



**Universidade de Brasília  
Faculdade de Tecnologia  
Departamento de Engenharia Mecânica**

**MODELAGEM IN SILICO PARA ABLAÇÃO  
INTERMITENTE POR RADIOFREQUÊNCIA DE  
NÓDULOS TIREOIDIANOS BENIGNOS**

Angie Daniela Ibarra Benavides

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SISTEMAS MECATRÔNICOS**

Brasília  
2024

**Universidade de Brasília  
Faculdade de Tecnologia  
Departamento de Engenharia Mecânica**

**MODELAGEM IN SILICO PARA ABLAÇÃO  
INTERMITENTE POR RADIOFREQUÊNCIA DE  
NÓDULOS TIREOIDIANOS BENIGNOS**

Angie Daniela Ibarra Benavides

Dissertação de Mestrado submetida ao Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Brasília  
2024

I12m Ibarra Benavides, Angie Daniela.  
MODELAGEM IN SILICO PARA ABLAÇÃO INTERMI-  
TENTE POR RADIOFREQUÊNCIA DE NÓDULOS TIREOIDIA-  
NOS BENIGNOS / Angie Daniela Ibarra Benavides; orientadora  
Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa. -- Brasília, 2024.  
126 p.

Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em  
Sistemas Mecatrônicos) -- Universidade de Brasília, 2024.

1. Ablação por radiofrequência (ARF). 2. Glândula tireoide. 3.  
Nódulos benignos. 4. Modelagem *in-silico*. I. Fleury Rosa, Suélia  
de Siqueira Rodrigues, orient. II. Título

## Referência

BENAVIDES, ANGIE DANIELA IBARRA (2024). Modelagem *in silico* para ablação intermitente por radiofrequência de nódulos tireoidianos benignos. Dissertação de mestrado em sistemas mecatrônicos, Publicação 09/2024, Programa de Pós-Graduação, ENM/FT/UnB, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

## Cessão de Direitos

AUTORA: Angie Daniela Ibarra Benavides

TÍTULO: Modelagem *in silico* para ablação intermitente por radiofrequência de nódulos tireoidianos benignos.

GRAU: Mestre

ANO: 2024

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 da autora.



---

Angie Daniela Ibarra Benavides  
221108137@aluno.unb.br  
Depto. de Engenharia Mecânica (ENM) - FT  
Universidade de Brasília (UnB)  
Brasília - DF - Brasil

**Universidade de Brasília  
Faculdade de Tecnologia  
Departamento de Engenharia Mecânica**

**MODELAGEM IN SILICO PARA ABLAÇÃO  
INTERMITENTE POR RADIOFREQUÊNCIA DE NÓDULOS  
TIREOIDIANOS BENIGNOS**

Angie Daniela Ibarra Benavides

Dissertação de Mestrado submetida ao Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre

Trabalho aprovado. Brasília, 07 de 09 de 2024:

---

**Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues  
Fleury Rosa, UnB/FT/ENM**  
Orientador

---

**Prof. Dr. Diogo De Oliveira Costa,  
UnB/FGA**  
Examinador interno

---

**Prof. Dr. Sandro Alberto Ibarra Sánchez,  
UENF**  
Examinador externo

Brasília  
2024

*Este trabalho é dedicado "A mi familia, a mi hogar (JPISA)"*

# AGRADECIMENTOS

A Deus, aquele grande “pesquisador” e criador da natureza, sem esta não teríamos nada a pesquisar. Não importa quantas respostas possa encontrar como pesquisadora, no final do dia sempre perguntarei para Você das outras dúvidas.

Aos meus pais e irmão, por seu conhecimento, tempo e ajuda. São eles que, com seu carinho, sempre me incentivaram a perseguir meus objetivos e a nunca desistir diante das adversidades. Além de serem o motor que impulsiona meus sonhos e esperanças. Eles sempre foram meus melhores guias na vida. "SE EU QUISER, EU POSSO". Cada decisão que tomo é por causa de vocês e devo tudo a vocês três, à minha mãe, por seu apoio incondicional e por me ensinar a beleza da vida, ao meu pai, por ser esse guia, esse polo de aterramento, e ao meu irmão, por ser meu exemplo a seguir.

A Andrés Solis, que sempre esteve ao meu lado durante a realização deste projeto, por sua ajuda e apoio incondicionais. Você foi parte fundamental desse processo, com sua paciência e seu apoio sem fim. Obrigado por ter me acompanhado nesse longo caminho, por acreditar em mim quando eu mesma duvidava e por me incentivar a seguir em frente nos momentos mais difíceis. Essa conquista também é sua, porque você me motivou e me ajudou a crescer como pessoa e como profissional.

À **Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa**, minha orientadora, minha maior gratidão, pela oportunidade e pelo acompanhamento durante todo esse processo, você é um exemplo para muitas pessoas, especialmente para mim. Sem suas palavras e correções precisas eu não teria conseguido chegar a esse estágio tão desejado. Obrigada por sua orientação e todos os seus conselhos, vou me lembrar deles para sempre em meu futuro profissional. Cada dia consegui levar para minha vida um pouco do conhecimento da senhora, para que seu nome prevaleça no futuro.

Aos professores e ao grupo do BioEngLab, colegas como Rafael Mendes, Tiago Martins, Diogo Motoca, Ana Karoline e Rafael Pissinati, pelo trabalho e apoio durante esse período. Obrigado pela paciência, por compartilharem seus conhecimentos de forma profissional e inestimável, pela dedicação e tolerância.

Aos membros da bancada, por seu tempo, correções e conselhos para este projeto.

À **Universidade de Brasília (UnB)** por ter me permitido obter meu tão esperado título. Agradeço a cada um dos diretores por seu trabalho e por sua gestão, sem os quais não haveria a base e as condições para o aprendizado. A todos e cada um dos funcionários da UnB, em especial aqueles que dão o melhor de eles para fazer que esta instituição continue sendo uma entre as melhores universidades do Brasil.

Ao governo do Brasil por impulsionar e permitir que muitas pessoas do mundo adquiram em suas universidades aquele tesouro tão apreciado; o conhecimento.

À CAPES pela bolsa de estudo concedida, com esse apoio, transformou um sonho em realidade.

Sem esquecer de ninguém, agradeço a todas as pessoas e entidades que, durante este processo, forjaram e contribuíram para a realização deste mestrado.

# RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar a lesão térmica que ocorre no nódulo benigno da glândula tireoide como resultado da ablação térmica intermitente por radiofrequência, ao propor um modelo *in-silico* usando a equação de Biocalor de Pennes (EBP) e o modelo de limite de temperatura, simulando a ablação por radiofrequência (ARF) com características padrão como: potências de 2, 3, 4 e 5 W; frequência de 500 kHz; tempo de duração das ablações e o período de descanso entre elas e a faixa de temperatura para a análise do modelo de dano térmico. Para fortalecer o modelo e aproximá-lo mais à realidade, foram realizados 9 experimentos *ex-vivo* utilizando tireoides suínas, em conjunto com o equipamento de assistência médica Ablação por Radiofrequência com Controles Embarcados e Correção com Uso de Algoritmo Particle Swarm Optimization para uma Ablação Abrangente e Eficiente (ARFACTA). Os fatores limitantes na ARF foram o *roll-off* e a duração das ablações. No caso da ARF contínua, foram avaliadas três potências: 2, 3 e 5 W. Quanto à ARF intermitente, manteve-se uma potência constante de 2 W e variou-se o tempo de espera entre cada ablação para 1 e 3 min. Para a modelagem *in-silico* da ARF, foi usado um eletrodo de agulha, caracterizado por sua configuração monopolar. As simulações foram realizadas usando uma configuração geométrica representando a seção do pescoço onde está localizada a glândula tireoide. Na geometria foram incluídos quatro domínios estáveis (pele, tecido adiposo, tecido muscular e glândula tireoide) e um quinto domínio afetado, que representa o nódulo benigno da tireoide (NTB), a presença do último faz com que essa configuração seja deformada. Para o modelo matemático, foi usado o método de elementos finitos (FEM) no software COMSOL Multiphysics 6.1, analisando os cinco domínios em diferentes pontos do estudo, com seus respectivos contornos elétricos e térmicos, além dos modelos eletrotérmicos e das consequências visuais e térmicas no quinto domínio. Os resultados mostraram que, a criação dos modelos 3D elétrico e térmico para a ARF nos NTB permitiu uma compreensão detalhada da distribuição de calor e energia durante o procedimento. A simulação demonstrou que as temperaturas limite para o modelo de dano tecidual são alcançadas no NTB com diferentes níveis de potência. Enquanto o tecido adjacente, especialmente o lóbulo esquerdo, permanece abaixo da temperatura de dano, o que é crucial para evitar danos colaterais ao tecido saudável. Além disso, a escolha de pulsos de 7, 4 e 2 min para as ablações, com períodos de descanso fixos de 3 min, demonstrou que as potências de 4 e 5 W foram eficazes, com tempos menores para atingir as temperaturas e os danos desejados. Finalmente, o estudo mostrou que a potência de 5 W proporcionou melhores resultados gerais, mas a potência de 4 W ofereceu maior controle sobre os riscos à glândula tireoide, sugerindo um equilíbrio entre eficácia e segurança.

**Palavras-chave:** Ablação por radiofrequência (ARF). Glândula tireoide. Nódulos benignos. Modelagem *in-silico* .

# ABSTRACT

The aim of this study was to analyze the thermal injury occurring in benign thyroid nodules as a result of intermittent radiofrequency thermal ablation, by proposing an in-silico model using Pennes' Bioheat Equation (PBE) and the temperature limit model. The study simulated radiofrequency ablation (RFA) with standard characteristics, including powers of 2, 3, 4, and 5 W; a frequency of 500 kHz; ablation duration times and rest periods between them; and a temperature range for analyzing the thermal damage model. To enhance the model and better approximate real-world conditions, 9 ex-vivo experiments were conducted using porcine thyroids, in conjunction with the *Ablação por Radiofrequência com Controles Embarcados e Correção com Uso de Algoritmo Particle Swarm Optimization para uma Ablação Abrangente e Eficiente (ARFACTA)* medical assistance equipment. The limiting factors in RFA were roll-off and ablation duration. For continuous RFA, three powers were evaluated: 2, 3, and 5 W. For intermittent RFA, a constant power of 2 W was maintained, while the waiting time between each ablation was varied to 1 and 3 minutes. For the in-silico modeling of RFA, a needle electrode with a monopolar configuration was used. Simulations were conducted using a geometric configuration representing the neck section where the thyroid gland is located. The geometry included four stable domains (skin, adipose tissue, muscle tissue, and thyroid gland) and a fifth affected domain representing the benign thyroid nodule (BTN), whose presence deformed this configuration. The mathematical model employed the finite element method (FEM) in COMSOL Multiphysics 6.1, analyzing the five domains at various study points, including their respective electrical and thermal boundaries, as well as the electrothermal models and visual and thermal consequences in the fifth domain. The results indicated that the creation of 3D electrical and thermal models for RFA in BTN allowed for a detailed understanding of heat and energy distribution during the procedure. The simulation showed that the threshold temperatures for the tissue damage model were reached in the BTN at different power levels. Meanwhile, the adjacent tissue, particularly the left lobe, remained below the damage temperature, which is crucial for avoiding collateral damage to healthy tissue. Additionally, using ablation pulses of 7, 4, and 2 minutes with fixed rest periods of 3 minutes demonstrated that power levels of 4 and 5 W were effective, with shorter times required to achieve the desired temperatures and damage. Finally, the study showed that a power level of 5 W provided better overall results, but a power level of 4 W offered greater control over risks to the thyroid gland, suggesting a balance between effectiveness and safety.

**Keywords:** Radiofrequency ablation (RFA). Thyreoid gland. Benign nodules. In silico modeling.

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>22</b>
<b>1.1</b>	<b>Justificativa</b>	<b>24</b>
<b>1.2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>26</b>
1.2.1	Objetivo geral	26
1.2.2	Objetivos específicos	26
<b>1.3</b>	<b>Estrutura da dissertação</b>	<b>27</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>28</b>
<b>2.1</b>	<b>Incidência e impacto do câncer de tireoide no Brasil</b>	<b>28</b>
<b>2.2</b>	<b>Anatomia cirúrgica e fisiologia da glândula tireoide</b>	<b>29</b>
<b>2.3</b>	<b>Estrutura do pescoço onde está localizada a região tireoidiana</b>	<b>31</b>
<b>2.4</b>	<b>Neoplasias da glândula tireoide, tipos, tratamentos e possíveis complicações</b>	<b>32</b>
2.4.1	Tratamentos para condições da tireoide	34
2.4.2	Possíveis complicações dos tratamentos	35
<b>2.5</b>	<b>Nódulos tireoidianos</b>	<b>37</b>
2.5.1	Nódulos tireoidianos benignos	38
<b>2.6</b>	<b>Ablação por radiofrequência de nódulos benignos da glândula tireoide</b>	<b>39</b>
2.6.1	Equipamento cirúrgico para ARF em NTB	42
2.6.2	Efeitos da aplicação periódica de temperatura no tecido biológico	46
<b>2.7</b>	<b>Modelos matemáticos</b>	<b>49</b>
2.7.1	Modelo elétrico: Análise do aquecimento Joule e do fluxo de corrente	50
2.7.2	Modelo térmico: Transferência de calor em sistemas biológicos	52
2.7.3	Modelo de dano térmico	54
2.7.4	Propriedades termofísicas e biológicas dos materiais	55
<b>2.8</b>	<b>Modelo <i>in-silico</i></b>	<b>55</b>
2.8.1	Software COMSOL Multiphysics	56
<b>2.9</b>	<b>Resultados da literatura para ARF</b>	<b>57</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>61</b>
<b>3.1</b>	<b>Simplificação da situação física</b>	<b>61</b>
3.1.1	Cenário do paciente e da doença para o tratamento de ARF	61
3.1.2	Geometrias do modelo	64
3.1.2.1	Geometria dos domínios	64
3.1.2.2	Geometria do eletrodo de RF	69

3.2	<b>Modelo matemático de fenômenos térmicos e elétricos . . . . .</b>	<b>71</b>
3.3	<b>Condições de contorno . . . . .</b>	<b>72</b>
3.4	<b>Materiais do modelo e suas propriedades elétricas, termofísicas e biológicas . . . . .</b>	<b>75</b>
3.5	<b>Método numérico . . . . .</b>	<b>76</b>
3.6	<b>Etapas do modelado no software COMSOL . . . . .</b>	<b>77</b>
3.6.1	<b>Etapa 1: Definição do modelo . . . . .</b>	<b>77</b>
3.6.2	<b>Etapa 2: Definição da geometria . . . . .</b>	<b>78</b>
3.6.3	<b>Etapa 3: Definição dos materiais . . . . .</b>	<b>79</b>
3.6.4	<b>Etapa 4: Definição das físicas . . . . .</b>	<b>79</b>
3.6.5	<b>Etapa 5: Definição da malha . . . . .</b>	<b>80</b>
3.6.6	<b>Etapa 6: Configurações do estudo . . . . .</b>	<b>81</b>
3.7	<b>Suposições e dados importantes no modelo <i>in-silico</i> . . . . .</b>	<b>82</b>
3.8	<b>Experimentos <i>ex-vivo</i> . . . . .</b>	<b>82</b>
3.9	<b>Experimentos <i>in-silico</i> . . . . .</b>	<b>84</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS . . . . .</b>	<b>88</b>
4.1	<b>Experimentos <i>ex-vivo</i> . . . . .</b>	<b>88</b>
4.1.1	ARF contínua . . . . .	88
4.1.2	ARF intermitente . . . . .	92
4.2	<b>Modelo <i>in-silico</i> . . . . .</b>	<b>96</b>
4.2.1	ARF contínua . . . . .	96
4.2.2	ARF intermitente . . . . .	100
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES . . . . .</b>	<b>111</b>
<b>6</b>	<b>LIMITAÇÕES E SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS . . . . .</b>	<b>114</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>115</b>

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação da estrutura do projeto de Dissertação: Organização de capítulos de menor a maior complexidade. . . . .	27
Figura 2 – Análise espacial e comparativa das taxas ajustadas de incidência de câncer de tireoide por 100000 pessoas, divididas por gênero e estimadas para o ano de 2023, de acordo com a Unidade da Federação (neoplasia maligna da glândula tireoide). . . . .	28
Figura 3 – Representação frontal e traseira da anatomia da glândula tireoide, exibindo simetria sagital (Lóbulos esquerdo, direito e piramidal; istmo; glândulas paratireoides). . . . .	29
Figura 4 – Estruturas reais dos domínios para a modelagem geométrica do estudo: pele, tecido adiposo, tecido muscular e glândula tireoide. . . . .	31
Figura 5 – Representação visual das diversas neoplasias (Carcinoma papilífero e Microcarcinoma papilífero) que podem manifestar-se na glândula tireoide e suas implicações (Cicatriz da tireoidectomia parcial ou total). . . . .	33
Figura 6 – Diferença visual e por ultrassom de um caso de bócio nodular tireoidiano, juntamente com acompanhamento pós-cirúrgico de ARF aos 9 meses. . . . .	41
Figura 7 – Gerador de RF ARFACTA (alimentado por 48 V, com circuitos reguladores de tensão do tipo buck). . . . .	43
Figura 8 – Comprimentos da ponta ativa do eletrodo de ARF com um cateter de 7 cm de extensão e configurações de potência recomendadas segundo a STARmed Co [13]. . . . .	43
Figura 9 – Descrição do eletrodo: a) Geometria do eletrodo ativo, tipo agulha. b) Modelo analítico do eletrodo com um raio $r_0$ . c) Tipo de radiação esférica. . . . .	44
Figura 10 – Circuito de transmissão e recepção de energia de RF (Gerador de RF, eletrodo ativo e de retorno). . . . .	45
Figura 11 – Circuito cirúrgico de transmissão e recepção de energia de RF (Equipamento de ultrassonografia, gerador de RF, eletrodo ativo e de retorno, transdutor de US). . . . .	46
Figura 12 – Fatores que diminuem a eficácia da ARF [24]: Variação da temperatura, desidratação e heterogeneidade do tecido e fluxo sanguíneo. . . . .	47
Figura 13 – Ilustração representativa da curva de <i>roll-off</i> : inicialmente a impedância diminui, atinge um mínimo e, em seguida, aumenta expressivamente, evidenciando a ocorrência do <i>roll-off</i> . A impedância e a eficácia do tratamento são inversamente proporcionais. . . . .	48

Figura 14 – Integração da análise eletromagnética, transferência de calor e modelagem de danos térmicos para a caracterização de ARF nos NTB. . . . .	50
Figura 15 – Etapas para o desenvolvimento de uma simulação <i>in-silico</i> da ARF no software COMSOL Multiphysics. . . . .	61
Figura 16 – Ilustração de um possível caso de uma paciente do sexo feminino com bócio nodular no lado esquerdo da glândula tireoide (Vista frontal e ultrassom). . . . .	62
Figura 17 – Dimensões selecionadas para a construção da geometria anatômica da glândula tireoide: (45 mm x 20 mm x 15 mm) para os lobos e (15 mm x 20 mm x 5 mm) para o istmo. . . . .	65
Figura 18 – Dimensões selecionadas para as geometrias anatômicas dos domínios do modelo em condições normais ou saudáveis. Pele com 3 mm, tecido adiposo com 6 mm, tecido muscular com 20 mm e a glândula tireoide (lobos com 15 mm e istmo com 5 mm) de profundidade. . . . .	66
Figura 19 – Estrutura geométrica deformada pela presença de um NTB no lobo esquerdo da glândula tireoide. . . . .	67
Figura 20 – Dimensões selecionadas para a geometria do modelo do NTB em forma de elipsoide ( $x= 15$ mm, $y= 4,5$ mm e $z= 5$ mm). . . . .	68
Figura 21 – Representação da geometria dos domínios de estudo, especialmente do NTB no lobo esquerdo da glândula tireoide, no software COMSOL. . . . .	69
Figura 22 – Representação geométrica no software COMSOL do eletrodo de aplicação de RF do tipo agulha ( $L= 3$ mm), com configuração monopolar, radiação esférica de $\pm 7$ mm ( $r$ ), diâmetro de $\pm 1$ mm ( $r_0$ ) e cateter de eixo curto de 7 mm. . . . .	70
Figura 23 – Representação visual da possível localização do eletrodo de retorno para este modelo. . . . .	71
Figura 24 – Equações dos modelos matemáticos eletrotérmicos (Equação do bioaquecimento) e do modelo matemático de dano tecidual (Limite de temperatura) no software COMSOL. . . . .	72
Figura 25 – Representação visual dos contornos no software COMSOL da superfície 1 (S1): fluxo de convecção natural, com temperatura corporal de 37°C (310,15 K), temperatura externa ou do ambiente cirúrgico ( $T_{ext}$ ) de 20°C (293,15 K) e coeficiente de transferência de calor por convecção natural de 3,6 [ $W/m^2K$ ]. . . . .	73
Figura 26 – Representação visual dos contornos no software COMSOL da superfície 2 (S2): isolamento térmico e elétrico. . . . .	74
Figura 27 – Modelos dos contornos no software COMSOL: fluxo por convecção natural, isolamento elétrico e térmico e temperatura inicial. . . . .	75

Figura 28 – Interface do modelo <i>in-silico</i> para ARF na glândula tireoide no software COMSOL. . . . .	77
Figura 29 – Etapas para a estruturação do modelo no software COMSOL: Dimensão espacial (3D), seleção das físicas (Efeito Joule, bioaquecimento e limite de temperatura) e dos estudos (Frequência e tempo). . . . .	78
Figura 30 – Definição da geometria dos domínios de estudo (pele, tecido adiposo, tecido muscular, glândula tireoide e NTB) e do eletrodo de RF (parte ativa e não ativa) no software COMSOL. . . . .	78
Figura 31 – Definição dos materiais no software COMSOL com as propriedades de condutividade elétrica, permissividade relativa, condutividade térmica, capacidade de calor a pressão constante e densidade volumétrica. . . . .	79
Figura 32 – Definição das físicas do modelo (modelos eletrotérmicos, dano tecidual, potencial elétrico, aterramento, eletrodo de dispersão) e dos contornos (S1, S2 e S3) no software COMSOL. . . . .	80
Figura 33 – Definição da malha no software COMSOL para precisão dos resultados e minimização do tempo computacional: Malha fina (78186 elementos). . . . .	81
Figura 34 – Definição do estudo do modelo <i>in-silico</i> nos domínios da frequência (500 kHz) e do tempo (s) no software COMSOL. . . . .	81
Figura 35 – Bancada dos eletrodos (eletrodo ativo da Boston Scientific com 2,0 mm de diâmetro e eletrodo de dispersão como uma placa de cobre) e da peça suína (glândula tireoide e tecidos adjacentes). . . . .	83
Figura 36 – Bancada experimental completa: bancada de eletrodos e peça suína, gerador de RF (ARFACTA), fonte de alimentação ( <i>Tekpower</i> (modelo TP-3005D-3)), osciloscópio ( <i>SIGLENT</i> (modelo SDG830)), multímetro ( <i>HI-KARI</i> (modelo HM-2082)) e laptop para armazenamento de dados. . . . .	84
Figura 37 – Definição das sondas (domínio e ponto no domínio) para o estudo do modelo no software COMSOL. . . . .	86
Figura 38 – Definição da forma de onda do potencial elétrico para modelagem de ARF intermitente com pulsos de ablação de 7, 3 e 2 min e períodos de repouso intermitente de 3 min no software COMSOL. . . . .	87
Figura 39 – Variação da temperatura no tempo do tecido da glândula tireoide e tecido adjacente suíno com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W para ARF contínua. . . . .	89
Figura 40 – Fenômeno de <i>roll-off</i> presente nos experimentos <i>ex-vivo</i> com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W para ARF contínua. . . . .	90
Figura 41 – Danos térmicos visuais no tecido suíno <i>ex-vivo</i> gerados por ARF contínua com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W. . . . .	91

Figura 42 – Variação da temperatura no tempo do tecido da tireoide e tecido adjacente suíno com potência de 2 W para ARF intermitente e períodos de descanso de 1 min (EXP1 e EXP2) e 3 min (EXP3). . . . .	93
Figura 43 – Danos térmicos visuais no tecido suíno <i>ex-vivo</i> gerados por ARF intermitente com o gerador ARFACTA e potência de 2 W e períodos de descanso de 1 min (EXP1 e EXP2) e 3 min (EXP3). . . . .	95
Figura 44 – Variação da impedância e o fenômeno de <i>roll-off</i> no último ciclo de ablação nos experimentos <i>ex-vivo</i> com potência de 2 W e ARF intermitente e períodos de descanso de 1 min (EXP1 e EXP2) e 3 min (EXP3). . . . .	96
Figura 45 – Variação da temperatura nos diferentes domínios (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; NTB) para potências de 2, 3, 4 e 5 W com modelo <i>in-silico</i> da ARF contínua. . . . .	97
Figura 46 – Análise visual da fração de dano nos domínios gerado pelo software COMSOL com ARF contínua com potências de 2, 3, 4 e 5 W. . . . .	100
Figura 47 – Variação da temperatura nos diferentes domínios (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; NTB) para potências de 2, 3, 4 e 5 W com modelo <i>in-silico</i> da ARF intermitente (LT: Limite de temperatura; EA: Etapa da ablação). . . . .	101
Figura 48 – Contornos isotérmicos no COMSOL dos domínios biológicos com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF intermitente com parada de 3 min. . . . .	105
Figura 49 – Análise visual da fração de dano nos domínios gerado pelo software COMSOL com ARF intermitente com potências de 2, 3, 4 e 5 W e parada de 3 min. . . . .	106
Figura 50 – Pontos de estudo da sonda de um ponto no domínio da geometria do NTB para análise de temperatura e fração de dano. . . . .	107
Figura 51 – Fração de dano dos nove pontos de estudo do NTB com um modelo <i>in-silico</i> de ARF intermitente com potências de 2, 3, 4 e 5 W e parada de 3 min. . . . .	108
Figura 52 – Pontos de estudo para geometria da glândula tireoide para análise de fração de dano. . . . .	109
Figura 53 – Análise da fração de dano da glândula tireoide. . . . .	109
Figura 54 – Variação do volume danificado no COMSOL dos domínios biológicos com potência de 4 W e 5 W e ARF intermitente com parada de 3 min. . . . .	110

# LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Dimensões para modelar a tireoide: Comprimento x Largura x Profundidade dos lóbulos e do istmo e peso da glândula tireoide. . . . .	30
Tabela 2	– Diferenças entre nódulos tireoidianos benignos e malignos (Morfologia, fisiologia, localização, etc.). . . . .	37
Tabela 3	– Características da ARF contínua e intermitente [13] [69] [70]: Vantagens, desvantagens, potência utilizada e fração de dano adequada. . . . .	40
Tabela 4	– Resultados da ARF em pacientes do sexo feminino, com nódulos de característica predominantemente sólida em exames sonográficos (t_PT: Tempo pós - tratamento, $V_0$ : Volume inicial). . . . .	42
Tabela 5	– Efeitos térmicos em tecido biológico vivo [13] [46] (SL: Sem limite; EF: Efeito Físico; EB: Efeito Biológico; SI: Sem informação; IN: Imediato; s: Segundos, T (°C): Temperatura em graus Celsius). . . . .	48
Tabela 6	– Análise do comportamento das propriedades elétricas na faixa de frequência de 450-500 kHz para o eletrodo tipo agulha e o NTB ( $\sigma$ : condutividade elétrica; $\epsilon_r$ : permissividade relativa e $\delta$ : profundidade de penetração no tecido). . . . .	51
Tabela 7	– Características termofísicas e biológicas da análise realizada por Conceição [46] ([108] [109]), Da Costa [102] ([108] [109] [110] [111] [112] [113]) e Sánchez [114] (P: Pele; TA: Tecido adiposo; S: Sangue; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; $\rho$ : Densidade volumétrica do tecido; C: Capacidade térmica específica à pressão constante do tecido; k: Condutividade térmica; $T_b$ : Temperatura do sangue arterial; $Q_m$ : Termo de geração de calor metabólico; $W_b$ : Velocidade de perfusão sanguínea). . . . .	55
Tabela 8	– Vantagens e desvantagens dos modelos <i>in-vivo</i> (Organismos vivos), <i>ex-vivo</i> (Tecidos ou órgãos extraídos mantidos em condições controladas), <i>in-vitro</i> (Células ou componentes biológicos em ambiente controlado) e <i>in-silico</i> (Simulações computacionais e modelos matemáticos). . . . .	56
Tabela 9	– Revisão da literatura com as respectivas contribuições a serem levadas em conta no presente estudo. . . . .	58
Tabela 10	– Etapas para estabelecer um possível cenário de um paciente com nódulos na glândula tireoide (Doença, diagnóstico e tratamento). . . . .	63
Tabela 11	– Aproximação do volume inicial do modelo dos domínios de estudo, com análise especial no lobo esquerdo, onde o NTB está localizado. . . . .	69
Tabela 12	– Propriedades elétricas ( $\sigma$ : condutividade elétrica e $\epsilon_r$ : permitividade relativa) na faixa de frequência de 450-500 kHz para o eletrodo e os domínios. . . . .	76

Tabela 13 – Características termofísicas e biológicas dos domínios ( $\rho$ : Densidade volumétrica; $C$ : Capacidade de calor específica; $k$ : Condutividade térmica; $T_b$ : Temperatura do sangue arterial; $Q_m$ : Termo de geração metabólica e $W_b$ : Taxa de perfusão sanguínea). . . . .	76
Tabela 14 – Características de tempo e temperatura para os experimentos <i>ex-vivo</i> com ARF contínua ( $t$ (min): Tempo que o tecido leva para atingir 46,0 e 50,0 °C e o tempo total do tratamento; $T$ (°C) <i>roll-off</i> : Temperatura na qual ocorre o evento de <i>roll-off</i> ; SI: Sem informação). . . . .	89
Tabela 15 – Medidas de largura, comprimento e área do tecido queimado <i>ex-vivo</i> com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W para ARF contínua., obtidas com o software ImageJ. . . . .	92
Tabela 16 – Características de tempo e temperatura para os experimentos <i>ex-vivo</i> com ARF intermitente ( $t$ (min): Tempo que o tecido leva para atingir 46,0 e 50,0 °C e o tempo total do tratamento; $T$ (°C) max A1, A2 e A3: Temperatura máxima de cada ablação). . . . .	93
Tabela 17 – Análise temporal e térmica de cada estágio do procedimento da ARF intermitente dos experimentos <i>ex-vivo</i> , com aumento (+) e queda (-) de temperatura ( $t$ (min): Tempo em min de cada estágio; $\Delta T$ (°C): Variação da temperatura; E_P: Estágio do procedimento). . . . .	94
Tabela 18 – Medidas de largura, comprimento e área do tecido queimado <i>ex-vivo</i> com o gerador ARFACTA, ARF intermitente e potência de 2 W, obtidas com o software ImageJ. . . . .	94
Tabela 19 – Características de tempo e temperatura para o modelo <i>in-silico</i> com ARF contínua ( $T$ (°C) max: Temperatura máxima de cada domínio; $t$ (min): Tempo que o tecido leva para atingir 46 °C e 50 °C e o tempo total da simulação; SI: Sem informação). . . . .	98
Tabela 20 – Comparação entre o volume tecidual total e o volume tecidual danificado no COMSOL dos domínios biológicos (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; L_GT: Lobo esquerdo da glândula tireoide; NTB) com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF contínua (VT: Volume total do domínio). . . . .	98
Tabela 21 – Fração de dano no COMSOL dos domínios biológicos (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; L_GT: Lobo esquerdo da glândula tireoide; NTB) com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF contínua (VT: Volume total do domínio; VD: Volume danificado). . . . .	99
Tabela 22 – Características de tempo e temperatura para os experimentos <i>in-silico</i> com ARF intermitente com potências de 2, 3, 4 e 5 W ( $t$ (min): Tempo que o tecido leva para atingir 46 e 50 °C e o tempo total do tratamento; $T$ (°C) max A1, A2 e A3: Temperatura máxima de cada ablação). . . . .	102

Tabela 23 – Análise temporal e térmica de cada estágio do procedimento de ARF intermitente <i>in-silico</i> com potências de 2, 3, 4 e 5 W, com aumento (+) e queda (-) de temperatura (t (min): Tempo em min de cada estágio; $\Delta T$ (°C): Variação da temperatura; E_P: Estágio do procedimento). . . . .	102
Tabela 24 – Variação da temperatura para cada domínio do modelo <i>in-silico</i> com ARF intermitente com potências de 2, 3, 4 e 5 W (T (°C) max: Temperatura máxima de cada domínio; P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide). . . . .	103
Tabela 25 – Comparação entre o volume tecidual total e o volume tecidual danificado no COMSOL dos domínios biológicos (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; L_GT: Lobo esquerdo da glândula tireoide; NTB) com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF intermitente com parada de 3 min (VT: Volume total do domínio; VD: Volume danificado). . . . .	104
Tabela 26 – Fração de dano (FD) no COMSOL dos domínios biológicos (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; L_GT: Lobo esquerdo da glândula tireoide; NTB) com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF intermitente com parada de 3 min. . . . .	104

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC/DC	Corrente Alternada/Corrente Direta	49
ARF	Ablação por Radiofrequência	8
ARFACTA	Ablação por Radiofrequência com Controles Embarcados e Correção com Uso de Algoritmo Particle Swarm Optimization para uma Ablação Abrangente e Eficiente	26
ATA	Associação Americana de Tireoide (American Thyroid Association)	22
CAPES	Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior	7
CFT	Carcinoma folicular da tireoide	34
DPL	Modelo de Duplo Atraso (Double-Delay Model)	53
EB	Efeito Biológico	49
EBP	Equação de Biocalor de Pennes	8
EF	Efeito Físico	49
FEM	Método de Elementos Finitos	8
I-131	Iodo radioativo	34
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (International Agency for Research on Cancer)	22
IMC	Índice de Massa Corporal	63
IN	Imediato	49
INCA	Instituto Nacional de Câncer	22
MTC	Câncer Medular de Tireoide (Medullary thyroid carcinoma)	33
NIH	Institutos Nacionais de Saúde	46
NLR	Nervo Laríngeo Recorrente	25
NTB	Nódulo tireoidiano benigno	8
NTM	Nódulos tireoidianos malignos	37
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina	23
RF	Radiofrequência	24
SI	Sem informação	49
SL	Sem limite	49
T3	Tri-iodotironina	29
T4	Tiroxina	29
TRV	Taxa de Redução de Volume	40
TSH	Hormônio estimulante da tireoide	64
UnB	Universidade de Brasília	7
US	Ultrassom	24

# LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Grau da lesão	54
$\alpha_0$	Grau inicial da lesão	54
$\delta$	Profundidade de penetração no tecido	51
$\epsilon_r$	Permissividade relativa	51
$\nabla$	Nabla (Gradiente escalar)	51
$\rho$	Densidade volumétrica do tecido	52
$\rho_b$	Densidade aparente do sangue	53
$\sigma$	Condutividade elétrica	51
$\theta_d$	Fração de tecido necrótico	54
$\vec{E}$	Força do campo elétrico	51
$C$	Capacidade térmica específica	52
$C_b$	Capacidade térmica específica do sangue à pressão constante	53
$J$	Densidade de corrente	51
$k$	Condutividade térmica	52
$Q$	Fontes de calor	52
$q$	Fluxo de calor por condução no tecido	52
$Q_m$	Termo de geração de calor metabólico	53
$Q_p$	Resfriamento por convecção por perfusão sanguínea	53
$Q_{ext}$	Fonte de calor externa	53
$r$	Vetor de posição (x, y, z)	52
$t$	Tempo	52
$T_b$	Temperatura do sangue arterial	53
$T_0$	Temperatura inicial	51
$T_{d,h}$	Temperatura de dano	54
$t_{d,h}$	Tempo de dano	54
$T_{n,h}$	Temperatura de necrose	54
$W_b$	Velocidade de perfusão sanguínea	53
A	Ampere	51
cm	Centímetros	24
G	Gauge	70
g	Gramas	30
Hz	Hertz (Hercios)	8
J	Joule	52
K	Kelvin	51
k	Quilo	8
kg	Quilograma	52
m	Metro	51
min	Minutos	31
ml	Mililitros	31
mm	Milímetros	65
q	Distribuição de calor	51
s	Segundos	49
T	Temperatura absoluta do tecido	51
V	Potencial elétrico	51

$V_0$	Volume inicial .....	41
$V_f$	Volume final .....	41
W	Watt (Vatios) .....	8
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius .....	8

# 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias na glândula tireoide são consideradas doenças que operam de forma silenciosa, um exemplo destacado disso é o câncer de tireoide. Esse tipo de câncer é considerado o carcinoma de origem endócrina mais comum, sendo que sua incidência tem experimentado um aumento constante nas últimas décadas. Caracterizando essa doença com prognóstico variável, implicando que a progressão da doença e a resposta ao tratamento podem variar significativamente entre os pacientes [1].

