos da termodinâmica, a formação de poros aquosos é iniciada através da infiltração de moléculas de água na bicamada lipídica da membrana. Esta penetração de moléculas de água causa uma nova orientação dos lipídios propínquos com seus grupos de cabeça polares apontando em direção às moléculas de água. Com isso formam-se protuberâncias com formas semelhantes a dedos. Essas protuberâncias se desenvolvem dos dois lados da membrana e podem formar canais de água, os pré-poros ou poros hidrofóbicos.

Os poros podem se formar mesmo sem um campo elétrico externo, entretanto a presença de um campo elétrico na membrana diminui a energia necessária para que a água penetre na bicamada, sendo os poros, neste caso, mais estáveis do que os formados sem a presença do campo elétrico. A entrada de água em uma bicamada aumenta a probabilidade

Figura 1 – Ciclo de vida de um eletroporo.



Fonte: Retirado de [7]

de que um maior número de poros se forme. Este fenômeno pode ser observado no número de vezes e por unidade de área que os poros foram formados [5].

Pra diferenças de potencial transmembranares ou tensões transmembrana (TM) fortes o bastante, a quantidade de poros formados e seus tempos de vida médios se tornam o suficiente para um aumento perceptível da permeabilidade da membrana. Fornecendo assim uma passagem para uma ampla gama de moléculas, incluindo o DNA, que de outra forma seriam incapazes de atravessar a membrana [10]. Como a EP é um fenômeno físico, ela pode ocorrer nas membranas de todas as células procarióticas e eucarióticas.

3.1.2 Estancamento de poros

Não se conhece ao certo o mecanismo de cicatrização da membrana, porém sabe-se que uma célula tem a capacidade de reparar sua própria membrana após punção ou arranhão. [11]

Após a eliminação do campo elétrico externo e a diminuição das forças responsáveis

pela expansão, a estrutura do poro fica praticamente estável, mas em um curto período de tempo há uma redução do tamanho do poro. Neste momento há um rápido vazamento de água para fora da membrana acompanhado da reorganização das cabeças lipídicas do poro, que acarreta em um reagrupamento com os lipídios externos ao poro.

Os maiores poros podem selar-se primeiro, contudo, não se selam completamente virando poros residuais que podem perdurar por tempos mais longos, dependendo do tipo de célula, o processo de revedação pode levar vários minutos a meia hora à temperatura ambiente [5]. Precisa-se de mais tempo para uma recuperação completa da estrutura membranar original. O tempo de fechamento de um poro não é dependente da magnitude do campo elétrico que o gerou.

3.1.3 Dinâmica molecular da eletroporação

Ao ligar uma solução líquida a uma tensão, um campo elétrico se forma nesse líquido e os próprios íons da solução movem-se para o polo que possui uma carga contrária, considera-se essa a formação de uma corrente iônica.

Quando um campo elétrico circunda uma célula existe uma movimentação iônica, ou seja, correntes iônicas se formam, íons de eletrólito são acumulados em ambos os lados da membrana. Este acúmulo de íons estimula o aumento da diferença de potencial elétrico entre partes internas e externas da membrana (potencial transmembrana).

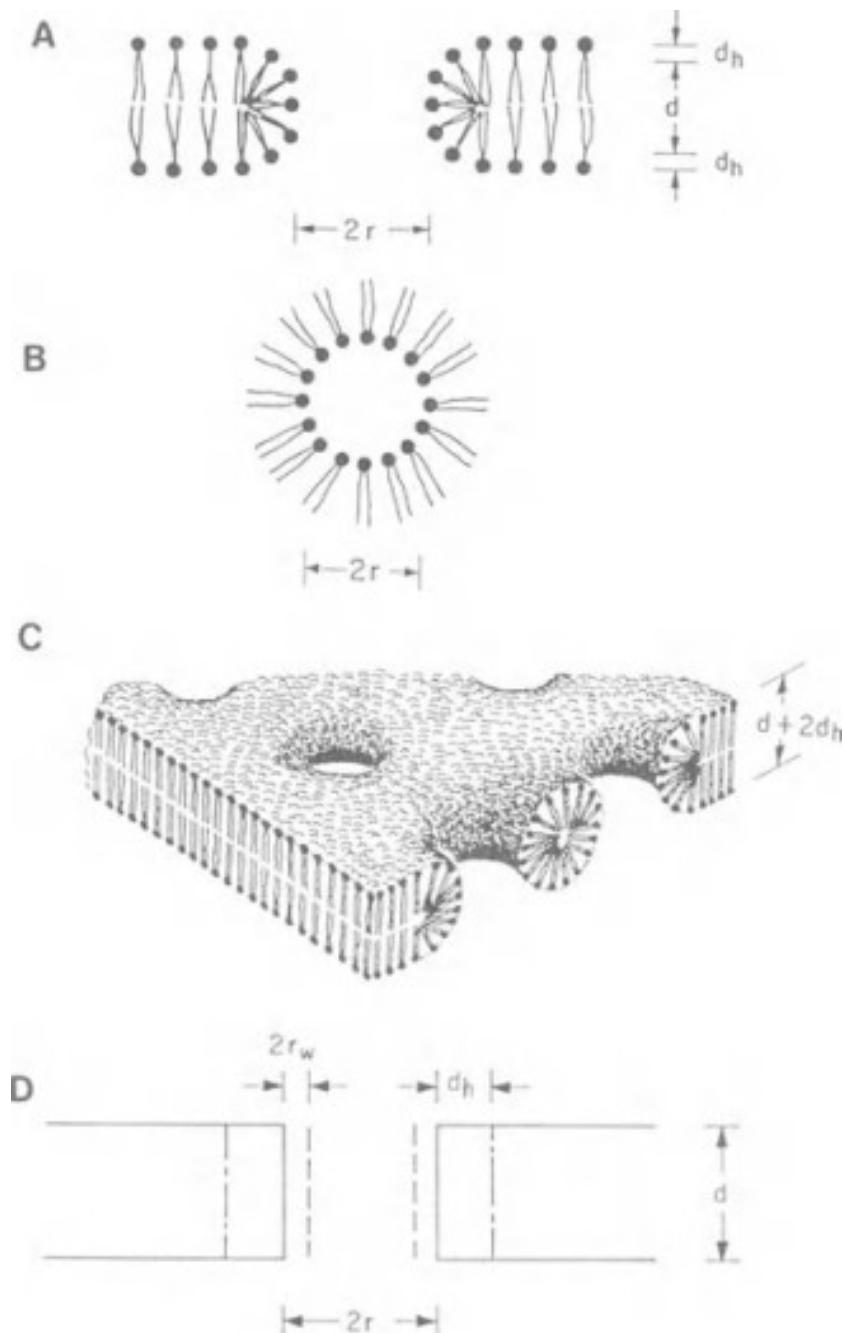
Acima de uma certa diferença de potencial transmembrana, as moléculas de água conseguem penetrar as caudas hidrofóbicas dos fosfolipídios mais facilmente. O potencial transmembrana depende, não exclusivamente, mas principalmente, da força do campo aplicado, geometria das células, densidade da suspensão, organização das células e condutividade do meio extracelular [12].

A figura 2 representa algumas vistas de poros hidrofílicos em (A) há a representação de um corte transversal de um poro aquoso transitório hipotético, em (B) se tem a vista superior do mesmo poro hipotético e em (C) se tem uma visão de vários poros em uma membrana artificial de bicamada [13].

3.2 ELETROPORAÇÃO À NÍVEL CELULAR

Não se tem observações diretas sobre a estrutura e a criação dos poros hidrofílicos. Os dados obtidos até então são retirados de forma indireta através de experimentações que medem alterações de condutividade causadas pela aplicação da EP e através do transporte de moléculas e íons através da membrana [14]. Desta forma, o que se entende de eletroporação é fruto de evidências teóricas. Isso se dá principalmente pelas dificuldades em observar um fenômeno ínfimo, com diâmetro na ordem de nanômetros, e com duração vólucra, ocorre em nanosegundos.

Figura 2 – Poro hidrofílico



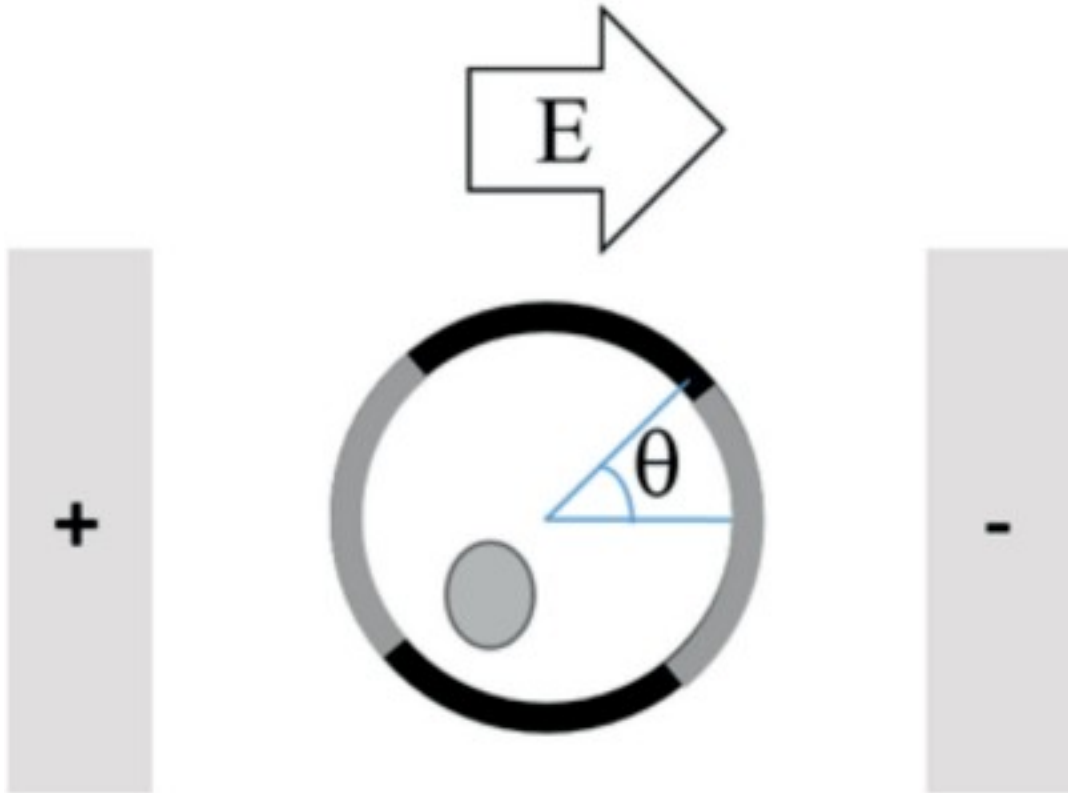
Fonte: Retirado de [13]

Para entender o fenômeno de formação dos eletroporos, é crucial saber que a EP acontece principalmente nos polos das células, pois é nessas regiões que a tensão transmembrana é máxima, como mostra a equação de Schwan (3.1), onde r é o raio celular, E o campo elétrico no qual a célula está inserida e θ é o ângulo entre um ponto selecionado na superfície da célula e a direção do campo elétrico, pode-se visualizar essas grandezas na Figura 3, a região em cinza na membrana é onde ocorre a formação de poros, com exceção

do nucléolo que também está representado em cinza. [15]

$$V_m = 1,5.r.E.\cos(\theta) \quad (3.1)$$

Figura 3 – Eletroporação em uma única célula



Fonte: Retirado de [7]

Com a equação 3.1 percebe-se que a tensão transmembrana é diretamente proporcional aos campos elétricos utilizados, o raio da célula e o ângulo entre o campo elétrico e a superfície celular. A equação de Schwan só é válida para células regulares ou próximas a isso. Quando se tem formas irregulares, avalia-se a tensão transmembranares por meio de simulações numéricas.

