

Autorização concedida ao Repositório Institucional da Universidade de Brasília (RIUnB) pela Chefe da Editora Universitária da UERN, Professora Anairam de Medeiros e Silva, em 21 de maio de 2020, para disponibilizar o texto integral da obra **Novas tecnologias aplicadas à saúde: desenvolvimento de sistemas dinâmicos: conceitos, aplicações e utilização de técnicas inteligentes e regulação**, gratuitamente, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, sem ressarcimento dos direitos autorais.

#### REFERÊNCIA

MONTEIRO, Melissa Silva; FONSECA, Ronei Delfino da; SANTOS, Paulo Roberto dos; ROSA, Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury. Identificação de sistemas aplicados à ablação por radiofrequência (RFA) no caso do carcinoma hepatocelular (CHC) em equipamento médico assistencial nacional. In: LEITE, Cícilia Raquel Maia; REIS, Célia Aparecida dos; BINSFELD, Pedro Canisio; ROSA, Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury (org.). **Novas tecnologias aplicadas à saúde: desenvolvimento de sistemas dinâmicos: conceitos, aplicações e utilização de técnicas inteligentes e regulação**. Mossoró - RN: EDUERN, 2019. p. 543-562. Disponível em: <https://ppgcc.ufersa.edu.br/wpcontent/uploads/sites/42/2019/07/novas-tecnologias-vol2-final3.pdf>. Acesso em: 27 maio 2020.

# 25. IDENTIFICAÇÃO DE SISTEMAS APLICADOS À ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA (RFA) NO CASO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) EM EQUIPAMENTO MÉDICO ASSISTENCIAL NACIONAL

Melissa Silva Monteiro<sup>1</sup>, Ronei Delfino da Fonseca<sup>2</sup>, Paulo Roberto dos Santos<sup>2</sup> e Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa<sup>3</sup>

1. Instituto de Biologia, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

2. Faculdade de Tecnologia, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

3. Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.



## Abstract

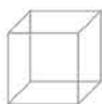
*The identification of systems offers tools which allow systems and processes' modeling upon the input and output data, as gathered from the observation of real systems. It may, thus, be applied to the design of devices, industrial facilities, biological phenomena, monitoring and control systems, and other numerous applications. Identification of systems provides a mathematical model which represents the process through a certain aspect. A model can describe either a system as a whole or solely specific features of interest, according to the application. This chapter briefly reviews key concepts related to the identification of systems and introduces a practical application in the radiofrequency ablation procedure (RFA), aimed at the treatment of the hepatocellular carcinoma (HCC). It is meant to highlight its importance in the optimization and improvement of such technique, by means of the SOFIA (Software of Intense Ablation) device, developed by the University of Brasilia for the Brazilian Unified Health System (SUS).*

*Keywords: Systems Identification, Hepatocellular Carcinoma (HCC), Radiofrequency Ablation*

## Resumo

A identificação de sistemas introduz ferramentas que permitem modelar sistemas ou processos com base em dados de entrada e saída obtidos a partir da observação de sistemas reais. Ela pode ser aplicada no desenvolvimento de equipamentos, plantas industriais, fenômenos biológicos, projetos de sistemas de monitoração e controle, dentre outros. A identificação nos fornece a obtenção de um modelo matemático que representa o processo sob algum aspecto. Um modelo pode descrever um sistema por completo ou apenas propriedades de interesse de acordo com a aplicação desejada. Este capítulo traz uma breve revisão de conceitos relacionados à identificação de sistemas e uma aplicação prática no procedimento de Ablação por Radiofrequência (ARF) para o tratamento de Carcinoma Hepatocelular (CHC) e sua importância na otimização e melhoramento da técnica em equipamento produzido pela Universidade de Brasília para o Sistema Único de Saúde sob a denominação de SOFIA (Software of Intense Ablation).

Palavras-chave: identificação de sistemas, Carcinoma Hepatocelular (CHC), Ablação por radiofrequência.



05

06

07

08

## 25.1. Introdução

O Ministério da Saúde (MS) através de parcerias com Universidades incentiva a produção pública de tecnologias estratégicas para o SUS (Sistema Único de Saúde). A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SC-TIE), pelo seu Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS), Coordenação Geral de Equipamentos e Materiais de Uso em Saúde (CGEMS), em parceria com a Universidade de Brasília (UnB), tem orientado o desenvolvimento de tecnologias em saúde. Diante desta abertura institucional, o Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade de Brasília desenvolveu um equipamento de radiofrequência controlada para ablação de tumores hepáticos, com o objetivo inicial de disponibilizar uma tecnologia nacional e de baixo custo para promoção de tratamento a pacientes elegíveis à aplicação da radiofrequência.

Nesse contexto de interação da pesquisa tecnológica e apoio do poder público, incluem-se as ações necessárias para prevenção, recuperação da malignidade conhecida como o Carcinoma Hepatocelular ou Hepatocarcinoma (CHC). As ações de abrangência pública para o CHC estão descritas na Portaria nº 602 de 2012, a qual contém as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto que permitem ao clínico, o diagnóstico, estadiamento e escolha das opções terapêuticas que incluem cirurgia, transplante e procedimentos acessórios onde está inserida a ablação por radiofrequência, objeto desse capítulo. Como enuncia a mesma Portaria, o CHC é a neoplasia epitelial maligna primária do fígado derivada dos hepatócitos, portanto um carcinoma de células hepáticas.

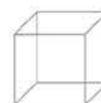
Essa neoplasia não é prevalente no país, mas tem morbimortalidade suficiente para onerar de forma elevada o SUS (ALBA et al., 2013). A epidemiologia mundial do carcinoma hepatocelular (CHC) o posiciona como a quinta malignidade mais comum globalmente (TAN et al., 2019). Nos Estados Unidos, os últimos 30 anos triplicou a quantidade de casos apresentando-se como a causa crescente de morte relacionada ao câncer. Na Ásia

encontra-se a maior quantidade de casos a cada 100.000 habitantes contabilizando mais de 20 e na Europa e América do Norte, menos de 5 casos a cada 100.000 habitantes (MAGISTRÍ et al., 2017).

Considera-se como fatores desencadeantes da proliferação primária do carcinoma as infecções crônicas por vírus das hepatites B e C, intoxicação por aflatoxina B1 presente em dietas típicas de algumas populações, cirrose hepática que pode ser causada por hábitos etílicos ou não, fatores genéticos e epigenéticos, diabetes tipo II quando associada à obesidade, esteato-hepatite não alcoólica e síndrome metabólica (MAZZANTI, 2016).

Ações sistematizadas na prevenção e controle do CHC incluem a vacinação contra hepatite B para doadores de sangue e triagem sorológica, incluindo aqueles adultos ainda não vacinados, além de novas terapias para o tratamento da hepatite, fato que já tem permitido reduzir sua incidência nas próximas décadas [Pascual, 2016]. Outras ações como o incentivo à população a uma restrição no consumo de álcool e fumo somado ao controle do paciente com adição ao álcool. No caso das aflatoxinas, o controle de contaminação e ingestão dos alimentos, e por fim, o controle da obesidade e diabetes em pacientes com doenças hepáticas não relacionadas ao álcool (KONDO; KIMURA; SHIMOSEGAWA, 2015).

No caso específico do Brasil, a Portaria nº 602 de 2012 indica que 98% dos casos de CHC estão relacionados à cirrose hepática e pode estar associado à hepatite crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C ou da hepatite B e ao consumo de álcool, fatores de risco com diferenças regionais de prevalência relevantes. O Ministério da Saúde propõe que ações para prevenção e controle do CHC devem estar na pauta da gestão de saúde pública local, incluindo a pesquisa clínica de novos equipamentos que forneçam opções seguras de terapia favorecendo novas perspectivas para redução dessas estatísticas.