Com base no que foi estabelecido pela Associação Americana de Tireoide (ATA) [2], o câncer de tireoide é considerado relativamente raro em comparação com outros tipos de câncer e sua incidência tende a aumentar com a idade, sendo mais prevalente em pessoas com mais de 40 anos. É importante destacar que, de acordo com a ATA, o câncer de tireoide ocupa o sétimo lugar em termos de frequência em mulheres, e estas têm três vezes mais chances de desenvolver câncer de tireoide do que os homens.

Em conformidade com as observações e projeções de aumento na incidência de câncer de tireoide realizadas pela Sociedade Americana do Câncer [3], nos Estados Unidos, estima-se que no final de 2024 serão diagnosticados aproximadamente 44020 novos casos de câncer de tireoide, dos quais 12500 afetarão homens e 31520 mulheres. Prevê-se uma taxa de mortalidade de cerca de 2170 pessoas, sendo 990 homens e 1180 mulheres vítimas dessa devastadora doença.

Da mesma forma, de acordo ao relatório da Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde, Equador, Brasil, Costa Rica e Colômbia apresentam as taxas mais elevadas de câncer de tireoide na América Latina. No que diz respeito às taxas mais altas de novos casos em mulheres, destacam-se: o Equador com 16 casos por cada 100000 habitantes; o Brasil com 14,4; a Costa Rica com 12,6 e a Colômbia com 10,7 [4].

Em um contexto mais próximo, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que, no período entre 2023 e 2025, serão diagnosticados aproximadamente 16660 novos casos de câncer de tireoide no Brasil. Isso equivale a um risco estimado de 2500 homens e 14160 mulheres, o que representa uma taxa estimada de 2,33 novos casos para cada 100000 homens e 12,79 para cada 100000 mulheres [5].

O cumprimento das estimativas acima mencionadas traz consigo um impacto significativo na saúde pública e na economia nacional. Os custos associados ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento dessa doença colocam um fardo financeiro considerável sobre os pacientes. Isso engloba despesas médicas elevadas, incluindo cirurgias, tratamentos alternativos e medicamentos, bem como custos indiretos, como a perda de renda devido à incapacidade

de trabalhar durante o tratamento. Além disso, há o impacto psicológico que qualquer doença pode causar. Portanto, é fundamental realizar pesquisas e estudos para melhorar o diagnóstico precoce, os tratamentos e a qualidade de vida dos pacientes.

Portanto, diz-se que as taxas de incidência dependem da capacidade de diagnóstico dos casos de câncer e das estratégias de detecção precoce, que por sua vez estão relacionadas com a adequação, o acesso e a utilização dos serviços de diagnóstico [6]. Clinicamente, a manifestação inicial das neoplasias na tireoide é a presença de um bócio nodular, sendo que, entre 5 e 7% têm origem maligna [7], além dos sintomas comumente conhecidos, que incluem dor ao engolir, sensação de corpo estranho, desconforto, protuberância no pescoço e tosse [8].

Os tratamentos atualmente utilizados para as neoplasias na tireoide abrangem uma variedade de opções terapêuticas que se adaptam à natureza da doença e às necessidades individuais dos pacientes. Na maioria dos casos, a cirurgia é o tratamento mais utilizado para remover parte ou a totalidade da glândula tireoide (tireoidectomia), além da necessidade de terapia com iodo radioativo para destruir as células tireoidianas remanescentes após a cirurgia e terapia hormonal de reposição para manter níveis adequados de hormônios tireoidianos no corpo [9] [10] [11] [12]. Outro tratamento é a ARF, que tem um impacto positivo na assistência médica, na qualidade de vida dos pacientes e na eficiência do tratamento das doenças tireoidianas, tornando-se assim uma opção promissora para o tratamento de nódulos tireoidianos benignos e malignos em estágio inicial de forma menos invasiva [13] [14] [15].

O processo de seleção do tratamento adequado para as neoplasias na tireoide é altamente individualizado e baseia-se em uma avaliação completa do paciente, que inclui a natureza da lesão, características clínicas e estado geral de saúde do paciente. Geralmente, começa com um diagnóstico por meio de exames de imagem, análises laboratoriais, testes de função tireoidiana e procedimentos como a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) e a biópsia para determinar o tipo de lesão histológica [16]. As opções podem variar desde a observação vigilante no caso de nódulos tireoidianos benignos pequenos e assintomáticos até a cirurgia para remover parcial ou completamente a glândula tireoide em casos de câncer. A decisão final é tomada em colaboração com o paciente, levando em consideração seu histórico médico, preferências e objetivos de tratamento [13].

Portanto, considerando a atual era, que se concentra na simplificação, otimização e melhoria da eficiência e eficácia em várias áreas, incluindo a assistência médica, que está cada vez mais voltada para a busca de tratamentos menos invasivos, de menor risco e ambulatoriais, com o objetivo de reduzir o tempo de recuperação do paciente e minimizar os riscos à qualidade de vida. Nesse contexto, este projeto de dissertação está focado na criação de um modelo para simular o tratamento de ARF intermitente para nódulos benignos na glândula tireoide.

Sendo que, o tratamento de NTB é considerado uma medida preventiva devido à variabilidade ao longo do tempo que as neoplasias desta glândula apresentam [17]. A ARF é

caracterizada por sua natureza pouco invasiva, pois se baseia na inserção de um eletrodo sem a necessidade de cirurgia, os resultados preliminares sugerem que esse enfoque pode contribuir significativamente para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, ao mesmo tempo em que reduz os custos e as complicações associadas ao atendimento médico e ao acompanhamento pós-operatório [18].

A pesquisa sobre transferência de calor no tratamento e diagnóstico de doenças, como o câncer, adquiriu grande relevância devido à revolução tecnológica em curso. Autores renomados, como Papini [15], Muhammad [19], Deandrea [20], Sim [21], Berjano [22], entre outros, demonstraram que a aplicação da termoterapia por hipertermia local, como método terapêutico para determinados tipos de nódulos, é altamente eficaz e eficiente. Essa abordagem terapêutica envolve a emissão de energia de radiofrequência (RF) que gera calor no tecido do nódulo, com o auxílio de um eletrodo ativo guiado por imagens de ultrassom (US). O calor gerado por essa técnica tem a capacidade de destruir as células do nódulo, levando à sua redução de tamanho ou à sua completa eliminação.

Como a maioria dos tratamentos médicos, a ARF tem vantagens e desvantagens, portanto, é essencial ter em mente que esse procedimento não é adequado para todos os casos, especialmente quando se trata de tumores grandes, ou seja, nódulos com mais de 3 cm de diâmetro [23] [24] [25]. Consequentemente, a seleção do paciente e a abordagem terapêutica dependem de vários fatores, incluindo o tamanho, a localização e o tipo de nódulo, bem como a avaliação e a recomendação do profissional de saúde relevante.

Para a modelagem e a simulação desse tratamento em uma seção do pescoço que abriga a região da tireoide, foi desenvolvida uma geometria de estudo composta por cinco domínios distintos. Esses domínios incluem pele, tecido adiposo, tecido muscular, glândula tireoide e NTB. A modelagem *in-silico* foi realizada usando FEM e incorporou a EBP. Isso permitiu analisar e compreender a transferência de calor entre os diferentes domínios e o eletrodo, bem como usar um modelo de limite de temperatura para determinar e avaliar as lesões e as características do tecido tratado. Essa abordagem computacional mostrou-se valiosa na análise e no estudo do tratamento com ARF no NTB. Esta modelagem ajuda na abordagem e na compreensão dos mecanismos de transferência de calor, que incluem radiação, condução e convecção nos tecidos. Isso, por sua vez, permite a obtenção de resultados mais precisos na pesquisa e no desenvolvimento da simulação desse tratamento.

## 1.1 Justificativa

Este projeto de dissertação abordou a modelagem do tratamento médico hipertérmico de ARF intermitente em NTB. O motivo principal para o desenvolvimento desta pesquisa está relacionado à incidência do câncer de tireoide no Brasil. De acordo com dados relevantes, como as estatísticas de 2020, foram registrados 837 óbitos relacionados ao câncer de tireoide,

dos quais 288 afetaram homens e 549 mulheres [26]. Além disso, a análise mais recente, realizada em 2022 pelo INCA, coloca o câncer de tireoide como a terceira causa mais comum em mulheres nas regiões sudeste e nordeste e a quinta na região centro-oeste. No caso dos homens, ocupa a posição 14-15 em várias regiões do país [27].

Além disso, as projeções para o triênio de 2023 a 2025 indicam que são esperados aproximadamente 16660 novos casos de câncer de tireoide no Brasil [5]. O contínuo crescimento dessa tendência destaca a relevância significativa deste projeto. Seu propósito é contribuir para o tratamento de ARF de nódulos tireoidianos benignos por meio da modelagem *in-silico*, colaborando na tomada de decisões clínicas em conjunto com profissionais de saúde. Dessa forma, aspira-se a fazer uma contribuição significativa no campo da saúde e no avanço das tecnologias médicas.

O fundamento deste projeto está na abordagem médica adotada para tratar o câncer de tireoide e sua ampla gama de implicações. Isso se sustenta em uma análise minuciosa das consequências a longo prazo na qualidade de vida, assim como na projeção do prognóstico [28]. Em termos gerais, a cirurgia, que prevalece como a abordagem principal para essa questão e apresenta desafios consideráveis, como cicatrizes visíveis [29], paralisia crônica do nervo laríngeo recorrente (NLR), hipoparatiroidismo permanente [28], comprometimento da mobilidade das cordas vocais [30], hemorragias, infecções, hipotireoidismo que requer suplementos de hormônio tireoidiano e processos de cicatrização [31]. Além disso, é considerada a perspectiva de tireoidectomia total, que envolve tratamentos com medicamentos a longo prazo, aplicação de iodo radioativo e terapias de radiação externa [32].

Devido às várias repercussões associadas às abordagens terapêuticas comuns para o tratamento do câncer de tireoide, houve uma notável tendência à minimização desses efeitos negativos, impulsionada pelos avanços tecnológicos que transformaram a prática médica, direcionando-a para estratégias que buscam reduzir a agressividade no tratamento do câncer de tireoide. Essa mudança de foco se reflete em uma redução significativa no número de tireoidectomias totais e dissecações ganglionares realizadas [33]. Em vez dessas intervenções mais invasivas, optou-se por procedimentos mais restritivos e menos invasivos, como os tratamentos ablativos. Estes apresentam menor risco de complicações e custos mais baixos em comparação com a cirurgia convencional [34]. Essa transição para terapias menos invasivas e mais focadas na qualidade de vida dos pacientes representa um avanço importante no tratamento do câncer de tireoide.

A ARF demonstrou sua eficácia no tratamento de nódulos tireoidianos sólidos benignos, de forma relevante no tratamento do câncer de tireoide de baixo risco e na doença recorrente [33]. Como em qualquer procedimento médico, a implementação dessa técnica envolve desafios clínicos. Esses desafios incluem o gerenciamento de várias variáveis específicas nesse campo, como a temperatura dos domínios, o tempo de ablação e de parada (no caso de ARF intermitente), o tempo de ablação total, a escolha do equipamento de ablação, os

custos de execução, entre outros.

No entanto, é importante destacar que essas considerações são mínimas em comparação com os desafios e riscos associados à cirurgia, que vão desde possíveis complicações até um longo período de acompanhamento pós-operatório. Nesse contexto, a proposta de uma alternativa que reduza o impacto econômico do tratamento de nódulos tireoidianos é completamente justificada, especialmente considerando que esses representam a endocrinopatia mais comum, como apontado por Monpeyssen [35].

Para abordar essa questão, foi desenvolvido um modelo *in-silico* que apresenta um valioso complemento para apoiar profissionais de saúde e engenheiros biomédicos em contextos de pesquisa clínica e experimental. Permite a simulação de vários aspectos do processo de ARF, ao mesmo tempo em que analisa as características das lesões geradas por essa modalidade de tratamento.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo geral

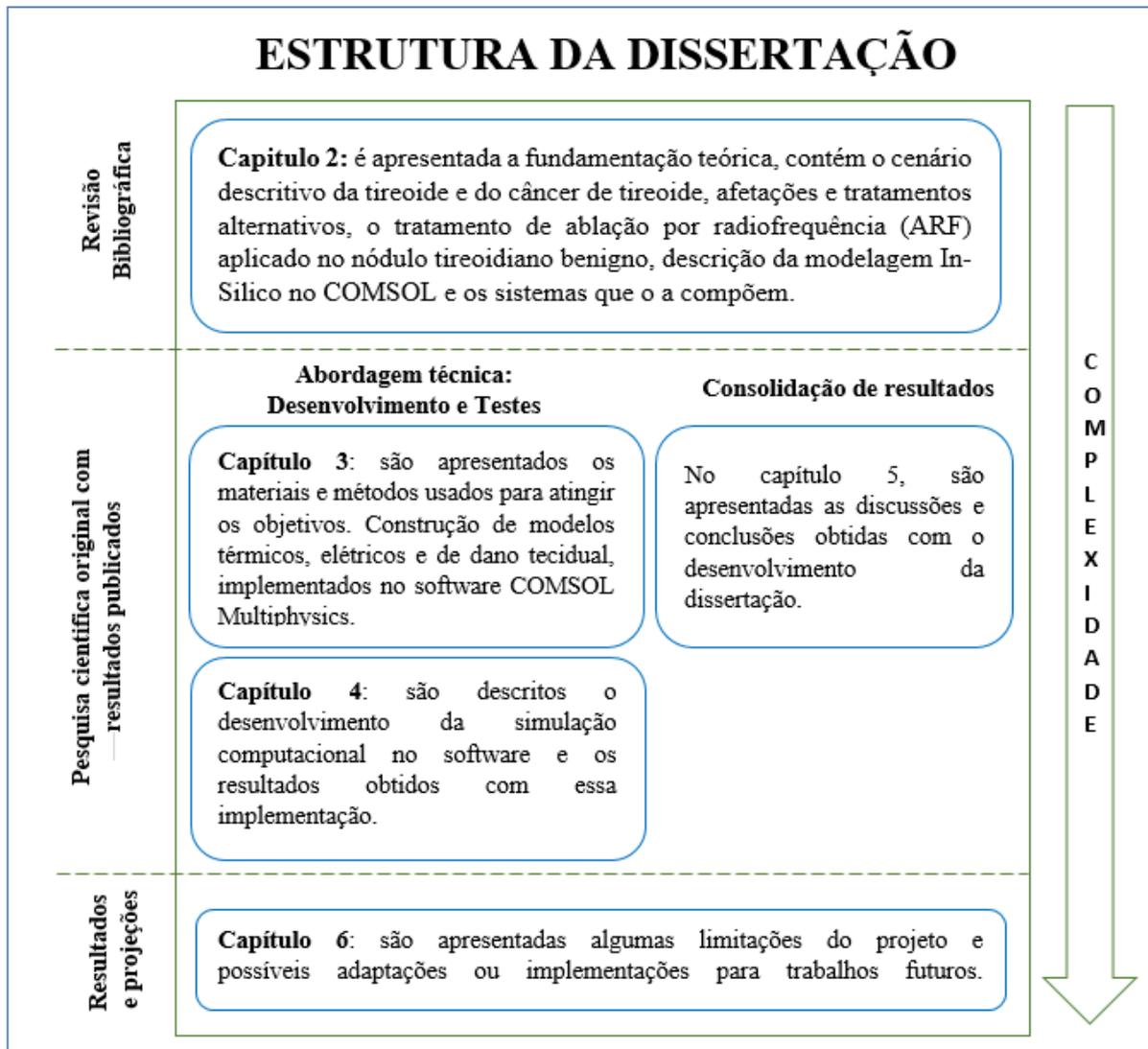
Construir um modelo tridimensional (3D) de ablação por radiofrequência (ARF) para nódulos benignos da glândula tireoide (NTB), que integre aspectos elétricos, térmicos e teciduais, além de simular uma configuração padrão de energia do equipamento médico assistencial ARFACTA.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver o modelo 3D elétrico para a ARF nos NTB.
- Desenvolver o modelo 3D térmico para a ARF nos NTB.
- Avaliar a distribuição de calor e energia durante o procedimento de ARF nos tecidos do modelo.
- Realizar a aquisição de dados do equipamento ARFACTA e implementá-los no ambiente de simulação COMSOL.

## 1.3 Estrutura da dissertação

Figura 1 – Representação da estrutura do projeto de Dissertação: Organização de capítulos de menor a maior complexidade.



Autoria própria

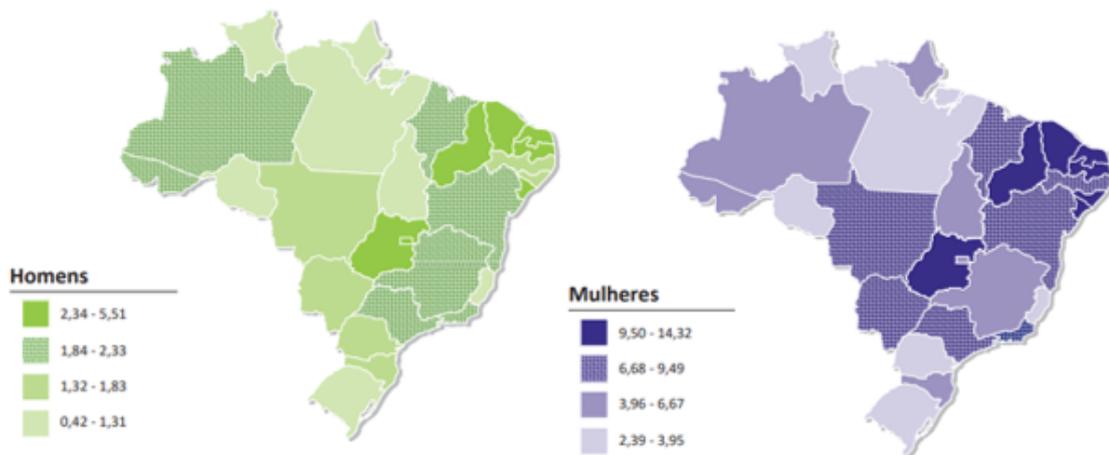
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Incidência e impacto do câncer de tireoide no Brasil

O câncer surge como um dos desafios mais significativos globalmente e a principal questão em termos de saúde pública, de acordo com o INCA [27]. Sendo considerada a segunda principal causa de morte por doenças, o que tem sido evidenciado nas últimas décadas. Sua incidência tem experimentado um notável aumento, ao mesmo tempo em que a sobrevivência dos pacientes [36], esse progresso é atribuído à integração de pesquisas e avanços tecnológicos nos protocolos de tratamento dessa doença.

O câncer de tireoide está entre os principais tipos de carcinoma na população, sendo que menos de 1% dos nódulos solitários na tireoide resultam malignos [37]. Atualmente, por meio da análise de dados provenientes de múltiplas fontes de informação, observa-se claramente um aumento na incidência de câncer, com destaque para o câncer de tireoide, que ocorre de forma mais frequente em mulheres. Este fato desempenha um papel de extrema importância na seleção do perfil de pacientes para este projeto, uma vez que os nódulos aparecem nos homens, apresentam duas vezes mais chances de serem malignos [38].

Figura 2 – Análise espacial e comparativa das taxas ajustadas de incidência de câncer de tireoide por 100000 pessoas, divididas por gênero e estimadas para o ano de 2023, de acordo com a Unidade da Federação (neoplasia maligna da glândula tireoide).



Adaptada do INCA [27]

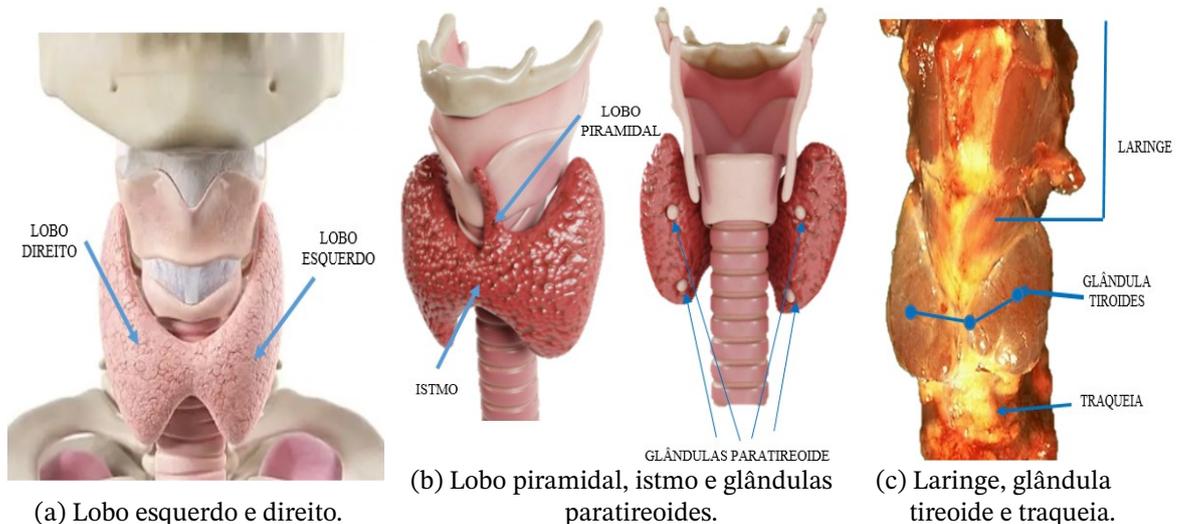
Conforme mostrado na Fig. 2, a incidência do câncer de tireoide está constantemente em aumento tanto em homens como em mulheres, sendo ainda mais marcante no sexo feminino, o que gera uma preocupação maior. Na maioria dos casos, essa tendência se deve à detecção

de tumores com tamanho inferior a 2 cm, que frequentemente são classificados como doença clinicamente oculta [39]. Com base nas estimativas para o período de 2023 a 2025 no Brasil, conforme mencionado anteriormente, este estudo foi concebido para explorar a aplicação da ARF intermitente em NTB e analisar minuciosamente as características das lesões após o tratamento.

## 2.2 Anatomia cirúrgica e fisiologia da glândula tireoide

A glândula tireoide está localizada à frente do eixo laringotraqueal, na altura da quinta vértebra cervical e da primeira vértebra torácica [40] (Fig. 3). O nome tireoide deriva do grego *thyreoeides*, que significa em forma de escudo, termo introduzido por Thomas Wharton em 1656 [41]. A glândula tireoide é a primeira a aparecer na vida fetal, no assoalho do intestino anterior [42]. Esta glândula está relacionada com a homeostase (equilíbrio dinâmico) termogênica e metabólica, cuja função é a sintetização de hormônios que controlam o metabolismo do corpo humano, os hormônios da tireoide, os quais possuem iodo em sua composição (tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3)) [43].

Figura 3 – Representação frontal e traseira da anatomia da glândula tireoide, exibindo simetria sagital (Lóbulos esquerdo, direito e piramidal; istmo; glândulas paratireoides).



Adaptada de a) GettyImages, b) 3Dmediatoonz e c) UNACH

Na Fig. 3, é representada a glândula tireoide que consta de dois lobos simétricos (Fig. 3a) ligados às laterais da traqueia e da laringe, unidos pelo istmo [42] (Fig. 3b), e quatro glândulas paratireoides na região posterior (Fig. 3b), produtoras do paratormônio. Esses lobos têm extremidades pontiagudas e, em 20% dos casos, como variante anatômica, pode ser encontrado um lobo piramidal [44]. Por último, na Fig. 3c, as estruturas anatômicas reais podem ser denotadas. Esta glândula endócrina apresenta um tom avermelhado e suas dimensões

variam de acordo com fatores anatômicos de um indivíduo para outro. Devido à variabilidade anatômica, os estudos têm selecionado diferentes dimensões para modelar a tireoide, (Tab. 1).

Tabela 1 – Dimensões para modelar a tireoide: Comprimento x Largura x Profundidade dos lóbulos e do istmo e peso da glândula tireoide.

<b>ESTRUTURA</b>	<b>DIMENSÕES</b>	
Lobos	(4-6 cm x 2-4 cm x 1-2 cm)	[13]
	(4-6 cm x 2 cm x 2 cm)	[44]
	(4-6 cm x 2-4 cm x 1-2 cm)	[13]
	(4 cm x 2-2,5 cm x 2-2,5 cm)	[45]
	(5 cm x 2 cm x 2 cm)	[46]
Istmo	(1,5 cm x 2 cm x 0,3 cm)	[44]
	(1-2 cm x 2 cm x 0,5 cm)	[45]
Peso da glândula tireoide	25 g	[40]
	18-25 g	[44]
	25 g	[40]
	15-25 g	[47]

Autoria própria

A glândula tireoide é composta por dois tipos principais de células. Primeiro, estão as células foliculares, que utilizam o iodo presente no sangue para sintetizar o hormônio tireoidiano, desempenhando assim um papel fundamental na regulação do metabolismo. Qualquer disfunção ou desregulação nessas células pode levar a condições como o hipertireoidismo ou o hipotireoidismo. Em seguida, as células parafoliculares, também conhecidas como células C, que produzem a calcitonina, um hormônio que contribui para a regulação do metabolismo do cálcio no corpo. Além desses tipos celulares predominantes, a glândula tireoide também abriga células menos comuns, como os linfócitos do sistema imunológico e células estromais de suporte [48].

É crucial ressaltar que cada tipo de célula presente na glândula tireoide pode dar origem a diferentes tipos de neoplasias [48]. Essas variações são de extrema importância, pois não apenas influenciam na gravidade da doença, mas também afetam as opções de tratamento e prognóstico. Compreender as características específicas de cada tipo de câncer tiroideo permite aos profissionais de saúde personalizar o cuidado de seus pacientes, escolhendo abordagens terapêuticas que sejam mais eficazes para cada caso individual.

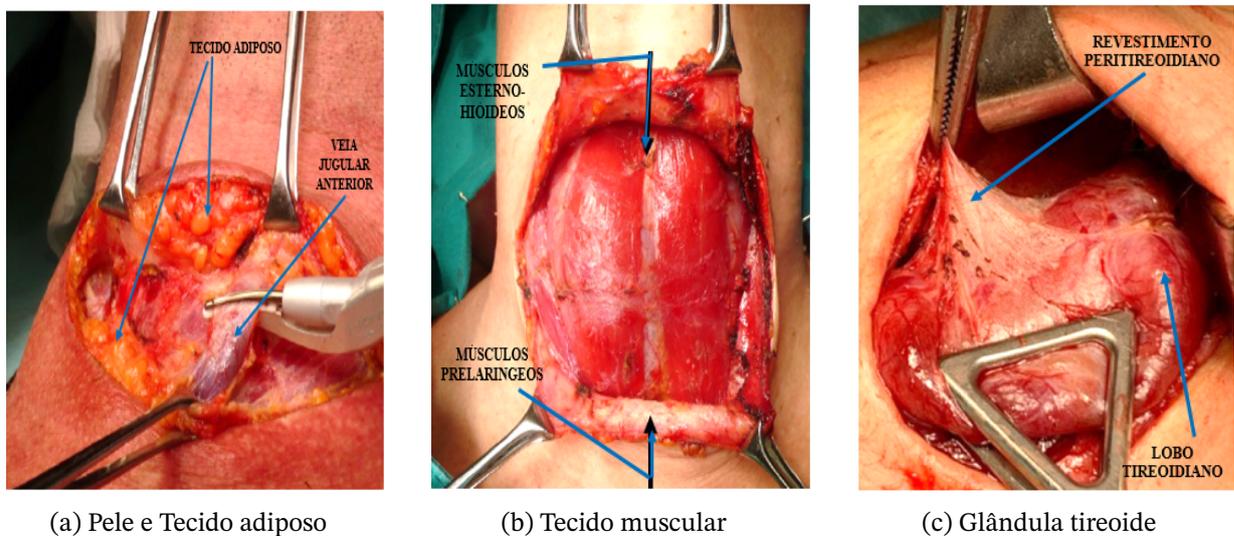
A glândula tireoide desempenha um papel fundamental devido à sua participação no crescimento e desenvolvimento durante a infância, bem como no desenvolvimento do sistema nervoso central e periférico. Além disso, está presente na regulação de aspectos como a temperatura corporal, a produção de mucoproteínas e o equilíbrio da água extracelular.