3.3 ELETROPORAÇÃO À NÍVEL TECIDUAL

Tecidos biológicos podem ser entendidos como uma estrutura formada por um agrupamento de células com características específicas. Quando fala-se de tecidos animais são reconhecidos quatro grupos: tecido epitelial, responsável por formar diversas glândulas no corpo humano e revestir a superfície do corpo e algumas cavidades; tecido conjuntivo, que possui diversos tipos como tecido adiposo, tecido ósseo e tecido sanguíneo; tecido muscular que possui três tipos o tecido muscular estriado cardíaco, tecido muscular estriado

esquelético e tecido muscular liso; e o tecido nervoso que possui o papel de transmitir impulsos nervosos.

Na seção anterior entendeu-se que o formato das células interfere na eletroporação, isso tem repercussões ainda maiores quando se fala de tecidos, pois os mesmos são um complexo acomodado de diversos tipos celulares cercados de matrizes com aspectos específicos. Essa composição diversa causa mudanças em registros elétricos, podendo variar drasticamente seus valores de condutividade o que faz o estudo das características elétricas de tecidos biológicos ser desafiador.

3.3.1 Formação de poros, revedação e danos térmicos

Como visto nas seções anteriores, a magnitude da tensão transmembrana é fundamental para quantidade de poros formados e os tempos de vida médio. Essa tensão depende diretamente da magnitude do campo elétrico (vide a Equação 3.1). Dito isto, existem quatro possíveis resultados da intensidade do campo elétrico que podem ser descrito através da criação de poros e do funcionamento celular:

- Nenhuma eletroporação detectável: faixa de campo elétrico baixa onde não há alterações na permeabilidade celular, ou seja, o campo elétrico é menor que o limiar de eletroporação reversível (E_{rev});
- Eletroporação reversível: faixa a cima de E_{rev} , representado na Figura 4 pela região cinza. A partir de E_{rev} são formadas vias temporárias induzidas pelo campo elétrico para o transporte molecular. Após a interrupção do campo elétrico o transporte é encerrado, os poros começam a estancar (vide 3.1.2) e as células permanecem viáveis;
- Eletroporação irreversível não térmica: faixa a cima do limiar de eletroporação irreversível (E_{irrev}), onde geralmente não há danos térmicos às células e às moléculas, representada na Figura 4 pela região em vermelho. A partir desse limiar o vazamento de conteúdo intracelular é muito extenso ou a estanquidade dos poros muito lenta, fazendo com que a célula não consiga se recuperar resultando em sua morte;
- Eletroporação irreversível com danos térmicos: neste caso ultrapassou-se o limiar de danos térmicos (ET), representado na Figura 4 pela região em azul. Para campos fortes o suficiente ou com tempo de duração longo o suficiente, as correntes elétricas desencadeiam um efeito Joule que aumenta a temperatura o bastante para que se tenha danos térmicos tanto à célula quanto às moléculas liberadas.

De forma resumida, tem-se os parâmetros da Tabela 1.

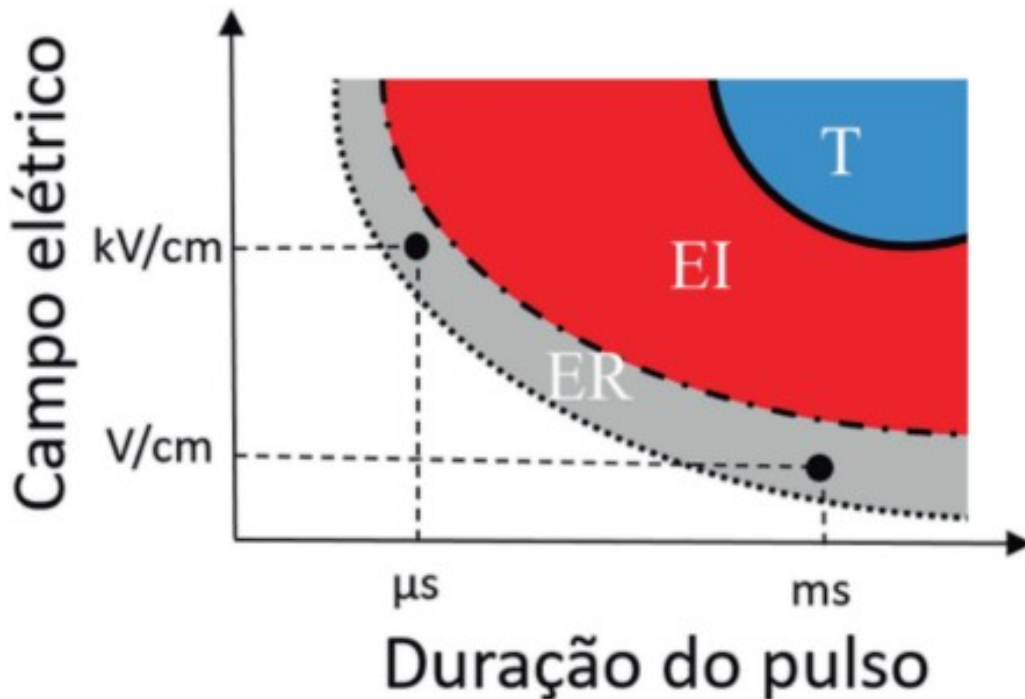
Essas classificações dependendo dos parâmetros dos pulsos elétricos aplicados, o limiar crítico de TM para que se ocorra a eletroporação esta entre $200mV$ e $1V$ [15], [16]

Tabela 1 – Resumo do efeito na célula em comparação com a intensidade de campo

elétrico Efeito na Célula	Limiar de Campo
Sem eletroporação detectável	$E < E_{rev}$
Eletroporação reversível	$E_{rev} < E < E_{irrev}$
Eletroporação irreversível	$E_{irrev} < E < ET$
Eletroporação irreversível com danos térmicos	$E > ET$

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Figura 4 – Limiares de acordo com o campo elétrico aplicado pela duração do pulso.



Fonte: Retirado de [7]

e [17]. Para eletroporação irreversível a TM deve ser maior que o limiar crítico que resulta na desintegração da membrana celular. Esses intervalos também variam dependendo da duração de exposição ao campo, os tipos de células ou moléculas expostas e as propriedades do meio ao redor das células [5]. A formação de poros é um processo estocástico e as células dentro da população geralmente variam em tamanho e orientação em relação ao campo, o que afeta a tensão transmembrana induzida (TMI).

A equação que descreve a duração da exposição dos campos elétricos é:

$$t_{exp} = t_p \cdot N_p \quad (3.2)$$

Onde t_p é a duração de cada pulso elétrico e N_p é o número de pulsos aplicado.

A vedação, assim como a formação de poros, se trata de um processo estocástico,

porém ocorre em um intervalo de tempo maior. Enquanto a formação de poros acontece em uma escala de nano a microssegundos, a revedação ocorre em vários estágios com contantes de tempo que variam de micro ou milissegundos até dezenas segundos após o fim da exposição ao campo elétrico. Infelizmente a teoria e os experimentos existentes não podem fornecer um retrato confiável de eventos específicos que caracterizam os tempos distintos [5].

3.4 APLICAÇÕES BIOLÓGICAS DA ELETROPORAÇÃO

A eletroporação é uma técnica difundida em várias áreas da medicina e ainda estão surgindo aplicações biotecnológicas. No que se trata de biotecnologia estuda-se o uso de eletroporação reversível para modificação genética hereditária de microrganismos (eletrotransformação), também existem avanços recentes na aplicação de eletroporação para inativação de microrganismos, extração de biomoléculas e secagem rápida da biomassa. [18]

Para a área médica o fenômeno de eletroporação também tem inúmeras aplicações. A utilização para aplicações de terapia gênica, ou seja, a inserção de DNA por eletroporação em uma gama de tecidos, mostrou resultar em um aumento 100-1000 vezes a expressão gênica. A entrega de medicamentos quimioterápicos em células tumorais por meio de eletroporação para tratar tumores malignos (Eletroquimioterapia - EQT), tem demonstrado resultados positivos na área veterinária e está próxima do mercado Europeu. Além dessas aplicações pode-se citar entrega intravascular de drogas e genes com cateteres de eletroporação, eletroinserção de moléculas em membranas, entrega intraocular de drogas e genes e entrega transdérmica de drogas. [19]

3.4.1 Eletroquimioterapia

A técnica de eletroquimioterapia vem sendo desenvolvida desde os anos oitenta, seu principal desenvolvedor é o Dr Luis Maria Mir. Porém, ela só foi padronizada para uso clínico no ano de 2006 com o projeto *European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy* (ESOPE). Os padrões foram publicados em uma edição específica para a técnica no caderno de suplementos na Revista *European Journal of Cancer* [7]. Essa publicação foi fundamental para a expansão da eletroquimioterapia, antes dela apenas alguns países como a Eslovênia, França e Inglaterra a utilizavam para a medicina veterinária. Hoje esta técnica está disponível em mais de 140 centros oncológicos e em aproximadamente 28 países para medicina veterinária. Em 2012, Mais de 3.000 pacientes foram tratados com este recurso na União Europeia [5]. No Brasil, a área veterinária é destaque com mais de 100 profissionais que aplicam a técnica e com aproximadamente 8000 pacientes veterinários tratados, é o país com o maior número dessas métricas [7].

