

Universidade de Brasília – UnB
Campus Gama – FGA
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

**APLICAÇÃO DE ALGORITMOS DE *Deep Learning* PARA ESTIMATIVA
DO VOLUME DE DANO TÉRMICO CAUSADO PELA APLICAÇÃO DE
RFA EM ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS *Ex Vivo***

MURILO VENTURIN

Orientadora: PROF^ª. DR^ª. SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES FLEURY ROSA
Coorientadora: PROF^ª. DR^ª. CÉLIA APARECIDA DOS REIS



UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FGA – FACULDADE GAMA



**APLICAÇÃO DE ALGORITMOS DE *Deep Learning* PARA ESTIMATIVA
DO VOLUME DE DANO TÉRMICO CAUSADO PELA APLICAÇÃO DE
RFA EM ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS *Ex Vivo***

MURILO VENTURIN

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. SUÉLIA DE SIQUEIRA RODRIGUES
FLEURY ROSA

CO-ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. CÉLIA APARECIDA DOS REIS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA

PUBLICAÇÃO: 146A/2021

BRASÍLIA/DF, SETEMBRO DE 2021

UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FGA – FACULDADE GAMA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

APLICAÇÃO DE ALGORITMOS DE *Deep Learning* PARA ESTIMATIVA
DO VOLUME DE DANO TÉRMICO CAUSADO PELA APLICAÇÃO DE
RFA EM ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS *Ex Vivo*

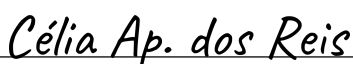
MURILO VENTURIN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS RE-
QUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA


APROVADA POR:



Prof^ª. Dr^ª. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa
(Orientadora)



Prof^ª. Dr^ª. Célia Aparecida dos Reis
(Co-orientadora)

Documento assinado digitalmente
 Fabio Viegas Caixeta
Data: 09/11/2021 11:09:51-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Fabio Viegas Caixeta
(Examinador interno)



Prof. Dr. Paulo Roberto dos Santos
(Examinador externo)

FICHA CATALOGRÁFICA

VENTURIN, MURILO

Aplicação de Algoritmos de *Deep Learning* para Estimativa do Volume de Dano Térmico Causado pela Aplicação de RFA em Ensaios Pré-Clínicos *Ex Vivo*.

72p., 210 × 297 mm (FGA/UnB Gama, Mestrado em Engenharia Biomédica, 2021).

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica, Faculdade UnB Gama, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica.

1. Ablação por Radiofrequência

2. *Deep Learning*

3. Inteligência Artificial

4. Algoritmo Preditivo

I. FGA UnB/UnB.

II. Título (série)

REFERÊNCIA

VENTURIN, MURILO (2021). Aplicação de Algoritmos de *Deep Learning* para Estimativa do Volume de Dano Térmico Causado pela Aplicação de RFA em Ensaios Pré-Clínicos *Ex Vivo*. Dissertação de mestrado em engenharia biomédica, Publicação 146A/2021, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 72p.

CESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: Murilo Venturin

TÍTULO: Aplicação de Algoritmos de *Deep Learning* para Estimativa do Volume de Dano Térmico Causado pela Aplicação de RFA em Ensaios Pré-Clínicos *Ex Vivo*

GRAU: Mestre

ANO: 2021

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

murilo.venturin@gmail.com

Brasília, DF – Brasil

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, pela capacidade de acreditar e investir em mim e pelo apoio incondicional durante toda a minha jornada, meu pai Gilmar Venturin, minha mãe Ivete Carniel Venturin, meus irmãos Mauricio e Diego Venturin.

Agradeço a minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa, pelos ensinamentos acadêmicos, por me motivar e inspirar a sempre fazer meu melhor. A minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Célia Aparecida dos Reis pelo auxílio e considerações neste trabalho.

Agradeço a Manoella Garcia dos Santos, que sempre esteve ao meu lado e me apoiou desde o início. Sua companhia e paciência foram essenciais.

Agradeço aos pesquisadores do LaB que me auxiliaram em várias etapas da pesquisa, compartilhando seus conhecimentos para o enriquecimento deste trabalho. Em especial aos pesquisadores Ronei, Paulo, Melissa, Mary-Ann e Luciana.

RESUMO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é o câncer de fígado mais comum no mundo, uma alternativa para tratamento do CHC é a ablação por radiofrequência (RFA). A RFA é um procedimento minimamente invasivo que gera dano térmico no tecido por meio da transferência de energia de radiofrequência (RF), o uso dessa técnica é recomendado para tumores de até 3 cm de diâmetro. Os diâmetros de ablação maiores são difíceis de se obter e a ablação incompleta pode resultar na permanência de tecido tumoral e recidiva do tumor. Para garantir que ocorra a ablação por completo do tumor é essencial o monitoramento de forma não invasiva do procedimento, as principais modalidades empregadas para acompanhar o volume de dano térmico causado pela RFA são baseadas em imagem. Durante a aplicação da RFA bolhas podem se formar no tecido dificultando a visualização da zona de ablação. Desta forma, o objetivo deste trabalho é o desenvolvimento e avaliação de dois algoritmos de *Deep Learning* para estimativa do volume de dano térmico causado pela aplicação de RFA em tecido hepático a partir de dados gerados pelo próprio equipamento de RF. Para alcançar esses objetivos foi montado um *setup* experimental, onde foram realizados experimentos com aplicação de RFA em fígado suíno *ex vivo* para aquisição dos dados do equipamento e volume de dano térmico. Os dados gerados foram utilizados na construção de dois algoritmos de *Deep learning*, *Multilayer Perceptron* (MLP) e *Long Short Term Memory* (LSTM). O desempenho dos modelos foi avaliado por meio de validação cruzada. Os resultados obtidos e comparação com dados presentes na literatura demonstram que o modelo *ex vivo* empregado consegue representar adequadamente um modelo *in vivo*, e que existe correlação entre os dados gerados pelo equipamento de RF e o desfecho do procedimento. Os dois algoritmos de *Deep learning* propostos foram capazes de estimar o volume de dano térmico com métricas de desempenho muito próximas. O modelo LSTM apresentou R^2 de 0,8264 e MAE de 0,8297 cm³, enquanto o MLP apresentou R^2 igual a 0,8204 e MAE de 0,9202 cm³. Com a utilização da validação cruzada foi observada maior estabilidade de predição no modelo LSTM. Este trabalho conclui que - os modelos conseguem realizar a estimativa do volume ablado e podem ser incorporados em equipamentos de RFA. Essa inserção auxilia na tomada de decisão e ajudar a mitigar um dos limitadores desta terapia, que é a ablação incompleta, sendo a solução para um problema que ainda estava em aberto na literatura.

Palavras-chave: Ablação por radiofrequência, Carcinoma Hepatocelular, *Deep Learning*, *Multilayer Perceptron*, *Long Short Term Memory*.

ABSTRACT

Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the most common liver cancer in the world, an alternative treatment for HCC is radiofrequency ablation (RFA). RFA is a minimally invasive procedure that generates thermal damage to tissue through radiofrequency (RF) energy transfer, the use of this technique is recommended for tumors with a maximum diameter of 3 cm. Larger ablation diameters are difficult to obtain and incomplete ablation may result in tumor tissue remaining and tumor recurrence. To ensure that the tumor is completely ablated, it is essential to monitor the procedure non-invasively, the main modalities employed to monitor the volume of thermal damage caused by RFA are based on image. During RFA application, bubbles can form in the tissue, making it difficult to visualize the ablation zone. Thus, the objective of this work is the development and evaluation of two Deep Learning algorithms to estimate the volume of thermal damage caused by the application of RFA in liver tissue from data generated by the RF equipment. To achieve these objectives, an experimental setup was built, where experiments were carried out with the application of RFA in ex vivo porcine liver for data acquisition of the equipment and the volume of thermal damage. The generated data were used in the construction of two Deep learning algorithms, Multilayer Perceptron (MLP) and Long Short Term Memory (LSTM). The performance of the models was evaluated through cross-validation. The results obtained and comparison with data in the literature demonstrate that the ex vivo model used can adequately represent an in vivo model, and that there is a correlation between the data generated by the RF equipment and the outcome of the procedure. The two proposed Deep learning algorithms were able to estimate the amount of thermal damage with very close performance metrics. The LSTM model presented R^2 of 0.8264 and MAE of 0.8297 cm³, while the MLP presented R^2 equal to 0.8204 and MAE of 0.9202 cm³. With the use of cross-validation, greater prediction stability was observed in the LSTM model. This work concludes that - the models are able to estimate the ablated volume and can be incorporated into RFA equipment. This insertion helps in decision making and helps to mitigate one of the limitations of this therapy, which is incomplete ablation, being the solution to a problem that was still open in the literature.

Keywords: Radiofrequency Ablation, Hepatocellular Carcinoma, Deep Learning, Multilayer Perceptron, Long Short Term Memory.

SUMÁRIO

1	Introdução	1
1.1	Definição do Problema	2
1.2	Objetivos	3
1.2.1	Objetivo Geral	3
1.2.2	Objetivos Específicos	3
1.3	Organização do Trabalho	3
2	Fundamentação Teórica	5
2.1	Ablação por Radiofrequência	5
2.1.1	Dano Térmico ao Tecido	6
2.1.2	Ablador Hepático SOFIA	7
2.1.3	Eletrodos	8
2.2	Fígado Humano	8
2.3	Carcinoma Hepatocelular	9
2.4	Deep Learning	10
2.4.1	Categorias	11
2.4.2	Redes Neurais Artificiais	12
2.4.3	<i>Multilayer Perceptron</i>	17
2.4.4	<i>Long Short Term Memory</i>	19
2.4.5	Implementação de Algoritmos de <i>Deep Learning</i> em Microcontroladores	22
2.5	Considerações Finais	22
3	Ensaio Experimental	24
3.1	Introdução	24

3.2	Materiais e Métodos	24
3.2.1	Procedimento Experimental	24
3.3	Resultados	28
3.3.1	Ensaaios Experimentais	28
3.3.2	Parâmetros Aferidos pelo Equipamento Gerador de RF	34
3.3.3	Correlação Entre as Variáveis	39
3.4	Conclusão do Capítulo	39
4	Estimativa do Volume de Dano Térmico	41
4.1	Introdução	41
4.2	Materiais e Métodos	41
4.2.1	Técnica de Validação Cruzada	41
4.2.2	Tratamento dos Dados	41
4.2.3	Métricas para Avaliação de Desempenho dos Modelos	43
4.2.4	Modelos de Deep Learning	44
4.2.5	Fluxo de Treino e Teste	47
4.3	Resultados	49
4.3.1	Divisão dos Dados em Grupos	49
4.3.2	<i>Multilayer Perceptron</i>	51
4.3.3	<i>Long Short Term Memory</i>	54
4.3.4	Comparação de Desempenho dos Modelos de IA	57
4.4	Conclusão do Capítulo	58
5	Conclusão	59
6	Trabalhos Futuros	61
7	Publicações	62
	Lista de Referências	62

LISTA DE TABELAS

3.1	Comparação entre os ensaios <i>ex vivo</i> realizados neste trabalho e ensaios <i>in vivo</i> encontrados na literatura.	34
3.2	Coefficiente de correlação de <i>Pearson</i> entre os dados obtidos nos ensaios e o volume de dano térmico causado ao tecido hepático.	39
4.1	Erro médio absoluto e R^2 obtidos pelo modelo MLP nos cinco grupos de treino e teste.	52
4.2	Erro médio absoluto e R^2 obtidos pelo modelo LSTM nos cinco grupos de treino e teste.	55
4.3	Comparação de desempenho entre o modelo MLP e LSTM.	57

LISTA DE FIGURAS

2.1	Ablador Hepático SOFIA. Equipamento de ablação por radiofrequência desenvolvido pela Universidade de Brasília em parceria com Ministério da Saúde.	7
2.2	Eletrodo de RFA da <i>Boston Scientific</i> modelo <i>LeVeen SuperSlim Needle</i> 2.0 do tipo guarda-chuvas.	8
2.3	Divisão do fígado humano em lobos.	9
2.4	Modelo de <i>Perceptron</i> proposto inicialmente por McCulloch e Pitts em 1943 e idealizado por Frank Rosenblatt em 1958.	13
2.5	Diferença de comportamento entre as funções de ativação sigmoide, TanH e ReLU para valores de entrada que variam de -10 até 10.	15
2.6	Arquitetura de uma rede MLP de três camadas, sendo uma camada de entrada de dados, duas camadas ocultas e uma camada de saída.	18
2.7	Demonstração dos dois sinais de propagação em uma rede do tipo MLP.	19
2.8	Representação de uma célula de memória LSTM.	21
2.9	Bloco de células de memória LSTM.	21
3.1	Representação da bancada experimental.	26
3.2	Demonstração do seccionamento realizado na peça para aferição do volume de dano térmico.	27
3.3	Resultado de um ensaio experimental, onde o procedimento de RFA foi aplicado.	29
3.4	Curvas de impedância, potência, tensão, corrente e temperatura resultantes de um ensaio de RFA em tecido hepático <i>ex vivo</i>	30
3.5	Diagrama de caixa e histograma de distribuição do volume de dano térmico obtido em cada ensaio.	31
3.6	Diagrama de caixas dos volumes de dano térmico obtidos pela ordem dos experimentos.	32

3.7	Ensaio <i>in vivo</i> , aplicação de RFA em tecido hepático de um suíno. Imagem do equipamento de <i>Ultrasom</i> utilizado para estimar a área de dano térmico.	33
3.8	Diagrama de caixa e histograma de distribuição do tempo de <i>Roll off</i> obtido em cada ensaio.	35
3.9	Diagrama de caixa e histograma de distribuição da temperatura média obtida durante cada ensaio.	36
3.10	Diagrama de caixa e histograma de distribuição da impedância média do tecido obtida durante cada ensaio.	36
3.11	Diagrama de caixa e histograma de distribuição da potência média fornecida pelo equipamento de RF ao eletrodo durante cada ensaio.	37
3.12	Diagrama de caixa e histograma de distribuição da tensão média fornecida pelo equipamento de RF ao eletrodo durante cada ensaio.	38
3.13	Diagrama de caixa e histograma de distribuição da corrente média fornecida pelo equipamento de RF ao eletrodo durante cada ensaio.	38
4.1	Representação da técnica de validação cruzada <i>K-fold</i> com $k=5$.	42
4.2	Arquitetura do modelo de MLP desenvolvido.	45
4.3	Arquitetura do modelo de LSTM desenvolvido.	47
4.4	Fluxograma de treino e teste dos modelos.	48
4.5	Diagrama de caixas representando o volume de dano térmico de acordo com a divisão das amostras em cinco grupos.	49
4.6	Diagrama de caixas representando tempo de ocorrência do <i>Roll off</i> , temperatura média, impedância média, potência média, tensão média e corrente média de acordo com a divisão dos dados em cinco grupos para aplicação de validação cruzada.	50
4.7	Função de perda resultante dos cinco treinos do modelo MLP.	51
4.8	Diagrama de caixas das métricas obtidas pelo modelo MLP nos grupos de treino e teste.	52
4.9	Predições feitas pelo modelo MLP no grupo de teste referente a cada treinamento.	53
4.10	Função de perda resultante dos cinco treinos do modelo LSTM.	54
4.11	Diagrama de caixas das métricas obtidas pelo modelo LSTM nos grupos de treino e teste.	55

4.12	Predições feitas pelo modelo LSTM para o grupo de teste referente a cada treinamento.	56
4.13	Comparação de desempenho entre o modelo MLP e LSTM.	57
4.14	Comparação de desempenho e estabilidade entre os modelo MLP e LSTM.	58

LISTA DE NOMENCLATURAS E ABREVIACOES

AdaGrad *Adaptive Gradient Algorithm*

Adam *Adaptive Moment Estimation*

CHC Carcinoma Hepatocelular

DL *Deep Learning*

IA Inteligencia Artificial

LaB Laboratório de Engenharia Biomédica

LSTM *Long Short Term Memory*

MAE *Mean Absolute Error*

MLP *Multilayer perceptron*

MS Ministério da Saúde

MSE *Mean Squared Error*

R² *Coeficiente de determinao*

ReLU *Rectified Linear Unit*

RF *Radiofrequência*

RFA *Radiofrequency Ablation*

RNA Rede Neural Artificial

RNN *Recurrent Neural Network*

RMS *Root Mean Square*, valor quadratico médio de um sinal

RMSE *Root Mean Square Error*

RMSProp *Root Mean Square Prop*

SOFIA *Software of Intensive Ablation*

TanH Tangente Hiperbólica

UnB Universidade de Brasília

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário do fígado mais comum no mundo, atingindo cerca de um milhão de pessoas por ano [62, 25]. Em escala global, esse tipo de carcinoma é o quinto câncer mais comum em homens e o sétimo em mulheres, correspondendo a terceira causa mais habitual de morte por câncer [36, 22].

O CHC pode ser causado por agentes externos ou pelo excesso de multiplicação das células, uma das principais características é sua agressividade. Quando detectado na fase sintomática o paciente sem tratamento tem expectativa de vida média inferior a um mês [25].

O tratamento definitivo para pacientes com CHC é o transplante hepático. Entretanto, devido a baixa disponibilidade de órgãos, falta de acesso a um centro de transplante ou condições clínicas desfavoráveis fazendo com que o paciente não atenda os critérios para transplantação do órgão, a maioria dos pacientes com CHC acaba por nunca receber o transplante [37, 76].

Outra opção para tratamento do CHC é a ressecção cirúrgica, que consiste em remover a parte do fígado que contém o tumor, com taxa de sobrevivência geral de cinco anos em cerca de 50 % dos casos [59]. Infelizmente, apenas 10 à 20 % dos pacientes com tumores hepáticos são passíveis de ressecção cirúrgica devido ao alto risco cirúrgico ou localização desfavorável do tumor [29].

A principal alternativa para o tratamento do CHC em pacientes que não são candidatos a ressecção cirúrgica é a ablação por radiofrequência (RFA) [41]. O tratamento com RFA é uma técnica minimamente invasiva onde ocorre dano térmico ao tecido por meio da transferência de energia de radiofrequência (RF).

A intervenção com RFA é indicada para pacientes com tumores em diversos locais, incluindo fígado, pulmões, rins e seios [92, 66, 39, 91, 90, 10]. No caso do CHC, o procedimento com RFA possui maior eficiência quando aplicado em pacientes com até 3 tumores, cada um com no máximo 3 cm de diâmetro, em tumores maiores a taxa de recidiva da doença aumenta devido a ablação incompleta [46, 45].

Na RFA um campo elétrico de alta frequência é induzido no tumor através de um eletrodo gerando um aquecimento resistivo, o aumento da temperatura na região tumoral

leva a necrose do tecido. O sucesso do procedimento requer que todo tecido tumoral seja ablado com o menor dano possível ao tecido saudável adjacente [41].

A limitação do uso de RFA em tumores menores de 3 cm está relacionada a ablação incompleta. Quando comparada a sobrevida de pacientes que passaram por ressecção cirúrgica e pacientes tratados com RFA percebe-se que, no caso de tumores maiores que 3 cm a ressecção proporciona uma sobrevida maior ao paciente. Em tumores menores que 3 cm não existe diferença significativa entre os tratamentos [51].

Os equipamentos geradores de RF podem ser usados com potências entre 50W e 200W e o controle da potência aplicada pode ser feito por meio da impedância do tecido. Porém, a potência não é o único fator determinante para obtenção de volumes de dano térmico maiores, o controle da temperatura e da impedância do tecido permitem melhores resultados, pois incluem perdas devido à perfusão sanguínea que atua como dissipador de calor. Para evitar recorrências o tumor precisa ser eliminado por completo, para isso a propagação de calor deve ser garantida em toda região tumoral [52].

O efeito conhecido como *Roll off* causa carbonização do tecido envolto ao eletrodo e diminui a entrega de energia, como consequência o volume de dano térmico do tecido pode conter resquícios do tumor. Esse efeito está relacionado a presença de altas temperaturas na área de ablação [32, 82, 17]. O processo de ablação também é limitado pela condutividade térmica e elétrica do tecido, tamanho do tumor, baixa precisão do posicionamento do eletrodo ao ser guiado por imagem e a ausência da margem de segurança de ablação de 0,5 cm [5].

1.1 DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

O monitoramento de forma não invasiva do resultado obtido após a aplicação da RFA é essencial para garantir a eficácia do tratamento [42]. As principais modalidades para monitorar o volume de dano térmico causado pelo procedimento incluem tomografia computadorizada, ressonância magnética, e ultrassom [84, 43, 67].

Os métodos acima mencionados são baseados em análise de imagem, onde o profissional precisa realizar uma análise subjetiva para definir qual foi a área efetivamente ablada. Além disso, durante a ablação pode haver a formação de bolhas no tecido onde a RFA está sendo aplicada, dificultando a visualização da zona de ablação por imagem [94].

Deste modo, este trabalho propõe, por meio da construção de um *setup* experimental e do desenvolvimento de dois modelos de inteligência artificial (IA), estimar o volume de dano térmico em procedimentos de RFA realizados em tecido hepático com uso ou não de terapias combinadas para diminuir as limitações do procedimento.

A estimativa do volume de dano térmico causado pela RFA após o fim do procedimento pode oferecer a oportunidade para o profissional da saúde melhorar a eficácia da ablação térmica de tumores hepáticos. É capaz de prover apoio a tomada de decisão e permitir um ajuste ou uma nova aplicação logo em seguida, a fim de evitar a permanência de tecido tumoral e recidiva do tumor.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho de pesquisa é o desenvolvimento e avaliação de desempenho de dois algoritmos de *Deep Learning* para estimativa do volume de dano térmico a partir de dados gerados pelo equipamento de RF em procedimentos de RFA aplicados em tecido hepático.

1.2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos necessários para que o objetivo geral seja alcançado são:

- Desenvolver o protocolo de RFA para ensaio em tecido de fígado suíno *ex vivo*;
- Obter dados experimentais de temperatura, tempo de *Roll off*, impedância do tecido, potência, tensão, corrente e volume de dano térmico;
- Desenvolver e treinar modelos de *Deep Learning* para realizar a estimativa do volume de dano térmico a partir dos dados gerados pelos ensaios experimentais;
- Avaliar o desempenho dos modelos propostos utilizando validação cruzada.

1.3 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

Este trabalho está organizado em 7 capítulos, incluindo este capítulo.

No capítulo dois é apresentada uma visão geral sobre a ablação por radiofrequência, relatando uma contextualização histórica sobre sua origem, principais conceitos e definições, também é explicado como a RFA causa dano térmico ao tecido e as variáveis envolvidas no processo. O ablator hepático SOFIA é evidenciado, bem como o eletrodo utilizado. Em seguida é feita uma breve revisão sobre a anatomia do fígado humano e sobre os possíveis tratamentos para o carcinoma hepatocelular e em qual cenário eles se aplicam.

Ainda no capítulo dois, são relatados os principais conceitos relacionados a *Deep Learning* e Redes Neurais Artificiais, incluindo uma contextualização histórica de como ocorreu a concepção do primeiro neurônio artificial e sua evolução até criar redes complexas. Por fim, são expostos os dois modelos de *Deep Learning* tratados neste trabalho, são eles, *Multilayer Perceptron* e *Long Short Term Memory*, assim como seus princípios de funcionamento.

O capítulo três descreve os ensaios experimentais realizados, com o objetivo de coletar dados de tensão, corrente, potência, impedância, tempo de *Roll off* e temperatura fornecidos pelo equipamento de RF durante os ensaios, e o volume de dano térmico causado pelo procedimento. Esse capítulo aborda também, a metodologia utilizada na realização dos experimentos e a análise dos dados obtidos.

O capítulo quatro detalha como foi feito o tratamento dos dados obtidos nos ensaios experimentais, métricas e técnica de validação cruzada utilizadas para avaliar o desempenho dos modelos preditivos desenvolvidos. Também é descrita a arquitetura dos modelos propostos e protocolo de treinamento. Por fim, são apresentados os resultados obtidos, incluindo variáveis de treinamento, métricas de desempenho e volumes de dano térmico preditos, realizando uma comparação entre o desempenho dos dois modelos.

O capítulo cinco expõe as conclusões finais do trabalho.

O capítulo seis apresenta os trabalhos futuros que podem ser desenvolvidos a partir dos achados desta dissertação.

O capítulo sete enumera a produção realizada durante a dissertação.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA

A técnica de RFA foi introduzida na área médica por meio da faca de Bovie desenvolvida em 1928 por Bovie e Cushing [16]. A faca de Bovie funcionava por meio da passagem de corrente de alta frequência provocando corte ou cauterização do tecido onde estava sendo aplicada.

As primeiras pesquisas que sugerem a utilização da RFA, para tratamento de tumores no fígado surgiram em 1990, utilizando não apenas o princípio de funcionamento da faca de Bovie, mas também o princípio físico da interação de corrente alternada e a propagação de calor em um circuito resistivo formado por tecido descrito por Organ em 1976 [49, 64, 57].