Esta glândula também está envolvida na síntese e decomposição de proteínas e gorduras, contração muscular e motilidade intestinal. Ademais, contribui para a formação da vitamina A, que desempenha uma função na regulação da síntese de glicogênio e utilização de glicose [7]. Dada a relevância e o envolvimento crucial desta glândula em vários processos fundamentais do organismo humano, a detecção, diagnóstico e tratamento de qualquer condição patológica originada nesta região se tornam tarefas de grande importância e complexidade. Da mesma forma, a glândula tireoide é responsável pela produção de três hormônios metabólicos: T4, T3 e calcitonina, sendo o iodo um elemento essencial para sua produção e formação. Essa glândula armazena 90% de todo o iodo corporal [40]. Essa relação íntima destaca a importância do consumo adequado de iodo em relação às doenças tireoidianas.

## 2.3 Estrutura do pescoço onde está localizada a região tireoidiana

A seção do pescoço onde está localizada a região tireoidiana é coberta pela pele, logo abaixo da qual encontra-se o tecido celular subcutâneo e o fino músculo platisma do pescoço [40] (Fig. 4). No tecido celular subcutâneo, há tecido adiposo e fluxo sanguíneo, onde a quantidade de sangue que normalmente chega à glândula é de 4 a 6 ml/min/g, sendo considerada uma glândula vascular e altamente perfundida [41]. Com base nessas informações, foram escolhidos quatro domínios para as geometrias de estudo: a pele, o tecido adiposo, o tecido muscular e a glândula tireoide.

Figura 4 – Estruturas reais dos domínios para a modelagem geométrica do estudo: pele, tecido adiposo, tecido muscular e glândula tireoide.



Adaptada de Carcedo [40]

Na Fig. 4, são apresentadas as imagens das estruturas anatômicas reais. Na Fig. 4a, começa-se com a representação da pele, seguida pela camada de tecido celular subcutâneo. Aqui encontra-se o tecido adiposo juntamente com alguma parte da vascularização arterial e venosa. Avançando para a Fig. 4b, observa-se o tecido muscular, especificamente a camada mais externa dos músculos prelaríngeos: os músculos esternohióideos. Finalmente, na Fig. 4c, é mostrada a massa da glândula, que é revestida pelo revestimento peritireoidiano [40].

## 2.4 Neoplasias da glândula tireoide, tipos, tratamentos e possíveis complicações

As neoplasias de tireoide não são incomuns, na verdade, até 50% da população pode desenvolver esse tipo de alteração, e aproximadamente 90% dos casos são de natureza benigna [49]. Essas neoplasias são divididas em categorias benignas e malignas. No caso das neoplasias benignas, é comum observar um aumento da tireoide, resultando em mudanças no tamanho e na forma da glândula, sendo um exemplo desse crescimento anormal conhecido como bócio. Os bócios podem ser de dois tipos: difusos, o que significa que toda a glândula está aumentada, ou nodulares, indicando que a glândula tem um aumento de tamanho e contém um ou mais nódulos. Em muitos casos, esses bócios são o resultado de desequilíbrios em certos hormônios [48].

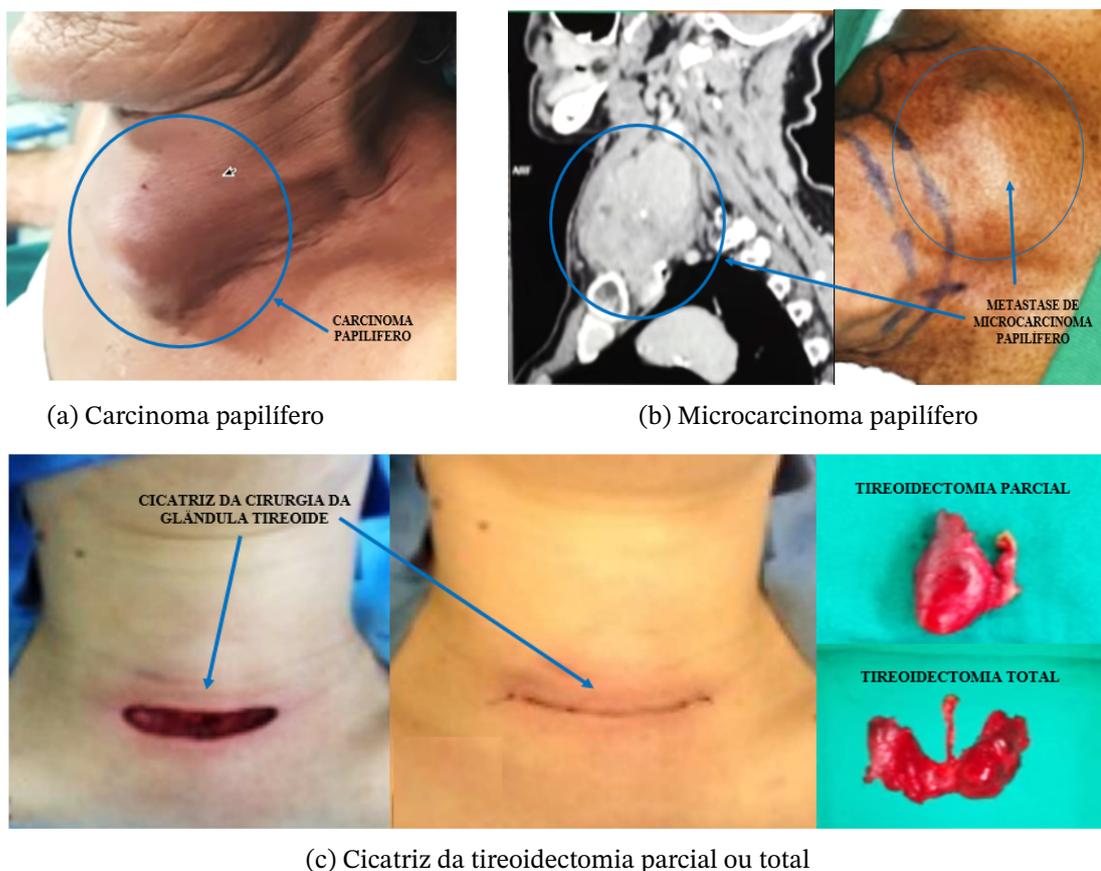
Devido à variabilidade e à natureza muitas vezes assintomática dessa condição, é crucial realizar um controle e acompanhamento dos bócios, uma vez que as neoplasias malignas tendem a se manifestar como nódulos assintomáticos, com crescimento gradual e raras invasões metastáticas [50]. As neoplasias malignas se originam quando as células começam a crescer de forma descontrolada, e na glândula tireoide podem se desenvolver vários tipos de crescimentos e tumores. Aproximadamente 2 ou 3 por cada 20 neoplasias acabam sendo cancerosas ou malignas, o que significa que podem se espalhar para os tecidos circundantes e outras partes do corpo [48].

Essas neoplasias malignas podem ser classificadas em três tipos principais [48]: diferenciadas, medulares e anaplásicas. As neoplasias diferenciadas incluem o câncer papilar, folicular e de células de Hürthle, e originam-se a partir das células foliculares. O câncer papilar, também conhecido como adenocarcinoma papilar, tende a crescer lentamente e geralmente apresenta uma baixa taxa de mortalidade. Geralmente, começa em um único lóbulo da glândula, mas frequentemente se espalha para os gânglios linfáticos no pescoço.

O câncer folicular, também chamado de carcinoma folicular, é mais comum em áreas onde a dieta é deficiente em iodo. Esses cânceres geralmente não se espalham para os gânglios linfáticos, mas podem afetar os pulmões ou os ossos, com um prognóstico menos favorável em comparação com o câncer papilar. E o câncer de células de Hürthle, também conhecido como carcinoma de células oxífilas, é mais difícil de diagnosticar e tratar.

O câncer de tireoide medular (MTC) representa aproximadamente 4% de todos os cânceres de tireoide, origina-se das células C. Em alguns casos, esse câncer pode se espalhar para os gânglios linfáticos, pulmões ou fígado, mesmo antes da detecção de um nódulo na tireoide. É um câncer difícil de detectar e tratar. Finalmente, o câncer anaplásico ou carcinoma indiferenciado é uma forma agressiva de câncer, representando cerca de 2% de todos os cânceres de tireoide. Esse câncer frequentemente se espalha rapidamente para o pescoço e outras partes do corpo, sendo muito difícil de tratar [48].

Figura 5 – Representação visual das diversas neoplasias (Carcinoma papilífero e Microcarcinoma papilífero) que podem manifestar-se na glândula tireoide e suas implicações (Cicatriz da tireoidectomia parcial ou total).



Adaptada de a) e b) Dr. Catunda e c) Renan [51]

Na Fig. 5, são apresentadas três possíveis neoplasias que poderiam se desenvolver na glândula tireoide, juntamente com suas respectivas implicações visuais. A Fig. 5a, retrata o caso de uma paciente com carcinoma papilar da tireoide em estágio avançado, com invasão na laringe e na traqueia. Essa paciente foi submetida a um tratamento abrangente, que incluiu cirurgia total, terapia com iodo e radioterapia. Por outro lado, na Fig. 5b, é mostrado o caso de um paciente de 80 anos com uma metástase de microcarcinoma papilar da tireoide multifocal clássica, onde o tumor, com menos de 1 cm, resultou na formação de uma massa supraclavicular que invadia a veia subclávia (a qual foi parcialmente removida durante a

cirurgia). Finalmente, na Fig. 5c, é apresentada a cicatriz que pode surgir como consequência da realização de uma tireoidectomia parcial ou total na glândula tireoide.

Devido à relação do iodo com a glândula tireoide, considera-se que, a deficiência ou excesso de iodo pode levar ao bócio nodular, hipotireoidismo, cretinismo, carcinoma folicular da tireoide (CFT), doença de Graves ou tireoidite de Hashimoto [52]. Também podem ocorrer tumores de células foliculares, carcinoma papilar, células Hürthle, carcinoma anaplásico, tumores de células C, carcinoma medular, nódulos benignos e malignos, entre outros [7]. A patologia tireoidiana é geralmente indolente, com crescimento muito lento. Os tratamentos do câncer de tireoide são geralmente eficazes, mesmo em casos de recorrência, há alternativas terapêuticas capazes de retardar ou suprimir sua evolução [18].

A variada gama de condições que podem afetar essa glândula endócrina resulta em uma diversidade de abordagens terapêuticas, as quais são moldadas de acordo com o tipo de condição, a causa subjacente, a gravidade do problema, a idade e o estado do paciente, bem como suas preferências pessoais. Além disso, os resultados de exames de diagnóstico, a resposta ao tratamento e os possíveis efeitos colaterais ou riscos também influenciam essa escolha. Aspectos econômicos e médicos, como a disponibilidade e acessibilidade dos tratamentos, também devem ser considerados. Em resumo, determinar o tratamento ideal para as doenças da tireoide é uma decisão individualizada que depende de uma variedade de fatores médicos, pessoais e clínicos.

#### 2.4.1 Tratamentos para condições da tireoide

Dentro dos tratamentos para as condições da tireoide estão incluídos [7] [12]:

- Medicinal [53]: consumo do hormônio tireoidiano sintético para substituir o hormônio tireoidiano que o corpo não está produzindo em quantidades adequadas (Hipotireoidismo). Ou do hormônio antitireoidiano, para bloquear a produção de hormônios tireoidianos (Hipertireoidismo).
- Observação e monitoramento: devido à variabilidade dessa doença, o procedimento de acompanhamento periódico é focado nos nódulos tireoidianos pequenos e assintomáticos.
- Ablação: existem vários métodos de ablação para tratar essas neoplasias, incluindo o uso de iodo radioativo (I-131), cirurgia, álcool etílico, micro-ondas, laser e RF.

No caso do I-131, é administrada uma dose controlada por via oral, que se acumula nas células da tireoide e destrói sua atividade ou reduz sua função aos níveis normais (Hipertireoidismo - Câncer de tireoide) [9].

A ablação com álcool etílico (etanol) é utilizada para tratar nódulos tireoidianos que não são cancerosos, mas que causam sintomas ou preocupações estéticas. Nesta técnica, o álcool etílico é injetado diretamente no nódulo, levando à sua decomposição e redução de tamanho [19].

A cirurgia, é um procedimento no qual uma parte ou a estrutura completa é removida ou eliminada. Na remoção parcial, há a tireoidectomia, que pode incluir uma lobectomia (consistindo na ressecção apenas do lóbulo afetado [10]) ou uma tireoidectomia quase total (envolvendo a remoção de toda a glândula, exceto uma parte glandular posterior, com o objetivo de preservar as glândulas paratireoides e o nervo laríngeo recorrente [11]). E na remoção completa, tem-se a tireoidectomia total, que é a técnica mais usada para o tratamento do carcinoma papilar, removendo completamente a glândula. Geralmente é acompanhada pelo uso de I-131 [12].

A ablação por micro-ondas utiliza a energia de micro-ondas para aquecer e destruir o tecido tireoidiano anormal, incluindo nódulos ou lesões malignas. E a ablação a laser é baseada no uso de um laser de fibra óptica para aplicar calor diretamente ao tecido tireoidiano. Essa opção pode ser considerada em casos específicos de câncer de tireoide ou nódulos tireoidianos benignos [19].

E finalmente, ARF, este tratamento é baseado na remoção térmica do tecido nodular usando o calor liberado por uma fonte de energia, resultando em necrose por coagulação [15]. É atualmente a técnica ablativa mais usada para tratar uma lesão tumoral localizada, resultando em uma cirurgia minimamente invasiva, menos dor, menos dano ao tecido saudável e um menor tempo de recuperação em comparação com todos os métodos clássicos [54]. Estudos recentes demonstraram que a ARF é excelente em termos de segurança e eficácia, com os pacientes alcançando taxas de redução de volume (TRV) entre 70 e 90% [55] [56] em nódulos benignos.

#### 2.4.2 Possíveis complicações dos tratamentos

No entanto, a maioria desses tratamentos são invasivos e trazem riscos pós-operatórios como [7] [57]:

- Hipertireoidismo não controlado, em casos de tratamento incompleto ou ineficaz, o hipertireoidismo pode persistir ou piorar.
- Cicatrização e dor, a cirurgia da tireoide pode deixar cicatrizes e causar desconforto na área do pescoço.
- Complicações cirúrgicas, toda cirurgia envolve riscos de infecção, sangramento, dano a estruturas próximas e outros problemas.
- Hipocalcemia, refere-se à diminuição dos níveis de cálcio no sangue após o tratamento.

- Hipotireoidismo, após certos tratamentos, como tireoidectomia ou terapia com I-131, é possível que os pacientes experimentem uma diminuição na função da tireoide, o que pode levar ao hipotireoidismo. Isso pode exigir a administração de hormônio tireoidiano sintético ao longo da vida.
- Hemorragia, o hematoma compressivo que pode obstruir rapidamente as vias respiratórias do paciente.
- Infecção, embora seja pouco comum, pode manifestar-se de diversas formas, desde celulite e abscessos superficiais até abscessos profundos no pescoço. Os sintomas podem incluir vermelhidão, calor local, dor, febre, leucocitose e taquicardia.
- Hipoparatiroidismo, essa condição pode ocorrer devido à remoção de uma ou mais glândulas paratireoides, ou com frequência, devido à interrupção do fluxo sanguíneo, lesões ou exposição ao frio na glândula. Essa diminuição nos níveis de paratormônio resulta em hipocalcemia com hiperfosforemia transitória ou duradoura.
- Tempestade tireotóxica, embora rara, essa condição pode ser potencialmente fatal. Sintomas de estimulação simpática como taquicardia, hipertermia e arritmias podem se manifestar. O tratamento envolve suspender a intervenção, reduzir a temperatura do paciente e administrar betabloqueadores, propiltiouracil, corticosteroides e oxigênio.
- Lesão do nervo recorrente, ele inerva todos os músculos laríngeos, exceto o cricotireoideu. Sua contusão unilateral leva a paralisia das cordas vocais, causando uma voz bitonal. A lesão bilateral provoca afonia e dificuldade respiratória [40]. Em raros casos de dano bilateral ao nervo recorrente, podem ocorrer dispneia, estridor, retrações e desconforto respiratório imediatamente após a extubação.

No caso dos tratamentos, os pacientes submetidos apenas a uma lobectomia tireoidiana, que envolve a remoção de metade da glândula tireoide, há um risco de 25% de necessitar de terapia hormonal com levotiroxina pelo resto da vida [19]. As contraindicações absolutas da radioterapia com I-131 incluem a amamentação e a gravidez em mulheres. Além disso, os efeitos colaterais e possíveis complicações após o tratamento incluem irregularidades menstruais, que podem durar de 4 a 10 meses e afetar de 20 a 27% das mulheres que menstruam, infertilidade temporária em homens, piora da oftalmopatia de Graves, tireoidite por radiação e hipotireoidismo [58] [59].

No entanto, na última década, houve uma mudança em direção à aceitação de opções menos invasivas com desempenho igual ou superior, o que reduz os riscos antes, durante e após a intervenção. As técnicas de intervenção ablativa tornaram-se alternativas não cirúrgicas de tratamento. A técnica mais amplamente adotada é a ARF guiada por US [33].

## 2.5 Nódulos tireoidianos

Os nódulos tireoidianos são a segunda doença endócrina mais comum após o diabetes [60]. Apresentam várias características que são usadas para sua classificação. Em primeiro lugar, podem ser classificados como únicos (solitários) ou múltiplos (bócio multinodular). Além disso, sua atividade funcional é determinada por cintilografia, dividindo-os em duas categorias, nódulos funcionantes (quentes), que retêm iodo e são capazes de produzir hormônios tireoidianos, embora funcionem de forma autônoma sem controle da hipófise, e os nódulos não funcionantes (frios), que não têm a capacidade de reter iodo ou sintetizar hormônios tireoidianos [61]. Outras características incluem, a estrutura e a composição, eles estão compostos por um componente sólido (consistindo em um conjunto de células originadas do próprio tecido da glândula tireoide) e/ou um componente colóide (que contém hormônios produzidos pela tireoide) ou podem ser líquidos, chamados de nódulos quísticos [49].

Em relação à variedade de características, aparência em ultrassonografia, resultados de biópsias e testes de função tireoidiana, é possível identificar diversos tipos de nódulos tireoidianos como, nódulos malignos (NTM), indeterminados, funcionais, não funcionais, colóides, quísticos e os nódulos benignos. A seguir, apresentam-se as características de dois tipos de nódulos, NTB e NTM. Esses nódulos podem apresentar algumas diferenças anatômicas e morfológicas, embora seja importante ressaltar que essas diferenças às vezes podem ser sutis e nem sempre permitem um diagnóstico definitivo. Na Tab. 2 estão algumas diferenças gerais na anatomia e morfologia que podem ser observadas nesses nódulos [8] [18] [62] [63].

Tabela 2 – Diferenças entre nódulos tireoidianos benignos e malignos (Morfologia, fisiologia, localização, etc.).

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>NTB</b>	<b>NTM</b>
Tamanho	Menores.	Maiores.
Bordas	Mais definidas e regulares.	Irregulares e pouco definidas.
Consistência	Mais macia e móvel ao toque.	Dura e aderente aos tecidos circundantes.
Aspecto do ultrassom	Lesões sólidas ou císticas.	Uniformidade sólida e pode apresentar características como microcalcificações.
Cor na biópsia PAAF	Aparência clara.	Aparência mais escura ou anormal.
Biópsia por PAAF	Folículos tireoidianos normais.	Folículos tireoidianos anormais.

Continuação da tabela 2: Diferenças entre nódulos tireoidianos benignos e malignos.

Ultrassom com Doppler	-	Hipervascularização.
Presença de cistos	Conteúdo líquido ou coloidal, formando áreas anecogênicas (escuras).	Padrão de eco irregular, com áreas sólidas e líquidas misturadas.
Estabilidade	Tamanho estável durante um longo período de tempo.	Crescimento rápido do nódulo ao longo do tempo.
Cintilografia	Captam mais radioatividade do que o tecido tireoidiano circundante (quente).	-
Idade e gênero	Mais provável com o aumento da idade e mais comum em mulheres.	Tendem a ser mais comuns em pessoas mais velhas e podem ocorrer com mais frequência em homens.
Localização	Parte superior ou inferior da tireoide.	Podem estar localizados em qualquer parte da glândula.
Alterações nos linfonodos cervicais	-	Os linfonodos inchados ou aumentados podem indicar que o câncer de tireoide se espalhou para os linfonodos.
Histórico de radioterapia no pescoço	-	A exposição prévia à radioterapia na área do pescoço aumenta o risco de desenvolver câncer de tireoide.

Autoria própria

### 2.5.1 Nódulos tireoidianos benignos

Os NTB são uma ocorrência clínica comum e geralmente não requerem tratamento, a menos que causem sintomas [15]. O tratamento deles geralmente depende da presença de sintomas compressivos e/ou estéticos [63]. Isso ocorre devido ao volume do nódulo, que exerce pressão sobre o tecido circundante do pescoço [64]. Os sintomas comumente conhecidos incluem dor ao engolir, sensação de corpo estranho, desconforto, protuberância no pescoço e tosse [8]. Em alguns casos, os nódulos benignos não necessitam de tratamento, especialmente se seu tamanho permanecer constante e não causarem sintomas. No entanto, devido à grande variabilidade dessa condição, é importante realizar um acompanhamento regular pela equipe experiente na área.

Mesmo quando diagnosticados como benignos, alguns nódulos têm o potencial de ser malignos [18]. Embora a maioria deles seja benignos, existe um risco de câncer que varia entre 7 e 15%, dependendo de diversos fatores, como idade, gênero, exposição à radiação e histórico familiar [32]. Se uma confirmação dupla foi realizada, a probabilidade de malignidade é muito baixa, portanto, pode-se ter um alto nível de confiança de que o nódulo é benigno [65]. O diagnóstico é feito por meio de exames de imagem como ultrassonografia, análises laboratoriais, testes de função tireoidiana e PAAF, que é o procedimento que estabelece o tipo de lesão histológica na glândula [16].

Através do uso do método de diagnóstico por ultrassonografia da tireoide, obtém-se informações cruciais sobre suas dimensões, volume, irrigação, patologia nodular, incidentalomas e processos inflamatórios da glândula [66]. Além disso, é possível evidenciar a delimitação irregular do nódulo devido à sua hipocogenicidade (reflete pouco os US e origina poucos ecos), calcificações, comparação do crescimento com exames anteriores e vascularização intranodular [67]. Esses dados constituem a base sobre a qual o cenário deste projeto é desenvolvido em relação ao tratamento de ARF.

## **2.6 Ablação por radiofrequência de nódulos benignos da glândula tireoide**

Essa técnica envolve calor gerado por ondas de RF de 200 até 1200 kHz [13], para induzir lesões térmicas e subsequente necrose do tecido. A reabsorção gradual do tecido eliminado resulta em uma redução geral do volume do nódulo tireoidiano. Sendo que, a natureza da lesão térmica causada pela RF depende tanto da temperatura de aquecimento quanto da duração do aquecimento. Quando a temperatura se eleva dentro da faixa de 42-45 °C, as células do tecido se tornam mais suscetíveis a danos [14] e quando essa faixa de temperatura é ultrapassada, podem ocorrer danos irreversíveis nos tecidos.

Para que essa técnica seja aplicada, três critérios devem ser atendidos, primeiro, os nódulos devem ter no máximo um diâmetro de 3 cm para que esta técnica tenha mais chances de sucesso [23] [24] [25]. E segundo, o procedimento deve resolver problemas clínicos associados à presença dos NTB, e finalmente, deve haver evidência citológica e/ou patológica confirmada de benignidade [18]. Tem sido enfatizado que esse tratamento pode reduzir sintomas e melhorar a estética sem afetar significativamente a função tireoidiana [68].

Este tratamento pode ser aplicado de forma contínua ou intermitente. A ARF intermitente envolve a realização de várias sessões de ARF de forma periódica e descontínua. É selecionado um período de ablação seguido de um período de espera antes de repetir o processo de ablação, em contraste com uma única sessão contínua. A Tab. 3 mostra as diferenças entre a ARF contínua e a intermitente.

Tabela 3 – Características da ARF contínua e intermitente [13] [69] [70]: Vantagens, desvantagens, potência utilizada e fração de dano adequada.

CARACTERÍSTICA	ARF CONTÍNUA	ARF INTERMITENTE
Descrição	A energia de RF é aplicada de forma contínua durante todo o procedimento.	A energia de RF é aplicada em intervalos com períodos de resfriamento entre cada pulso.
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior rapidez na conclusão da ablação.</li> <li>- Controle contínuo da temperatura.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhor controle da temperatura.</li> <li>- Menor risco de superaquecimento do tecido.</li> <li>- Melhor preservação dos tecidos circundantes.</li> </ul>
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior risco de superaquecimento e dano aos tecidos circundantes.</li> <li>- Maior probabilidade de carbonização do tecido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O procedimento pode ser mais longo.</li> <li>- Requer uma programação mais complexa do equipamento.</li> </ul>
Potência utilizada	50 - 150 W	5 - 20 W
Fração de dano adequada	80 - 100%	60 - 90%

Autoria própria

O objetivo do tratamento é alcançar uma diminuição no volume do nódulo tireoidiano, o que geralmente ocorre nas semanas e meses subsequentes ao procedimento devido à substituição gradual do tecido tireoidiano por tecido fibrocístico. A intervenção pode ser repetida após um intervalo de tempo [15]. Este procedimento deve garantir anatomicamente a proteção de estruturas, como o nervo vago, o gânglio cervical, o esôfago, a traqueia e os vasos sanguíneos, devido às possíveis implicações mencionadas anteriormente [71].

Para quantificar essa redução de maneira precisa, é utilizada uma fórmula matemática que representa a taxa de redução de volume (TRV) (Eq. 2.1). Essa taxa refere-se à medida em que o tamanho dos nódulos tireoidianos diminui após terem sido tratados pelo procedimento de ARF.

$$TRV = \frac{[V_o - V_f]100}{V_o} \quad (2.1)$$

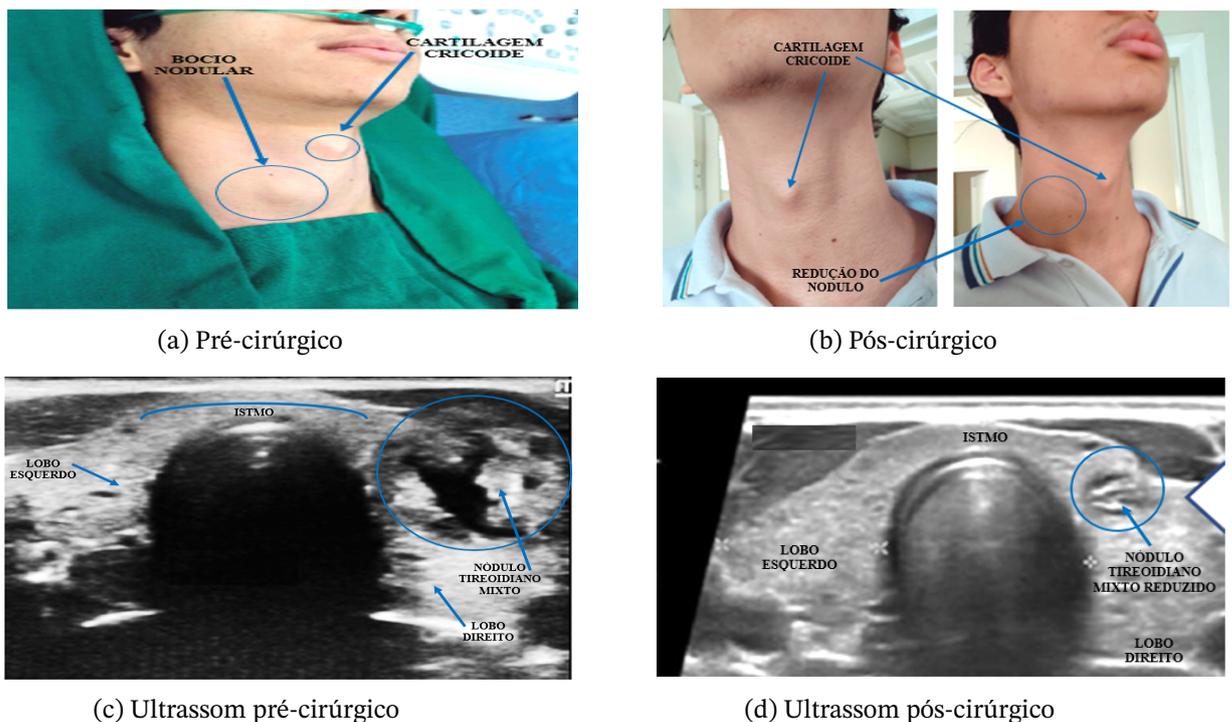
O resultado da TRV pode variar de acordo com diversos fatores, como o tamanho e o tipo do nódulo, sua localização, o período de acompanhamento e a resposta única que cada paciente apresenta ao tratamento. Conforme indicado na Eq. 2.1, a TRV é utilizada em estudos clínicos e pesquisas médicas para avaliar a eficácia da ARF em termos da redução real do volume do

nódulo após o tratamento. Onde  $V_o$  e  $V_f$  representam o volume inicial e final do nódulo, respectivamente.

A TRV está relacionada com o período de acompanhamento, um exemplo disso pode ser observado no estudo de [72], onde, aos 12 meses após o tratamento, a TRV atingiu 80,3% ( $n = 276$ ), e aos 24, 36, 48 e 60 meses de acompanhamento, atingiu 84,3% ( $n = 198$ ), 89,2% ( $n = 128$ ), 91,9% ( $n = 57$ ) e 95,3% ( $n = 6$ ), respectivamente, com  $n$  representando a quantidade de nódulos que apresentaram essa resposta. Além disso, foram observadas melhorias significativas tanto nas pontuações médias dos sintomas quanto nas pontuações cosméticas. Foi identificado que a consistência do nódulo e a energia aplicada foram fatores independentes que predisseram a redução de volume.

Uma exemplificação disso é ilustrado na Fig. 6, na qual é apresentado o caso de um paciente do sexo masculino, com 16 anos, que exibia um bócio nodular no lado direito, em simultâneo com um estado eutireoidiano, ou seja, com uma função normal da glândula tireoide (Fig. 6a). Na Fig. 6c, é exibido o ultrassom prévio em modo B desse caso, mostrando uma visualização axial que claramente revela a presença de um nódulo misto no lobo direito. Posteriormente, apresenta-se o seguimento pós-cirúrgico aos 9 meses, onde a redução do nódulo torna-se evidente, seja por meio de observação visual (imagens frontais e laterais do pescoço na Fig. 6b), por intermédio de um ultrassom de categoria B (Fig. 6d), ou ao calcular a TRV, que equivale a 66%.

Figura 6 – Diferença visual e por ultrassom de um caso de bócio nodular tireoidiano, juntamente com acompanhamento pós-cirúrgico de ARF aos 9 meses.



Adaptada de García [73]

Conforme pode ser observado na Tab. 4, a ARF é utilizada como procedimento para tratar NTB sintomáticos e que geram preocupações estéticas [63]. Nesse contexto, foram extraídos resultados de pesquisas anteriores que se concentraram no tratamento de NTB em mulheres. Esses resultados destacam algumas variáveis-chave que influenciam neste procedimento médico, tais como a composição do nódulo, o período de acompanhamento, a idade do paciente e o volume inicial do nódulo. Além dessas variáveis, é importante levar em consideração que existem outros fatores que também desempenham um papel significativo nos resultados da ARF, como o histórico médico do paciente, os resultados de exames anteriores, a presença de sintomas e a taxa de crescimento do nódulo, entre outros. Além disso, Cesareo [74], menciona que a ARF é muito eficaz em termos de redução de volume, chegando a até 80% em um acompanhamento de curto prazo de menos de 2 anos.

Tabela 4 – Resultados da ARF em pacientes do sexo feminino, com nódulos de característica predominantemente sólida em exames sonográficos (t\_PT: Tempo pós - tratamento,  $V_0$ : Volume inicial).