A técnica de eletroquimioterapia envolve conhecimentos de áreas distintas como

física e medicina, entretanto sua aplicação é simples. O princípio básico da EQT é o uso da eletroporação com a quimioterapia de drogas que são pouco ou não permeáveis nas células. A eletropermeabilização facilita o transporte desses quimioterápicos com o intuito de aumentar a citotoxicidade. Para isso utiliza-se um agente antineoplástico como a ciplastina e a bleomicina no local onde se deseja tratar o carcinoma, ou seja, deve-se aplicar tanto na lesão visível quanto nas margens [20], [21], [22].

A eficácia da EQT foi demonstrada em diferentes modelos de tumores sólidos, com o tratamento induzindo respostas completas ou parciais. Ressalta-se que a EQT apresenta excelente índice terapêutico, ou seja, para eficácia antitumoral, são necessárias concentrações muito baixas dos fármacos quimioterápicos, evitando assim a toxicidade [5].

A técnica da eletroquimioterapia possibilita uma gama de combinações com outros tratamentos contra o câncer. A associação da EQT com a cirurgia é uma possibilidade para ampliar as margens cirúrgicas anteriormente comprometidas, em casos que se opte por retirar o tumor cirurgicamente a aplicação da EQT nas regiões adjacentes ao tumor faz com que não seja mais necessário retirar a margem cirúrgica de 3 cm. A utilização casada com imunoterapia se mostra promissora e pode dar origem a uma potencialização significativa do tratamento com EQT. Criando dessa forma uma nova vertente de terapia, a eletrogeneterapia, que utiliza uma técnica de transfecção gênica para estímulo à produção de moléculas imunomoduladoras e tem como vetor da transfecção campos elétricos similares aos utilizados na eletroquimioterapia [7].

A Figura 5 apresenta uma aplicação de eletroquimioterapia na área veterinária, um felino com carcinoma de células escamosas em plano nasal com lesão ulcerativa de aproximadamente 2 cm na narina, e a sua evolução em 2 meses.

Figura 5 – Gato com carcinoma e o resultado após 62 dias de tratamento com eletroquimioterapia.



Fonte: Retirado de [23]

4 ELETROPORADORES

A eletroporação bem-sucedida requer a combinação compatível de um protocolo eficaz que pode ou não incluir um agente terapêutico, um gerador de pulso confiável e um aplicador apropriado.

Neste capítulo, será discutido eletroporadores para aplicação em seres humanos, apresentando seu funcionamento e tipos, bem como os recursos necessários para aplicação de tratamentos e os protocolos de aplicação.

4.1 SISTEMA ELETROPORADOR

Os recursos necessários para um sistema eletroporador consiste em, no mínimo, um eletroporador e eletrodos. Os pulsos elétricos são aplicados pelos eletrodos e são gerados pelo eletroporador. Alguns procedimentos modernos podem utilizar outros recursos, como softwares de simulação de campo, porém não serão abordados nesta tese.

A distribuição do campo elétrico se dará de acordo com as propriedades elétricas, as características dos tecidos e a geometria dos eletrodos. Deste modo a própria eletroporação, conseqüentemente a eletroquimioterapia, também dependem de parâmetros do sistema biológico e do campo elétrico aplicado, são estes:

- Parâmetros de campo elétrico: amplitude, duração, número de pulsos, taxa de repetição, frequência e forma de onda;
- Parâmetros biológicos: características celulares (i.e. tamanho, formato, temperatura e pressão osmótica), condutividade dos meios, histórico elétrico, vizinhança das células e suas geometrias.

4.2 ELETROPORADORES

Os campos são criados entre os eletrodos pela aplicação de pulsos de tensão que serão discutidos na próxima seção. Os eletroporadores são responsáveis por gerar esses pulsos de forma adequada. Existem eletroporadores para estudos em laboratório (células isoladas, pequenas populações celulares e tecidos), para tratamentos clínicos de tumores e para eletroporação aplicada à indústria [24]. Os tipos de eletroporadores abrangidos por este trabalho são os utilizados para tratamentos clínicos.

O equipamento para eletroporação é versátil, podendo gerar sinais elétricos com variadas amplitudes, desde a ordem de centenas a milhares de volts, e também diversos períodos, na ordem entre microssegundos e milissegundos. Parâmetros estes que são

Tabela 2 – Parâmetros do Sistema de eletroporação Dopphi e os parâmetros determinados pelo *European Standard Operating Procedures of Electrocheotherapy*

Referência	Amplitude do sinal	Corrente máxima	Comprimento
Sistema de Eletroporação Dopphi	500 V ~ 3000 V	50 A	20 μ s
μ s European Standard Operating Procedures of Electrocheotherapy (ESOPE)	100 kV/m ~ 130 kV/m	-	100 μ s

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

escolhidos dependendo da aplicação e do local a ser aplicado. A corrente e potência são definidos pela carga, ou seja, a combinação dos eletrodos com os tecidos da região onde está sendo aplicado. Esses tecidos por apresentar anisotropias e heterogeneidade são complexos quando se trata de características elétricas, entretanto sabe-se que as correntes dos tratamentos de eletroporação podem alcançar dezenas de amperes [7].

A Tabela 2 apresenta os parâmetros encontrados no Sistema de eletroporação Dopphi e o *European Standard Operating Procedures of Electrocheotherapy* com o intuito de exemplificar e contextualizar as variações encontradas em dispositivos desse tipo.

Os tipos de eletroporadores aos quais um clínico deve se atentar dependem do objetivo, podendo se dividir em duas categorias. Um extremo é quando a intenção é usar a eletroporação para tratar uma doença alvo específica de acordo com um regime predeterminado. Neste caso, um método completo para este trabalho pode estar disponível. O extremo oposto é quando há o desejo de utilizar a eletroporação em uma doença- alvo, mas não há procedimentos, apenas resultados de estudos preliminares indicando que uma técnica de eletroporação aumentará o impacto de um medicamento específico. Quando se fala de situações mais próximas do segundo caso, onde não há um tratamento predeterminado, demandam mais atenção e conhecimento dos aplicadores e suas opções.

4.2.1 Opções de aplicadores

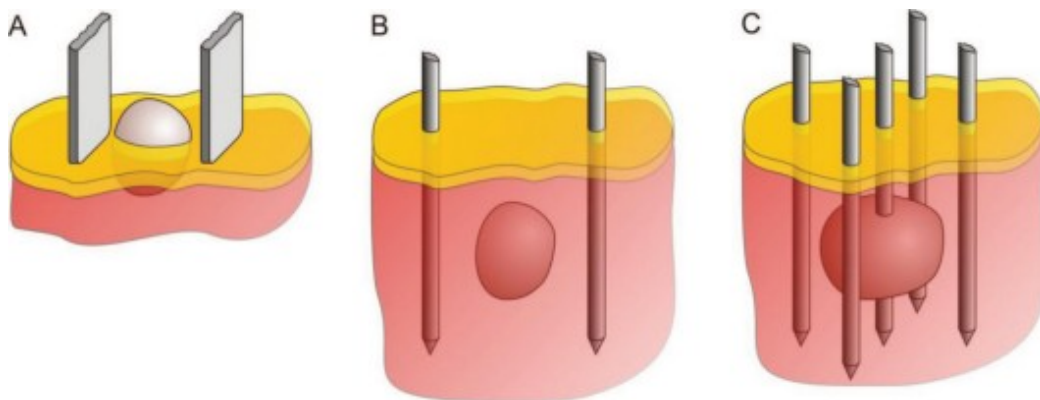
O aplicador consiste nos eletrodos e no cabo de alimentação que os conecta ao aparelho eletroporador. É conveniente identificar os aplicadores de eletroporação como penetrantes ou não penetrantes de acordo com as características apontadas a seguir:

- Penetrantes: normalmente consistem em eletrodos do tipo agulha com uma ponta projetada para penetrar no tecido. Estes aplicadores podem consistir em um único par de eletrodos ou um grande conjunto de eletrodos com pares de eletrodos com forma de agulha.
- Não penetrantes: consistem em almofadas ou placas de aço inoxidável retangulares

finas que são apertadas contra as laterais do tecido a ser tratado, ou seja, quando não é necessária a penetração dos eletrodos.

A Figura 6 apresenta esboços dos tipos de eletrodos utilizados em clínica. (A) Representa eletrodos de placas paralelas utilizados para um tecido alvo localizado na superfície, (B) um único par de eletrodos de agulhas utilizados para direcionar campos elétricos em tecidos mais profundos e (C) um grande conjunto de eletrodos com pares de eletrodos com forma de agulha utilizados para grandes volumes.

Figura 6 – Tipos de eletrodos



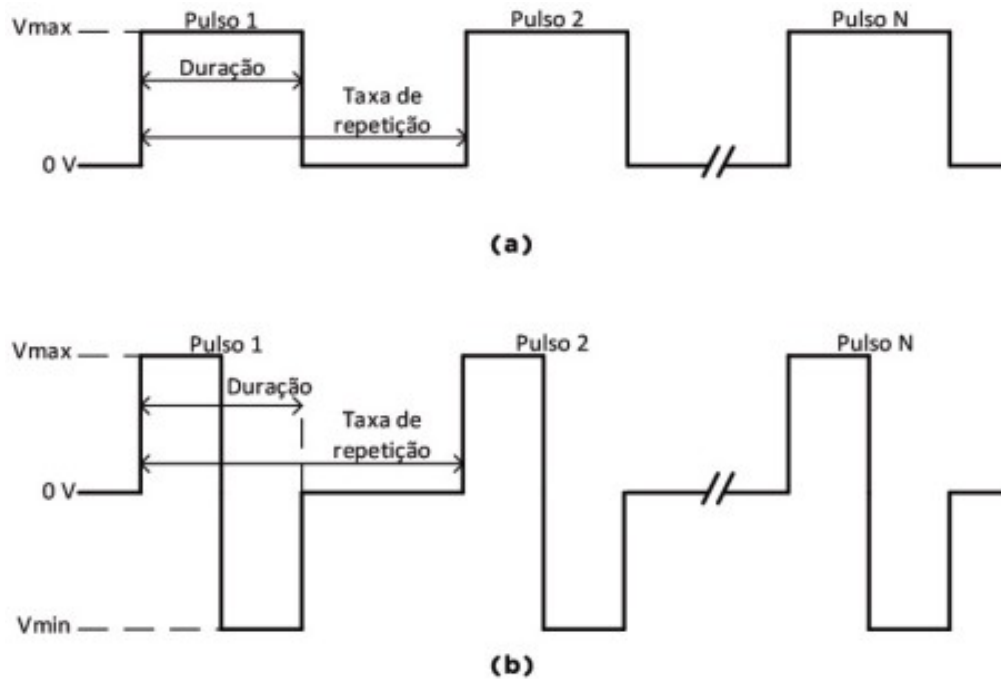
Fonte: Retirado de [25]

O arranjo das agulhas ou das placas, bem como as dimensões e polaridades dos eletrodos, são responsáveis por delimitar o formato e o volume do campo elétrico, conseqüentemente a abrangência do campo elétrico. Já a amplitude do campo elétrico varia principalmente em função da distância entre os eletrodos e da tensão aplicada, quanto maior a tensão aplicada e quanto menor a distância entre os eletrodos maior o campo entre eles. Estas características pode ser estudadas antes da aplicação do tratamento através de softwares e técnicas de modelagem que permitem a visualização tridimensional do campo elétrico [7].