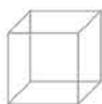


Os dados do DATASUS (Departamento de Informática do SUS) sobre a incidência dos tipos de cânceres são originários do INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva) que não considera o CHC uma malignidade de importância estatística, não havendo, portanto, dados sobre a incidência do CHC na população brasileira. Um estudo de coorte a longo prazo (60 meses pelo menos) de 884 pacientes com cirrose no Brasil foi realizado por [Paranaguá, 2014] onde informa que os dados de incidência de CHC no Brasil são desconhecidos e a prevalência de hepatites associadas a ela como a HBV (hepatite B) e HBC (hepatite C) são baixas. Nesse estudo observou-se que a incidência anual é de 2,9 % e que a maioria era do sexo masculino e 50% dos pacientes tinham ascendência do leste da Ásia. Como fatores preditivos, verificou-se que o nível baixo de soroalbumina e níveis abaixo de 20 ng/mL de alfafetoproteína foram observados nos pacientes afetados nos anos anteriores ao diagnóstico de CHC (KONDO; KIMURA; SHIMOSEGAWA, 2015).

Após o diagnóstico positivo de CHC é o estadiamento do paciente que permitirá a escolha do tratamento e envolverá a análise das condições clínicas do paciente, função do fígado e extensão tumoral para a decisão. Preferencialmente, a ressecção cirúrgica é considerada a opção com melhor sobrevida - entre 40 a 50 % - mas, somente 10 a 15 % dos pacientes são compatíveis com essa possibilidade. Também em paciente na fila de espera para o transplante os procedimentos acessórios (não-invasivos) são a opção ideal por garantir a sua sobrevida, assim como a redução do estadiamento para tumores com até 3 cm.

Conforme a Portaria, nº 602, de 26 de junho de 2012, o CHC é classificado como C22.0 - carcinoma de células hepáticas (carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma) de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID). Também fornece orientações para o seu estadiamento que pode ser conforme o sistema TNM (Tumor-Nódulo-Metástase) para casos após ressecção cirúrgica ou transplante hepático e baseia-se nos resultados da análise anatomopatológica. Já para pacientes não-cirúrgicos o sistema de classificação de Barcelona (Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC) que incorpora parâmetros clínicos e radiológicos está bem consolidado no país (SAÚDE, 2012).

Atualmente, entre as estratégias de tratamentos acessórios consolidadas para tratamento do CHC, podem-se citar, além da Ablação por Radiofrequência (ARF), as outras formas de ablação, como a química por injeção percutânea de etanol (PEI) e ácido acético, ablação por micro-ondas, por laser, crioablação, ultrassom focalizado de alta intensidade, eletroporação irreversível, Quimioembolização Transarterial (TACE), radioembolização transarterial, Embolização Transarterial (TAE) e ablação somada à hipertermia induzida por radiofrequência mediada por nanopartículas. O tratamento sistêmico geralmente ocorre com quimioterápico, sendo o Sorafenib que atua com melhores resultados (BALOGH et al., 2016), (MAJUMDAR et al., 2017).



05

06

07

08

## 25.2.A ablação por radiofrequência e o carcinoma hepatocelular

A ARF consiste em recurso terapêutico destinado a provocar lesão tecidual programada por meio do aquecimento local. Por meio da aplicação de ondas de radiofrequência, o aquecimento tecidual tornou-se uma alternativa terapêutica para disfunções cujo princípio de tratamento inclui a promoção da lesão por ocasionar necrose tecidual. A ARF tem sido utilizada em substituição a procedimentos invasivos como a ressecção e traz como vantagens principais o dano mínimo ao tecido periférico normal pela pequena invasividade e a dispensa de anestesia geral no procedimento (ZHANG et al., 2016).

A taxa de recidiva (retorno da lesão tumoral após tratamento) no procedimento de ARF aumenta à medida que tumores maiores que 3 cm são tratados por essa técnica e se apresenta como uma limitação para o uso da ARF devido à ablação incompleta (NISHIKAWA et al., 2013). Zhang (2016) afirma que quando comparada à sobrevida do paciente pós-ressecção e pós-ablação percebe-se que no caso de tumores acima de 3 cm tratados com ARF a sobrevida alcança 5 anos, já em pacientes submetidos à ressecção de tumores, sua sobrevida é maior. Em contrapartida, no caso de tumores menores que 3 cm, não houve diferença significativa entre pacientes submetidos à ARF e à ressecção. Portanto, o uso de ARF em tumores menores de 3 cm torna-se melhor escolha terapêutica (ZHANG et al., 2016). Acrescenta-se no caso da ressecção que a recidiva após a cirurgia ocorre em 50 %

dos casos e a sobrevida em 5 anos pós-cirurgia alcança a margem de 35 a 50%, segundo (PERINI et al., 2011).

A disponibilidade para a população dessa técnica é limitada por depender de um equipamento de origem importada com alto custo e eletrodo não reutilizável, limitando a disponibilidade da técnica ao setor hospitalar privado. Os equipamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são importados e possuem um custo elevado de aquisição, chegando a custar em torno de R\$ 110.000,00 (dado obtido do portal de compras do Governo). É fundamental o investimento público para disponibilizá-la no SUS, garantindo o acesso a todas as classes sociais a esse recurso eficaz e menos invasivo. No Brasil, os dados de incidência são poucos, mas sabe-se que no SUS do Estado de São Paulo tem-se registrado 2,07/100.000 habitantes e poucos pacientes se beneficiam do uso de novos tratamentos e terapias mais eficazes e menos invasivas (GOMES et al., 2013).

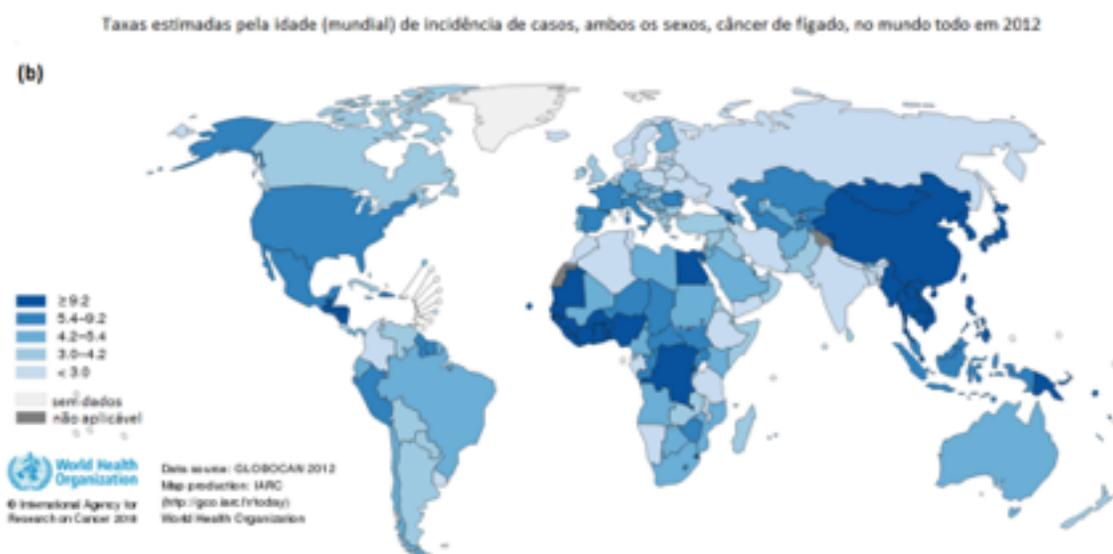
Os fatores que envolvem a causa para o início do processo neoplásico do CHC são geograficamente distribuídos por estarem relacionados à distribuição de algumas doenças típicas de algumas regiões no planeta. O mapa da Figura 25.1 mostra essa setorização da doença e perfil de sua gênese relacionada a fatores ambientais (PAPAIORDANOU; RIBEIRO-JUNIOR; SAAD, 2009).