Durante a realização do procedimento de ablação por radiofrequência um equipamento gerador de ondas de radiofrequência transmite energia através de corrente alternada para um eletrodo que é colocado em contato com o tecido onde se deseja realizar a ablação. O eletrodo pode ser guiado por meio de tomografia computadorizada, ressonância magnética ou ultrassom [72].

A energia de radiofrequência necessita de um circuito fechado para que os elétrons circulem, dessa forma, quando são utilizados eletrodos monopolares para realizar a ablação do tecido tumoral é necessário também o uso de placas de terra [61].

O procedimento de RFA tem se mostrado uma boa alternativa no tratamento de câncer, é utilizado na remoção de tumores por dano térmico. Tumores em diversos tecidos podem ser removidos por meio da indução da necrose coagulativa devido à alta temperatura [8].

A RFA tem sido aplicada com êxito em pacientes que não são candidatos a cirurgia aberta devido aos riscos envolvidos. O carcinoma hepatocelular(CHC) é um exemplo onde o tratamento com RFA se tornou popular devido aos riscos de uma cirurgia aberta [78, 70].

Ao considerar que a RFA destrói o tecido de forma não seletiva, isto é, causando dano em tecido saudável caso esteja no raio de ação do eletrodo e deixando de produzir

dano em tecido tumoral que esteja fora do raio de ação do eletrodo, o monitoramento do volume de dano térmico causado é essencial para o sucesso da terapia.

Neste cenário, a utilização de um método preciso para identificar a localização da área afetada e o volume de dano térmico se faz necessário. Esse método tem o objetivo de evitar a permanência de tumores residuais que podem levar a recorrência do câncer, assim como evitar danificar tecido saudável [14].

2.1.1 Dano Térmico ao Tecido

O efeito do calor gerado pela energia de RF no tecido depende da temperatura atingida pelas células do tecido e da duração da exposição, assim como outros fatores anatômicos como densidade do tecido, perfusão sanguínea do órgão e concentração de eletrólitos [19].

O calor absorvido pelas células gera desnaturação proteica e conseqüentemente morte celular. Uma temperatura na faixa de 45 °C e 50 °C já pode causar a morte celular, quanto maior a temperatura menor é o tempo necessário para que a morte celular ocorra [47].

Na medida que o procedimento de RFA ocorre e a temperatura do tecido se eleva, a condutividade elétrica do tecido aumenta, facilitando a passagem de corrente elétrica e permitindo a absorção de mais energia. Este efeito se mantém até a temperatura em regiões vizinhas do eletrodo atingir valores próximos de 100 °C. Então ocorre a carbonização do tecido que isola eletricamente o eletrodo resultando em um aumento abrupto na impedância do tecido. Esse aumento súbito na impedância é conhecido como *Roll off*, e indica o fim do procedimento de ablação uma vez que não existe mais passagem de energia [82, 92].

O tempo de acontecimento do *Roll off* tem influência direta sobre o volume de tecido que sofre dano térmico, geralmente tempos de *Roll off* maiores proporcionam maiores volumes de dano térmico [17].

Tendo em vista controlar o tempo de *Roll off* e conseqüentemente controlar o volume de dano térmico algumas variáveis podem ser controladas, como a potência aplicada pelo equipamento de RF e a temperatura próxima ao eletrodo, com o objetivo de evitar a carbonização precoce do tecido e a interrupção do procedimento. Alguns estudos propõem a utilização de soluções que devem ser aplicadas na região de ablação para aumentar o tempo de *Roll off* [17].

Sabe-se que, o controle de determinadas variáveis pode afetar o volume de dano térmico, logo existe uma relação de causa e efeito. Este trabalho busca mapear as variáveis de tempo, tensão, corrente, temperatura, impedância e potência, e a partir das mesmas estimar o volume de dano térmico ao tecido.

2.1.2 Ablador Hepático SOFIA

O SOFIA (*Software of Intensive Ablation*), é um equipamento de ablação por radio-frequência desenvolvido pela Universidade de Brasília (UnB) e financiado pelo Ministério da Saúde (MS), para tratamento de câncer hepático.

Este equipamento opera em uma frequência de 500 KHz com potência máxima de 50 W (RMS) em uma faixa de impedância de 50 Ω a 300 Ω . O controle de potência entregue pelo equipamento pode ser feito de três maneiras: i) contínua onde o usuário configura um valor de potência de saída e o equipamento efetua o controle para manter esse valor constante independentemente das variações de impedância do tecido (este foi o protocolo utilizado nos ensaios experimentais realizados neste trabalho); ii) Pulsada, no qual o equipamento entrega potência por um determinado tempo e fica desligado por outro intervalo; e iii) Neste terceiro protocolo o usuário pode configurar o aumento gradual da potência [23, 2].

O gerador de RF SOFIA foi validado em ensaios *ex vivo* e *in vivo*, além de estar em conformidade com a norma ABNT NBR IEC 60601-2-2 (2013) que define os requisitos para a segurança e desempenho de equipamentos de alta frequência [47, 11]. O equipamento SOFIA pode ser observado na Figura 2.1.



Figura 2.1. Ablador Hepático SOFIA. Equipamento de ablação por radio-frequência desenvolvido pela Universidade de Brasília em parceria com Ministério da Saúde. Fonte: Autoria própria.

O equipamento de RFA SOFIA apresentado nesta seção foi utilizado para gerar a onda de RF que foi transmitida ao tecido durante a realização dos ensaios experimentais que compõem este trabalho.

2.1.3 Eletrodos

A energia de radiofrequência é entregue ao tecido através do eletrodo, o tamanho e geometria do eletrodo tem influência direta no volume de dano térmico do tecido. Os tipos de eletrodo mais conhecidos são o de formato guarda-chuvas *LeVeen*, o árvore de natal *StarBurst* e o eletrodo agulha [19, 54].

Eletrodos do tipo guarda-chuvas ampliam a superfície de contato com o tecido adjacente, reduzindo a impedância do circuito e permitindo maior transferência de energia. A densidade de corrente próximo ao eletrodo diminui, e desta forma, reduz o risco de carbonização do tecido. Outra característica deste tipo de eletrodo é que o crescimento da zona de ablação que se dá das pontas para o centro [19, 47].

O eletrodo tratado neste trabalho é da marca *Boston Scientific* modelo *LeVeen SuperSlim Needle 2.0* do tipo guarda-chuvas, ele não possui termômetros embarcados em suas hastes. Esse tipo de eletrodo possui hastes arqueadas quando abertos, lembrando o formato de um guarda-chuvas. Veja Figura 2.2.



Figura 2.2. Eletrodo de RFA da *Boston Scientific* modelo *LeVeen SuperSlim Needle 2.0* do tipo guarda-chuvas. Fonte: Autoria própria

O eletrodo apresentado nesta seção foi utilizado na realização dos testes experimentais, os motivos que levaram a sua escolha são: Compatibilidade com o equipamento SOFIA, simplicidade mecânica e custo acessível.

2.2 FÍGADO HUMANO

O fígado é o órgão do corpo humano que possui a maior volumetria entre as vísceras, pesa entre 1,2 e 1,5 Kg e está situado no quadrante superior direito da cavidade abdominal. O tecido hepático é constituído por lobos, sendo dois lobos anatômicos: lobo hepático esquerdo e lobo hepático direito. O lobo direito é aproximadamente seis vezes maior em relação ao lobo esquerdo. E dois lobos acessórios: lobo quadrado e lobo caudado [81, 23]. Veja Figura 2.3.

As células hepáticas ajudam o corpo a assimilar as substâncias nutritivas e excretar

os materiais residuais, assim como as toxinas. O fígado é um órgão vital que desempenha papel importante no armazenamento de glicose, ferro, cobre e vitaminas, além de produzir a bile que é indispensável na digestão de gorduras [68].

O fígado recebe a maior parte de seu suprimento sanguíneo oriundo do sistema venoso, chamado de sistema venoso portal, recebendo 75 % de seu suprimento sanguíneo através da veia portal e 25 % através da artéria hepática, que transporta sangue oxigenado. O sistema venoso portal drena sangue do estômago, pâncreas, intestino delgado e intestino grosso, carregando consigo materiais tóxicos e secreções [23].

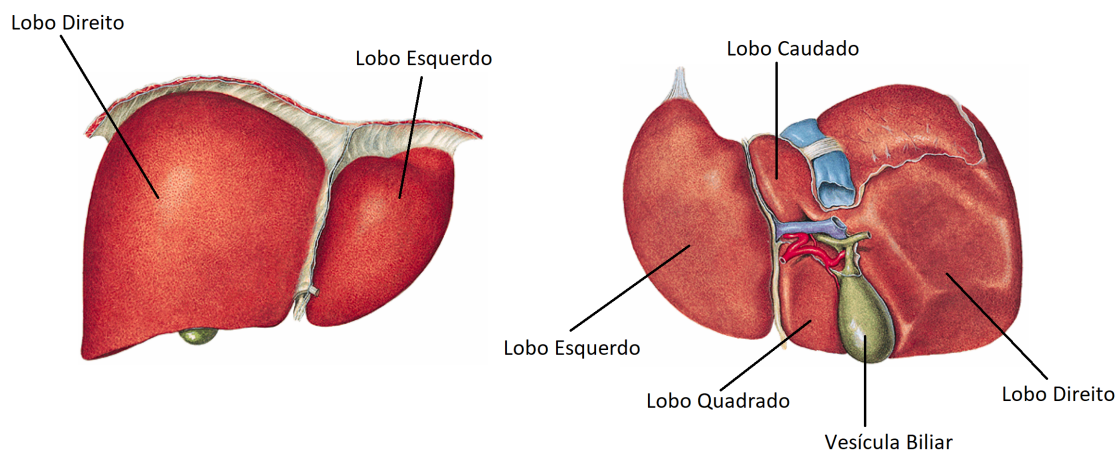


Figura 2.3. Divisão do fígado humano em lobos. Pode-se observar a diferença de tamanho entre o lobo esquerdo e direito e suas localizações, bem como os lobos acessórios. Fonte: Adaptado de [74].

O fígado apresentado neste tópico é o órgão tratado neste trabalho. Durante os ensaios experimentais foi utilizado modelo de fígado *ex vivo*, onde todos os lobos foram considerados para realização dos experimentos, desde que, atendessem os requisitos de volumetria mínima imposta pela metodologia adotada.

2.3 CARCINOMA HEPATOCELULAR

O CHC é o tumor hepático mais frequente no mundo, geralmente se desenvolve em pessoas com hepatite crônica e cirrose hepática. A taxa anual de pacientes que possuem cirrose e desenvolvem CHC é de 7 % [71]. No Brasil o CHC está relacionado em 98 % dos casos com cirrose hepática, a infecção pelo vírus da hepatite C em 54 % dos casos ou hepatite B em 16 % dos casos e ao consumo de álcool em 14 % dos casos [33].

A Portaria N° 602 de 2012 do Ministério da Saúde indica que, o método mais apropriado para realizar o acompanhamento da evolução do CHC é o BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer group*) [33]. O BCLC divide o estado da doença em 5 estágios:

- **BCLC 0:** Estágio muito precoce da doença, caracterizado por tumor único ocupando menos que 50 % do fígado em paciente assintomático;
- **BCLC A:** Estágio precoce do tumor, caracterizado por tumor único ocupando menos que 50 % do fígado ou até três tumores com diâmetro de até 3 cm em paciente assintomático;
- **BCLC B:** Estágio intermediário do tumor, caracterizado por tumor ocupando mais que 50 % do fígado ou multinodular em paciente assintomático;
- **BCLC C:** Estágio avançado do tumor, caracterizado por invasão vascular ou disseminação extra-hepática em paciente sintomático;
- **BCLC D:** estágio terminal do tumor, caracterizado pela incapacitação das funções hepáticas independentemente da extensão do tumor.

A ressecção cirúrgica que confere uma taxa de sobrevida de 5 anos em 50 % dos casos é indicada dependendo do estado clínico do paciente. Pode obter sucesso mesmo em tumores com mais de 10 cm de diâmetro, mas é recomendada no estágio inicial da doença (BCLC 0). Em pacientes cirróticos, apenas os que estiverem em estado inicial e com ausência de hipertensão portal são candidatos a ressecção [93].

O transplante hepático é uma opção para pacientes em estágios iniciais e precoce (BCLC A e B), com tumor único de até 5 cm de diâmetro, ou até 3 tumores com no máximo 3 cm de diâmetro cada, sem invasão vascular (células cancerosas nos vasos sanguíneos) e sem doença neoplásica (tumor que ocorre pelo crescimento anormal do número de células) extra-hepática [15, 26].

Quando o paciente não é candidato aos procedimentos acima citados ou está aguardando transplante hepático, o tratamento mais indicado é a RFA [41]. A RFA é indicada para estágios iniciais e precoce (BCLC A e B), com lesões tumorais de até 3 cm de diâmetro, distante de outros órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e cólon), em localização acessível e distante de ramos da veia hepática e veia porta [80].

Nos demais estágios, ou em casos que o paciente não é candidato aos procedimentos citados anteriormente, terapias químicas como a injeção percutânea de etanol (PEI) e quimioembolização transarterial (TACE) podem ser utilizadas [9].

2.4 DEEP LEARNING

Tecnologias que utilizam técnicas de inteligência artificial (IA) estão cada vez mais inseridas na sociedade moderna, presentes em sistemas de recomendação de conteúdo em sites de comércio virtual [83], filtragem de conteúdo em redes sociais [4] e até mesmo em

produtos como *smartphones* [34]. Esses sistemas são utilizados para identificar objetos [58], transcrever falas em textos [77], reconhecer texto em imagem [88], realizar análise de sentimento em texto [27, 13].

Cada vez mais, esse tipo de solução faz uso de uma classe de técnicas conhecidas como *Deep Learning* (DL). Na área da saúde, algoritmos de DL podem ser utilizados para detecção de câncer de mama [34], detecção de câncer de próstata [50] e detecção de arritmia cardíaca [28] por exemplo.

As técnicas de *machine learning* são limitadas em processar dados em sua forma bruta, exigindo uma engenharia cuidadosa para extração das características dos dados buscando transformar dados brutos em uma representação adequada para que esses algoritmos possam então entender os padrões envolvidos [40].

Algoritmos de *Deep Learning* são técnicas que permitem que a máquina seja alimentada pelos dados em sua forma bruta e descubra automaticamente uma forma de entender os padrões dos dados. Os algoritmos de DL possuem vários níveis de representação, compostos de módulos não lineares onde cada módulo transforma a representação em um nível superior mais abstrato, iniciando pela entrada. Dessa forma, funções muito complexas podem ser aprendidas [40, 55].

O aspecto principal dos algoritmos de DL é que a extração das características dos dados não é projetada por engenheiros humanos, elas são aprendidas diretamente a partir dos dados utilizando procedimentos próprios de aprendizado e generalização [7, 6].

Algoritmos de DL são muito promissores, já que dependem de pouca engenharia manual e pré-processamento dos dados, tirando proveito do aumento da capacidade de processamento dos computadores e da quantidade de dados disponíveis.

2.4.1 Categorias

Algoritmos de aprendizado de máquina podem ser categorizados pelos seus métodos de aprendizado da seguinte forma:

- **Aprendizado supervisionado:** Algoritmos de aprendizado supervisionado inferem uma função a partir de dados rotulados, isto é, para cada amostra enviada para o modelo também deve ser enviada a resposta correspondente, também chamada de *label*. Problemas de aprendizado supervisionado podem ser classificados em problemas de regressão e classificação. Em problemas de classificação o objetivo é tentar prever os resultados em uma saída discreta, ou seja, mapear as variáveis de entrada de forma a categorizar as amostras. Os de regressão têm como objetivo prever os resultados de uma saída contínua, o que significa que o modelo tenta mapear as

variáveis de entrada em uma função contínua.

- **Aprendizado não supervisionado:** Algoritmos de aprendizado não supervisionado aprendem a reconhecer padrões, relações, categorias ou regularidades a partir de dados não rotulados, apenas com base nas características das variáveis de entrada.
- **Aprendizado por reforço:** No aprendizado por reforço o algoritmo utiliza tentativa e erro para encontrar a solução para um problema proposto, recebendo recompensas para respostas corretas e penalidades para erradas. O objetivo do algoritmo é maximizar as recompensas, iniciando com tentativas aleatórias e finalizando com soluções sofisticadas após o treinamento [75].

Neste trabalho a abordagem de *Deep Learning* utilizada é de aprendizado supervisionado para resolver um problema de regressão.

2.4.2 Redes Neurais Artificiais

Este tópico e seus subtópicos fornecem uma visão geral dos principais componentes das Redes Neurais Artificiais (RNAs). RNAs são algoritmos computacionais inspirados na rede neural biológica do cérebro. Assim como o cérebro, uma RNA é composta por neurônios artificiais (daqui em diante chamados apenas de neurônios).

Os neurônios são conectados entre si de diversas formas a depender do tipo de RNA utilizada, e cada neurônio executa uma função e cálculos matemáticos sobre suas entradas para gerar a saída que será conectada na entrada de outros neurônios até gerar a saída final da rede.

2.4.2.1 Perceptron

Em 1943 McCulloch e Pitts propuseram a construção de uma máquina baseada no cérebro humano, o modelo proposto implementa de forma simplificada os componentes de um neurônio biológico [48]. O trabalho de McCulloch e Pitts inspirou outros cientistas ao longos dos anos, até que em 1958 Frank Rosenblatt desenvolveu o primeiro neurônio artificial que ficou conhecido como *Perceptron* [63].

O *Perceptron* funciona como um classificador linear binário, quando combinado com outros neurônios pode ser utilizado para realizar classificações não binárias e reconhecimento de padrão [73]. O modelo de um *Perceptron* pode ser observado na Figura 2.4.

Podemos descrever o *Perceptron* representado na Figura 2.4 matematicamente por meio das Equações 2.1 e 2.2.

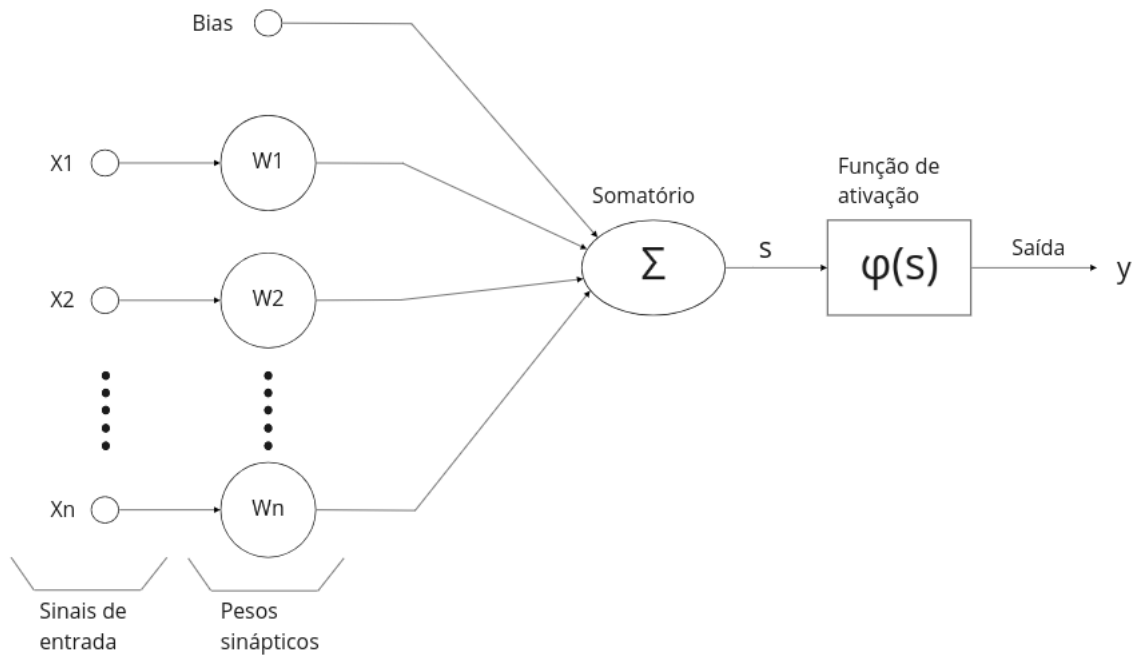


Figura 2.4. Modelo de *Perceptron* proposto inicialmente por McCulloch e Pitts em 1943 e idealizado por Frank Rosenblatt em 1958. Os sinais de entrada do neurônio são representados por X , os pesos aplicados sobre cada sinal de entrada a fim de quantificar a importância de cada sinal frente aos objetivos atribuídos ao neurônio são representados por W . Os valores passam por um somatório e posteriormente por uma função de ativação que pode ser escolhida de acordo com o problema proposto e finalmente é obtido o valor de saída do neurônio. Fonte: Autoria própria.

$$s = \sum_{i=1}^n W_i X_i + b \quad (2.1)$$

$$y = \varphi(s) \quad (2.2)$$

Nas equações acima, temos:

- X_i são os sinais de entrada;
- W_i são os pesos sinápticos aplicados sobre cada sinal de entrada;
- b é o bias do *Perceptron*;
- s é o somatório dos sinais de entrada e seus pesos;
- φ é a função de ativação;
- y é a saída do neurônio.

Como pode ser observado na Figura 2.4 e nas Equações 2.1 e 2.2, o *Perceptron* possui n entradas descritas por X_i , que serão ponderadas pelos pesos sinápticos W_i a fim de quantificar a importância de cada entrada frente ao objetivo do neurônio. O bias representado por b que também é conhecido por limiar de ativação e serve para diminuir ou aumentar o somatório de forma a ultrapassar o limiar da função de ativação. O somatório de todas as entradas ponderadas e do bias são passados como argumento para uma função de ativação, no modelo representada por φ , cujo resultado será a saída produzida pelo *Perceptron*, representada por y .

O processo de treinamento de um *Perceptron* consiste em fazer com que o neurônio aprenda quais são os valores ideais de cada peso e bias. Devido a sua característica simplista o *Perceptron* se limita à classificar padrões linearmente separáveis, funcionando como um classificador binário [73].

Um neurônio é uma unidade de processamento fundamental para o funcionamento de uma rede neural, formando a base para a construção de uma grande quantidade de modelos de IA. Ele está presente nas camadas dos modelos de *Deep Learning* tratados neste trabalho.

2.4.2.2 Funções de ativação

Como foi visto anteriormente, a função de ativação é o núcleo de um neurônio e por consequência de uma rede neural, algumas das funções de ativação mais comumente utilizadas no desenvolvimento de modelos de *Deep Learning* e aplicadas nos modelos presentes neste trabalho, são:

Sigmoide: É uma função não linear, com saída limitada entre 0 e 1. A Equação 2.3 demonstra a função sigmoide.

$$\varphi(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (2.3)$$

Tangente Hiperbólica (TanH): É a versão atualizada da função sigmoide, também é uma função não linear com intervalo de saída limitado entre -1 e 1. Geralmente a taxa de convergência de redes neurais é maior quando utilizado TanH em comparação com sigmoide. A Equação 2.4 demonstra como calcular a TanH.

$$\varphi(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} \quad (2.4)$$

Rectified Linear Unit (ReLU): Esta função forçará a saída a ser zero se o valor de entrada for menor ou igual a zero, caso contrário, o valor da saída será igual ao valor

de entrada. Em comparação com as duas funções anteriores, a função ReLU fornece uma taxa de computação mais rápida. A Equação 2.5 demonstra a função ReLU.

$$\varphi(x) = \max(0, x) \quad (2.5)$$

Na Figura 2.5 é possível observar os diferentes comportamentos das funções de ativação anteriormente mencionadas. Nota-se que a ReLU sobe abruptamente quando a entrada fica positiva e como a sigmoide tem uma transição suave. Essas características interferem diretamente no desempenho de uma rede neural, pois podem alterar completamente a resposta de um neurônio ou de uma camada inteira de uma rede [86].

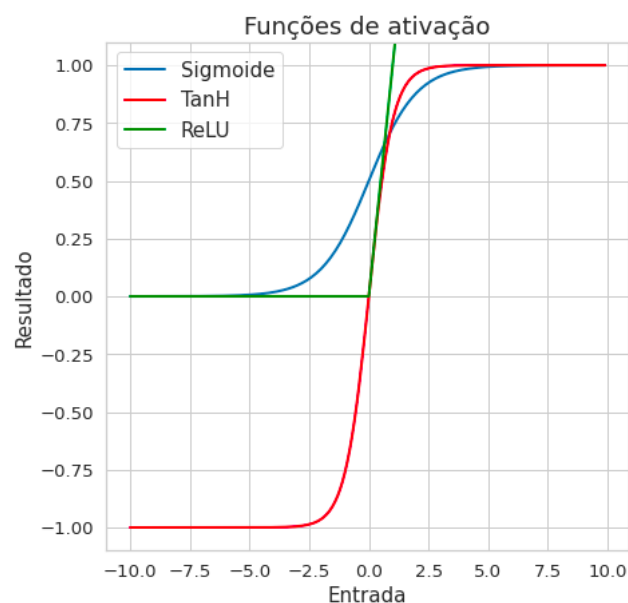


Figura 2.5. Diferença de comportamento entre as funções de ativação sigmoide, TanH e ReLU para valores de entrada que variam de -10 até 10. Fonte: Autoria própria.