4.3 FUNCIONAMENTO E PROTOCOLOS DE APLICAÇÃO

Um pulso elétrico é um sinal que pode ser em corrente ou diferença de potencial constante. Um eletroporador gera pulsos elétricos retangulares de tensão que podem ser monopolares ou bipolares, esses pulsos possuem o menor período transitório de subida e descida possível. Já a magnitude começa e termina em $0V$, porém varia a tensão máxima (V_{max}) dependendo da geometria do eletrodo. A Figura 7 mostra as características e a nomenclatura das ondas retangulares.

Figura 7 – Ondas retangulares mono e bipolares

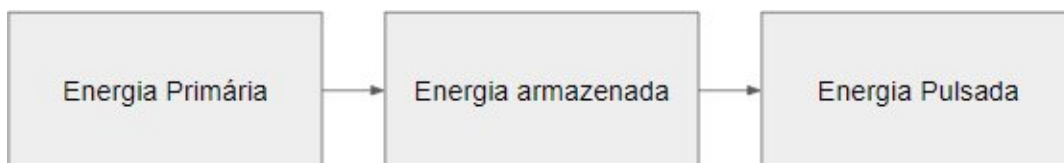


Fonte: Retirado de [7]

Nota-se que a forma de onda (a) se trata de uma onda retangular monopolar, em que o pulso se mantém em nível lógico alto durante toda duração. A forma de onda (b) também é uma onda quadrada, porém bipolar, onde o pulso se mantém igual a V_{max} durante parte do tempo de duração e na outra parte se mantém igual a V_{min} .

O eletroporador utiliza *high power pulse technology*, ou em português tecnologia de impulsos de alta potência para a geração econômica de pulsos elétricos. Tecnologias como essa são utilizadas em aparelhos semelhantes como, por exemplo, os desfibriladores. O eletroporador possui etapas de transformação de energia que são descritas na Figura 8.

Figura 8 – Exemplo das conversões de energia de um eletroporador



Fonte: Elaborada pela autora (2022)

A energia primária descrita na imagem é a energia da rede elétrica ou de uma bateria que energiza o dispositivo, o dispositivo converte essa entrada primária de baixa tensão em alta tensão. A energia de alta tensão é armazenada temporariamente, geralmente

em capacitores, por fim acontece a conversão rápida da energia armazenada em pulsos de alta tensão e alta densidade de potência aplicados na carga.

O tratamento através da eletroporação segue um protocolo, que varia os parâmetros do campo elétrico para serem otimizados e adequados para cada tipo de situação. No caso da eletroquimioterapia, utiliza-se o *European Standard Operating Procedures of Electrocheotherapy* (ESOPE), que define que o campo elétrico possui oito pulsos com duração de $100\mu\text{s}$, o que, segundo a Equação 3.2, implica em um tempo de exposição (t_{exp}) de $800\mu\text{s}$. Além disso, o ESOPE determina uma taxa de repetição de 1Hz a 5kHz e amplitude de $100\text{kV}/\text{m}$ a $130\text{kV}/\text{m}$ e recomenda procedimentos para serem feitos antes, durante e após o tratamento.

5 REGULAÇÃO DE EQUIPAMENTOS MÉDICOS

Neste capítulo discorre-se sobre as agências regulatórias de equipamentos médicos de forma geral e depois faz-se um aprofundamento sobre a atuação dos órgãos regulatórios no Brasil.

5.1 DISPOSITIVOS MÉDICOS

A Força-Tarefa de Harmonização Global (GHTF) é um grupo internacional voluntário com representantes de autoridades reguladoras de dispositivos médicos da Europa, Estados Unidos da América, Canadá, Japão e Austrália. Este grupo tem como objetivo incentivar a convergência em nível global na evolução dos sistemas regulatórios para dispositivos médicos. [26]

A GHTF possui a seguinte definição harmonizada para o termo dispositivo médico:

"Dispositivo médico" significa qualquer instrumento, aparato, implemento, máquina, aparelho, implante, reagente ou calibrador *in vitro*, *software*, material ou outro artigo similar ou relacionado:

a) destinado pelo fabricante a ser usado, sozinho ou em combinação, por seres humanos para um ou mais dos propósitos específicos de:

- diagnóstico, prevenção, monitoramento, tratamento ou alívio da doença;
- diagnóstico, monitoramento, tratamento, alívio ou compensação por uma lesão;
- investigação, substituição, modificação ou suporte da anatomia ou de um processo fisiológico;
- apoiar ou sustentar a vida;
- controle da concepção;
- desinfecção de dispositivos médicos;
- fornecer informações para fins médicos por meio de exame *in vitro* de espécimes derivados do corpo humano e que não atingem sua ação primária pretendida no corpo humano por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, mas que podem ser auxiliados em sua função por tais meios.

e

b) Que não atinge sua ação primária pretendida no corpo humano por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, mas que pode ser auxiliado em sua função pretendida por tais meios. (GHTF SG1/N029R11, 2005, p. 5)

Deste modo, o termo dispositivo médico inclui desde equipamentos médicos (EM) computadorizados altamente sofisticados até simples abaixadores de língua de madeira. O modo de ação primário pretendido de um dispositivo médico no corpo humano não é

metabólico, imunológico ou farmacológico. Há diferentes sistemas de classificação interna- cional para dispositivos médicos que ainda estão em uso, porém a Organização Mundial da Saúde (OMS), com seus parceiros, está trabalhando para alcançar a harmonização na nomenclatura de dispositivos médicos, o que ocasionará em um impacto significativo na segurança do paciente. [27]

5.2 AGENCIAS REGULADORAS

Observa-se um avanço tecnológico contínuo na área da saúde nas últimas décadas. Ano após ano surgem novas tecnologias em saúde (TS) que são introduzidas nas práticas clínicas, contudo, em muito casos, não há uma avaliação apropriada no que tange as questões de segurança e eficácia destas tecnologias.

Essas novas tecnologias, quando incorporadas ao sistema de saúde, produzem rele- vantes mudanças na prática clínica. Pode-se citar como exemplo equipamentos utilizados em Centros de Tratamento Intensivo (CTI), como ventiladores pulmonares e bombas de in- fusão. Também pode-se citar como exemplo aparelhos utilizados em centros cirúrgicos e em centros de diagnósticos por imagem, como ultra-sonografias e tomografia computadorizada.

A inovação em TS surge sempre com o intuito de proporcionar saúde e uma melhora na qualidade de vida das pessoas. Contudo, a introdução descontrolada e inadequada das TS podem ser consideradas causadoras de riscos a saúde dos pacientes e dos profissionais responsáveis por operar essas TS [28].

A fim de mitigar riscos e promover a segurança de todos, existem as agências reguladoras. Estas são órgãos governamentais que tem o objetivo de regular ou fiscalizar as atividades de setores vitais da economia, no caso desta tese dispositivos médicos. Elas possuem o poder de legislar sobre a operação de mercado neste setor, combatem falhas de mercado, asseguram a competitividade de setores da economia, universalizam serviços e promovem os interesses dos consumidores [29]. No ponto de vista de dispositivos médicos as agencias também definem padrões de qualidade e diretrizes clínicas que são essenciais para a garantia da qualidade e eficiência dos serviços de atenção à saúde [28].

Praticamente todos os países têm legislação e órgãos reguladores para produtos farmacêuticos e a maior parte também possui organizações para diagnósticos, dispositivos médicos e equipamentos, contudo há uma variação entre as classes de produtos e a forma como os dispositivos são manuseados entre os países. Essas variações também são vistas nos processos de avaliação e aprovação de combinações de diagnósticos/medicamentos ou para tecnologias híbridas [30].

5.3 REGULAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS NO BRASIL

O mercado brasileiro é o oitavo maior mercado de saúde do mundo, que equivale a 40% de todo o mercado nacional segundo a Associação Brasileira da Indústria de Dispositivos Médicos (ABIMO) [31].

As atividades de avaliação tecnológica se iniciaram na década de 80 no Brasil, atingindo o ápice em 1988 com o advento da Constituição Cidadã. Neste momento se consolidou um novo conceito de saúde que foi inserido como um direito de cidadania, universalizando o acesso a saúde. Entre os meios para alcançar esses novos padrões estabelecidos pela constituição nasce o Sistema Único de Saúde (SUS).

Neste contexto surgiram novas demandas sociais que deram mais relevância para os processos intersetoriais e os de regulação. Sendo assim, as ações de vigilância sanitária compõe esse novo modelo e, nas últimas décadas, a inspeção de EM se aprimorou para cumprir os objetivos no âmbito do SUS. [32]

Foi a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, também conhecida como a Lei Orgânica da Saúde, que incluiu como uma atividade do SUS, as ações de vigilância sanitária e, com isso, o controle e fiscalização de produtos ou substâncias relevantes para a saúde [33]. No entanto, a definição de a quem cabe regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública aconteceu quase nove anos depois com a Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999, que criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, deste modo, cabe a ANVISA o registro de produtos segundo as normas de sua área de atuação [34].

