

João Diogo Pires da Costa Filipe

Modelação numérica de um implante para tratamento de hipertermia por indução magnética

Dissertação de Mestrado Integrado em Engenharia Eletrotécnica e de Computadores
(Área de Especialização em Computadores)

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Universidade de Coimbra
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Engenharia Eletrotécnica e de Computadores

Mestrado Integrado em Engenharia Eletrotécnica e de Computadores

Dissertação de Mestrado – Área de Especialização em Computadores

Modelação numérica de um implante para tratamento de hipertermia por indução magnética

João Diogo Pires da Costa Filipe

Júri:

Professor Doutor António Paulo Mendes Breda Dias Coimbra (Presidente)

Professor Doutor João Pedro de Almeida Barreto (Vogal)

Professor Doutor Tony Richard de Oliveira de Almeida (Vogal)

Dissertação realizada sob orientação do:
Professor Doutor Tony Richard de Oliveira de Almeida

Coimbra, Setembro de 2016

Agradecimentos

O trabalho que aqui se apresenta só foi possível graças à ajuda e apoio prestados por algumas pessoas, querendo desde já deixar os meus sinceros agradecimentos a todas estas que contribuíram de alguma forma para a concretização desta dissertação.

Em primeiro, gostaria de agradecer aos meus pais e a toda a minha família pelo apoio prestado durante a minha fase académica. Gostaria também de agradecer à minha namorada por toda a ajuda fornecida durante a execução do trabalho escrito e por sempre me incentivar a não desistir.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Professor Doutor Tony Richard de Oliveira de Almeida por toda disponibilidade e importante acompanhamento manifestado durante esta fase. Sem ele, a conclusão deste trabalho não seria possível.

Agradeço também a todos os meus amigos e colegas que me acompanharam ao longo do meu percurso académico, pela sua amizade, entreeajuda e pelos momentos partilhados ao longo destes anos.

Ao Departamento de Engenharia Eletrotécnica e de Computadores da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra e a todos os seus docentes, um obrigado por todos os ensinamentos transmitidos ao longo do curso e que me prepararam para o começo da minha vida profissional.

Resumo

Colangiocarcinoma, ou carcinoma das vias biliares, é um dos cancros com maior percentagem de mortos por número de casos diagnosticados. Esta é uma doença que apresenta sintomas silenciosos e um diagnóstico precoce complicado.

Nos Estados Unidos, surgem todos os anos aproximadamente 15 000 novos casos de cancro do fígado em que 15% a 25% dos mesmos representam carcinomas das vias biliares. Esta doença manifesta-se maioritariamente em pessoas com idade superior a 65 anos e é muito mais frequente nos países asiáticos. Já em Portugal, este tipo de cancro continua a ser pouco manifestado, apesar de um crescimento na taxa de mortalidade de cerca 19% entre 2002 e 2007.

Devido às suas propriedades de elasticidade, memória de forma e biocompatibilidade, os stents metálicos autoexpansíveis em nitinol são endopróteses utilizadas, normalmente, no tratamento paliativo dos sintomas causados pelo conseqüente aumento dos tumores no interior dos órgãos tubulares. A sua função é exercer uma força radial no tubo, permitindo a sua desobstrução e o aumento do fluxo que foi prejudicado pela expansão do cancro.

Todavia, a utilização de ablação térmica no tratamento de tumores em órgãos de tecidos moles tem-se mostrado eficaz e poderá ser uma alternativa viável para uma aplicação em órgãos tubulares. Nesta técnica, o tecido tumoral é exposto a temperaturas elevadas durante um determinado período de tempo, provocando danos irreversíveis, ou morte, das células tumorais.

Assim, nesta dissertação é estudada a viabilidade do uso, de um stent autoexpansível, como aplicador em tratamentos de hipertermia por indução magnética. Esta abordagem evita a ligação física do implante a um gerador, sendo o aquecimento resultante da relação do condutor com um campo magnético externo aplicado. Este último, induzirá correntes na secção do stent que, por efeito de Joule, provocará um aquecimento nos tecidos tumorais adjacentes. Para o estudo do modelo numérico, foi utilizado o programa COMSOL, fazendo duas abordagens diferentes. Uma primeira, mais simples, para a seleção dos parâmetros mais eficazes e onde apenas se considera o efeito da perfusão sanguínea, e uma segunda onde temos implementado o caso de um colangiocarcinoma, com a influência da artéria hepática e da veia porta na periferia do stent.

Em suma, os dados obtidos das simulações numéricas revelaram resultados promissores, provando-se que é possível induzir necrose térmica no tecido adjacente ao implante e formando um volume de tecido danificado regular. Todavia, para o caso em que é tida em conta a influência das duas veias de grande porte, o volume apresentou uma distribuição notoriamente

menos favorável, e com porções de tecido que não sofreram ação da temperatura, conseqüente do calor que é passado por convecção para o fluxo de sangue que percorre os vasos sanguíneos.

Palavras-chave: indução magnética, colangiocarcinoma, aplicador de hipertermia, simulação numérica

Abstract

Cholangiocarcinoma, or bile duct cancer, is one of the cancers with the highest percentage of deaths per number of cases diagnosed. This is a disease with silent symptoms and a complicated early diagnosis.

Due to their elastic, shape memory and biocompatibility properties, self-expandable nitinol stents are endoprosthesis normally used for the palliation of symptoms caused by the consequent increase of tumours inside the tubular organs. Its function is to exert a radial force on the tube, allowing its clearance and increased flow which has been affected by the expansion of the cancer.

In the United States, approximately 15 000 new cases of liver cancer arise every year, in which 15% to 25% of them represent biliary tract carcinomas. This disease manifests itself mainly in people over 65 years old and is much more common in Asian countries. In Portugal, this type of cancer does not represent a large number of cases, despite an increase in the mortality rate of about 19% between 2002 and 2007.

However, the use of thermal ablation in the treatment of tumours in soft tissue organs has proved effective and may be a viable alternative for application in tubular organs. In this technique, the tumour tissue is exposed to high temperatures for a certain period of time, causing irreversible damage or death of the tumour cells.

Thus, in this thesis is studied the feasibility of the use of a self-expandable stent as an applicator for hyperthermia treatments by magnetic induction. This approach avoids the physical connection of the implant to a generator, and heat is generated from the interaction of the conductor with an applied external magnetic field. The latter induces a current in the section of the stent which, by Joule effect, will warm the adjacent tumour tissues. For the study of the numerical model, it was used the analysis software by finite elements, COMSOL considering two different approaches. The first, simpler, to select the most effective parameters and where its only consider the effect of blood perfusion, and the second, where we have implemented the case of a cholangiocarcinoma, with the influence of the hepatic artery and the portal vein on the periphery of the stent.

In summary, data obtained from the numerical simulations have shown promising results, proving that it might be possible to induce thermal necrosis on the tissue adjacent to the implant, and forming a regular volume of damaged tissue. However, in the case where it is taken into account the influence of two large blood vessels, the volume showed a noticeably less favourable

distribution, and with tissue portions which have not undergone the action of temperature resulting from the heat that is passed by convection to the blood flow that runs through the veins.

Keywords: magnetic induction, cholangiocarcinoma, hyperthermia applicator, numerical simulation

Conteúdo

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
1 Introdução	1
1.1 Motivação	1
1.2 Objetivos.....	2
1.3 Estrutura da dissertação	3
2 Enquadramento Teórico	5
2.1 Indução Magnética	5
2.2 Propriedades Magnéticas dos Tecidos Biológicos	6
2.3 Condutividade Elétrica/Permitividade Complexa	7
2.4 Efeito de Joule	8
2.5 Condutividade Térmica em Tecidos Biológicos	8
2.6 Equação de Biocalor	9
2.7 Dependência da Temperatura na Condutividade Térmica	10
2.8 Dependência da Temperatura na Perfusão Sanguínea.....	11
2.9 Profundidade Pelicular	12
2.10 Estado da Arte	13
3 Simulações Numéricas Preliminares.....	15
3.1 Simulações Numéricas – (sem vasos, com perfusão sanguínea).....	15
3.1.1 Modelo Teórico.....	15
3.1.2 Descrição do Modelo	17
3.1.3 Propriedades Físicas e Condições Fronteira	18
3.1.4 Resultados Numéricos	22
3.2 Conclusão do Capítulo.....	32
4 Simulações Numéricas Principais.....	35
4.1 Simulações Numéricas – (com vasos, com perfusão sanguínea)	35
4.1.1 Modelo Teórico.....	35

4.1.2	Descrição do Modelo	36
4.1.3	Propriedades Físicas e Condições Fronteira	37
4.1.4	Resultados Numéricos	39
4.2	Conclusão do Capítulo	45
5	Conclusões	47
5.1	Conclusões.....	47
5.2	Trabalho Futuro	48
	Referências	51
	Anexo A.....	53
	Acrónimos e Símbolos.....	55

Lista de Figuras

Figura 1.1 Implante de stent por angioplastia	2
Figura 2.1 Indução Magnética.....	5
Figura 2.2 Regra de Fleming.....	6
Figura 2.3 Perfusão sanguínea nos tecidos.....	12
Figura 2.4 Efeito Pelicular	13
Figura 3.1 Campo Magnético Externo	16
Figura 3.2 Definição do campo no <i>software</i> COMSOL.....	16
Figura 3.3 Rampa de campo B0 em função do tempo	17
Figura 3.5 Modelo geométrico em detalhe do stent e tumor no <i>software</i> COMSOL	18
Figura 3.4 Modelo geométrico geral no <i>software</i> COMSOL.....	18
Figura 3.6 Definição dos parâmetros de biocalor	21
Figura 3.8 Representação gráfica da linha central	22
Figura 3.7 Definição da variação da perfusão com a temperatura (em K).....	22
Figura 3.9 Temperatura máxima em função da distância – 25 kHz.....	23
Figura 3.10 Temperatura máxima em função da distância – 50 kHz.....	23
Figura 3.11 Temperatura máxima em função da distância – 100 kHz.....	23
Figura 3.12 Representação gráfica do ponto lateral	24
Figura 3.13 Temperatura no tumor em função do tempo – 25 kHz	25
Figura 3.14 Temperatura no tumor em função do tempo – 50 kHz	25
Figura 3.15 Temperatura no tumor em função do tempo – 100 kHz	25
Figura 3.16 Temperatura máxima em função do ângulo do campo – 25 kHz	26
Figura 3.17 Temperatura máxima em função do ângulo do campo – 50 kHz	26
Figura 3.18 Temperatura máxima em função do ângulo do campo – 100 kHz	27
Figura 3.19 Volume de lesão em função do tempo – 25 kHz	28
Figura 3.20 Volume de lesão em função do tempo – 50 kHz	29
Figura 3.21 Volume de lesão em função do tempo – 100 kHz	29
Figura 3.22 Superfície isotérmica – 25 kHz / 250 mT	30
Figura 3.23 Superfície isotérmica – 25 kHz / 500 mT	30
Figura 3.24 Superfície isotérmica – 50 kHz / 100 mT	30
Figura 3.25 Superfície isotérmica – 50 kHz / 150 mT	30

Figura 3.26 Superfície isotérmica – 50 kHz / 250 mT.....	30
Figura 3.27 Superfície isotérmica – 50 kHz / 500 mT.....	30
Figura 3.28 Superfície isotérmica – 100 kHz / 50 mT.....	31
Figura 3.29 Superfície isotérmica – 100 kHz / 100 mT.....	31
Figura 3.30 Superfície isotérmica – 100 kHz / 150 mT.....	31
Figura 3.31 Superfície isotérmica – 100 kHz / 250 mT.....	31
Figura 3.32 Superfície isotérmica – 100 kHz / 500 mT.....	31
Figura 4.1 Representação geométrica da localização da veia porta e artéria hepática	36
Figura 4.2 Modelo geométrico no <i>software</i> COMSOL	37
Figura 4.3 Definição do movimento de translação – Veia Porta	38
Figura 4.4 Definição do movimento de translação – Artéria Hepática.....	39
Figura 4.5 Temperatura máxima em função da distância (com vasos sanguíneos) – 50 kHz	39
Figura 4.6 Temperatura máxima em função da distância (com vasos sanguíneos) – 100 kHz	40
Figura 4.7 Temperatura no tumor em função do tempo (com vasos sanguíneos) – 50 kHz.....	40
Figura 4.8 Temperatura no tumor em função do tempo (com vasos sanguíneos) – 100 kHz.....	41
Figura 4.9 Volume de lesão em função do tempo (com vasos) – 50 kHz	42
Figura 4.10 Volume de lesão em função do tempo (com vasos) – 100 kHz	42
Figura 4.11 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano yz – 50 kHz / 100 mT	43
Figura 4.12 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano yz – 50 kHz / 150 mT	43
Figura 4.13 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano yz – 100 kHz / 100 mT	43
Figura 4.14 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano yz – 100 kHz / 150 mT	43
Figura 4.15 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano xy – 50 kHz / 100 mT	43
Figura 4.16 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano xy – 50 kHz / 150 mT	44
Figura 4.17 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano xy – 100 kHz / 100 mT.....	44
Figura 4.18 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano xy – 100 kHz / 150 mT.....	45
Figura 4.19 Manobra de Pringle	46

Lista de Tabelas

Tabela 3.1 Tabela com os valores da condutividade e da permitividade para valores de frequência considerados	19
Tabela 3.2 Tabela de materiais utilizados	19
Tabela 3.3 Tabela valores – Efeito Pelicular.....	20
Tabela 3.4 Tabela valores – Perfusão sanguínea.....	21
Tabela 4.1 Tabela de materiais utilizados (com vasos sanguíneos).....	38
Tabela 4.2 Tabela das propriedades dos vasos sanguíneas	38

1 Introdução

1.1 Motivação

Carcinoma das vias biliares ou colangiocarcinoma é um tumor com origem nas células do epitélio que reveste o ducto biliar e que se encontra localizado perto de dois grandes vasos sanguíneos: a artéria hepática e a veia porta [1]. Estudos recentes afirmam que é o tumor maligno com a segunda maior taxa de crescimento nos últimos anos, e a sua incidência e mortalidade têm vindo a crescer rapidamente [2].

Nos Estados Unidos, surgem todos os anos aproximadamente 15 000 novos casos de cancro do fígado em que 15 a 25% dos mesmos representam carcinomas das vias biliares. O valor da incidência de colangiocarcinoma nos Estados Unidos é de cerca de 1 para 100 000 pessoas por ano, em Israel, 7.3 para 100 000 pessoas por ano e, no Japão, 5.5 para cada 100 000 pessoas, em que a maioria dos pacientes apresenta idades superiores a 65 anos de idade [3]. Para o território Europeu, entre 2002 e 2007, verificou-se um crescimento na taxa de mortalidade por colangiocarcinomas, aumentando de 0.8 para 1.07 para 100 000 pessoas por ano. No que se refere a Portugal, este tipo de cancro continua a ser pouco manifestado, apesar de um crescimento na taxa de mortalidade de cerca 19% entre 2002 e 2007. Os resultados apontam para 0.8 para 100 000 pessoas por ano em 2002 e 0.9 para 100 000 pessoas por ano em 2007 [4].

O diagnóstico deste tipo de tumor é, habitualmente, muito tardio devido aos seus sintomas silenciosos que só se fazem sentir no momento em que o fluxo de bile é reduzido. No conjunto destes casos, apenas uma minoria dos doentes apresenta fatores de risco já caracterizados e não existe, de momento, nenhum marcador de diagnóstico precoce para a doença [2]. Na sua generalidade, as taxas de cura são baixas e terminam com a morte dos pacientes, habitualmente por falha do fígado ou de complicações causadas pelo avanço da obstrução biliar.

Por tudo isto, é de todo o interesse conseguir-se um avanço na área de tratamento deste tipo de cancros, procurando resultados que se mostrem eficazes para o combate da doença.

Um procedimento clínico que é utilizado largamente para o tratamento de tumores cancerígenos é o tratamento por hipertermia, onde o tecido tumoral é exposto a temperaturas elevadas provocando danos e a morte das células tumorais enquanto as células sãs não são afetadas devido a mecanismos diferentes de termorregulação [5]. Procedimentos de termoablação por radiofrequência são comumente encontrados no tratamento de cancros hepáticos de origem colorretal, cancro do pulmão, cancro do rim e cancro da mama. Todavia, recentemente

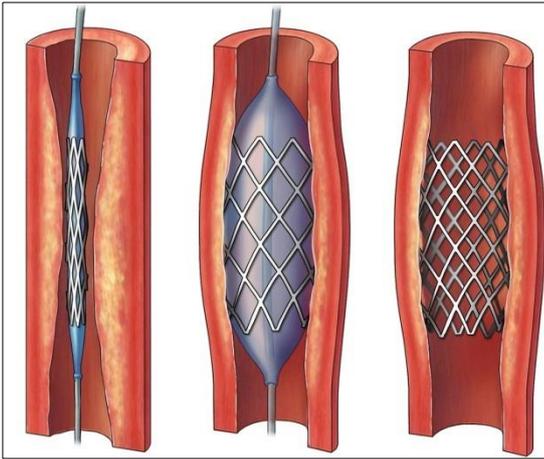


Figura 1.1 Implante de stent por angioplastia [30]

foram feitos avanços no sentido de se poder fazer o tratamento de tumores localizados em órgãos tubulares, como é o caso do ducto biliar, para os quais os elétrodos atualmente existentes no mercado não se mostram adequados.

É aqui que a contribuição dos stents autoexpansíveis em nitinol se mostra importante. Estes consistem num tubo minúsculo, perfurado e expansível (figura 1.1), que é utilizado em tratamentos paliativos para

prevenir a obstrução do fluxo das artérias. No caso específico do estudo, estes são utilizados habitualmente para a desobstrução dos canais do fígado, que se fecham em consequência do aumento da área cancerígena. A sua utilização permite portanto o alargar do tubo, ajudando a bile a fluir novamente e auxiliando no tratamento paliativo de alguns dos sintomas.

Contudo, mesmo para os estudos feitos em órgãos tubulares com recurso a radiofrequência é manifestada margem para alguns melhoramentos, principalmente no que se refere à facilidade de aplicação, sendo uma mais valia encontrar uma alternativa que evite a utilização de uma ligação física entre o elétrodo e o gerador.

1.2 Objetivos

Este trabalho de dissertação pretende pegar nas capacidades mecânicas existentes nos stents autoexpansíveis e ampliar a sua utilização para o tratamento de cancros em órgãos tubulares, como por exemplo esófago, colon e tubo biliar, sendo o estudo em causa focado principalmente neste último.

Pretende-se assim alcançar, uma alternativa que evite a ligação física do condutor a um gerador, em que uma das possibilidades passa pela utilização de indução magnética para gerar o aquecimento do respetivo stent metálico. O efeito do campo magnético em redor do condutor fará com que sejam criadas correntes induzidas no mesmo que, conseqüentemente e por efeito de Joule, causará o aumento da temperatura do tecido tumoral em contacto com o stent. Para casos de hipertermia por indução magnética, este condutor é usualmente designado no meio médico por aplicador ou transdutor em áreas de engenharia, visto ser um dispositivo que consegue transformar um tipo de energia noutra, neste caso concreto, energia elétrica em energia térmica.

O objetivos principais deste trabalho são então:

- Averiguar a viabilidade do uso de um stent autoexpansível como aplicador para utilização num método de hipertermia por indução magnética em órgãos tubulares.
- Definir um modelo numérico, aproximado, no *software* COMSOL que permita avaliar este tipo de procedimento e defina as características do implante e do campo magnético a utilizar caso o método se mostre eficaz.
- Caracterizar a forma e volume da lesão do tecido tumoral, através de superfícies isotérmicas.
- Avaliar o efeito do fluxo de sangue da artéria hepática e da veia porta no perfil de distribuição de calor.

1.3 Estrutura da dissertação

Esta tese é composta no total por 5 capítulos, incluindo este capítulo introdutório que foi descrito antes.

No capítulo 2, são abordados os conceitos teóricos relevantes ao desenvolvimento do trabalho, focando-se nas definições teóricas fundamentais para o estudo em causa. É feita não só uma apresentação das equações em que este método se baseia mas também uma apresentação de todas as propriedades e dependências implementadas no modelo numérico. São também introduzidas algumas referências bibliográficas de forma a ser possível um estudo mais aprofundado dos conceitos relacionados com este trabalho. No final, temos ainda uma descrição do estado da arte, onde se apresentam alguns estudos desenvolvidos na área e que foram tomados como ponto inicial para este trabalho.