AUTORES	Nº CASOS	IDADE (Anos)	t_PT (Meses)	TRV (%)	$V_0$ (ml $\pm$ SD)	CONSISTÊNCIA
Sambo <i>et al.</i> [75]	23	52	6	43,61	24,40 $\pm$ 20,80	Sólido
Huh <i>et al.</i> [76]	13	46	6	70,20	13,30 $\pm$ 12,90	Sólido > 50%
Hamidi <i>et al.</i> [77]	3	60	8	44,60	24,20	Sólido > 90%
Mauri <i>et al.</i> [78]	48	56	12	74,00	32,70 $\pm$ 19,50	Sólido
Ahn <i>et al.</i> [79]	18	44	12	74,30	14,30 $\pm$ 13,40	Sólido
Dobning <i>et al.</i> [80]	119	52	12	76,00	21,30 $\pm$ 23,60	Sólido > 70%
Dobning <i>et al.</i> [81]	302	46	12	82,00	14,10 $\pm$ 16,50	Sólido > 70%
Faggiano <i>et al.</i> [82]	16	58	12	85,00	13,30 $\pm$ 1,80	Sólido > 90%
Aldea <i>et al.</i> [83]	20	50	36	76,84	–	Sólido > 50%
Jeong <i>et al.</i> [84]	211	41	41	84,11	6,13 $\pm$ 9,59	Sólido > 90%
Jung <i>et al.</i> [72]	302	46	60	95,30	14,20 $\pm$ 13,20	Sólido > 90%
Hamou <i>et al.</i> [85]	80	50	18	75,00	20,40 $\pm$ 18,60	Mistos/Sólido > 70%
Aysan <i>et al.</i> , [86]	78	44	6	97,50	32,50	Cístico/Sólido
Kim <i>et al.</i> [87]	28	39	13	88,20	6,31	Cístico/Sólido
Cui <i>et al.</i> [88]	109	52	6	83,10	8,25 $\pm$ 11,70	Cístico > 73%
Baek <i>et al.</i> [89]	21	47	6	87,50	8,60 $\pm$ 9,40	Cístico
Dobing <i>et al.</i> [80]	119	52	12	90,00	21,30 $\pm$ 23,60	Cístico

Autoria própria

### 2.6.1 Equipamento cirúrgico para ARF em NTB

A ARF em NTB envolve o uso de vários elementos cirúrgicos e equipamentos especializados para realizar o procedimento de forma segura e eficaz. Durante a ablação, a corrente flui do eletrodo na ponta do cateter (eletrodo ativo) em direção ao tecido adjacente, gerando uma aceleração dos íons na solução. Em seguida, a corrente se direciona para o eletrodo de retorno e retorna ao gerador. Esse movimento oscilatório dos íons causa atrito e

gera calor no processo [90].

- Gerador de RF (Fig. 7), é o dispositivo que fornece a energia de RF aos eletrodos. Permite controlar a potência, a duração e a temperatura fornecida durante o procedimento. Isso é fundamental para garantir a segurança e eficácia da ARF [13].

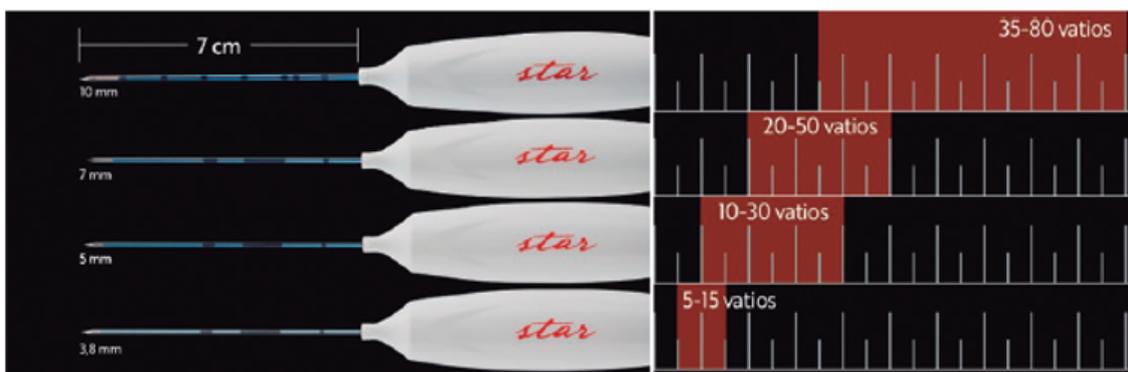
Figura 7 – Gerador de RF ARFACTA (alimentado por 48 V, com circuitos reguladores de tensão do tipo buck).



Adaptada de Pissinati [91]

- Eletrodos de RF, para este procedimento são utilizados dois tipos de eletrodos, o eletrodo ativo e o eletrodo de retorno. O eletrodo ativo é inserido no tecido alvo, e é responsável por administrar de forma controlada a energia de RF por meio de uma ponta ativa. Vale ressaltar que, no contexto da glândula tireoide, um comprimento ou extensão ideal do cateter é de 7 cm [13], já que, de acordo com a análise bibliográfica, sugere-se optar por um cateter de eixo curto, o que previne possíveis desconfortos ou danos às estruturas circundantes. Além do comprimento do cateter, a ponta ativa do mesmo pode variar em diferentes tamanhos, como ilustrado na Fig. 8.

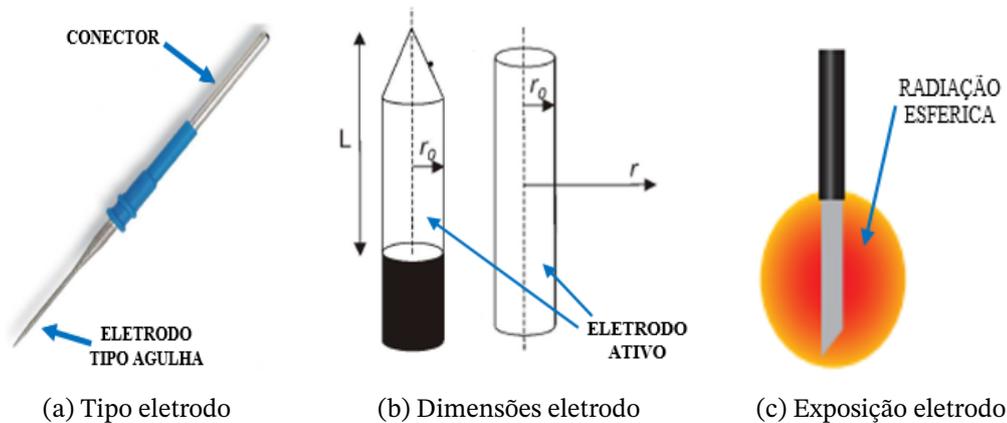
Figura 8 – Comprimentos da ponta ativa do eletrodo de ARF com um cateter de 7 cm de extensão e configurações de potência recomendadas segundo a STARmed Co [13].



Adaptada de STARmed Co [13]

Na Fig. 9, é possível visualizar o tipo de ponta ativa mais comum, a ponta do tipo agulha, amplamente utilizada na maioria dos procedimentos de ARF devido à sua praticidade. Existem diversos tipos de pontas ativas, cujo design e aplicação variam de acordo com a natureza da lesão a ser tratada. Além disso, incluem-se as pontas múltiplas ou em formato de cluster, que permitem tratar áreas extensas de tecido ou abordar múltiplas lesões de forma simultânea. As pontas expansíveis (guarda-chuva), que podem contribuir para melhorar o contato com o tecido-alvo e garantir uma distribuição uniforme da energia de RF. A escolha do tipo de ponta ativa dependerá das características específicas de cada procedimento e dos objetivos terapêuticos a serem alcançados [90].

Figura 9 – Descrição do eletrodo: a) Geometria do eletrodo ativo, tipo agulha. b) Modelo analítico do eletrodo com um raio  $r_0$ . c) Tipo de radiação esférica.



Adaptada de a) e b) Molina [92] e c) Surgical Line

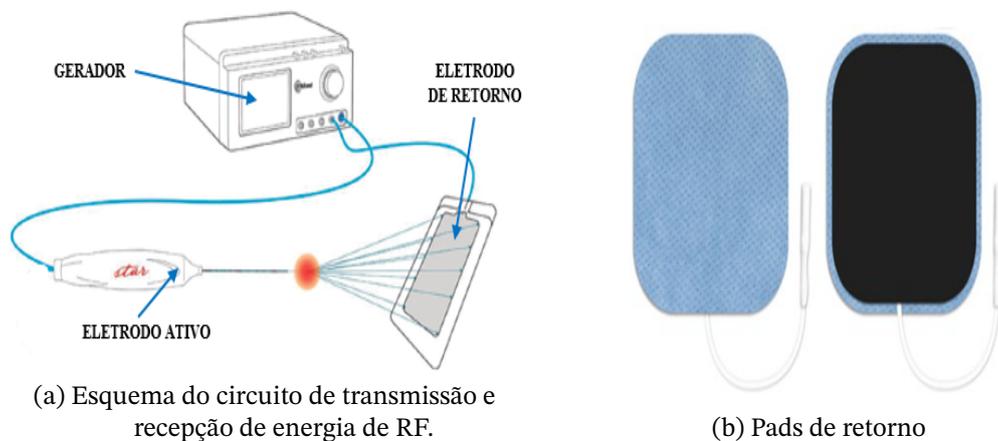
O resfriamento interno é outra configuração relevante que tem como objetivo primordial contribuir para o controle da temperatura durante a ARF, desta assegurar a segurança do paciente. Esse sistema pode incluir canais internos pelos quais circula um líquido de resfriamento, como solução salina, que atua para manter a temperatura do eletrodo e do tecido circundante. Essa característica é essencial, pois minimiza significativamente o risco de superaquecimento na superfície do tecido que envolve o eletrodo. Como resultado, evita-se a possibilidade do tecido aquecido aderir ao eletrodo, conforme descrito em [92]. Essa estratégia desempenha um papel crucial na otimização do efeito da lesão térmica, ao mesmo tempo em que previne a desidratação do tecido circundante. Além disso, está o tipo de radiação do eletrodo, que pode ser esférica, direcional, bidimensional ou em forma de faixa. Um exemplo é a radiação esférica (Fig. 9c).

Adicionalmente, estão as técnicas que descrevem como as correntes elétricas são aplicadas para obter um efeito terapêutico específico, como a ablação monopolar e bipolar. A configuração monopolar implica que a energia é irradiada a partir do eletrodo ativo em direção ao tecido alvo (NTB), enquanto o retorno da corrente é realizado por meio de uma

placa ou eletrodo de retorno posicionada em outra parte do corpo [13]. Essa modalidade de configuração não apenas favorece uma ablação mais eficiente, mas também proporciona um maior nível de controle e precisão na área de interesse. No caso da configuração bipolar, são usados dois eletrodos colocados próximos um do outro na área de tratamento. A energia flui entre esses dois eletrodos, o que limita a propagação da corrente elétrica a uma área mais específica entre os dois eletrodos [93].

Por outro lado, o eletrodo de retorno (Fig. 10b) desempenha uma função complementar ao ajudar a completar o circuito elétrico necessário para o procedimento. O eletrodo, desempenha um papel fundamental ao fechar o circuito elétrico durante o processo de tratamento. Sua função é permitir que a corrente elétrica flua de maneira controlada de volta ao gerador de RF [13]. A posição precisa do eletrodo de retorno pode variar de acordo com a técnica utilizada e as preferências do profissional de saúde ou especialista na glândula tireoide que realiza o procedimento. No caso de um tratamento em que o NTB está localizado no lado esquerdo da glândula, o eletrodo ativo é posicionado nessa área específica, enquanto o eletrodo de retorno é colocado em uma posição próxima, na mesma região do pescoço.

Figura 10 – Circuito de transmissão e recepção de energia de RF (Gerador de RF, eletrodo ativo e de retorno).



Adaptada de a) STARmed Co, Ltd [13] e b) Fisiostore

- O sistema de imagens é um componente fundamental, que ajuda na orientação com precisão e na colocação do eletrodo no NTB. Isso assegura que o tratamento seja direcionado especificamente para a lesão alvo e minimize o dano às estruturas circundantes.

Figura 11 – Circuito cirúrgico de transmissão e recepção de energia de RF (Equipamento de ultrassonografia, gerador de RF, eletrodo ativo e de retorno, transdutor de US).



(a) Gerador, equipamento de ultrassom e eletrodo

(b) Eletrodo ativo e transdutor de US

Adaptada de a) Dr. García e b) Dr. Giráldez

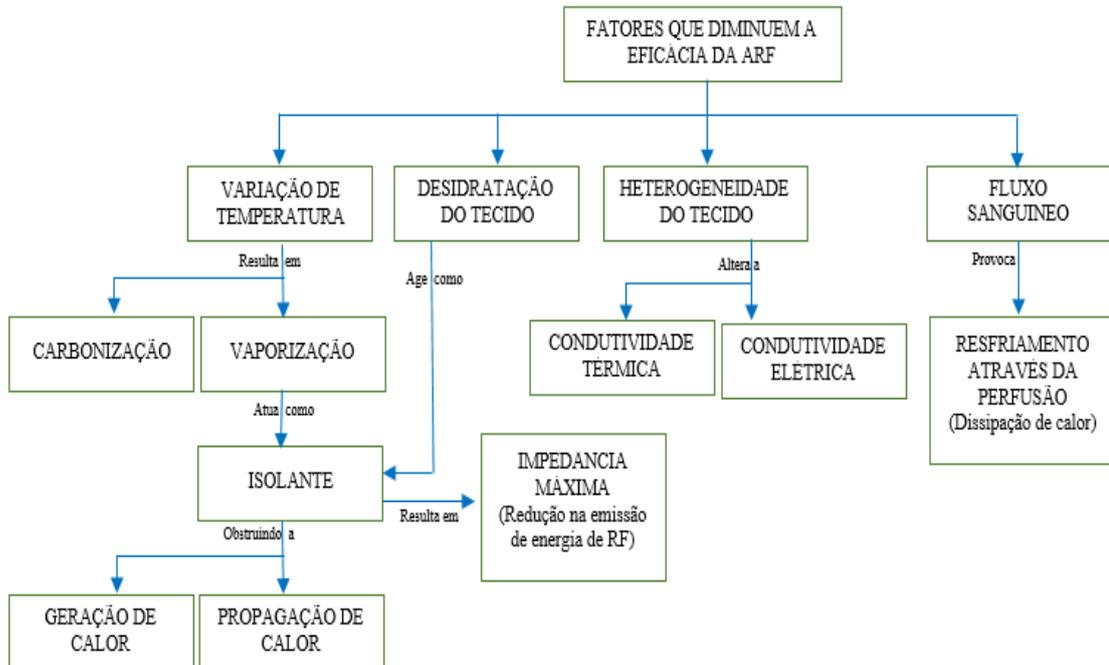
Na Fig. 11 é apresentado o circuito completo utilizado para o tratamento de ARF, esses elementos são essenciais para garantir a precisão e a segurança do paciente durante a ARF na glândula tireoide, assegurando que a energia de RF seja aplicada adequadamente ao tecido alvo e que o risco de dano às estruturas circundantes seja minimizado. E com o uso do US, para garantir uma colocação precisa dos eletrodos e uma terapia eficaz.

### 2.6.2 Efeitos da aplicação periódica de temperatura no tecido biológico

De acordo com os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), a terapia de hipertermia é utilizada para elevar a temperatura numa área ou órgão específico por um tempo determinado, interrompendo o sistema de termorregulação do corpo nesse ponto. Dessa forma, é possível tratar exclusivamente as células cancerígenas ou anormais, evitando danificar o tecido saudável [94].

Na Fig. 12, destaca-se mais uma vez a importância do controle da temperatura no tratamento da ARF. Como mencionado por Romero [14], as características das lesões após o tratamento dependem tanto da temperatura de aquecimento quanto da sua duração.

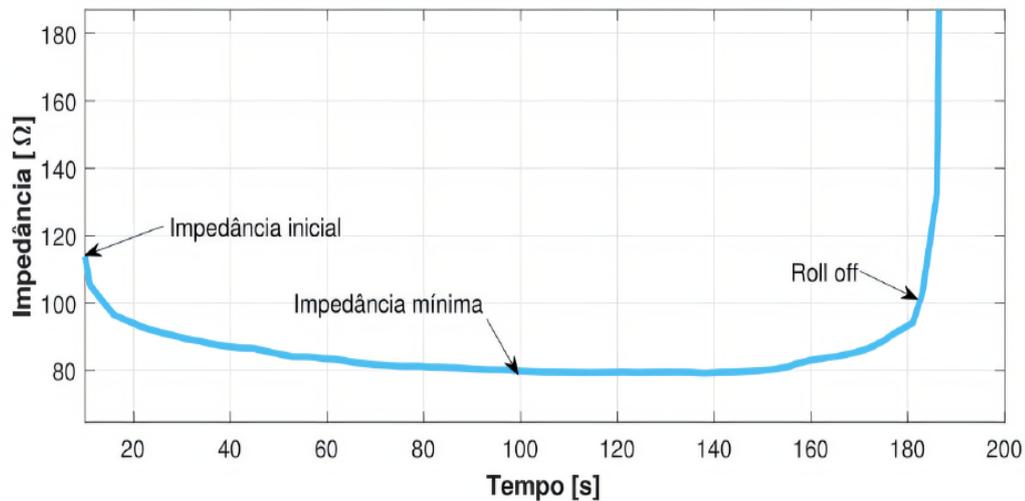
Figura 12 – Fatores que diminuem a eficácia da ARF [24]: Variação da temperatura, desidratação e heterogeneidade do tecido e fluxo sanguíneo.



Autoria própria

Um dos fatores que influenciam na ARF é o fenômeno de *roll-off*. Isso ocorre quando a impedância do tecido aumenta abruptamente durante a ablação, devido ao fato de que o tecido alvo foi suficientemente aquecido e desidratado, atingindo temperaturas próximas a 100 °C [95]. O *roll-off*, ou desligamento automático, ocorre ao se atingir um determinado nível de impedância, dependendo do tecido tratado [96]. Sob uma perspectiva elétrica, esse evento indica que o aumento na impedância provoca uma diminuição na corrente de RF que flui através do tecido, limitando a geração de mais calor e evitando assim a sobre-ablação ou dano excessivo ao tecido circundante [95]. Além disso, o uso de um eletrodo de RF resfriado permite alcançar volumes de ablação melhorados e minimizar a carbonização do tecido imediatamente ao redor do eletrodo, embora não previna o fenômeno de *roll-off* [95]. Este fenômeno pode ser detalhado na Fig. 13.

Figura 13 – Ilustração representativa da curva de *roll-off*: inicialmente a impedância diminui, atinge um mínimo e, em seguida, aumenta expressivamente, evidenciando a ocorrência do *roll-off*. A impedância e a eficácia do tratamento são inversamente proporcionais.



Adaptada de Martins [97]

A Tab. 5, desempenha um papel fundamental ao fornecer uma representação visual das respostas do tecido biológico a várias faixas de temperatura ao longo de períodos de tempo específicos. Essa análise detalhada é essencial para compreender como o tecido reage às mudanças térmicas.

Tabela 5 – Efeitos térmicos em tecido biológico vivo [13] [46] (SL: Sem limite; EF: Efeito Físico; EB: Efeito Biológico; SI: Sem informação; IN: Imediato; s: Segundos, T (°C): Temperatura em graus Celsius).

		[13]	[46]	
T (°C)	TEMPO (min)	EFEITOS TÉRMICOS	TEMPO (min)	EFEITOS TÉRMICOS
30-39	SI	SI	SL	-EF: Nenhuma mudança. -EB: Crescimento.
40	SL	-Homeostase celular. -Não há indução de danos aos tecidos.	30-60	-EF: Alterações nas propriedades ópticas. -EB: Aumento da perfusão sanguínea, indução de termotolerância, morte por hipertermia.
42-45	SI	-Hipertermia. -Maior suscetibilidade aos danos.	SI	SI
46	60	-Dano celular irreversível.	SI	SI

Continuação da tabela 5: Efeitos térmicos em tecido biológico vivo [13] [46] (SL: Sem limite; EF: Efeito Físico; EB: Efeito Biológico; SI: Sem informação; IN: Imediato; s: Segundos, T (°C): Temperatura em graus Celsius).

47-50	SI	SI	>10	-EF: Necrose, coagulação. -EB: Desnaturação de proteínas, sem efeito sutil.
50-52	4-6	-Dano celular irreversível	>2	-EF: Necrose, coagulação. -EB: Morte celular.
60	IN	-Coagulação da proteína que danifica irreversivelmente as enzimas citosólicas e mitocondriais chave, assim como os complexos ácido nucleico - proteína histona.	s	-EF: Coagulação, ablação. -EB: Desnaturação de proteínas, ruptura da membrana, encolhimento da célula.

Autoria própria

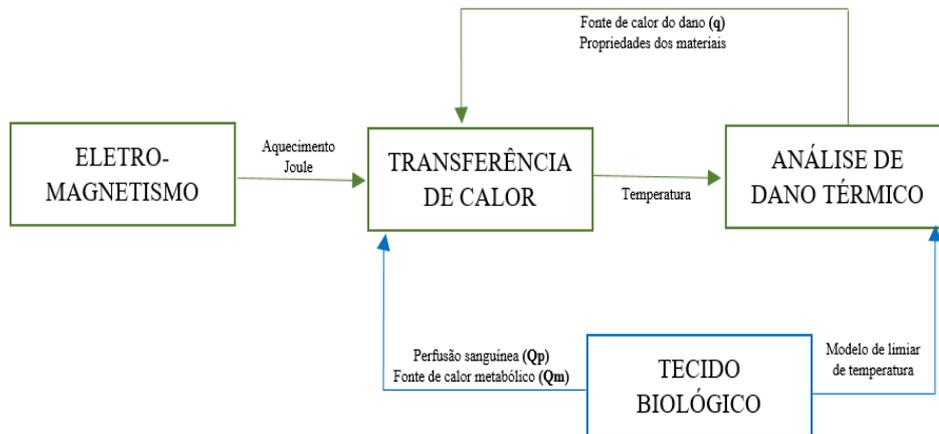
## 2.7 Modelos matemáticos

A seguir, são descritos os modelos matemáticos utilizados para simular o procedimento de ARF no tratamento de NTB. Conforme mencionado anteriormente, a abordagem da ARF se baseia na aplicação precisa de uma corrente alternada de alta frequência diretamente no NTB, resultando em um aumento de temperatura no próprio centro do nódulo. Esse aumento de temperatura é provocado tanto pela aplicação da corrente quanto pela transferência de calor por condução nos tecidos circundantes. De acordo com Frei [98], a escolha de usar uma corrente alternada de alta frequência é justificada pela intenção de evitar a estimulação das células nervosas e, portanto, a geração de dor no processo.

O software COMSOL Multiphysics foi utilizado para conduzir a análise dos modelos matemáticos relacionados ao tratamento de ARF. Isso é realizado por meio da utilização dos módulos AC/DC e Transferência de calor (*Heat Transfer*), assim como do modelo de Limiar de Temperatura (*Temperature threshold*). Durante essa análise, as propriedades dos materiais presentes nos domínios e suas interações são examinadas em detalhes, bem como as características dos eletrodos. Além disso, sua resposta a uma alta frequência de 500 kHz é avaliada para alcançar uma compreensão abrangente do processo.

Na Fig. 14, é possível observar as etapas que foram abordadas para obter uma modelagem *in-silico* bem fundamentada e completa, com algumas das variáveis utilizadas nos modelos matemáticos.

Figura 14 – Integração da análise eletromagnética, transferência de calor e modelagem de danos térmicos para a caracterização de ARF nos NTB.



Adaptada de Frei [98]

### 2.7.1 Modelo elétrico: Análise do aquecimento Joule e do fluxo de corrente

O modelo elétrico é embasado em uma análise termoelétrica fundamentada no efeito Joule. Esse efeito está relacionado ao processo de aquecimento vivenciado por um material condutor quando uma corrente elétrica passa por ele [99]. Em seguida, supõe-se que tanto os campos magnéticos quanto as correntes de indução são insignificantes e operam em uma frequência constante. Além disso, considera-se que os condutores e isolantes presentes no eletrodo, de acordo com as informações da Tab. 6, são praticamente "perfeitos" em comparação com o tecido biológico. Esta tabela descreve características como,  $\sigma$ : condutividade elétrica [S/m];  $\epsilon_r$ : permissividade relativa e  $\delta$ : profundidade de penetração no tecido [m].

Conforme a Frei [98], observa-se que as propriedades reais do tecido não diferem significativamente dos valores apresentados na Tab. 6, mantendo-se dentro de uma ordem de magnitude. Em contraste, a condutividade do eletrodo e do material isolante diferem em mais de cinco ordens de magnitude em comparação com as propriedades do tecido. Além disso, devido à falta de dados específicos disponíveis para os NTB, adotou-se uma abordagem que considera que esses nódulos possuem propriedades similares às de uma solução salina fraca.

Tabela 6 – Análise do comportamento das propriedades elétricas na faixa de frequência de 450-500 kHz para o eletrodo tipo agulha e o NTB ( $\sigma$ : condutividade elétrica;  $\epsilon_r$ : permissividade relativa e  $\delta$ : profundidade de penetração no tecido).

ELETRODO				
PROPIEDADE	CONDUTOR	ISOLADOR	TIREOIDE	
$\sigma$ [S/m]	$1e^6$	$1e^{-12}$	0,5	
$\epsilon_r$	1	2	65	
$\delta$ [m]	$\approx 1e^{-4}$	$\approx 1e^{10}$	0,01	

Autor: Frei [98]

De acordo com o exposto, a análise inicia-se a partir da versão simplificada das equações de Maxwell, que utiliza uma abordagem quase estática para lidar com a componente eletromagnética. Essa abordagem é válida quando as correntes são significativamente menores que a corrente resistiva, conforme descrito em [98], dentro da faixa de frequência usada neste projeto para o procedimento de ARF. Assim, o campo elétrico é calculado por meio da equação de Laplace generalizada (Eq. 2.2), a qual depende da condutividade elétrica ( $\sigma$  [S/m]) e o potencial elétrico (V [V]).

$$\nabla \cdot (\sigma(T)\nabla V) = 0 \quad . \quad (2.2)$$

Dado que a condutividade elétrica é fortemente influenciada pela temperatura, ou seja, existe uma relação diretamente dependente  $\sigma(T)$ , a Eq. 2.3 é proposta, de acordo com Trujillo [100], essa dependência, quando a temperatura está abaixo de 100 °C, pode ser modelada por meio de um aumento constante, linear ou exponencial ou como uma taxa de incremento entre 1,5-2,0 %/°C. Na Eq. 2.3, se tem  $\sigma_0$  como a condutividade elétrica inicial [S/m], 0,02 como a taxa de aumento da relação entre a temperatura e a condutividade, e  $T$  e  $T_0$  como a temperatura absoluta do tecido e a temperatura inicial [K] respectivamente.

$$\sigma(T) = \sigma_0[1 + 0,02(T - T_0)] \quad . \quad (2.3)$$

Para modelar a distribuição da fonte de calor dentro do NTB, que ocorre devido ao efeito Joule, utiliza-se a relação  $q = J\vec{E}$ , onde  $J$  representa a densidade de corrente [ $A/m^2$ ], e  $\vec{E}$  é a força do campo elétrico [V/m]. Para uma melhor interpretação e análise, a intensidade de  $\vec{E}$  é expressa como o gradiente escalar do potencial elétrico, ou seja,  $\vec{E} = -\vec{\nabla}V$ . Além disso,  $J$  está relacionada com a intensidade do campo elétrico pela lei de Ohm como  $J = \sigma\vec{E}$ . Portanto, na Eq. 2.4, a distribuição de calor é expressa em termos da condutividade elétrica, que depende da temperatura ( $\sigma(T)$  [S/m]) e do potencial elétrico (V [V]). Isso significa que a condutividade elétrica influencia na distribuição do potencial elétrico e nas perdas de Joule [98].

$$q = \sigma(T)|\nabla V|^2 \quad . \quad (2.4)$$

### 2.7.2 Modelo térmico: Transferência de calor em sistemas biológicos

De acordo com a literatura, o modelo amplamente utilizado para representar a difusão de calor em sistemas biológicos nesse tipo de análise foi proposto pela primeira vez por Harry H. Pennes, conhecido como EBP, que tem demonstrado concordância com os resultados experimentais correspondentes [101]. Esse modelo tem como base a absorção de energia pelo tecido canceroso, gerando o calor necessário para aumentar a temperatura e provocar a hipertermia. Além disso, é importante considerar que a transferência de calor nos tecidos biológicos é um fenômeno muito complexo devido à significativa influência da circulação sanguínea e do calor gerado pelo metabolismo celular [102].

Em conjunto com este modelo, para abordar os diferentes domínios apresentados neste projeto, é utilizada uma formulação FEM termoelétrica. Esse método é necessário para obter uma implementação de um valor significativo de variáveis e a necessidade de uma abordagem de resultados congruentes com a vida real [14]. Por esse motivo, simulações numéricas com FEM no COMSOL Multiphysics são usadas para resolver a equação do bio-calor obtendo assim resultados mais precisos com relação à distribuição de temperatura.

Assim, EBP por meio da formulação FEM, é a mais adequada, pois é o primeiro modelo a considerar diversos fatores cruciais para a transferência de calor em sistemas biológicos. Entre esses fatores estão o metabolismo, a circulação sanguínea, a condução térmica e as fontes externas de calor. Ao levar em conta esses aspectos, o modelo se torna mais completo e preciso para descrever a distribuição de temperatura nos tecidos biológicos. A distribuição de temperatura  $T(r,t)$  no tecido é obtida resolvendo a Eq. 2.5, com o propósito de reproduzir a distribuição de temperatura tanto no tecido afetado quanto no tecido saudável [101].

$$\rho(r)C(r)\frac{\delta T(r,t)}{\delta t} = \nabla q + Q \quad . \quad (2.5)$$

Na Eq. 2.5, é mostrada a EBP na formulação fornecida pelo software COMSOL Multiphysics. Sendo,  $r$ : vetor de posição ( $x, y, z$ );  $t$ : tempo;  $\rho$ : densidade volumétrica do tecido [ $kg/m^3$ ];  $C$ : capacidade térmica específica à pressão constante do tecido [ $J/kg \cdot K$ ];  $q$ : fluxo de calor por condução no tecido [ $W/m^2$ ] e  $Q$ : as fontes de calor. O fluxo de calor por condução pode ser visualizado na Eq. 2.6.

$$\nabla q = \nabla \cdot [k(r)\nabla T(r,t)] \quad . \quad (2.6)$$

Tendo  $T$  como a temperatura absoluta do tecido [ $K$ ] e  $k$  como a condutividade térmica [ $W/m \cdot K$ ]. Da mesma forma, as fontes de calor são decompostas na Eq. 2.7.

$$Q = Q_{ext} - Q_p + Q_m \quad . \quad (2.7)$$

Onde  $Q_{ext}$  é a fonte de calor externa causada pelo campo eletromagnético de RF no tecido (depende do tipo de dispositivo de aquecimento) [ $A/m^2$ ];  $Q_m$  é o termo de geração de calor metabólico [ $W/m^3$ ] e  $Q_p$  é o resfriamento por convecção devido à perfusão sanguínea [ $W/m^3$ ], que é calculado executando a Eq. 2.8.

$$Q_p = \rho_b \cdot C_b \cdot W_b(r) \cdot [T_b - T(r,t)] \quad . \quad (2.8)$$

A perda de calor por perfusão sanguínea é dado pelo produto de,  $\rho_b$ : densidade aparente do sangue [ $kg/m^3$ ];  $C_b$ : capacidade térmica específica do sangue à pressão constante [ $J/(kg \cdot K)$ ];  $W_b$ : velocidade de perfusão sanguínea [ $s^{-1}$ ]; e  $T_b$ : temperatura do sangue arterial [ $K$ ]. Com todos estes termos, finalmente, obtém-se a Eq. 2.9 que representará a transferência de calor entre os 5 domínios do sistema, tanto por condução quanto por convecção.

$$\rho(r)C(r)\frac{\delta T(r,t)}{\delta t} = \nabla \cdot [K(r)\nabla T(r,t)] + Q_{ext} - (\rho_b \cdot C_b \cdot W_b(r) \cdot [T_b - T(r,t)]) + Q_m(r) \quad . \quad (2.9)$$

O termo  $Q_p$  é desprezível em alguns casos de aquecimento por RF, como em tecidos não vasculares, mas sempre é considerado em casos de tecidos altamente perfundidos [22], e a glândula tireoide pode ser considerada como um órgão altamente vascularizado. Da mesma forma,  $Q_m$  é considerado nulo devido ao seu impacto mínimo em comparação com os outros termos de calor [103] [104]. Para este trabalho, os termos  $Q_p$  e  $Q_m$  são considerados, com o propósito de obter a aproximação máxima ao funcionamento do sistema real.

É essencial considerar o significado do termo modelado, o qual implica uma aproximação da realidade que pode apresentar certas limitações ou erros ao se aproximar dela. No caso específico da EBP, é necessário levar em conta certas limitações inerentes ao modelo de Pennes. Esta equação se baseia na suposição de uma velocidade infinita de propagação do calor, o que implica que não há diferença entre a causa e o efeito do aquecimento. No entanto, na realidade, o sangue e o tecido não estão em equilíbrio térmico [105].

De fato, o sangue troca calor com o tecido, gerando um atraso entre o gradiente de temperatura e o fluxo de calor. Isso significa que existe um atraso na transferência de calor entre o sangue e o tecido, o que não é considerado no modelo de Pennes e pode levar a certas discrepâncias entre as previsões do modelo e os resultados observados em situações reais [106].