Assim sendo, um dispositivo médico só é considerado adequado para uso clínico e comercialização quando possui o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

5.4 ANVISA

O processo de regulação de dispositivos médicos na ANVISA está dividido em duas fases distintas: pré-comercialização e pós-comercialização ou pós-uso [35]. Estas suas fases serão descritas nesta seção.

5.4.1 Pré-comercialização

A fase da pré-comercialização se dá, como o próprio nome já presume, antes da comercialização do produto, ou seja, antes da regularização do mesmo pela ANVISA. O objetivo desta etapa é comprovar a qualidade, efetividade e segurança dos dispositivos através de exigências técnicas [36].

As exigências técnicas feitas pela ANVISA abrangem desde a concepção e desenvolvimento do produto a testes de conformidade em laboratório. Estes testes são realizados durante o processo de certificação junto a um organismo certificador que seja acreditado pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO). [7]

A regularização de um dispositivo pode ser feita através de registro ou notificação da ANVISA. Para produtos Classe I e II é realizado o processo de notificação e para produtos Classe III e IV é realizado o processo de registro. As diferenças entre estes dois tipos de regularização estão descritas no esquemático da figura 9

Figura 9 – Características dos dois regimes de controle aplicados a regularização de produtos

	Produtos Classe I e Classe II	Produtos Classe III e Classe IV
	Notificação	Registro
O que é?	Comunicação da intenção de comercialização de um produto	Ato destinado a comprovar o direito de fabricação ou importação de um produto
Como é analisado pela ANVISA?	A documentação eletrônica encaminhada à Anvisa, não passa por análise técnica Recebe um número de notificação em até 30 dias do pagamento da taxa de fiscalização sanitária	A documentação eletrônica encaminhada à Anvisa é analisada para a concessão do registro
As notificações e os registros são publicados no Diário Oficial da União?	Não, as notificações não são publicadas no Diário Oficial da União Informações sobre notificações podem ser consultadas no site da Anvisa de duas formas distintas: 1) Consulta a registro de produtos: https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/ 2) Consulte a situação de documentos: https://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/	A documentação eletrônica encaminhada à Anvisa é analisada para a concessão do registro
Validade da notificação ou registro	Sem prazo de validade	10 anos

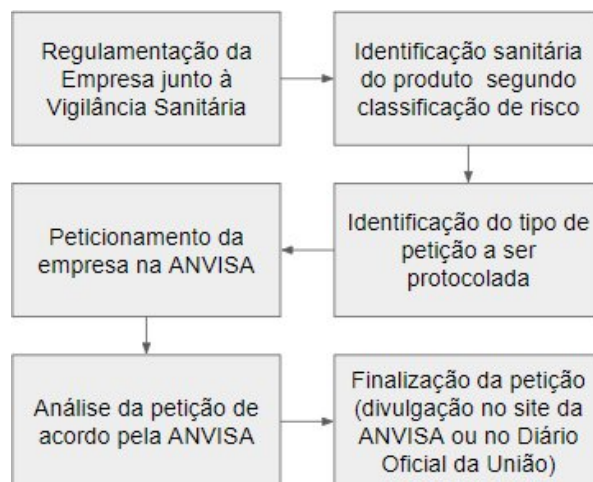
Fonte: Adaptado de [32]

Os passos para solicitação de registro ou notificação na ANVISA estão demonstrados na Figura 10.

Para a regularização da empresa junto a Vigilância Sanitária, é necessário possuir a Autorização de Funcionamento da Empresa (AFE) emitida pela ANVISA, a Licença de Funcionamento (LF) da Vigilância Sanitária (VISA) Estadual ou Municipal e as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF) também emitido pela ANVISA.

Para a identificação sanitária de equipamento é necessário classificar o produto de

Figura 10 – Visão geral do processo de solicitação de notificação ou registro



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

acordo com as regras da RDC 185/2001. Caso o EM necessite de certificado de conformidade INMETRO, aplica-se a RDC 27/2011. Caso necessite de relatório de informação Econômica, segue-se a RDC 478/2021.

No que se trata da identificação da petição a ser protocolada, esta irá variar de acordo com a classe do equipamento, se é uma alteração de equipamento ou uma revalidação.

5.4.1.1 Resoluções de diretoria colegiada

As Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) são um conjunto de normas regulamentares propostas pela ANVISA, cujo objetivo é garantir boas práticas através de padrões de qualidade de produtos e serviços.

A RDC 185/2001 estabelece o regulamento técnico dos registros de produtos médicos, aplicada para produtos das classes II e IV, define as regras de classificação, os requisitos dos rótulos e das instruções de uso e as informações necessárias para a regularização.

No ano de 2009 foi publicada a regulamentação que estabelece o cadastro de produtos das classes I e II. Nesta época uma instrução normativa estabelecia uma lista com produtos destas classes que deveriam ser registrados compulsoriamente. Com a publicação da RDC 40, de 26 de agosto de 2015, todos os produtos das classes I e II começaram a ser cadastrados [32]. Essa resolução foi alterada pelas seguintes resoluções:

- RDC 270, de 28 de fevereiro de 2019: cria o regime de notificação para produtos classe I;

- RDC 423, de 16 de setembro de 2020: extingue o regime de cadastro e migra todos os DM da classe II para o regime de notificação.

A RDC 56, de 6 de abril de 2001, estabelece os requisitos essenciais de segurança e eficácia de produtos para saúde, desta forma, ela se aplica aos produtos de todas as classes.

5.4.1.2 Classificação de dispositivos

A RDC 185/2001 possui 18 regras, divididas em grande tópicos conforme a Tabela 3, para a classificação de produtos médicos.

Tabela 3 – Tópicos e Regras

<u>Tópico</u>	<u>Regras</u>
Produtos Médicos Não-Invasivos	1 - 4
Produtos Médicos Invasivos	5 - 8
Produtos Médicos Ativos	9 - 12
Regras Especiais	13 - 18

Fonte: Elaborada pela autora (2022)

As regras especiais se destinam a, por exemplo, produtos médicos que incorporem um medicamento ou produtos destinados a limpar, desinfetar, lavar e hidratar lentes de contato.

Os produtos médicos podem ser classificados em quatro classes de riscos, classe I, II, III e IV, sendo a classe I a de mais baixo risco e a classe IV de maior risco. Estas classificações se baseiam no potencial de risco que o produto representa à saúde das pessoas, sejam elas um paciente, um operador ou um terceiro não envolvido.

Como visto na Seção anterior, os regulamentos aplicáveis para validação do dispositivo médico variam de acordo com sua classificação. A Tabela 4 ilustra essa relação.

Tabela 4 – Regulamentos aplicáveis ao dispositivo médico de acordo com a

<u>classificação Classe</u>	<u>RDC</u>
Classe I e II	<ul style="list-style-type: none"> • RDC 40/2015 (com suas alterações RDC 270/2019 e RDC 423/2020) • RDC 56/2001
Classe III e IV	<ul style="list-style-type: none"> • RDC 185/2001 • RDC

Fonte: Elaborada pela autora

(2022)

5.4.2 Pós-comercialização

A fase da pós-comercialização se dá, como o próprio nome já presume, após a comercialização do produto, ou seja, após da regularização do mesmo pela ANVISA. O objetivo desta etapa é monitorar o comportamento de um produto no mercado, onde há o produto é exposto a ambientes variados e é aplicado em uma população com diferentes perfis. Nesse momento é possível observar problemas associados ao uso do produto, seja através de reclamações ou a partir de análises dos produtos que estão em circulação no mercado [36].

Com foco nesta etapa do processo de regulação, a ANVISA criou a unidade de tecnovigilância.

5.4.2.1 Tecnovigilância

A unidade de tecnovigilância é responsável por investigar a segurança dos produtos, ela recebe relatos dos profissionais de saúde e fabricantes e então investiga a eficácia e efetividade dos produtos. Atualmente o registro e monitoramento dessas informações é realizado através do sistema eletrônico Notivisa.

No que tange as normas de tecnovigilância a norma técnica RDC 67/2009 é um importante marco regulatório que atende a demanda de controle sanitário, ao definir um sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnica de dispositivos médicos na fase de pós-comercialização ou pós-uso. Através desse monitoramento a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) é capaz de recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população [32].

Entre as ações da Unidade de Tecnovigilância pode-se citar:

- A retirada de produtos problemáticos do mercado;
- O boicote as empresas que não dão assistência técnica suficiente ou no tempo requerido;
- A confrontação de fabricantes com produtos problemáticos;
- A exigência de informação e treinamento adequado na compra dos produtos e estudos de revisão de efetividade e de segurança.

Vê-se assim que as ações de tecnovigilância contribuem para a realização da avaliação das tecnologias em saúde. Porém, percebe-se uma carência de ações relacionadas à qualidade e eficiência dos equipamentos que estão em uso no Brasil. [32]

As análises de seguranças feitas antes do registro são realizadas em países com base de estudo e em um número restrito de paciente, porém, no cotidiano de aplicação dos

equipamentos comercializados, a gama de pessoas em que o mesmo é utilizado é muito mais diversa, com maior número de pacientes e com condições diferentes de funcionamento, o que proporciona condições únicas em que novas questões de segurança e efeitos podem surgir, tornando essencial a observação de dispositivos médicos durante todo o ciclo de vida.

6 DESENVOLVIMENTO

O presente capítulo tem como finalidade discorrer sobre a importância da regulamentação adequada de eletroporadores, demonstrar o estudo realizado sobre os equipamentos registrados na ANVISA e analisar o comportamento elétrico do mesmos para definir qual classificação seria mais adequada para o processo regulatório de equipamentos para eletroporação.

O processo de regulamentação de dispositivos, equipamentos ou diagnósticos médicos tem como foco a segurança dos envolvidos na utilização do produto e a função do produto, ou seja, se o funcionamento está de acordo com o especificado. Quanto maior o risco que o equipamento expõem os pacientes maior é a quantidade de evidências de benefício clínico e controle de segurança que as agências reguladoras exigem. [30]

6.1 REGULAÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

O avanço das tecnologias em saúde vem exigindo cada vez mais conhecimento especializado por parte dos profissionais que as utilizam. O processo regularório desses equipamentos acompanha esse nível de complexidade, uma vez que, diferentemente de bens de consumo duráveis, quem utiliza dos mesmos como paciente não decide sobre a sua compra, muitas vezes estando sujeito a condições que não são de seu conhecimento. Podendo receber os benefícios de tratamento, mas também sofrer com os efeitos colaterais ou defeitos decorrentes da qualidade do produto [28].