Já no capítulo 3, é feita uma abordagem inicial do trabalho numérico. Aqui, são feitas as simulações preliminares do trabalho, tendo em consideração a influência da perfusão sanguínea dos tecidos mas sem a implementação dos dois vasos sanguíneos da tríade portal. Neste capítulo, é feita uma primeira análise da viabilidade do método, parametrizando um grande número de variáveis e selecionando aquelas que se mostraram mais eficazes. Estes parâmetros selecionados são então utilizados para as simulações posteriores.

No capítulo 4, é feito um aprimoramento do modelo estudado no capítulo anterior, agora mais focado para a aplicação de um caso real, aproximando o modelo ao tratamento de um colangiocarcinoma. Adicionando ao modelo geométrico a influência da artéria hepática e da veia porta, e utilizando as variáveis que apresentaram melhores resultados nas simulações preliminares, é possível criar uma modelização com dados mais próximos duma situação prática. Para a análise de resultados, temos caracterizado o tamanho e forma do volume de tecido danificado, fazendo uso de superfícies isotérmicas de 50°C.

Por fim no capítulo 5, apresentam-se as conclusões do desenvolvimento numérico proposto nesta dissertação e são expostas algumas sugestões de trabalho futuro que podem ajudar a aperfeiçoar o estudo descrito.

2 Enquadramento Teórico

Neste trabalho foram realizadas simulações numéricas de indução magnética e condução térmica de forma a apurar alguns dos requisitos mais importantes para a validação deste método de hipertermia, como por exemplo o volume e a forma do tecido biológico danificado durante o aquecimento do implante.

Para que seja feita uma correta implementação do modelo, existem uma série de definições teóricas que devem ser compreendidas e levadas em conta aquando a sua utilização no *software* COMSOL. Conceitos como condutividade elétrica, condutividade térmica, equação de Pennes, entre outros, desempenham um papel importante no comportamento do tecido e consequentemente nos resultados obtidos.

Este capítulo irá focar-se essencialmente na revisão destas definições teóricas que de alguma forma tenham influenciado a implementação do modelo e garantido uma abordagem matemática o mais cuidada possível.

2.1 Indução Magnética

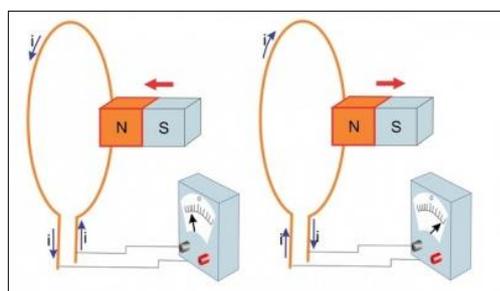


Figura 2.1 Indução Magnética [31]

Quando temos disponível, numa determinada região, um condutor sobre o efeito de um campo magnético variável, é criado entre os seus terminais uma força eletromotriz induzida (f.e.m). Este fenómeno foi identificado por Faraday em 1831 que descobriu que através do movimento de um ímã relativamente a um circuito era induzida uma corrente elétrica no próprio circuito [6], comportamento que é representado na figura 2.1.

Esta corrente é induzida pela variação do fluxo magnético e apenas existe devido ao aparecimento de uma força eletromotriz ϵ_{ind} designando-se assim este fenómeno de indução magnética.

Pela lei de Faraday, verificamos que a dependência da variação de fluxo magnético para o valor da força eletromotriz pode ser expressa por:

$$\epsilon_{ind} = \frac{d\phi_m}{dt} \quad (2.1)$$

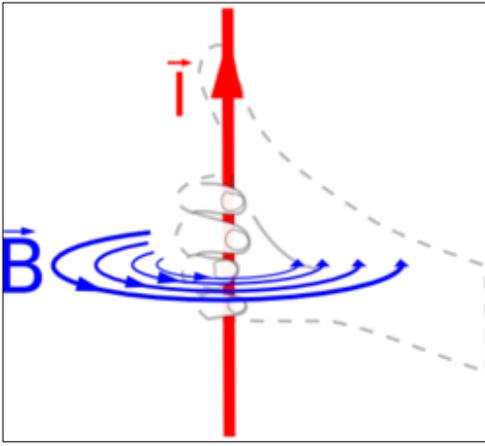


Figura 2.2 Regra de Fleming [32]

Da mesma forma, e dando seguimento aos estudos de Faraday, Heinrich Lenz comprovou em 1833 que a corrente induzida surge com um sentido que se opõe à variação do fluxo magnético que a provocou e que é habitualmente determinado pela Regra de Fleming, conhecida popularmente pela Regra da mão direita [7]. A corrente induzida vai gerar um fluxo de indução magnética que se vai opor à variação de fluxo que a gerou. Este comportamento é exemplificado na figura 2.1.

2.2 Propriedades Magnéticas dos Tecidos Biológicos

Todos os organismos vivos são constituídos na sua maioria por compostos orgânicos diamagnéticos, o que implica que não têm qualquer interação com componentes de campos magnéticos externos. Todavia, na sua constituição temos também presente outros compostos, como por exemplo moléculas paramagnéticas (e.g. O_2) e microestruturas ferromagnéticas (e.g. magnetite) [1]. Estas estruturas ferromagnéticas são constituídas por minerais de ferro e desempenham um importante papel no funcionamento neurofisiológico, nomeadamente na síntese de neurotransmissores.

Apesar de a magnetite estar mais habitualmente associada a rochas sedimentares, esta é também encontrada em organismos vivos, sendo a bactéria magnetostática o melhor exemplo destas microestruturas.

Um campo exterior interage, inicialmente, com o campo magnético das partículas, que para além de uma interação molecular, cria uma interação a nível físico, caso esta seja suficientemente forte. Isto, afeta principalmente os organismos a nível molecular com consequências na fisiologia da célula, tecido e órgão.

Um estudo na área sugere que a magnetite está presente no tecido nervoso humano e que fornece um mecanismo de interação direto entre os campos externos e o sistema nervoso central humano [1]. Apesar de uma interação mais fraca não se fazer notar na matéria, esta pode influenciar o ser humano como um organismo completo, acarretando como possíveis efeitos: alterações rápidas de humor, desconcentração, sentimentos desagradáveis, desorientação, batimentos cardíacos acelerados, dores de cabeça, perda de apetite e cansaço [8].

2.3 Condutividade Elétrica/Permitividade Complexa

A condutividade elétrica, σ [S/m], trata-se de um parâmetro associado aos materiais e é usada para especificar uma das suas características elétricas. Esta é inversamente proporcional à resistividade e representa a facilidade com que um material é capaz de conduzir uma corrente elétrica [9].

$$\sigma = \frac{1}{\rho} \quad (2.2)$$

Já a permitividade elétrica, ϵ [F/m], representa a aptidão de um material de se polarizar em resposta a um campo elétrico aplicado e, dessa forma, cancelar parcialmente o campo dentro do material. Esta está diretamente relacionada com a suscetibilidade elétrica.

Porém estas propriedades não são constantes e estão diretamente dependentes da variação da frequência. Esta dependência deve ser tomada em consideração aquando a especificação das físicas em causa. Apesar de estarem presentes e influenciarem de alguma forma os resultados finais do estudo, a condutividade e permitividade elétricas não têm uma influência muito significativa para uma abordagem por indução magnética, visto a corrente elétrica que é percorrida no tecido ser praticamente desprezável, sendo apenas a corrente que é percorrida no stent realmente importante para o conseqüente aquecimento do condutor.

Existem já diversos estudos que conjugam uma vasta quantidade de informação relativa às propriedades dielétricas de diversos tecidos humanos e animais em função de diversos valores de frequência [10] [11] [12]. Estas propriedades resultam da interação dos seus constituintes celulares e moleculares com a radiação eletromagnética externa e influenciam a geração de calor no tecido biológico. A propriedade dielétrica dos materiais pode ser descrita através do conceito de permitividade complexa, ϵ^* , expressa como [1]:

$$\epsilon^* = \epsilon' - j \epsilon'' \quad (2.3)$$

onde ϵ' representa a permitividade relativa do material, e ϵ'' , a parte imaginária da permitividade complexa, representa as perdas no dielétrico e é expressa como:

$$\epsilon'' = \frac{\sigma}{\epsilon_0 \omega} \quad (2.4)$$

onde σ representa a condutividade total do material, ϵ_0 a permitividade no vazio e ω a frequência angular do campo.

Desta forma, através do cálculo da permissividade complexa de um material, conseguimos representar a dependência das suas propriedades dielétricas em função da frequência e para uma vasta gama de tecidos biológicos, sendo apenas necessário utilizar os respetivos parâmetros deduzidos por S. Gabriel em [12].

2.4 Efeito de Joule

Tal como foi descrito antes, quando existe a ação de um campo magnético variável sobre um condutor são produzidas nesse mesmo condutor correntes induzidas como resultado das interações com o campo magnético. Estas correntes que são percorridas no condutor irão consequentemente gerar calor que resultará no seu aquecimento [13]. Este calor é gerado na maioria por Efeito de Joule, um fenómeno físico estudado por James Prescott Joule em 1840. Esta expressa a relação entre o calor gerado e a corrente elétrica que percorre um condutor num determinado período de tempo.

O aquecimento é resultante da colisão dos eletrões da corrente elétrica com as partículas do condutor. Parte da energia cinética proveniente destas colisões é transferida para o átomo aumentando o seu estado de agitação e consequentemente a sua temperatura.

Matematicamente o Efeito de Joule é expresso por:

$$Q = I^2 R t \quad (2.5)$$

onde I [A] representa a intensidade de corrente, R [Ω] a resistência do condutor e t [s] o tempo total que a corrente percorre o condutor. É importante salientar que esta equação é apenas válida quando I e R são constantes no tempo.

A resistência do condutor pode ser relacionada com a resistividade elétrica através da equação (2.6).

$$R = \rho \frac{l}{A} \quad (2.6)$$

onde ρ [$\Omega \cdot m$] representa a resistividade elétrica do condutor, l [m] o comprimento do condutor e A [m²] e área de secção total.

2.5 Condutividade Térmica em Tecidos Biológicos

A condutividade térmica, κ [W/m · K], quantifica a habilidade dos materiais de conduzir calor e é usualmente o mecanismo de transferência de calor mais importante em estudos com

tecidos biológicos. Materiais que apresentem uma alta condutividade conduzem calor de forma mais rápida que os materiais com baixa condutividade térmica, razão pela qual materiais de baixa condutividade são utilizados como isoladores de calor e materiais com alta condutividade como dissipadores [14].

A condutividade térmica é definida como a quantidade de calor, Q_k [W/m³], transmitida devido a um gradiente de temperatura sobre condições estacionárias e onde a transferência de calor é dependente apenas do gradiente de temperatura. Matematicamente esta quantidade é definida por uma Equação de Poisson:

$$Q_k = \kappa \nabla^2 T \quad (2.7)$$

onde κ [W/m · K] representa a condutividade térmica e T [K] a temperatura.

A condutividade térmica é uma característica específica de cada material, e depende fortemente da temperatura e da pureza do material. A dependência com a temperatura será analisada mais detalhadamente no seguimento deste trabalho contudo torna-se relevante fazer uma comparação direta para diferentes tipos de tecidos biológicos. Para o estudo em causa é importante identificar as diferenças numéricas na condutividade térmica para tecidos biológicos são e tecidos tumorais. Valvano et al. [15] abrangeram uma vasta área deste tema apresentando uma tabela sumária com a comparação direta de diversos tecidos biológicos humanos e animais. Através da análise chegamos à conclusão que a diferença na condutividade entre os dois tipos de tecido presente no fígado (são e tumoral) é insignificante e que podemos tratar os domínios do fígado e da zona tumoral como um material único para questões de facilidade na implementação do modelo numérico.

2.6 Equação de Biocalor

A transferência de biocalor é, em termos simples, o estudo de como o calor se move entre compartimentos do corpo. Os tecidos biológicos apresentam uma anatomia complexa e assim exigem uma descrição matemática também mais complexa para a definição correta do seu comportamento. Tecidos vivos são perfundidos por sangue que afeta diretamente o processo de transferência de calor dentro do tecido. Para além disto, os processos metabólicos do nosso corpo representam uma fonte de calor que deve também ser levada em conta.

Assim, em 1948 foi lançado um estudo realizado por Harry H. Pennes [16] que expressa matematicamente o comportamento da propagação de calor em tecido biológico e levando em consideração as condições assinaladas antes. A equação publicada tenta quantificar a transferência de calor dissipado por convecção devido à perfusão de sangue existente nos

tecidos. O seu propósito principal foi descrever a temperatura transversal no antebraço humano utilizando um modelo que controla a perfusão do sangue de uma forma simples. Esta equação acabou por ser globalmente designada de Equação de Biocalor ou Equação de Pennes.

Matematicamente temos que:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T + Q_m - Q_p \quad (2.8)$$

onde ρ [kg/m³] representa a densidade, C [J/kg · K] o calor específico, k [W/m · K] a condutividade térmica, Q_p é a perda de calor devido à perfusão de sangue e Q_m [W/m³] o calor gerado do metabolismo do tecido. A parcela Q_p pode ser expressa por:

$$Q_p = \omega_b c_b (T - T_b) \quad (2.9)$$

onde ω_b [kg/m³ · s] representa a perfusão de sangue, c_b [J/kg · K] o calor específico do sangue e T_b a temperatura do sangue.

Neste modelo de Pennes, a transferência de calor relacionada com a perfusão sanguínea, ou seja entre o tecido e o sangue, é modelada como sendo não direcional e é assumido que ocorre na base capilar, o que se mostrou não estar totalmente correto [17]. Apesar de algumas limitações este modelo mostra conseguir fornecer uma aproximação matemática mais perceptível deste complexo processo de transferência de calor, descrevendo a influência da perfusão sanguínea com uma precisão aceitável, desde que não tenhamos presentes grandes vasos na região do modelo [18].

2.7 Dependência da Temperatura na Condutividade Térmica

Tal como já foi explicado antes, a condutividade térmica representa o mecanismo de transferência de calor mais importante em estudos com tecidos biológicos e manifesta uma dependência muito forte da temperatura do meio e que deve ser considerada na modelação matemática do estudo.

Valvano et al. [15] estudaram o efeito da variação de temperatura na condutividade e difusibilidade térmicas dentro de uma gama alargada de tecidos animais e humanos, variando as temperaturas entre 3°C e 45°C. Esta gama de temperaturas foi escolhida para que os resultados pudessem ser aplicados em tratamentos de hipertermia e hipotermia.

As equações para o cálculo da condutividade e difusibilidade térmicas foram aproximadas por uma regressão linear e são expressas nas equações (2.10) e (2.11).

$$\kappa(T) = \kappa_0 + \kappa_1 T \quad (2.10)$$

$$\alpha(T) = \alpha_0 + \alpha_1 T \quad (2.11)$$

onde os coeficientes κ_0 e κ_1 são apresentados nas colunas 5 e 6 da tabela sumária do estudo e os coeficientes α_0 e α_1 nas colunas 8 e 9 [15]. Esta tabela pode ser consultada no anexo A da dissertação.

Através dos dados obtidos na tabela de tecidos, os coeficientes podem ser substituídos pelos valores do fígado humano, ficando as equações (2.9) e (2.10) da seguinte forma:

$$\kappa(T) = 0.4692 + 0.001161T \quad (2.12)$$

$$\alpha(T) = 0.1279 + 0.00036T \quad (2.13)$$

Estas expressões mostram-se assim dependentes da variável T , referente à temperatura do meio em graus centígrados, °C.

Esta abordagem de Valvano foi posteriormente utilizada em outros estudos futuros e que mostraram conseguir resultados promissores [19]. Da análise do estudo de revisão realizado por Rossman em 2014 [20], identificamos um comportamento linear em quase todos os estudos representados, sendo a variação da condutividade num determinado tecido relativamente baixa face à temperatura. Esta informação é importante para que seja possível considerar o mesmo valor de condutividade do tecido em todo o período de aquecimento.

2.8 Dependência da Temperatura na Perfusão Sanguínea

A palavra perfusão refere-se à ação de fazer com que um líquido entre de forma sustentada num determinado organismo. Essa substância líquida pode ser soro, antibiótico ou sangue, por exemplo [21]. Para o estudo em causa apenas nos interessa focar a perfusão sanguínea que se refere ao processo natural que é executado pelo corpo para entregar sangue à base capilar no tecido biológico. Este processo natural encontra-se representado na figura 2.2 e é de máxima importância para um estudo com tecidos biológicos pois o fluxo influenciará fortemente a distribuição de temperatura durante o aquecimento, devido à transferência de calor entre o tecido e o sangue circulante.

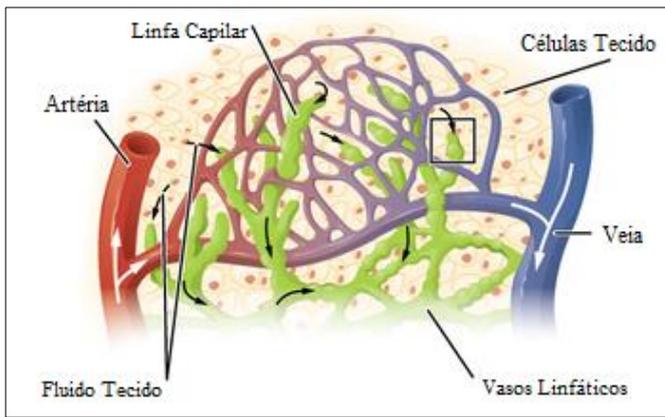


Figura 2.3 Perfusão sanguínea nos tecidos [33]

A perfusão sanguínea está também fortemente dependente da temperatura do meio e este é mais um ponto que deve ser tomado em consideração no modelo. É sabido que a capacidade de aumento do fluxo sanguíneo nos tumores é limitado face aos tecidos biológicos sãos o que leva a que a dissipação por fluxo sanguíneo

seja mais lenta do que em tecidos normais e portanto a temperatura do tumor tende a ser mais elevada durante o aquecimento [22]. Esta é uma importante característica pois, para que exista dano no tumor, a fonte de calor deve ser entregue preferencialmente ao tumor ou então a dissipação por fluxo sanguíneo ser mais baixa que no tecido normal. Todavia, para um método de hipertermia, torna-se mais relevante a análise do tecido tumoral ao invés do tecido normal, visto ser esta a área de interesse para ablação.

Em 1984 foi lançado um estudo por Song [22] que retratava os efeitos do tratamento por hipertermia na perfusão sanguínea de tecido animais. É possível identificar neste estudo um aumento da perfusão aquando do início do aquecimento, resultante da dilatação dos capilares sanguíneos e do conseqüente aumento do fluxo de sangue. Esta dilatação sugere uma iniciativa do organismo para fazer chegar nutrientes às células em proliferação do tumor.

É possível também identificar que na maioria dos tumores animais, a perfusão sanguínea se deteriora quando aquecida durante 30 a 60min a 41°C-43°C reduzindo largamente o seu valor relativo [22].

Estes resultados apresentados foram utilizados na modelação matemática para uma aproximação mais precisa do comportamento do corpo.

2.9 Profundidade Pelicular

Profundidade pelicular ou Efeito pelicular é o fenómeno responsável pelo aumento da resistência de um condutor eléctrico em função do aumento da frequência da corrente eléctrica que o percorre.

Uma corrente contínua que atravessa um condutor distribui-se uniformemente por toda a secção, todavia, no caso de uma corrente alternada, o aumento do campo magnético no centro do condutor causa um aumento da reactância local [23]. Este aumento leva a que as correntes eléctricas tendam a deslocar-se na periferia, evitando as regiões centrais, o que implica uma

diminuição significativa da área efetiva do condutor e ao mesmo tempo um aumento da sua resistência. Este comportamento é caracterizado na figura 2.3.

Este efeito é tão mais significativo quanto maior a frequência utilizada. Para este estudo, é importante ter em consideração a dimensão da profundidade para garantirmos que a corrente se encontra contida o máximo possível na área total do implante. Como tal, em termos geométricos é importante garantir que o valor da profundidade é maior que a espessura utilizada para o stent.