O tratamento do CHC depende de seu estadiamento e por estar muito relacionada à cirrose pode-se utilizar as características dessa enfermidade. Conforme Pascual (2016), algumas variáveis são fundamentais para o prognóstico, como a função do fígado, o tamanho e o número de nódulos tumorais e a invasão vascular. Considera-se que na atualidade não há um sistema de classificação

adotado universalmente, mas o sistema mais consolidado é o sistema de classificação para estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) prevê a melhor opção de tratamento para cada subclasse que permite ao clínico oncologista tomar decisões de terapias, conforme as características de cada paciente e obter uma melhor previsão de resultados.

Figura 25.1. Variação regional das taxas de incidência de CHC no ano de 2008 (a). As taxas de incidência apresentadas (número de casos por 100.000 habitantes) são referentes a ambos os sexos e a todas as idades. Comparando-se os dois mapas pode-se observar a semelhança na distribuição regional mundial e apesar de não haver um mapa com distribuição mundial regionalizada de CHC atual emitida pelos órgãos de saúde mundiais, é possível verificar o mesmo padrão de distribuição no mapa (b) com os indicadores de câncer de fígado.



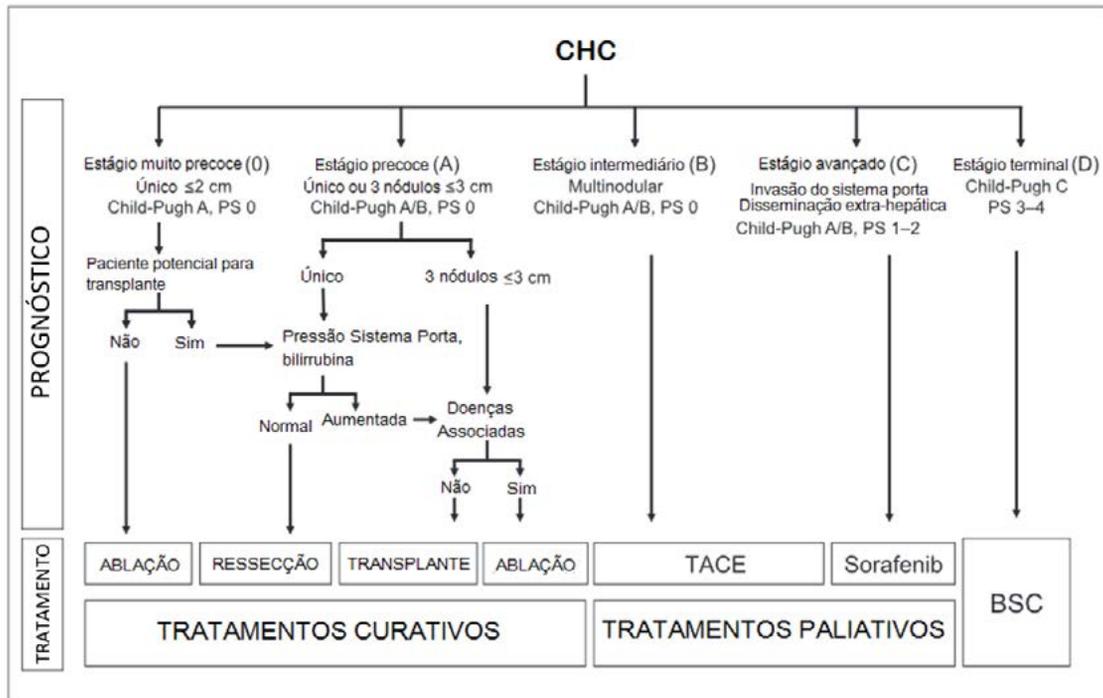
O sistema BCLC utiliza um conjunto de possibilidades terapêuticas mais completo, incluindo o tamanho e o número de nódulos, invasão vascular, performance status e o estágio Child-Pugh que permite a classificação do estado clínico do fígado em casos de cirrose e indica a sua capacidade funcional, função hepática, índices de cirrose e sua gravidade (PASCUAL; HERRERA; IRURZUN, 2016). No Brasil tem sido o sistema mais adotado nos casos de hepatocarcinoma e cirrose (SAÚDE, 2012). No quadro a seguir, Figura 2, tem-se o estadiamento, conforme o sistema BCLC.

Dentre as opções de tratamento existentes, há os procedimentos acessórios, como a ablação por radiofrequência que são largamente utilizados em estágios iniciais da

doença e que também auxiliam na redução do estadiamento, permitindo um paciente aguardar com boa sobrevivência em uma fila de transplante. Mas, como na grande maioria dos tumores, a ressecção cirúrgica sempre é considerada como primeira opção se as condições do fígado estiverem preservadas, a sobrevivência após a cirurgia em 5 anos alcança 60% e a recorrência ou recidiva do tumor ocorre em 70% dos casos (XU; WAN; XIA, 2016).

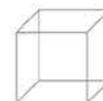
Neste contexto, o desenvolvimento de equipamentos que possibilitem a incorporação de mais pacientes e diminua a taxa de recidiva do procedimento de ARF é o foco de diversas pesquisas seja na área de software ou na área de hardware.

Figura 25.2. Sistema de classificação BCLC. Nesse sistema estão previstas as relações entre os estágios do CHC e as indicações de tratamento e prognóstico – Barcelona Clinic Liver Cancer. Observa-se que a técnica de ablação já está consolidada para os estágios iniciais. Retirado de [Carrilho, 2015]. Legenda: BSC - Best Supportive Care/ Melhores Cuidados de Suporte, PS - Performance Status/Status de Performance.



Na área de hardware, pode-se citar o projeto Software de Ablação Intensa (SOFIA, do inglês Software de Ablação Intensa), é um Equipamento Médico Assistencial (EMA), desenvolvido pela UnB para o tratamento de CHC. O equipamento foi utilizado no desenvolvimento de algumas linhas de pesquisa, dentre as quais a área de eletrônica e modelagem matemática. Na área de modelagem, a técnica de identificação de sistemas incorporou

resultados que contribuem com a ARE. Um caso prático foi estudado por meio da proposição da incorporação de solução salina, a ARE. A identificação de sistemas demonstrou que o sistema resultante apresenta melhores parâmetros do procedimento, como maior tempo de ocorrência do roll off, menor pico de tensão, dentre outros parâmetros.



## 25.3. Identificação de Sistemas

No desenvolvimento de equipamentos, plantas industriais, fenômenos biológicos, projetos de sistemas de monitoração e controle, entre outros, a obtenção de um modelo matemático que represente o processo é desejável. Quando se conhece bem a dinâmica e as leis físicas que descrevem o sistema, pode-se obter uma modelagem pela física do processo. Este caso é o tipo de modelagem caixa branca, conforme define (AGUIRRE, 2007). Devido à dificuldade em se obter estes modelos físicos, técnicas alternativas, como a identificação de sistemas, permitem obter modelos quando dispõe-se de pouca informação prévia (caixa cinza) ou nenhuma informação do sistema (caixa preta). O intuito dos modelos é permitir determinar a relação entre causa e efeito entre as variáveis de entrada e de saída (AGUIRRE, 2007).