Para abordar essas incertezas, vários autores propõem diferentes modelos baseados na EBP. Um exemplo disso é o Modelo de Duplo Atraso (DPL) [102], onde várias suposições são feitas e chega-se à conclusão de que a discrepância entre os modelos é mínima. Isso é outro motivo para justificar o uso da EBP para este projeto.

### 2.7.3 Modelo de dano térmico

O modelo de dano térmico é usado para simular as características do tecido tratado após um procedimento térmico. Embora existam várias abordagens para esse processo, este projeto utilizou os modelos de limite. Esses modelos usam valores limite para distinguir faixas de valores nas quais o comportamento previsto pelo modelo sofre alterações significativas.

O software COMSOL Multiphysics oferece um modelo específico conhecido como modelo de limiar de temperatura (*Temperature Threshold Model*). Este modelo permite a definição de condições realistas, conforme detalhado na Tab. 5, nas quais certos efeitos térmicos ou modificações nos domínios do sistema ocorrem apenas quando um valor crítico de temperatura é excedido. Essa abordagem é fundamental para a simulação precisa do tratamento de ARF térmica.

O modelo de limiar de temperatura [107], é baseado no fato de que o tecido vivo pode sofrer danos permanentes em diferentes condições de temperatura e períodos de tempo (Eq. 2.10). Este modelo se fundamenta na simples integração do tempo durante o qual o tecido esteve acima de uma temperatura específica. Onde é utilizado o parâmetro  $\alpha$  para representar o grau de lesão tecidual.

$$\alpha(t) = \alpha_0 + \frac{1}{t_{d,h}} \int_0^t \varphi_{d,h} dt \quad . \quad (2.10)$$

$$\varphi_{d,h}(t) = \begin{cases} 1 & , \quad T > T_{d,h} \\ 0 & , \quad \text{Outros casos} \end{cases} \quad . \quad (2.11)$$

Os parâmetros presentes na Eq. 2.10 e Eq. 2.11, são  $T$ : temperatura absoluta do tecido [K];  $\alpha_0$ : grau inicial da lesão;  $T_{d,h}$ : temperatura de dano [K] e  $t_{d,h}$ : tempo de dano [s]. Conforme pode ser observado na Eq. 2.11, existe uma relação entre o período de tempo em que a temperatura atual excede a temperatura de dano por hipertermia ( $T > T_{d,h}$ ) e o tempo limite  $t_{d,h}$ , que indica o estado do tecido danificado. Quando esse valor é igual a 1, significa que o tecido atingiu o estado de necrose, ou seja, tornou-se tecido morto e esse processo é irreversível. Esse estado pode ser quantificado por meio da fração de tecido necrótico ( $\theta_d$ ) ou de dano tecidual (Eq. 2.12).

$$\theta_d = \min(\alpha, 1) \quad . \quad (2.12)$$

No modelo de limite de temperatura, a  $\theta_d$  é definida como o mínimo entre  $\alpha$  e 1. Também é estabelecida em 1 se a temperatura ( $T$ ) ultrapassar ou já tiver ultrapassado a temperatura de necrose  $T_{n,h}$ .

## 2.7.4 Propriedades termofísicas e biológicas dos materiais

A obtenção das propriedades específicas associadas a cada domínio se apresenta como um elemento fundamental, buscando assegurar uma simulação que se aproxime da realidade e esteja em concordância com os parâmetros requeridos pela Eq. 2.9. Com esse propósito, concebeu-se a Tab. 7, destinada a identificar, com base em estudos prévios, quais dados se fazem necessários para este projeto.

Tabela 7 – Características termofísicas e biológicas da análise realizada por Conceição [46] ([108] [109]), Da Costa [102] ([108] [109] [110] [111] [112] [113]) e Sánchez [114] (P: Pele; TA: Tecido adiposo; S: Sangue; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide;  $\rho$ : Densidade volumétrica do tecido;  $C$ : Capacidade térmica específica à pressão constante do tecido;  $k$ : Condutividade térmica;  $T_b$ : Temperatura do sangue arterial;  $Q_m$ : Termo de geração de calor metabólico;  $W_b$ : Velocidade de perfusão sanguínea).

PROPIEDADE	DOMÍNIOS						
	P	TA	S	TM	GT	NTB	
$\rho$ [Kg/m <sup>3</sup> ]	1109	911	1050	1090	1050	1050	[46]
	1200	1000	1050	1085	1050	1050	[102]
	1538	971	1060	-	-	1030	[114]
$C$ [J/Kg · k]	3391	2348	3617	3421	3609	3770	[46]
	3300	2674	3617	3800	3609	3770	[102]
	3450	2700	3770	-	-	-	[114]
$k$ [W/m · k]	0,37	0,21	0,52	0,49	0,52	0,89	[46]
	0,445	0,185	-	0,51	0,52	0,89	[102]
	0,34	0,138	-	-	-	-	[114]
$T_b$ [k]	310,15	310,15	310,15	310,15	310,15	310,15	
$Q_m$ [W/m <sup>3</sup> ]	368,1	368,3	-	684,2	4200	42000	[102]
	368,1	368,1	-	-	4543	-	[114]
$W_b$ [1/s]	0,00196	0,000501	-	0,000708	0,098	0,465	[46]
	0,0002	0,0001	-	0,0027	0,098	0,465	[102]

Autoria própria

## 2.8 Modelo *in-silico*

É possível identificar quatro tipos diferentes de modelos usados em pesquisa e experimentação: modelos *in-vivo*, *ex-vivo*, *in-vitro* e *in-silico*. As diferenças fundamentais entre essas categorias de modelos residem em sua natureza, ou seja, se são realizados em organismos vivos, tecidos, células ou em um ambiente virtual. Além disso, diferem em seu escopo de aplicação e no tipo de informações que podem fornecer. Cada variedade de modelo apresenta

suas próprias vantagens e desvantagens e é selecionada com base nos objetivos da pesquisa e nas restrições éticas e técnicas [115]:

Tabela 8 – Vantagens e desvantagens dos modelos *in-vivo* (Organismos vivos), *ex-vivo* (Tecidos ou órgãos extraídos mantidos em condições controladas), *in-vitro* (Células ou componentes biológicos em ambiente controlado) e *in-silico* (Simulações computacionais e modelos matemáticos).

MODELO	DESCRIÇÃO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
<i>In-vivo</i>	Estudos realizados em organismos vivos (animais ou humanos).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contexto biológico completo.</li> <li>- Interações sistêmicas.</li> <li>- Alta relevância clínica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Custoso.</li> <li>- Requer tempo.</li> <li>- Considerações éticas.</li> <li>- Variabilidade biológica.</li> </ul>
<i>Ex-vivo</i>	Estudos realizados em tecidos ou órgãos extraídos de organismos vivos e mantidos em condições controladas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor variabilidade nos resultados que <i>in-vivo</i>.</li> <li>- Maior controle experimental.</li> <li>- Conserva a estrutura do tecido (mais realista do que os modelos <i>in-vitro</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tempo de viabilidade tecidual limitado.</li> <li>- Não capturam a complexidade das interações de todo o organismo.</li> <li>- Menos representativo que o modelo <i>in-vivo</i>.</li> </ul>
<i>In-vitro</i>	Estudos realizados em células ou componentes biológicos isolados em um ambiente controlado (placas de cultivo).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto controle experimental.</li> <li>- Menor custo e tempo.</li> <li>- Útil para entender mecanismos específicos a nível celular ou molecular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não inclui a complexidade do organismo completo.</li> <li>- Condições artificiais.</li> <li>- Menor relevância clínica que o modelo <i>in-vivo</i>.</li> </ul>
<i>In-silico</i>	Estudos realizados por meio de simulações computacionais e modelos matemáticos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo muito baixo.</li> <li>- Sem considerações éticas.</li> <li>- Capacidade de lidar com dados complexos.</li> <li>- Permite previsões rápidas e testes de hipóteses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dependência da qualidade dos dados e modelos.</li> <li>- Pode simplificar demais os sistemas biológicos.</li> <li>- Validação necessária por meio de experimentos <i>in-vitro</i> ou <i>in-vivo</i>.</li> </ul>

Autoria própria

### 2.8.1 Software COMSOL Multiphysics

O software COMSOL Multiphysics desempenha um papel fundamental ao simular os modelos do tratamento ARF. Sendo que, a prioridade da modelagem é minimizar qualquer possível dano aos tecidos circundantes. Com a ajuda do software executa-se um modelo com uma componente eletromagnética no domínio da frequência e uma componente térmica no domínio do tempo. Assim, o COMSOL resolve o campo de voltagem usando um solucionador estacionário e, em seguida, calcula o aquecimento resistivo. Esse termo de aquecimento

resistivo é então incorporado ao problema térmico transitório, que é resolvido por um solucionador dependente do tempo. Esse solucionador calcula a variação de temperatura ao longo do tempo [98].

Da mesma forma, Frei em [98], destaca como o software COMSOL desempenha um papel crucial nas simulações relacionadas ao tratamento da ARF. Utilizando módulos específicos, como AC/DC e Transferência de Calor, para ilustrar como é buscado principalmente aquecer o tecido nessas simulações, mantendo a integridade celular e garantindo que não ocorram danos. Os resultados destacam que a implementação da simulação através do COMSOL Multiphysics contribui significativamente para a eficiência e rapidez desse processo.

Em conjunto, muitas pesquisas convergem para a conclusão de que o COMSOL é uma ferramenta de valor inestimável para a modelagem, simulação e otimização de procedimentos de ARF. Não se limita apenas à simulação multifísica, a sua capacidade de acoplamento se mostra crucial para enfrentar desafios complexos que envolvem mudanças interdependentes em diversos aspectos do sistema. Sua aplicação tem um impacto direto no planejamento e na contínua aprimoração da eficácia desse procedimento médico [107] [24] [103] [46] [102] [116].

## 2.9 Resultados da literatura para ARF

A análise da literatura, conforme apresentada na Tab. 9, permite examinar detalhadamente os artigos e suas contribuições, destacando dados relevantes e fundamentais para este estudo. Essa abordagem fornece uma contextualização sólida no campo de estudo, permitindo a identificação de lacunas no conhecimento e metodologias que têm demonstrado resultados bem-sucedidos. Por meio dessa análise, obtém-se uma compreensão mais aprofundada da eficácia, segurança e aplicações da técnica terapêutica em questão. Isso, por sua vez, estabelece as bases para o desenvolvimento do estudo e as decisões sobre os materiais e métodos a serem utilizados.

Tabela 9 – Revisão da literatura com as respectivas contribuições a serem levadas em conta no presente estudo.

ARTIGO	CONTRIBUIÇÕES	IMPLEMENTAÇÕES
<p>Comparação entre o modelo de Pennes e de Duplo Retardo para a biotransferência de calor na região ao redor da tireoide (Costa) [102]</p>	<p>O presente estudo comparou os modelos de EBP e de Duplo Retardo (DPL), por meio de uma análise computacional utilizando o software de simulação numérica por FEM, o Comsol Multiphysics, para abordar o problema da transferência de calor no contexto da glândula tireoide, tanto na ausência quanto na presença de um tumor. Os resultados obtidos revelaram que ambos os modelos estudados essencialmente produziram resultados semelhantes.</p>	<p>-EPB. -Simulação numérica por FEM. -Software Comsol Multiphysics.</p>
<p>Modelagem da ablação térmica de RF levando em consideração a dependência da temperatura das propriedades do tecido (Deás, Gilart, Van, Vandebosch) [103]</p>	<p>Neste documento, é analisada a importância da condutividade elétrica durante a ablação por RF com duas frequências, 20 kHz e 450 kHz, em três materiais com diferentes propriedades dielétricas (tecido hepático normal, gel fantasma do tumor e solução salina fantasma do tecido muscular). Os resultados demonstraram que não apenas a condutividade elétrica inicial (linha de base) é importante para prever o tamanho da lesão, mas também o modelo de dependência da condutividade elétrica com a temperatura.</p>	<p>-Dependência da condutividade elétrica com a temperatura para prever o tamanho da lesão. -Frequência de 450 kHz. -Dependência da condutividade térmica. -EBP. -Descrição do campo elétrico. -Efeito Joule (termoelétrico). -Condições de contorno.</p>
<p>Modelagem analítica elétrico-térmica da ablação térmica por RF monopolar em tecidos biológicos: determinação das circunstâncias em que a temperatura do tecido atinge um estado estacionário (Molina, Rivera, Berjano) [92].</p>	<p>Neste estudo, a partir de uma perspectiva matemática, foi demonstrado que a temperatura do tecido atinge um valor constante após 1-2 min, independentemente do tipo de eletrodo. A ausência do termo de perfusão sanguínea no caso de eletrodos cilíndricos resulta em um aumento infinito da temperatura. Além disso, este estudo conclui que o resfriamento interno não é um fator limitante para evitar um aumento contínuo da temperatura. Também, determina-se que todas as variações de temperatura mencionadas podem ser mitigadas pela colocação adequada do eletrodo dispersivo, considerando um domínio finito.</p>	<p>-Eletrodo cilíndrico. -Implementação da perfusão sanguínea. -Eletrodo resfriado. -Uso de eletrodo dispersivo. -CT= 2%/°C.</p>

Continuação da tabela 9: Revisão da literatura com as respectivas contribuições a serem levadas em conta no presente estudo.

	<p>Seguidamente é considerado o comportamento dinâmico da temperatura, com um coeficiente de temperatura de <math>2\%/^{\circ}\text{C}</math> e um limite de temperatura de <math>100\text{ }^{\circ}\text{C}</math> devido à coagulação tecidual imediata.</p>	
<p>Simulação do campo de temperatura para ARF controlada por temperatura utilizando uma equação de bioaquecimento hiperbólica e calibração de voltagem de temperatura variável: um estudo fantasma que imita o fígado (Zhang, Zhou, Wu, Lin, Gao, Feng) [117]</p>	<p>Este documento aborda a análise das variações de voltagem com o objetivo de melhorar a precisão na simulação da ARF controlada por temperatura. Além disso, foi avaliada a eficácia da equação de biocalor hiperbólica (EBH) na simulação da ARF com durações mais longas e maior potência. Foram desenvolvidos quatro modelos matemáticos usando eletrodos multipolares por meio do FEM no software COMSOL: EBH e EBH com/sem calibração de voltagem.</p>	<p>-FEM. -Software COMSOL. -EBP.</p>
<p>Estudo numérico para estabelecer a relação entre o volume de coagulação e a temperatura na ponta alvo durante a ARF controlada por temperatura (Singh,Repaka) [118]</p>	<p>Este estudo numérico baseia-se em uma análise FEM realizada no COMSOL Multiphysics, com o objetivo de estimar a relação entre o volume de coagulação e a temperatura na ponta alvo em vários tecidos biológicos durante a ARF controlada por temperatura. Foi utilizado um eletrodo monopolar com múltiplas pontas e foram aplicadas temperaturas em uma faixa de <math>70</math> a <math>100\text{ }^{\circ}\text{C}</math> durante um período de <math>20</math> min no tecido, com uma temperatura ambiente de <math>25\text{ }^{\circ}\text{C}</math>. Para alcançar a necrose por coagulação, foram resolvidas as distribuições do campo elétrico acoplado (EBP) e as equações de taxa de Arrhenius de primeira ordem em modelos tridimensionais de elementos finitos de diferentes tecidos. Em conclusão, este estudo revela uma forte dependência do volume de coagulação em relação à temperatura alvo predefinida e ao tempo de ablação durante a aplicação da ARF.</p>	<p>-FEM. -COMSOL Multiphysics. -Eletrodo monopolar. -Tempo total de ablação de <math>20</math> min. -EBP. -Condutividade elétrica e térmica dependente da temperatura.</p>

---

Continuação da tabela 9: Revisão da literatura com as respectivas contribuições a serem levadas em conta no presente estudo.

Avaliação da bio-transferência de calor alternada para o tratamento do câncer de pele (Sánchez, Rubio) [114]	Neste estudo, foi realizado uma análise térmica transitória com o propósito de congelar e aquecer o tumor responsável pelo câncer de melanoma. Para isso, a EBP foi utilizada como modelo matemático, considerando também as propriedades das diferentes camadas da pele. Os resultados indicaram que o tumor é extremamente sensível às variações de temperatura, tanto no extremo frio quanto no extremo quente, e que os efeitos no tecido alvo se manifestam em questão de segundos. Estratégias de aplicação de temperaturas em intervalos curtos e cuidadosamente controlados em termos de duração foram implementadas, com o objetivo de preservar o tecido saudável circundante e minimizar o risco de dano.	-Ablação intermitente. -EBP. -Propriedades termofísicas das três camadas de tecido da pele.
--	--	---

---

Autoria própria

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho seguiu dois métodos para desenvolver a modelagem da ARF, a abordagem proposta por Berjano [22] para lidar com a modelagem teórica em pesquisas relacionadas ao aquecimento por RF, utilizando um processo de seis etapas. E, a estrutura fornecida pelo software COMSOL Multiphysics mostrada na Fig. 15. Através destes métodos, foi possível construir um modelo *in-silico* que representa o processo de ARF para NTB.

As etapas foram seguidas da seguinte forma: primeiro, definiu-se a situação física. Em seguida, formulou-se o modelo matemático, estabeleceram-se as condições de contorno tanto nos aspectos térmicos quanto elétricos, adquiriram-se as propriedades físicas dos tecidos presentes no modelo, selecionou-se um método numérico apropriado, logo, realizou-se a análise e a apresentação dos resultados obtidos.

Figura 15 – Etapas para o desenvolvimento de uma simulação *in-silico* da ARF no software COMSOL Multiphysics.



Autoria própria

### 3.1 Simplificação da situação física

#### 3.1.1 Cenário do paciente e da doença para o tratamento de ARF

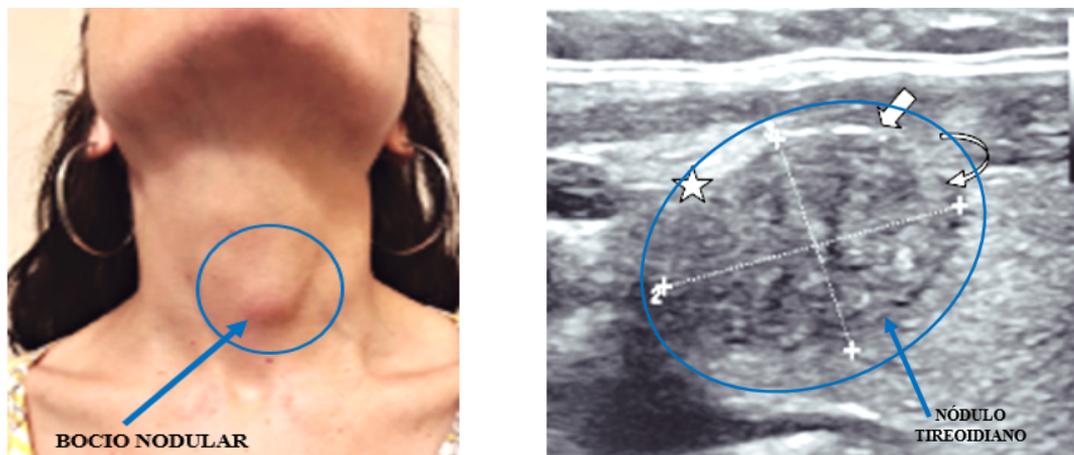
Para iniciar a simplificação da física, foi elaborada uma descrição do cenário médico e do perfil do paciente, que serve como um caso possivelmente real para ilustrar o desenvolvimento e as limitações do modelo. Além de permitir estabelecer os materiais e métodos utilizados para sua elaboração.

Inicialmente, foi estabelecida uma população-alvo de pacientes adultos, com patologia nodular tireoidiana benigna de componente sólido, que, devido ao seu crescimento progressivo, gerou uma sintomatologia cervical. Dessa forma, foi delineado o cenário, no qual descreve-se

o processo de diagnóstico de um paciente com um NTB, o qual envolve uma avaliação médica em várias etapas, para confirmar a natureza não cancerosa do nódulo e propor a opção de tratamento mais adequada.

Para realizar esse processo, foi utilizado o método de diagnóstico por ultrassom da tireoide, que fornece informações cruciais sobre as dimensões, volume, irrigação, patologia nodular, incidentalomas e processos inflamatórios da glândula [66]. Além disso, esse método permite evidenciar a delimitação do nódulo, a presença de calcificações, comparar o crescimento com exames anteriores e a vascularização intranodular [67]. Esses dados constituem a base sobre a qual se desenvolve o cenário deste projeto em relação ao tratamento da patologia benigna da tireoide (Fig. 16).

Figura 16 – Ilustração de um possível caso de uma paciente do sexo feminino com bócio nodular no lado esquerdo da glândula tireoide (Vista frontal e ultrassom).



(a) Observação visual frontal do pescoço.

(b) Ultrassom (B), forma axial do nódulo.

Adaptada de Maris [119]

A informação contida na Fig. 16 e na Tab. 10 insere ao leitor no contexto da doença e no cenário do paciente, utilizando um caso potencialmente real como ilustração para este projeto. Com essas ferramentas, conclui-se que a patologia sendo abordada é um NTB localizado no lóbulo esquerdo. Dado que esse tipo de afecção é mais prevalente em mulheres, optou-se por selecionar uma paciente do sexo feminino. Ressalta-se que o tratamento utilizado é a ARF, fundamentado em diversas razões, entre as quais se destacam problemas respiratórios e alterações nas características do nódulo por meio de monitoramento em controles periódicos. É importante ressaltar que não há evidência de malignidade no caso em questão.

Com base nas informações anteriores, apresenta-se a Tab. 10, onde é feito o diagnóstico de uma paciente com um NTB (Fig. 16), o que envolve uma avaliação médica em vários passos para confirmar a natureza não cancerosa do nódulo e propor a melhor e adequada opção de tratamento.

Tabela 10 – Etapas para estabelecer um possível cenário de um paciente com nódulos na glândula tireoide (Doença, diagnóstico e tratamento).

PASSOS	TRATAMENTO
<p>Obter informações sobre os sintomas, histórico médico e familiar do paciente. Realizar um exame físico para detectar a presença de nódulos e avaliar seu tamanho e características.</p>	<p><b>Histórico clínico:</b> paciente do sexo feminino, entre 40-45 anos, com um índice de massa corporal (IMC) dentro da faixa considerada saudável para sua altura e peso. Com presença de um caroço no lado esquerdo do pescoço. Sem presença de sintomas específicos relacionados à tireoide, como fadiga, ganho ou perda de peso, ou alterações no apetite.</p> <p><b>Exame físico:</b> presença de um nódulo tireoidiano no lobo esquerdo da glândula. Com aproximadamente 1 cm de diâmetro e consistência macia. Provavelmente, não há presença de outros nódulos ou massas palpáveis no pescoço (Análise palpável).</p>
<p>Realizar exames de sangue para medir os níveis hormonais da tireoide, incluindo o hormônio estimulante da tireoide (TSH), T4 e T3.</p>	<p><b>Análise de sangue:</b> os resultados mostram que os níveis de TSH, T4 e T3 estão dentro da faixa normal, o que indica que a função tireoidiana está adequada e a presença do nódulo não está afetando a produção de hormônios.</p>
<p>Realizar uma ultrassonografia da tireoide para visualizar o tamanho, a forma, a localização e as características do nódulo.</p>	<p><b>Ultrassom tireoidiano:</b> o US mostra um nódulo sólido no lóbulo esquerdo com bordas regulares, aspecto hipocóico (menos ecogênico que o tecido circundante) e calcificações periféricas, características típicas de um NTB.</p> <p>A glândula tireoide apresenta dimensões dentro dos limites normais, exceto pelo lóbulo esquerdo, que está inflamado devido à presença de um nódulo.</p>
<p>Realizar uma biópsia com agulha fina para obter uma amostra de tecido do nódulo e examiná-lo sob um microscópio. A PAAF permite determinar se o nódulo é benigno, maligno ou indeterminado.</p>	<p><b>Biópsia com agulha fina:</b> PAAF do nódulo para confirmar sua natureza não cancerosa.</p> <p>O relatório laboratorial confirma que o nódulo é benigno e não apresenta características de malignidade.</p>
<p>Realizar um acompanhamento periódico para verificar o tamanho e a estabilidade do nódulo.</p>	<p><b>Acompanhamento e monitoramento:</b> após o acompanhamento periódico deste caso, o profissional determina que o NTB apresenta a necessidade de tratamento adicional, uma vez que a paciente relata dificuldades respiratórias e houve aumento de tamanho nas últimas observações.</p>
<p>Selecionar o tratamento adequado para o paciente com base em seu histórico médico, na melhor opção e na decisão do paciente.</p>	<p><b>Tratamento:</b> de acordo com o histórico clínico da paciente, o tratamento recomendado e aceito é a ARF intermitente para tratar o NTB.</p>

Continuação da tabela 10: Etapas para estabelecer um possível cenário de um paciente com nódulos na glândula tireoide (Doença, diagnóstico e tratamento).

Preparar o paciente para o tratamento.	<b>Preparação:</b> suspensão de medicamentos antiplaquetários ou anticoagulantes.
Outros detalhes	Ausência de menstruação ou gravidez. Visto que, de acordo com [40], a glândula tireoide aumenta durante a menstruação e a gravidez. Além disso, observa-se que o nódulo está distante de qualquer estrutura crítica (NLR ou triângulo perigoso) e de qualquer estrutura vascular importante.

Autoria própria

### 3.1.2 Geometrias do modelo

Neste capítulo, são apresentadas as geometrias desenvolvidas para a simulação do modelo de ARF. A criação dessas geometrias foi cuidadosamente planejada para representar de forma fiel a interação entre o equipamento e o tecido biológico, permitindo uma análise precisa dos processos térmicos e elétricos envolvidos. As estruturas foram desenhadas levando em consideração a complexidade do ambiente biológico e as particularidades dos dispositivos utilizados, a fim de garantir resultados realistas e robustos durante o processo de ARF nos NTB.

#### 3.1.2.1 Geometria dos domínios

Uma vez identificados os domínios de estudo na região cervical, que abrangem tecidos como a pele, o tecido adiposo, o tecido muscular, a glândula tireoide e o NTB, foram usadas dimensões médias baseadas em pesquisas anteriores, para criar as geometrias necessárias para as simulações e modelagem. No entanto, é importante destacar que o caminho e as dimensões da parte externa (pele) até a interna (NTB) da seção do pescoço durante o tratamento da ARF pode variar significativamente de acordo com a anatomia de cada paciente.

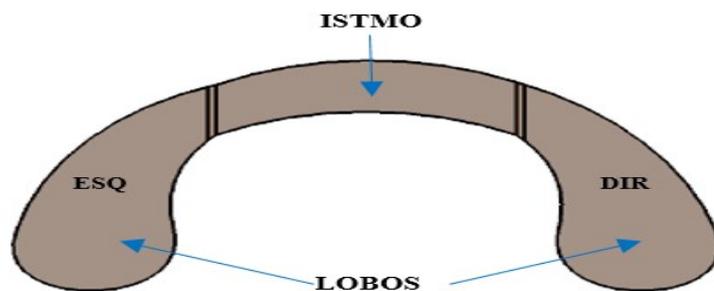
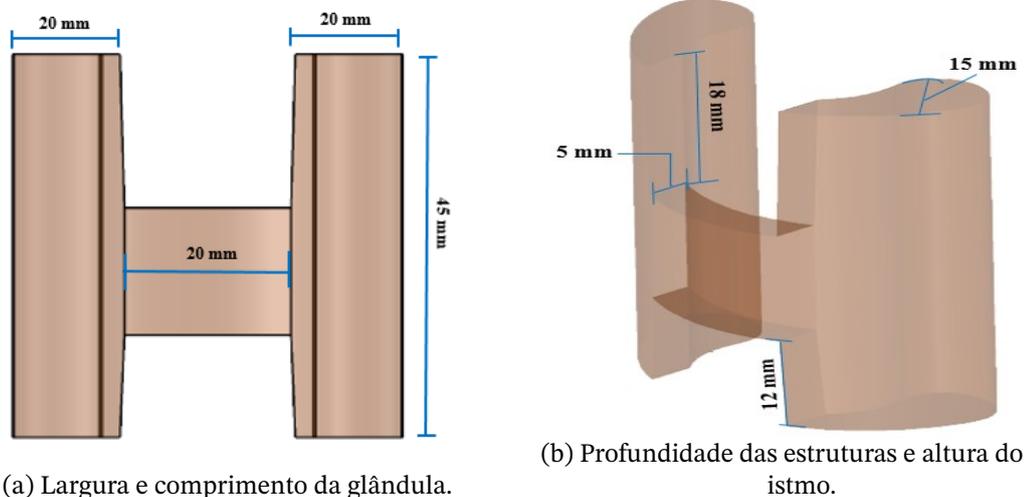
Além disso, é fundamental considerar as diferenças individuais nas estruturas presentes nessa região, como possíveis anomalias anatômicas, a heterogeneidade dos tecidos e a espessura das camadas. Para abordar essas variações, foram feitas suposições que servem como ponto de referência, uma vez que a anatomia do pescoço pode ser altamente variável e que a espessura das camadas pode ser influenciada por vários fatores, como idade, gênero, estado de saúde e características individuais de cada paciente [20].

A seguir, apresentam-se as geometrias criadas para a representação simplificada de uma seção do pescoço, criadas para fins de simulação e modelagem no contexto deste projeto espe-

cífico. As geometrias possuem cinco domínios, que incluem a pele (representando a camada superficial do pescoço), o tecido adiposo, o tecido muscular (representando os músculos do pescoço que cercam a glândula tireoide e outras estruturas anatômicas), internamente, o domínio da glândula tireoide e o NTB.

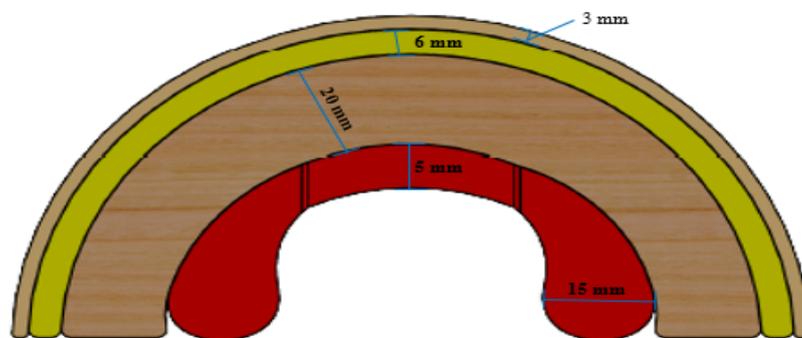
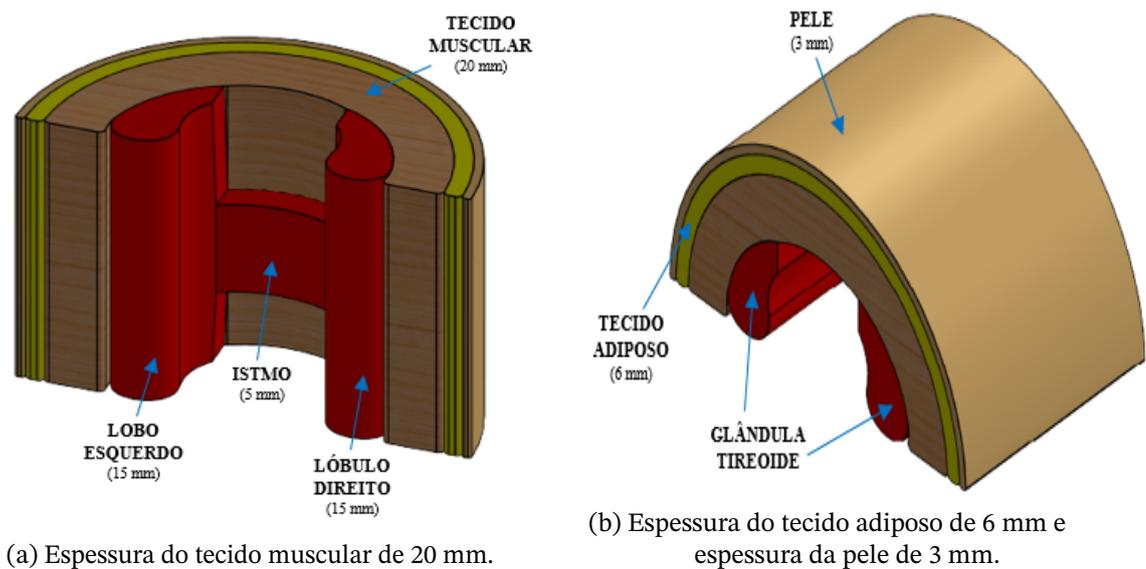
Na Fig. 17, são apresentadas as dimensões selecionadas para a representação gráfica tridimensional da glândula tireoide, em seu estado normal ou saudável, com dimensões médias normais, ou seja, uma forma e tamanho típicos, sem a presença de nódulos ou deformações. Na Fig. 17a, são representadas a largura e o comprimento da glândula, com um valor de 20 mm para a largura de cada uma das estruturas que compõem a glândula e um comprimento de 45 mm. Na Fig. 17c, são mostradas novamente as estruturas que compõem a glândula, que consistem em dois lóbulos, esquerdo e direito, e um istmo entre eles. Finalmente, na Fig. 17b, é indicada a profundidade das estruturas, com 15 mm para os lóbulos e 5 mm para o istmo. Além disso, é mostrada a localização do istmo a uma distância de aproximadamente 18 mm da parte superior e 12 mm da parte inferior. Com base no exposto anteriormente, essas dimensões são escolhidas assumindo a ausência de variáveis anatômicas nesta glândula, juntamente com sua característica de simetria sagital.