Matematicamente a profundidade pelicular, δ [m], pode ser expressa como:

$$\delta = \sqrt{\frac{\rho}{\pi \cdot f \cdot \mu}} \quad (2.14)$$

onde ρ [$\Omega \cdot m$] representa a resistividade elétrica do condutor, f a frequência em [Hz] e μ a permeabilidade magnética absoluta que pode ser escrita segundo a equação (2.15).

$$\mu = \mu_0 \cdot \mu_r \quad (2.15)$$

sendo $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ [H/m] (permeabilidade no vázio) e μ_r representada como a permeabilidade relativa.

2.10 Estado da Arte

Em 2012, foi desenvolvido trabalho no sentido de se poder fazer o tratamento de tumores localizados em órgãos tubulares, como por exemplo no ducto biliar, para os quais os elétrodos atualmente existentes não são adequados [1]. Neste caso, foi inserido um stent no órgão tubular e passada uma corrente na gama das radiofrequências para se conseguir aquecimento da massa tumoral em redor. Apesar de ser um método competente, a sua aplicação é complexa e demorada.

Os tratamentos aliados à hipertermia já são aplicados há alguns anos na área médica e são na sua maioria utilizados em combinação com radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia [24].

No que se refere aos métodos por ablação, o aquecimento capacitivo com recurso a radiofrequência continua a ser largamente utilizado como um tratamento pouco invasivo para tumores de fígado primários e metastizados [17]. A área de abrangência deste método é

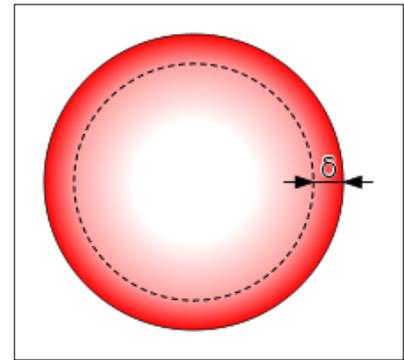


Figura 2.4 Efeito Pelicular [34]

realmente enorme, tendo sido estudada a sua eficácia no tratamento de cancros do fígado, rins, pulmões, ossos e mais recentemente, do cérebro e pâncreas [1].

No que se refere a abordagens com métodos de aquecimento indutivos, estes ainda não se encontram largamente aplicados em meio clínico. Todavia, nos últimos anos, a abordagem por hipertermia ferromagnética atraiu uma grande atenção no que se refere ao tratamento de tumores.

Nesta técnica o tecido cancerígeno é aquecido até uma temperatura desejada através da aplicação de um campo magnético externo que proporciona a excitação das sementes e o seu consequente aquecimento. Ao invés do método por radiofrequência, a aplicação do método mostra-se muito mais simplificado e o calor gerado pode ser mais facilmente concentrado no local do tumor, evitando assim o dano de tecido saudável.

A sua aplicação clínica mostrou grande potencial nos resultados obtidos em estudos posteriores e abriu uma janela de possibilidade para um avanço nesta área [24] [25]. Os estudos ao redor do ferromagnetismo foram aplicados tanto em termos teóricos como experimentais [26], onde o mais relevante em termos experimentais foi aplicado em células cerebrais de ratos utilizando um implante feito numa liga de níquel-paládio [27]. Os resultados finais apontaram para uma viabilidade do método mostrando que a corrente que era induzida pelo campo magnético era suficiente para gerar uma temperatura de ablação.

3 Simulações Numéricas Preliminares

Este capítulo tem como principal propósito descrever e discutir as simulações preliminares executadas no *software* COMSOL, focando-se maioritariamente no comportamento do modelo sem a influência de grandes vasos na periferia e tendo em consideração a perfusão sanguínea do tecido. Dos resultados obtidos pretende-se:

- Verificar a viabilidade do modelo numérico.
- Verificar a possibilidade de uso de um stent comercial auto-expansivo como potencial transdutor na ablação de tumores em órgãos tubulares através de indução magnética.
- Avaliar a temperatura gerada pelo stent.
- Analisar o volume e uniformidade da lesão criada.
- Eliminar variáveis pouco eficientes para simulações futuras.

Alguns dos parâmetros que foram declarados inicialmente foram excluídos por não apresentarem resultados relevantes para o estudo.

3.1 Simulações Numéricas – (sem vasos, com perfusão sanguínea)

3.1.1 Modelo Teórico

Nesta abordagem inicial do estudo pretende-se maioritariamente estudar a viabilidade do modelo numérico analisando a temperatura do fígado em cada ponto, focando principalmente o volume da lesão em torno do material tumeroso. Através desta análise conseguimos também excluir parâmetros que apresentaram resultados pouco relevantes, garantindo, deste modo, tempos de simulação mais reduzidos para as simulações posteriores.

O primeiro ponto importante a referir é a definição do campo externo que irá proporcionar a indução de correntes e transferência de calor no stent. Considerando que se pretende definir um campo magnético, paralelo ao plano yz temos:

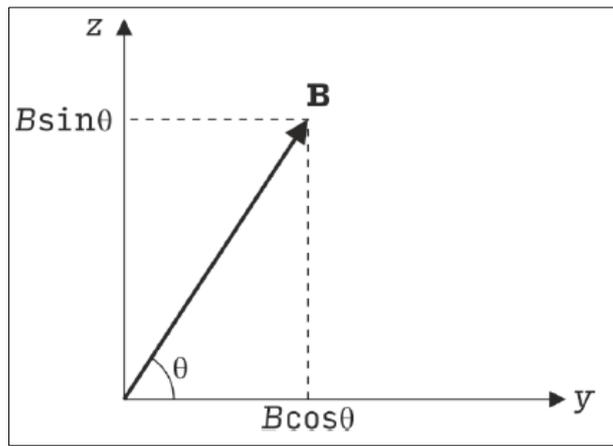


Figura 3.1 Campo Magnético Externo

Pela definição do potencial magnético que nos diz que todos os campos solenoidais, isto é de divergência nula, podem ser escritos como o rotacional de um outro campo vetorial \mathbf{A} , temos:

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A}$$

$$= x \left(\frac{\partial A_z}{\partial y} - \frac{\partial A_y}{\partial z} \right) + y \left(\frac{\partial A_x}{\partial z} - \frac{\partial A_z}{\partial x} \right) + z \left(\frac{\partial A_y}{\partial x} - \frac{\partial A_x}{\partial y} \right) \quad (3.1)$$

Neste caso, o campo vetorial \mathbf{A} é designado de potencial vetor do campo magnético e devemos garantir que apenas os termos $\partial A_x / \partial z$ e $\partial A_y / \partial x$ sejam diferentes de zero, isto é:

$$A_x = B \cos \theta z \quad (3.2)$$

$$A_y = B \sin \theta x \quad (3.3)$$

Existindo assim apenas componentes y e z para a densidade de fluxo magnético \mathbf{B} , em que θ representa o ângulo feito pelo potencial vetor. \mathbf{A} sua definição no *software* COMSOL foi efetuada segundo a figura 3.2.

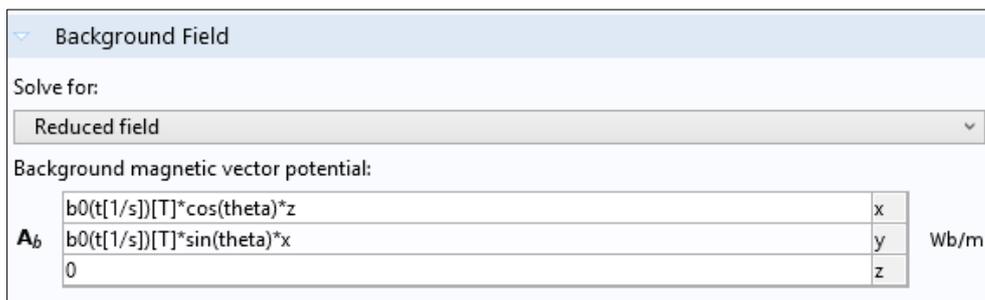


Figura 3.2 Definição do campo no *software* COMSOL

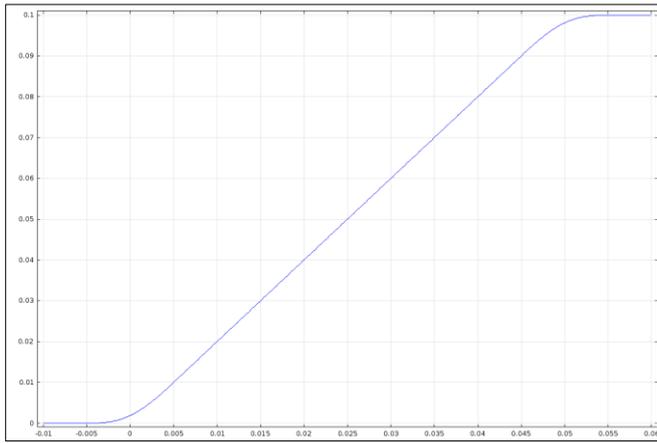


Figura 3.3 Rampa de campo B0 em função do tempo

Como é possível identificar na figura 3.2, o valor da amplitude de campo B_0 é variante no tempo, tendo sido criada uma rampa em que o seu máximo é atingido ao fim de metade do seu próprio valor. Esta implementação foi necessária pois o crescimento em degrau utilizado por definição criava problemas de singularidade ao COMSOL, o que

levou a problemas posteriores na resolução numérica do modelo.

A figura 3.3 representa o gráfico da rampa para uma amplitude de campo de 100 mT sendo a abordagem idêntica para os restantes valores.

Por outro lado, a temperatura em cada ponto do tecido é expressa pela equação de biocalor que foi apresentada na secção 2.3. Contudo para o caso prático é necessário ter em conta a deposição de energia q entregue pelo stent, ficando a equação (2.8) a ser escrita na forma:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T - \omega_b c_b (T - T_b) + Q_m + q \quad (3.4)$$

O termo Q_m [W/m^3], que representa o calor gerado do metabolismo do tecido, foi desprezado no estudo por apresentar um valor muito baixo comparado com o termo q , que corresponde à energia libertada por Efeito de Joule pelo transdutor quando este se encontra sobre o efeito de um campo magnético externo.

Já o termo $\omega_b c_b (T - T_b)$ representa a perda de calor devido à perfusão de sangue existente em todos os tecidos biológicos.

3.1.2 Descrição do Modelo

Para a execução das simulações matemáticas preliminares foi proposto um modelo geométrico que se aproximasse o mais possível de uma situação experimental, fazendo uso de apenas cilindros para a respetiva construção.

O cilindro exterior de maiores dimensões, com 10 cm de raio e 10 cm de altura representa o tecido são do fígado a ser tratado.

O stent foi colocado no centro deste cilindro exterior, com um raio de 2 mm, uma espessura de 0,25 mm e uma altura de 4 cm. O modelo foi inspirado num stent autoexpansível da Boston Scientific que é retratado na literatura [1], contudo houve a necessidade de aproximar

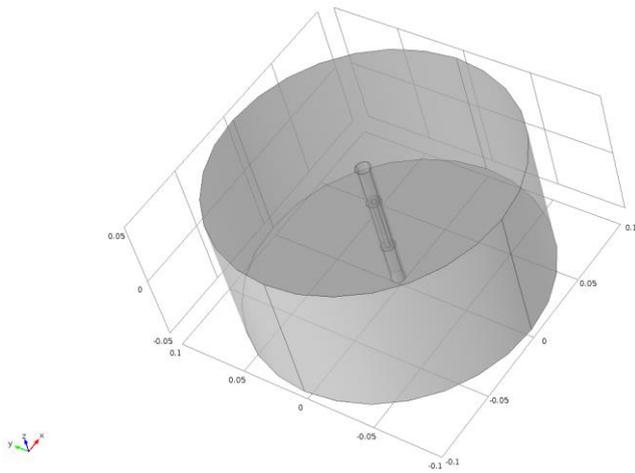


Figura 3.4 Modelo geométrico geral no *software* COMSOL

esta geometria por um cilindro linear oco para se conseguir uma redução significativa das malhas construídas e conseqüentemente tempos de simulação mais rápidos.

Um segundo cilindro foi posicionado em contacto com o anterior definindo assim o volume do tecido tumoral a ser tratado no interior do ducto

biliar. Este apresenta um raio de 5 mm, uma espessura de 3 mm e uma altura de 4 cm.

Por fim, foi inserido um último cilindro também no centro do cilindro exterior que representa a área do tubo biliar onde o aplicador é inserido e que se encontra preenchida por ar. As suas bases são complanares com as bases do cilindro do fígado, apresentando um raio de 5 mm e uma altura de 10 cm.

Na figura 3.4 temos representada a geometria geral do modelo e na figura 3.5, uma secção mais detalhada do conjunto do stent e do volume tumoral.

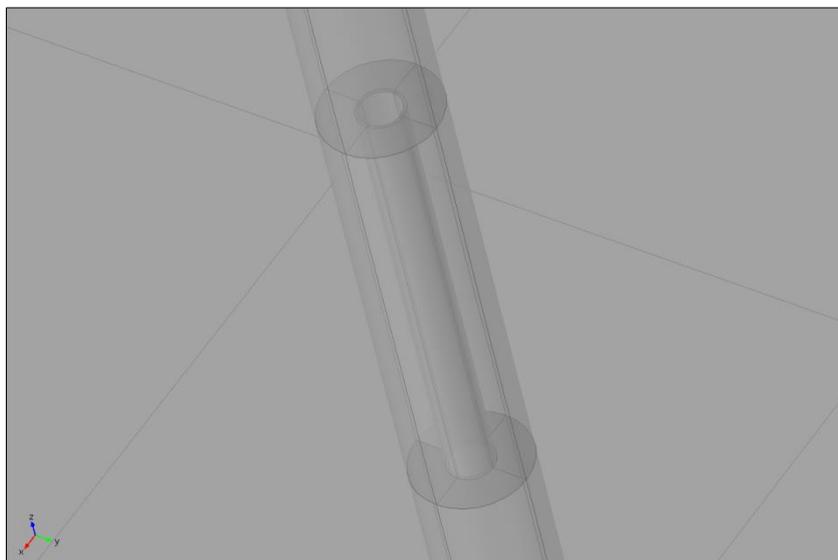


Figura 3.5 Modelo geométrico em detalhe do stent e tumor no *software* COMSOL

3.1.3 Propriedades Físicas e Condições Fronteira

Como abordagem preliminar, este capítulo serviu sobretudo para estudar uma larga conjugação de parâmetros no COMSOL, de forma a se averiguar a viabilidade em termos

práticos da combinação destes mesmos parâmetros. Assim, foi possível fazer uma eliminação e consequente seleção das variáveis que apresentaram resultados mais concisos para o estudo em causa. Para este capítulo foi utilizado uma parametrização das seguintes variáveis:

- **Frequência:** 25 kHz, 50 kHz e 100 kHz
- **Amplitude do campo magnético:** 50 mT, 100 mT, 150 mT, 250 mT, 500 mT
- **Ângulo do campo magnético:** 90°, 85°, 80° e 45°
- **Tempo de simulação:** 30 minutos com steps de 5 minutos

Tal como já foi explicado em detalhe na secção 2.3, a condutividade e permitividade elétricas estão fortemente dependentes do valor de frequência. Para as simulações foram utilizados 3 valores distintos de frequência e é assim importante tabelar os respetivos valores de condutividade e permitividade usados para as simulações.

	25 kHz	50 kHz	100 kHz
ϵ	16055	10690	7498
σ	0.0633 [S/m]	0.0721 [S/m]	0.0846 [S/m]

Tabela 3.1 Tabela com os valores da condutividade e da permitividade para valores de frequência considerados

No que se refere aos materiais utilizados, estes foram implementados fazendo uso da biblioteca interna do COMSOL e conjugados com os valores apresentados no estudo [1]. Estes valores encontram-se sumariados na tabela 3.2.

Elemento	Material	ρ [kg/m ³]	c [J/kg.K]	k [W/m.K]	σ [S/m]
Aplicador	Nitinol	6450	840	18	1.10 ⁸
Buraco	Ar	1.202	1	0.025	0.1
Tecido	Fígado	1079	3540	0.52	- tabela 3.1-

Tabela 3.2 Tabela de materiais utilizados

Tal como já foi mencionado na secção 2.5, a condutividade térmica entre tecido saudável e tumoral no fígado é insignificante, razão pela qual se utilizou o mesmo tipo de material para ambos os elementos. A utilização do cilindro da área tumoral serve meramente para facilitar a identificação do tumor no modelo e a análise dos volumes de lesão criados durante a fase de resultados.

É importante referir ainda que a respetiva condutividade σ do ar foi alterada para 0.1 S/m visto o valor de 0 S/m, que seria suposto utilizar, provoca erros de convergência durante a resolução numérica do modelo. Desta forma, foi utilizado um valor baixo de condutividade, que fosse muito próximo de 0 e evita-se problemas de singularidades durante a resolução matemática do COMSOL.

Relativamente ao efeito pelicular, é necessário deixar algumas notas sobre a sua influência em termos práticos. Tal como foi explicado detalhadamente na secção 2.10, este efeito representa a área efetiva de condução em um determinado condutor, que se mostra tão mais significativo quanto maior a frequência utilizada. Fica em seguida a tabela com os valores do efeito pelicular em função das frequências em estudo:

	25 kHz	50 kHz	100 kHz
δ	0.32 [mm]	0.23 [mm]	0.16 [mm]

Tabela 3.3 Tabela valores – Efeito Pelicular

Como é possível verificar e sabendo que o stent apresenta uma espessura de 0.25mm, verificamos de imediato que para uma frequência de 100 kHz já nos encontramos numa situação em que a profundidade pelicular apresenta um valor comparavelmente menor face à espessura do stent, uma situação indesejada visto ser relevante para o estudo garantir que a corrente está contida o máximo possível no stent. É por esta razão que a frequência de 100 kHz foi escolhida como limite máximo durante as simulações numéricas, pois qualquer valor acima apresentaria uma área de condução demasiado reduzida e que influenciaria amplamente a geração de calor por parte do transdutor.

Para as condições fronteira associadas à parte térmica, foi definido um limite de temperatura constante exterior de 37°C, que reproduz o valor de temperatura do corpo humano em condições normais. Já a temperatura inicial foi também definida como 37°C representando mais uma vez a temperatura normal do nosso organismo.

Por fim, para a implementação do tecido biológico e para a respetiva influência da perfusão sanguínea nos tecidos, foi necessário adicionar alguns parâmetros relacionados com as propriedades físicas do sangue e com o seu fluxo pelos vasos capilares. A tabela 3.4 define os valores utilizados para a secção “*Bioheat*” do COMSOL.

	ρ_b [kg/m ³]	T_b [°C]	C_b [J/kg.K]	ω_b [1/s]	Q_{met} [W/m ³]
Descrição	Densidade do sangue	Temperatura arterial do sangue	Calor específico do sangue	Taxa de perfusão sanguínea	Fonte de calor metabólico
Valor utilizado	1000	37	4180	$6.4 \cdot 10^{-3}$	0

Tabela 3.4 Tabela valores – Perfusão sanguínea

No caso da taxa de perfusão sanguínea, já foi analisada no capítulo 2 a sua dependência com a temperatura. Esta dependência foi levada em consideração para o modelo, seguindo os resultados obtidos por Song [22] nesta área. Criando-se uma função em rampa que relaciona a variação relativa da perfusão com a temperatura é possível variar este parâmetro à medida que o stent vai aquecendo.

Assim, na figura 3.6, temos definidos todos os parâmetros relevantes para transferência de calor em tecidos biológicos, parâmetros que foram declarados na tabela 3.4. Já na figura 3.7 temos o gráfico da função criada para a variação relativa da perfusão sanguínea com a temperatura do meio.