Uma análise precária dos aspectos de qualidade dos produtos utilizados na área da saúde pode ser considerado uma condição socialmente nociva pelo fato de que a qualidade baixa de equipamentos eletromédicos pode resultar em prejuízo para os pacientes. Estes envolvem acidentes, sequelas de tratamentos e diagnósticos equivocados ou incompletos, que acarretam em impactos na sociedade em vários aspectos, como no acesso a saúde e a assistência social.

Os requisitos básicos para a segurança e desempenho de um equipamento médicos no Brasil é a norma técnica ABNT NBR IEC 60601-1 que discorre sobre os perigos potenciais em EM relacionados com a eletricidade e garante diretrizes mecânicas, elétricas e funcionais para esses produtos [7]. Porém, dependendo do grau de complexidade e das tecnologias envolvidas no EM outras normas podem ser acionadas para validação do equipamento, como a norma técnica ABNT NBR IEC 60601-1-2 e a norma técnica ABNT NBR IEC 60601-1-6 que tratam, respectivamente, de compatibilidade eletromagnética e usabilidade.

Além disso, seguindo uma tendência mundial, a ANVISA criou a unidade de tecno-

vigilância, vide a Seção 5.4.2.1, que auxilia na vigilância pós-comercialização (VIGIPÓS) dos dispositivos médicos registrando e investigando episódios em que equipamentos eletro- médicos causem prejuízo para os pacientes e, a partir disso, toma as medidas necessárias. A criação de um sistema de VIGIPÓS auxilia na segurança de pacientes que possam futuramente vir a utilizar os equipamentos, apesar de ainda existirem ações a serem tomadas neste sentido.

6.2 REGULAMENTAÇÃO DE ELETROPORADORES

Os aparelhos de eletroporação geram pulsos de alta tensão, ou seja, representam um risco em potencial para os pacientes e para as pessoas envolvidas no processo. Desta forma, percebe-se a necessidade de considerar questões críticas de segurança, principalmente voltadas para o isolamento galvânico, operações de falha e limitações de corrente e energia [7].

No que se trata de eletroporadores, os aspectos de segurança podem ser divididos em termos de problemas de equipamentos e problemas de operação. Para isso, é papel do órgão competente certificar que o dispositivo médico atende a todas as exigências da lei e é seguro. Sendo assim, as questões de segurança do EM são consideradas satisfatórias quando o equipamento recebe a liberação de mercado apropriada de uma agência reguladora (vide Seção 5.2). É importante ressaltar que não significa quem sendo aprovado por uma agência reguladora, automaticamente receba aval para ser utilizado em outros países [24], cada país possui a sua agência reguladora na UE, por exemplo, os EM certificados possuem a marca CE, já no Brasil os dispositivos possuem homologação da ANVISA.

O uso de energia, a alta tensão acumulada nos capacitores, a circulação de correntes intensas no paciente e o chaveamento de correntes de dezenas de amperes e tensões de milhares de volts são os principais perigos de utilizar os eletroporadores. Esses fatores são um risco a vida podendo causar mortes e perdas de valor econômico. Os danos que podem acontecer são choque elétricos nos paciente e operadores, danos físico relacionados as pessoas e a infraestrutura do local, risco de incêndios ou explosões iniciados por centelhamentos e perturbações ou falhas de equipamentos próximos ou conectados ao paciente [7].

As práticas de segurança variam de acordo com o design do eletroporador e pelo nível de envolvimento do médico no protocolo de aplicação. Em alguns casos, o protocolo aprovado para aplicação clínica não permite variações na amplitude, duração ou replicação do pulso elétrico, assim a maior parte das características de segurança seriam incluídas no próprio eletroporador com restrições nos terminais de entrada e nos conectores de eletrodo. Assim caberia ao médico se restringir a conectar o aplicador e seguir o protocolo prescrito. Porém, há casos em que há variações nas características dos pulsos elétricos, quanto maior o grau de liberdade do equipamento e do protocolo maiores se tornam os riscos à segurança.

No Brasil, os equipamentos médico são obrigados por lei [34] a atender as normas regulatórias da ANVISA. A norma geral a ser seguida pelos dispositivos médicos é a norma técnica IEC 60601-1. No entanto também podem se aplicar aos eletroporadores algumas normas técnicas colaterais, como as seguintes:

- **ABNT NBR IEC 60601-1-2:** Equipamento eletromédico Parte 1-2: Requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial — Norma Colateral: Perturbações eletromagnéticas — Requisitos e ensaios;
- **ABNT NBR IEC 60601-1-8:** Equipamento eletromédico - Parte 1-8: Requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial - Norma colateral: Requisitos gerais, ensaios e diretrizes para sistemas de alarme em equipamentos eletromédicos e sistemas eletromédicos;
- **ABNT NBR IEC 62366:** Produtos para a saúde — Aplicação da engenharia de usabilidade a produtos para a saúde;
- **ABNT NBR IEC/CISPR 11:** Equipamentos industriais, científicos e médicos - Características das perturbações de radiofrequência - Limites e métodos de medição;
- **IEC 61000-3-2:** Compatibilidade eletromagnética - Parte 3-2: Limites - Limites para emissões de corrente harmônica é um padrão internacional que limita a distorção de tensão da rede prescrevendo o valor máximo para correntes harmônicas do segundo harmônico até a 40ª corrente harmônica e inclusive;
- **IEC 61000-3-3:** Compatibilidade eletromagnética (EMC) - Parte 3-3: Limites - Limitação de alterações de tensão, flutuações de tensão e cintilação em sistemas públicos de alimentação de baixa tensão, para equipamentos com corrente nominal de 16 A por fase e não sujeitos a condicional;
- **ABNT NBR IEC 61000-4-2:** Compatibilidade eletromagnética (EMC) - Parte 4-2: Ensaios e técnicas de medição — Ensaio de imunidade de descarga eletrostática;
- **ABNT NBR IEC 61000-4-3:** Compatibilidade eletromagnética (EMC) - Parte 4-3: Técnicas de ensaio e medição - Ensaio de imunidade de campo eletromagnético de radiofrequência irradiado;
- **ABNT NBR IEC 61000-4-4** Compatibilidade eletromagnética (EMC) - Parte 4-4: Ensaios e técnicas de medição - Ensaio de imunidade a transiente elétrico rápido/salva;
- **ABNT NBR IEC 61000-4-5:** Compatibilidade eletromagnética (EMC) - Parte 4-5: Ensaios e técnicas de medição — Ensaio de imunidade a surtos

- **ABNT NBR IEC 61000-4-6:** Compatibilidade eletromagnética (EMC) - Parte 4-6: Técnicas de medição e ensaio – Imunidade a perturbação conduzida, induzida por campos de radiofrequência;
- **ABNT NBR IEC 61000-4-8:** Compatibilidade eletromagnética (EMC) - Parte 4-8: Técnicas de teste e medição - Teste de imunidade a campo magnético de frequência de energia;
- **ABNT NBR IEC 61000-4-11:** Compatibilidade eletromagnética (EMC) - Parte 4-11: Técnicas de teste e medição - Quedas de tensão, interrupções curtas e testes de imunidade a variações de tensão.

Vale ressaltar que a família de normas técnicas ABNT NBR IEC 60601-2-X possui requisitos para classes de EMs específicas, porém não existe parte alguma deste conjunto de normas que mencione especificamente os eletroporadores.

6.3 CERTIFICAÇÃO DE ELETROPORADORES NO BRASIL

Há tempos percebe-se que os eletroporadores vêm sendo certificados para uso no tratamento de câncer em outros países, por exemplo, em 1999 a empresa Genetronics recebeu a marcação CE para o sistema de terapia de eletroporação e em 2004 a mesma empresa concluiu o processo de revisão de avaliação de protocolo especial com o FDA nos EUA que comparavam a terapia de eletroporação de bleomicina com a cirurgia [37]. Sendo assim, seria uma questão de tempo até que estes aparelhos começassem a serem certificados no Brasil.

O Sistema de Eletroporação Dophi da empresa chinesa Surgnova é destinado à ablação cirúrgica de tecidos moles por eletroporação irreversível. Em março de 2022 ele foi regulamentado pela ANVISA como adequado para o tratamento de neoplasias do pâncreas, fígado e próstata. O sistema recebeu um registro válido até 2032 e foi classificado como classe de risco III, ou seja, alto risco. No entanto, como já citado, não há uma especificação entre as normas sobre adequações a serem feitas e aspectos de segurança a serem seguidos por equipamentos deste tipo, sendo assim o mesmo foi registrado sob o nome técnico de "Dispositivo para Ablação Cirúrgica".

É correto dizer que se trata de um dispositivo de ablação cirúrgica, visto que a eletroporação irreversível causa a morte celular o que pode ser considerado uma destruição celular, ou seja, um tipo de ablação, e este procedimento, por segurança, deve ser realizado em um centro cirúrgico. Contudo, sendo o eletroporador um aparelho com características elétricas singulares e potencialmente perigosas, fica o questionamento se essa classificação seria suficiente para garantir a segurança dos pacientes e dos profissionais envolvidos na aplicação. Conclui-se que se faz necessário investigar as características dos aparelhos,

compará-las com outros potencialmente similares e analisar qual seria a classificação mais indicada.

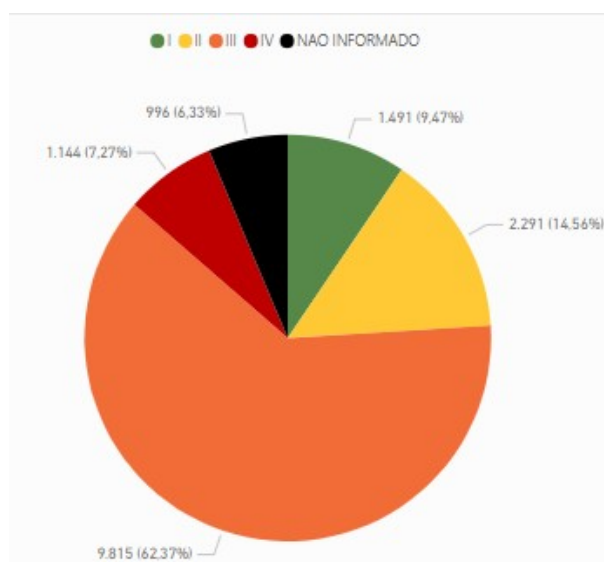
6.4 ANÁLISE DE RISCO

Uma das atribuições da unidade de tecnovigilância é o registro e a divulgação das notificações de acontecimentos com os produtos sob custódia da ANVISA. Esses acontecimentos podem ser divididos entre evento adverso e queixa técnica. A avaliação de risco feita neste capítulo envolvem um comparativo dos dados encontrados nos *dashboards* da tecnovigilância.