Figura 17 – Dimensões selecionadas para a construção da geometria anatômica da glândula tireoide: (45 mm x 20 mm x 15 mm) para os lobos e (15 mm x 20 mm x 5 mm) para o istmo.



Na Fig. 18, é apresentada a representação da glândula tireoide juntamente com os domínios que a circundam, incluindo o tecido muscular, o tecido adiposo e a pele. As espessuras dos domínios circundantes foram selecionadas com base em pesquisas anteriores, como mencionado em estudos como [10] e [114], entre outros. No caso do domínio muscular, que engloba músculos como o platisma, músculos pré-laríngeos cobertos por suas respectivas fâscias (os esternohioideos e os esterno-tiroideos), assumiu-se uma espessura de 20 mm. Para o domínio do tecido adiposo, foi escolhida uma espessura de 6 mm. Por fim, para o domínio externo, ou seja, a pele, considerou-se uma espessura de 3 mm. Esses valores de espessura foram utilizados para modelar e representar de forma aproximada os diferentes tecidos e estruturas que cercam a glândula tireoide no contexto deste projeto.

Figura 18 – Dimensões selecionadas para as geometrias anatómicas dos domínios do modelo em condições normais ou saudáveis. Pele com 3 mm, tecido adiposo com 6 mm, tecido muscular com 20 mm e a glândula tireoide (lobos com 15 mm e istmo com 5 mm) de profundidade.

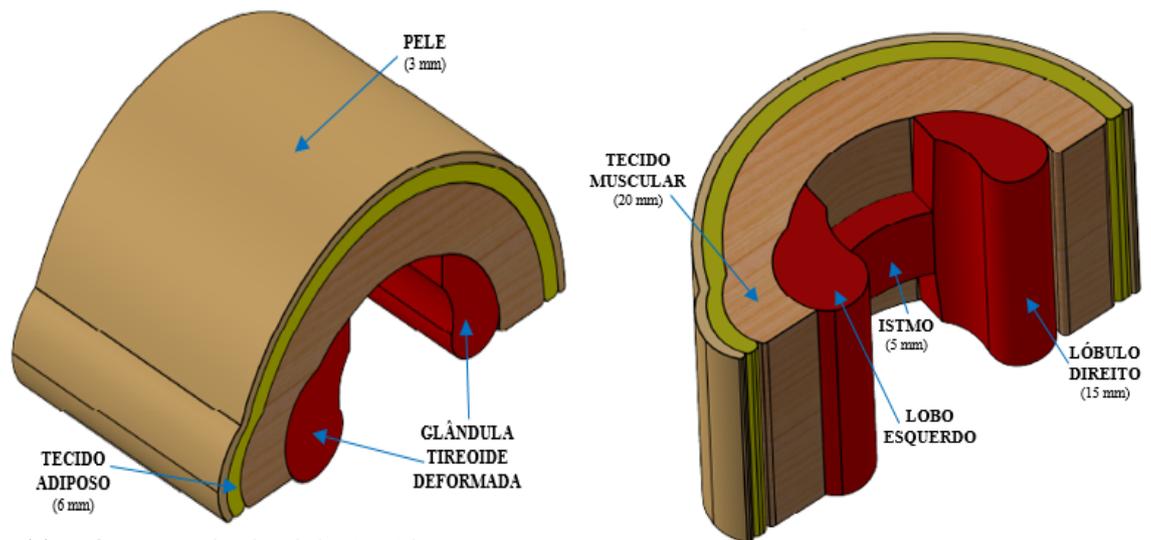


(c) Espessura dos domínios saudáveis.

Autoria própria

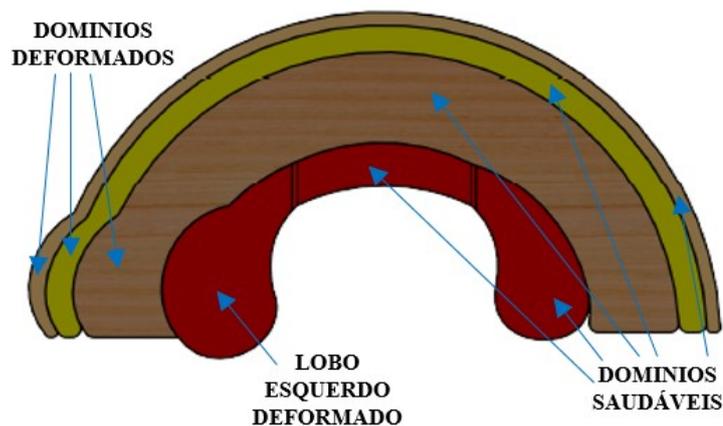
Para o procedimento da ARF, é incluído um quinto domínio, representando o NTB. A geometria da glândula apresenta uma forma e tamanho semelhantes à tireoide normal na maioria de suas partes, mas com uma deformação evidente no lobo esquerdo devido à presença de um NTB. Na Fig. 19, é apresentada a configuração geométrica a qual ilustra a influência do NTB na anatomia circundante e como sua presença pode alterar a distribuição das propriedades físicas nesta região.

Figura 19 – Estrutura geométrica deformada pela presença de um NTB no lobo esquerdo da glândula tireoide.



(a) Deformação da glândula tireoide e o tecido adiposo.

(b) Vista frontal da geometria deformada.



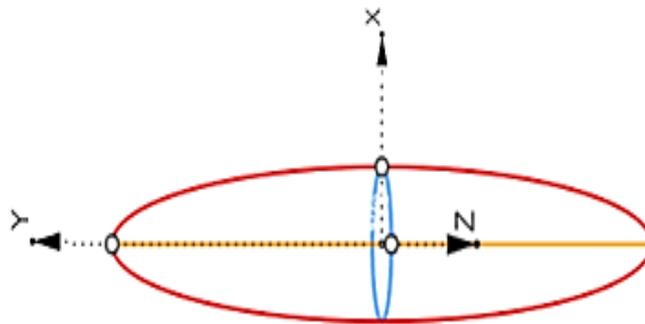
(c) Diferença visual dos domínios devido à presença do NTB.

Autoria própria

Na Fig. 20, são apresentadas detalhadamente as dimensões selecionadas para o NTB. Essa escolha foi feita após uma análise cuidadosa das informações mencionadas anteriormente e levando em consideração que, de acordo com as pesquisas de Pop, Zhang e Lan [23] [24] [25], o fator mais crítico que limita a eficácia do tratamento de ARF é o tamanho do nódulo, uma

vez que seu diâmetro não deve ultrapassar os 3 cm. E seguindo a referência de Conceição [46], neste projeto optou-se por representar o NTB na forma de um elipsoide, com dimensões específicas de  $a= 15$  mm,  $b= 4,5$  mm e  $c= 5$  mm (eixos  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ). Essas dimensões permitem uma representação adequada do tamanho e da forma do NTB, o que é essencial para avaliar seu impacto no modelo da ARF.

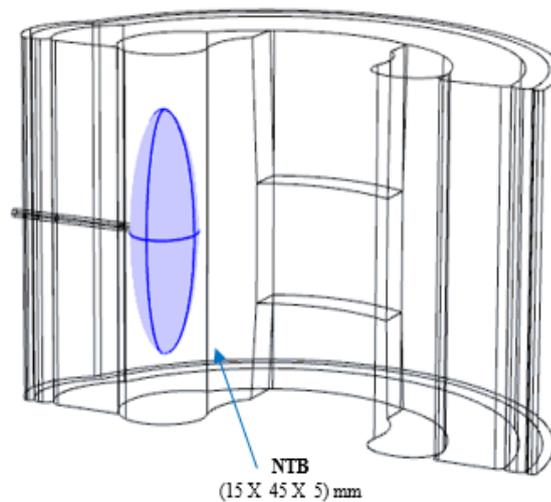
Figura 20 – Dimensões selecionadas para a geometria do modelo do NTB em forma de elipsoide ( $x= 15$  mm,  $y= 4,5$  mm e  $z= 5$  mm).



Autoria própria

Na etapa final, é apresentada uma representação detalhada da geometria com os domínios alterados no lado esquerdo devido à presença do nódulo no mesmo local. Essa representação fornece a estrutura completa necessária para realizar a simulação e modelagem do tratamento de ARF na região da glândula tireoide. A inclusão da representação tridimensional do NTB nesta estrutura permite avaliar como o nódulo afeta a distribuição dos domínios na região circundante. Isso é fundamental para compreender e estruturar o processo de tratamento e o equipamento necessário para o mesmo.

Figura 21 – Representação da geometria dos domínios de estudo, especialmente do NTB no lobo esquerdo da glândula tireoide, no software COMSOL.



Autoria própria

Depois que todas as dimensões dos domínios tiverem sido selecionadas, o volume inicial de cada um deles foi obtido (Tab. 11) para contribuir com a análise subsequente dos resultados.

Tabela 11 – Aproximação do volume inicial do modelo dos domínios de estudo, com análise especial no lobo esquerdo, onde o NTB está localizado.

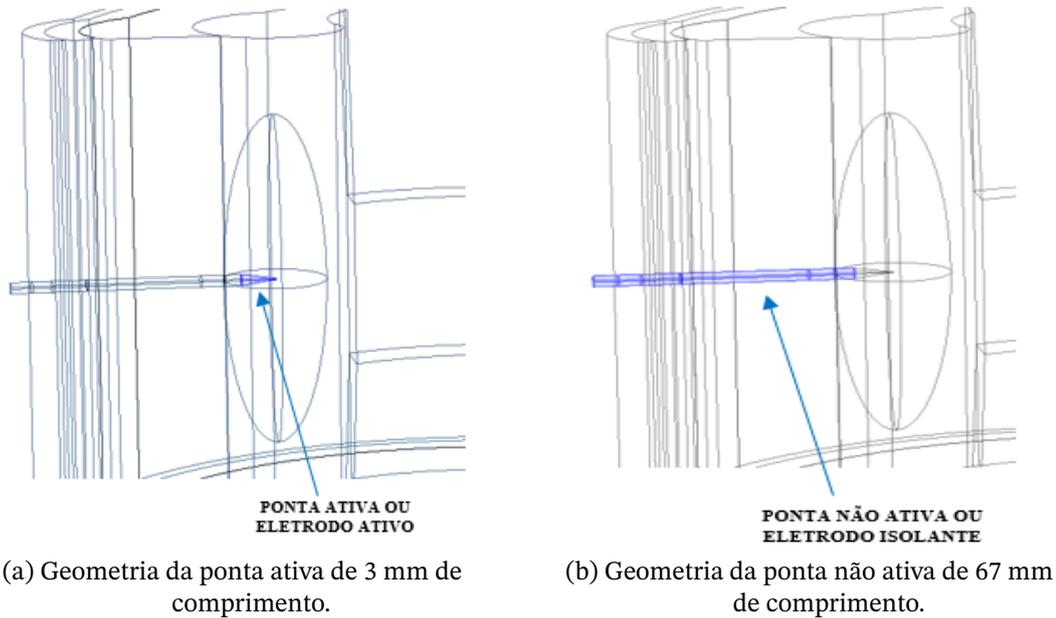
<b>DOMINIO</b>	<b>VOLUME</b> ( $mm^3$ )
Pele	$\pm 13500$
Tecido adiposo	$\pm 25920$
Tecido muscular	$\pm 78300$
Glândula tireoide	$\pm 29774$
Lóbulo	$\pm 1414$

Autoria própria

### 3.1.2.2 Geometria do eletrodo de RF

Após identificados os domínios de estudo e estabelecidas suas dimensões, foi escolhido o aplicador de RF. Este aplicador é tipo agulha, com configuração monopolar, e sua ponta tem uma exposição esférica com um diâmetro de 7 mm e um diâmetro do eletrodo de calibre 19 G, aproximadamente, 1 mm. A extensão selecionada para o aplicador é de eixo curto, com 70 mm, com base nas recomendações de Whan [13]. O cateter tem um comprimento total de 67 mm, sendo a parte não ativa, enquanto a ponta ativa mede 3 mm. A Fig. 22a e Fig. 22b ilustra a geometria criada no COMSOL para o eletrodo, exibindo a ponta ativa e a ponta não ativa. A ponta ativa (Fig. 22a) foi usada para aplicar corrente dentro do nódulo. Como explicado na seção 2.7.1, devido ao efeito Joule gerado pela corrente.

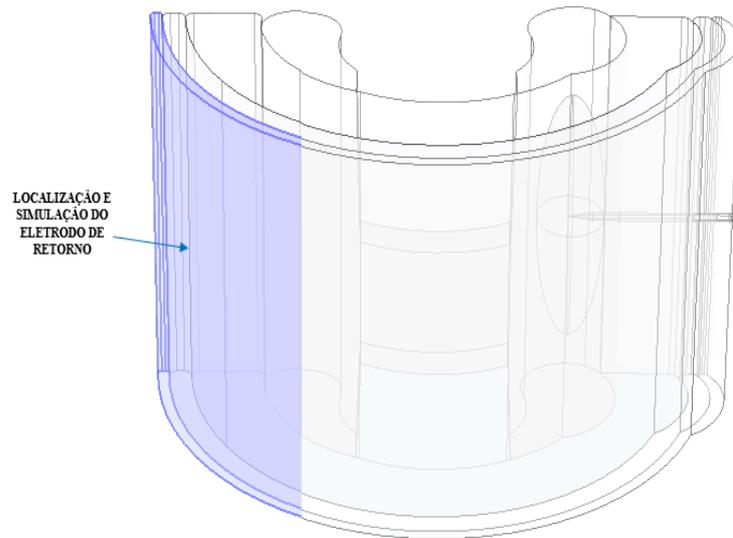
Figura 22 – Representação geométrica no software COMSOL do eletrodo de aplicação de RF do tipo agulha ( $L= 3\text{ mm}$ ), com configuração monopolar, radiação esférica de  $\pm 7\text{ mm}$  ( $r$ ), diâmetro de  $\pm 1\text{ mm}$  ( $r_0$ ) e cateter de eixo curto de  $7\text{ mm}$ .



Autoria própria

No que diz respeito ao eletrodo de retorno, como mencionado anteriormente, desempenha um papel fundamental no controle da energia. Para o seu modelamento, foi aplicado um potencial elétrico de  $0\text{ v}$  na camada mais externa do tecido, a fim de simular um aterramento dispersivo. Na Fig. 23, é possível visualizar de forma clara a localização do eletrodo ativo e do eletrodo de retorno.

Figura 23 – Representação visual da possível localização do eletrodo de retorno para este modelo.



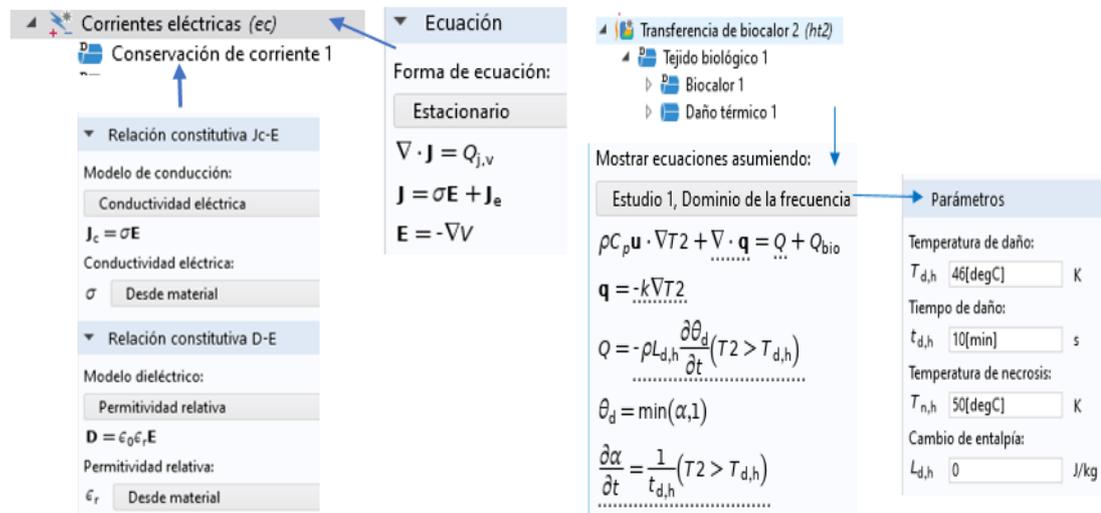
Autoria própria

## 3.2 Modelo matemático de fenômenos térmicos e elétricos

Neste estudo, realizou-se uma análise abrangente da distribuição de temperatura e das lesões térmicas geradas durante o tratamento de ARF. Para a geometria, foram realizadas análises considerando tanto os efeitos de radiação, condução e convecção de calor, bem como a distribuição de temperatura durante o procedimento de ablação. O principal objetivo desta análise é compreender a interação entre os diferentes domínios durante o tratamento de ARF e como as lesões térmicas se formam nesse contexto.

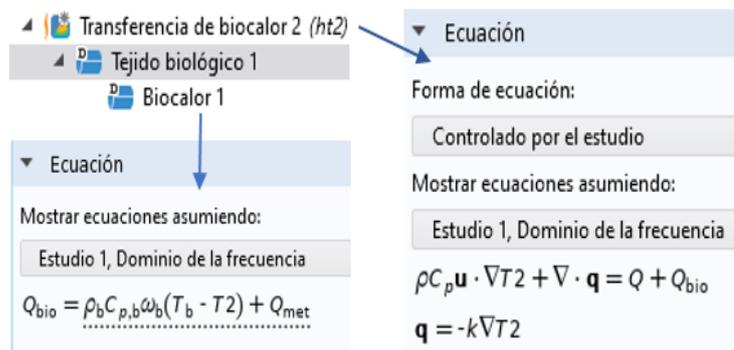
No software COMSOL, para o modelo elétrico deste projeto são usadas as equações da Fig. 24a, fazendo referência às equações 2.2 e 2.4. No caso do modelo térmico, referente à transferência de calor em sistemas biológicos, são utilizadas as equações apresentadas na Fig. 24c, fazendo alusão às equações 2.5 - 2.9. E finalmente na Fig. 24b, estão apresentadas as equações para o modelo de dano térmico, no qual foi usado o modelo de limiar de temperatura, representando as equações 2.10 - 2.12. Para este modelo, 46 °C foi selecionado como a temperatura de dano tecidual em um tempo de 10 min. Além de uma temperatura de necrose de 50 °C.

Figura 24 – Equações dos modelos matemáticos eletrotérmicos (Equação do bioaquecimento) e do modelo matemático de dano tecidual (Limite de temperatura) no software COMSOL.



(a) Equações do modelo elétrico no software COMSOL.

(b) Equações do modelo de dano térmico no software COMSOL.



(c) Equações do modelo térmico no software COMSOL.

Autoria própria

### 3.3 Condições de contorno

Na análise das condições de contorno neste estudo, foi crucial considerar o cenário de regime permanente (Eq. 3.1), no qual as variáveis relevantes não experimentam mudanças temporais significativas. Isso simplifica a compreensão do comportamento a longo prazo do sistema. Assim, a equação de Pennes com regime permanente fica conforme expresso na Eq. 3.2.

$$\frac{\delta T(r,t)}{\delta t} = 0 \quad . \quad (3.1)$$

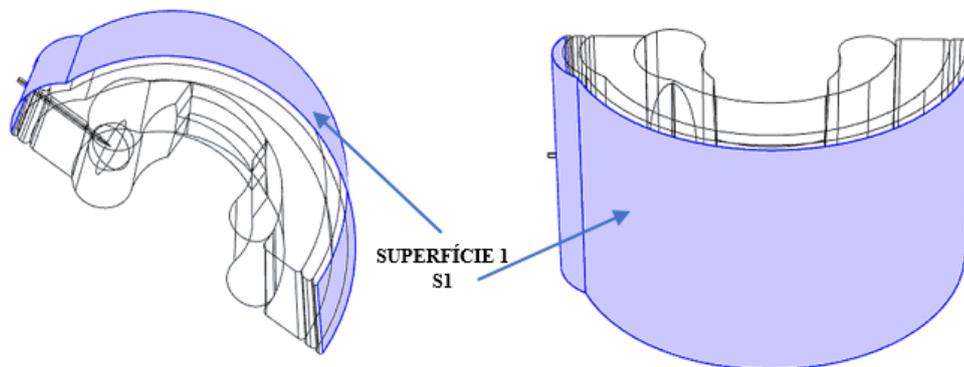
$$0 = \nabla \cdot [K(r)\nabla T(r,t)] + Q_{ext} - (\rho_b \cdot C_b \cdot W_b(r) \cdot [T_b - T(r,t)]) + Q_m(r) \quad . \quad (3.2)$$

Para fortalecer o modelo, foram consideradas três superfícies para as condições de contorno, cada uma representando um aspecto específico: isolamento elétrico e térmico, fluxo por convecção natural e uma temperatura inicial. A superfície um (S1) é definida como uma fronteira adiabática, onde ocorre a transferência de calor entre a camada mais externa da pele e o ambiente. Neste caso, a temperatura da pele é fixada em 37°C (310,15 K), enquanto a do ambiente cirúrgico ( $T_{ext}$ ) modelado é estabelecida em 20°C (293,15 K). A Eq. 3.3 revela que o termo  $h$ , que representa o coeficiente de transmissão de calor por convecção natural, é fixado em 3,6 [ $W/m^2K$ ], de acordo com a Tab. 4.5 de [120], que especifica o coeficiente de transferência de calor por convecção para o pescoço. Na Fig. 25, é apresentada a representação visual da superfície 1 na geometria do modelo. Já na Fig. 27a, está o modelamento da S1 no COMSOL.

-Fluxo por convecção natural:

$$\mathbf{S1} \Rightarrow -n \cdot [K(r)\nabla T(r,t)] = h(T_{ext} - T(r,t)) \quad . \quad (3.3)$$

Figura 25 – Representação visual dos contornos no software COMSOL da superfície 1 (S1): fluxo de convecção natural, com temperatura corporal de 37°C (310,15 K), temperatura externa ou do ambiente cirúrgico ( $T_{ext}$ ) de 20°C (293,15 K) e coeficiente de transferência de calor por convecção natural de 3,6 [ $W/m^2K$ ].



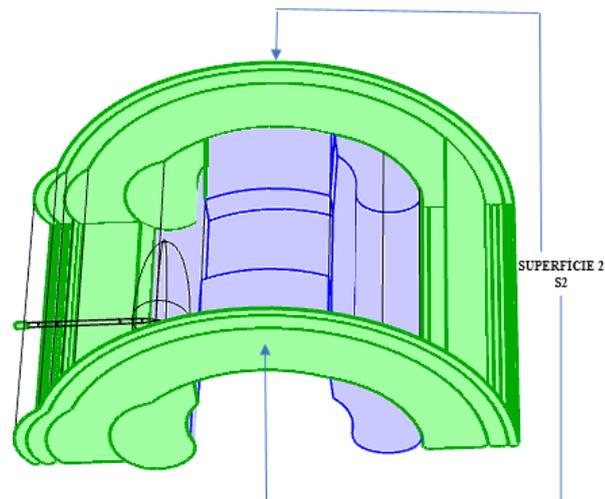
Autoria própria

Para a superfície 2 (S2), foram considerados domínios semi-infinitos, de modo que o efeito térmico e elétrico do tumor seja desprezível (Eq. 3.4) nas capas superiores (Fig. 26a), inferiores (Fig. 26a) e próximas à traqueia (Fig. 26b e Fig. 26c). A região de contato entre a traqueia e a glândula tireoide é considerada uma área isolada (Fig. 26c). Além disso, na Fig. 27b, está o modelamento da S2 no COMSOL.

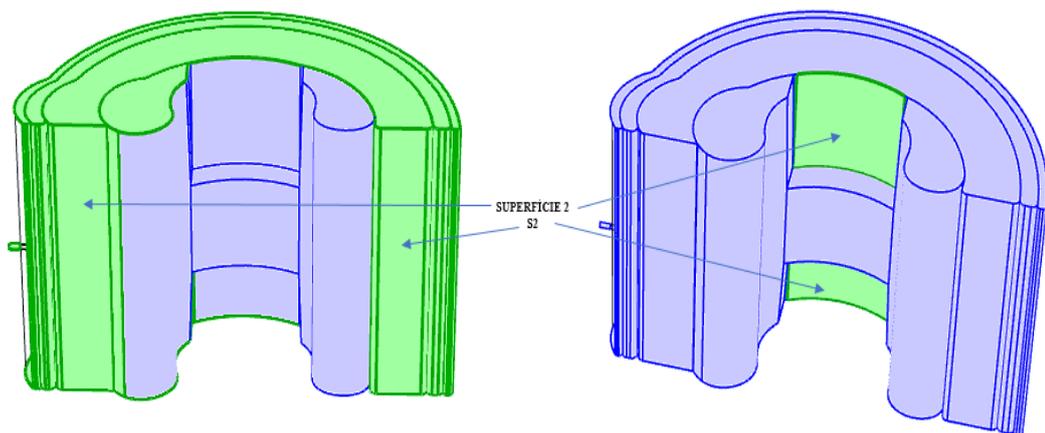
-Isolamento térmico e elétrico:

$$\mathbf{S2} \Rightarrow -n \cdot [K(r)\nabla T(r,t)] = 0 \quad . \quad (3.4)$$

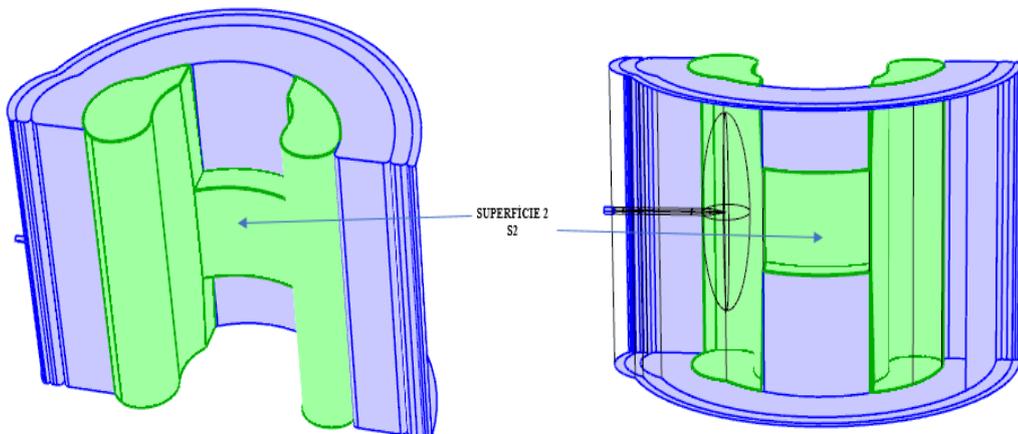
Figura 26 – Representação visual dos contornos no software COMSOL da superfície 2 (S2): isolamento térmico e elétrico.



(a) Capas superiores e inferiores.



(b) Capa interna do pescoço e contato com a traqueia.



(c) Glândula tireoide.

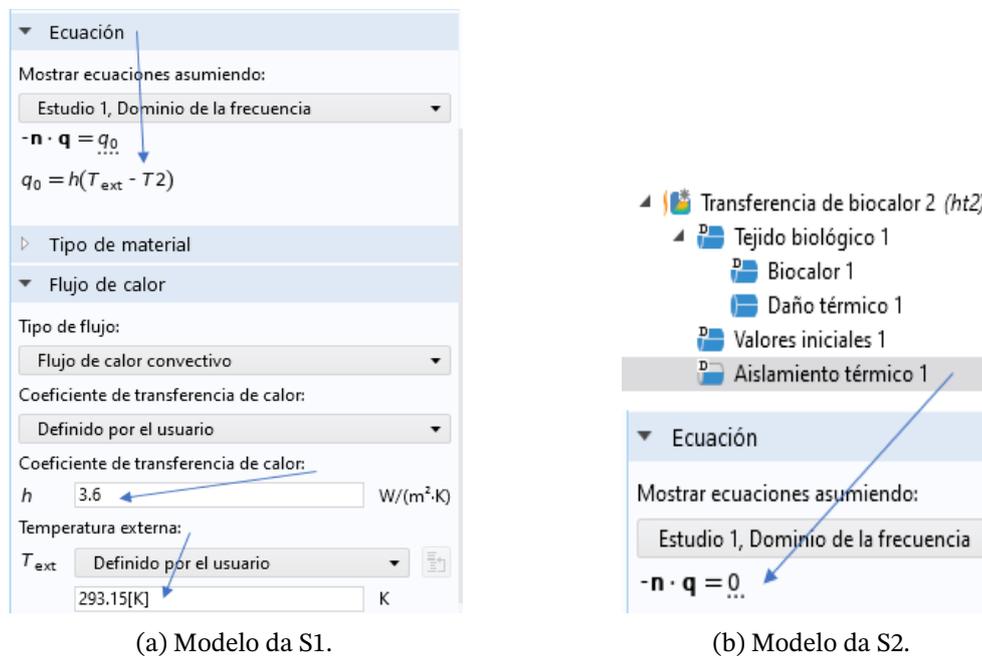
Autoria própria

Finalmente na superfície 3 (S3), é apresentada a temperatura inicial atribuída a cada domínio do modelo (Eq. 3.5), que consiste em uma temperatura uniforme de 37°C (310,15 K), representando a temperatura média do corpo humano. É importante destacar que o contato entre os domínios foi considerado como contornos perfeitos, mantendo condições de continuidade tanto na temperatura quanto no fluxo de calor.

-Temperatura inicial:

$$S3 \Rightarrow T_2 = 310,15[K] \quad . \quad (3.5)$$

Figura 27 – Modelos dos contornos no software COMSOL: fluxo por convecção natural, isolamento elétrico e térmico e temperatura inicial.



Autoria própria

### 3.4 Materiais do modelo e suas propriedades elétricas, termofísicas e biológicas

Os materiais e suas características utilizados na simulação no COMSOL foram selecionados com base nas informações coletadas na fundamentação teórica. Na Tab. 12, detalham-se as propriedades elétricas selecionadas na faixa de 450 a 500 kHz para os domínios e o eletrodo. De forma semelhante, a Tab. 13 apresenta as características termofísicas e biológicas dos domínios. Esses dados foram incorporados no software COMSOL para definir as propriedades dos materiais utilizados no modelo.

Tabela 12 – Propriedades elétricas ( $\sigma$ : condutividade elétrica e  $\epsilon_r$ : permitividade relativa) na faixa de frequência de 450-500 kHz para o eletrodo e os domínios.

DOMINIO	$\sigma$ [S/m]	$\epsilon_r$
Pele	$\pm 0,50$	$\pm 25$
T. adiposo	$\pm 0,01$	$\pm 3$
Músculo	$\pm 0,45$	$\pm 55$
Tireoide	$\pm 0,40$	$\pm 50$
NTB	$\pm 0,30$	$\pm 20$
Eletrodo ativo	$\pm 1e12$	$\pm 1$
Eletrodo inativo	$\pm 1e - 5$	$\pm 1$

Autoria própria

Na Tab. 13, são apresentados os valores das propriedades escolhidas para este projeto, abrangendo aspectos tanto térmicos quanto biológicos, das áreas que constituem o escopo desta pesquisa. Os valores dos domínios biológicos foram derivados pela média dos dados contidos na Tab. 7 e os valores dos materiais escolhidos para o modelo do eletrodo foram tirados da biblioteca de materiais do COMSOL. Sendo que, essas características possuem um papel crucial na formulação do modelo numérico que será empregado nas simulações de EBP.

Tabela 13 – Características termofísicas e biológicas dos domínios ( $\rho$ : Densidade volumétrica;  $C$ : Capacidade de calor específica;  $k$ : Condutividade térmica;  $T_b$ : Temperatura do sangue arterial;  $Q_m$ : Termo de geração metabólica e  $W_b$ : Taxa de perfusão sanguínea).