▼ Bioheat

Arterial blood temperature:
 T_b K

Specific heat, blood:
 C_b J/(kg.K)

Blood perfusion rate:
 ω_b 1/s

Density, blood:
 ρ_b kg/m³

Metabolic heat source:
 Q_{met} W/m³

Figura 3.6 Definição dos parâmetros de biocalor

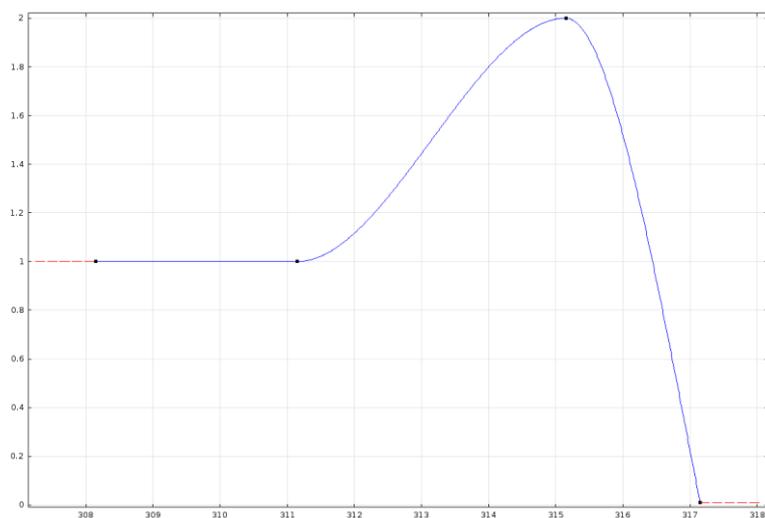


Figura 3.7 Definição da variação da perfusão com a temperatura (em K)

Para a computação dos modelos numéricos, foi recorrido à versão 4.1 do programa de análise por elementos finitos COMSOL e processados num PC com um sistema de 64 bits, processador Intel B960 @ 2.20 GHz e 4GB de RAM.

3.1.4 Resultados Numéricos

Para a abordagem destes resultados preliminares, foram fixados os valores das três frequências consideradas, variando os restantes parâmetros internamente e avaliando as suas combinações. Para uma análise mais cuidada e precisa foram exportados do COMSOL todos os dados de interesse e posteriormente tratados no programa Matlab para se obter uma melhor representação.

Começamos por averiguar a temperatura máxima obtida nas 3 frequências e dentro de toda a gama de amplitudes de campo que foram identificados antes. Para tal, foi aplicada uma linha central de 24mm de comprimento, representada graficamente na figura 3.8.

Já as figuras 3.9 a 3.11 representam a temperatura máxima ao longo desta linha e em função da distância ao centro do modelo.

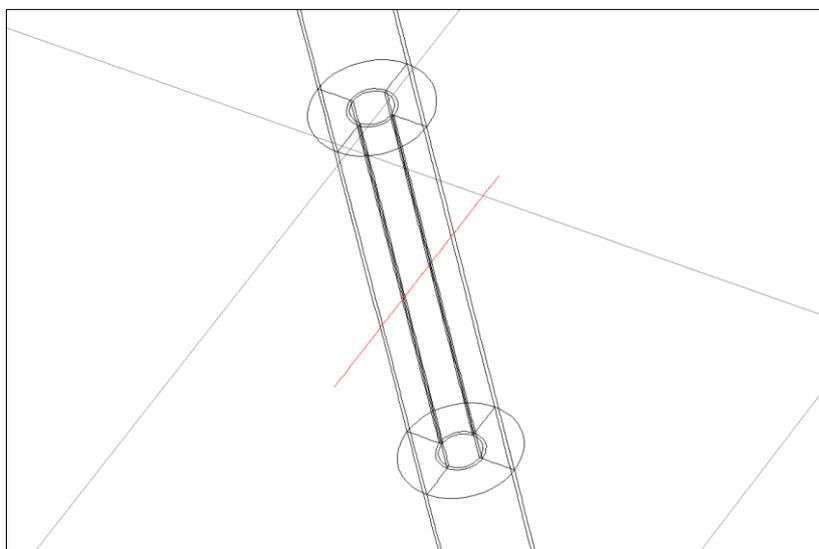


Figura 3.8 Representação gráfica da linha central

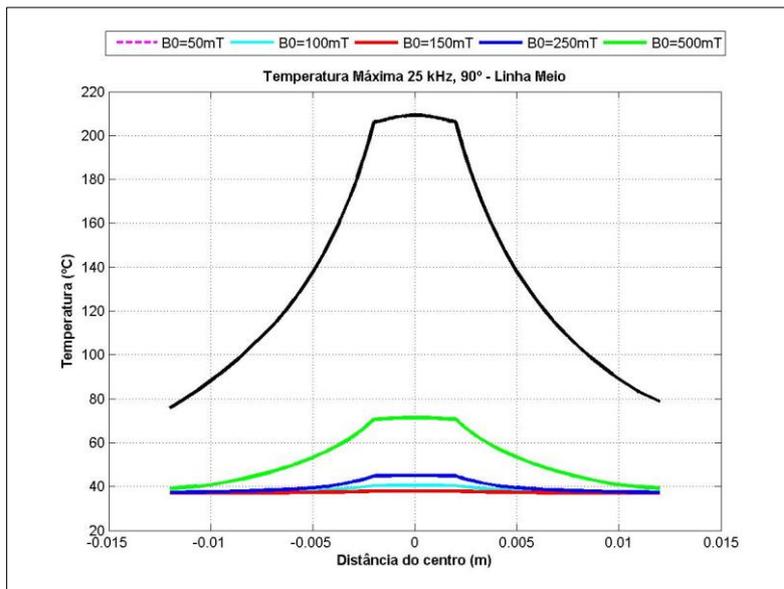


Figura 3.9 Temperatura máxima em função da distância – 25 kHz

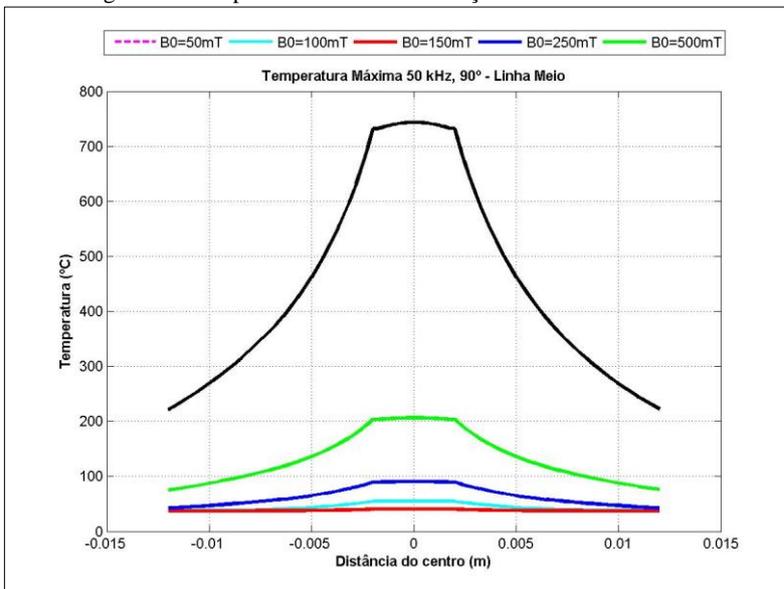


Figura 3.10 Temperatura máxima em função da distância – 50 kHz

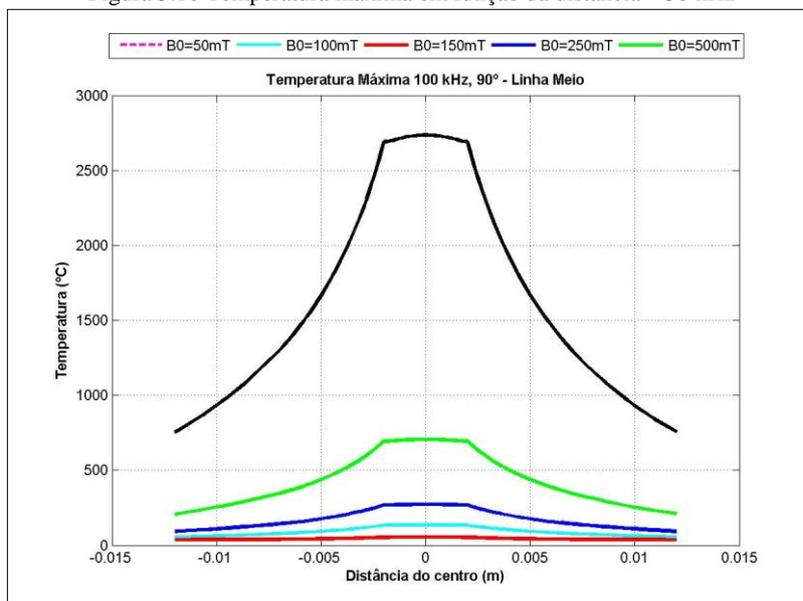


Figura 3.11 Temperatura máxima em função da distância – 100 kHz

É possível verificar nos resultados apresentados nas figuras 3.9 a 3.11 que em todos os casos conseguimos ter produção de calor. Em toda a gama de campos e em todos os valores de frequência é possível ter aquecimento do stent, sendo que nos valores mais altos, em 250 mT e 500 mT, é obtido um valor de temperatura totalmente impossível em termos práticos.

Apesar de ser relevante fazer uma análise das temperaturas máximas, apenas uma pequena secção dos gráficos anteriores têm relevância para o estudo de resultados, pois o objetivo principal do trabalho é averiguar como a temperatura se distribui dentro do volume cancerígeno. Para se conseguir essa distribuição, foi implementado no modelo um ponto lateral no interior da massa tumoral, representado graficamente na figura 3.12.

Assim, os gráficos 3.13 a 3.15 apresentam a variação de temperatura num ponto lateral do tumor e em função do tempo de simulação escolhido, neste caso, 30 minutos.

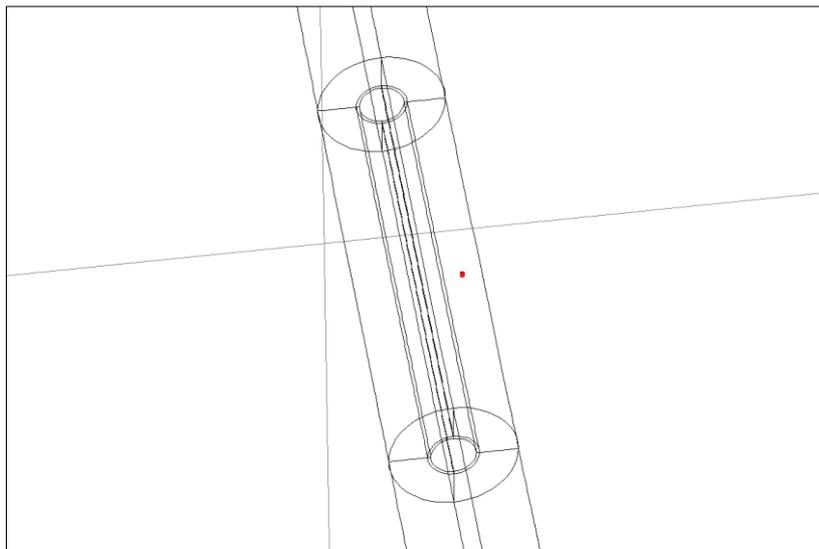


Figura 3.12 Representação gráfica do ponto lateral

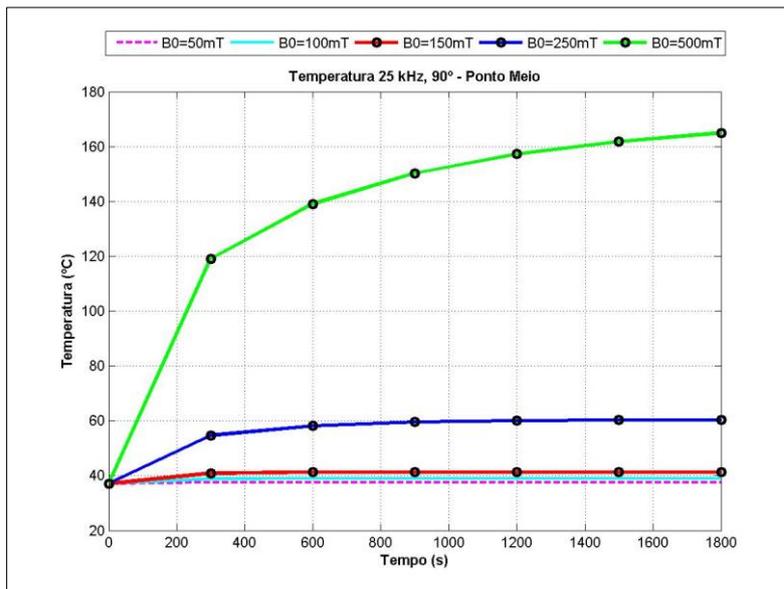


Figura 3.13 Temperatura no tumor em função do tempo – 25 kHz

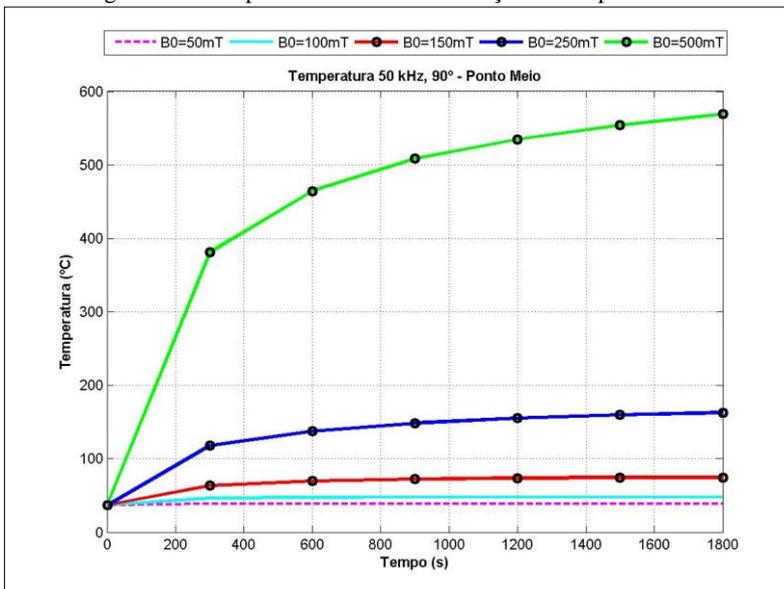


Figura 3.14 Temperatura no tumor em função do tempo – 50 kHz

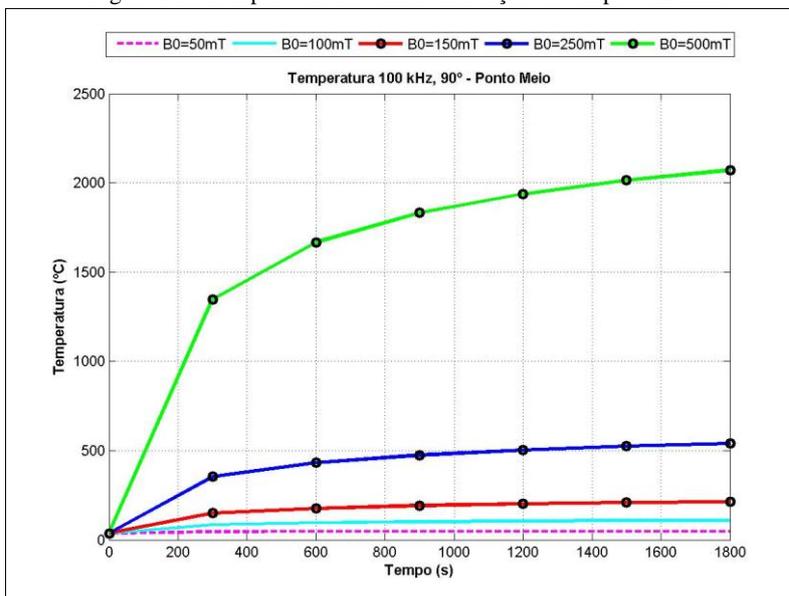


Figura 3.15 Temperatura no tumor em função do tempo – 100 kHz

Mais uma vez verificamos que as temperaturas obtidas são mais que suficientes para a utilização em métodos de hipertermia. Podemos também verificar pelos gráficos que apesar da escolha de 30 minutos como tempo de simulação, em todos os casos, se atinge um equilíbrio térmico perto dos 10 minutos, não havendo qualquer alteração a partir desse período.

Outra questão que é importante de esclarecer é qual a influência de uma incorreta aplicação do campo em termos práticos? Isto é, para uma maior eficácia devemos garantir que o campo é aplicado o mais paralelo possível relativamente ao implante, contudo em ambientes clínicos, tal nem sempre é possível nem tão fácil de atingir. Assim é importante analisar a variação de resultados dentro de uma gama de diferentes ângulos e para um valor de campo fixo:

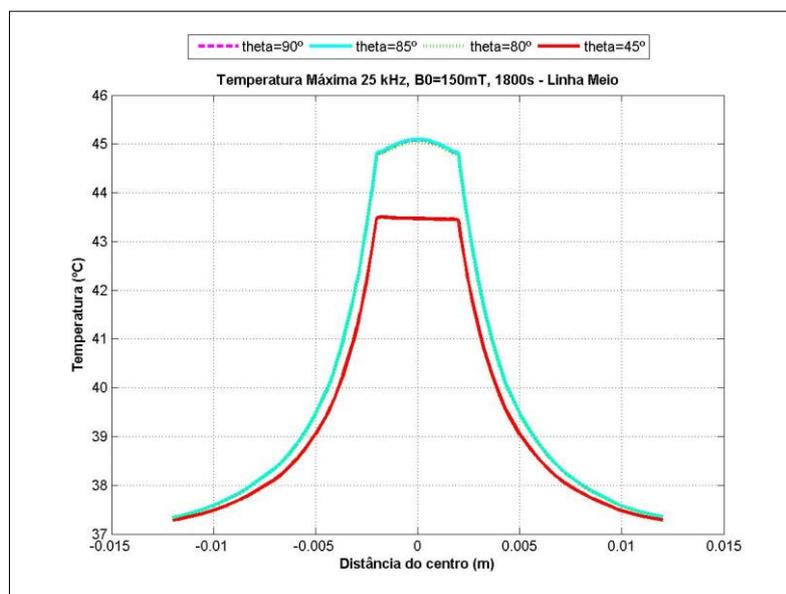


Figura 3.16 Temperatura máxima em função do ângulo do campo – 25 kHz

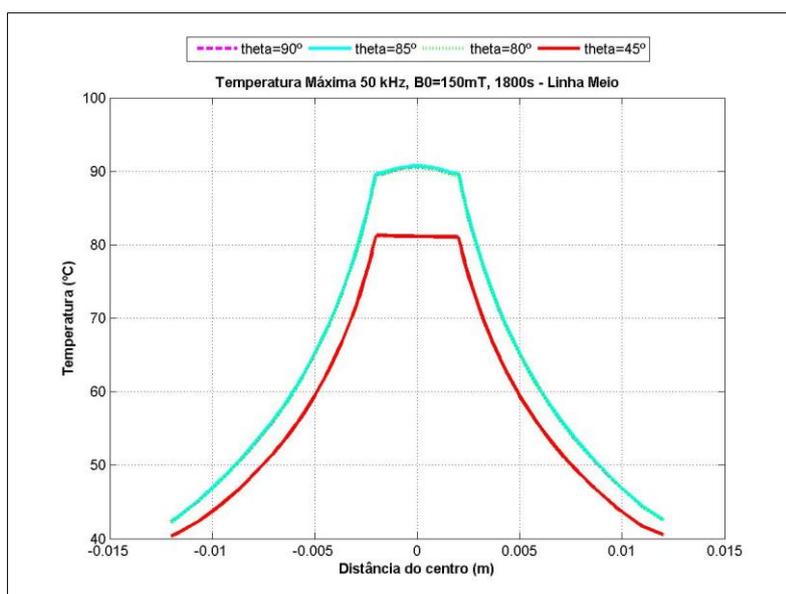


Figura 3.17 Temperatura máxima em função do ângulo do campo – 50 kHz

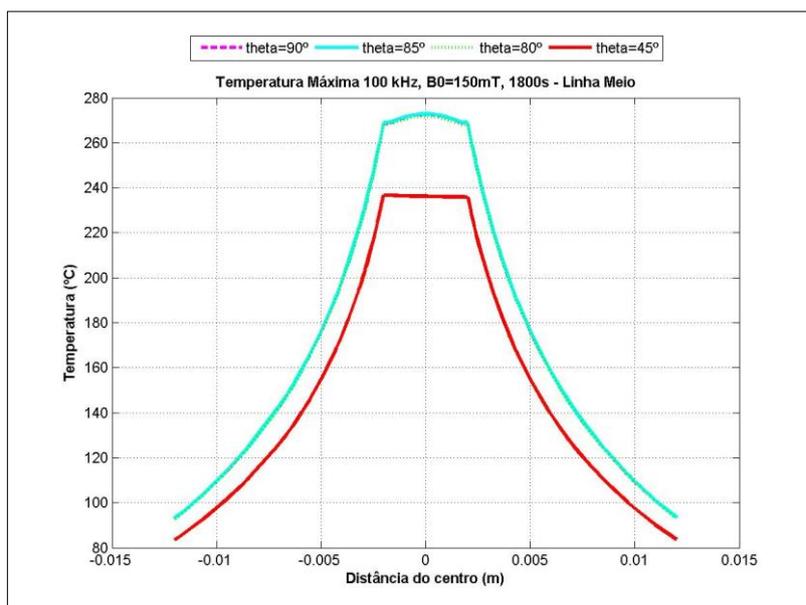


Figura 3.18 Temperatura máxima em função do ângulo do campo – 100 kHz

Pela análise dos gráficos das figuras 3.16 a 3.18 verificamos imediatamente que as diferenças na variação da temperatura entre um ângulo de 90°, 85° e 80° é completamente insignificante em termos práticos. Apenas com um ângulo de 45° é possível verificar uma alteração considerável nos resultados das simulações e mesmo com esta diferença, o calor gerado é pouco significativo. Todavia este valor é quase extremo pois dificilmente será possível induzir um campo com um erro de aplicação tão elevado.