A identificação de sistemas introduz ferramentas que permitem modelar sistemas ou processos com base em dados de entrada e saída obtidos a partir da observação de sistemas reais (AGUIRRE, 2007). Um modelo pode descrever um sistema por completo ou apenas propriedades de interesse de acordo com a aplicação desejada. A próxima subseção traz uma breve revisão de conceitos relacionados à identificação de sistemas e ao final dela apresentamos um exemplo prático aplicado à ARF.

## 25.4. Concentração de parâmetros e modelos determinísticos

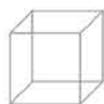
Um modelo descrito em concentração de parâmetros descreve um sistema no qual as variáveis de interesse variam apenas com o tempo e não com o ponto. Estes são descritos por meio de equações diferenciais ordinárias. Quando se deseja obter uma relação do sistema tanto no tempo quanto no espaço o sistema é descrito por equações parciais e será dito como um sistema com parâmetros distribuídos.

Um modelo pode ser determinístico ou estocástico. Os modelos determinísticos são aqueles em que os parâmetros e variáveis não são aleatórios, ou seja, não há incertezas atribuídas aos parâmetros. Por outro lado, um modelo estocástico inclui incertezas presentes em qualquer situação real por meio de variáveis aleatórias (AGUIRRE, 2007).

## 25.5. Tipos de modelos

Dependendo da informação que se quer obter do sistema ou das propriedades disponíveis do mesmo, pode-se utilizar diversas formas de representação do sistema. Seja pela modelagem por meio de um parâmetro (modelos paramétricos) ou pela resposta gráfica (não paramétrico), a modelagem dependerá se o sistema é

linear ou não. Assim, há diversas formas de representação. Dentre elas, cita-se a função de transferência, o espaço de estados, os modelos paramétricos, como o modelo autorregressivo com entradas exógenas (ARX), o modelo autorregressivo com média móvel e entradas exógenas (ARMAX) e o Modelo Box Jenkins (BJ).



05

06

07

08

### 25.5.1. Função de transferência (FT)

A função de transferência do sistema. Essa função é obtida pela transformada de Laplace da saída dividida pela entrada quando as condições iniciais são nulas.

$$H(s) = \frac{y(s)}{u(s)} = \frac{N(s)}{D(s)} = \frac{b_0 + b_1s + \dots + b_qs^q}{a_0 + a_1s + \dots + a_ns^n} \quad (1)$$

Em que:

- $y(s)$  é a saída do sistema;
- $u(s)$  é a entrada do sistema;
- $H(s)$  é a função de transferência;
- $N(s)$  são os zeros de  $H(s)$  e
- $D(s)$  são os polos de  $H(s)$ .

As funções de transferências mais comuns são as de primeira e segunda ordens e com atrasos de tempo, dadas pelas equações 2, 3 e 4, respectivamente.

$$H(s) = \frac{k}{\tau s + 1} \quad (2)$$

$$H(s) = \frac{\omega_n^2}{s^2 + \zeta\omega_n s + \omega_n^2} \quad (3)$$

$$Fa(s) = e^{-i\omega t} F(s) \quad (4)$$

Na equação 2,  $k$  representa o ganho e  $\tau$  o atraso do sistema. Na equação 3,  $\omega$  é a frequência natural não amortecida,  $\zeta$  é o fator de amortecimento. O fator de amortecimento determina se a resposta do sistema será sub

amortecida ( $0 < \zeta < 1$ ), criticamente amortecida ( $\zeta = 1$ ) ou sobre amortecido ( $\zeta > 1$ ) As respostas típicas para funções de primeira e segunda ordens estão ilustradas na figura 3.

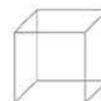
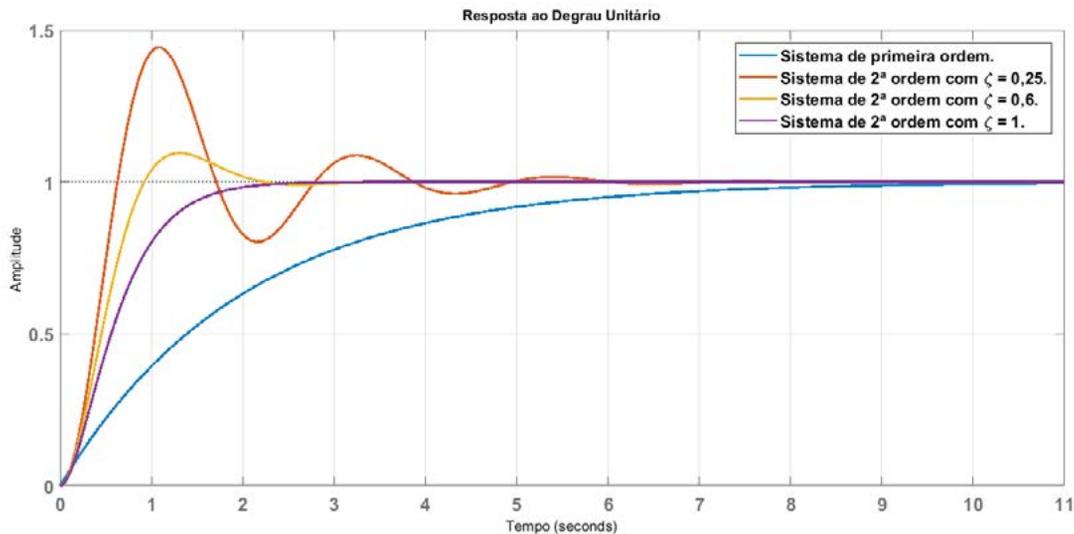


Figura 25.3: Respostas ao degrau unitário típicas para funções de primeira e segunda ordens. Nesta figura estão ilustradas as respostas ao degrau para um sistema de primeira ordem e segunda ordem para diferentes valores de  $\zeta$ . Para um sistema de primeira ordem, a curva pode apresentar atraso de subida e erro no estado estacionário (curva azul). Em sistemas de segunda ordem, a resposta passa a apresentar atrasos, sobressinal, erro e oscilações que dependem da magnitude de  $\zeta$ .



Fonte: autoria própria.

### 25.5.2. Resposta em Frequência

A resposta em frequência consiste em variar a frequência do sinal de entrada e medir a respectiva resposta do sistema. Em uma função de transferência no domínio de

Laplace, substitui-se a variável  $s$  pelo termo complexo  $j\omega$ . Com isso, obtém-se uma  $H(j\omega)$  em que pode-se obter o módulo e a fase do sinal.

### 25.5.3. Espaço de estados

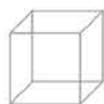
A representação no espaço de estados é um modelo matemático que permite a análise de forma direta da influência de múltiplas entradas e modos internos em uma ou mais saídas do sistema (AGUIRRE, 2007). Trata-se

de uma representação alternativa para sistemas não lineares com vantagens em relação à função de transferência.

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{B}\mathbf{u}(t) \quad (5) \quad \mathbf{y}(t) = \mathbf{C}\mathbf{x}(t) + \mathbf{D}\mathbf{u}(t) \quad (6)$$

Na equação, tem-se:

- $\mathbf{x}$  é o vetor de estados;
- $\mathbf{u}$  é a entrada do sistema;
- $\mathbf{y}$  é a saída do sistema;
- $\mathbf{A}$  é a matriz de transição de estados;
- $\mathbf{B}$  representa a matriz de entrada de estados;
- $\mathbf{C}$  é a matriz de saída de estados;
- $\mathbf{D}$  é a matriz de realimentação.