No painel de produtos notificados, ao filtrar o produto motivo por equipamento médico hospitalar chega-se ao gráfico mostrado na Figura 11 que representa a quantidade de notificações por classe de risco no período de 01 de janeiro de 2007 a 18 de julho de 2022. O número de notificações totaliza 15.737 destes 6.049 são eventos adversos e 9.688 são queixas técnicas.

Com esses dados pode-se perceber que apesar de todas as normas e testes realizados na fase pré comercialização problemas técnicos e as ocorrências adversas com EM são uma realidade. A quantidade de notificações se mostra relevante, chegando a uma média aproximada de 1.049 notificações por ano. Além disso, esses números tendem a ser subnotificados, uma vez que os processos de notificação não são automáticos, ficando a cargo da equipe envolvida nos acontecimentos notificar ou não o ocorrido no site da ANVISA.

Figura 11 – Notificações por classe de risco



Fonte: Retirado de [38]

Podemos observar também que na classe de risco III, ou seja, alto risco, é a que

mais gera notificações, tanto para eventos adversos quanto para queixas técnicas como mostra a Figura 12. Essa classe foi a mesma dada ao Sistema de Eletroporação Dopfi.

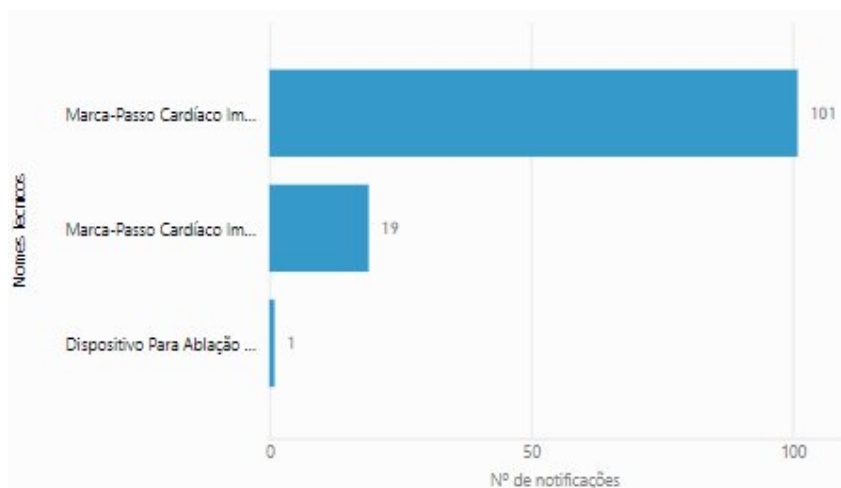
Figura 12 – Notificações por classe de risco detalhada

Classe do Risco	Evento Adverso	%	Queixa Técnica	%
I	121	2,00%	1.370	14,14%
II	768	12,70%	1.523	15,72%
III	4.226	69,86%	5.589	57,69%
IV	847	14,00%	297	3,07%
NAO INFORMADO	87	1,44%	909	9,38%

Fonte: Retirado de [38]

Quando filtra-se a página de resumo com os equipamentos escolhidos para a comparação nesta tese os números são menores, como mostra a Figura 13. Os equipamentos com nome técnico de marca-passos cardíacos implantáveis de câmara dupla, com resposta em frequência ficam em primeiro lugar com 101 notificações, seguidos por marca-passos cardíacos implantáveis de câmara única, com resposta de frequência com 19 notificações e por fim dispositivo para ablação cirúrgica com 1 notificação. Não foram encontradas notificações para os nomes técnicos bisturi elétrico e desfibrilador.

Figura 13 – Número de notificações por nome técnico

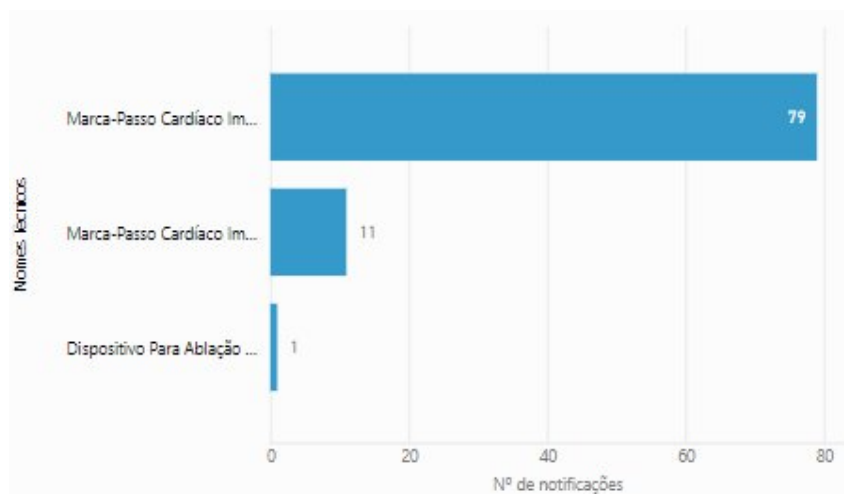


Fonte: Retirado de [38]

O número de notificações por eventos adversos é menor para os equipamentos com esses nomes técnicos como mostra a Figura 14. Os equipamentos com nome de marca-passos cardíacos implantáveis de câmara Dupla, com resposta em frequência ficam com 79 notificações, os marca-passos cardíacos implantáveis de câmara única, com resposta de frequência ficam com 11 notificações e o dispositivo para ablação cirúrgica segue com 1

notificação. Essa notificação de EM com nome técnico dispositivo para ablação cirúrgica se trata de uma queimadura em janeiro de 2021.

Figura 14 – Número de eventos adversos por nome técnico



Fonte: Retirado de [38]

6.5 ANÁLISE NORMATIVA

Para realizar a análise normativa comparativa dos equipamentos médicos, buscou-se nos manuais dos dispositivos as normas descritas em na Seção 6.2. Elaborou-se a tabela presente nas Figuras 15 e 16 com a lógica de colocar em verde as normas que apareciam citadas nos manuais e em vermelho e as que não apareciam. Além disso, anotou-se outras normas citadas nos manuais que não estavam previstas no campo normas extras.

A tabela foi dividida em duas partes (A e B) representadas nas Figuras 15 e 16 respectivamente para facilitar a visualização.

Nota-se que os dispositivos com o nome técnico dispositivo para ablação cirúrgica citam as mesmas normas que o Sistema de Eletroporação Dopfi em seus manuais com poucas exceções. Este resultado era esperado dado que estão classificados da mesma forma.

Os dispositivos com o nome técnico de desfibriladores foram os que mais citaram as normas apresentadas em 6.2, além de apontar uma grande quantidade de normas extras. Com exceção do desfibrilador HeartStart HS1.

6.6 ANÁLISE DE ASPECTOS ELÉTRICOS

Para realizar a análise dos aspectos elétricos, assim como na análise normativa, buscou-se aspectos elétricos de saída nos manuais dos dispositivos, com os valores encon- trados elaborou-se a tabela presente na Figura 17.

Figura 15 – Normas citadas no manual de cada equipamento (parte A)

Nome técnico	Produto	Norma											Normas Extras			
		IEC 60601-1	IEC 60601-1-2	IEC 60601-1-8	IEC 62366	IEC/CISPR 11	IEC 61000-3-2	IEC 61000-3-3	IEC 61000-4-2	IEC 61000-4-3	IEC 61000-4-4	IEC 61000-4-5		IEC 61000-4-6	IEC 61000-4-8	IEC 61000-4-11
Eletroporador	Sistema de Eletroporação Dophi															
Dispositivo para Ablação Cirúrgica:	NeuWave Ablation System															
	Sistema de ablação por micro-ondas															
	Sistema de Ablação por Micro-ondas Saberwave															IEC60529; IEC 60601-2-6
Bisturi Elétrico:	Bisturi Eletrônico Clinicut															6061-2-2; IEC 127-2/3; EN 60127-2/3
	Bisturi Eletrocirúrgico Descartável KD-655															6061-2-2;
	Bisturi Eletrocirúrgico Descartável KD-612.															6061-2-2;
Câmara Dupla, com Resposta em Frequência ou Marca-passo Cardíaco Implantável de	Marca-passo de Câmara Única Condicional para RM com Tecnologia Surescan															ISO 5841-3; ISO 14708-2:2012;
	Marcapasso Condicional para RM de Câmara Dupla – Astra;															ISO 5841-3; ISO 14708-2:2012;
	Marcapasso Condicional para RM de Câmara Única – Astra.															ISO 5841-3; ISO 14708-2:2012;

Fonte: Elaborada pela Autora (2022)

Os valores em amarelo, diferentemente dos demais retirados dos manuais, foram calculados pela autora por meio dos dados encontrados nos manuais. A potência do eletroporador foi calculada através da Equação 6.1. Já as potências dos desfibriladores foram calculadas dividindo a energia pela largura dos pulsos.

$$P = \frac{1}{T} \int V \cdot Id(t) \quad (6.1)$$

Nota-se que os valores de potência e tensão dos eletroporadores são superiores a qualquer aparelho com os nomes técnicos buscados, os desfibriladores são os aparelhos que mais se assemelham nesse sentido.

Os dados exorbitantes encontrados mostram que as características técnicas ou a utilização incorreta dos eletroporadores pode gerar um grande risco aos pacientes e a equipe envolvida no processo de eletroporação.