Por fim, o resultado mais importante e com uma maior influência em termos práticos é a caracterização do volume de tecido danificado. Através do estudo [1], conclui-se que mantendo um tecido numa gama de temperatura entre 50°C e 52°C durante 4 a 6 minutos consegue-se uma lesão irreversível do tecido, sendo esta gama utilizada em diversos estudos de hipertermia. Qualquer temperatura que se induza num tecido acima de 60°C proporciona a morte imediata das células.

Para a determinação da lesão do tecido existem duas abordagens diferentes que podem ser utilizadas:

1. **Equação de Arrhenius** – O dano pode ser descrito com uma função de temperatura e tempo, expressa por:

$$\Omega(x, t) = \int_0^t A \exp\left(\frac{\Delta E}{RT(x, \tau)}\right) d\tau \quad (3.5)$$

onde A e ΔE são dependentes do tipo de tecido e são avaliadas a partir de dados experimentais [1].

2. **Superfície Isotérmica** – O volume de tecido danificado pode ser determinado através da distribuição de temperatura, considerando uma superfície isotérmica de 50°C. Tal como foi explicado antes, o tecido que seja exposto a esta temperatura entre 4 a 6 minutos sofre um dano irreversível da sua estrutura celular, podendo todo o volume delimitado por esta superfície ser considerado danificado.

Para este estudo seguiremos pela abordagem da superfície isotérmica por ser um método que foi extensivamente utilizado noutros trabalhos [1][28].

Antes da apresentação gráfica das superfícies, é de toda a importância termos um valor numérico para o volume de lesão, para ser possível uma análise mais precisa entre os diferentes resultados obtidos nas simulações. Este volume foi obtido através de uma integração de volume do COMSOL, utilizando a expressão $T > 50 [degC]$ e encontra-se representado nas figuras 3.19 a 3.21.

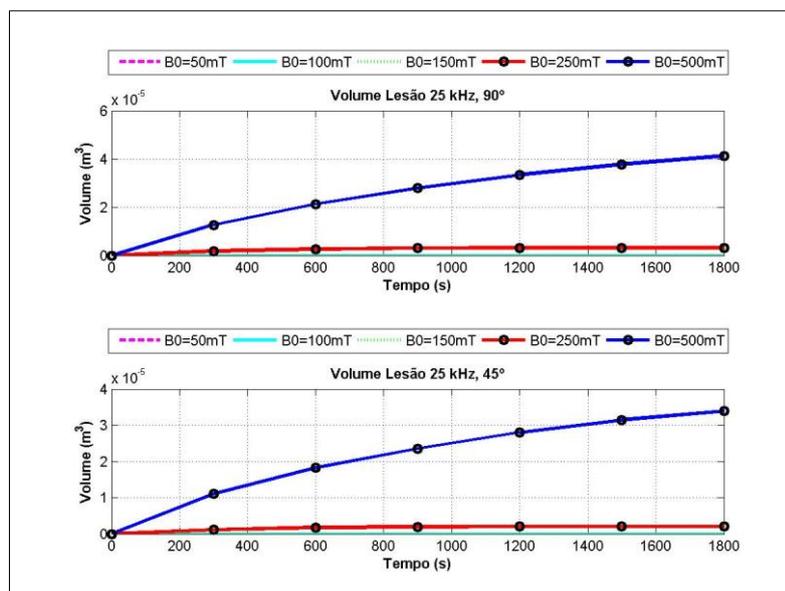


Figura 3.19 Volume de lesão em função do tempo – 25 kHz

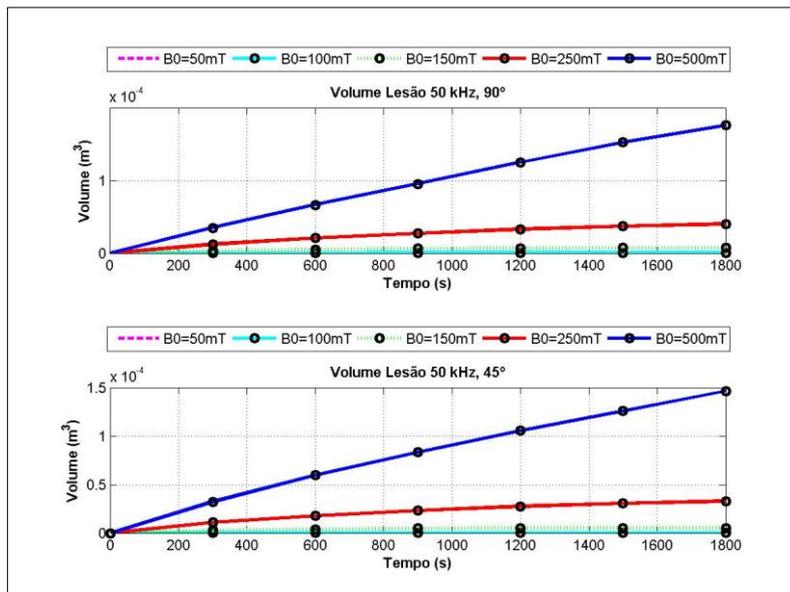


Figura 3.20 Volume de lesão em função do tempo – 50 kHz

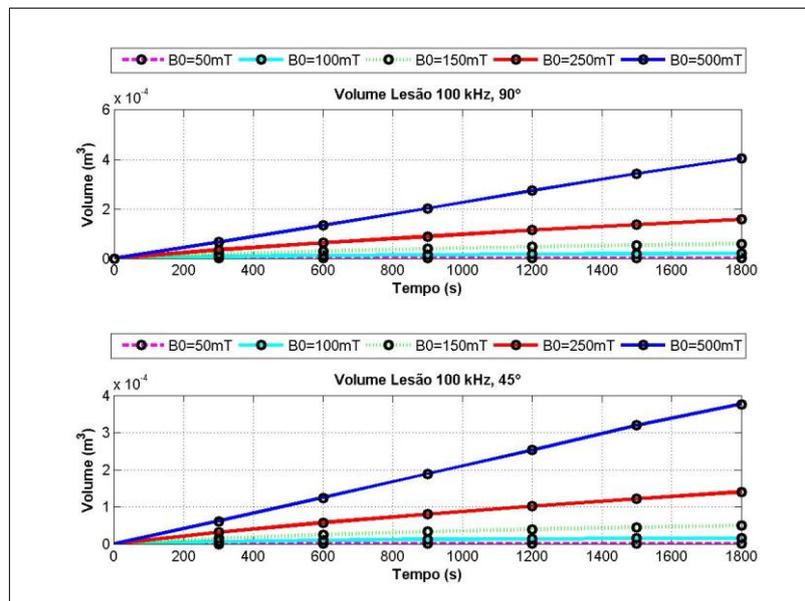


Figura 3.21 Volume de lesão em função do tempo – 100 kHz

Para termos um ponto mais preciso de comparação, o cálculo do volume é feito para os dois casos extremos, 90° e 45°. Pela análise, verificamos rapidamente que para uma frequência de 25 kHz apenas se consegue volume de lesão para 250 mT e 500 mT, enquanto para 100 kHz, por exemplo, conseguimos um volume aparente para toda a gama de amplitudes.

Nas figuras 3.22 a 3.32 estão representadas as superfícies isotérmicas para os diferentes valores de frequência e de densidade de campo magnético ao fim de 30 minutos de simulação.

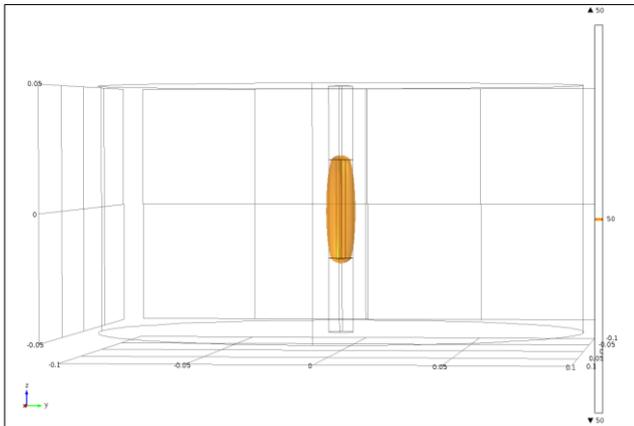


Figura 3.22 Superfície isotérmica – 25 kHz / 250 mT

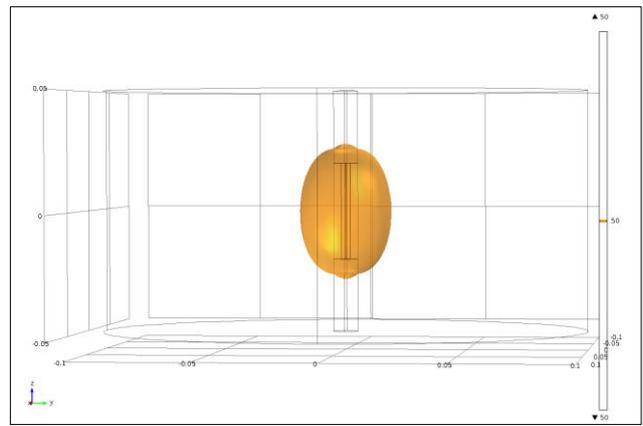


Figura 3.23 Superfície isotérmica – 25 kHz / 500 mT

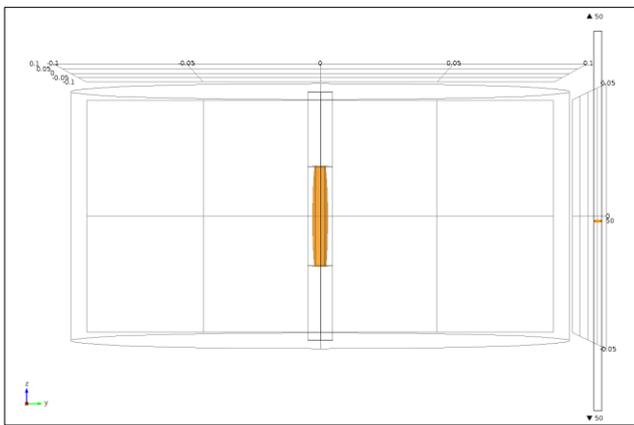


Figura 3.24 Superfície isotérmica – 50 kHz / 100 mT

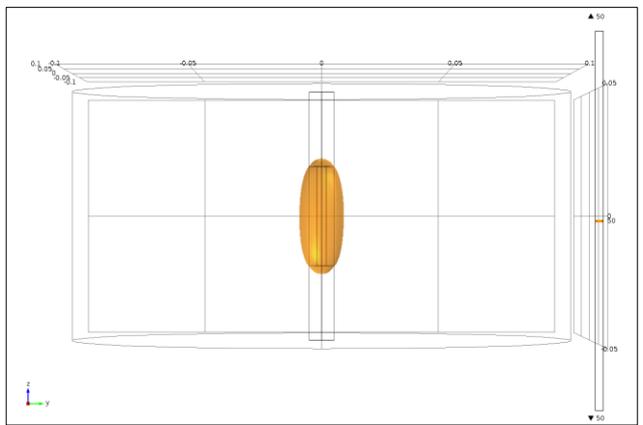


Figura 3.25 Superfície isotérmica – 50 kHz / 150 mT

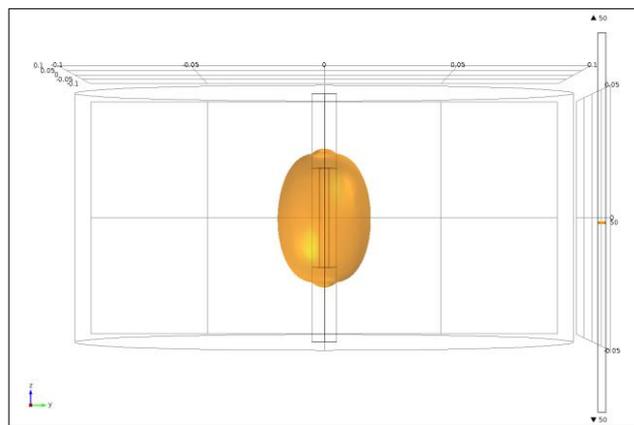


Figura 3.26 Superfície isotérmica – 50 kHz / 250 mT

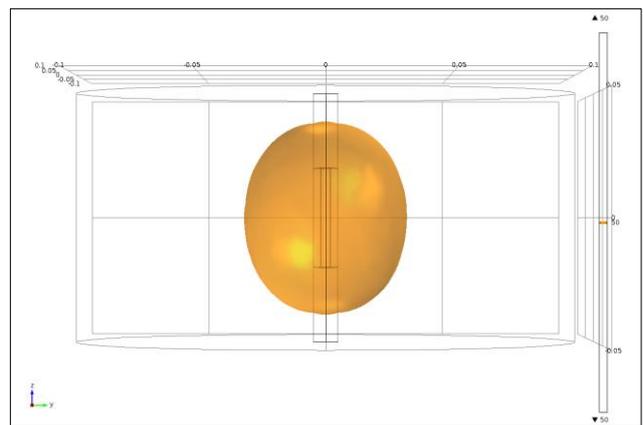


Figura 3.27 Superfície isotérmica – 50 kHz / 500 mT

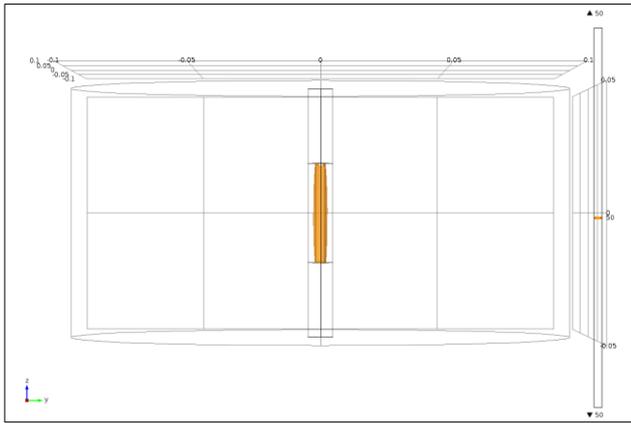


Figura 3.28 Superfície isotérmica – 100 kHz / 50 mT

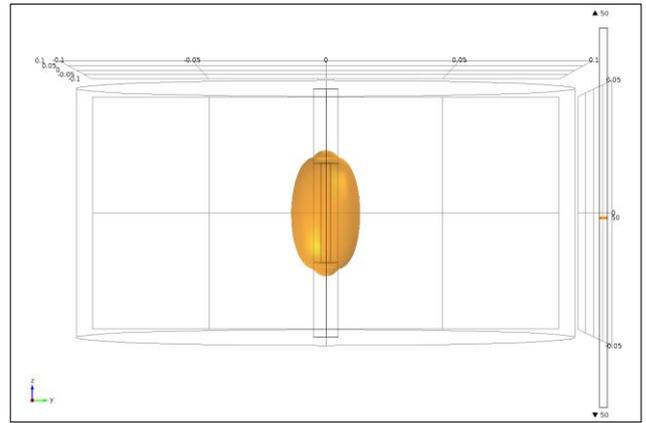


Figura 3.29 Superfície isotérmica – 100 kHz / 100 mT

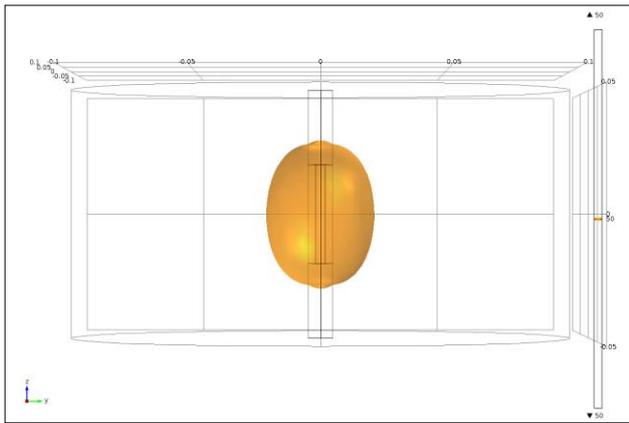


Figura 3.30 Superfície isotérmica – 100 kHz / 150 mT

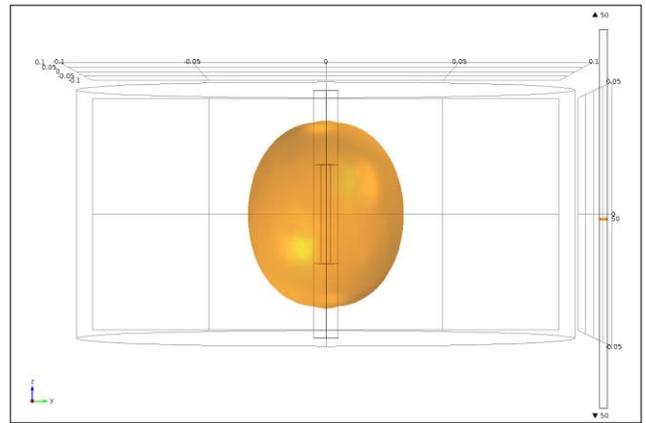


Figura 3.31 Superfície isotérmica – 100 kHz / 250 mT

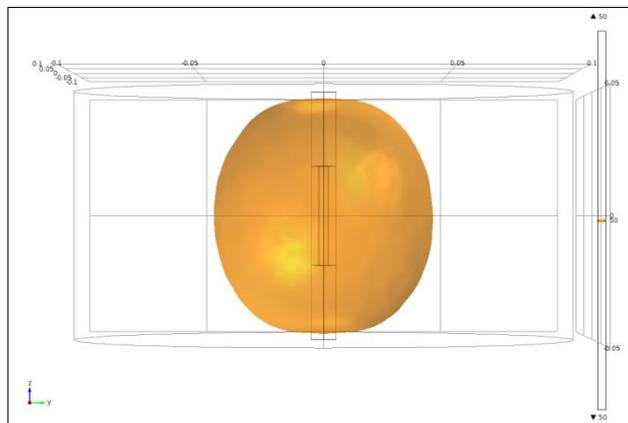


Figura 3.32 Superfície isotérmica – 100 kHz / 500 mT

As superfícies representadas formam o volume do fígado que foi corretamente destruído por ablação, estando todos os pontos no seu interior com temperatura igual ou superior a 50°C. Os resultados vão de encontro aos obtidos nos gráficos anteriores, onde se verifica que quanto maior a frequência maior será o volume da lesão e menor será a amplitude de campo requerida para gerar dano irreversível na área tumoral.

3.2 Conclusão do Capítulo

Este capítulo tinha como principal objetivo estudar a viabilidade da abordagem de hipertermia por indução magnética em órgãos tubulares, focando-se no comportamento do modelo sem a influência de grandes vasos na periferia e tendo em consideração a perfusão sanguínea do tecido.

Dos resultados numéricos obtidos observa-se que é possível alcançar um volume de lesão regular no tecido tumoral através do uso de um stent auto-expansivo. As simulações preliminares mostraram que esta abordagem poderá eventualmente ser praticável, alcançando-se a criação de calor no tecido em contacto com o stent autoexpansível. Os resultados mostraram ainda que é possível gerar um volume de tecido danificado uniforme, concluindo-se que esta abordagem poderá ser equacionada como método de ablação.