Quando se representa um sistema em forma de função de transferência, a representação é única, ao contrário do espaço de estados que pode apresentar diversas representações dependendo de qual variável de estado é escolhida. Pode-se demonstrar que há uma relação entre a função de transferência e a representação no espaço de estados. Para o caso em que a matriz D é nula, a relação é dada por:

$$H(s) = C(sI - A)^{-1}B \quad (7)$$

Na equação 7, I representa a matriz identidade a qual corresponde a uma matriz cuja diagonal principal é preenchida por uns e os demais elementos são zeros.

## 25.6. Métodos paramétricos

São métodos que buscam determinar os parâmetros que definem o modelo do sistema. A forma geral de um modelo paramétrico é dada pela equação 8, representada na figura 3.

$$A(q)y(k) = \frac{B(q)}{F(q)}u(k) + \frac{C(q)}{D(q)}e(k) \quad (8)$$

Em que  $q^n$  é o operador de atraso, significando um deslocamento temporal, conforme equação 9 e  $e(k)$  é um ruído branco e os parâmetros  $A(q)$ ,  $B(q)$ ,  $C(q)$ ,  $D(q)$  e  $F(q)$  são definidos por.

$$\begin{aligned} q^{-n} &= u(t - nT) \\ A(q) &= 1 + a_1q^{-1} + \dots + a_{na}q^{-na} \\ B(q) &= b_1 + b_2q^{-1} + \dots + b_{nb}q^{-nb} \\ C(q) &= 1 + c_1q^{-1} + \dots + a_{nc}q^{-nc} \\ D(q) &= 1 + d_1q^{-1} + \dots + a_{nd}q^{-nd} \\ F(q) &= 1 + f_1q^{-1} + \dots + a_{nf}q^{-nf} \end{aligned} \quad (9)$$

Sendo que os termos  $na$ ,  $nb$ ,  $nc$ ,  $nd$  e  $nf$  representam o grau dos polinômios.

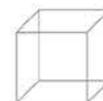
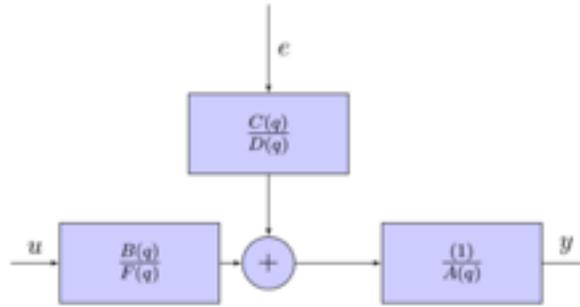


Figura 25.3: Modelo geral paramétrico.



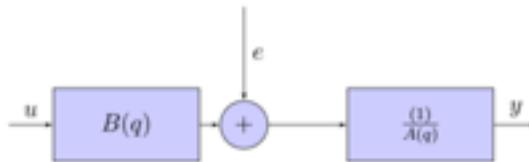
### 25.6.1. Modelo ARX

A partir do modelo geral dado pela equação 8, quando considera-se  $C(q) = D(q) = F(q) = 1$ , obtém-se o modelo denominado autorregressivo com entradas exógenas (ARX) representado pela equação 10. A simplicidade deste modelo introduz uma desvantagem que é a aglu-

tinação tanto da dinâmica do sistema quanto do ruído a serem representados pelo termo  $A(q)$ , o qual pode ser visualizado na figura 25.4. Este modelo pode necessitar de polinômios de ordem alta para representar adequadamente um sistema.

$$A(q)y(k) = B(q)u(k) + e(k) \quad (10)$$

Figura 25.4: Modelo ARX.



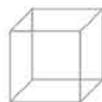
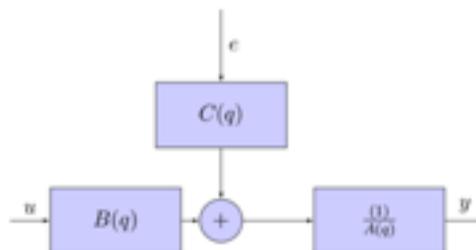
### 25.6.2. Modelo ARMAX

O modelo autorregressivo com entradas exógenas (ARMAX - Autoregressive Moving Average with Exogenous Inputs) é obtido tornando-se  $D(q) = F(q) = 1$  na

equação 8, mantendo-se o polinômio  $C(q)$  para modelar a influência do ruído (equação 11). O modelo ARMAX está ilustrado na figura 25.5.

$$A(q)y(k) = B(q)u(k) + C(q)e(k) \quad (11)$$

Figura 25.5: Modelo ARMAX.



05

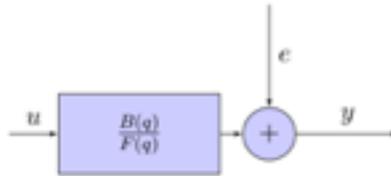
06

07

08

### 25.6.3. Modelo OE (Output Error)

Este modelo utiliza um termo para modelar a dinâmica do sistema e desconsidera o erro devido ao ruído. O modelo OE está ilustrado na figura 25.6.



### 25.6.4. Modelo Box Jenkins (BJ)

O modelo Box Jenkins (*BJ*) é o mais geral. Nele, as propriedades do sistema são tratadas em separado das propriedades pertencentes ao ruído. A partir da equação geral 8, fazendo-se  $A(q) = 1$ , obtêm-se a equação 7 e a representação do modelo *BJ* na figura 25.7.

$$y(k) = \frac{B(q)}{F(q)}u(k) + \frac{C(q)}{D(q)}e(k) \quad (7)$$

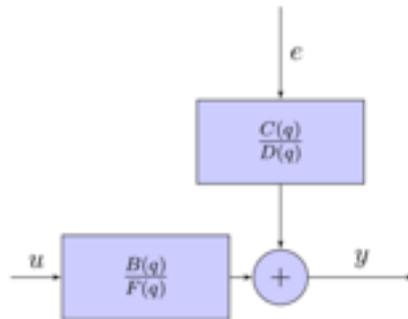
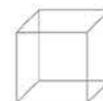


Figura 25.7: Modelo Box-Jenkins.

## 25.7. Validação do modelo

De maneira a selecionar um modelo mais apropriado, duas análises são mais utilizadas para determinar o quão adequado o modelo é para o conjunto de dados utiliza-

dos. Este teste de adequação pode ser feito pela análise de correlação e análise dos resíduos do modelo.



### 25.7.1. Análise de correlação

A resposta ao impulso permite a obtenção da resposta de um sistema para qualquer sinal de entrada. Isto se deve ao fato de que a transformada de Laplace de um sinal impulso é igual a 1. A análise de correlação é uma maneira de se determinar a resposta ao impulso sem a necessidade da utilização de um impulso como sinal de entrada, tendo em vista que a criação de um impulso real é impraticável. Dessa forma, é um pressuposto da

análise correlação que a entrada e o ruído não são correlacionados e não podem ser aplicadas a sistema com realimentação. Na análise de correlação utiliza-se o ruído branco, porém na prática devido este possuir largura de banda infinita, o ruído branco pode ser substituído por uma sequência binária pseudo randômica. Em alternativa a isso, tanto a entrada quanto a saída são previamente filtradas.

### 25.7.2. Análise de resíduos

Classificam-se como resíduos as diferenças entre um passo da saída previsto do modelo identificado e a saída obtida por meio de um dado validador de entrada. A análise residual é feita realizando-se dois critérios:

1.O critério do teste de brancura (whiteness test) afirma que um bom modelo tem a função de auto correlação residual dentro do intervalo de confiança das estimativas correspondentes, indicando que os resíduos não estão correlacionados.