2.4.2.3 Funções de perda

A função de perda também conhecida como *loss*, é utilizada durante o treinamento de uma rede neural artificial para calcular o erro das previsões feitas pela rede no conjunto de dados. De uma forma resumida, a função de perda quantifica o erro entre os valores preditos e os valores reais, e no processo de treinamento o modelo busca minimizar a soma desse erro em todas as amostras do conjunto de dados.

Em problemas de regressão algumas funções de perda comumente utilizadas são: *Mean absolute error* (MAE), *Mean squared error* (MSE) e *Root mean square error* (RMSE). Para solução de problemas de regressão utilizando modelo de *Deep Learning* a utilização da MAE como função de perda tem apresentado melhores resultados [60].

Abaixo uma descrição mais detalhada dessas funções:

- **Mean absolute error:** É a soma das diferenças absolutas entre as variáveis alvo e os valores preditos, mede a magnitude média dos erros em um conjunto de previsões sem considerar a direção do erro. A MAE é a *loss* utilizada no desenvolvimento dos modelos apresentados neste trabalho, sua fórmula pode ser observada na Equação 2.6.

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} |y_i - \hat{y}_i| \quad (2.6)$$

Na Equação 2.6: y representa o valor real observado e \hat{y} representa o valor predito pelo modelo. Essas definições também são válidas para as equações 2.7 e 2.8 subsequentes.

- **Mean squared error:** É a soma das distâncias quadradas entre a variável observada e os valores previstos. Sua fórmula pode ser observada na Equação 2.7.

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (2.7)$$

- **Root mean square error:** É a raiz quadrada do MSE, no RMSE o efeito de cada erro é proporcional ao tamanho do erro quadrático. Sua fórmula pode ser observada na Equação 2.8.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (2.8)$$

As funções de perda apresentadas neste tópico foram consideradas para modelagem dos algoritmos de *Deep Learning*, foi utilizada a de melhor resultado para o problema proposto.

2.4.2.4 Otimizadores

O treinamento de Redes Neurais Artificiais consiste em modificar os parâmetros do modelo de forma a reduzir a função de perda, para que a saída produza os resultados desejados. Os otimizadores têm a função de atualizar os pesos do modelo em resposta à saída da função de perda, buscando minimizar o erro. Em termos mais simples, a função de perda funciona como um guia, informando o otimizador quando ele está alterando os pesos do modelo na direção certa ou errada.

Existem diversos tipos de algoritmos de otimização que podem ser utilizados no desenvolvimento de modelos de *Machine Learning* ou *Deep Learning* [85]. Neste trabalho trataremos do otimizador *Adaptive Moment Estimation* (Adam), levando em consideração que esse foi o otimizador empregado na elaboração dos modelos aqui propostos.

Adam consiste em um método de otimização estocástica eficiente que requer apenas gradientes de primeira ordem com pouca necessidade de memória, ele calcula taxas de aprendizado adaptativas individuais para diferentes parâmetros de estimativas de primeiro e segundo momentos dos gradientes [38].

O otimizador Adam foi projetado para combinar as vantagens de outros dois algoritmos de otimização: *Adaptive Gradient Algorithm* (AdaGrad) [21], que funciona bem com gradientes esparsos, e *Root Mean Square Prop* (RMSProp) [79], esse funciona bem em configurações *on-line* e não estacionárias.

2.4.3 Multilayer Perceptron

Nos tópicos anteriores foi apresentado o *Perceptron*, que é basicamente uma rede neural de apenas uma camada que se limita à classificar padrões linearmente separáveis. Para superar as limitações do *Perceptron* será introduzida uma rede neural conhecida como *Multilayer perceptron* (MLP). Os pontos a seguir destacam as características básicas de uma MLP:

- As camadas da rede são formadas por *Perceptrons* e todos os neurônios da mesma camada utilizam a mesma função de ativação;
- A rede contém uma ou mais camadas ocultas;
- A rede contém um alto grau de conectividade entre os neurônios, a extensão dessas conexões é determinada pelos pesos sinápticos da rede.

A Figura 2.6 demonstra a arquitetura de uma rede MLP de três camadas, sendo uma camada de entrada de dados, duas camadas ocultas e uma camada de saída. Dizemos que é uma rede de três camadas pois não há processamento na camada de entrada, apenas distribuição dos dados para a camada posterior.

A rede apresentada é conhecida como *fully connected*, isso quer dizer que cada neurônio de qualquer camada está conectado a todos os neurônios da camada anterior e posterior. Como já explicado, a camada de entrada propaga o sinal para a camada posterior, que é a primeira camada oculta. As camadas ocultas são constituídas de neurônios e portanto, realizam processamento dos dados e propagam sua resposta para a próxima camada, dessa forma o sinal avança até chegar na camada de saída [89].

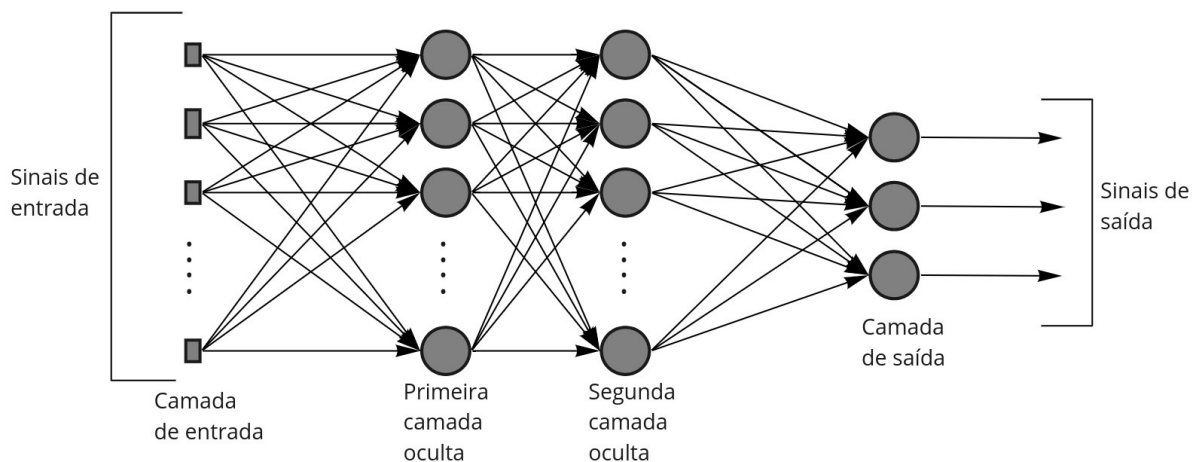


Figura 2.6. Arquitetura de uma rede MLP de três camadas, sendo uma camada de entrada de dados, duas camadas ocultas e uma camada de saída. O sinal de entrada se propaga para frente através da rede até chegar na camada de saída. Fonte: Autoria própria

As camadas ocultas de uma MLP atuam como detectores de *features*. A medida que o treinamento da rede progride, os neurônios das camadas ocultas começam aprender as características (*features*) que caracterizam os dados de treinamento, eles fazem isso por meio de uma transformação não linear dos dados [89, 73].

O MLP é um dos mais simples algoritmos de *Deep Learning*, assim como os demais algoritmos dessa natureza esse tipo de rede pode ser vista como uma “caixa preta”, pois não se sabe exatamente porquê a rede chega a determinados resultados. Outra característica é não existir uma regra para definir quantos neurônios deve ter cada camada ou quantas camadas devem constituir a rede, a modelagem da rede fica a critério de seu criador.

2.4.3.1 Algoritmo de backpropagation

O algoritmo de *backpropagation* é um método de treinamento para Redes Neurais Artificiais. Inicialmente os pesos de todos os neurônios são gerados aleatoriamente. Após uma rodada de treinamento o algoritmo avalia a contribuição de cada neurônio para o erro final com o objetivo de aprender os pesos de cada ligação em uma rede multicamadas. Os pesos que oferecerem a menor função de erro são a solução do problema [3].

No treinamento de uma MLP com algoritmo de *backpropagation* dois sinais são propagados pela rede (veja Figura 2.7) [73]:

- Sinal de função: Sinal que se propaga para frente pela rede e emerge na camada de saída. É chamado de sinal de função pois presume-se que ele desempenhe uma função útil para a solução do problema, e porque o sinal se propaga por cada

neurônio da rede que calcula uma função das entradas e seus respectivos pesos associados;

- Sinal de erro: O sinal de erro se propaga para trás, tendo origem na saída da rede e chegando até a camada de entrada. É conhecido como sinal de erro pois seu cálculo por cada neurônio da rede envolve uma função dependente de erro de uma forma ou de outra.

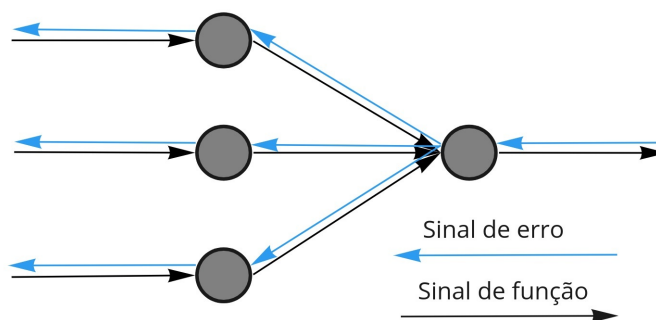


Figura 2.7. Demonstração dos dois sinais de propagação em uma rede do tipo MLP. Fonte: Autoria própria

Ambos os sinais de função e sinais de erro serão propagados pela rede e os pesos sinápticos ajustados até a rede atingir um critério de parada. Os critérios de parada são definidos na fase de modelagem da rede. Os critérios mais comuns são: quando a função de erro retorna um valor aceitável ou quando a rede atinge o número predefinido de iterações de treinamento (também conhecido como épocas).

Quando um modelo treina durante muitas épocas, ou com dados enviesados, ele acaba “decorando” os dados de entrada, ou seja, sabe exatamente qual deve ser a saída para minimizar a função de erro ao máximo para aqueles dados específicos, esse fenômeno é conhecido como *overfitting*. Quando ocorre o *overfitting* o modelo tem um desempenho excelente para os dados de treino e ruim para os dados de teste.

2.4.4 Long Short Term Memory

As Redes Neurais Artificiais tradicionais como a MLP apresentam bons resultados em reproduzir mapeamentos estatísticos dos dados, mas não possuem a capacidade de armazenar informações sobre conhecimentos prévios, pois o valor de saída desse tipo de RNA depende apenas do valor de entrada atual e dos pesos dos neurônios.

Nas redes conhecidas como Redes Neurais Recorrentes (*Recurrent Neural Network*, RNN) é possível utilizar informações anteriores a tarefa atual para compor a saída da rede [65]. Esse tipo de rede foi projetada para compreender uma representação temporal de dados sequenciais.

As RNNs apresentam bom desempenho em realizar tarefas de predição ou classificação que envolvem uma sequência temporal. Um cenário onde as RNNs são muito utilizadas é para predição de *frames* de vídeos, onde o uso de informações de *frames* anteriores podem ajudar no entendimento do *frame* atual e na predição dos próximos [56, 44].

O algoritmo de *Deep Learning* conhecido como *Long short-term memory* (LSTM) é um tipo de RNN. A LSTM foi desenvolvida em 1997 por Hochreiter e Schmidhuber, e projetada para lembrar informações por longos períodos temporais [30].

A arquitetura de uma rede LSTM é composta de conjuntos de sub-redes conectadas recorrentemente, chamadas de blocos de memória. Cada bloco contém uma ou mais células de memória conectadas, e cada célula possui três unidades multiplicativas que funcionam como portas de entrada, saída e esquecimento [35].

As portas multiplicativas permitem que as células de memória armazenem e acessem informações por longos períodos de tempo. As três portas recebem duas entradas, a entrada atual x_t e a saída da célula anterior h_{t-1} e geralmente utilizam a função de ativação *sigmoid* fornecendo uma saída binária [35, 12]. Suas funções são descritas a seguir:

- Porta de esquecimento (*Forget Gate*): Tem a função de remover informações que não são mais úteis para a célula;
- Porta de entrada (*Input Gate*): Porta responsável por adicionar informações úteis para o estado da célula;
- Porta de saída (*Output Gate*): É responsável por extrair informações úteis do estado atual para compor a saída da célula.

A Figura 2.8 representa uma célula de memória, onde C_{t-1} representa a memória da célula anterior, h_{t-1} representa a saída da célula anterior, x_t é a entrada da célula, h_t é a saída da célula e C_t é a memória de célula que será passada para a próxima célula.

As três portas constituem unidades de soma não lineares que coletam ativações de dentro e fora do bloco e controlam a ativação da célula por meio de multiplicações. A porta de entrada multiplica a entrada da célula e a saída da célula anterior após passar por uma função de ativação. A porta de esquecimento multiplica a entrada e o estado anterior da célula. E a porta de saída multiplica a entrada da célula e a memória de célula já com as ponderações feitas pelas demais portas [69].

A Figura 2.9 demonstra como as células são conectadas para poder formar uma camada. Dentro da mesma camada as células compartilham a saída atual h_t e a memória da célula C_t , passando assim as informações referentes a memória de longo e curto prazo.

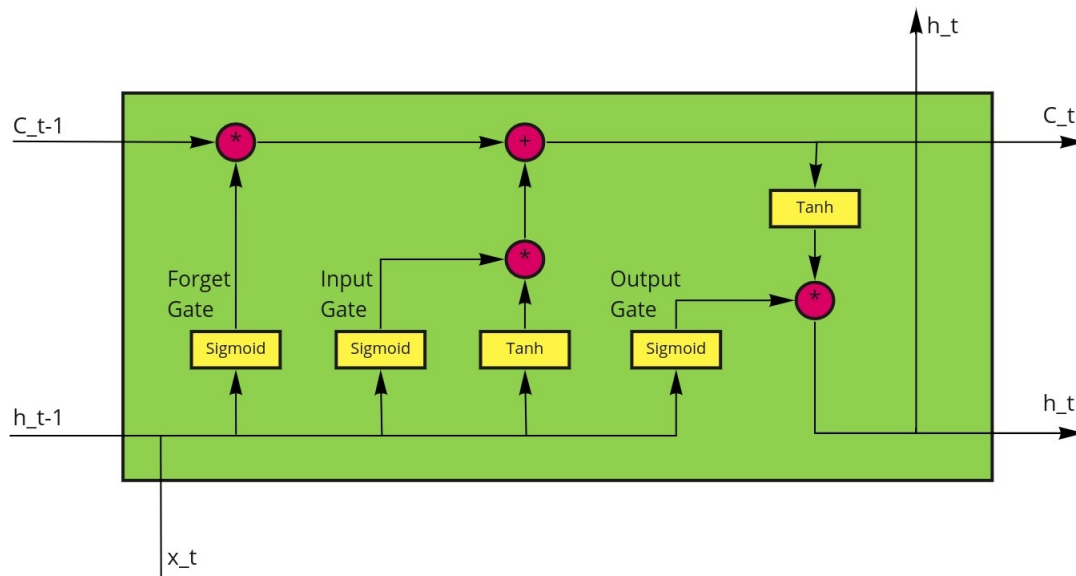


Figura 2.8. Representação de uma célula de memória LSTM. Onde C_{t-1} representa a memória da célula anterior, h_{t-1} representa a saída da célula anterior, x_t é a entrada da célula, h_t é a saída da célula e C_t é a memória de célula que será passada para a próxima célula. Fonte: Autoria própria.

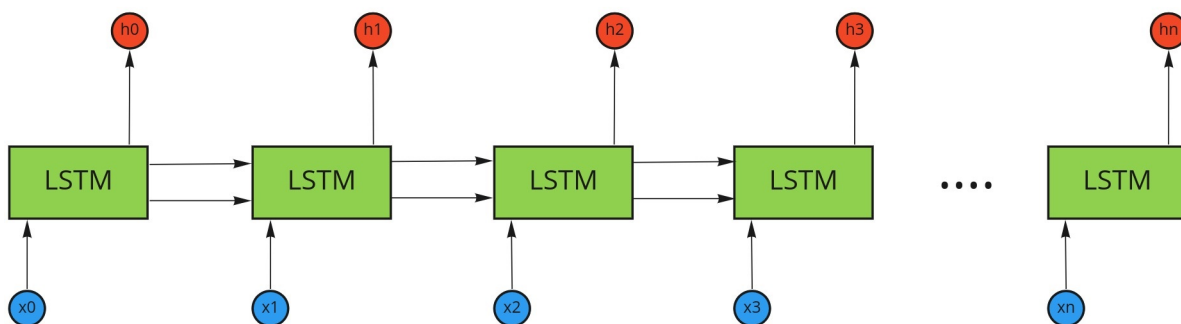


Figura 2.9. Bloco de células de memória LSTM. Na imagem é apresentado um bloco de células de tamanho n , com o mesmo número de entradas e saídas. As células do mesmo bloco ou camada compartilham informações de longo e curto prazo, facilitando o armazenamento de informações. Fonte: Autoria própria.

Cada célula de uma rede LSTM pode ser considerada análoga a um *perceptron* para a rede MLP, para construir uma RNA utilizando LSTM basta conectar as células entre si. Assim como na MLP, não existe uma regra de quantas células ou quantas camadas devem ser utilizadas na construção de uma rede LSTM, a modelagem da rede fica a critério do criador. Geralmente, ao final de uma rede LSTM existe uma estrutura de *Perceptrons* para então gerar a saída da rede.

O algoritmo de *Deep Learning* LSTM é mais complexo e sofisticado quando comparado com a MLP, fazendo uso de memória de longo e curto prazo consegue compreender padrões em dados temporais (tipo de dado tratado neste trabalho) [31]. Ainda assim, a MLP é amplamente utilizada e apresenta bons resultados a depender das características

dos dados que estão sendo analisados. Tal como na MLP, na LSTM também não se sabe exatamente porquê a rede chega a determinado resultado, sendo essa uma característica dos modelos de *Deep Learning*.

2.4.5 Implementação de Algoritmos de Deep Learning em Microcontroladores

Os modelos de *Deep Learning* apresentados neste trabalho foram implementados com auxílio da biblioteca *TensorFlow*. Essa biblioteca foi desenvolvida pelo *Google* em 2015 e é utilizada para implementar e executar algoritmos de *Machine Learning* e *Deep Learning* em uma ampla variedade de sistemas, incluindo microcontroladores. Mais especificamente para os que empregam processadores baseados na arquitetura *Arm Cortex-M Series*, isto inclui o microcontrolador *espressif ESP32*. Para dispositivos mais potentes como *Raspberry Pi*, que possui sistema operacional incorporado a implementação é mais fácil [1].

Para implementação em microcontroladores foi criado o *TensorFlow Lite*, uma versão mais leve da biblioteca original [20]. Os modelos de *Deep Learning* desenvolvidos neste trabalho podem ser convertidos para *TensorFlow Lite*.

Com o intuito de reduzir ainda mais o tamanho dos modelos e processamento necessário para executá-los pode ser utilizado um processo de otimização chamado de *Quantization*. Esse tipo de otimização transforma os pesos sinápticos salvos em 32-bit floating-point para 8-bit integers, reduzindo o tamanho dos modelos na ordem de 4 vezes e permitindo previsões mais rápidas, com este processo também existe perda no desempenho dos modelos [87].

A implementação com a biblioteca *TensorFlow Lite* pode ser feita tanto em linguagem de programação C++ quanto em *Python*, ficando a critério do desenvolvedor utilizar a linguagem de programação compatível com o microcontrolador empregado [87].

Embarcar os algoritmos de *Deep Learning* em um equipamento de RFA não faz parte do escopo deste trabalho. Este tópico trouxe uma breve descrição de como esta implementação pode ser feita com o objetivo de guiar trabalhos futuros.

2.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo foram descritos os principais conceitos sobre ablação por radiofrequência, mostrando seu funcionamento e elementos inerentes ao tratamento, assim como o órgão alvo. Também foram apresentados conceitos de *Deep Learning*, como esses algoritmos conseguem compreender padrões em dados e os elementos que os compõe.

Além disso, a arquitetura de dois tipos de algoritmos de *Deep Learning* (MLP e LSTM)

e suas diferenças foram abordadas. Esses mesmos algoritmos foram utilizados para realizar a estimativa de dano térmico causado pela aplicação RFA em tecido hepático neste trabalho.

3 ENSAIOS EXPERIMENTAIS

3.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo é apresentada a metodologia utilizada na realização dos ensaios experimentais, detalhando os materiais e protocolos empregados. Os resultados obtidos são discutidos e é realizada uma análise dos dados. Os dados coletados nesta etapa serão utilizados na fase de desenvolvimento dos modelos de inteligência artificial para produzir a estimativa do volume de dano térmico.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Procedimento Experimental

Foram conduzidos ensaios experimentais em modelo de fígado suíno *ex vivo*, que produziram os dados de tensão, corrente, potência, impedância, temperatura e volume de dano térmico.

A quantidade de experimentos realizados foi definida a partir de estudos anteriores [51, 18, 17, 23, 47], e com base em uma quantidade mínima de amostras para que seja possível treinar e validar os modelos de *Deep Learning* propostos. Dessa forma, concluiu-se 140 ensaios dos quais foram excluídos 6 devido a resultados insatisfatórios causados pelo mau posicionamento do eletrodo durante o ensaio.

Os ensaios sucedidos nesta pesquisa ocorreram na bancada do Laboratório de Engenharia Biomédica (LaB) da UnB. Os seguintes equipamentos foram utilizados para contemplar a metodologia proposta:

- Ablador hepático SOFIA;
- Termômetro digital da marca VWR e modelo *Traceable*;
- Eletrodo tipo guarda-chuva da empresa *Boston Scientific* modelo *LeVeen SuperSlim Needle 2.0*;
- Balança digital marca *Gifthome* modelo SF-400;

- Banho maria da marca Marconi modelo MA 184;
- Peças de fígado suíno *ex vivo*;
- Suporte para fixar o eletrodo;
- Placa de aço inoxidável utilizada como placa de terra;
- Paquímetro digital;
- Bisturi e luvas descartáveis.

Todos os ensaios foram executados seguindo um mesmo protocolo experimental, buscando manter as mesmas condições durante o estudo por completo, a temperatura ambiente durante a realização dos experimentos foi mantida em 25 °C. A implementação do protocolo experimental é explicada nos subtópicos a seguir.

3.2.1.1 Peças de fígado

As peças de fígado suíno foram adquiridas em um matadouro local, foi adotado o tempo de *post mortem* de no máximo 2 horas para realização dos ensaios. Após a realização dos ensaios as mesmas foram devidamente descartadas.

Cada peça de fígado foi cortada em formato de cilindro, com dimensões aproximadas de 10 cm de diâmetro e 4 cm de altura, para isso foi utilizado um bisturi comum. Peças com dimensões menores do que o especificado ou com passagem de muitas veias foram descartadas.

Após o corte as peças foram pesadas com auxílio de uma balança digital, para garantir que todas as amostras tivessem pesos aproximados. Em seguida foram colocadas em banho maria à temperatura de 37 °C para que se mantivessem aquecidas e simular a temperatura média corporal. Antes de colocar as amostras em banho maria elas foram inseridas dentro de sacos plásticos para evitar o contato com a água do equipamento.

3.2.1.2 Bancada experimental

Para realização das ablações foi montada uma bancada experimental, onde os equipamentos e amostras utilizadas nos ensaios foram dispostos, conforme descrito na Figura 3.1.

Durante a realização dos ensaios as peças de fígado suíno *ex vivo* foram mantidas em banho maria até o momento da ablação. Foi utilizado um suporte para o eletrodo e termômetro para garantir que a profundidade de inserção dos mesmos seja sempre igual. Água deionizada foi utilizada para limpeza do eletrodo após cada ensaio.

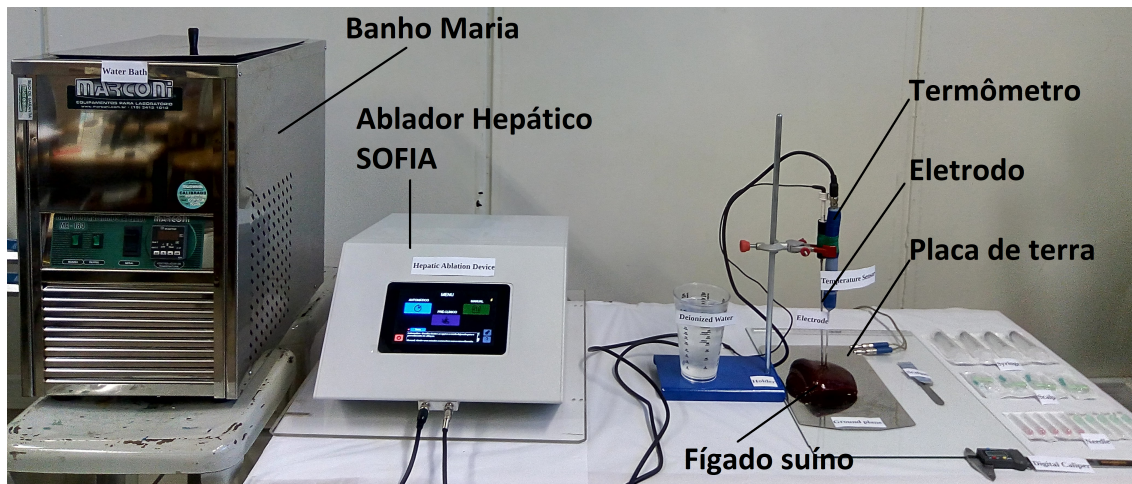


Figura 3.1. Representação da bancada experimental. As peças de fígado suíno *ex vivo* foram mantidas em banho maria até o momento da ablação. O equipamento de RF utilizado foi o SOFIA programado para fornecer 15 W de forma constante. Utilizou-se um suporte para segurar o eletrodo e o termômetro, a peça de fígado que esta sendo ablada fica sobre uma placa de metal que tem a função de placa de terra. Água deionizada foi utilizada para limpeza do eletrodo após cada ensaio. Fonte: Autoria própria.