Esta primeira abordagem numérica tinha ainda o intuito de estudar a combinação de vários parâmetros internos do modelo, de forma a eliminar aqueles que se mostrassem menos relevantes na análise de resultados, garantindo um produto final mais aproximado de uma situação real. A partir dos dados obtidos, foi feita uma seleção daqueles que conseguiram resultados eficientes alcançando-se uma redução significativa no tempo das simulações posteriores.

Pelos dados verificamos rapidamente, e como seria de esperar, que uma maior frequência necessita de uma intensidade de campo mais reduzida para gerar a mesma gama de temperaturas. Verificamos igualmente que para uma frequência de 25 kHz os resultados não são satisfatórios, havendo apenas uma lesão notória para as duas gamas de amplitude de campo mais elevadas. Por isto, este foi um dos parâmetros que foram eliminados para uma fase posterior.

Para os valores de campo, decidiu-se dar seguimento apenas ao estudo de 100 mT e 150 mT. Os valores mais elevados apresentavam uma grandeza completamente irreal e que ofuscava os resultados mais viáveis em termos práticos. Já os valores mais baixos não apresentavam resultados suficientemente satisfatórios para se conseguir um aquecimento mínimo. Relativamente aos ângulos de aplicação do campo magnético verificamos também que as diferenças são insignificantes, havendo apenas uma diferença mais substancial para um ângulo de 45° mas que representa um caso extremo e pouco provável. Desta forma, decidiu-se focar as simulações futuras apenas no caso em que o campo é aplicado perfeitamente alinhado com o stent, eliminando-se as restantes alternativas.

Por fim, é importante de mencionar o tempo de simulação que foi utilizado para a obtenção destes resultados. Durante as simulações foi utilizado um valor de 30 minutos, contudo com uma análise rápida dos gráficos apresentados verificamos que o equilíbrio térmico é atingido muito mais rapidamente. Todo o tempo adicional que é tido em conta é um gasto de recursos e tempo

de simulação, que não acarreta qualquer benefício para os resultados finais. Desta forma este valor foi reduzido para 15 minutos para o trabalho numérico desenvolvido posteriormente.

4 Simulações Numéricas Principais

Este capítulo 4 representa um conjunto de simulações numéricas mais aproximadas a uma aplicação no mundo real, sendo a secção do estudo com mais relevância de resultados para a implementação prática.

Tendo como base a geometria das simulações preliminares executadas em COMSOL, foram adicionadas apenas mais duas formas geométricas, de forma a representar a influência de dois grandes vasos sanguíneos na periferia do modelo. Esta é uma situação muito habitual em carcinomas do tubo biliar e que afetará negativamente a dissipação de calor.

Para além dos objetivos representados antes é pretendido ainda:

- Avaliar a influência do fluxo percorrido pelos 2 vasos no aquecimento da área tumoral.
- Obter uma janela de resultados mais precisa e perceptível.

Para uma abordagem mais exata dos resultados, foram eliminados no capítulo anterior uma série de parâmetros que foram considerados inicialmente para análise de resultados mas que demonstraram não ser significativos nos resultados numéricos obtidos. Todos os parâmetros utilizados para estas simulações são identificados no seguimento deste capítulo.

4.1 Simulações Numéricas – (com vasos, com perfusão sanguínea)

4.1.1 Modelo Teórico

Mais uma vez, o modelo proposto baseia-se numa análise magneto-térmica acoplada. O modelo teórico para este estudo mais complexo é muito semelhante ao apresentado na secção 3.1.1, sendo possível identificar algumas diferenças que a seguir se descrevem.

Como foi referido, a temperatura em cada ponto do tecido é expressa pela equação de biocalor (3.4) mas a presença agora de dois grandes vasos sanguíneos – a veia porta e a artéria hepática – vem adicionar ao modelo uma influência na propagação do calor em seu redor, devido ao fluxo de sangue que é percorrido no seu interior. Esta característica proporcionará uma perda de calor por convecção e que pode ser tomada em consideração reescrevendo-se a equação biocalor da seguinte forma:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T - \omega_b c_b (T - T_b) + Q_m + q - \rho_b c_b u_b \cdot \nabla T \quad (4.1)$$

onde o termo ρ_b [kg/m^3] representa a densidade do sangue e u_b [m/s] a sua velocidade. Com a adição do termo $\rho_b c_b u_b \cdot \nabla T$ na equação de biocalor obtém-se o modelo de Chen and Holmes [18]. Já o termo q , continua a representar a energia total entregue pelo transdutor.

4.1.2 Descrição do Modelo

As diferenças em termos geométricos face às simulações preliminares anteriores não são muitas, tendo sido apenas adicionados mais dois cilindros ao modelo 3D para representar os dois vasos sanguíneos de grandes dimensões. Todas as restantes formas geométricas permaneceram inalteradas.

Para a veia porta foi acrescentado um cilindro de 5 mm de raio e 10 cm de altura enquanto para a mais pequena, a artéria hepática, foi utilizado um cilindro com 2 mm de raio e 10 cm de altura [1]. As bases dos vasos adicionados são complanares com as bases do cilindro exterior.

Para uma implementação centrada do modelo geral, o tumor e o stent foram deslocados 6mm face ao modelo original, passando a ficar centrados no ponto $x = 6mm$. A mesma abordagem foi tida para o elemento do ar.

Para o posicionamento da veia porta e da artéria hepática, foi desenhada uma circunferência imaginária de 6 mm de raio e traçadas retas com um ângulo de 120° , garantindo-se uma distância entre as 3 circunferência idêntica. Esta abordagem geométrica foi retirada do estudo [1] e é representada na figura 4.1. Nesta figura, a região a cinzento é representado no modelo 3D do COMSOL como a área cancerígena a ser tratada. O modelo geométrico do COMSOL é representado na figura 4.2.

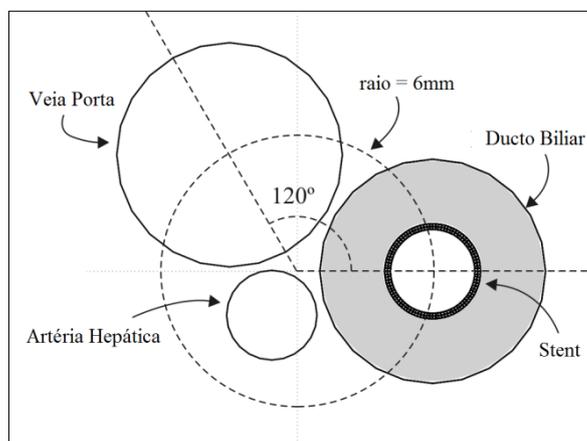


Figura 4.1 Representação geométrica da localização da veia porta e artéria hepática [1]

4.1.3 Propriedades Físicas e Condições Fronteira

Tal como já foi mencionado, as simulações preliminares do capítulo 3 serviram sobretudo para estudar uma larga conjugação de parâmetros no COMSOL, de forma a se averiguar a viabilidade em termos práticos da combinação destes mesmos parâmetros.

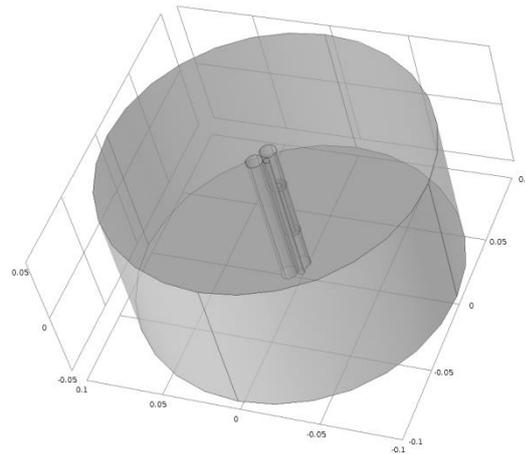


Figura 4.2 Modelo geométrico no *software* COMSOL

Com base nos resultados obtidos foi possível fazer uma seleção das variáveis mais eficazes e eliminar as que, por contrário, não apresentaram resultados tão eficientes. Desta forma, foi utilizado para as simulações deste capítulo, os seguintes parâmetros:

- **Frequência:** 50 kHz e 100 kHz
- **Amplitude do campo magnético:** 100 mT, 150 mT
- **Ângulo do campo magnético:** 90°
- **Tempo de simulação:** 15 minutos com steps de 1 minuto

Através da escolha destas variáveis, é possível obter-se um melhor compromisso entre as variáveis ponderadas e o custo computacional envolvido. As representações apresentam agora resultados que refletem uma situação mais próxima da realidade, cenário que não se verificou no capítulo anterior, em que se obtiveram valores de temperatura superiores a 300°C. Este valor é totalmente irreal e sem uma aplicação prática, isto porque, para valores de temperatura dessa escala qualquer tecido ficaria totalmente carbonizado penalizando fortemente a condutividade térmica no tecido biológico e a resposta do modelo. Para além disto e ainda mais importante, um grande volume de tecido são seria totalmente destruído.

No que se refere aos materiais aplicados ao modelo, estes permaneceram também inalterados tendo sido apenas adicionado um novo material para a representação dos vasos sanguíneos agora considerados. Com esta nova adição, a tabela de materiais é apresentado na tabela 4.1. Mais uma vez, os valores utilizados nas simulações foram retirados do estudo feito em [1].

Por fim, para a implementação das propriedades físicas dos vasos foi necessário, para além dos valores representados na tabela 4.1, o valor da velocidade de deslocação do sangue, de forma a se conseguir representar o fluxo de sangue que é percorrido no interior de cada uma. Os valores obtidos do estudo [1] encontram-se sumariados na tabela 4.2.

Elemento	Material	ρ [kg/m ³]	c [J/kg.K]	k [W/m.K]	σ [S/m]
Aplicador	Nitinol	6450	840	18	1.10 ⁸
Buraco	Ar	1.202	1	0.025	0.1
Tecido	Fígado	1079	3540	0.52	- tabela 3.1-
Vasos sanguíneas	Sangue	1000	4180	0.543	0.667

Tabela 4.1 Tabela de materiais utilizados (com vasos sanguíneos)

Material	Diâmetro [mm]	Perfusão Sanguínea [m/s]
Veia Porta	10	0.069508
Artéria Hepática	4	0.027189

Tabela 4.2 Tabela das propriedades dos vasos sanguíneas

Estabelecendo ambos os domínios como tecido biológico é possível, através do COMSOL, definir um movimento de translação associado, onde posteriormente se consegue descrever um parâmetro velocidade segundo as 3 coordenadas cartesianas. Para esta aplicação e segundo a definição geométrica dos vasos temos apenas interesse na definição de um movimento do fluxo de sangue na coordenada z. As figuras 4.3 e 4.4 permitem verificar como podem ser definidos os parâmetros do movimento de translação para cada um dos vasos:

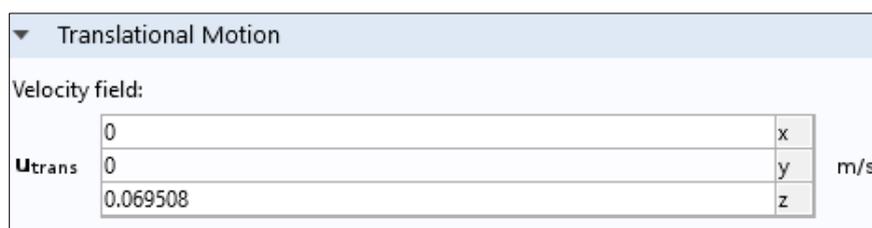


Figura 4.3 Definição do movimento de translação – Veia Porta

Translational Motion		
Velocity field:		
U_{trans}	0	x
	0	y
	0.027189	z
		m/s

Figura 4.4 Definição do movimento de translação – Artéria Hepática

4.1.4 Resultados Numéricos

Para a abordagem dos resultados numéricos foi novamente feita uma fixação das frequências em estudo, variando o valor do campo magnético através de uma parametrização. Tal como no capítulo anterior, foram exportados do COMSOL todos os dados de interesse e tratados no programa Matlab para uma representação mais precisa e elegante.

Como primeira abordagem à análise de resultados podemos averiguar a temperatura máxima que foi obtida ao longo de uma linha central e em função da distância ao centro do modelo, linha esta que foi considerada na secção 3.1.4. A temperatura para os diferentes valores de frequência encontra-se representada nas figuras 4.5 e 4.6.

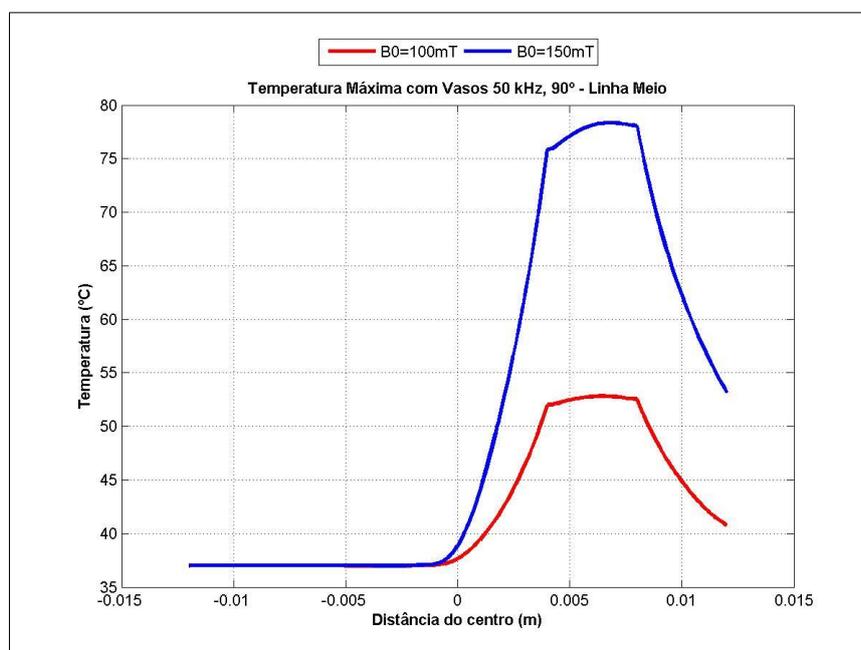


Figura 4.5 Temperatura máxima em função da distância (com vasos sanguíneos) – 50 kHz

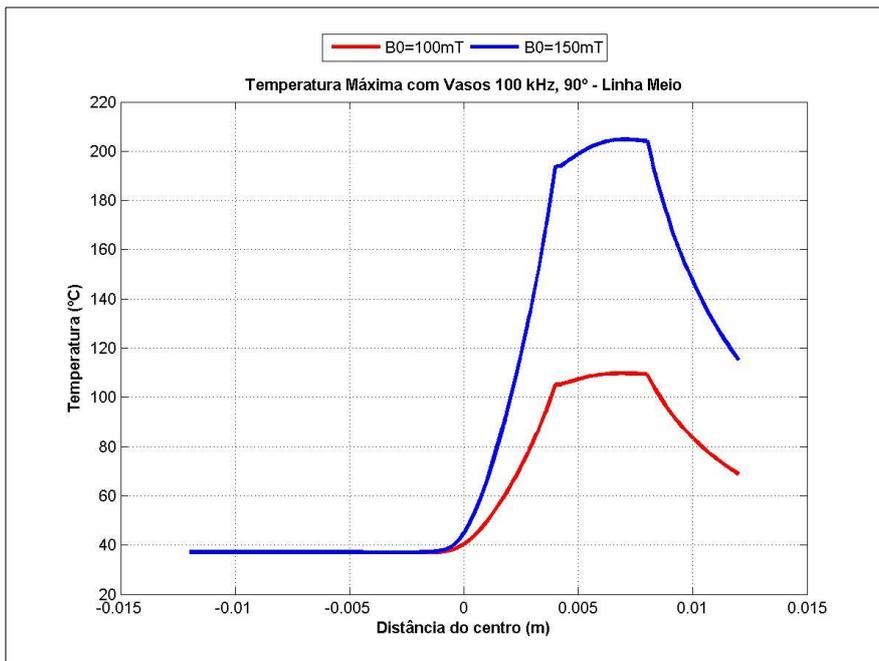


Figura 4.6 Temperatura máxima em função da distância (com vasos sanguíneos) – 100 kHz

É possível verificar pelos resultados, que tal como antes conseguimos ter uma geração de calor suficiente para ser considerado viável num método de hipertermia. Pelos gráficos, e como seria de esperar, verificamos uma temperatura máxima no centro do

stent e uma temperatura constante de 37°C na zona da veia porta e da artéria hepática.

Seguidamente, procurou-se analisar a variação da temperatura ao longo do tempo e num determinado ponto do tumor. Sendo esta a secção de interesse para estudo é de interesse máximo sabermos como a temperatura se altera ao longo do tempo, assim como já tinha sido feito para o capítulo anterior.

Os gráficos 4.7 e 4.8 representam a variação de temperatura num ponto lateral do centro do tumor em função do tempo de simulação escolhido, neste caso, 15 minutos. Este ponto foi representado graficamente na secção 3.1.4.

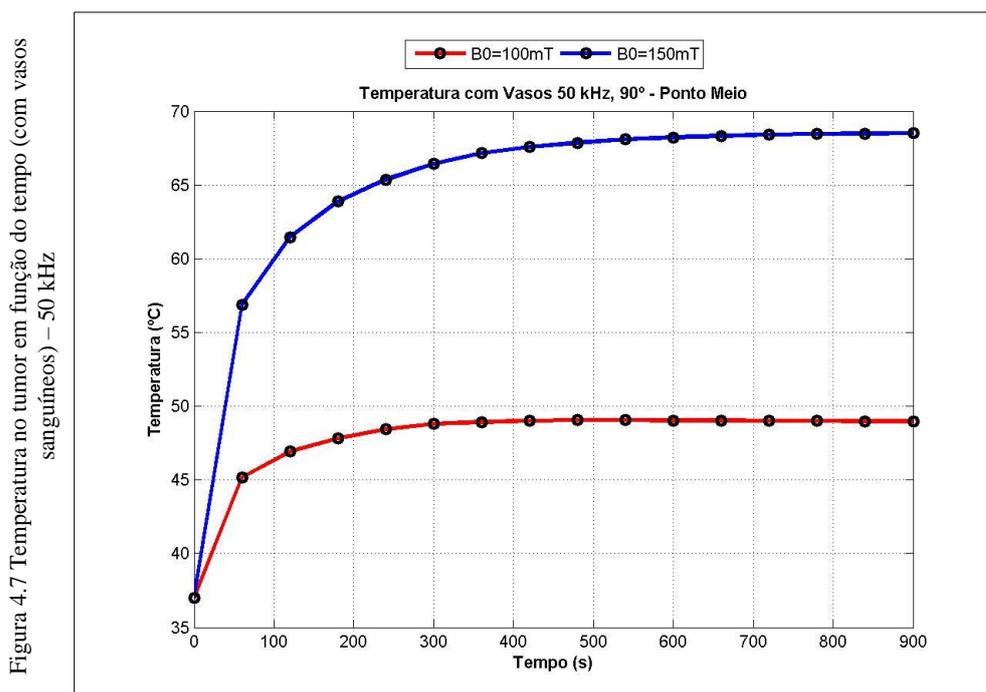


Figura 4.7 Temperatura no tumor em função do tempo (com vasos sanguíneos) – 50 kHz

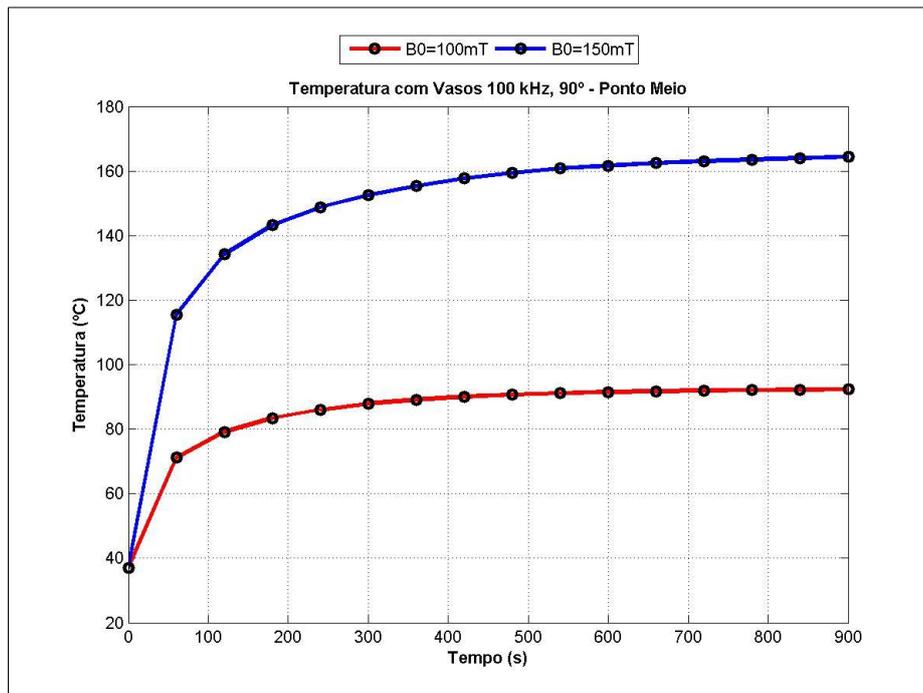


Figura 4.8 Temperatura no tumor em função do tempo (com vasos sanguíneos) – 100 kHz

Comparando estes gráficos com os das figuras 4.5 e 4.6, verificamos de imediato que a área tumoral não atinge a temperatura mais elevada do modelo, indo de encontro ao que foi mencionado no parágrafo anterior.