Figura 16 – Normas citadas no manual de cada equipamento (parte B)

Nome técnico	Produto	Norma											Normas Extras				
		IEC 60501-1	IEC 60601-2	IEC 60601-1-8	IEC 62366	IEC/CISPR 11	IEC 61000-3-2	IEC 61000-3-3	IEC 61000-4-2	IEC 61000-4-3	IEC 61000-4-4	IEC 61000-4-5		IEC 61000-4-6	IEC 61000-4-8	IEC 61000-4-11	
Desfibrilador:	Monitor Desfibrilador																IEC 60950; IEC601-2-30/EN60601-2-30; IEC 60601-2-4; IEC 60601-27; IEC 80601-2-30; IEC 60601-2-34; IEC 60601-2-49; IEC 60601-2-56; IEC 60601-2-61
	Desfibrilador ZOLL M2																IEC 60601-2-4; IEC 60601-2-27; IEC 60601-1-6; IEC 80601-2-30; ISO 80601-2-61; ISO 80601-2-55; ISO 80601-2-56; IEC 60601-2-25; IEC 60601-2-49; IEC 62133; EN ISO 80601-2-6; IEC 60068-2-64; IEC 60068-2-29; EN/IEC 60529
	Desfibrilador HeartStart HS1																EN/IEC 60529

Fonte: Elaborada pela Autora (2022)

Figura 17 – Características elétricas de saída

Nome técnico	Produto	Propriedades Elétricas				
		Tensão de saída	Corrente máxima de saída	Impedância medida durante cada pulso do procedimento	Potência de saída	Energia máxima
Eletroporador	Sistema de Eletroporação Dophi	500 V ~ 3000 V	50 A	50 Ω ~ 500 Ω	75.000 W (20us)	
Dispositivo para Ablação Cirúrgica:	NeuWave Ablation System				~85W	
	Sistema de ablação por micro-ondas				150W	
	Sistema de Ablação por Micro-ondas Saberwave				100W	
Bisturi Elétrico:	Bisturi Eletrônico Clinicut		0,89 A		150W	
	Bisturi Eletrocirúrgico Descartável KD-655				50W	
	Bisturi Eletrocirúrgico Descartável KD-612.				20W	
Marca-passo em Frequência ou Marca-passo Condicionais	Marca-passo de Câmara Única Condicional para RM com Tecnologia Surescan	8V				
	Marca-passo Condicional para RM de Câmara Dupla – Astra;	8V				
	Marca-passo Condicional para RM de Câmara Única – Astra.	8V				
Desfibrilador:	Monitor Desfibrilador	-2000V ~ 2000V			18.000W (20 ms)	360 J
	Desfibrilador ZOLL M2		15,6 A		33.333,333W (6 ms)	200 J
	Desfibrilador HeartStart HS1		11 A		13.166,667 (12ms)	158 J

Fonte: Elaborada pela Autora (2022)

7 CONCLUSÃO

O objetivo do trabalho foi realizar uma análise comparativa do Sistema de Eletroporação Dopfi, recentemente aprovado pela ANVISA para utilização no tratamento de neoplasias do pâncreas, fígado e próstata, com aparelhos com os nomes técnicos de dispositivo para ablação cirúrgica (o mesmo que recebeu o aparelho eletroporador), bisturi elétrico, marca-passo cardíaco implantável de câmara dupla, com resposta em frequência ou marca-passo cardíaco implantável de câmara única, com resposta de frequência e desfibrilador. O intuito seria comparar estes aparelhos levando em conta o risco, as características elétricas e as normas técnicas apontadas nos manuais afim de entender qual seria a melhor forma de certificar os aparelhos de eletroporação.

No que se trata de riscos, todos os aparelhos com os nomes técnicos escolhidos se enquadram na classe de risco III, com exceção dos marca-passos que se enquadram na classe de risco IV. A classe de risco III é a que mais possui eventos adversos e queixas técnicas no sistema de tecnovigilância da ANVISA, o que mostra uma necessidade de aprimorar os aspectos necessários para certificação destes dispositivos afim de reduzir os impactos negativos na utilização dos mesmos.

A análise normativa mostrou que o Sistema de Eletroporação Dopfi segue as mesmas normas que os dispositivos de ablação cirúrgica, o que era esperado pois estão na mesma categoria. No entanto os aparelhos dessa categoria de modo geral não citaram em seus manuais as normas ABNT NBR IEC 60601-1-8 e ABNT NBR IEC 62366 que tratam respectivamente de alarmes e engenharia de usabilidade. De todos os equipamentos analisados os que mais citaram normas em seus manuais de modo geral foram os desfibriladores.

No que tange aspectos elétricos de saída, o sistema de eletroporação chega próximo dos parâmetros dos desfibriladores, porém ainda assim não se compara com os demais aparelhos por possuir valores elevados de corrente, tensão e potência de saída.

Sendo assim, pode-se concluir que os eletroporadores destinados a eletroporação irrevisível podem ser considerados dispositivos de ablação cirúrgica. No entanto, visando a segurança dos pacientes e dos profissionais envolvidos nos tratamentos seria interessante, em um trabalho futuro, solicitar dados do processo regulatório do Sistema de Eletroporação Dopfi para assim fazer uma análise mais profunda sobre as normas seguidas e os aspectos de segurança cumpridos. Além disso, se faz necessário realizar um trabalho de levantamento dos circuitos e equipamentos de segurança e normas de uso ideais para as particularidades dos dispositivos visando assim elaborar uma norma da família ABNT NBR IEC 60601-2-X especificamente para eletroporadores.

REFERÊNCIAS

- 1 INCA. *Estimativa 2020*. 2020. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=A%20mais%20recente%20estimativa%20mundial,c%3%A2nceres%20de%20pele%20n%C3%A3o%20melanoma\).>](https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=A%20mais%20recente%20estimativa%20mundial,c%3%A2nceres%20de%20pele%20n%C3%A3o%20melanoma).>). Acesso em: 05 de Agosto de 2022.
- 2 SAÚDE, O. P.-A. da. *Câncer - Folha informativa atualizada em outubro de 2020*. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 05 de Agosto de 2022.
- 3 ONCOGUIA. *Efeitos do tratamento oncológico a longo prazo*. 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/efeitos-do-tratamento-oncologico-a-longo-prazo/4446/697/#:~:text=Problemas%20com%20nervos%2C%20medula%20%C3%B3ssea,de%20quimioterapia%2C%20especialmente%20com%20cisplatina.>>. Acesso em: 05 de Agosto de 2022.
- 4 ANDRADE, D. L. et al. Electrochemotherapy treatment safety under parallel needle deflection. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2022.
- 5 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.
- 6 DELEMOTTE, L.; TAREK, M. Molecular dynamics simulations of lipid membrane electroporation. *The Journal of membrane biology*, Springer, v. 245, n. 9, p. 531–543, 2012.
- 7 SUZUKI D. O. H. ; PINTARELLI, G. B. . L. C. R. . B. J. A. . R. M. M. M. . Tratamento de cânceres com eletroquimioterapia. *NOVAS TECNOLOGIAS APLICADA À SAÚDE: DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DINÂMICOS ? CONCEITOS, APLICAÇÕES E UTILIZAÇÃO DE TÉCNICAS INTELIGENTES.*, p. 253–290, 2019. ISSN 0167-7799.
- 8 WEAVER, J. C.; CHIZMADZHEV, Y. A. Theory of electroporation: a review. *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, Elsevier, v. 41, n. 2, p. 135–160, 1996.
- 9 BENNETT, W. D.; SAPAY, N.; TIELEMAN, D. P. Atomistic simulations of pore formation and closure in lipid bilayers. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 106, n. 1, p. 210–219, 2014.
- 10 FIGUEIREDO, J. E. d. et al. *Estudo computacional da eletroporação de membranas lipídicas*. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Maria, 2016.
- 11 CHANG, D. Electroporation and electrofusion. In: _____. [S.l.: s.n.], 2006. ISBN 9783527600908.
- 12 RAMOS, A.; SUZUKI, D.; MARQUES, J. Numerical study of the electrical conductivity and polarization in a suspension of spherical cells. *Bioelectrochemistry*, v. 68, n. 2, p. 213–217, 2006. ISSN 1567-5394. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567539405001118>.

- 13 JORDAN, C. A.; NEUMANN, E.; SOWERS, A. E. *Electroporation and electrofusion in cell biology*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013.
- 14 KANDUŠER, M.; MIKLAVČIČ, D.; PAVLIN, M. Mechanisms involved in gene electrotransfer using high-and low-voltage pulses—an in vitro study. *Bioelectrochemistry*, Elsevier, v. 74, n. 2, p. 265–271, 2009.
- 15 GROSSE, C.; SCHWAN, H. P. Cellular membrane potentials induced by alternating fields. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 63, n. 6, p. 1632–1642, 1992.
- 16 ZIMMERMANN, U. Electric field-mediated fusion and related electrical phenomena. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes*, Elsevier, v. 694, n. 3, p. 227–277, 1982.
- 17 TSONG, T. Y. Electroporation of cell membranes. *Electroporation and electrofusion in cell biology*, Springer, p. 149–163, 1989.
- 18 KOTNIK, T. et al. Electroporation-based applications in biotechnology. *Trends in Biotechnology*, v. 33, n. 8, p. 480–488, 2015. ISSN 0167-7799. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779915001249>>.
- 19 DEV, S. et al. Medical applications of electroporation. *IEEE Transactions on Plasma Science*, v. 28, n. 1, p. 206–223, 2000.
- 20 MIR, L. M. et al. Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, Elsevier, v. 27, n. 1, p. 68–72, 1991.
- 21 SERŠA, G.; ČEMAŽAR, M.; MIKLAVČIČ, D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (ii) in mice. *Cancer research*, AACR, v. 55, n. 15, p. 3450–3455, 1995.
- 22 ORLOWSKI, S. et al. Transient electroporabilization of cells in culture: increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochemical pharmacology*, Elsevier, v. 37, n. 24, p. 4727–4733, 1988.
- 23 TAMMENHAIN, B. Eletroquimioterapia no tratamento de carcinoma de células escamosas nasal em felino: Relato de dois casos. *Proceedings of II Brazilian Meeting on Veterinary Electrochemotherapy*, p. 4, 2015.
- 24 STAAL, L. G.; GILBERT, R. Generators and applicators: Equipment for electroporation. In: *Clinical aspects of electroporation*. [S.l.]: Springer, 2011. p. 45–65.
- 25 REBERSEK, M. et al. Cell membrane electroporation-part 3: the equipment. *IEEE Electrical Insulation Magazine*, IEEE, v. 30, n. 3, p. 8–18, 2014.
- 26 FORCE, G. H. T. Information document concerning the definition of the term “medical device.”. *Final document, GHTF/SG1/N29R16*, 2005.
- 27 OUTROS, O. M. da Saúde e. *Regulamentos de dispositivos médicos: visão geral global e princípios orientadores*. [S.l.]: Organização Mundial da Saúde.
- 28 SONEGO, F. S. et al. Estudo de métodos de avaliação de tecnologias em saúde aplicada a equipamentos eletromédicos. Florianópolis, SC, 2007.