2.O critério do teste de independência assegura que um bom modelo tem resíduos não correlacionados com entradas passadas, a evidência de correlação indica que o modelo não descreve como que parte da saída se relaciona com a entrada correspondente. Um modelo adequado deve manter os resíduos dos testes de brancura e independência dentro de um intervalo de confiança.

## 25.8. Exemplo de aplicação em equipamento de ablação por radiofre-

Na medida em que o procedimento de ARF ocorre, há uma deposição de energia no tecido e geração de calor devido à movimentação dos íons e ao efeito Joule produzido pela passagem da corrente elétrica. Conforme a temperatura do tecido aumenta, a condutividade elétrica do tecido eleva-se, provocando uma diminuição na impedância do tecido, facilitando a passagem de corrente (TRUJILLO; BERJANO, 2013). Este efeito se mantém até atingir um valor crítico no qual a temperatura nas regiões vizinhas ao eletrodo atinge temperaturas próximas a 100°C (ALBA et al., 2011; TRUJILLO; ALBA; BERJANO, 2012; ZHANG et al., 2016b). Neste momento, ocorre a desidratação da célula e carbonização celular. A carbonização isola eletricamente o eletrodo fazendo com que haja um aumento brusco na impedância vista pelo equipamento de ARF. Este aumento súbito na impedância é o relatado na literatura como *roll off*

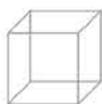
O *roll off* limita a expansão do volume de necrose quando ocorre prematuramente. Contudo, ele é necessário como um dos fatores de indicação de que a ablação foi completa.

Uma curva típica de impedância ex vivo está ilustrada na figura 8. Tem-se que ao iniciar a ablação, a impedância começa em um valor, decai durante o procedimento até atingir um valor crítico e começa a subir até o *roll off*.

A curva dada pela figura 8 sofre alteração em seus parâmetros de impedância inicial, impedância mínima e tempo de ocorrência do *roll off* devido às características de cada paciente.

Assim, um modelo matemático que englobe a dinâmica da ARF em função de parâmetros conhecidos que são a tensão e corrente, aplicadas por meio do equipamento de ARF, podem fornecer dados qualitativos do procedimento à equipe médica de maneira a ajustar o procedimento de acordo com o paciente.

Consideremos um experimento *ex vivo* de ARF realizado para se avaliar a influência do procedimento com a aplicação de uma solução salina com fins de postergar a ocorrência do fenômeno de *roll off*.



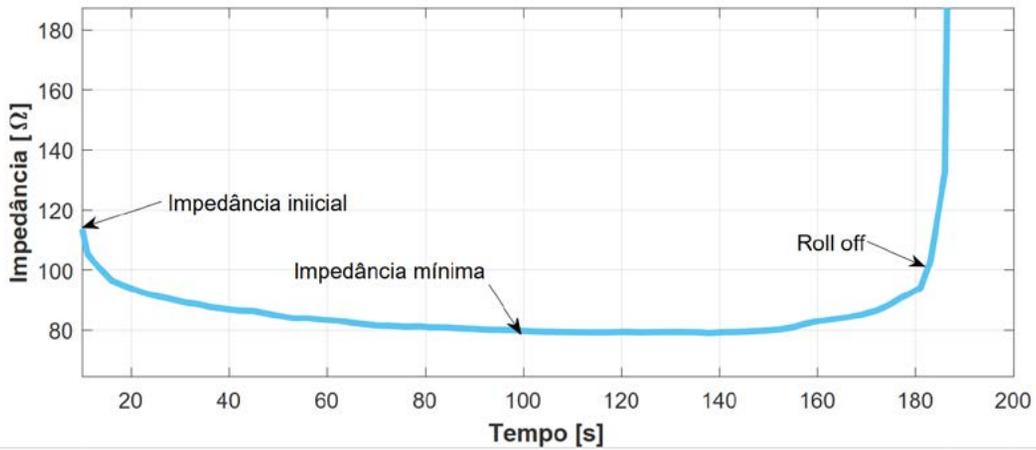
05

06

07

08

Figura 25.8: Definição de roll off. A figura mostra uma curva de um procedimento experimental ex vivo. No começo da ablação, o tecido apresenta uma impedância inicial. Após um tempo a impedância decai e permanece em um patamar constante até atingir o ponto de roll off.

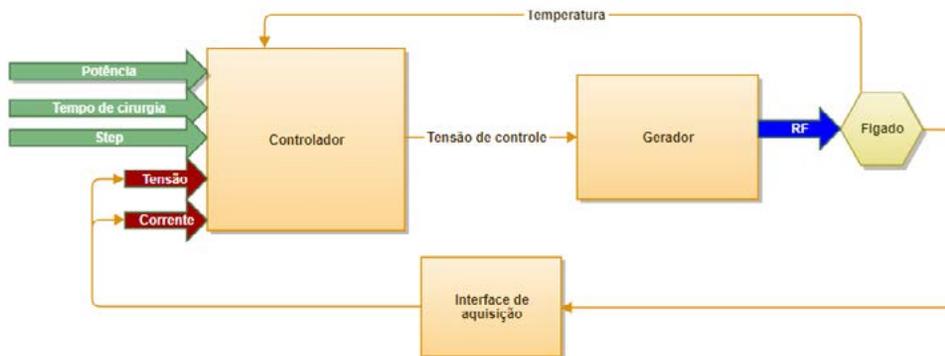


Fonte: Dados experimentais do autor.

O experimento consistiu na avaliação de 5 grupos experimentais. Entretanto, para fins de entendimento da técnica aplicada, concentremos em apenas dois grupos: o grupo de referência (ARF) e um experimental (solução salina). Em cada grupo, realizou-se 10 ensaios para a obtenção da curva de impedância. Dessa forma, 20 amostras foram obtidas.

A modelagem considerou um sistema caixa preta o qual engloba o circuito do equipamento de ARF SOFIA e o fígado do paciente, conforme figura 25.9.

Figura 25.9: Diagrama da parte eletrônica do equipamento de ARF.



Para a identificação da impedância  $Z$  do fígado durante o roll off, considerou-se o sistema a partir do sinal de controle da figura 10. Assim, a figura 25.10 representa o sistema considerado. Na figura 25.10 tem-se que:

- $u$  representa a tensão aplicada ao fígado dada em Volts. Esta tensão é a variável de entrada do sistema;

- $y$  representa a impedância do fígado calculada a partir de  $V$  e  $I$ , dada em Ohms. Esta impedância corresponde à variável de saída do sistema;
- $r$  representa a tensão de controle em Volts;
- $e$  representa o sinal de erro do sistema; e
- $ym$  representa o sinal realimentado da tensão e corrente aplicadas ao fígado.

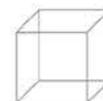
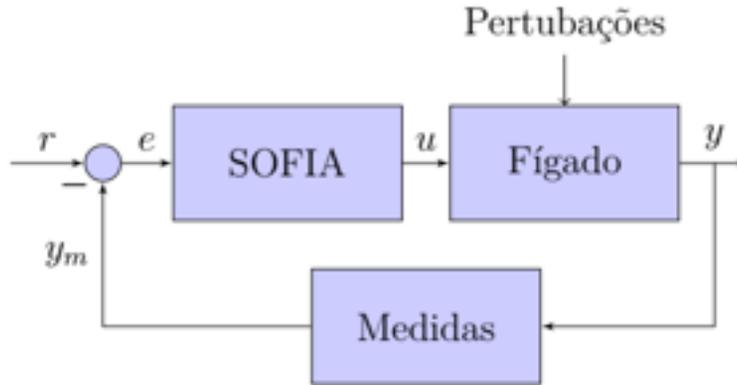


Figura 25.10: Diagrama considerado para identificação do roll off.