DOMÍNIOS	$\rho$ [Kg/m <sup>3</sup> ]	$C$ [J/Kg · K]	$k$ [W/m · K]	$T_b$ [k]	$Q_m$ [W/m <sup>3</sup> ]	$W_b$ [1/s]
Pele	$\pm 1282,3$	$\pm 3380,3$	$\pm 0,385$	$\pm 310,15$	$\pm 368,1$	$\pm 0,00108$
T. adiposo	$\pm 960,6$	$\pm 2574,0$	$\pm 0,177$	$\pm 310,15$	$\pm 368,2$	$\pm 0,000301$
Sangue	$\pm 1053,3$	$\pm 3668,0$	$\pm 0,520$	$\pm 310,15$	-	-
T. Muscular	$\pm 1087,5$	$\pm 3610,5$	$\pm 0,500$	$\pm 310,15$	$\pm 684,2$	$\pm 0,001704$
Tireoide	$\pm 1050,0$	$\pm 3609,0$	$\pm 0,520$	$\pm 310,15$	$\pm 4371,2$	$\pm 0,098$
NTB	$\pm 1043,3$	$\pm 3770,0$	$\pm 0,890$	$\pm 310,15$	$\pm 42000$	$\pm 0,465$
Eletrodo ativo	$\pm 6450,0$	$\pm 840,0$	$\pm 400,0$	-	-	-
Eletrodo inativo	$\pm 70,0$	$\pm 1045,0$	$\pm 0,026$	-	-	-

Autoria própria

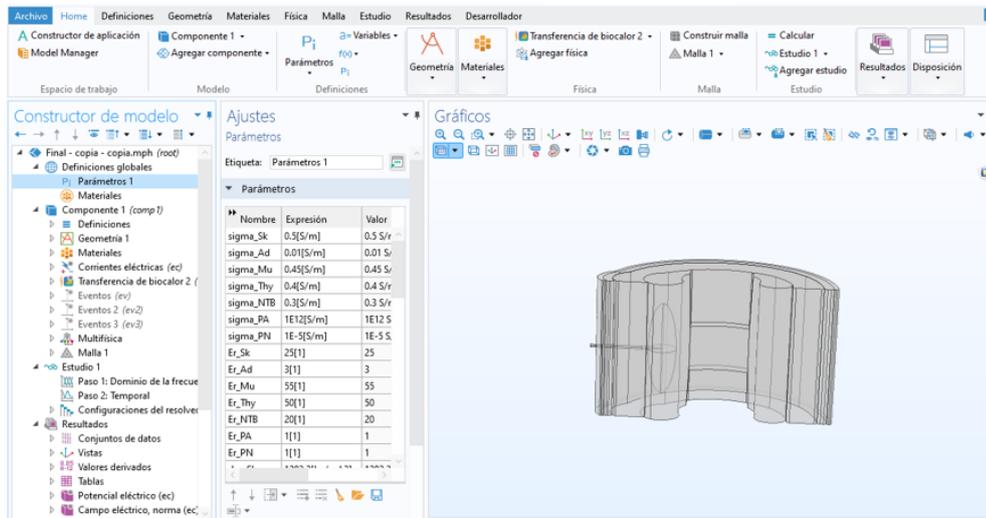
### 3.5 Método numérico

Na contextualização, optou-se por utilizar o método numérico por meio da técnica FEM no software COMSOL Multiphysics. Essa escolha se baseia na capacidade de ambos para integrar soluções de campo eletromagnético com outros modelos físicos, além da facilidade para analisar a distribuição de temperatura.

## 3.6 Etapas do modelado no software COMSOL

O desenvolvimento do modelo no software COMSOL inclui o método desenvolvido anteriormente, bem como algumas etapas computacionais. A implementação do modelo ARF em uma seção do pescoço no COMSOL é então desenvolvida usando a Fig. 15. Já na Fig. 28 é possível ver a interface usada para essa modelagem.

Figura 28 – Interface do modelo *in-silico* para ARF na glândula tireoide no software COMSOL.

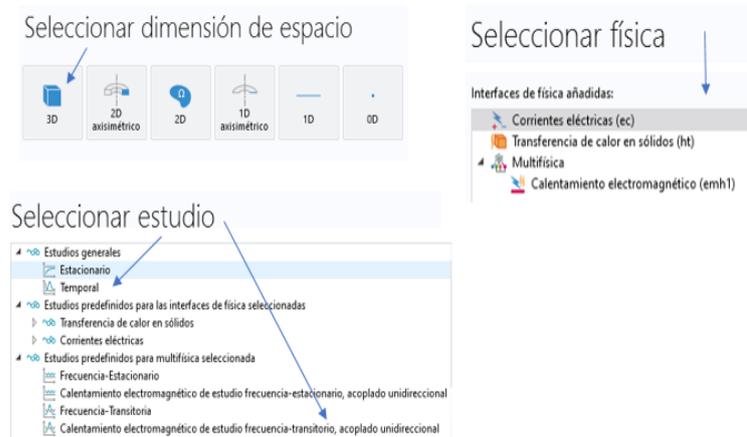


Autoria própria

### 3.6.1 Etapa 1: Definição do modelo

Na definição do modelo (Fig. 29), a primeira etapa consistiu em estabelecer a dimensão do espaço, que foi configurada como tridimensional. Posteriormente, foram escolhidas as leis físicas que governariam o modelo. Optou-se pelo módulo AC/DC, que engloba um componente de aquecimento eletromagnético. Dentro desse módulo, o item de aquecimento Joule foi selecionado devido à sua interface multifísica, que abrange tanto correntes elétricas quanto transferência de calor em sólidos e em tecidos biológicos. Em seguida, foi determinado o tipo de estudo que simularia esse modelo. No presente caso, foram adotadas duas abordagens de estudo: uma centrada na frequência e outra no tempo.

Figura 29 – Etapas para a estruturação do modelo no software COMSOL: Dimensão espacial (3D), seleção das físicas (Efeito Joule, bioaquecimento e limite de temperatura) e dos estudos (Frequência e tempo).

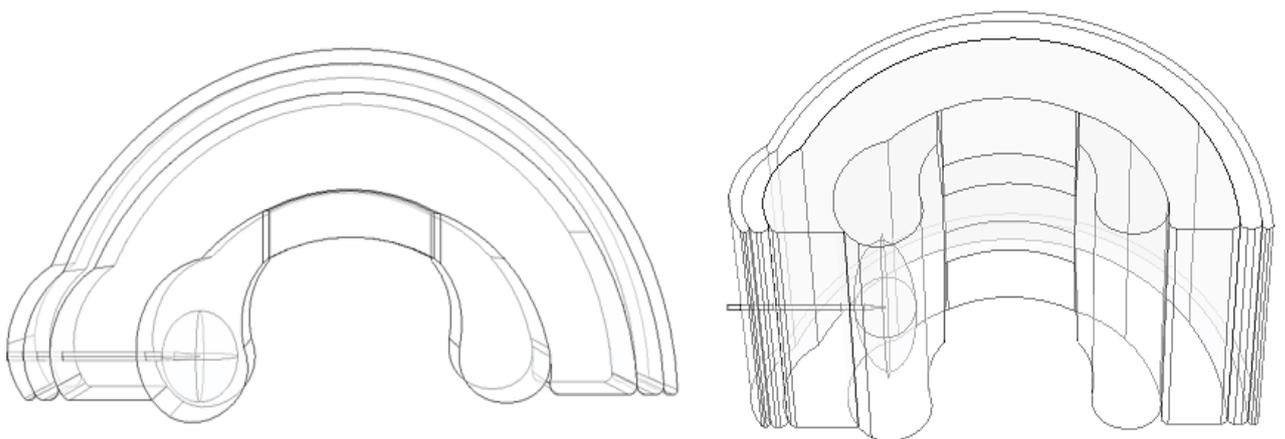


Autoria própria

### 3.6.2 Etapa 2: Definição da geometria

Quanto à geometria, foi feito um esboço preliminar da seção do pescoço para modelagem em um software de desenho, levando em consideração a sua escalabilidade. Em seguida, essa representação foi transferida para o domínio do COMSOL. Posteriormente, o eletrodo e o NTB foram projetados, para, finalmente, obter a geometria da Fig. 30.

Figura 30 – Definição da geometria dos domínios de estudo (pele, tecido adiposo, tecido muscular, glândula tireoide e NTB) e do eletrodo de RF (parte ativa e não ativa) no software COMSOL.

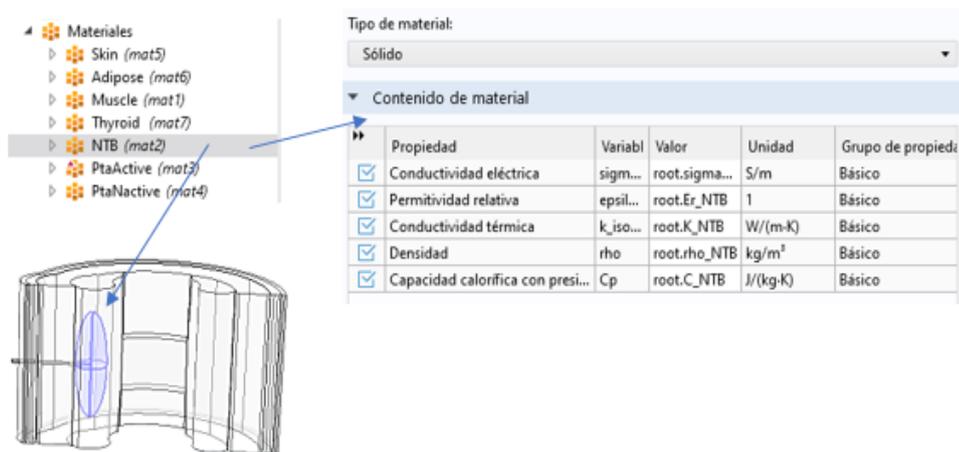


Autoria própria

### 3.6.3 Etapa 3: Definição dos materiais

Nesta fase, foram criados os materiais correspondentes a cada domínio em branco, aos quais foram atribuídos os valores de diversas propriedades essenciais para a modelagem. Esses valores e propriedades estão detalhados na Tab. 12 e na Tab. 13. Na Fig. 31, é ilustrado o processo de atribuição de material para o domínio do NTB, onde são especificadas propriedades como condutividade elétrica, permissividade relativa, condutividade térmica, densidade volumétrica e capacidade térmica a pressão constante. Esse procedimento foi replicado para cada um dos domínios integrantes do modelo.

Figura 31 – Definição dos materiais no software COMSOL com as propriedades de condutividade elétrica, permissividade relativa, condutividade térmica, capacidade de calor a pressão constante e densidade volumétrica.

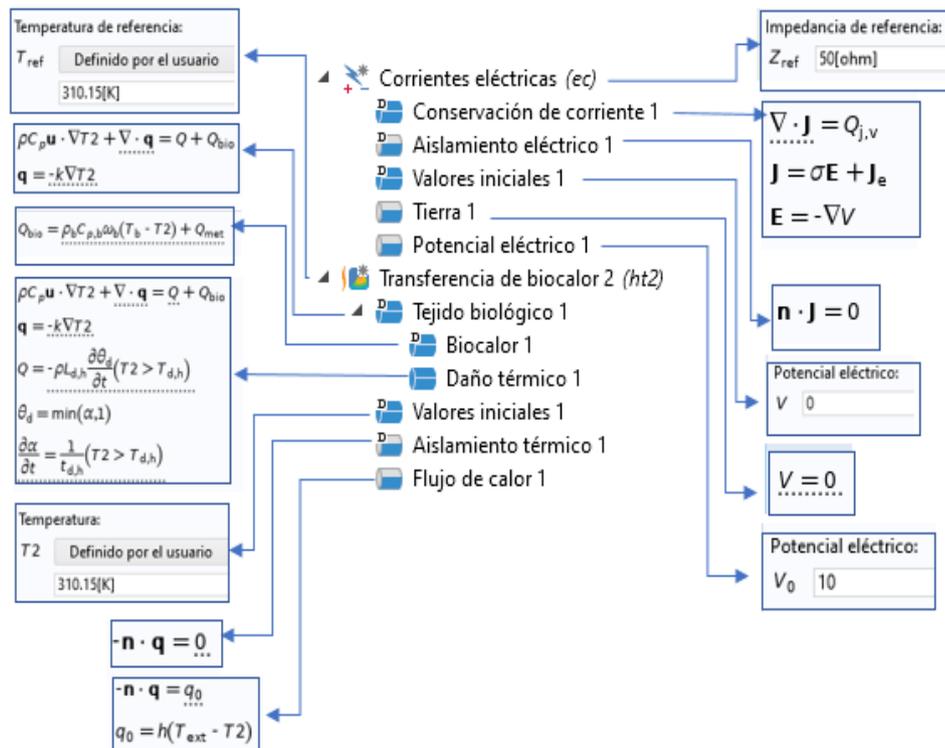


Autoria própria

### 3.6.4 Etapa 4: Definição das físicas

Nesta etapa, são abordadas as duas físicas que regem este modelo (Fig. 32). Em primeiro lugar, tem-se a física das correntes elétricas, onde foram estabelecidos os contornos elétricos e foi destacado o efeito Joule relacionado ao aquecimento gerado pela passagem de corrente através de um corpo. Em relação aos contornos, foram definidos os limites isolantes e simulado o eletrodo de retorno (isolamento elétrico, valores iniciais 1, aterramento 1). Em seguida, estabeleceu-se o potencial elétrico da ponta ativa do eletrodo em 10; 12,6 e 14,4 V (potencial elétrico 1). Para a segunda física, relacionada à transferência de biocalor, delinearam-se os contornos térmicos (valores iniciais 1, isolamento térmico 1 e fluxo de calor 1), definiram-se os parâmetros do tecido biológico (Tecido biológico e biocalor) e estabeleceu-se o modelo para a análise de dano térmico (Dano térmico).

Figura 32 – Definição das físicas do modelo (modelos eletrotérmicos, dano tecidual, potencial elétrico, aterramento, eletrodo de dispersão) e dos contornos (S1, S2 e S3) no software COMSOL.



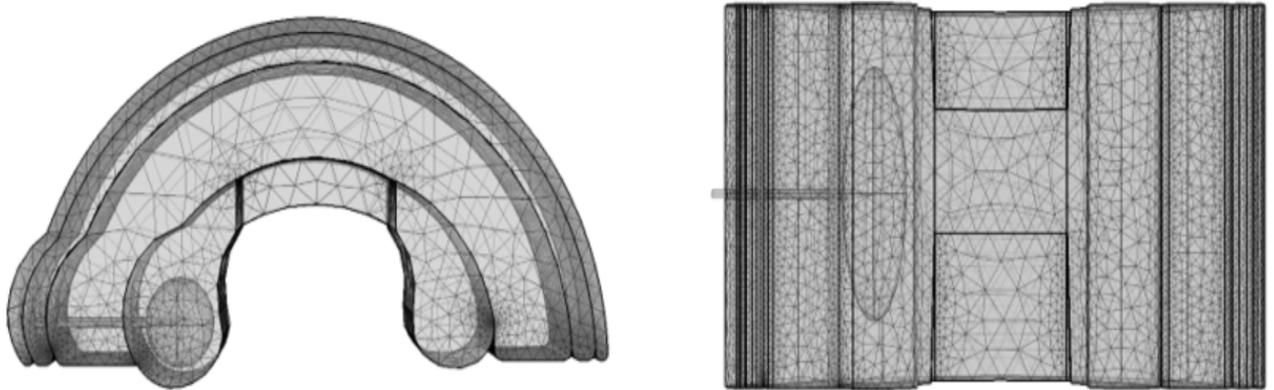
Autoria própria

### 3.6.5 Etapa 5: Definição da malha

No COMSOL, realiza-se uma fase de mapeamento de elementos finitos por meio da discretização e subdivisão da geometria em segmentos menores para facilitar uma análise mais detalhada, essa ferramenta é chamada de malha. No estudo do modelo, foi gerada uma malha "Fina" que possui 78186 elementos de mapeamento (Fig. 33).

Essa configuração de malha já está predefinida no software. Optou-se por utilizar a malha fina, considerando tanto a precisão dos resultados quanto o tempo computacional. A implementação dela foi crucial para a aproximação numérica da geometria, especialmente em formas complexas, assim como para a aproximação das equações, dada a presença de equações diferenciais parciais na EBP.

Figura 33 – Definição da malha no software COMSOL para precisão dos resultados e minimização do tempo computacional: Malha fina (78186 elementos).

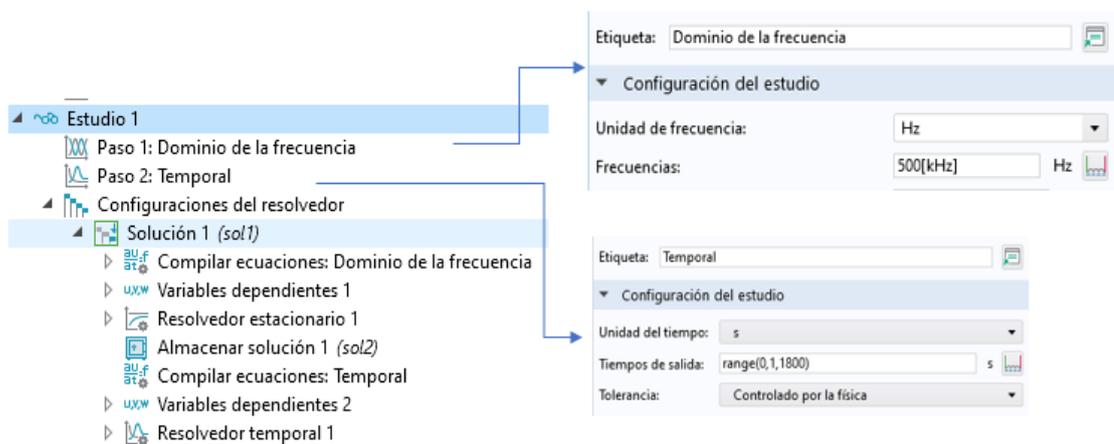


Autoria própria

### 3.6.6 Etapa 6: Configurações do estudo

Para as configurações do estudo, foi estabelecida uma frequência de 500 kHz e, quanto ao estudo temporal, foi ajustado dinamicamente em função do tempo entre cada ablação. Após realizar as configurações e definições prévias de parâmetros e das condições para a simulação numérica, o estudo foi executado.

Figura 34 – Definição do estudo do modelo *in-silico* nos domínios da frequência (500 kHz) e do tempo (s) no software COMSOL.



Autoria própria

### 3.7 Suposições e dados importantes no modelo *in-silico*

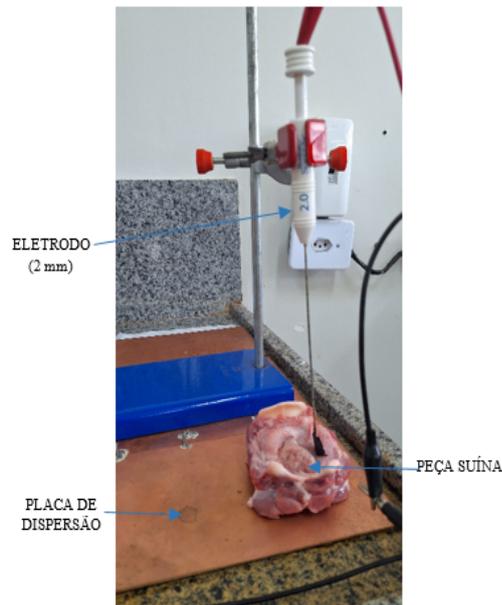
- No aquecimento por Joule, considera-se que tanto os campos magnéticos quanto as correntes de indução são insignificantes e operam em frequência constante. Além disso, o corpo humano não gera correntes significativas por si só.
- A glândula tireoide é revestida por uma camada conectiva, a bainha peritiroide, e também é coberta por um tecido conjuntivo muito espesso e uma cápsula própria que não pode ser removida [10]. Isso foi considerado neste projeto como uma proteção adicional para o aquecimento dos tecidos adjacentes.
- O modelo elétrico possui dois parâmetros fundamentais, que são a condutividade e a permitividade elétrica. Esses parâmetros variam de acordo com vários fatores, incluindo composição, umidade e temperatura. Além disso, é importante lembrar que esses tecidos não são homogêneos, portanto, a condutividade pode variar dentro do mesmo tecido devido à presença de vasos sanguíneos, nervos e outros componentes. Com base na homogeneidade dos domínios proposta no cenário, foram feitas aproximações para a região cervical a uma frequência de 500 kHz, conforme apresentado na Tab. 12.
- Com base nas informações da Tab. 5, que apresenta as consequências observadas em diferentes temperaturas e intervalos de tempo específicos no tecido biológico, foi escolhida uma temperatura na faixa de 46 °C a 50 °C para este projeto.
- O contato entre os domínios da geometria foi considerado como contato perfeito, para manter a continuidade no fluxo de calor e na temperatura. Além disso, na parte superior e inferior, foram considerados domínios amplos na vertical, para obter camadas de tecido semi-infinitas de modo que o efeito térmico do NTB fosse desprezível nessas camadas. Da mesma forma, não há influência da traqueia neste estudo.
- Além disso, é proposto que o NTB está distante de qualquer estrutura crítica (NLR ou triângulo perigoso) e de qualquer estrutura vascular importante.

### 3.8 Experimentos *ex-vivo*

Para desenvolver um modelo mais completo e realista, foram realizados experimentos *ex-vivo* de ARF utilizando o gerador ARFACTA e uma amostra de tecido suíno. A análise desses estudos foi fundamental para fortalecer o modelo *in-silico* desenvolvido no COMSOL, especialmente na parte da ablação intermitente.

Inicialmente foram realizadas a montagem e as primeiras verificações do equipamento de ablação ARFACTA, utilizando o eletrodo ativo e o eletrodo de dispersão. Na configuração da bancada, foi utilizado um eletrodo ativo da *Boston Scientific* com 2,0 mm de diâmetro e uma placa de cobre como eletrodo de dispersão (Fig. 35). O principal objetivo desses testes foi compreender melhor o comportamento da ablação no tecido biológico, fortalecendo assim o modelo *in-silico* no COMSOL.

Figura 35 – Bancada dos eletrodos (eletrodo ativo da Boston Scientific com 2,0 mm de diâmetro e eletrodo de dispersão como uma placa de cobre) e da peça suína (glândula tireoide e tecidos adjacentes).



Autoria própria

Para completar a bancada experimental (Fig. 36), foi utilizado um suporte perpendicular para manter o eletrodo de forma consistente durante todos os experimentos. A profundidade da cânula no tecido foi mantida constante em 1 cm, verificada visualmente com fita isolante. Além disso, um multímetro da marca *HIKARI* (modelo HM-2082) foi usado para medir a temperatura do tecido, um osciloscópio da marca *SIGLENT* (modelo SDG830) foi utilizado para analisar e medir o valor da tensão eficaz  $V_{rms}$ . Finalmente uma fonte de alimentação da bancada da marca *Tekpower* (modelo TP-3005D-3) foi utilizada para alimentar o circuito. Os experimentos *ex-vivo* duraram 2 dias, nos quais foram utilizadas 9 peças de tireoide suína com tecido adjacente adquiridas no frigorífico SUINOCOP, situado no Gama-DF. No primeiro dia, foram realizados 6 experimentos de ablação contínua para determinar a potência adequada e ajustar o procedimento. No segundo dia, foram utilizadas 3 peças para testar a ablação intermitente, com períodos de descanso entre as ablações de 1 e 3 min.

Figura 36 – Bancada experimental completa: bancada de eletrodos e peça suína, gerador de RF (ARFACTA), fonte de alimentação (Tekpower (modelo TP-3005D-3)), osciloscópio (SIGLENT (modelo SDG830)), multímetro (HIKARI (modelo HM-2082)) e laptop para armazenamento de dados.



Autoria própria

A temperatura ambiente média no laboratório foi de 22 °C. As peças de tecido suíno foram mantidas congeladas para preservar suas propriedades, antes de cada ensaio foram descongeladas em banho-maria, elevando a temperatura para  $\pm 20$  °C para ablação contínua e  $\pm 25$  °C para ablação intermitente. Devido às limitações do laboratório, foi feito um esforço para igualar todas as peças a uma temperatura inicial comum e conservá-las da melhor maneira possível. Além disso, a anatomia foi mantida intacta, incluindo tecidos como cartilagem, músculo e tecido adiposo, com o objetivo de simular condições semelhantes às usadas na simulação *in-silico*, onde diferentes domínios ou tecidos são empregados para o estudo.

Nos experimentos contínuos, foram aplicadas potências de 2, 3 e 5 W a uma frequência de 500 kHz. Após analisar os resultados da ARF contínua, foi selecionada uma potência de 2 W para os experimentos com ARF intermitente na mesma frequência, ajustando os tempos de espera entre as ablações para 1 e 3 min. Foram realizados dois tipos de estudos: um com base na impedância versus tempo, que revela a curva de *roll-off* e outro focado na variação da temperatura ao longo do tempo.

### 3.9 Experimentos *in-silico*

Para os experimentos *in-silico* utilizando o software COMSOL, o procedimento foi o seguinte, primeiro foi definido um modelo com geometria 3D, seguido da escolha das físicas apropriadas para o modelo. Na seleção das físicas, foi incluída a física AC/DC, que contém o módulo de multifísica para o aquecimento por efeito Joule. Esta configuração adiciona interfaces para correntes elétricas e transferência de calor em sólidos, permitindo a dissipação de energia eletromagnética como fonte de calor. Logo, foi incorporada a física de

transferência de biocalor, projetada para os domínios de tecidos biológicos. Este módulo foi utilizado para modelar a transferência de calor por condução, convecção e radiação dentro dos tecidos. Por último, foi implementado o modelo de dano tecidual utilizando a interface de limite de temperatura.

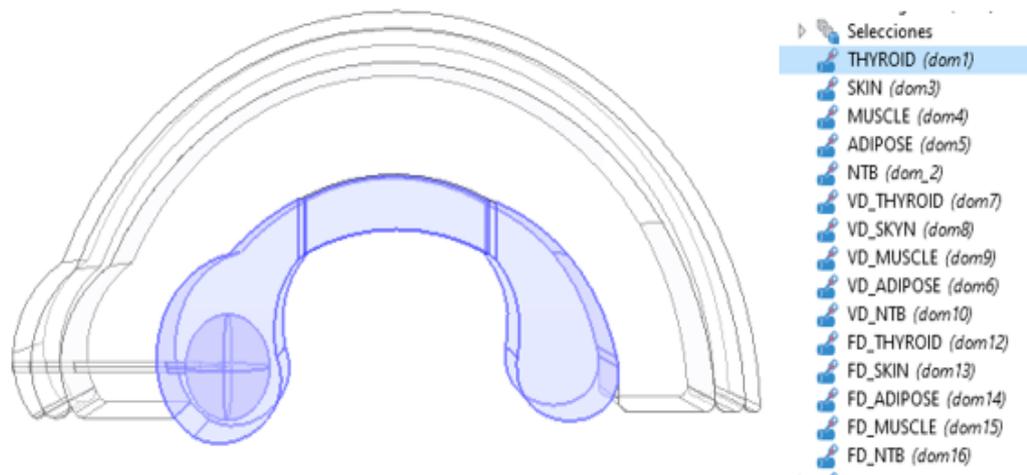
Posteriormente, foram realizados estudos tanto no domínio temporal quanto no domínio da frequência. Além disso, foram estabelecidos como parâmetros globais as propriedades elétricas na faixa de 450-500 kHz, bem como as características termofísicas e biológicas dos domínios (Tab. 12 e Tab. 13). Cada um desses parâmetros foi atribuído a uma geometria específica do modelo que inclui cinco domínios biológicos (pele, tecido adiposo, tecido muscular, glândula tireoide e NTB) e dois domínios sólidos que representam a ponta ativa e o cateter do eletrodo. A criação de cada material dentro dos domínios foi realizada conforme as características representativas de cada um (Tab. 12 e Tab. 13).

Para a configuração das físicas, no caso das correntes elétricas, foi estabelecida uma impedância de referência de  $50\Omega$ , uma discretização linear do potencial e tem como variante dependente a tensão (2, 3, 4 e 5 W). A conservação da corrente é baseada no modelo de condução com a condutividade elétrica de cada material e no modelo dielétrico com a permissividade relativa. Além disso, os contornos elétricos foram definidos conforme explicado anteriormente.

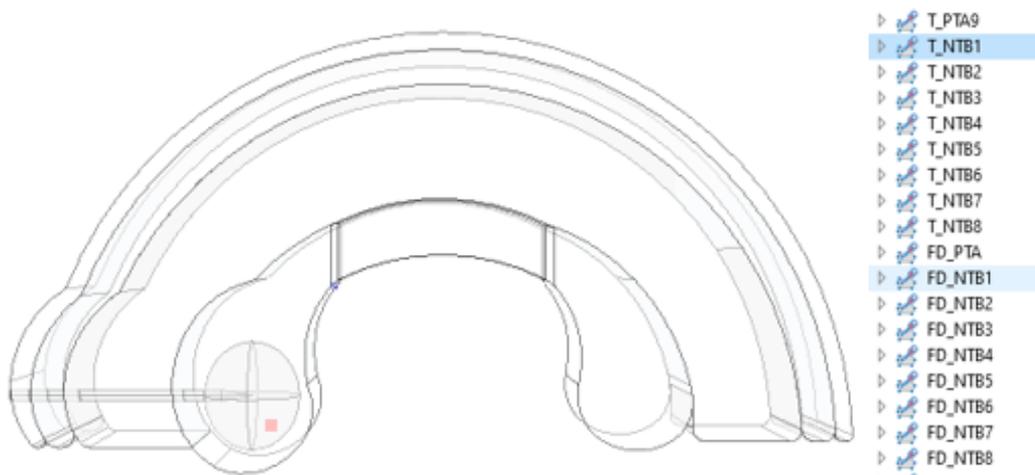
Para a física de transferência de biocalor, os domínios de tecido biológico foram definidos e uma temperatura de referência de  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $310,15\text{ K}$ ) foi estabelecida. Para o modelo de dano tecidual, foi utilizado um modelo de transformação de tecido danificado conhecido como modelo de limiar de temperatura, através do qual foi realizado uma análise de hipertermia. Neste modelo, uma temperatura de dano de  $46\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi definida para um tempo de 10 min, e uma temperatura de necrose de  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , valores selecionados da Tab. 5. Posteriormente, foram estabelecidas as condições de contorno térmico utilizando isolamento térmico e a condição de contorno de fluxo de calor (S1).

Para a análise dos resultados, foram utilizadas sondas de estudo com diferentes faixas e funções. Entre elas, as sondas de domínio (Fig. 37a) foram empregadas para monitorar a temperatura e a fração de dano ao longo do tempo usando a função de média. Outra função dessas sondas foi a integral da área sob a curva, que foi usada para determinar o volume afetado dos tecidos. Além disso, foram utilizadas sondas em pontos específicos do domínio (Fig. 37b) para analisar a temperatura e a fração de dano do NTB.

Figura 37 – Definição das sondas (domínio e ponto no domínio) para o estudo do modelo no software COMSOL.



(a) Sonda domínio.

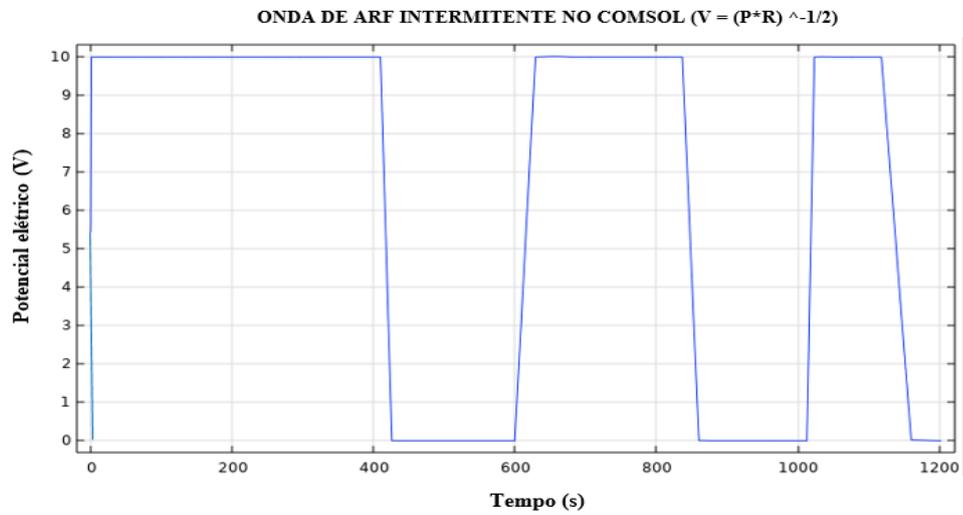


(b) Sonda em um ponto do domínio.