Verifica-se mais uma vez que o equilíbrio térmico é atingido muito rapidamente e muito antes do final do tempo de simulação. A temperatura sofre um aumento exponencial até perto dos 60 segundos, variando de forma menos expressiva a partir desse momento mas atingindo um valor constante perto dos 600 segundos.

Por fim, a análise mais importante deste estudo é a apresentação do valor numérico para o volume da lesão e as respetivas superfícies isotérmicas. Mais uma vez, o valor numérico da lesão foi obtido através de uma integração de volume do COMSOL utilizando expressão $T > 50 [degC]$ para a seleção dos dados de interesse. Já a aquisição das superfícies isotérmicas encontra-se explicada detalhadamente na secção 3.1.4.

As figuras 4.9 e 4.10 representam a evolução do volume da lesão em função do tempo de simulação. Já as figuras 4.11 a 4.18 apresentam os resultados relativos aos volumes delimitados pela superfície isotérmica de 50°C ao fim de 15 minutos, para os diferentes valores de frequência e campo magnético.

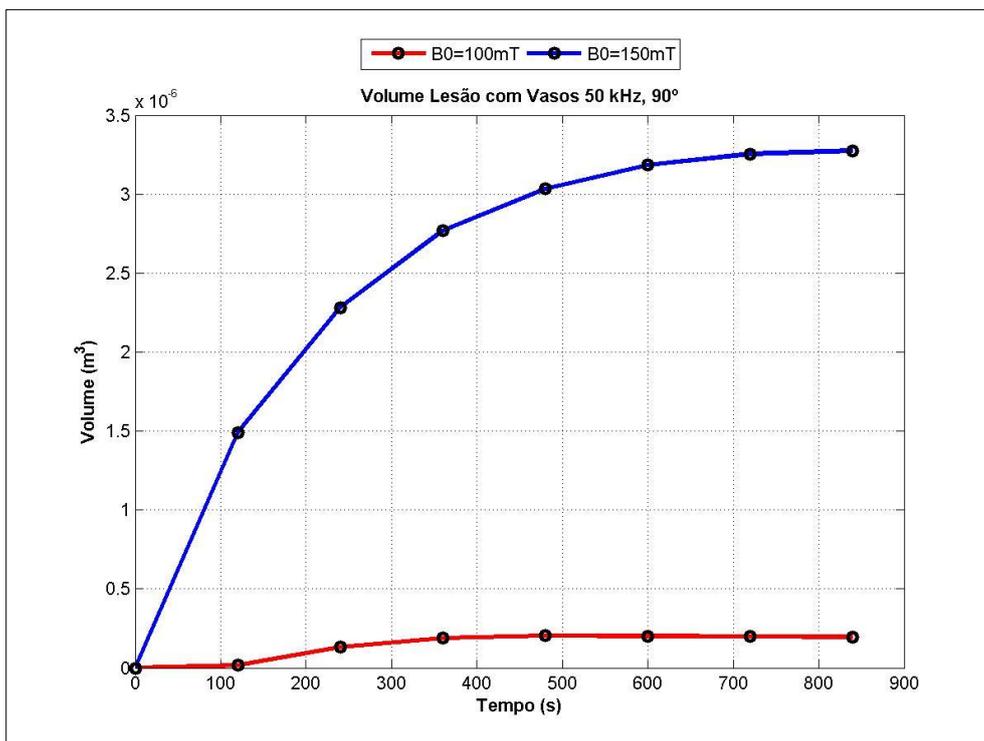


Figura 4.9 Volume de lesão em função do tempo (com vasos) – 50 kHz

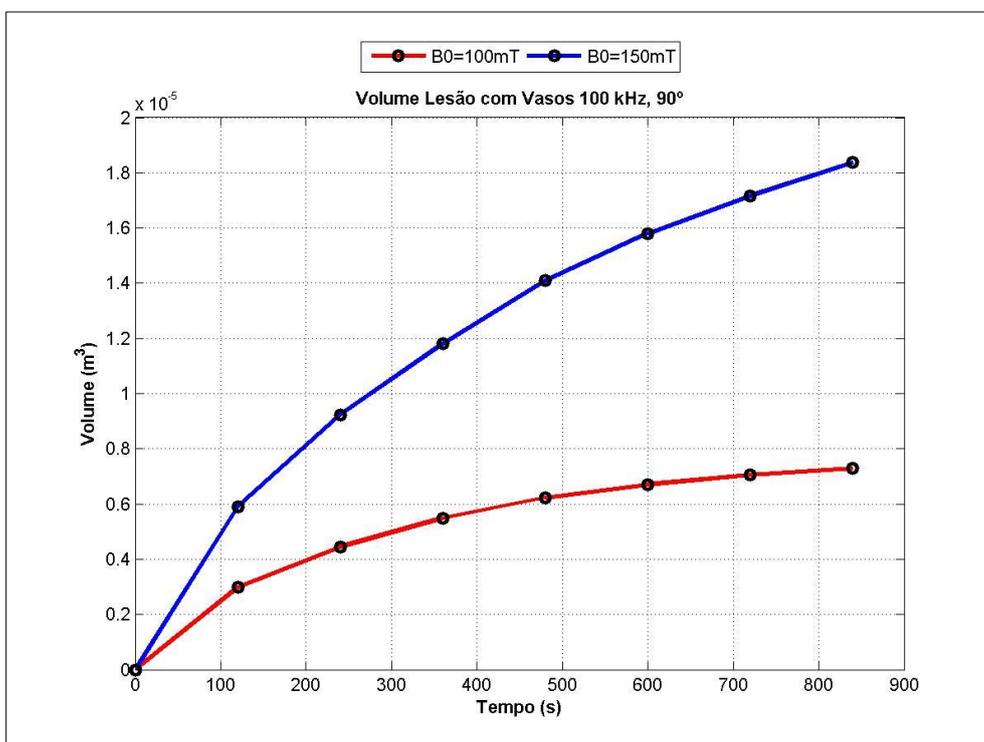


Figura 4.10 Volume de lesão em função do tempo (com vasos) – 100 kHz

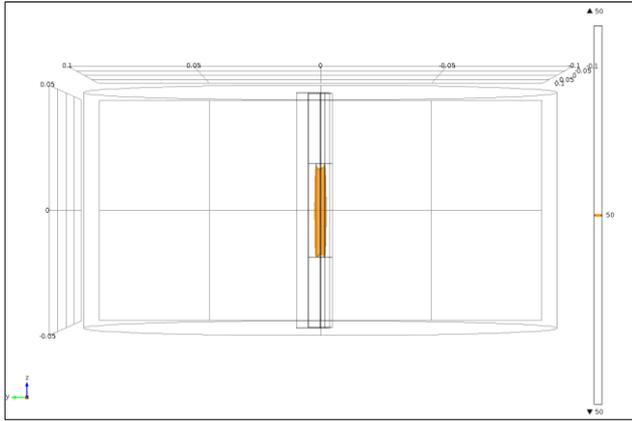


Figura 4.11 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano yz – 50 kHz / 100 mT

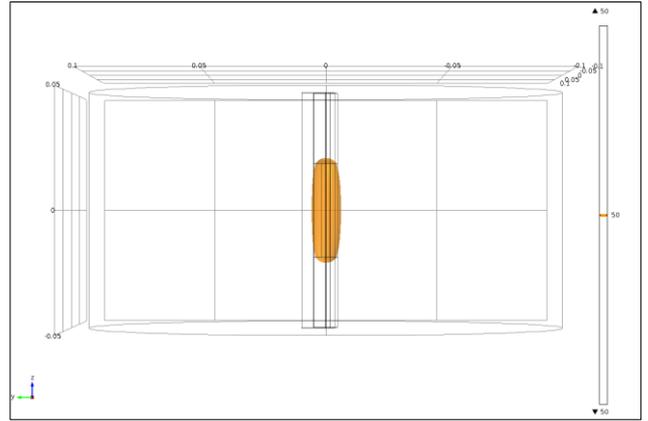


Figura 4.12 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano yz – 50 kHz / 150 mT

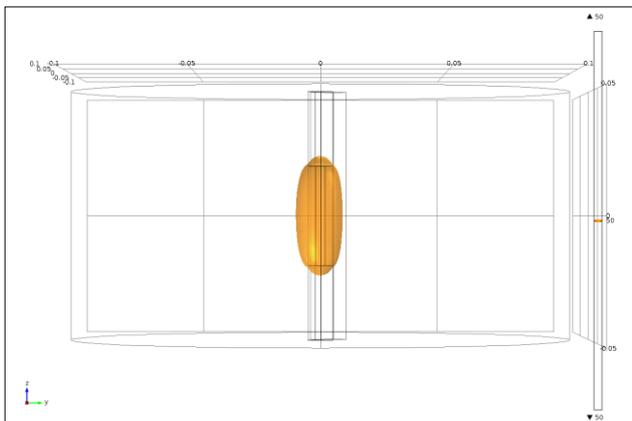


Figura 4.13 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano yz – 100 kHz / 100 mT

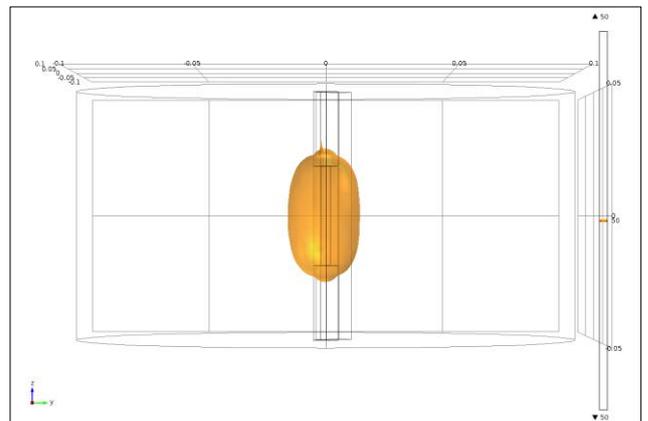


Figura 4.14 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano yz – 100 kHz / 150 mT

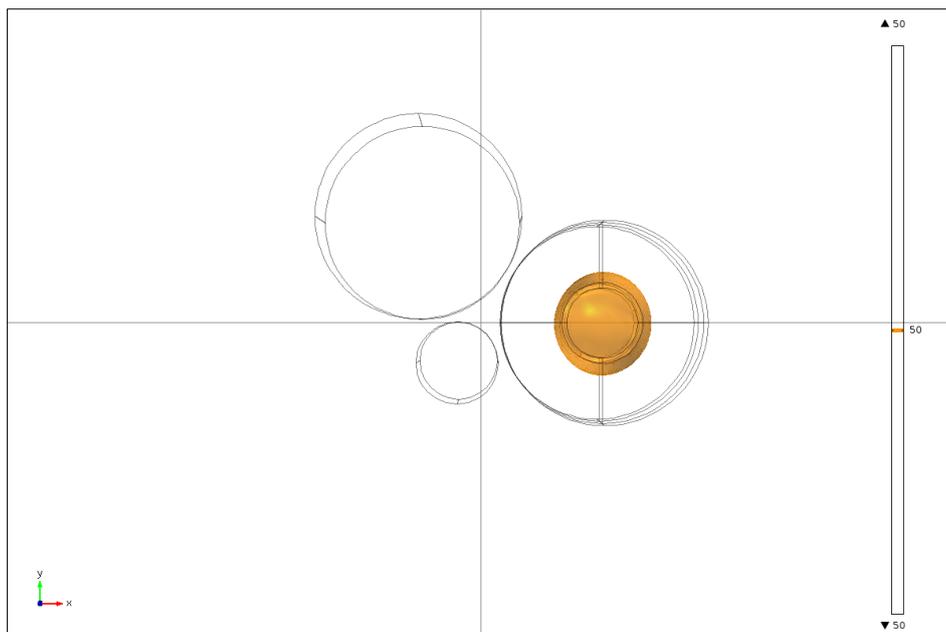


Figura 4.15 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano xy – 50 kHz / 100 mT

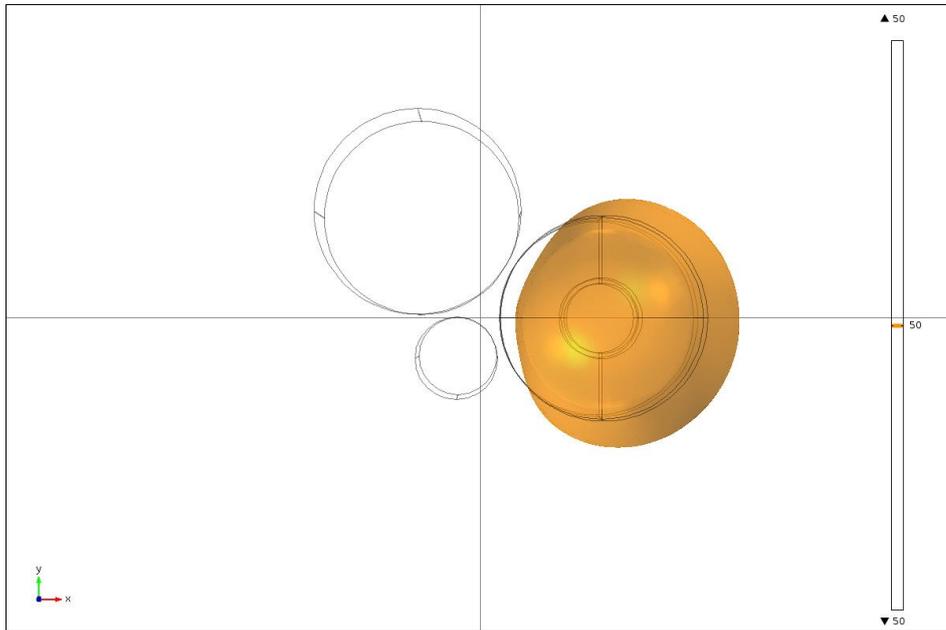


Figura 4.16 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano xy – 50 kHz / 150 mT

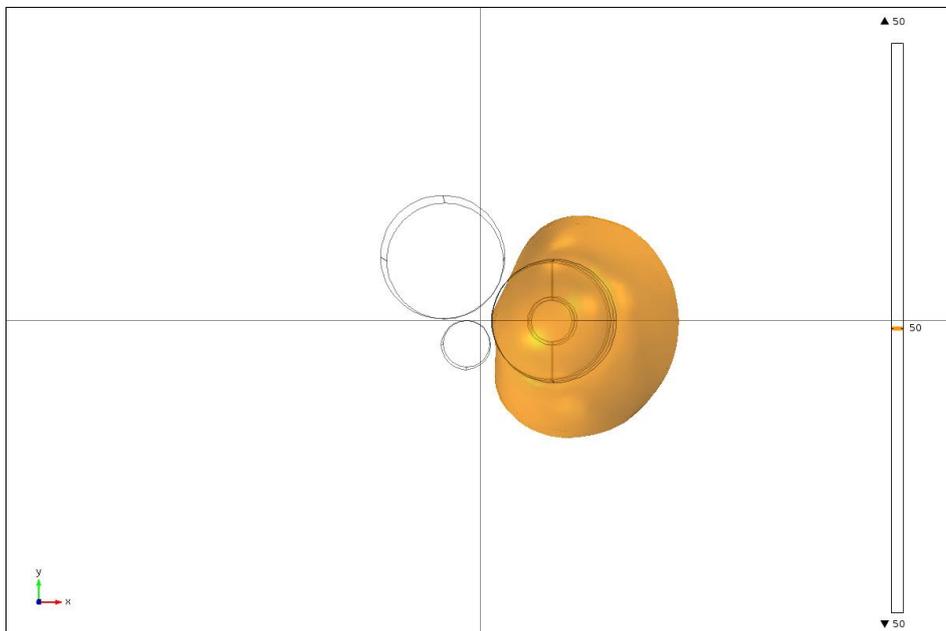


Figura 4.17 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano xy – 100 kHz / 100 mT

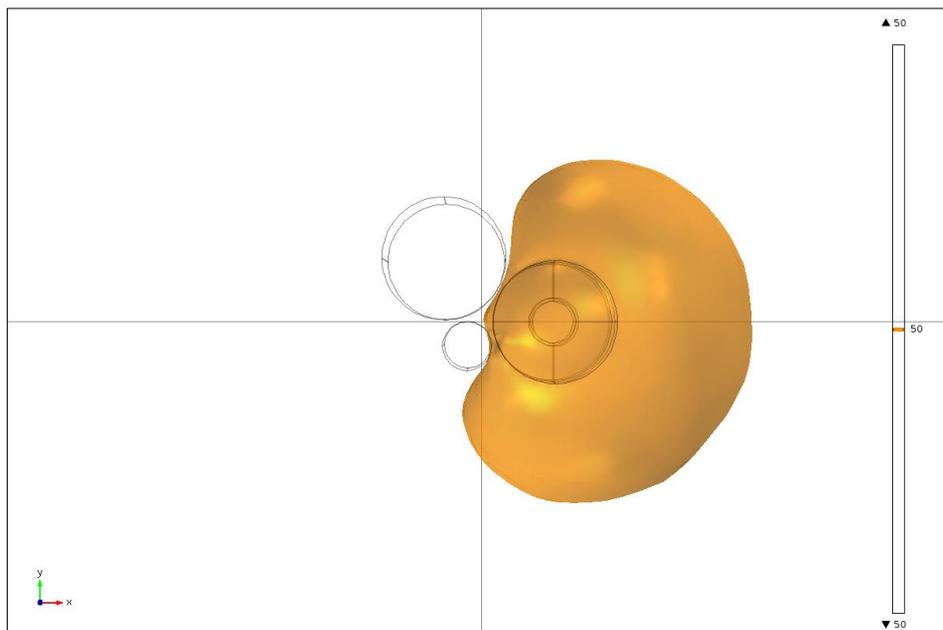


Figura 4.18 Superfície Isotérmica (com vasos) no plano xy – 100 kHz / 150 mT

Tal como foi referido no início do capítulo, pretendia-se a obtenção de uma janela de resultados mais precisa e perceptível. Com a eliminação de todas as variáveis com resultados não aplicáveis ao estudo conseguiu-se uma representação de dados muito mais organizada.

Pela análise das superfícies isotérmicas verificamos que existe um volume de lesão aparente em todas as simulações efetuadas, o que dá mais uma vez apoio à eventual exequibilidade deste método. Contudo, é possível também verificar que os vasos sanguíneos que foram agora tomados em consideração desempenham um importante papel na dissipação de calor. Analisando as superfícies isotérmicas no plano xy , é claro, que a uniformidade do volume foi largamente influenciada pelo fluxo de sangue que os percorre, criando dificuldades de aquecimento no tecido cancerígeno entre o ducto biliar e os vasos sanguíneos. A presença de vasos de maior porte perto da área tumerosa a tratar condicionará fortemente a eficácia da ablação e do controlo da superfície.

4.2 Conclusão do Capítulo

O objetivo principal destas simulações era apresentar um sumário das temáticas de maior interesse para o estudo, apresentando os resultados mais direcionados para uma aplicação experimental e eliminando todos os parâmetros que não transmitissem vantagens para os resultados finais.

Pelos resultados obtidos nos dados tratados no *software* Matlab e pelas superfícies isotérmicas retiradas diretamente do *software* COMSOL, verificamos novamente que uma

abordagem por indução magnética com um stent autoexpansível, pode ser levado em consideração como um método eventualmente viável para ablação de tumores por hipertermia em órgãos tubulares.