3.2.1.3 Protocolo de RFA

Foi utilizado o eletrodo guarda-chuva da empresa *Boston Scientific* modelo 2.0, com diâmetro de abertura no tecido de 20 mm e comprimento de cânula de 15 cm. posicionou-se o eletrodo de forma perpendicular a peça de fígado e inserido na parte central da amostra. A configuração do eletrodo foi de abertura máxima do início ao fim do ensaio.

O SOFIA obteve sua configuração apta para potência constante de 15 W (RMS). O término do experimento se dava quando o equipamento de ARF detectava o acontecimento do *Roll off*, sinalizando o fim da ablação, ou quando o procedimento atingia o tempo limite de 10 minutos.

A temperatura era medida por um sensor termopar externo da marca VWR e modelo *Traceable*, fixado a 1,0 cm de distância do centro do eletrodo. O fato do equipamento de RFA SOFIA não possuir sensor de temperatura embarcado no eletrodo não permitiu mensurá-la no ponto central da ablação.

3.2.1.4 Aquisição dos dados experimentais

Ao início de cada ensaio a amostra era catalogada com o número do experimento, foi anotado a hora de início e término da ablação. Ao final do procedimento as peças foram seccionadas para aferição da zona de dano térmico e registro fotográfico.

Para capturar os dados de tensão, corrente, potência e impedância no decorrer do

experimento utilizou-se o sistema interno do equipamento de RFA SOFIA, que gera uma planilha com os dados citados ao final da ablação. Ao término de cada ensaio a planilha era salva inserindo no nome do arquivo o número do referido experimento.

Os dados de temperatura foram registrados em uma planilha separada, identificada também com o número do experimento. A taxa de amostragem utilizada no equipamento de RFA e no sensor de temperatura foi de 1 Hz.

3.2.1.5 Estimativa do volume de dano térmico

Após o término da ablação as peças de fígados foram seccionadas no plano x e y e as aferições das medidas de cada eixo realizadas. Então cada metade é seccionada novamente na direção z para aferição da profundidade, as medições foram realizadas com o auxílio de um paquímetro digital com precisão de 0,01 mm.

Uma ilustração do seccionamento x, y e z realizado na peça de fígado para aferição do volume de dano térmico pode ser vista na Figura 3.2. A área de dano térmico foi identificada por meio da mudança na coloração do tecido, o que indica a desnaturação proteica.

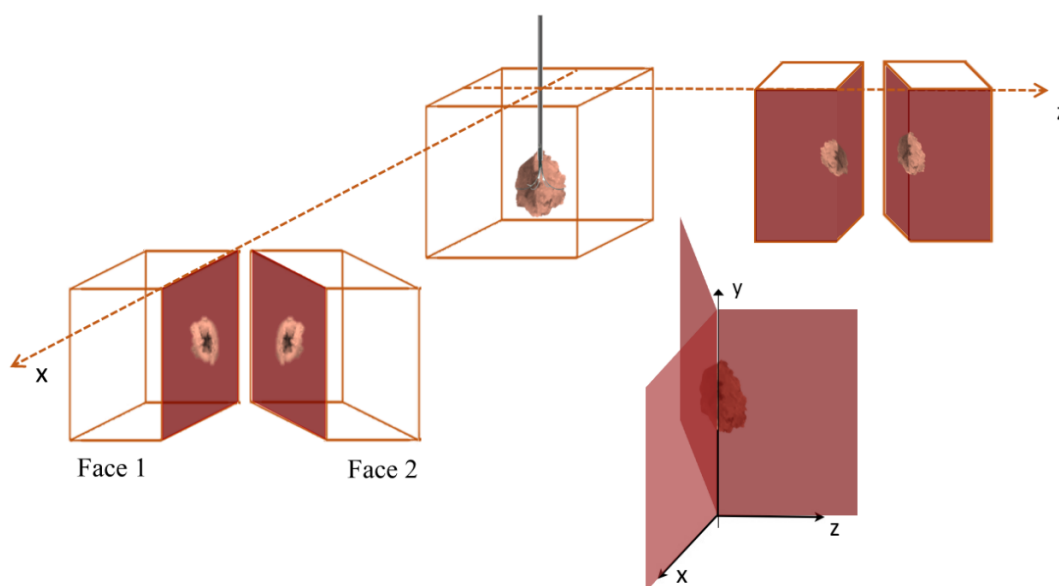


Figura 3.2. Demonstração do seccionamento realizado na peça para aferição do volume de dano térmico. Primeiro foi feito um corte em x onde é medido o eixo vertical e o eixo horizontal, depois o corte em z para aferição da profundidade. Fonte: [47].

O volume de dano térmico foi estimado por meio da aproximação com o volume de um elipsoide, como mostra a Equação 3.1.

$$V = (x_{raio} * y_{raio} * z_{raio}) \frac{4\pi}{3} \quad (3.1)$$

Onde, x_{raio} , y_{raio} e z_{raio} são os raios médios de dano térmico no tecido.

Esse tipo de abordagem possui erros associados. O tecido hepático tem elasticidade que pode interferir na medição dos eixos após o corte da peça. Além disso, nem sempre o volume ablado possui o formato adequado para ser aproximado com o volume de um elipsoide. Segundo Marques, M. P. (2016), esse tipo de aproximação é capaz de gerar erros de até 20 % nos volumes calculados [47].

3.2.1.6 Correlação entre as variáveis

Para avaliar a correlação entre os dados obtidos nos ensaios e o volume de dano térmico gerado foi utilizado o coeficiente de correlação de *Pearson*, que indica o grau de relação entre duas variáveis quantitativas.

O coeficiente de correlação de *Pearson* pode ter resultados que variam de -1 até 1. Valores próximos a 1 indicam uma relação linear positiva entre as variáveis, enquanto valores próximos a -1 indicam correlação negativa. Um coeficiente próximo de 0 indica que não existe relação entre as duas variáveis, quanto mais o coeficiente se aproxima de -1 ou 1 mais forte é a correlação. A Equação 3.2 demonstra como este coeficiente é calculado.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{(\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2)(\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2)}} \quad (3.2)$$

Na Equação 3.2 x e y são as variáveis que se deseja calcular a correlação, e \bar{x} e \bar{y} são as médias dos valores de x_i e y_i .

3.3 RESULTADOS

Esta seção retrata os resultados obtidos por meio dos ensaios discutidos anteriormente, os quais adotaram amostras de fígado suíno *ex vivo*.

3.3.1 Ensaios Experimentais

Como descrito na metodologia, a aferição do volume de dano térmico de cada amostra foi feita por meio do seccionamento da peça e o limite de dano térmico definido com base

na coloração do tecido. A Figura 3.3 demonstra o resultado de um ensaio experimental, que possibilita observar a diferença de cor entre a área que sofreu desnaturação proteica e o restante da amostra. Também é possível reparar no seccionamento da peça e os eixos que foram aferidos para estimar o volume de dano térmico aproximado para o volume de um elipsoide.

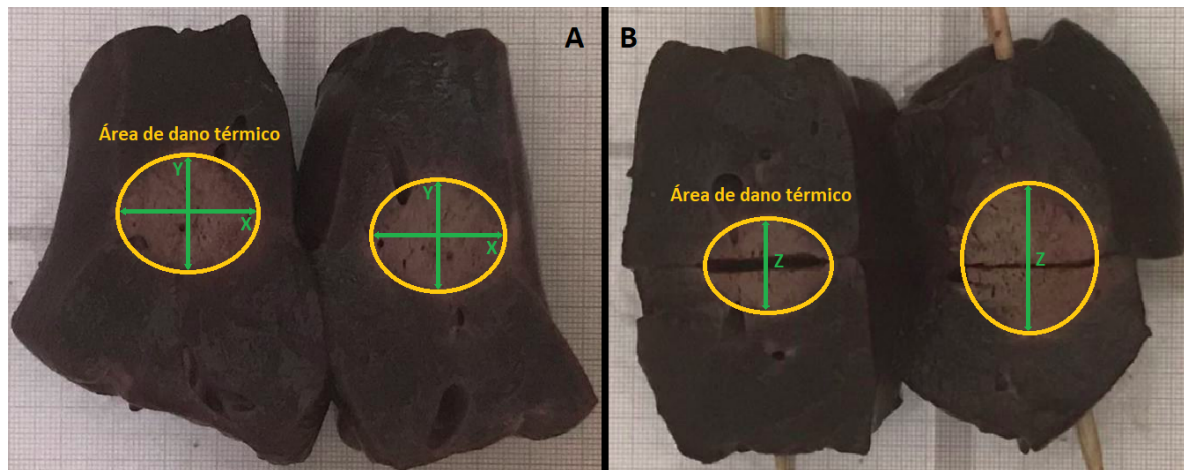


Figura 3.3. Resultado de um ensaio experimental, onde o procedimento de RFA foi aplicado. Na Figura, A - medição dos eixos X e Y da área de dano térmico, B - medição do eixo Z da área de dano térmico para posterior cálculo do volume. Fonte: Autoria própria.

Na Figura 3.4 podem ser observados os dados de impedância, potência, tensão, corrente e temperatura coletados durante a realização de um ensaio de RFA em tecido hepático *ex vivo* que durou 133 s. Pode-se perceber que logo após o início da ablação a impedância decai, permanecendo neste patamar até atingir o *Roll off*, que é caracterizado pelo aumento abrupto da impedância do tecido e neste caso acontece por volta de 130 s após o início do ensaio.

No mesmo momento que acontece o *Roll off* também ocorre queda na corrente elétrica, pois como já explicado a carbonização do tecido na região próxima ao eletrodo impede a transferência de energia. Ao passo que a corrente diminui, o equipamento aumenta substancialmente a tensão fornecida ao eletrodo com o objetivo de manter a potência constante.

Nota-se que o sistema de controle do equipamento teve dificuldade em manter a potência constante no momento em que houve uma alteração elevada e rápida da impedância do tecido. O gráfico de temperatura demonstra que o *Roll off* ocorreu quando o termômetro media aproximadamente 60 °C, lembrando que o termômetro não foi posicionado no centro da ablação devido a limitações técnicas.

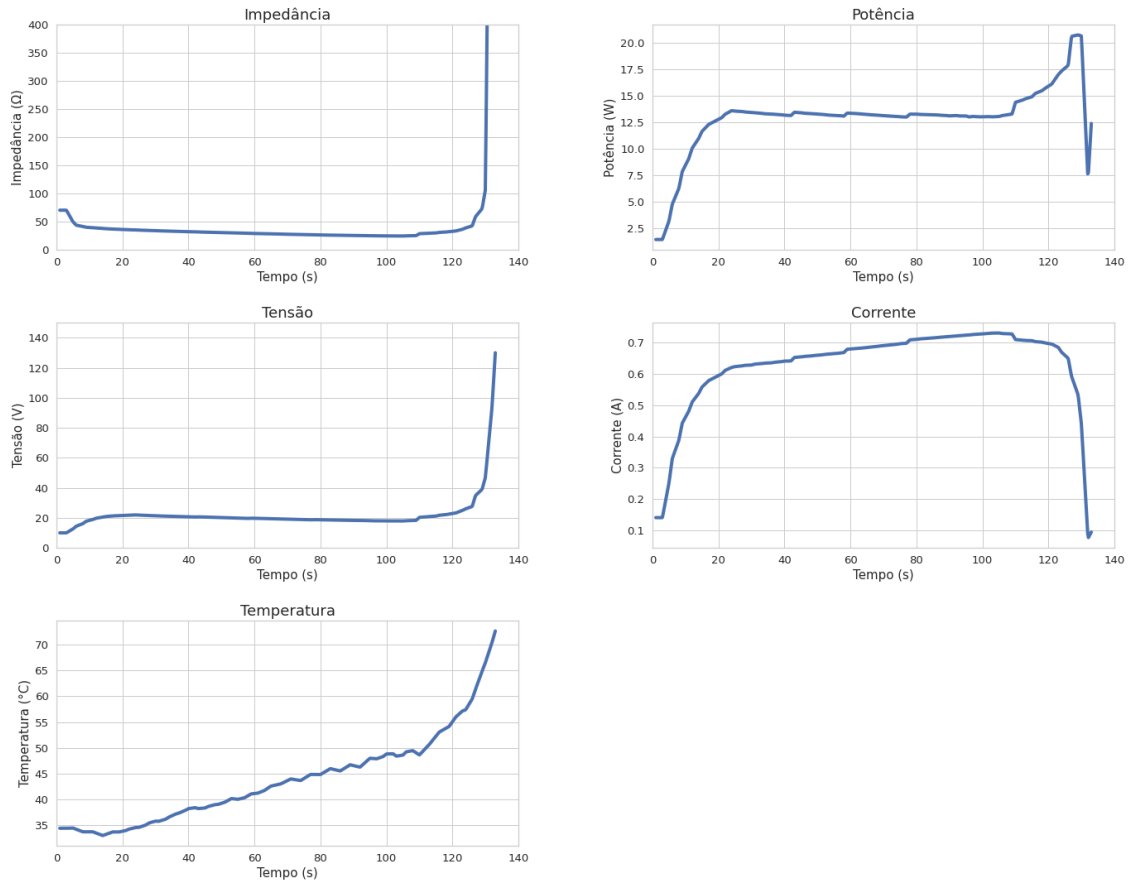


Figura 3.4. Curvas de impedância, potência, tensão, corrente e temperatura resultantes de um ensaio de RFA em tecido hepático *ex vivo*. O volume de dano térmico gerado pelo ensaio em questão foi de 4,4 cm³. O aumento abrupto da impedância do tecido que caracteriza o acontecimento do *Roll off* pode ser observado no gráfico de impedância (acontece por volta de 130 s). No mesmo momento pode ser constatado que a passagem de corrente cai para um valor próximo de zero. Fonte: Autoria própria.

3.3.1.1 Volumes de dano térmico obtidos

O volume de dano térmico médio dos experimentos foi de $4,56 \pm 3,25$ cm³, o volume máximo obtido foi de 18,03 cm³ e o mínimo foi de 0,32 cm³, como é ilustrado na Figura 3.5. Essa oscilação de valores pode ter ocorrido devido as diferentes partes do fígado utilizadas em cada ensaio, considerando que todas as amostras foram seccionadas do mesmo tamanho mas são provenientes de diferentes regiões do fígado suíno.

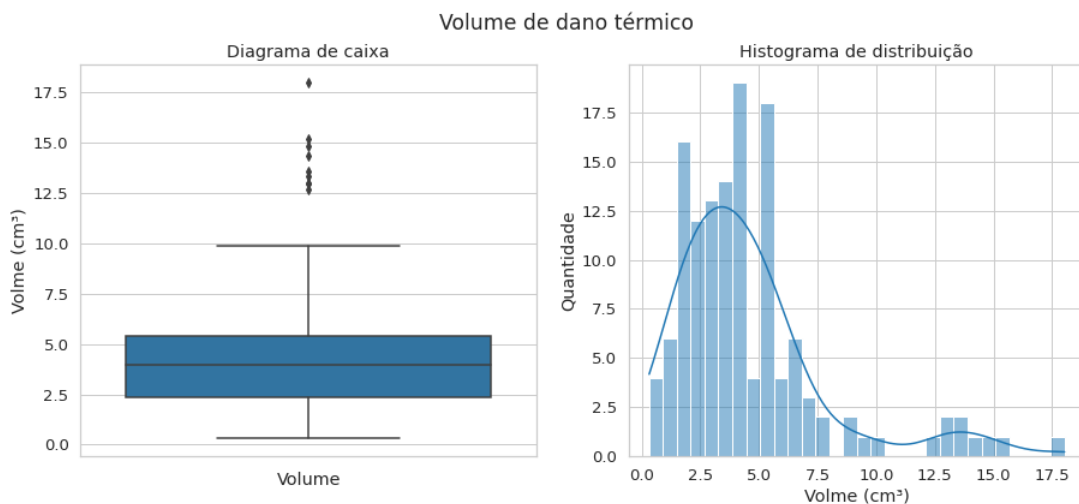


Figura 3.5. Diagrama de caixa e histograma de distribuição do volume de dano térmico obtido em cada ensaio. O diagrama de caixa apresenta os seguintes valores: mínimo 0,32, q1 2,38, mediana 3,99, q3 5,40 e máximo 18,03. O diagrama de distribuição apresenta os mesmos valores de uma forma mais visual, foram utilizadas 30 divisões para agrupar os dados em intervalos. Fonte: Autoria própria.

3.3.1.2 Influência do tempo de post mortem no desfecho dos ensaios

Para garantir que o tempo de *post mortem* não ultrapassasse o máximo estipulado de 2 horas foi necessário dividir os ensaios em 14 etapas. Em cada uma, novas peças de fígado suíno eram adquiridas no matadouro e colocadas em banho maria. De forma que possibilitou realizar entre 9 e 11 experimentos em cada etapa antes que o tempo máximo fosse atingido.

As primeiras amostras abradas tiveram um tempo de *post mortem* de até 100 minutos inferior as últimas peças ensaiadas e ficaram por menos tempo em banho maria.

A Figura 3.6 demonstra os volumes de dano térmico obtidos pela ordem dos experimentos. Percebe-se que as medianas estão próximas e os *outliers* distribuídos. Isso significa que, tempos de *post mortem* com diferença de até 100 minutos com a amostra permanecendo em banho maria não alteraram as características do tecido ao ponto de influenciar no desfecho dos ensaios.

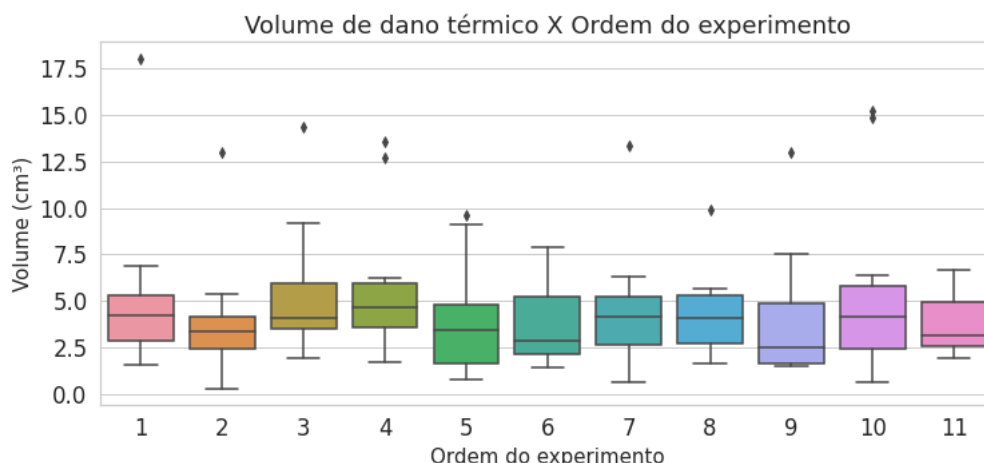


Figura 3.6. Diagrama de caixas dos volumes de dano térmico obtidos pela ordem dos experimentos. O eixo Y representa o volume de dano térmico atingido e o eixo X representa a ordem na qual a amostra foi ablada. Foi possível realizar entre 9 e 11 experimentos antes que atingisse o tempo máximo de *post mortem* e novas peças de fígado fossem adquiridas para iniciar novamente os ensaios. Amostras ensaiadas primeiro tiveram tempo de *post mortem* inferior e ficaram por menos tempo em banho maria. Nota-se que, as medianas estão próximas e os *outliers* estão distribuídos não demonstrando alteração no volume de dano térmico em decorrência da ordem do experimento. Fonte: Autoria própria.

3.3.1.3 Comparação com experimentos in vivo

Os trabalhos de Marques, M. P. (2016), Montilla Perafán, D. C. (2018) e Gaidos, O. F. *et al.* (2018) apresentam ensaios de RFA em tecido hepático suíno *in vivo* utilizando a mesma metodologia. Os animais eram fêmeas saudáveis, com 5 meses de idade e peso entre 15 e 20 Kg. O protocolo de RFA aplicado foi o de aumento gradual de potência em intervalos de 30 e 60 s, chegando a potência máxima de até 17 W aproximadamente. Empregou-se o equipamento de RF SOFIA com o eletrodo do tipo guarda-chuva, fabricado pela empresa *Boston Scientific* modelo *LeVeen SuperSlim Needle 4.0*, com 4 cm de diâmetro de abertura, exatamente o dobro quando comparado com o eletrodo usado neste trabalho de mesma marca e modelo [47, 53, 24].

Marques, M. P. (2016), Montilla Perafán, D. C. (2018) estimaram área de dano térmico por imagem, com auxílio de um equipamento de *Ultrasound* (veja Figura 3.7). As autoras apresentam o resultado de apenas um ensaio, que obteve área de dano térmico de 6,76 cm² e diâmetro de 2,7 cm [47, 53]. Realizando aproximação por uma esfera com diâmetro de 2,7 cm é possível obter o valor de volume de dano térmico de 10,31 cm³.

Gaidos, O. F. *et al.* (2018) utilizou aproximação por um elipsoide para estimar o volume de dano térmico. Ele obteve volumes de 0.58, 4.02 e 25.84 cm³ em ensaios que duraram entre 10 e 14 minutos. O autor relacionou volumes menores a proximidade do

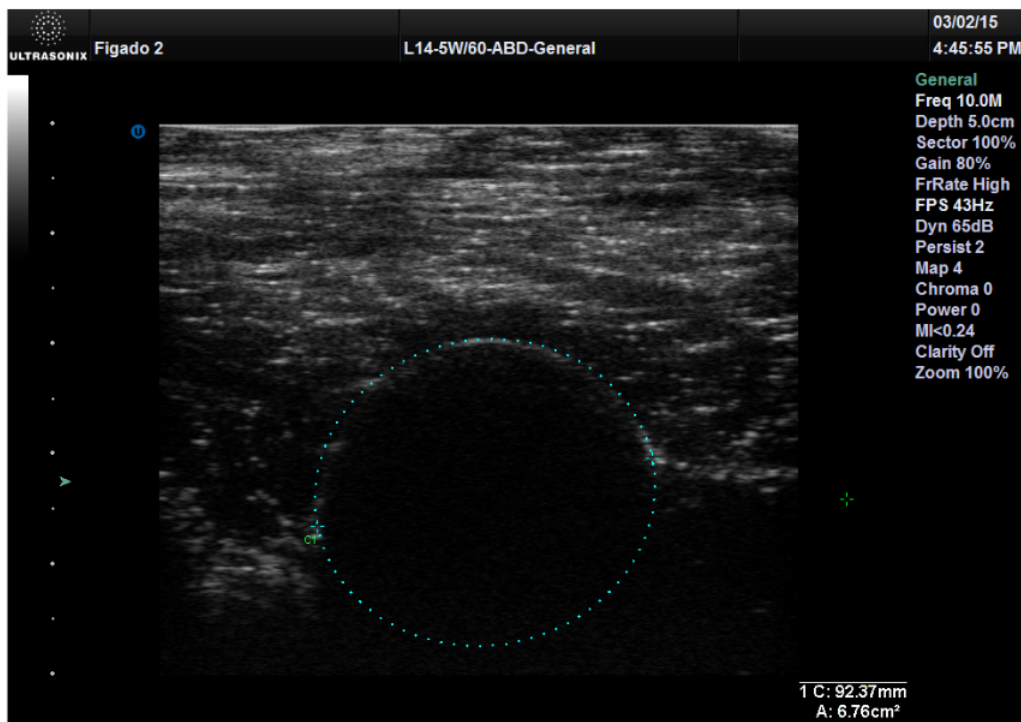


Figura 3.7. Ensaio *in vivo*, aplicação de RFA em tecido hepático de um suíno. Imagem do equipamento de *Ultrasound* utilizado para estimar a área de dano térmico. No ensaio em questão a área estimada pelo equipamento, que aplicou aproximação para uma elipse foi de $6,76 \text{ cm}^2$. Fonte: [47]

eletrodo com vasos sanguíneos que causaram perda de calor [24].