A fim de facilitar a obtenção do modelo, foram feitas as seguintes considerações simplificadoras:

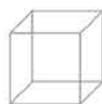
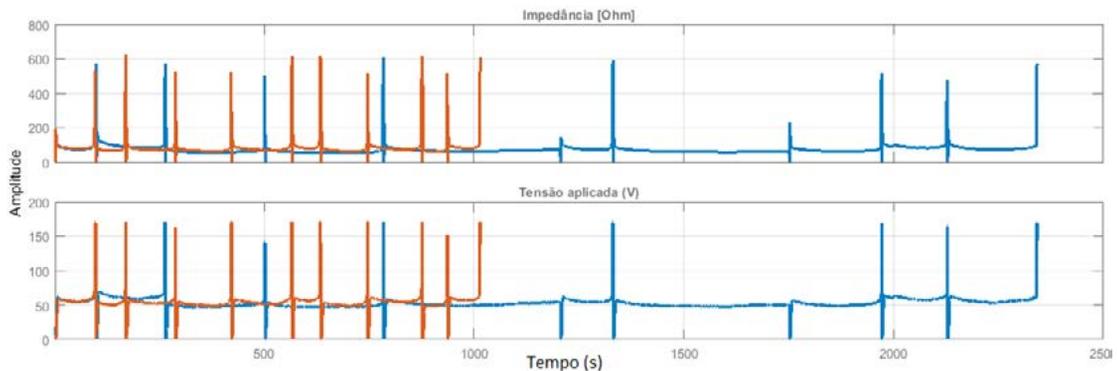
- A impedância de interesse consiste na impedância resultante do volume do cubo de fígado. Dessa forma, não é de interesse a impedância em pontos específicos do cubo, sendo considerado um sistema a parâmetros concentrados;
- As impedâncias dos cabos de ligação, do material do eletrodo ativo e de retorno foram incluídos na impedância total. Devido aos seus baixos valores em comparação com o fígado (menor do que  $1 \Omega$  em comparação  $50 \approx 200 \Omega$  do fígado, a inclusão deles não altera de forma significativa o valor de impedância do fígado).
- Na obtenção do modelo de ocorrência do roll off, assumiu-se que o sistema é linear e invariante no

tempo, ou seja, a lei que rege a dinâmica do roll off não muda com a evolução temporal do sistema.

- Considerou-se que o fígado é um sistema puramente resistivo, sendo dessa forma, a impedância representada por uma resistência.

O dado de entrada é a tensão senoidal de 500 kHz aplicada ao fígado pelo equipamento de ARF. O valor lido é um valor rms do sinal senoidal medido em Volts. A taxa de amostragem do experimento foi de 1 Amostra/s. O dado de saída é a parte real da impedância do fígado medido em Ohms. Os dados de identificação e validação foram pré-processados por meio da remoção da média do sinal e por uma filtragem de componentes ruidosas do espectro para ambos os sistemas com ARF.

Figura 25.11: Dados do experimento de ARF e solução salina. Utilizou-se os experimentos de ARF (azul) e salina resfriada a  $5^\circ\text{C}$  (vermelho) para a obtenção de um modelo do roll off. Em cada grupo, 10 ensaios foram realizados, perfazendo-se um total de 20 amostras. Na parte superior do gráfico, tem-se a saída do sistema (impedância) e na parte de baixo o sinal de entrada (tensão aplicada ao fígado).



05

06

07

08

Por meio do *toolbox* de identificação de sistemas do Matlab, os modelos ARX, ARMAX, Output Error (OE) e Box-Jenkins (BJ) foram analisados em busca do melhor modelo que descrevesse a dinâmica da curva de resistência do fígado durante a ARF.

A figura 25.12 mostra a interface do *toolbox* e a figura 25.13 os resultados dos modelos simulados.

Figura 25.12: Tela com os modelos avaliados.

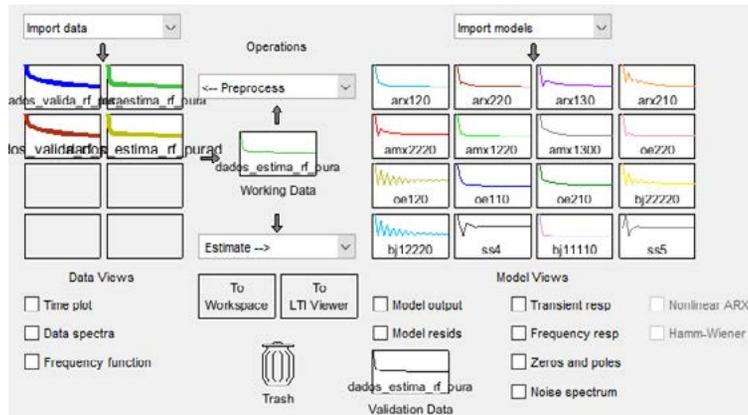
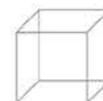
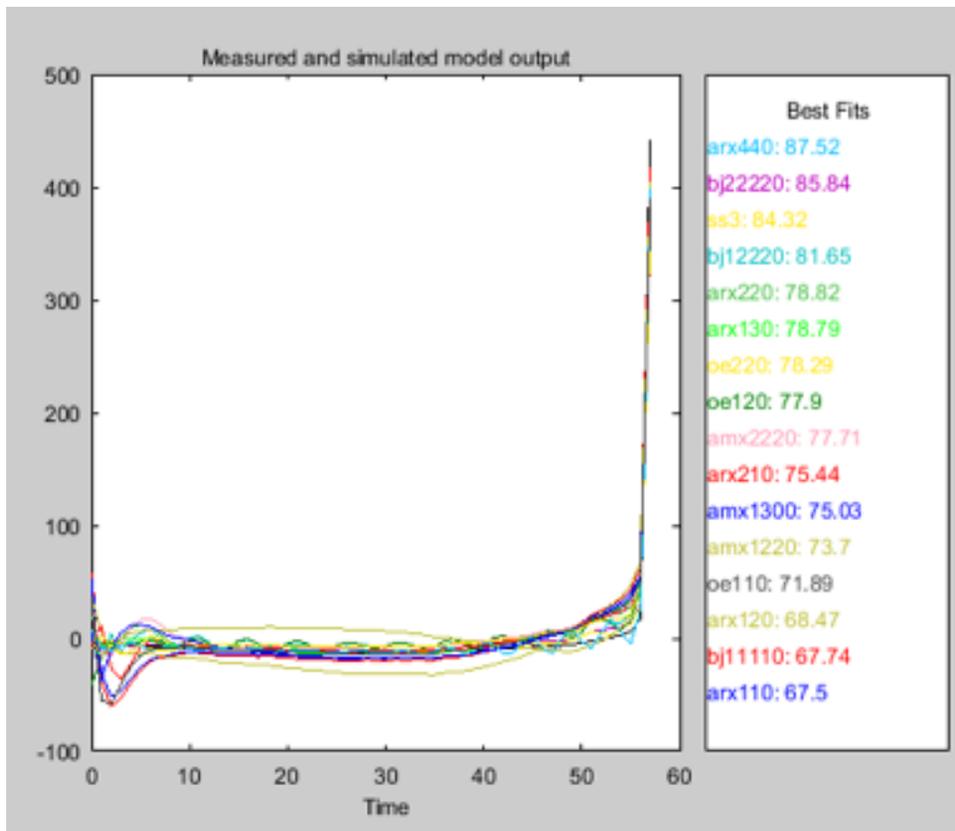


Figura 25.13: Avaliação dos índices de desempenho (FIT).