Este capítulo focou-se no comportamento do modelo inicialmente implementado mas tendo desta vez em ponderação a influência de grandes vasos sanguíneos na periferia da área tumoral.

As temperaturas obtidas nas simulações numéricas mostraram ter valores superiores aos requeridos para que exista um dano irreversível no tecido biológico. Esta temperatura está, obviamente, dependente do campo magnético aplicado e consequentemente do valor de corrente induzida no stent. Quanto maior for o campo aplicado, maior será a corrente induzida e maior será o volume de tecido lesionado.

Conseguimos ainda bons resultados na uniformidade dos volumes das lesões, o que representa mais uma característica relevante para se alcançar uma ablação controlada e precisa dentro de um determinado órgão tubular.

Contudo, a inserção dos 2 vasos na periferia do tumor causou grandes problemas na eficácia deste método. Devido ao fluxo de sangue que atravessa ambos os vasos, existirá consequentemente uma dissipação do calor por convecção, diminuindo drasticamente o volume de lesão e a abrangência da ablação. Pela comparação entre as duas frequências aplicadas, verificamos que a influência do fluxo de sangue nos vasos se torna mais notório para 100 kHz do que para 50 kHz. Isto deve-se ao volume das simulações com 100 kHz serem mais abrangentes e se expandirem para mais próximo da área de ação do fluxo de sangue.

Por outro lado, com o uso de 25 kHz existem porções de tecido tumeroso que não sofrem ação da temperatura, o que também representa um comportamento indesejável, mas que por questões de anatomia se mostra de difícil manipulação.

Todavia existe uma abordagem que pode ajudar a minimizar o impacto do fluxo no aquecimento do tecido, designada no âmbito clínico como *manobra de Pringle* (figura 4.19).

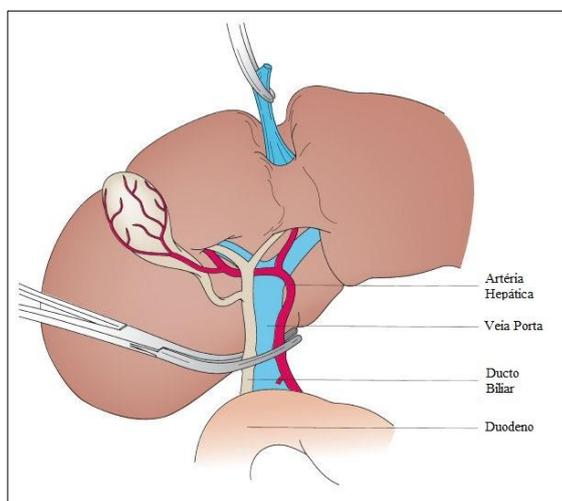


Figura 4.19 Manobra de Pringle [35]

Esta manobra é utilizada frequentemente em cirurgia, onde o fluxo de sangue através da artéria hepática e da veia porta é interrompido para controlo do sangramento decorrente de lesões traumáticas do fígado [29]. A introdução desta abordagem permitiria assim uma redução eficaz do fluxo de sangue e, consequentemente, um volume de lesão mais uniforme.

5 Conclusões

5.1 Conclusões

Este trabalho de dissertação teve como foco principal, a análise da viabilidade do uso de indução magnética como método de hipertermia em órgãos tubulares, como por exemplo esôfago, cólon e ducto biliar, sendo este último o retratado neste trabalho.

Os tipos de cancros que estão habitualmente associados a este tipo de órgãos são, na sua maioria, incuráveis sendo possível apenas realizar um tratamento paliativo com o objetivo de reduzir a obstrução causada pelo conseqüente crescimento do tumor [1].

Uma das endopróteses mais popularmente utilizadas nestas técnicas de desobstrução dos órgãos tubulares são os stents autoexpansíveis de nitinol. Estes apresentam não só características vantajosas em termos mecânicos como também em termos de biocompatibilidade.

A abordagem deste trabalho baseia-se na possibilidade destas características poderem ser ampliadas ainda mais, aproveitando o stent não só para as aplicações mecânicas para o qual foi concebido mas também como aplicador para a realização de terapias de ablação. De forma a avaliar esta possibilidade foram executadas várias simulações numéricas que corroborassem esta hipótese.

Em primeiro lugar foram efetuadas algumas simulações preliminares, que tiveram em conta a influência da perfusão sanguínea existente em todos os tecidos biológicos. Esta era uma primeira abordagem mais simples e que pretendia principalmente fazer a avaliação e seleção das variáveis mais eficientes para o modelo em causa.

Posteriormente, foram efetuadas simulações adicionais, estas mais direcionadas para um caso prático real, onde para além da influência da perfusão sanguínea temos ainda presente a influência do fluxo de sangue percorrido em dois vasos de maior porte na periferia da área tumoral e do stent. Esta influência aproxima o modelo ao tratamento de um colangiocarcinoma, que se localiza junto a dois vasos sanguíneos de grande porte, a artéria hepática e a veia porta. Na análise de resultados de ambas as abordagens foi caracterizado o tamanho e forma do volume de tecido danificado, fazendo uso de superfícies isotérmicas de 50°C.

A partir de uma análise rápida dos dados finais, é possível concluir que a utilização de indução magnética para terapias de hipertermia é possível, alcançando-se volumes regulares que variam consoante a frequência e o campo magnético externo aplicado.

Todavia, o calor dissipado por convexão para o fluxo de sangue mostrou causar um impacto significativo na distribuição da temperatura, criando dificuldades de aquecimento nalgumas das áreas tumorosas. Este impacto é tão maior quanto maior a frequência e o campo externo aplicados.

Em conclusão, este trabalho numérico adicionou algumas contribuições à área de aplicação de indução magnética em técnicas clínicas, propondo um procedimento mais prático para o tratamento de tumores localizados em órgãos tubulares. Os resultados obtidos, apesar de aproximados, mostraram a possível aplicação de um stent autoexpansível comercial como aplicador para este tipo de tratamento.

Esta abordagem por indução magnética traz algumas contribuições face aos estudos semelhantes aplicados a órgãos tubulares. A primeira vantagem é uma aplicação mais facilitada, não necessitando de nenhum método de aplicação distinto do que aquele já utilizado para as endopróteses. Na abordagem de tratamento de órgãos tubulares por radiofrequência, por exemplo, existe a necessidade de utilização de um fórceps modificado para fazer a ligação do eléctrodo com a fonte geradora contribuindo para uma aplicação mais precisa e complexa [1].

Uma segunda vantagem para a utilização de indução magnética é a possível reutilização do transdutor em casos de reincidência tumoral, sendo relativamente simples aplicar novamente a terapia.

Todavia, apesar de resultados numéricos satisfatórios é importante salientar que como acontece em qualquer projeto de simulação numérica, existe um determinado grau de incerteza. Neste caso específico, é necessário ter em apreciação que o modelo aplicado, apesar de aproximado, apresenta uma geometria relativamente simples face ao sistema complexo que determina o corpo humano. Esta aproximação mais simplificada pode levar, obviamente, a resultados também mais simples. Para além disso, foi ainda considerado um fluxo sanguíneo constante para todas as simulações, o que torna os resultados finais muito mais lineares do que seria expectável num caso prático. Por fim, as amplitudes de campo magnético consideradas para estudo apresentam valores bastante significativos e que podem, por isso, apresentar algumas limitações quando à utilização em ambiente clínico.

5.2 Trabalho Futuro

Para um trabalho futuro, seria da máxima importância abordar a componente experimental envolvida neste estudo e que suportasse os dados teóricos do modelo em questão. Por muito aproximado que seja, um modelo numérico nunca conseguirá recriar com precisão máxima um sistema tão complexo como o corpo humano, carecendo assim de resultados experimentais que suportem as aproximações consideradas.

Medições *ex vivo*, permitiriam a validação de alguns dados e propriedades tidas em conta para o modelo.

Para além desta vertente mais experimental, existem ainda algumas modificações favoráveis de serem aplicadas no modelo numérico. Em primeiro lugar, a geometria do stent considerada representa uma aproximação sólida do stent real, o que implica valores de corrente induzida mais elevados do que o expectável. Uma abordagem malhada influenciaria a uniformidade da dissipação de calor e conseqüentemente os resultados obtidos.

Por fim, para o trabalho em questão, focou-se maioritariamente a aplicação do tratamento para um cancro no ducto biliar mas que poderia ser implementado em outros órgãos geometricamente equivalentes. Órgãos diferentes possuem características físicas diferentes e portanto uma resposta também diferente face aos parâmetros definidos.

Referências

- [1] T. R. O. Almeida, “Development of a Stent-Based Electrode for Radio Frequency Thermal Ablation Procedure,” Universidade de Coimbra, 2012.
- [2] F. C. Sousa, E. T. da Silva, J. G. Tralhão, B. Costa, M. Martins, M. Serôdio, and R. Martins, “Colangiocarcinoma Intra-Hepático,” *Revista Portuguesa de Cirurgia . sciELOpt*, pp. 33–42, 2012.
- [3] L. S. Leonardi and M. Mochizuki, “Colangiocarcinomas,” 2001. [Online]. Available: <http://www.hepcentro.com.br/colangiocarcinoma.htm>.
- [4] P. Bertuccio, C. Bosetti, F. Levi, A. Decarli, E. Negri, and C. La Vecchia, “A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe,” *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. 6, pp. 1667–1674, Jun. 2013.
- [5] M. Pavel and a Stancu, “Ferromagnetic nanoparticles dose based on tumor size in MFH cancer therapy,” vol. 192, no. 2007, p. 2009, 2009.
- [6] Wikipédia, “Indução eletromagnética,” 2016. [Online]. Available: https://pt.wikipedia.org/wiki/Indu%C3%A7%C3%A3o_eletromagn%C3%A9tica. [Accessed: 16-Aug-2016].
- [7] Wikipédia, “Lei de Lenz,” 2016. [Online]. Available: https://pt.wikipedia.org/wiki/Lei_de_Lenz. [Accessed: 16-Aug-2016].
- [8] M. G. D. A. Marques, “Estudo das Propriedades Magnéticas de Tecidos Humanos,” Universidade do Porto, 2013.
- [9] Wikipédia, “Condutividade Eléctrica,” 2016. [Online]. Available: https://pt.wikipedia.org/wiki/Condutividade_el%C3%A9trica. [Accessed: 17-Aug-2016].
- [10] C. Gabriel, C. Gabriel, S. Gabriel, S. Gabriel, E. Corthout, and E. Corthout, “The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, no. 11, pp. 2231–49, 1996.
- [11] R. W. Lau and C. Gabriel, “The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz,” vol. 41, pp. 2251–2269, 1996.
- [12] C. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, “The dielectric properties of biological tissues: {III.} {P}arameteric models for the dielectric spectrum of tissues,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 2271–2293, 1996.
- [13] EfeitoJoule, “O Efeito Joule,” 2008. [Online]. Available: <http://www.efeitojoule.com/2008/04/efeito-joule.html>. [Accessed: 16-Aug-2016].
- [14] Fisica.net, “Condutividade Térmica.” [Online]. Available: [http://www.fisica.net/constantes/condutividade-termica-\(k\).php](http://www.fisica.net/constantes/condutividade-termica-(k).php). [Accessed: 17-Aug-2016].
- [15] J. W. Valvano, J. R. Cochran, and K. R. Diller, “Thermal conductivity and diffusivity of biomaterials measured with self-heated thermistors,” *Int. J. Thermophys.*, vol. 6, no. 3, pp. 301–311, 1985.
- [16] H. H. Pennes, “Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 85, no. 1, pp. 5–34, 1998.
- [17] D. Haemmerich, S. Tungjitkusolmun, S. T. Staelin, F. T. Lee, D. M. Mahvi, and J. G. Webster, “Finite-element analysis of hepatic multiple probe radio-frequency ablation,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, no. 8, pp. 836–842, 2002.
- [18] H. Arkin, L. X. Xu, and K. R. Holmes, “Recent developments in modeling heat transfer in blood perfused tissues,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 2, pp. 97–107, 1994.
- [19] D. Haemmerich, S. T. Staelin, S. Tungjitkusolmun, F. T. Lee, D. M. Mahvi, and J. G. Webster, “Hepatic bipolar radio-frequency ablation between separated multiprong

- electrodes,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 48, no. 10, pp. 1145–1152, 2001.
- [20] C. Rossmann and D. Haemmerich, “Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures,” *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 6, pp. 467–492, 2014.
- [21] Conceito.de, “Conceito de Perfusão,” 2014. [Online]. Available: <http://conceito.de/perfusao>. [Accessed: 18-Aug-2016].
- [22] C. W. Song, “Effect of Local Hyperthermia on Blood Flow and Microenvironment: A Review,” *Cancer Res.*, vol. 44, no. OCTOBER, pp. 4721–4730, 1984.
- [23] P. M. A. da Costa, “O efeito pelicular ou efeito skin.” [Online]. Available: http://www.estgv.ipv.pt/PaginasPessoais/paulomoises/Artigos_M%C3%A1quinas%5CEfeito%5Cskin.PDF. [Accessed: 18-Aug-2016].
- [24] F. Dughiero and S. Corazza, “Numerical simulation of thermal disposition with induction heating used for oncological hyperthermic treatment,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 43, no. 1, pp. 40–46, 2005.
- [25] P. R. Stauffer, T. C. Cetas, A. M. Fletcher, D. W. Deyoung, M. W. Dewhirst, J. R. Oleson, and R. B. Roemer, “Observations on the Use of Ferromagnetic Implants for Inducing Hyperthermia,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-31, no. 1. pp. 76–90, 1984.
- [26] D. T. Tompkins, R. Vanderby, S. a Klein, W. a Beckman, R. a Steeves, D. M. Frye, and B. R. Paliwal, “Temperature-dependent versus constant-rate blood perfusion modelling in ferromagnetic thermoseed hyperthermia: results with a model of the human prostate.,” *Int. J. Hyperth.*, vol. 10, no. 4, pp. 517–36, 1994.
- [27] T. Kobayashi, Y. Kida, T. Tanaka, N. Kageyama, H. Kobayashi, and Y. Amemiya, “Magnetic induction hyperthermia for brain tumor using ferromagnetic implant with low Curie temperature,” *J. Neurooncol.*, vol. 4, no. 2, pp. 175–181, 1986.
- [28] D. Panescu, J. G. Whayne, S. D. Fleischman, M. S. Mirotznik, D. K. Swanson, and J. G. Webster, “Three-dimensional finite element analysis of current density and temperature distributions during radio-frequency ablation,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 9, pp. 879–890, 1995.
- [29] Wikipedia, “Pringle manoeuvre,” 2016. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Pringle_manoeuvre. [Accessed: 24-Aug-2016].
- [30] K. Marker, “Improving Post-Heart Attack Stent Surgery,” 2015. [Online]. Available: <http://www.labroots.com/trending/cardiology/2103/improving-post-heart-attack-stent-surgery>. [Accessed: 03-Sep-2016].
- [31] Wikienergia, “Indução Eletromagnética,” 2015. [Online]. Available: http://www.wikienergia.pt/~edp/index.php?title=Indu%C3%A7%C3%A3o_Eletromagn%C3%A9tica. [Accessed: 03-Sep-2016].
- [32] Wikipédia, “Regra de Fleming,” 2016. [Online]. Available: https://pt.wikipedia.org/wiki/Regra_de_Fleming. [Accessed: 03-Sep-2016].
- [33] Wikipédia, “Lymphatic system,” 2016. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Lymphatic_system. [Accessed: 03-Sep-2016].
- [34] Wikipédia, “Skin Effect,” 2016. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Skin_effect. [Accessed: 03-Sep-2016].
- [35] G. S. Mulholland, “Pringle maneuver compression of the portal triad structures,” 2010. [Online]. Available: <http://www.surgicalcore.org/popup/43202>. [Accessed: 24-Aug-2016].

Anexo A

Tabela sumária da condutividade e difusibilidade térmicas, representadas pelas equações (2.10) e (2.11) do estudo de Valvano et al. [15].

Species	Tissue	m	n	K_0 ($W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$)	K_1 ($W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$)	r	α_0 ($mm^2 \cdot s^{-1}$)	α_1 ($mm^2 \cdot s^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$)	r
Dog	Renal pelvis	2	120	0.4930	0.001055	0.40	0.1334	0.00052	0.92
Dog	Renal medulla	4	250	0.5065	0.001298	0.71	0.1305	0.00063	0.63
Dog	Renal cortex	7	390	0.4905	0.001280	0.86	0.1333	0.00039	0.56
Dog	Myocardium	4	220	0.4869	0.001332	0.86	0.1296	0.00058	0.67
Dog	Pancreas	2	140	0.4790	0.000849	0.65	0.1287	0.00062	0.41
Pig	Renal cortex	3	190	0.4967	0.001176	0.93	0.1284	0.00039	0.90
Pig	Myocardium	3	200	0.4841	0.001333	0.84	0.1270	0.00051	0.88
Pig	Pancreas	1	70	0.4700	0.000194	0.68	0.1530	0.00130	0.99
Pig	Lung	1	60	0.2339	0.002216	0.97	0.0695	0.0008	0.87
Pig	Liver	2	130	0.4981	0.000800	0.88	0.1240	0.00053	0.94
Pig	Spleen	2	130	0.4863	0.001267	0.91	0.1257	0.00042	0.93
Rabbit	Kidney	1	70	0.4945	0.001345	0.99	0.1311	0.00027	0.95
Rabbit	Liver	1	60	0.4668	0.002601	0.99	0.1370	0.00178	0.91
Rabbit	Lung	1	70	0.3080	0.002395	0.99	0.1071	0.00082	0.95
Human	Renal pelvis	1	70	0.4795	0.001923	1.00	0.1329	0.00011	0.85
Human	Renal medulla	2	140	0.4994	0.001102	0.91	0.1278	0.00055	0.95
Human	Renal cortex	5	310	0.4989	0.001288	0.88	0.1266	0.00055	0.85
Human	Myocardium	6	340	0.4925	0.001195	0.80	0.1289	0.00050	0.83
Human	Pancreas	3	140	0.4365	0.002844	0.62	0.1391	0.00084	0.66
Human	Lung	2	140	0.4071	0.001176	0.69	0.1192	0.00031	0.86
Human	Liver	4	210	0.4692	0.001161	0.80	0.1279	0.00036	0.92
Human	Spleen	2	80	0.4913	0.001300	0.97	0.1270	0.00047	0.94
Human	Fat of spleen	1	60	0.3431	-0.000254	-0.48	0.1321	-0.00002	-0.08
Human	Cerebral cortex	2	90	0.5043	0.000296	0.43	0.1283	0.00050	0.80
Human	Adenocarcinoma of the breast	3	100	0.4194	0.003911	0.60	0.1617	-0.00049	-0.19
Human	Colon cancer	1	10	0.5450	(at 19°C)		0.1340		

^aThe quantity m is the number of specimens, n is the number of measurements, and r is the correlation coefficient of the linear regression of thermal properties to temperature.

Acrónimos e Símbolos

Símbolo	Nome	Unidade
A	Área Secção	$[m^2]$
C	Calor Específico	$[J/kg \cdot K]$
c_b	Calor Específico Sangue	$[J/kg \cdot K]$
f	Frequência	$[Hz]$
I	Corrente	$[A]$
j	Unidade imaginária ($j^2 = -1$)	-----
κ	Condutividade Térmica	$[W/m \cdot K]$
l	Comprimento Condutor	$[m]$
Q_k	Calor	$[W/m^3]$
Q_m	Calor Metabolismo	$[W/m^3]$
q	Energia total entregue pelo transdutor	$[W/m^3]$
R	Resistência	$[\Omega]$
T	Temperatura	$[K] / [^{\circ}C]$
t	Tempo	$[s]$
u_b	Velocidade Sangue	$[m/s]$
ϵ	Permitividade	$[F/m]$
ϵ_0	Permitividade no vazio	$8,8541878176 \times 10^{-12} [F/m]$
ϵ_{ind}	Força eletromotriz	$[V]$
ρ	Resistividade Elétrica	$[\Omega/m]$
ρ	Densidade	$[kg/m^3]$
σ	Condutividade Elétrica	$[S/m]$
ρ_b	Densidade Sangue	$[kg/m^3]$
μ_0	Permeabilidade no vazio	$4\pi \times 10^{-7} [H/m]$
ω	Frequência Angular	$[rad/s]$
w_b	Perfusão Sanguínea	$[kg/m^3 \cdot s]$