A média dos volumes de dano térmico obtidos nos 134 ensaios *ex vivo* realizados neste trabalho foi de $4,56 \text{ cm}^3$, o menor volume foi $0,32 \text{ cm}^3$ e o maior $18,03 \text{ cm}^3$. Considerando os protocolos distintos de RFA e os diferentes tamanhos de eletrodos utilizados, em termos de volume de dano térmico, os ensaios *ex vivos* são consistentes com os ensaios *in vivo* realizados por Marques, M. P. (2016), Montilla Perafán, D. C. (2018) e Gaidos, O. F. *et al.* (2018). Uma comparação entre os ensaios *ex vivo* realizados neste trabalho e ensaios *in vivo* encontrados na literatura pode ser observada na Tabela 3.1.

As comparações anteriormente apresentadas sugerem que - o modelo *ex vivo* proposto representa adequadamente o modelo *in vivo*, mesmo com alterações das condições naturais do órgão.

Tipo de ensaio	<i>Ex vivo</i>	<i>In vivo</i>
Quantidade de ensaios realizados	134 ensaios	4 ensaios descritos por 3 diferentes autores com metodologias parecidas
Equipamento de RFA utilizado	SOFIA	SOFIA
Eletrodo utilizado	<i>Boston Scientific LeVeen SuperSlim Needle 2.0</i>	<i>Boston Scientific LeVeen SuperSlim Needle 4.0</i>
Protocolo de RFA utilizado	Potência constante de 15 W	Aumento gradual de potência em intervalos de 30 e 60 s, chegando a potência máxima de até 17 W aproximadamente
Volumes de dano térmico obtidos	Métricas dos ensaios: Média: 4,56 cm ³ Menor volume: 0,32 cm ³ Maior volume: 18,03 cm ³	Volumes obtidos nos ensaios: 10,31 cm ³ (aproximação por esfera) 0,58 cm ³ (aproximação por elipsoide) 4,02 cm ³ (aproximação por elipsoide) 25,84 cm ³ (aproximação por elipsoide)

Tabela 3.1. Comparação entre os ensaios *ex vivo* realizados neste trabalho e ensaios *in vivo* encontrados na literatura. Em ambos os casos foi utilizado o mesmo equipamento de RFA, os eletrodos e protocolos implementados são similares.

3.3.2 Parâmetros Aferidos pelo Equipamento Gerador de RF

Os parâmetros aqui apresentados foram gerados pelo equipamento de RF. Para fins de demonstração alguns parâmetros são apresentados, como a média do experimento já que oscilam durante o procedimento. O conjunto de dados apresentado nessa seção será utilizado para desenvolver um modelo capaz de estimar o volume de dano térmico no Capítulo 4.

3.3.2.1 Tempos de Roll off obtidos

O tempo para o acontecimento do *Roll off* em cada ensaio foi de $141,82 \pm 129,12$ s, o tempo máximo obtido foi de 604 s (tempo limite definido para um ensaio) e o mínimo foi de 20 s, como é possível observar na Figura 3.8. É possível constatar um comportamento parecido com os dados de volume de dano térmico obtidos, isso é devido ao tempo de *Roll off* ter forte influência no volume da ablação.

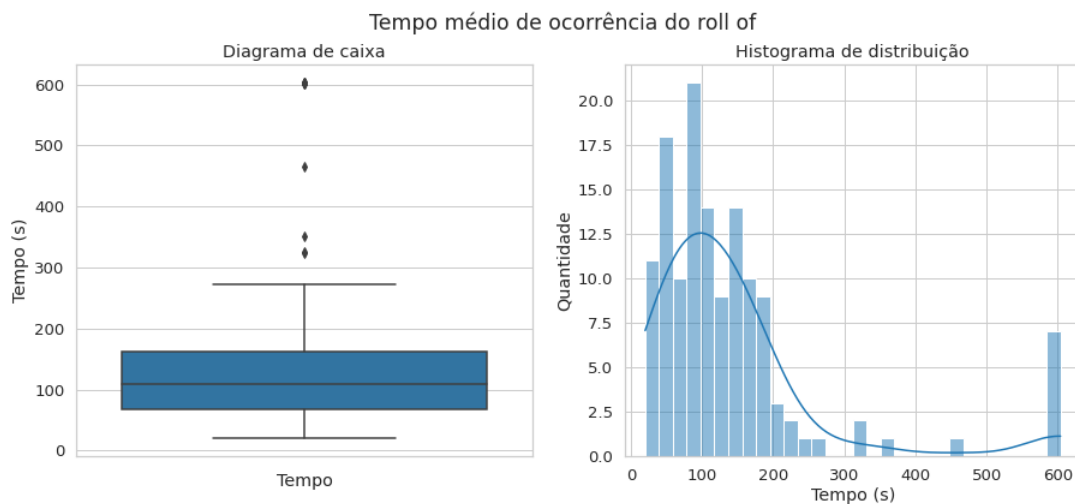


Figura 3.8. Diagrama de caixa e histograma de distribuição do tempo de *Roll off* obtido em cada ensaio. O diagrama de caixa apresenta os seguintes valores: mínimo 20, q1 68, mediana 108,5, q3 163 e máximo 604. O diagrama de distribuição apresenta os mesmos dados, foram utilizadas 30 divisões para agrupar os dados em intervalos. Fonte: Autoria própria.

3.3.2.2 Temperatura média

A temperatura média durante os ensaios foi de $42,29 \pm 10,16$ °C, a temperatura média máxima obtida foi de 111,56 °C e a temperatura média mínima de 29,98 °C, como é possível observar na Figura 3.9. Nota-se que o desvio padrão é menor em comparação aos demais dados já apresentados, o que demonstra que mesmo ensaios com tempos de *Roll off* e volumes de dano térmico maiores mantiveram a temperatura estável durante a ablação.

3.3.2.3 Impedância média

A impedância média do tecido durante os ensaios foi de $99,78 \pm 53,99$ Ω , a impedância média máxima obtida foi de 332,89 Ω e a impedância média mínima de 28,89 Ω , a distribuição destes dados pode ser observada na Figura 3.10. A impedância é um parâmetro inerente ao tecido e varia durante a ablação devido a carbonização do tecido em volta do eletrodo.

Conforme ilustrado no histograma de distribuição, a impedância média se manteve na maioria dos ensaios dentro da faixa de trabalho do equipamento gerador de radiofrequência SOFIA, que é de 50 Ω à 300 Ω .

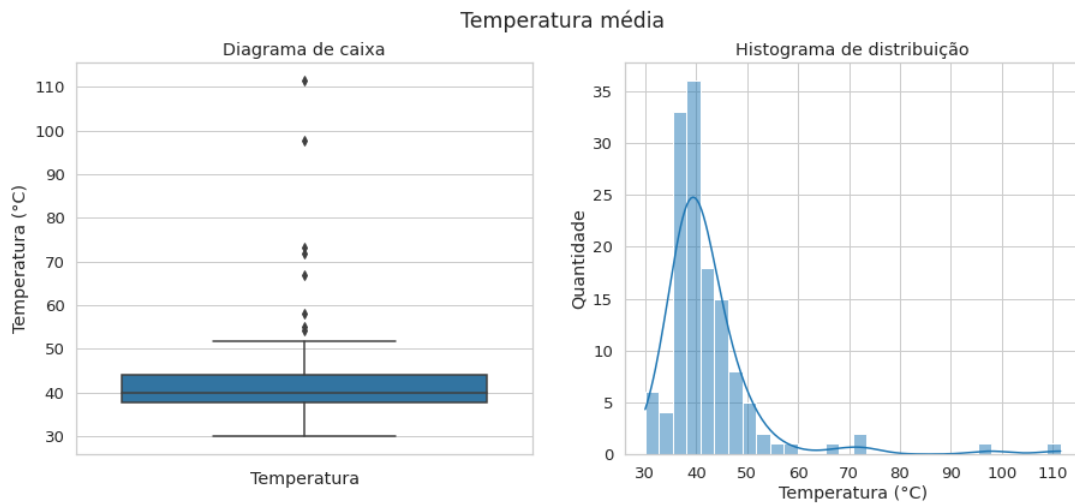


Figura 3.9. Diagrama de caixa e histograma de distribuição da temperatura média obtida durante cada ensaio. O diagrama de caixa apresenta os seguintes valores: mínimo 29,98, q1 37,83, mediana 39,94, q3 44,00 e máximo 111,56. No diagrama de distribuição é possível visualizar como os experimentos ficaram em faixas de temperatura muito próximas, foram utilizadas 30 divisões para agrupar os dados em intervalos. Fonte: Autoria própria.

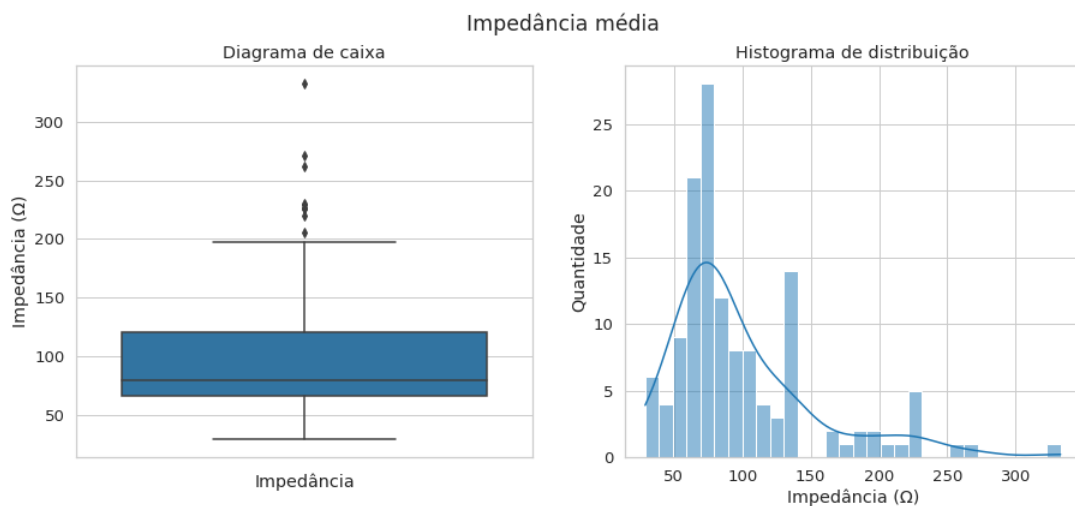


Figura 3.10. Diagrama de caixa e histograma de distribuição da impedância média do tecido obtida durante cada ensaio. O diagrama de caixa apresenta os seguintes valores: mínimo 28,89, q1 66,09, mediana 79,02, q3 119,87 e máximo 332,89. No diagrama de distribuição é possível visualizar os dados agrupados em faixas de impedância, foram utilizadas 30 divisões para agrupar os dados em intervalos. Fonte: Autoria própria.

3.3.2.4 Potência média

A potência média fornecida pelo equipamento gerador de RF para o eletrodo durante os ensaios foi de $17,73 \pm 2,11$ W. A Figura 3.11 contempla, a potência média máxima fornecida foi de 28,37 W e a potência média mínima de 12,91 W. Mesmo com o equipa-

mento sendo configurado para fornecer 15 W de forma constante para todos os ensaios a média de todos os experimentos ficou superior a 15 W, chegando até a 28,37 W em um ensaio.

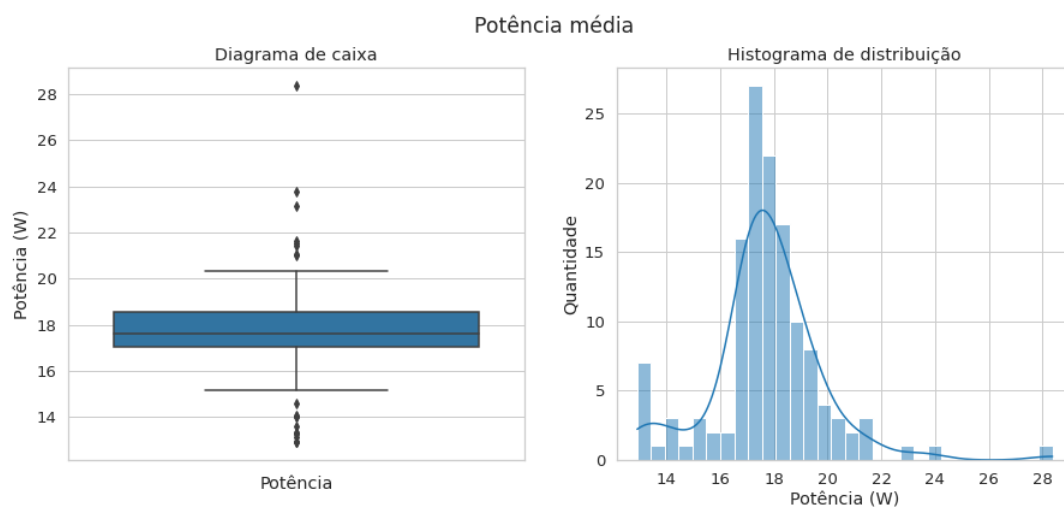


Figura 3.11. Diagrama de caixa e histograma de distribuição da potência média fornecida pelo equipamento de RF ao eletrodo durante cada ensaio. O diagrama de caixa apresenta os seguintes valores: mínimo 12,91, q1 17,02, mediana 17,63, q3 18,55 e máximo 28,37. No diagrama de distribuição é possível visualizar os dados agrupados em faixas de potência, foram utilizadas 30 divisões para agrupar os dados em intervalos. Fonte: Autoria própria.

3.3.2.5 Tensão média

A tensão média fornecida pelo equipamento gerador de RF para o eletrodo durante os ensaios foi de $31,27 \pm 6,53$ V. Como é possível reparar na Figura 3.12, a tensão média máxima fornecida foi de 68,19 V e a tensão média mínima de 19,62 V. A tensão do eletrodo é ajustada automaticamente pelo equipamento gerador de RF para controlar a potência entregue a carga, logo está correlacionada com a impedância do tecido.

3.3.2.6 Corrente média

A corrente média fornecida pelo equipamento gerador de RF para o eletrodo durante os ensaios foi de $673,58 \pm 114,17$ mA. A corrente média máxima fornecida foi de 958,40 mA e a corrente média mínima de 427,58 mA, essas informações podem ser visualizadas na Figura 3.13.

A corrente elétrica é dependente da impedância do tecido e da tensão aplicada. Levando em consideração que, o equipamento de RF realiza ajustes na tensão entregue ao eletrodo para manter a potência constante, assim como a tensão, a corrente entregue a

carga é um parâmetro dependente da impedância do tecido.

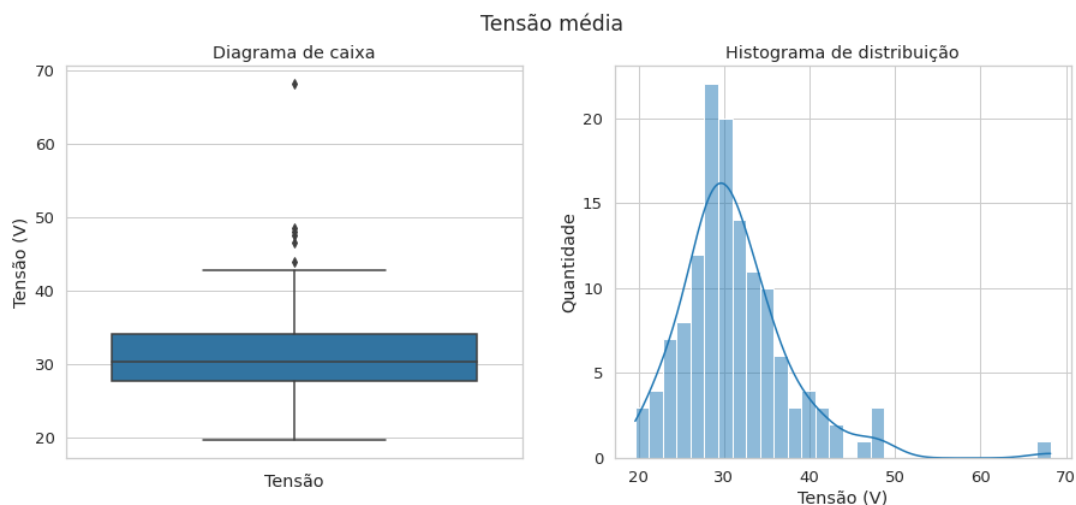


Figura 3.12. Diagrama de caixa e histograma de distribuição da tensão média fornecida pelo equipamento de RF ao eletrodo durante cada ensaio. O diagrama de caixa apresenta os seguintes valores: mínimo 19,62, q1 27,67, mediana 30,22, q3 34,11 e máximo 68,19. No diagrama de distribuição é possível visualizar os dados agrupados em faixas de tensão, foram utilizadas 30 divisões para agrupar os dados em intervalos. Fonte: Autoria própria.

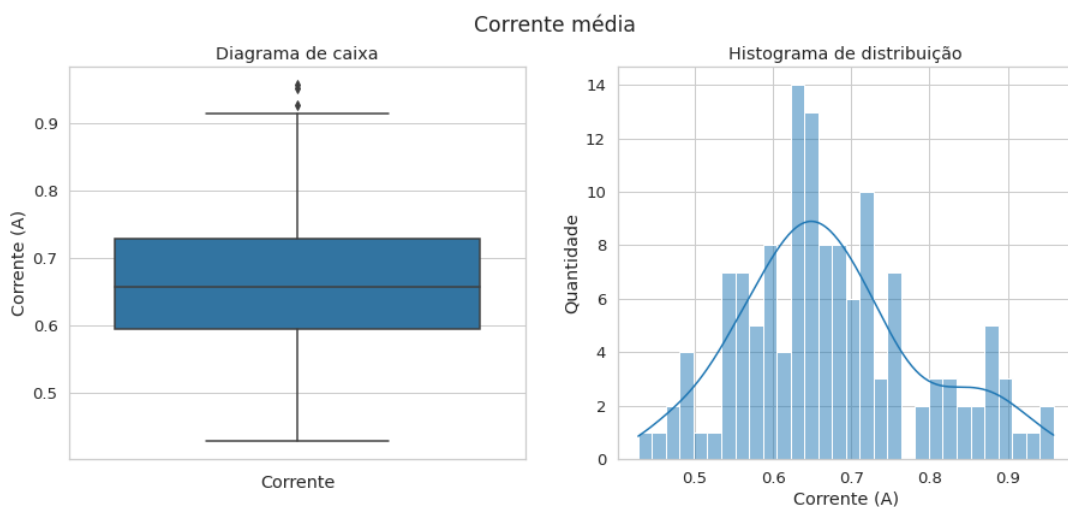


Figura 3.13. Diagrama de caixa e histograma de distribuição da corrente média fornecida pelo equipamento de RF ao eletrodo durante cada ensaio. O diagrama de caixa apresenta os seguintes valores: mínimo 0,43, q1 0,59, mediana 0,66, q3 0,73 e máximo 0,96. No diagrama de distribuição é possível visualizar os dados agrupados em faixas de corrente, foram utilizadas 30 divisões para agrupar os dados em intervalos. Fonte: Autoria própria.

3.3.3 Correlação Entre as Variáveis

A Tabela 3.2 demonstra a correlação de *Pearson* entre o volume de dano térmico e os dados obtidos do equipamento de RF.

Variável	Correlação com Volume de dano térmico
Tempo de <i>Roll off</i>	0,880454
Temperatura média	0,504197
Corrente média	-0,173855
Potência média	-0,453534
Tensão média	-0,505106
Impedância média	-0,577941

Tabela 3.2. Coeficiente de correlação de *Pearson* entre os dados obtidos nos ensaios e o volume de dano térmico causado ao tecido hepático.

É possível observar que o volume de dano térmico tem uma correlação muito forte com o tempo de *Roll off* e uma correlação fraca com a corrente aplicada ao tecido, os demais dados apresentam uma correlação média.

Outra característica importante é que tempo de *Roll off* e temperatura apresentam correlações positivas, ou seja, quanto maior o tempo ou a temperatura maior é o volume de dano térmico. Já as variáveis de impedância, tensão, potência e corrente apresentam correlações negativas, indicando que quanto maior for o valor dessas variáveis menor será o volume de dano térmico causado ao tecido.

3.4 CONCLUSÃO DO CAPÍTULO

Os resultados alcançados com os ensaios *ex vivo* demonstraram que a potência constante de 15 W foi suficiente para gerar um volume de dano térmico médio de 4,56 cm³ com tempo de *Roll off* médio de 141,82 s. Quando comparado com experimentos *in vivo* encontrados na literatura e que implementaram metodologias parecidas os desfechos de ambos são parecidos, sugerindo a validade de construto do modelo *ex vivo* proposto.

Não houve diferenças consideráveis nos resultados obtidos em amostras que foram ablatadas por primeiro em comparação aquelas que tiveram tempo de *post mortem* até 100 minutos superior, indicando que esta diferença de tempo e a permanência no banho maria não alteraram significativamente as características do tecido hepático.

Os dados de tempo, tensão, corrente, potência, impedância e temperatura gerados pelo equipamento de RF e por um sensor de temperatura externo demonstraram coerência com os volumes de dano térmico atingidos. Todos os dados aferidos durante os experimentos apresentaram baixos valores de desvio padrão, tendo apenas alguns *outliers* causados

por características inerentes ao tecido hepático que não podem ser controladas, demonstrando que os ensaios foram feitos de forma consistente.

Considerando que todas as variáveis analisadas demonstraram algum nível de correlação com o desfecho do ensaio, os dados obtidos podem ser utilizados integralmente no desenvolvimento dos modelos de *Deep Learning* para estimar o volume de dano térmico.

4 ESTIMATIVA DO VOLUME DE DANO TÉRMICO

4.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo é apresentada a metodologia utilizada para desenvolvimento, teste e obtenção das métricas de desempenho de dois modelos de *Deep Learning*, detalhando as etapas do processo. Também são apontadas as estimativas de volume de dano térmico obtidas por ambos os modelos, promovendo uma comparação e discussão acerca dos resultados de cada um.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Técnica de Validação Cruzada

Usando a técnica de validação cruzada *K-fold* estratificado com $k=5$, os dados foram divididos em 5 grupos de validação e treino mantendo a proporção de 80 % dos dados para treino e 20 % para teste. Desta forma, cada grupo continha 27 amostras para validação e 107 amostras para treinamento, com exceção de um grupo que ficou com 26 amostras para validação e 108 para treinamento. Uma representação visual da técnica *K-fold* pode ser vista na Figura 4.1.

Os dados foram divididos de forma manual, buscando deixar a divisão de amostras homogênea tomou-se o cuidado de distribuir os ensaios com maiores e menores volumes de dano térmico de forma igualitária entre os 5 grupos definidos previamente.

4.2.2 Tratamento dos Dados

Cada ensaio experimental gerou uma matriz com 6 colunas contendo os dados de tempo, tensão, corrente, potência, impedância e temperatura respectivamente. O número de linhas varia de acordo com o tempo de duração do experimento. O volume de dano térmico de cada ensaio é considerado o desfecho resultante da matriz de dados.

Foi utilizada interpolação linear nas colunas da matriz de dados para deixar todas

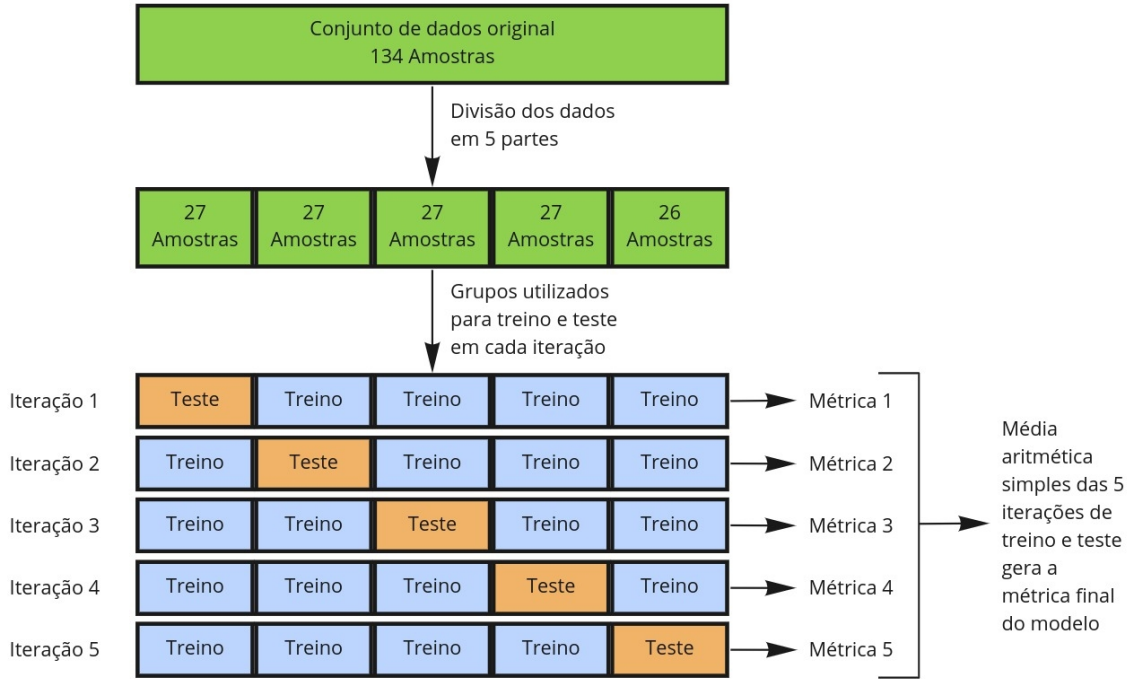


Figura 4.1. Representação da técnica de validação cruzada *K-fold* com $k=5$. O conjunto de dados original é dividido em 5 grupos, em cada iteração de treino e teste é gerado um modelo que é testado em 1 grupo e treinado nos demais. As métricas de desempenho do modelo são extraídas a partir da média aritmética simples das métricas obtidas no grupo de teste em cada iteração. Fonte: Autoria própria.

as amostras com 610 linhas. Esse valor é proveniente do ensaio com o maior tempo de duração, devido a taxa de amostragem, essa amostra gerou uma planilha com 610 linhas. Dessa forma a matriz de dados de cada experimento ficou com dimensão de 6×610 .