A partir da figura 25.13, os modelos que obtiveram melhor FIT foram os modelos ARX e BJ. O passo seguinte foi realizar a análise de resíduos quanto aos critérios de brancura e independência. O resultado destes dois testes levou a descartar o modelo ARX e adotar o modelo BJ como mais representativo dos dados

$$y(t) = \frac{B(z)}{F(z)}u(t) + \frac{C(z)}{D(z)}e(t)$$

$$B(z) = 4,02 - 3,709z^{-1}$$

$$C(z) = 1 + 0,3667z^{-1} + 0,3023z^{-2} \quad (8)$$

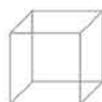
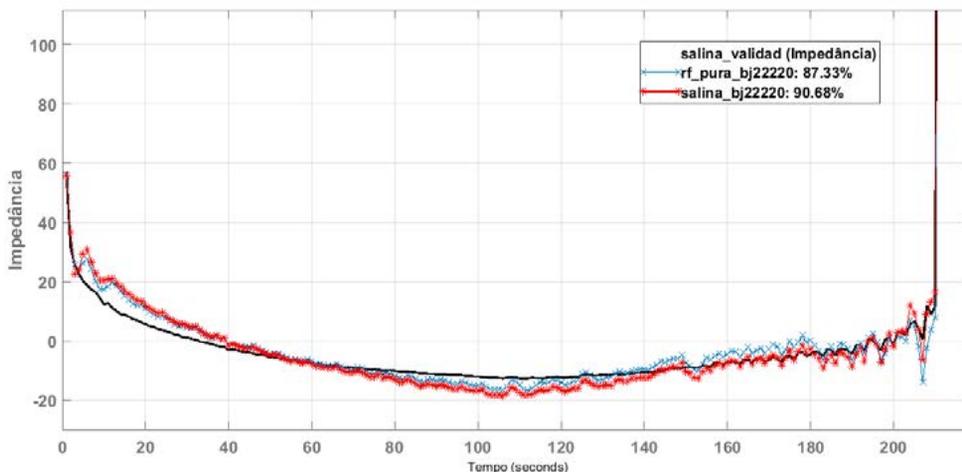
$$D(z) = 1 - 0,7867z^{-1} + 0,005214z^{-2}$$

$$F(z) = 1 - 1,275z^{-1} + 0,3534z^{-2}$$

Por fim, o modelo BJ obtido foi simulado com dados experimentais reais resultando no gráfico 14. Naquele gráfico, os dados reais estão na cor preta. O modelo obtido são as curvas azul (para o grupo de referência no experimento) e vermelho para a o grupo avaliado.

O modelo BJ mostrou-se capaz de modelar de forma adequada a dinâmica da resistência do fígado durante o procedimento de ARF, além de capturar de forma significativa as oscilações características da resistência na iminência do roll off.

Figura 25.14: Comparação dos modelos BJ obtidos com os dados de ARF pura (azul) e os dados da solução salina (vermelho). O set de validação utilizado é proveniente do grupo ARF pura. Os FIT's obtidos para a ARF foi de 87, 33% e de 90, 65% para a salina.



05

06

07

08

## 25.9. Considerações finais

Apresentou-se uma ampla visão sobre a ARF, suas vantagens comparadas a procedimentos tradicionais, como ser minimamente invasiva, com baixo tempo de recuperação e aplicação em casos em que não poderia haver intervenções. Da mesma forma, apresentou-se suas limitações, como a não aplicação em regiões próximas a outros órgãos e vasos devido a problemas dissipativos provocados. Ainda no campo da ARF, sua perspectiva de uso em outros tecidos que não somente o HCC, mas também outros, como o câncer de mama tem tomado espaço nas pesquisas.

Por fim, o link dos conceitos relacionados à grande área biomédica e à modelagem de sistemas foi feito por um exemplo de aplicação mediante a técnica de identificação de sistemas a qual possibilitou a obtenção de um modelo preditivo que se mostrou mais adequado do que o convencional.

O modelo Box-Jenkins adequou-se aos dados de testes permitindo um ajuste acima de 90%, ou seja, apenas cerca de 10% dos dados não puderam ser explicados pelo modelo.

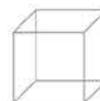
Tendo em vista, que o procedimento de ablação dura em torno de 15 minutos quando o processo é único, a obtenção de um modelo que permita prever a dinâmica da impedância, conforme dados reais de corrente e tensão permitem ajustar a potência aplicada, em grosso modo, a dose aplicada de RF.

As limitações da técnica utilizada encontram-se no fato que o modelo é válido apenas para o conjunto de dados utilizados e seu range de valores. Aplicações fora desses parâmetros podem não representar valores de impedância incorretos e levar a erros.

## Agradecimentos

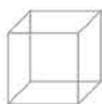
Os autores agradecem à professora Suélia Rodrigues Fleury Rosa pela oportunidade de inserção no grupo de pesquisa SOFIA e suas grandiosas contribuições para nossa caminhada acadêmica.

Agradecemos também ao DECIT do Ministério da Saúde pela oportunidade de financiamento desse projeto.



## Referências

- AGUIRRE, L. A., 2007. Introdução à Identificação de Sistemas – Técnicas Lineares e Não-Lineares Aplicadas a Sistemas Reais. s.l.:Editora UFMG.
- ALBA, J. et al. Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências Avaliação de Tecnologias em Saúde Sumário de Evidências e Recomendações para o uso de Ablação por Radiofrequência em Tumores Hepáticos. *Biomedical engineering online*, v. 20, n. 1, p. 1–16, 2013.
- BALOGH, J. et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, v. Volume 3, p. 41–53, out. 2016.
- GOMES, M. A. et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 59, n. 5, p. 514–524, 2013.
- KONDO, Y.; KIMURA, O.; SHIMOSEGAWA, T. Radiation therapy has been shown to be adaptable for various stages of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 1, p. 94–101, 2015.
- MAGISTRI, P. et al. The Evolving Role of Local Treatments for HCC in the Third Millennium. *Anticancer Research*, v. 37, n. 2, p. 389–402, 10 fev. 2017.
- MAJUMDAR, A. et al. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. n. 3, 2017.
- MAZZANTI, R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World Journal of Experimental Medicine*, v. 6, n. 1, p. 21, 2016.
- NISHIKAWA, H. et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *International Journal of Hyperthermia*, v. 29, n. 6, p. 558–568, 2013.
- PAPAIORDANOU, F.; RIBEIRO-JUNIOR, M. A. F.; SAAD, W. A. Prevenção do carcinoma hepatocelular. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 22, n. 2, p. 50–51, 2009.
- PASCUAL, S.; HERRERA, I.; IRURZUN, J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*, v. 8, n. 9, p. 421–438, 2016.
- PERINI, M. V. et al. Strategies To Increase Resected Liver Metastases in Patients With Colorectal Tumors. *Arq Bras Cir Dig*, v. 24, n. 4, p. 324–327, 2011.
- SAÚDE, M. DA. PORTARIA No 600 , DE 26 DE JUNHO DE 2012. p. 1–9, 2012.
- TAN, W. et al. Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hyperthermia*, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2019.
- XU, D. W.; WAN, P.; XIA, Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, n. 12, p. 3325–3334, 2016.
- ZHANG, B. et al. A review of radiofrequency ablation: Large target tissue necrosis and mathematical modelling. *Physica Medica*, v. 32, n. 8, p. 961–971, 2016.



05

06

07

08