A matriz de dados de cada amostra foi submetida a uma transformação de escala, para que todos os dados de treino e teste estivessem no intervalo de 0 até 1. Para isso, é identificado o valor máximo e mínimo presente no conjunto de dados do grupo de treino, para cada valor na matriz de dados é subtraído o valor mínimo e o valor resultante é dividido pela diferença entre os valores máximos e mínimos calculados anteriormente.

Esse processo é demonstrado pela Equação 4.1, onde $X_{re-scaled}$ representa o novo valor, X_i o valor original, $min(X)$ o menor valor presente nos dados de treino e $max(X)$ o maior valor também dos dados de treino.

$$X_{re-scaled} = \frac{X_i - min(X)}{max(X) - min(X)} \quad (4.1)$$

Depois de realizar o procedimento de transformação de escala aplicando a Equação 4.1 nos dados de treino, o processo foi repetido para os dados de teste. Perceba que os valores de $min(X)$ e $max(X)$ foram definidos previamente baseados no grupo de treino. Esse método foi repetido para todos os grupos de treino e seus grupos de validação

correspondentes.

A transformação de escala preserva a distribuição original sem uma alteração significativa nas informações trazidas por cada valor. Também tem como vantagem não reduzir a importância de dados discrepantes (*outliers*).

O volume de dano térmico também passou por uma transformação de escala, uma vez que a função de ativação utilizada na saída dos modelos de *Deep Learning* foi a *sigmoid*. Como elucidado anteriormente, essa função gera saídas entre os valores 0 e 1, então foi necessário redimensionar os dados para valores dentro deste intervalo.

O maior volume de dano térmico obtido nos ensaios foi de 18,03 cm³, dessa forma para realizar o reescalonamento para o intervalo desejado todos os valores foram divididos por 20, a escolha desse valor tem o objetivo de deixar uma margem de segurança em relação ao maior valor obtido nos ensaios.

Este valor também representa uma limitação imposta aos modelos, que não serão capazes de prever valores superiores a 20,00 cm³ devido a arquitetura e metodologia utilizada.

4.2.3 Métricas para Avaliação de Desempenho dos Modelos

Para avaliar o desempenho dos modelos de regressão, foram avaliadas as métricas de *mean absolute error* (MAE) e *regression score function* (R^2).

O MAE mede a magnitude média do erro em um conjunto de predições, desconsiderando se o erro é negativo ou positivo. É a média aritmética simples sobre a diferença absoluta entre o valor real e o valor predito pelo modelo para cada amostra. Os resultados menores representam erros de predição menores. O MAE possui dimensão igual à dimensão dos valores observados e preditos, a Equação 4.2 demonstra como calcular esta métrica.

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i| \quad (4.2)$$

Onde y_i representa o valor real e \hat{y}_i representa o valor predito pelo modelo.

O R^2 é uma medida estatística, indica quão próximos os dados estão da linha de regressão ideal, também é conhecido como coeficiente de determinação. Ele fornece uma indicação da qualidade do ajuste e, portanto, uma medida de quão bem as amostras não vistas podem ser previstas pelo modelo, por meio da proporção da variância explicada.

O valor de R^2 varia de 0 até 1, quanto maior o valor melhor são as estimativas do modelo, R^2 igual a 1 indica que o modelo é ideal. As Equações 4.3 e 4.4 demonstram

como calcular a métrica.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (4.3)$$

Onde:

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^n y_i \quad (4.4)$$

Lembrando que, y_i representa o valor real e \hat{y}_i exprime o valor predito pelo modelo.

Como a técnica de *K-fold* gerou 5 grupos de treino e teste, todos os modelos mencionados neste trabalho foram treinados e testados 5 vezes, uma vez para cada grupo. A métrica de desempenho final dos modelos foi obtida utilizando a média aritmética simples das 5 métricas geradas pelo grupo de teste em seu respectivo modelo treinado.

4.2.4 Modelos de Deep Learning

Para realizar a estimativa do valor do volume de ablação a partir dos dados do equipamento de RFA foram desenvolvidos dois modelos de *Deep Learning*, são eles MLP e LSTM. Ambos os modelos foram desenvolvidos em linguagem de programação *Python* versão 3.8.10 utilizando a biblioteca de código aberto *TensorFlow* versão 2.5.0.

4.2.4.1 Multilayer Perceptron

O modelo de MLP desenvolvido possui 5 camadas, sendo 4 ocultas e uma de saída (veja a arquitetura do modelo na Figura 4.2). O tamanho do vetor de entrada é de 3660, lembrando que a matriz de dados de cada amostra possui 6 colunas e 610 linhas, redimensionando esta matriz para um vetor chegamos a 3660 características por amostra.

Como mencionado previamente, a camada de entrada não realiza nenhum tipo de processamento, apenas distribui a informação para a camada seguinte. O modelo possui 4 camadas ocultas, as duas primeiras com 256 neurônios e as duas seguintes com 128 neurônios, todas as camadas ocultas utilizam a função ReLU como função de ativação. A camada de saída possui apenas um neurônio, pois somente um valor de saída é requisitado, e utiliza a função de ativação sigmoide.

A escolha de quantidade de camadas e a função de ativação das camadas ocultas ocorreu de forma empírica, onde o modelo era treinado e com a observação dos resultados

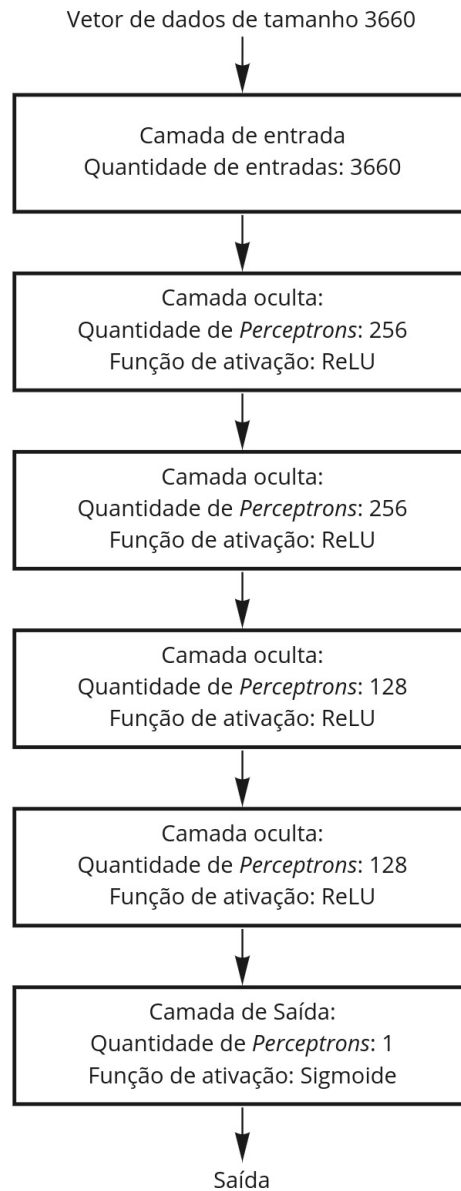


Figura 4.2. Arquitetura do modelo de MLP desenvolvido. O modelo possui 4 camadas ocultas, as duas primeiras com 256 neurônios e as duas seguintes com 128 neurônios, todas as camadas ocultas utilizam a função ReLU como função de ativação. A camada de saída possui apenas um neurônio, pois somente um valor de saída é requisitado, e utiliza a função de ativação sigmoide. Fonte: Autoria própria.

adaptações eram feitas, buscando evitar *overfitting* e *underfitting*. A função de ativação da camada de saída escolhida, deu-se devido a necessidade de limitar a saída entre os valores 0 e 1, uma vez que os dados de volume de dano térmico estavam reescalados para esse patamar.

Para treinar o modelo foi utilizado o algoritmo de otimização Adam, utilizou-se como função de perda o erro médio absoluto, como já apresentado anteriormente, o MAE pode ser calculado pela Equação 4.2.

Devido o emprego de validação cruzada (*K-fold* com $k=5$) o modelo foi treinado cinco vezes com diferentes divisões de treino e teste. Para cada conjunto de dados realizou-se o treinamento do modelo por 200 épocas com *batch* de 54 amostras.

A cada época de treino, novos pesos sinápticos são gerados para o modelo. Os pesos são salvos e posteriormente utilizados para carregá-lo, realizar predições e extrair as métricas de desempenho. Mas apenas os pesos que resultarem no menor erro calculado pela função de perda no conjunto de dados de teste são salvos, sempre que surgir um conjunto de pesos com erro menor os pesos antigos são sobrescritos. Dessa forma, os pesos utilizados não são necessariamente gerados ao final do treinamento, o melhor é escolhido e não o último.

4.2.4.2 Long Short Term Memory

Assim como o modelo anterior, o modelo LSTM desenvolvido possui 5 camadas, 4 ocultas e uma de saída, com tamanho de entrada de 3660, a arquitetura do modelo está representada na Figura 4.3.

As duas primeiras camadas ocultas do modelo LSTM possuem 256 células LSTM e as duas seguintes 128 células. Todas as camadas ocultas utilizam as funções de ativação sigmoide e TanH, da mesma maneira como especificado no projeto inicial dessa rede e demonstrado anteriormente neste trabalho. A camada de saída é composta por apenas um neurônio e utiliza a função de ativação sigmoide.

A escolha da quantidade de camadas deste modelo levou em consideração a quantidade de camadas do modelo MLP, buscando deixar ambos com arquiteturas parecidas para permitir a comparação de resultados posteriormente. Condições de *overfitting* e *underfitting* também foram consideradas.

A escolha de utilizar um neurônio do tipo *Perceptron* na camada de saída também busca deixar os modelos similares, de modo que a única diferença está nas camadas ocultas de cada modelo. Da mesma forma que na MLP, também foi utilizada a função de ativação sigmoide na camada de saída.

O modelo LSTM foi treinado e testado com as mesmas divisões de dados utilizadas na MLP. Tomou-se o cuidado de empregar os mesmos parâmetros de treino para ambos os algoritmos, dessa forma a LSTM utilizou como otimizador o Adam, a função de perda foi a MAE, a quantidade de épocas de treinamento foi 200 com *batch* de 54 amostras. Além disso, para salvar os pesos sinápticos do algoritmo LSTM aplicou-se a mesma metodologia do modelo anterior.

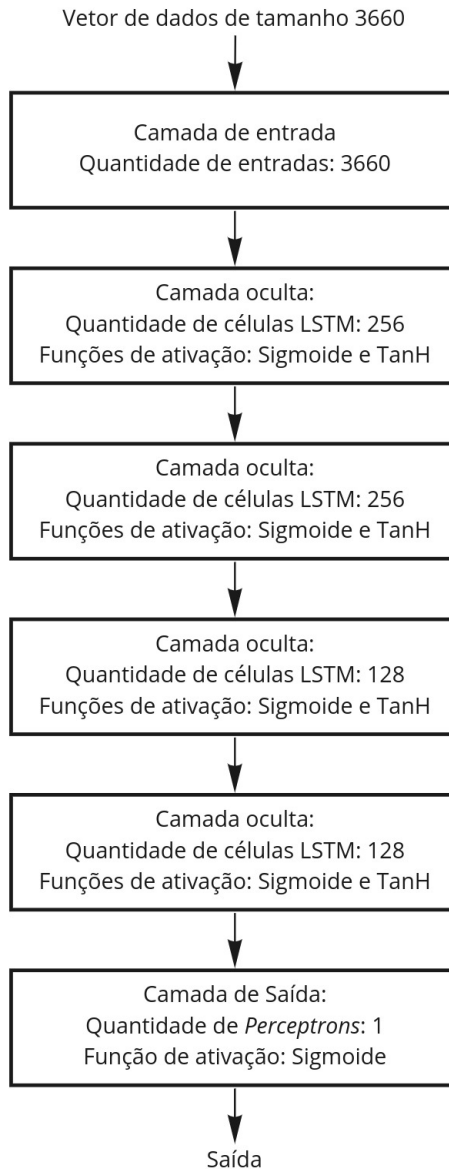


Figura 4.3. Arquitetura do modelo de LSTM desenvolvido. O modelo possui 5 camadas, 4 ocultas e uma de saída, com tamanho de entrada de 3660. As duas primeiras camadas ocultas do modelo possuem 256 células LSTM e as duas seguintes 128 células, todas as camadas ocultas utilizam as funções de ativação sigmoide e TanH. A camada de saída é composta por apenas um neurônio e utiliza a função de ativação sigmoide. Fonte: Autoria própria.

4.2.5 Fluxo de Treino e Teste

Um fluxograma que representa o caminho dos dados para cada treino e teste pode ser visto na Figura 4.4. O fluxograma reproduz o caminho dos dados para cada iteração do *K-fold*. Para completar todos os ciclos da validação cruzada este fluxo deve ser percorrido por 5 vezes com dados de treino e teste diferentes.

Inicialmente os dados de treino são utilizados para definir os valores máximos e

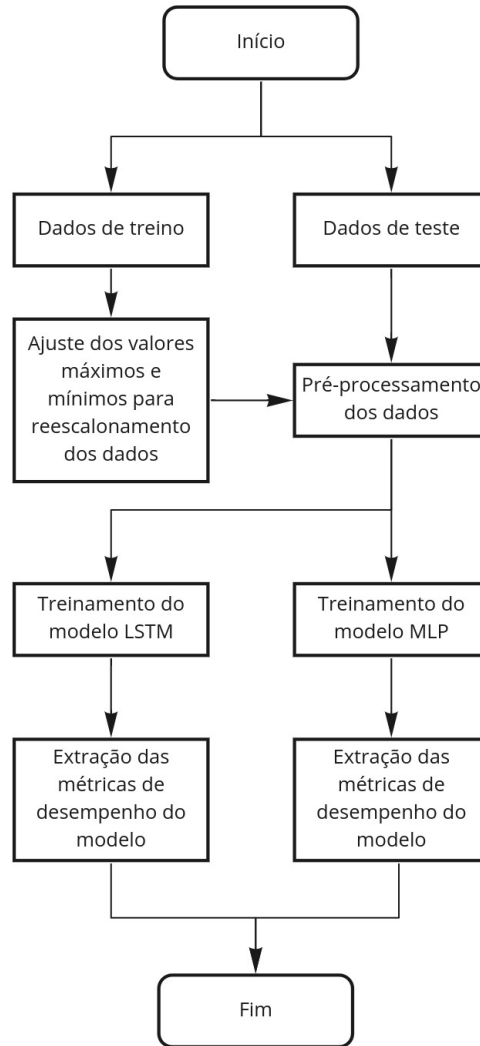


Figura 4.4. Fluxograma de treino e teste dos modelos. Partindo de dados já divididos em dois grupos de treino e teste, os dados de treino são utilizados para definir os valores máximos e mínimos para aplicar o reescalonamento em ambos os grupos, que é feito na fase de pré-processamento dos dados. Os modelos de *Deep Learning* propostos são treinados em paralelo com a mesma divisão de dados e são extraídas as métricas de desempenho de cada um. Para completar todos os ciclos impostos pela validação cruzada esse fluxograma deve ser percorrido cinco vezes com divisões de dados diferentes para treino e teste. Fonte: Autoria própria.

mínimos para que seja efetuado o reescalonamento da matriz de dados. Então ocorre o pré-processamento dos dados, onde ambos os grupos passam pelo mesmo reescalonamento. Nesta etapa os dados de volume de dano térmico são tratados de forma separada.

Então os modelos de *Deep Learning* são treinados com o mesmo conjunto de dados e são extraídas as métricas de desempenho de cada um ao final do treino. Adotou-se a mesma metodologia de treino para ambos os modelos, o que possibilitou realizar comparações de desempenho.

4.3 RESULTADOS

Nesta seção serão expostos os desfechos da segregação dos dados em grupos e resultados obtidos por cada modelo na estimativa do volume de dano térmico.

4.3.1 Divisão dos Dados em Grupos

4.3.1.1 Volume de dano térmico

A divisão dos dados de volume de dano térmico em 5 grupos resultou na seguinte distribuição:

- Grupo 1: $4,42 \pm 3,78 \text{ cm}^3$
- Grupo 2: $5,22 \pm 3,08 \text{ cm}^3$
- Grupo 3: $3,84 \pm 3,01 \text{ cm}^3$
- Grupo 4: $4,71 \pm 2,25 \text{ cm}^3$
- Grupo 5: $4,57 \pm 3,89 \text{ cm}^3$

A distribuição dos dados de volume de dano térmico pode ser observada de forma visual na Figura 4.5.

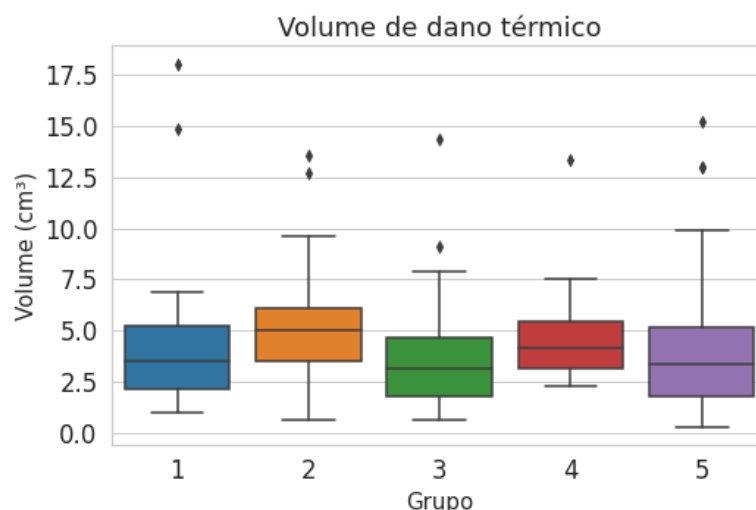


Figura 4.5. Diagrama de caixas representando o volume de dano térmico de acordo com a divisão das amostras em cinco grupos. Fonte: Autoria própria.

Nota-se que as medianas ficaram próximas, atingindo o objetivo de realizar uma distribuição homogênea entre os grupos. Além disso, os *outliers* também ficaram distribuídos entre os cinco grupos. Desta forma, os dados de treino e teste em todas as

iterações definidas pela validação cruzada ficaram equilibrados, pois cada grupo consegue representar bem o conjunto de dados como um todo.

4.3.1.2 Distribuição da matriz de dados em grupos

A distribuição das amostras em grupos foi definida a partir do valor de volume de dano térmico dos ensaios, a Figura 4.6 apresenta a divisão em termos de tempo de *Roll off*, temperatura, impedância, potência, tensão e corrente média.

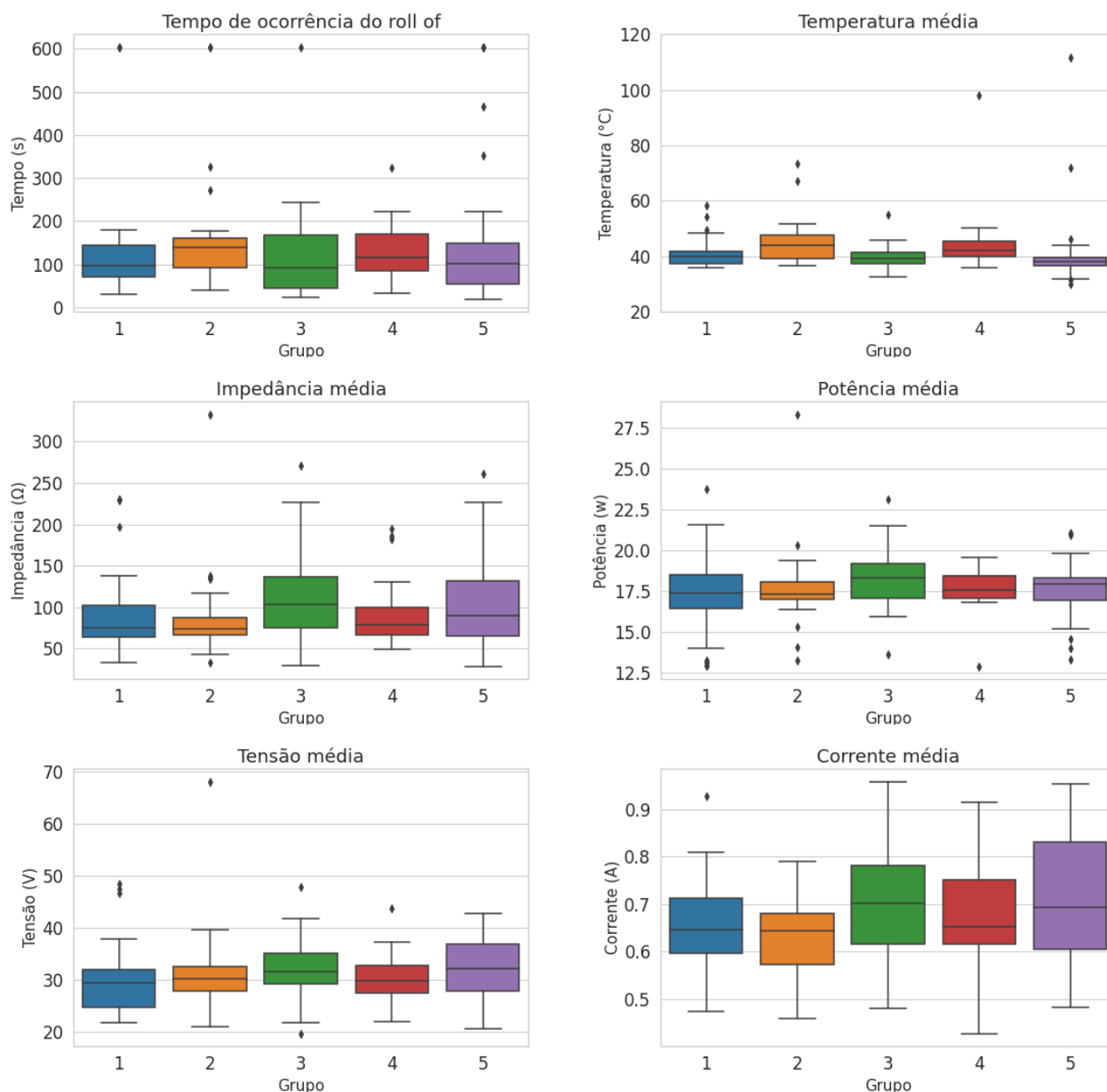


Figura 4.6. Diagrama de caixas representando tempo de ocorrência do *Roll off*, temperatura média, impedância média, potência média, tensão média e corrente média de acordo com a divisão das amostras em cinco grupos para aplicação da validação cruzada. Fonte: Autoria própria.

É possível constatar que as medianas ficaram próximas e os *outliers* distribuídos entre os grupos. Assim, um ensaio que gerou volume de dano térmico que fugiu do padrão teve seu comportamento anormal expresso nos dados de tempo de *Roll off*, temperatura, impedância, potência, tensão e corrente. Desta forma, os modelos propostos podem aprender o padrão até mesmo dos dados considerados *outliers*.

4.3.2 Multilayer Perceptron

4.3.2.1 Avaliação das métricas do modelo

O comportamento da função de perda (*loss*) para os dados de treino e teste resultante dos treinamentos do modelo MLP pode ser observado na Figura 4.7. Lembrando que a função de perda é calculada por meio do MAE (Equação 4.2), para encontrar esta métrica foi calculada a média aritmética simples entre os valores de *loss* de cada treino. O menor valor da *loss* do grupo de teste foi de 0,0805 e do grupo de treino foi de 0,0707, recordando que os modelos foram treinados com dados de volume de dano térmico escalonados.

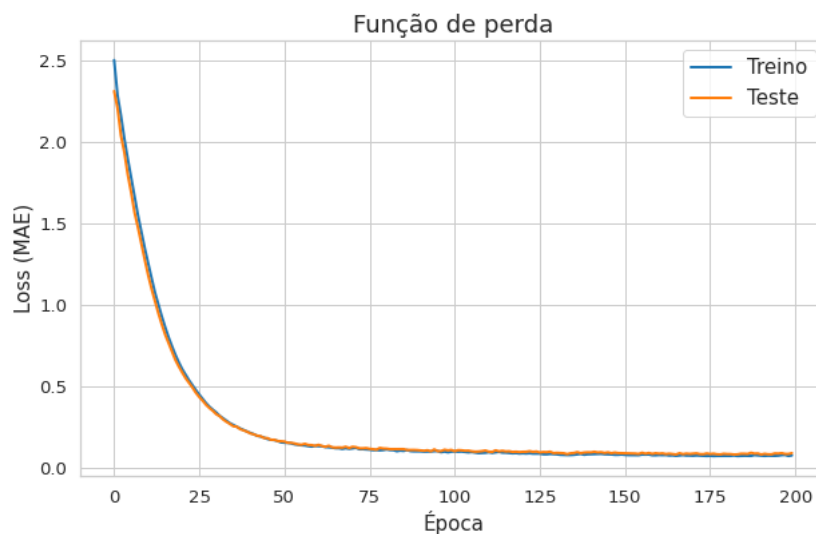


Figura 4.7. Função de perda resultante dos cinco treinos do modelo MLP. O gráfico é resultado da média aritmética simples do valor de perda em cada um dos cinco treinos para respectiva época, o modelo foi treinado por 200 épocas. Fonte: Autoria própria.

Os valores obtidos em cada época representam o erro absoluto médio entre o valor real e o valor estimado naquele momento do treinamento do modelo. Por meio de simples observação do gráfico da Figura 4.7 é possível perceber que não houve *overfitting* no modelo, já que as curvas de *loss* ficam muito próximas.

Nota-se que a partir da época 175 os valores de *loss* de treino e teste se mantêm praticamente constantes, o que indica que o modelo já não estava mais “aprendendo” e

que o treinamento foi interrompido corretamente em 200 épocas.

Na Tabela 4.1 são apresentadas as métricas de desempenho do modelo em cada grupo de treino e teste. É possível observar que no grupo 5 o desempenho do modelo nos dados de teste foi superior ao desempenho nos dados de treino.

Grupo de teste	R^2		MAE (cm^3)	
	Treino	Teste	Treino	Teste
1	0,9098	0,8249	0,6739	1,0621
2	0,8582	0,7473	0,7517	1,1544
3	0,9072	0,7666	0,8034	0,9445
4	0,8910	0,8031	0,6734	0,8233
5	0,8880	0,9602	0,7186	0,6165
Média	0,8908	0,8204	0,7242	0,9202
Desvio padrão	0,0206	0,0838	0,0551	0,2105

Tabela 4.1. Erro médio absoluto e R^2 obtidos pelo modelo MLP nos cinco grupos de treino e teste.

O diagrama de caixas exibido na Figura 4.8 apresenta os mesmos resultados da tabela 4.1 de uma forma mais condensada e fácil de visualizar. Pode se observar que o modelo demonstra desempenho estável com variação moderada entre os grupos. A maior discrepância está na métrica MAE, que varia de $0,6165 \text{ cm}^3$ no melhor resultado até $1,1544 \text{ cm}^3$ no pior resultado. Essa variação indica que o modelo tem confiabilidade moderada, já que exprime diferentes resultados quando treinado com diferentes distribuições de dados.

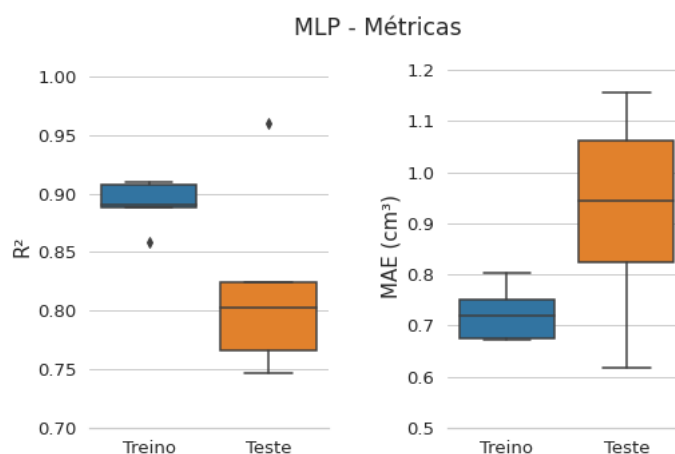


Figura 4.8. Diagrama de caixas das métricas obtidas pelo modelo MLP nos grupos de treino e teste. Duas métricas são observadas MAE e R^2 , pode se constatar que os dados possuem uma variação moderada em ambas, indicando confiabilidade moderada no desempenho do modelo. Fonte: Autoria própria.

Quando observada a média aritmética simples e o desvio padrão das métricas de desempenho apresentadas nos 5 grupos o modelo demonstra valores de R^2 para treino e

teste de $0,8908 \pm 0,0206$ e $0,8204 \pm 0,0838$ respectivamente e MAE de treino e teste de $0,7242 \pm 0,0551$ e $0,9202 \pm 0,2105 \text{ cm}^3$ respectivamente.

4.3.2.2 Estimativas feitas pelo modelo

O gráfico da Figura 4.9 apresenta as previsões feitas pelo modelo MLP no grupo de teste referente a cada treinamento. Com a utilização da validação cruzada todas as amostras ficaram no grupo de teste em um dos treinamentos, sendo assim, a Figura 4.9 expõe os valores reais e preditos para todas as amostras.

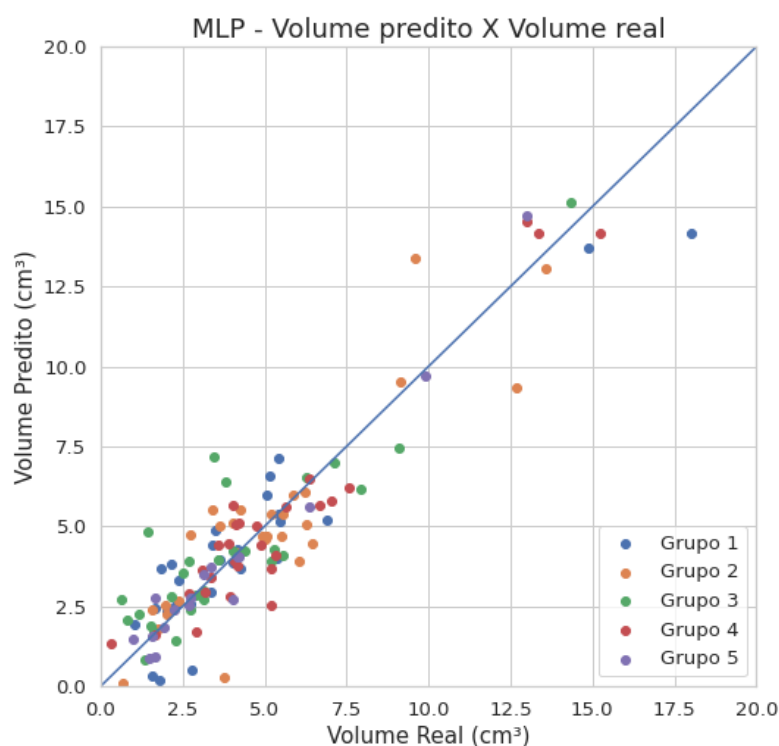


Figura 4.9. Previsões feitas pelo modelo MLP no grupo de teste referente a cada treinamento. O eixo X representa o valor real da amostra e o eixo Y apresenta o valor predito pelo modelo a partir dos dados fornecidos pelo equipamento de RF. Fonte: Autoria própria.

Como é demonstrado no gráfico, o eixo X representa o valor real da amostra e o eixo Y o valor predito pelo modelo a partir dos dados de tempo, tensão, corrente, potência, impedância e temperatura do referido ensaio, cada ponto no gráfico simboliza uma amostra. Caso o modelo fosse ideal, com erro igual a zero, todos os pontos estariam exatamente sobre a linha diagonal plotada no gráfico, pois o valor predito e o valor real seriam iguais.

É possível observar que os pontos tendem a seguir a linha vertical mas ainda estão distantes dela. O grupo 5 é uma exceção, que como demonstrado anteriormente tem um

desempenho superior aos demais. Isso indica que o modelo aprendeu a estimar o volume da dano térmico mas ainda contém erros associados a predição.

4.3.3 Long Short Term Memory

4.3.3.1 Avaliação das métricas do modelo

O comportamento da *loss* para os dados de treino e teste resultante do treinamento do modelo LSTM pode ser observado na Figura 4.10. Para encontrar esta métrica foi calculada a média aritmética simples entre os valores de *loss* de cada treino, assim como realizado com o modelo anterior, o menor valor da *loss* do grupo de teste foi de 0,0447 e do grupo de treino foi de 0,0317.



Figura 4.10. Função de perda resultante dos cinco treinos do modelo LSTM. O gráfico é resultado da média aritmética simples do valor de perda em cada um dos cinco treinos para cada respectiva época, o modelo foi treinado por 200 épocas. Fonte: Autoria própria.

Observando o gráfico da Figura 4.10 é possível perceber que a partir da centésima época de treino a *loss* do grupo de teste não apresenta melhoras consideráveis enquanto a *loss* do grupo de treino continua a diminuir. Isso indica que 100 épocas seriam suficiente para treinar este modelo, mas para manter as metodologias dos dois modelos idênticas ambos foram treinados por 200 épocas.

Ao final dos treinamentos é possível ver uma pequena diferença entre os valores de *loss* de treino e teste. Essa diferença ainda é muito pequena para indicar um *overfitting*, mas caso o modelo continuasse a ser treinado por mais épocas provavelmente apresentaria este problema.

Na Tabela 4.2 são apresentadas as métricas de desempenho do modelo em cada grupo de treino e teste. Percebe-se que do mesmo modo que aconteceu no modelo anterior, no grupo 5 o desempenho do modelo nos dados de teste foi superior ao desempenho nos dados de treino, isso indica que a separação dos dados de treino e teste neste grupo favoreceram o modelo tornando as predições mais fáceis. Deste modo, constata-se a necessidade de utilizar validação cruzada.

Grupo de teste	R^2		MAE (cm ³)	
	Treino	Teste	Treino	Teste
1	0,9393	0,8224	0,4998	0,9278
2	0,8912	0,8526	0,6334	0,9652
3	0,9266	0,7373	0,5656	0,8769
4	0,9065	0,7722	0,6787	0,7424
5	0,8554	0,9476	0,7350	0,6363
Média	0,9038	0,8264	0,6225	0,8297
Desvio padrão	0,0327	0,0811	0,0925	0,1371

Tabela 4.2. Erro médio absoluto e R^2 obtidos pelo modelo LSTM nos cinco grupos de treino e teste.

O diagrama de caixas apresentado na Figura 4.11 exprime os mesmos resultados da tabela 4.2 de uma forma mais condensada. Pode se constatar que o modelo possui desempenho estável com menos variação entre os grupos quando comparado com o modelo MLP evidenciado anteriormente, o que representa ser uma solução confiável.

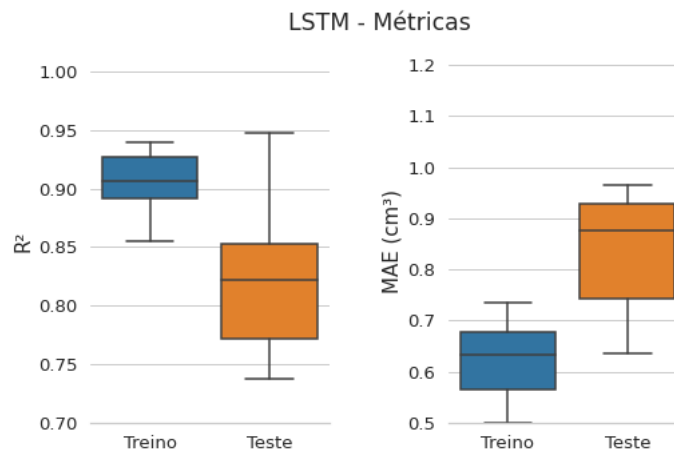


Figura 4.11. Diagrama de caixas das métricas obtidas pelo modelo LSTM nos grupos de treino e teste. Duas métricas são observadas MAE e R^2 , pode se observar que os dados possuem uma variação baixa em ambas, indicando confiabilidade no desempenho do modelo. Fonte: Autoria própria.

Ao considerarmos a média aritmética simples e o desvio padrão das métricas de desempenho apresentadas nos 5 grupos o modelo exibe valores de R^2 para treino e

teste de $0,9038 \pm 0,0327$ e $0,8264 \pm 0,0811$ respectivamente e MAE de treino e teste de $0,6225 \pm 0,0925$ e $0,8297 \pm 0,1371 \text{ cm}^3$ respectivamente.

4.3.3.2 Estimativas feitas pelo modelo

O gráfico da Figura 4.12 exprime as predições feitas pelos modelos no grupo de teste referente a cada treinamento, assim como apresentado para o modelo de MLP.

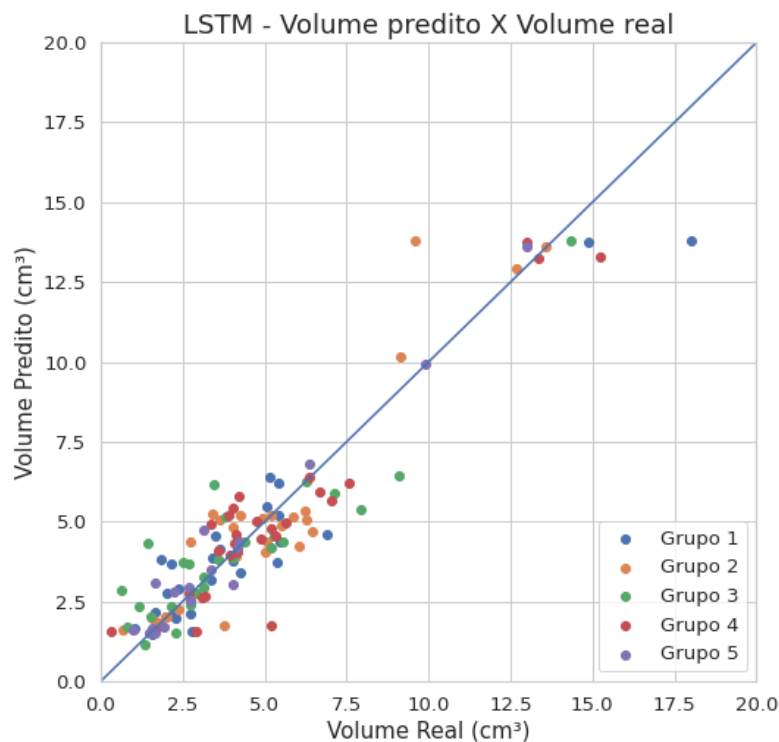


Figura 4.12. Predições feitas pelo modelo MLP para o grupo de teste referente a cada treinamento. O eixo X representa o valor real da amostra e o eixo Y apresenta o valor predito pelo modelo a partir dos dados fornecidos pelo equipamento de RF. Fonte: Autoria própria.

Nota-se que os pontos que representam as amostras tendem a seguir a linha vertical de um modelo ideal. Quando comparado com o resultado do modelo MLP fica visível o melhor desempenho do modelo LSTM, uma vez que notavelmente os pontos estão mais próximos da linha vertical, indicando um erro de predição menor.

Além disso, o modelo LSTM conseguiu gerar estimativas melhores para os pontos com maiores valores de volume de dano térmico e que foram considerados *outliers* na distribuição dos dados, o que indica boa capacidade de generalização.

4.3.4 Comparação de Desempenho dos Modelos de IA

A Tabela 4.3 e a Figura 4.13 apresentam a comparação dos resultados entre os dois modelos de *Deep Learning* propostos para estimativa do volume de dano térmico em procedimentos de RFA aplicados ao tecido hepático.

A comparação é feita utilizando as métricas de R^2 e MAE. As métricas finais de cada modelo foram calculadas a partir da média aritmética simples dos resultados obtidos em cada grupo de treino e teste.

Modelo	R^2		MAE (cm ³)	
	Treino	Teste	Treino	Teste
LSTM	0,9038 ± 0,0327	0,8264 ± 0,0811	0,6225 ± 0,0925	0,8297 ± 0,1371
MLP	0,8908 ± 0,0206	0,8204 ± 0,0838	0,7242 ± 0,0551	0,9202 ± 0,2105

Tabela 4.3. Comparação de desempenho entre o modelo MLP e LSTM.

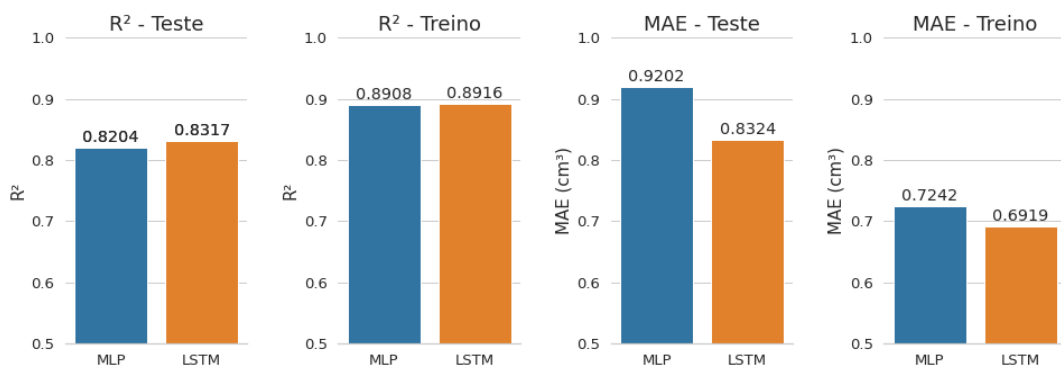


Figura 4.13. Comparação de desempenho entre o modelo MLP e LSTM. O modelo LSTM apresenta melhor desempenho em todos os cenários. Fonte: Autoria própria.

Nota-se que o modelo LSTM obteve melhores resultados nas duas métricas analisadas e em ambos os grupos de treino e teste, além de apresentar desvio padrão menor para o grupo de teste. A maior discrepância entre os modelos pode ser observada na métrica MAE, onde o erro médio absoluto no grupo de teste é aproximadamente 10 % maior para o modelo de MLP quando comparado ao modelo LSTM.

Como pode ser observado na Figura 4.14, o modelo LSTM também apresenta maior estabilidade quando comparado ao modelo MLP, com menor variação de resultados entre os grupos. Isso indica que o desempenho do modelo não está relacionado com a forma que os dados foram distribuídos, e conseqüentemente o modelo é mais confiável e consegue generalizar melhor.

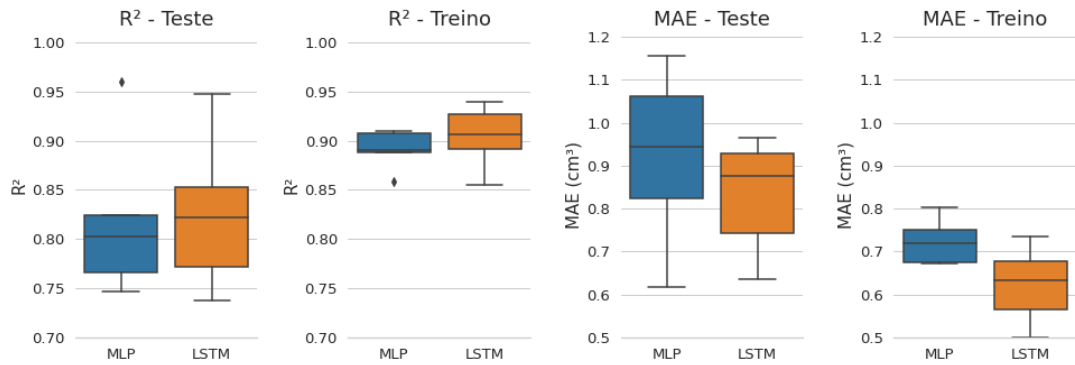


Figura 4.14. Comparação de desempenho e estabilidade entre os modelo MLP e LSTM. São plotados em formato de diagrama de caixa os resultados obtidos nas cinco iterações de treino e teste de ambos os modelos para comparação. Fonte: Autoria própria.

4.4 CONCLUSÃO DO CAPÍTULO

Os dados foram divididos em cinco grupos de forma satisfatória, mantendo as medianas de cada grupo próximas e os *outliers* distribuídos entre os grupos, de modo que as amostras dos grupos conseguem representar bem o conjunto de dados por inteiro.

Os dois modelos de *Deep learning* apresentados foram desenvolvidos seguindo a mesma metodologia e com arquiteturas idênticas. Eles foram capazes de estimar o volume de dano térmico a partir dos dados gerados durante o procedimento de RFA com métricas de desempenho muito próximas. O modelo LSTM apresentou um R^2 de 0,8264 e MAE de 0,8297 cm^3 enquanto o modelo MLP obteve R^2 igual a 0,8204 e MAE de 0,9202 cm^3 .

Devido a melhor capacidade de compreender padrões em dados temporais era esperado que o LSTM obtivesse melhor resultado, mas a diferença entre os modelos não foi expressiva. Durante o treinamento a LSTM obteve menor *loss* e conseguiu assimilar os padrões dos dados com menos épocas de treinamento quando comparado com a MLP. O ponto que destacou o seu melhor desempenho em comparação com a MLP foi a estabilidade de predição, evidenciando menor dependência com a forma que os dados estão separados entre os grupos de treino e teste.

5 CONCLUSÃO

O monitoramento de forma não invasiva do procedimento de RFA é essencial para auxiliar o profissional da saúde que está realizando a intervenção e garantir a completa ablação do tecido tumoral. Desta forma, este estudo propôs o desenvolvimento de dois modelos de *Deep Learning* com o objetivo de realizar uma estimativa do volume de dano térmico causado pelo tratamento com RFA em tecido hepático a partir de dados mensurados e fornecidos pelo equipamento gerador de RF.

Para isso, um *setup* experimental foi montado, onde foram realizados 140 experimentos, aplicando RFA em modelo de fígado suíno *ex vivo*. Dessa forma, para cada amostra foram coletados os dados gerados pelo equipamento durante a ablação e mensurado o volume de dano térmico causado ao tecido. O equipamento de RF gerou uma planilha de dados contendo 6 colunas com as variáveis observadas, a quantidade de linhas da planilha é dependente do tempo de duração do ensaio, uma vez que os dados foram coletados ao longo do procedimento.

A análise dos dados coletados demonstrou que existe forte correlação entre as informações fornecidas pelo equipamento de RF durante a intervenção e o desfecho do mesmo. Os dados também apresentaram baixo desvio padrão, e os pontos fora do padrão (*outliers*) foram coerentes com o desfecho obtido do experimento. A comparação com dados de experimentos *in vivo* presentes na literatura que utilizaram metodologias parecidas sugerem que, o modelo *ex vivo* proposto representa adequadamente o modelo *in vivo*.

Os dois modelos de *Deep learning* foram desenvolvidos utilizando arquiteturas idênticas, com quatro camadas ocultas e o mesmo número de neurônios em cada camada. O modelo do tipo LSTM obteve melhor desempenho com R^2 de 0,8264 e MAE de 0,8297 cm^3 , além da maior estabilidade de predição, que foi constatada pela utilização de validação cruzada. O modelo do tipo MLP apresentou resultados muito próximos ao modelo anterior, com R^2 igual a 0,8204 e MAE de 0,9202 cm^3 , mas foi menos estável, manifestando métricas diferentes para diferentes arranjos de amostras nos grupos de treinamento e teste.

Considerando as métricas dos modelos acima expostas, e que, o volume de dano térmico médio obtido em todos os ensaios foi de 4,56 cm^3 , ambos os modelos apresentaram

erro médio de predição próximo de 20 %. Levando em conta que existem erros associados a estimativa do volume de dano térmico nos ensaios realizados, pode-se concluir que ambos os modelos foram capazes de estimar o volume de dano térmico e que estas técnicas podem ser utilizadas para auxiliar o profissional de saúde durante o tratamento com RFA. Os algoritmos são capazes de fornecer uma predição quantitativa de qual foi o volume de tecido ablado logo após o final do procedimento.

Os ensaios experimentais foram executados com a potência entregue ao tecido setada em 15 W de forma constante. O equipamento de RF utilizado não manteve a potência fixa, a potência média entregue durante os experimentos teve oscilações de 12,91 até 28,37 W para diferentes amostras. A utilização dos algoritmos propostos para potências maiores ou menores que 15 W requer novas análises. Mas dado os resultados obtidos, entende-se que para diferentes valores de potências essa mesma solução poderia ser aplicada, para isso, a coleta de novos dados e retreinamento das RNAs deve ser levado em conta.

Em termos de aplicação prática, o modelo de IA utilizado para realização da estimativa do volume de dano térmico pode ser embarcado diretamente no equipamento de RF, ou pode ser fornecido como um serviço em nuvem. Isso permitiria maior escalabilidade e aperfeiçoamento dos modelos, mas tornaria sua utilização dependente de uma conexão com a *internet*.

6 TRABALHOS FUTUROS

Como trabalhos futuros é proposto:

1. Embarcar o modelo no equipamento de RF ou fornecer como um serviço disponível em nuvem.
2. Aprimorar os modelos para que as predições sejam feitas em tempo real durante o procedimento de RFA e não apenas ao término da ablação.
3. Avaliar a possibilidade de utilização de outros modelos de *Deep learning* e *Machine learning* que podem trazer melhores resultados.
4. Utilizar técnicas de análise de imagem para mensurar o volume de tecido ablado após o final do procedimento de RFA, possibilitando fornecer dados com menor erro associado.

7 PUBLICAÇÕES

TRABALHOS ACEITOS

- Fonseca, Marcos A. Moutinho; Oliveira, Rebeca H. de Melo; Dos Santos, Ludmila Evangelista; Fernandes, Luciana Alves; **Venturin, Murilo**; Rosa, Suélia S. R. Fleury. A Bond Graph Approach to Modelling of the Human Skin. In: Vibration Engineering and Technology of Machinery: Proceedings of VETOMAC XV 2019. Springer International Publishing, 2021. p. 369-382.
- **Venturin, Murilo**; Fernandes, Luciana Alves; Rebeca H. de Melo; Da Fonseca, Ronei Delfino; Rosa, Suélia S. R. Fleury;. An SVM Classifier With Autoencoder Feature Extractor for Breast Cancer Diagnosis. XIII Simpósio de Engenharia Biomédica, Uberlândia, 2021.

TRABALHOS EM DESENVOLVIMENTO

- **Venturin, Murilo**; Fernandes, Luciana Alves; Rosa, Suélia S. R. Fleury; Dos Reis, Célia Aparecida. Application of Deep Learning Algorithms to Estimate the Volume of Thermal Damage Caused by the RFA Procedure in Ex Vivo Preclinical Trials. Revista: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Fator de impacto: 4.424 ISSN: 0018-9294
- Fernandes, Luciana Alves; Da Silva, Michel Alves; **Venturin, Murilo**; Dos Reis, Célia Aparecida; Rosa, Suélia S. R. Fleury. Application of the Lyapunov Linearization Method to analyze the dynamics of COVID-19 in Brazil.
- Santos, Paulo Roberto; Da Fonseca, Ronei Delfino; Monteiro, Melissa Silva; **Venturin, Murilo**; Fernandes, Luciana Alves; Rosa, Suélia S. R. Fleury. Construção de um Equipamento Médico de Média Complexidade Aplicado em Tratamento de Tumores Por Meio de Radiofrequência, com Casamento de Impedância Tecidual. Revista: Em aberto.

LISTA DE REFERÊNCIAS

- [1] Martín Abadi, Ashish Agarwal, Paul Barham, Eugene Brevdo, Zhifeng Chen, Craig Citro, Greg S. Corrado, Andy Davis, Jeffrey Dean, Matthieu Devin, Sanjay Ghemawat, Ian Goodfellow, Andrew Harp, Geoffrey Irving, Michael Isard, Yangqing Jia, Rafal Jozefowicz, Lukasz Kaiser, Manjunath Kudlur, Josh Levenberg, Dandelion Mané, Rajat Monga, Sherry Moore, Derek Murray, Chris Olah, Mike Schuster, Jonathon Shlens, Benoit Steiner, Ilya Sutskever, Kunal Talwar, Paul Tucker, Vincent Vanhoucke, Vijay Vasudevan, Fernanda Viégas, Oriol Vinyals, Pete Warden, Martin Wattenberg, Martin Wicke, Yuan Yu, e Xiaoqiang Zheng. TensorFlow: Large-scale machine learning on heterogeneous systems, 2015. Software available from tensorflow.org.
- [2] Livia Sant'Anna Alves, Gilvanson Costa Cavalcante, Suélia Rodrigues Siqueira Fleury Rosa, e Gabriel Augusto Silva. Safety device against overcurrent and overheating in radiofrequency hepatic ablation equipment. In *XXVI Brazilian Congress on Biomedical Engineering*, páginas 543–548. Springer, 2019.
- [3] J Amrutha e A S Remya Ajai. Performance analysis of backpropagation algorithm of artificial neural networks in verilog. In *2018 3rd IEEE International Conference on Recent Trends in Electronics, Information Communication Technology (RTEICT)*, páginas 1547–1550, 2018.
- [4] Mukul Anand e R. Eswari. Classification of abusive comments in social media using deep learning. In *2019 3rd International Conference on Computing Methodologies and Communication (ICCMC)*, páginas 974–977, 2019.
- [5] Chloé Audigier, Tommaso Mansi, Hervé Delingette, Saikiran Rapaka, Viorel Mihailef, Daniel Carnegie, Emad Boctor, Michael Choti, Ali Kamen, Nicholas Ayache, et al. Efficient lattice boltzmann solver for patient-specific radiofrequency ablation of hepatic tumors. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(7):1576–1589, 2015.
- [6] Yoshua Bengio. Deep learning of representations: Looking forward. In *International Conference on Statistical Language and Speech Processing*, páginas 1–37. Springer, 2013.

- [7] Yoshua Bengio, Aaron Courville, e Pascal Vincent. Representation learning: A review and new perspectives. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 35(8):1798–1828, 2013.
- [8] Emre Besler, Yearnchee Curtis Wang, e Alan V. Sahakian. Real-time radiofrequency ablation lesion depth estimation using multi-frequency impedance with a deep neural network and tree-based ensembles. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 67(7):1890–1899, 2020.
- [9] Jan Best, Clemens Schotten, Jens M Theysohn, Axel Wetter, Stefan Müller, Sonia Radünz, Maren Schulze, Ali Canbay, Alexander Dechêne, e Guido Gerken. Novel implications in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 30(1):23, 2017.
- [10] J. Casado, Melissa Monteiro, J. Silva, e Suélia Fleury Rosa. Revisão de atualização do uso da ablação térmica por radiofrequência: perspectiva de desenvolvimento de inovação tecnológica para neoplasias. In *Anais do V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia e X Simpósio de Engenharia Biomédica*, páginas 1117–1121, 2018.
- [11] Gilvanson Costa Cavalcante, Flávio Ferreira Lima, Murilo Venturin, Ricardo Pezuol Jacobi, e Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. Development of radiofrequency ablation device for surgical hepatocellular carcinoma treatment in agreement with brazilian standards. *Research on Biomedical Engineering*, 34(2):115–126, 2018.
- [12] Jianpeng Cheng, Li Dong, e Mirella Lapata. Long short-term memory-networks for machine reading. *arXiv preprint arXiv:1601.06733*, 2016.
- [13] Li-Chen Cheng e Song-Lin Tsai. Deep learning for automated sentiment analysis of social media. In *2019 IEEE/ACM International Conference on Advances in Social Networks Analysis and Mining (ASONAM)*, páginas 1001–1004, 2019.
- [14] Katrina F Chu e Damian E Dupuy. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nature Reviews Cancer*, 14(3):199–208, 2014.
- [15] Pierre-Alain Clavien, Mickael Lesurtel, Patrick MM Bossuyt, Gregory J Gores, Bernard Langer, Arnaud Perrier, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*, 13(1):e11–e22, 2012.
- [16] Harvey Cushing. Electrosurgery as an aid to the removal of intracranial tumors. *Surg Gynecol Obstet*, 47:751–784, 1928.

- [17] Ronei Delfino da Fonseca, Melissa Silva Monteiro, Marina Pinheiro Marques, Bruno Costa Motta, Guilherme dos Anjos Guimarães, Paulo Roberto do Santos, Ricardo Perzuol Jacobi, e Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. Roll-off displacement in ex vivo experiments of rf ablation with refrigerated saline solution and refrigerated deionized water. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 66(5):1390–1401, 2018.
- [18] Ronei Delfino da Fonseca, Paulo Roberto Santos, Melissa Silva Monteiro, Luciana Alves Fernandes, Andreia Henrique Campos, DÍbio L Borges, e Suélia De Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. Parametric evaluation of impedance curve in radiofrequency ablation: A quantitative description of the asymmetry and dynamic variation of impedance in bovine ex vivo model. *Plos one*, 16(1):e0245145, 2021.
- [19] Tony Richard de Oliveira de Almeida. *Development of a stent-based electrode for radio frequency thermal ablation procedure*. PhD thesis, Universidade de Coimbra (Portugal), 2012.
- [20] Kristian Dokic, Marko Martinovic, e Dubravka Mandusic. Inference speed and quantisation of neural networks with tensorflow lite for microcontrollers framework. In *2020 5th South-East Europe Design Automation, Computer Engineering, Computer Networks and Social Media Conference (SEEDA-CECNSM)*, páginas 1–6, 2020.
- [21] John Duchi, Elad Hazan, e Yoram Singer. Adaptive subgradient methods for online learning and stochastic optimization. *Journal of machine learning research*, 12(7), 2011.
- [22] Jacques Ferlay, Hai-Rim Shin, Freddie Bray, David Forman, Colin Mathers, e Donald Maxwell Parkin. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *International journal of cancer*, 127(12):2893–2917, 2010.
- [23] Ronei Delfino da Fonseca. Deslocamento do roll off na ablação hepática por radiofrequência pelo controle da impedância. Dissertação de mestrado em sistemas mecatrônicos, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.
- [24] O. F. Gaidos, S. R. F. Rosa, J. Y. Ishihara, e M. P. Marques. Ex-vivo and in-vivo studies in a porcine model for experimental validation of an embedded system designed for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. In *Proceedings of the 4 th World Congress on Electrical Engineering and Computer Systems and Sciences (EECSS'18)*, Madrid, Spain, 2018.
- [25] Marcos António Gomes, Denise Gonçalves Priolli, José Guilherme Tralhão, e Maria Filomena Botelho. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(5):514–524, 2013.

- [26] AN Gordon-Weeks, A Snaith, T Petrinic, PJ Friend, A Burls, e MA Silva. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the milan criteria. *Journal of British Surgery*, 98(9):1201–1208, 2011.
- [27] Dionysis Goularas e Sani Kamis. Evaluation of deep learning techniques in sentiment analysis from twitter data. In *2019 International Conference on Deep Learning and Machine Learning in Emerging Applications (Deep-ML)*, páginas 12–17, 2019.
- [28] Keiji Gyohten, Shota Hori, Hidehiro Ohki, Toshiya Takami, e Noboru Sato. Building normal ecg models to detect any arrhythmias using deep learning. In *2020 Computing in Cardiology*, páginas 1–4, 2020.
- [29] D. Haemmerich. Hepatic radiofrequency ablation - an overview from an engineering perspective. In *The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 2, páginas 5433–5436, 2004.
- [30] Sepp Hochreiter e Jürgen Schmidhuber. Long short-term memory. *Neural Computation*, 9(8):1735–1780, 1997.
- [31] Yuxiu Hua, Zhifeng Zhao, Rongpeng Li, Xianfu Chen, Zhiming Liu, e Honggang Zhang. Deep learning with long short-term memory for time series prediction. *IEEE Communications Magazine*, 57(6):114–119, 2019.
- [32] Madina Jelbuldina, Alina V Korobeinyk, Sanzhar Korganbayev, Vassilis J Inglezakis, e Daniele Tosi. Fiber bragg grating based temperature profiling in ferromagnetic nanoparticles-enhanced radiofrequency ablation. *Optical Fiber Technology*, 43:145–152, 2018.
- [33] Helvécio Miranda Magalhães Júnior. *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto*. PORTARIA Nº 602, Ministério da Saúde, Brasil, 2012.
- [34] Nesrine Kadri, Ameni Ellouze, e Mohamed Ksantini. Recommendation system for human physical activities using smartphones. In *2020 2nd International Conference on Computer and Information Sciences (ICCIS)*, páginas 1–4, 2020.
- [35] Kazuya Kawakami. Supervised sequence labelling with recurrent neural networks. *Ph. D. thesis*, 2008.
- [36] Luciana Oba Onishi Kikuchi. *Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo*. PhD thesis, Universidade de São Paulo, 2015.

- [37] W. Ray Kim, Gregory J. Gores, Joanne T. Benson, Terry M. Therneau, e L. Joseph Melton. Mortality and hospital utilization for hepatocellular carcinoma in the united states. *Gastroenterology*, 129(2):486–493, 2005.
- [38] Diederik P Kingma e Jimmy Ba. Adam: A method for stochastic optimization. *arXiv preprint arXiv:1412.6980*, 2014.
- [39] Takayuki Kinoshita, Eriko Iwamoto, Hitoshi Tsuda, e Kunihiro Seki. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast cancer*, 18(1):10–17, 2011.
- [40] Yann LeCun, Yoshua Bengio, e Geoffrey Hinton. Deep learning. *nature*, 521(7553):436–444, 2015.
- [41] Libin Liang, Derek Cool, Nirmal Kakani, Guangzhi Wang, Hui Ding, e Aaron Fenster. Automatic radiofrequency ablation planning for liver tumors with multiple constraints based on set covering. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 39(5):1459–1471, 2020.
- [42] Ping Liang, Yang Wang, XiaoLing Yu, e Baowei Dong. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation—complications among cohort of 1136 patients. *Radiology*, 251(3):933–940, 2009.
- [43] Hyo Soon Lim, Yong Yeon Jeong, Heoung Keun Kang, Jae Kyu Kim, e Jin Gyoon Park. Imaging features of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation. *American Journal of Roentgenology*, 187(4):W341–W349, 2006.
- [44] Wen Liu, Weixin Luo, Dongze Lian, e Shenghua Gao. Future frame prediction for anomaly detection—a new baseline. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, páginas 6536–6545, 2018.
- [45] Ming-De Lu, Hui-Xiong Xu, Xiao-Yan Xie, Xiao-Yu Yin, Jun-Wei Chen, Ming Kuang, Zuo-Feng Xu, Guang-Jian Liu, e Yan-Lin Zheng. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *Journal of gastroenterology*, 40(11):1054, 2005.
- [46] Paolo Magistri, Giuseppe Tarantino, Roberto Ballarin, Massimiliano Berretta, Annarita Pecchi, Giovanni Ramacciato, e Fabrizio Di Benedetto. The evolving role of local treatments for hcc in the third millennium. *Anticancer research*, 37(2):389–401, 2017.

- [47] Marina Pinheiro Marques. Desenvolvimento de um eletrodo expansível de níquel-titânio para ablação hepática por radiofrequência. Dissertação de mestrado em engenharia biomédica, Universidade de Brasília, Brasília, 2016.
- [48] Warren S McCulloch e Walter Pitts. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The bulletin of mathematical biophysics*, 5(4):115–133, 1943.
- [49] John P McGahan, PATRICK D BROWNING, JOHN M BROCK, e HENRY TESLUK. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Investigative radiology*, 25(3):267–270, 1990.
- [50] Hengame Abbasi Mesrabadi e Karim Faez. Improving early prostate cancer diagnosis by using artificial neural networks and deep learning. In *2018 4th Iranian Conference on Signal Processing and Intelligent Systems (ICSPIS)*, páginas 39–42, 2018.
- [51] Melissa Silva Monteiro. Avaliação da biocompatibilidade e eficácia terapêutica da ablação térmica utilizando um eletrodo de níquel-titânio em modelo de carcinossarcoma hepático. Dissertação de mestrado em engenharia biomédica, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
- [52] Melissa Silva Monteiro, Guilherme dos Anjos Guimarães, Bruno da Costa Motta, Ronei Delfino da Fonseca, Marina Pinheiro Marques, Gabriel Williams Silva de Mendonça, e Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. The use of radiofrequency for hepatocellular carcinoma ablation: an update review and perspectives. *International Journal of Biosensors Bioelectronics*, page 1–6, 2017.
- [53] Diana Carolina Montilla Perafán. Modelagem térmica e elétrica de tecido hepático em resposta a um sinal de radiofrequência para tratamento de carcinoma hepático por ablação. Tese de doutorado departamento de engenharia elétrica, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
- [54] Stefaan Mulier, Yi Miao, Peter Mulier, Benoit Dupas, Philippe Pereira, Thierry De Baere, Riccardo Lencioni, Raymond Leveillee, Guy Marchal, Luc Michel, et al. Electrodes and multiple electrode systems for radio frequency ablation: a proposal for updated terminology. In *Liver and Pancreatic Diseases Management*, páginas 57–73. Springer, 2006.
- [55] Maryam M Najafabadi, Flavio Villanustre, Taghi M Khoshgoftaar, Naeem Seliya, Randall Wald, e Edin Muharemagic. Deep learning applications and challenges in big data analytics. *Journal of big data*, 2(1):1–21, 2015.
- [56] Sergiu Oprea, Pablo Martinez-Gonzalez, Alberto Garcia-Garcia, John Alejandro Castro-Vargas, Sergio Orts-Escolano, Jose Garcia-Rodriguez, e Antonis Argyros.

- A review on deep learning techniques for video prediction. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2020.
- [57] LW Organ. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 39(2):69–76, 1976.
- [58] Mohit Pandiya, Sayonee Dassani, e P Mangalraj. Analysis of deep learning architectures for object detection - a critical review. In *2020 IEEE-HYDCON*, páginas 1–6, 2020.
- [59] Ronnie Tung-Ping Poon, Sheung-Tat Fan, Flora Hau-Fung Tsang, e John Wong. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon’s perspective. *Annals of surgery*, 235(4):466, 2002.
- [60] Jun Qi, Jun Du, Sabato Marco Siniscalchi, Xiaoli Ma, e Chin-Hui Lee. On mean absolute error for deep neural network based vector-to-vector regression. *IEEE Signal Processing Letters*, 27:1485–1489, 2020.
- [61] Hendrik Rathke, Bernd Hamm, Felix Güttler, Joern Rathke, Jens Rump, Ulf Teichgräber, e Maximilian de Bucourt. Comparison of four radiofrequency ablation systems at two target volumes in an ex vivo bovine liver model. *Diagnostic and interventional radiology*, 20(3):251, 2014.
- [62] Marcelo Augusto Fontenelle Ribeiro Jr, Renata Potonyacz Colaneri, Bárbara dos Santos Nunes, Eleazar Chaib, Giuseppe D’Ipolitto, Joaquim José Gama-Rodrigues, William Abrão Saad, e Ivan Ceconello. Ablação por radiofrequência de tumores hepáticos primários e metastáticos: experiência em 113 casos. *ABCD arq. bras. cir. dig*, 20(1):38–44, 2007.
- [63] Frank Rosenblatt. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological review*, 65(6):386, 1958.
- [64] Sandro Rossi, Fabio Fornati, Carlo Pathies, e Luigi Buscarini. Thermal lesions induced by 480 khz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori Journal*, 76(1):54–57, 1990.
- [65] David E Rumelhart, Geoffrey E Hinton, e Ronald J Williams. Learning representations by back-propagating errors. *nature*, 323(6088):533–536, 1986.
- [66] A. Sanpanich, H. Drechsel, W. Angkhananuwat, C. Khongkhanon, R. Rattanakajornsak, e P. Phasukkit. Comparison fem study of microwave and radio frequency ablation in breast phantom model. In *The 5th 2012 Biomedical Engineering International Conference*, páginas 1–4, 2012.

- [67] Kent T Sato, Dingxin Wang, Robert J Lewandowski, Robert K Ryu, Rachel A Klein, Riad Salem, Andrew C Larson, e Reed A Omary. Four-dimensional transcatheter intraarterial perfusion mri monitoring of radiofrequency ablation of rabbit vx2 liver tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 34(3):563–569, 2011.
- [68] Maria Isabel Schinoni. Fisiologia hepática. *Gazeta Médica da Bahia*, 76(2), 2008.
- [69] Rishibha Sharma, Vidhi Agarwal, Sushma Sharma, e Meenakshi S Arya. An lstm-based fake news detection system using word embeddings-based feature extraction. In *ICT Analysis and Applications*, páginas 247–255. Springer, 2021.
- [70] Shuichiro Shiina, Ryosuke Tateishi, Toru Arano, Koji Uchino, Kenichiro Enooku, Hayato Nakagawa, Yoshinari Asaoka, Takahisa Sato, Ryota Masuzaki, Yuji Kondo, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *The American journal of gastroenterology*, 107(4):569, 2012.
- [71] Masahito Shimizu, Yohei Shirakami, Hiroyasu Sakai, Masaya Kubota, Takahiro Kochi, Takayasu Ideta, Tsuneyuki Miyazaki, e Hisataka Moriwaki. Chemopreventive potential of green tea catechins in hepatocellular carcinoma. *International journal of molecular sciences*, 16(3):6124–6139, 2015.
- [72] Daniela Nascimento Velame da Silva. Revisão sistemática sobre terapia ablativa versus tratamento convencional para câncer de pulmão não pequenas células. Monografia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2014.
- [73] H Simons. Neural networks and learning machines. *Hamilton, ON, Canada: Pearson Education, McMaster Univ*, 2009.
- [74] Johannes Sobotta. *Sobotta: atlas de anatomía humana*. Ed. Médica Panamericana, 2006.
- [75] Richard S Sutton e Andrew G Barto. *Reinforcement learning: An introduction*. MIT press, 2018.
- [76] Rodrigues Fleury Rosa Suéilia de Siqueira, Ishihara João Yoshiyuki, e Gaidos Rosero Oscar Fernando. Embedded system for lighting control of led light source applied to therapy of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *IEEE Latin America Transactions*, 17(10):1671–1677, 2019.
- [77] Keiichi Tamura, Akitada Omagari, e Shuichi Hashida. Novel defense method against audio adversarial example for speech-to-text transcription neural networks. In *2019 IEEE 11th International Workshop on Computational Intelligence and Applications (IWCIA)*, páginas 115–120, 2019.

- [78] Ryosuke Tateishi, Shuichiro Shiina, Takuma Teratani, Shuntaro Obi, Shinpei Sato, Yukihiro Koike, Tomonori Fujishima, Haruhiko Yoshida, Takao Kawabe, e Masao Omata. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 103(6):1201–1209, 2005.
- [79] Tijmen Tieleman e Geoffrey Hinton. Lecture 6.5-rmsprop, coursera: Neural networks for machine learning. *University of Toronto, Technical Report*, 2012.
- [80] L Tiong e GJ Maddern. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Journal of British Surgery*, 98(9):1210–1224, 2011.
- [81] Tarcisio Triviño e Simone de Campos Vieira Abib. Anatomia cirúrgica do fígado. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 18(5):407–414, 2003.
- [82] Macarena Trujillo, José Alba, e Enrique Berjano. Relationship between roll-off occurrence and spatial distribution of dehydrated tissue during rf ablation with cooled electrodes. *International Journal of Hyperthermia*, 28(1):62–68, 2012.
- [83] Ümit Turkut, Adem Tuncer, Hüseyin Savran, e Sait Yılmaz. An online recommendation system using deep learning for textile products. In *2020 International Congress on Human-Computer Interaction, Optimization and Robotic Applications (HORA)*, páginas 1–4, 2020.
- [84] Mark G Van Vledder, Emad M Boctor, Lia R Assumpcao, Hassan Rivaz, Pezhman Foroughi, Gregory D Hager, Ulrike M Hamper, Timothy M Pawlik, e Michael A Choti. Intra-operative ultrasound elasticity imaging for monitoring of hepatic tumour thermal ablation. *Hpb*, 12(10):717–723, 2010.
- [85] S. Vani e T. V. Madhusudhana Rao. An experimental approach towards the performance assessment of various optimizers on convolutional neural network. In *2019 3rd International Conference on Trends in Electronics and Informatics (ICOEI)*, páginas 331–336, 2019.
- [86] Yingying Wang, Yibin Li, Yong Song, e Xuewen Rong. The influence of the activation function in a convolution neural network model of facial expression recognition. *Applied Sciences*, 10(5):1897, 2020.
- [87] Pete Warden e Daniel Situnayake. *Tinymt: Machine learning with tensorflow lite on arduino and ultra-low-power microcontrollers*. O’Reilly Media, 2019.

- [88] Tan Chiang Wei, U. U. Sheikh, e Ab Al-Hadi Ab Rahman. Improved optical character recognition with deep neural network. In *2018 IEEE 14th International Colloquium on Signal Processing Its Applications (CSPA)*, páginas 245–249, 2018.
- [89] Song Yibin e Wang Peijin. A multilayer perception with the adaptive learning factor. In *2002 IEEE Region 10 Conference on Computers, Communications, Control and Power Engineering. TENCOM '02. Proceedings.*, volume 3, páginas 1546–1549 vol.3, 2002.
- [90] K. Y. Yoneda, S. Li, F. Herth, T. Spangler, M. Gelfand, S. Raina, e D. Panescu. Early preclinical experience with a novel endobronchial radiofrequency ablation system for lung cancer treatment. In *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, páginas 174–180, 2019.
- [91] Ronald J. Zagoria, Joseph A. Pettus, Morgan Rogers, David M. Werle, David Childs, e John R. Leyendecker. Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Urology*, 77(6):1393–1397, 2011.
- [92] Bing Zhang, Michael AJ Moser, Edwin M Zhang, Yigang Luo, Changli Liu, e Wenjun Zhang. A review of radiofrequency ablation: Large target tissue necrosis and mathematical modelling. *Physica Medica*, 32(8):961–971, 2016.
- [93] Yan-Ming Zhou, Bin Li, Dong-Hui Xu, e Jia-Mei Yang. Safety and efficacy of partial hepatectomy for huge (10 cm) hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 17(3):RA76, 2011.
- [94] Zhuhuang Zhou, Weiwei Wu, Shuicai Wu, Jingjing Xia, Chiao-Yin Wang, Chunlan Yang, Chung-Chih Lin, e Po-Hsiang Tsui. A survey of ultrasound elastography approaches to percutaneous ablation monitoring. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 228(10):1069–1082, 2014.