Autoria própria

Para a parte da intermitência, foram projetados 3 pulsos com dois períodos de pausa, simulando 3 ablações com intervalos de descanso de 3 min entre elas. Como mostrado na Fig. 38, os pulsos não são uniformes: o primeiro pulso dura 7 min, seguido por uma pausa de 3 min, então há um pulso de 3 min, outro descanso de 3 min, e por último um pulso de 2 min. Além disso, foi gerada uma malha fina, e finalmente, foram realizadas as simulações.

Figura 38 – Definição da forma de onda do potencial elétrico para modelagem de ARF intermitente com pulsos de ablação de 7, 3 e 2 min e períodos de repouso intermitente de 3 min no software COMSOL.



Autoria própria

## 4 RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos a partir do uso do equipamento ARFACTA em experimentos *ex-vivo* e a implementação dos achados obtidos desta prática no ambiente de simulação COMSOL. Além disso, são avaliados os modelos 3D elétricos e térmicos desenvolvidos para a modelagem *in-silico* para ARF em NTB. Os resultados incluem a análise da distribuição de calor e da variação de temperatura nos tecidos durante o procedimento de ablação. A seguir, os resultados são descritos detalhadamente, utilizando tabelas e gráficos para facilitar a sua compreensão.

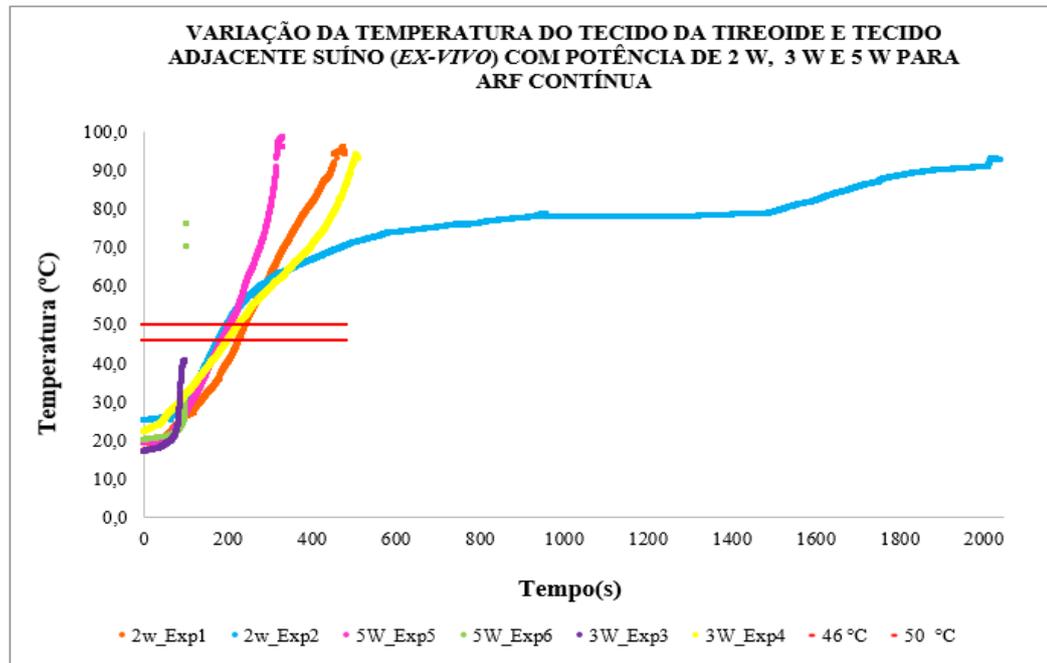
### 4.1 Experimentos *ex-vivo*

#### 4.1.1 ARF contínua

Foram realizados 6 experimentos *ex-vivo* de ARF contínua com o objetivo de compreender o funcionamento do gerador ARFACTA, as possíveis potências de trabalho e o comportamento do tecido quando se aplica calor. Para esses experimentos, foram selecionadas 3 potências de trabalho: 2, 3 e 5 W. Durante a execução dos experimentos, observaram-se as consequências do *roll-off* e o controle limitado durante a ablação do tecido. Especificamente, notaram-se variações no tempo de ablação dependendo da região onde se posiciona a ponta ativa do eletrodo. Por exemplo, se a ponta ativa está mais próxima da gordura, a ablação ocorre mais rapidamente.

Tentou-se replicar e manter o mesmo cenário para todos os experimentos e ajustá-los aos materiais e componentes disponíveis. No entanto, apesar dessas precauções e do tamanho reduzido das amostras, observaram-se diferenças significativas nos tempos de ablação ao aplicar a mesma potência. Isso destaca a influência da localização da ponta ativa do eletrodo na duração do procedimento de ablação. Com base na Fig. 39 e na Tab. 14, verifica-se que, para a potência de 2 W (curvas laranja e azul), os tempos de ablação registrados foram de 8,0 e 33,8 min. Para 3 W (curvas roxa e amarela), os tempos foram de 1,6 e 8,9 min. Finalmente, para 5 W (curvas fúcsia e verde), os tempos de ablação foram de 1,7 e 5,5 min. Esses resultados mostram uma variabilidade significativa nos tempos de ablação, mesmo quando se aplicam as mesmas potências no tecido da glândula e nos tecidos adjacentes, respectivamente.

Figura 39 – Variação da temperatura no tempo do tecido da glândula tireoide e tecido adjacente suíno com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W para ARF contínua.



Autoria própria

Na Fig. 39 e na Tab. 14, é mostrada a variação de temperatura no tecido suíno durante os experimentos *ex-vivo*. Para cada potência selecionada, foram realizados dois experimentos, que foram conduzidos até ocorrer o evento de *roll-off*. Os eventos de *roll-off* ocorreram aproximadamente nas seguintes temperaturas:  $\pm 93,0$  e  $\pm 95,0$  °C para 2 W;  $\pm 40,5$  e  $\pm 99,0$  °C para 3 W; e  $\pm 76,0$  e  $\pm 98,5$  °C para 5 W. Além disso, foram incorporadas duas curvas vermelhas adicionais a 46,0 e 50,0 °C, valores que foram selecionados para o modelo e a análise do dano térmico nos tecidos. A Tab. 14 detalha o tempo necessário para que os tecidos alcançassem essas temperaturas.

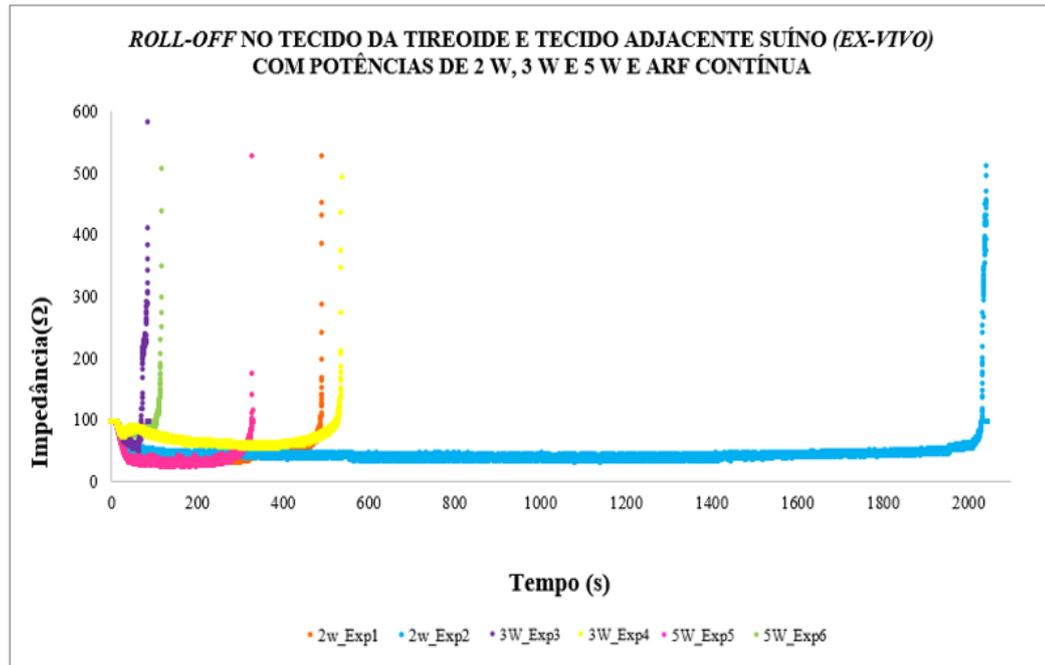
Tabela 14 – Características de tempo e temperatura para os experimentos *ex-vivo* com ARF contínua (t (min): Tempo que o tecido leva para atingir 46,0 e 50,0 °C e o tempo total do tratamento; T (°C) *roll-off*: Temperatura na qual ocorre o evento de *roll-off*; SI: Sem informação).

EXP	t (min) 46,0 °C	t (min) 50,0 °C	t (min) Total	T (°C) <i>roll-off</i>
2 W_Exp1	$\pm 3,8$	$\pm 4,0$	$\pm 8,0$	$\pm 95,0$
2 W_Exp2	$\pm 3,0$	$\pm 3,3$	$\pm 33,8$	$\pm 92,9$
3 W_Exp3	SI	SI	$\pm 1,6$	$\pm 40,5$
3 W_Exp4	$\pm 3,4$	$\pm 3,8$	$\pm 8,9$	$\pm 99,0$
5 W_Exp5	$\pm 3,1$	$\pm 3,4$	$\pm 5,5$	$\pm 98,5$
5 W_Exp6	SI	SI	$\pm 1,7$	$\pm 76,0$

Autoria própria

A Fig. 40 ilustra o fenômeno de *roll-off* nos experimentos *ex-vivo* com potência de 2, 3 e 5 W. Nessa figura, é possível observar a diminuição inicial da impedância seguida por um movimento constante e, finalmente, um aumento abrupto quando ocorre o *roll-off*. Além da localização da ponta ativa, também foi visualizado que, quanto maior a potência, menor é o tempo necessário para a ocorrência do *roll-off*.

Figura 40 – Fenômeno de *roll-off* presente nos experimentos *ex-vivo* com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W para ARF contínua.



Autoria própria

Na Fig. 41 foi mostrado o tecido queimado após da ARF contínua com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W, a análise foi conduzida utilizando o software ImageJ, uma ferramenta eficiente para a quantificação de imagens biomédicas. O ImageJ, juntamente com a referência quadrada de cor azul (4,2 cm x 4,2 cm), permitiu medir a largura, o comprimento e a área da queimadura, facilitando a análise do dano térmico no tecido.

Figura 41 – Danos térmicos visuais no tecido suíno *ex-vivo* gerados por ARF contínua com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W.



(a) 2 W\_Exp1



(b) 2 W\_Exp2



(c) 3 W\_Exp3



(d) 3 W\_Exp4



(e) 5 W\_Exp5



(f) 5 W\_Exp6

Na Tab. 15 são apresentadas as medidas obtidas através do ImageJ, que incluem a largura, o comprimento e a possível área da queimadura, determinadas a partir de um corte coronal do tecido. Os resultados indicam claramente que, à medida que aumenta a potência aplicada durante o procedimento de ARF, também aumenta a área afetada pela queimadura. Esse comportamento está consistente com as expectativas de que uma maior potência gera um maior dano térmico.

Tabela 15 – Medidas de largura, comprimento e área do tecido queimado *ex-vivo* com o gerador ARFACTA e potências de 2, 3 e 5 W para ARF contínua., obtidas com o software ImageJ.

EXP	COMPRIMENTO (cm)	LARGURA (cm)	ÁREA (cm <sup>2</sup> )
2 W_Exp <sub>1</sub>	± 1,48	± 0,97	± 0,75
2 W_Exp <sub>2</sub>	± 1,04	± 1,10	± 0,99
3 W_Exp <sub>3</sub>	± 1,89	± 0,83	± 1,46
3 W_Exp <sub>4</sub>	± 1,04	± 0,88	± 0,72
5 W_Exp <sub>5</sub>	± 2,53	± 1,56	± 2,53
5 W_Exp <sub>6</sub>	± 2,19	± 1,22	± 2,06

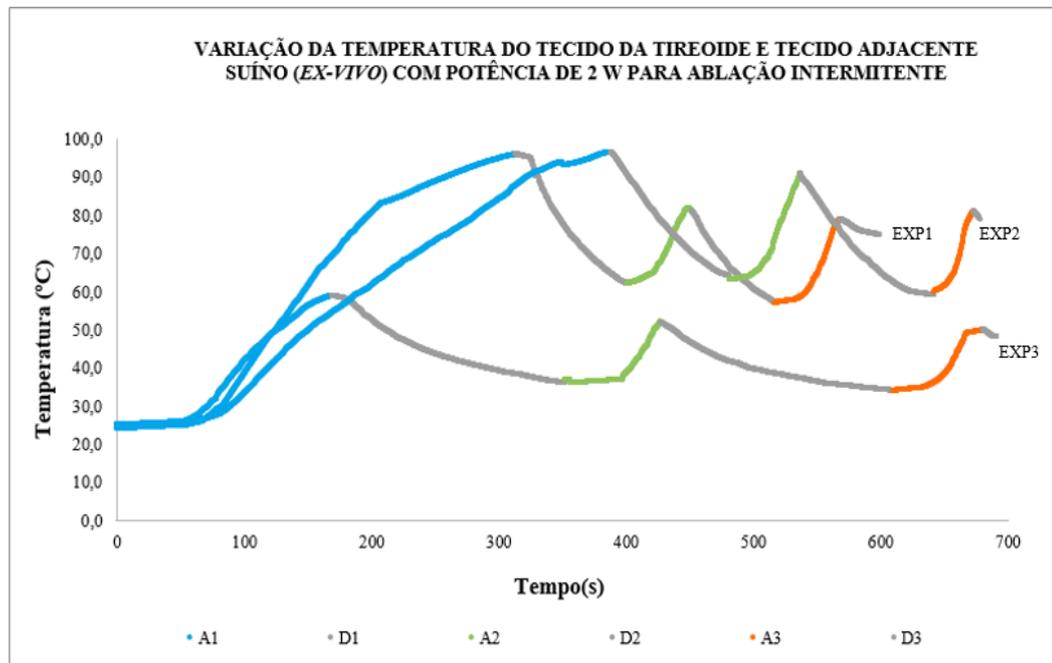
Autoria própria

#### 4.1.2 ARF intermitente

Após de compreender o funcionamento e os efeitos nos tecidos da ARF contínua usando o equipamento ARFACTA, decidiu-se escolher a potência de 2 W para a ARF intermitente, pois ela gera um maior tempo de execução, permitindo uma melhor análise. Além disso, foram selecionados três ciclos de ablação e três de descanso. Inicialmente, foram determinados tempos de ablação constantes de 3 min e tempos de descanso de 1 min (para os EXP 1 e 2) e de 3 min (para o EXP 3). No entanto, devido aos resultados anteriores e à impossibilidade de controlar o momento exato do *roll-off*, foram estabelecidos dois critérios de parada para as ablações: o tempo inicialmente estabelecido e uma impedância menor que 100  $\Omega$ .

Na Fig. 42 são apresentadas três curvas de ARF intermitente aplicadas em tecido suíno para experimentos *ex-vivo*, diferenciadas por cores para destacar os distintos momentos do procedimento de ARF. A primeira ablação (A1) está representada em azul, seguida do primeiro período de descanso (D1), a segunda ablação (A2) em verde, o segundo período de descanso (D2), a terceira ablação (A3) em laranja e, finalmente, o terceiro período de descanso (D3). Todos os períodos de descanso são apresentados em cinza. Os experimentos EXP1 e EXP2 têm períodos de descanso de aproximadamente 1 min, enquanto o EXP3 tem um período de descanso de 3 min.

Figura 42 – Variação da temperatura no tempo do tecido da tireoide e tecido adjacente suíno com potência de 2 W para ARF intermitente e períodos de descanso de 1 min (EXP1 e EXP2) e 3 min (EXP3).



Autoria própria

Na Tab. 16, é mostrada a variação de temperatura no tecido suíno durante os experimentos *ex-vivo* nos diferentes estágios do procedimento da ARF intermitente. Além disso, foi adicionado o tempo necessário para que os tecidos alcançassem as temperaturas de 46,0 e 50,0 °C, valores que foram selecionados para o modelo e a análise do dano térmico nos tecidos.

Tabela 16 – Características de tempo e temperatura para os experimentos *ex-vivo* com ARF intermitente (t (min): Tempo que o tecido leva para atingir 46,0 e 50,0 °C e o tempo total do tratamento; T (°C) max A1, A2 e A3: Temperatura máxima de cada ablação).

EXP	t (min)			T (°C) max		
	46 °C	50 °C	Total	A1	A2	A3
1	± 1,9	± 2,1	± 9,9	± 96,0	± 81,0	± 78,9
2	± 2,3	± 2,5	± 11,2	± 96,5	± 90,9	± 81,0
3	± 1,9	± 2,1	± 11,3	± 58,9	± 52,0	± 49,9

Autoria própria

Na Tab. 17 é apresentada a duração de cada etapa (A1, D1, A2, D2, A3, D3) do procedimento de ARF intermitente e sua respectiva variação de temperatura. As temperaturas com sinal positivo indicam o aumento de temperatura durante essa etapa, enquanto as temperaturas com sinal negativo refletem a diminuição de temperatura nessa etapa.

Tabela 17 – Análise temporal e térmica de cada estágio do procedimento da ARF intermitente dos experimentos *ex-vivo*, com aumento (+) e queda (-) de temperatura (t (min): Tempo em min de cada estágio;  $\Delta T$  (°C): Variação da temperatura; E\_P: Estágio do procedimento).

E_P	EXP1		EXP2		EXP3	
	t (min)	$\Delta T$ (°C)	t (min)	$\Delta T$ (°C)	t (min)	$\Delta T$ (°C)
A1	$\pm 5,22$	$\pm + 72,0$	$\pm 6,14$	$\pm + 71,5$	$\pm 2,82$	$\pm + 33,9$
D1	$\pm 1,46$	$\pm - 34,0$	$\pm 1,55$	$\pm - 32,5$	$\pm 3,05$	$\pm - 22,9$
A2	$\pm 0,85$	$\pm + 19,0$	$\pm 0,93$	$\pm + 27,9$	$\pm 1,25$	$\pm + 15,3$
D2	$\pm 1,08$	$\pm - 24,0$	$\pm 1,75$	$\pm - 32,0$	$\pm 3,04$	$\pm - 17,9$
A3	$\pm 0,85$	$\pm + 21,9$	$\pm 0,51$	$\pm + 21,0$	$\pm 1,17$	$\pm + 15,9$

Autoria própria

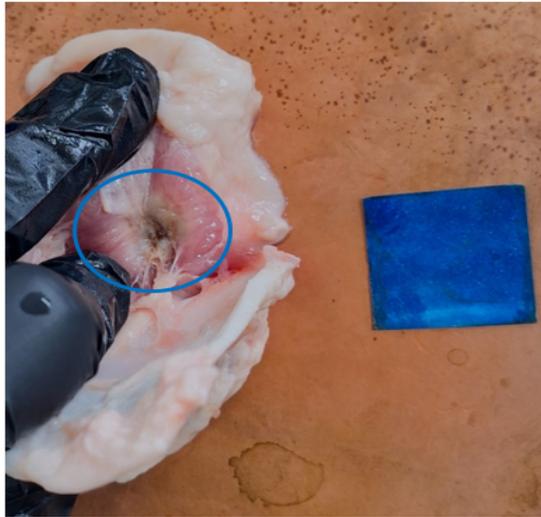
Na Tab. 18 são apresentadas as medidas obtidas através do ImageJ, que incluem a largura, o comprimento e a possível área da queimadura, determinadas a partir de um corte coronal do tecido, essa análise dimensional foi obtida do tecido queimado após a ARF intermitente. Na Fig. 43 foi mostrada a área queimada e a análise dimensional com a referência quadrada de cor azul (4,2 cm x 4,2 cm).

Tabela 18 – Medidas de largura, comprimento e área do tecido queimado *ex-vivo* com o gerador ARFACTA, ARF intermitente e potência de 2 W, obtidas com o software ImageJ.

EXP	COMPRIMENTO (cm)	LARGURA (cm)	ÁREA (cm <sup>2</sup> )
1	$\pm 1,43$	$\pm 1,25$	$\pm 2,09$
2	$\pm 1,05$	$\pm 1,19$	$\pm 1,45$
3	$\pm 0,94$	$\pm 0,93$	$\pm 1,04$

Autoria própria

Figura 43 – Danos térmicos visuais no tecido suíno *ex-vivo* gerados por ARF intermitente com o gerador ARFACTA e potência de 2 W e períodos de descanso de 1 min (EXP1 e EXP2) e 3 min (EXP3).



(a) EXP1



(b) EXP2



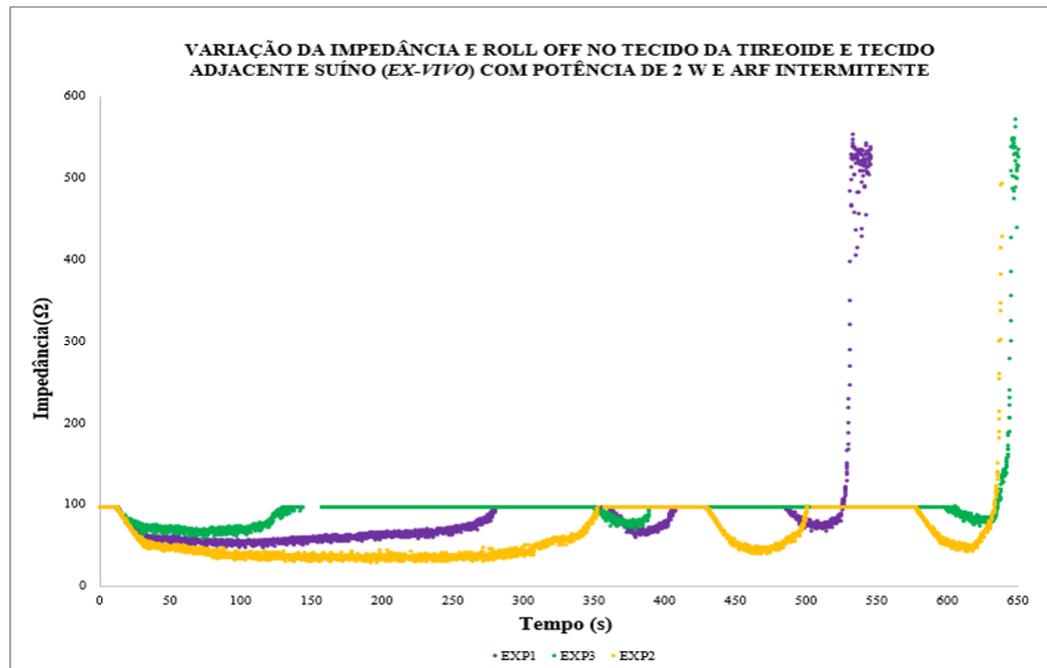
(c) EXP3

Autoria própria

Os resultados apresentados na Tab. 18 indicam que, quanto maior o tempo de descanso no tratamento de ARF, menor é a área afetada. Comparando os resultados obtidos com uma potência de 2 W nas Tab. 15 e Tab. 18, observa-se que a ARF intermitente oferece um maior controle durante o tratamento de ablação e resulta em uma área afetada maior.

A Fig. 44 ilustra a variação da impedância nos dois primeiros ciclos de ablação e o fenômeno de *roll-off* no último ciclo de ablação nos experimentos *ex-vivo* com potência de 2 W e ARF intermitente.

Figura 44 – Variação da impedância e o fenômeno de *roll-off* no último ciclo de ablação nos experimentos *ex-vivo* com potência de 2 W e ARF intermitente e períodos de descanso de 1 min (EXP1 e EXP2) e 3 min (EXP3).



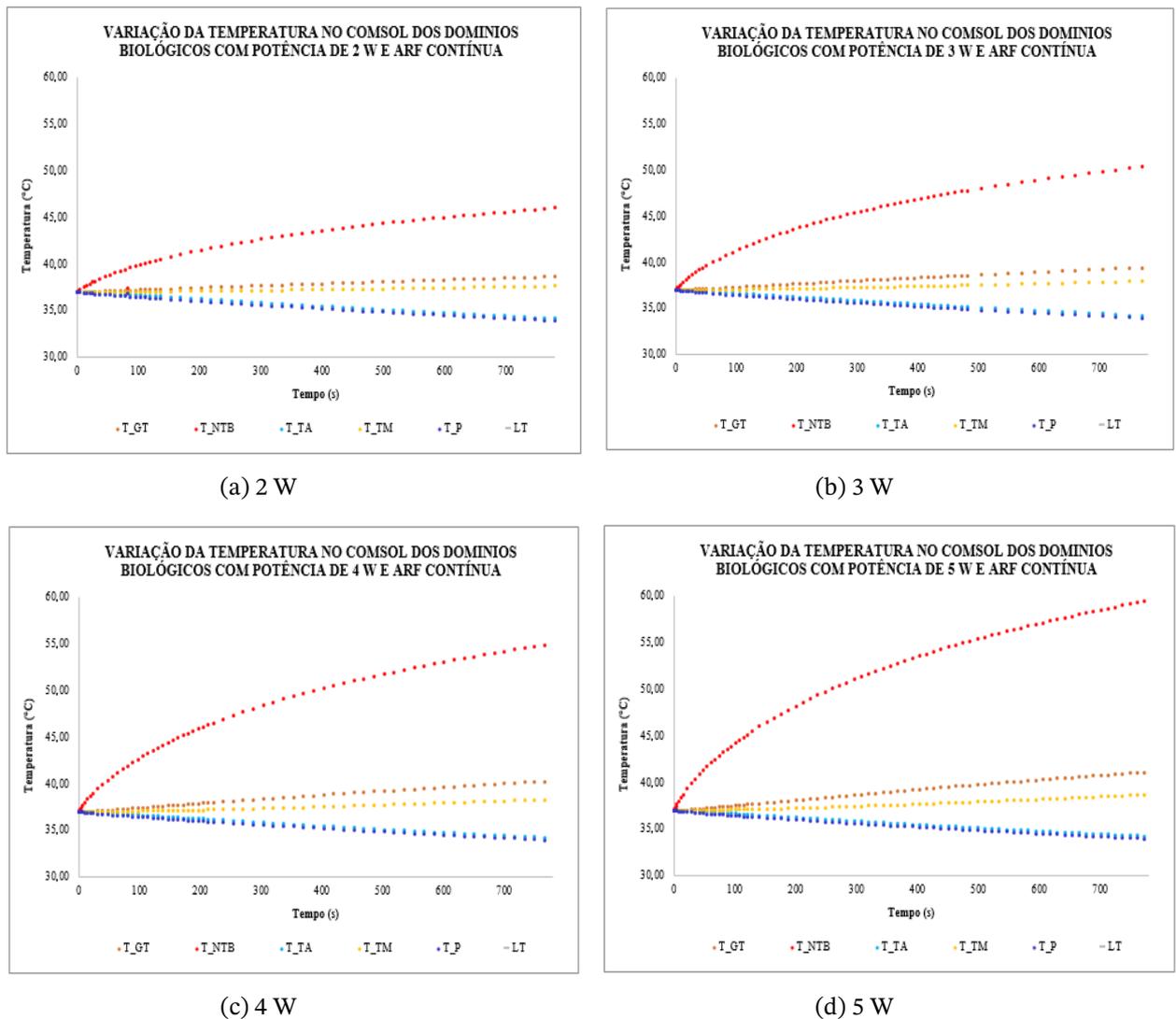
Autoria própria

## 4.2 Modelo *in-silico*

### 4.2.1 ARF contínua

Para o modelo *in-silico* da ARF contínua com potências de 2, 3, 4 e 5 W, foram realizadas análises de temperatura, volume afetado e fração de dano do tecido durante um período de 13 min. Na Fig. 45, é mostrada a variação de temperatura nos diferentes domínios (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; NTB) para as diferentes potências. Essas análises permitem avaliar o impacto térmico de cada potência sobre os tecidos específicos e otimizar os parâmetros do procedimento. Observando que quanto maior a potência, maior a faixa de temperatura.

Figura 45 – Variação da temperatura nos diferentes domínios (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; NTB) para potências de 2, 3, 4 e 5 W com modelo *in-silico* da ARF contínua.



Autoria própria

Na Tab. 19 é apresentada a temperatura máxima alcançada por cada domínio. Considerando que o modelo de fração de dano tem uma temperatura inicial de dano de 46 °C e uma temperatura de necrose de 50 °C, também é mostrado o tempo em que o domínio alvo (NTB) atinge essas temperaturas. É importante notar que o domínio que deve ser protegido para evitar danos é a glândula tireoide (lóbulo esquerdo); no entanto, observa-se que esse domínio não atinge a temperatura limite de 46°C. Além disso, foi estabelecido um tempo de simulação de 13 min para a ARF contínua, embora cada experimento tenha obtido seu próprio tempo de execução. A partir desta tabela, pode-se concluir que, quanto maior a potência, menor é o tempo de simulação. Além disso, uma maior potência resulta em uma temperatura mais alta e um tempo menor para alcançar as temperaturas limite do estudo. Esses resultados são

essenciais para otimizar a segurança e eficácia do procedimento de ARF.

Tabela 19 – Características de tempo e temperatura para o modelo *in-silico* com ARF contínua (T (°C) max: Temperatura máxima de cada domínio; t (min): Tempo que o tecido leva para atingir 46 °C e 50 °C e o tempo total da simulação; SI: Sem informação).

POTÊNCIA P (W)	T (°C) max					t (min)		
	TA	TM	GT	NTB	46 °C NTB	50 °C NTB	Total	
2	± 33,8	± 34,1	± 37,6	± 38,6	± 46,0	± 13,0	SI	± 18,3
3	± 33,8	± 34,1	± 38,0	± 39,4	± 50,5	± 5,6	± 12,1	± 16,6
4	± 33,9	± 34,2	± 38,3	± 40,3	± 55,0	± 3,3	± 6,4	± 15,8
5	± 33,9	± 34,2	± 38,7	± 41,1	± 59,5	± 2,4	± 4,1	± 15,4

Autoria própria

Na Tab. 20 é apresentado o volume total de cada domínio, com um foco particular no lóbulo esquerdo (L\_GT) onde se encontra o NTB. Observa-se que, quanto maior a potência, maior é o dano ao tecido, evidenciando a relação direta entre a potência aplicada e o grau de ablação. Além disso, destaca-se que tanto a pele quanto o tecido adiposo não apresentam nenhum dano, enquanto o dano no tecido muscular é mínimo. Mesmo na maior potência (5W), o dano no tecido muscular é de 709  $mm^3$  em um total de 78300  $mm^3$ . Esses resultados destacam a precisão do procedimento de ARF para focalizar o dano no NTB, minimizando o impacto nos tecidos circundantes. Isso é crucial para otimizar a segurança e a eficácia do tratamento, assegurando que o objetivo terapêutico seja alcançado sem comprometer a integridade dos tecidos adjacentes.

Tabela 20 – Comparação entre o volume tecidual total e o volume tecidual danificado no COMSOL dos domínios biológicos (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; L\_GT: Lobo esquerdo da glândula tireoide; NTB) com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF contínua (VT: Volume total do domínio).

DOMINIO	VD ( $mm^3$ )				
	VT ( $mm^3$ )	2 W	3 W	4 W	5 W
P	± 13500	± 0	± 0	± 0	± 0
TA	± 25920	± 0	± 0	± 0	± 0
TM	± 78300	± 15	± 127	± 352	± 709
GT	± 29774	± 190	± 655	± 1166	± 1673
L_GT	± 14137	± 190	± 655	± 1166	± 1673
NTB	± 1414	± 387	± 815	± 1060	± 1214

Autoria própria

Na Tab. 21 é apresentada a fração de dano dos domínios, expressa em porcentagem. Esse valor indica a proporção do tecido afetado devido à aplicação de energia de RF. Para uma

potência de 2 W, foi alcançada uma fração de dano de  $\pm 27,38\%$ ; para 3 W,  $\pm 57,66\%$ ; para 4 W,  $\pm 74,97\%$ ; e para 5 W,  $\pm 85,84\%$ . Esse parâmetro é essencial para avaliar a eficácia do procedimento de ARF o qual é utilizado para medir a quantidade de tecido alvo, neste caso o NTB, que foi tratado. Segundo a Tab. 21, os resultados demonstram que a potência de 5 W é a mais eficaz para o tratamento do NTB por meio da ARF contínua, proporcionando uma fração de dano significativamente maior no tecido alvo em comparação com potências inferiores. Com um dano de  $\pm 85,84\%$  ao NTB,  $\pm 11,84\%$  ao lóbulo e  $\pm 5,62\%$  à glândula em geral.

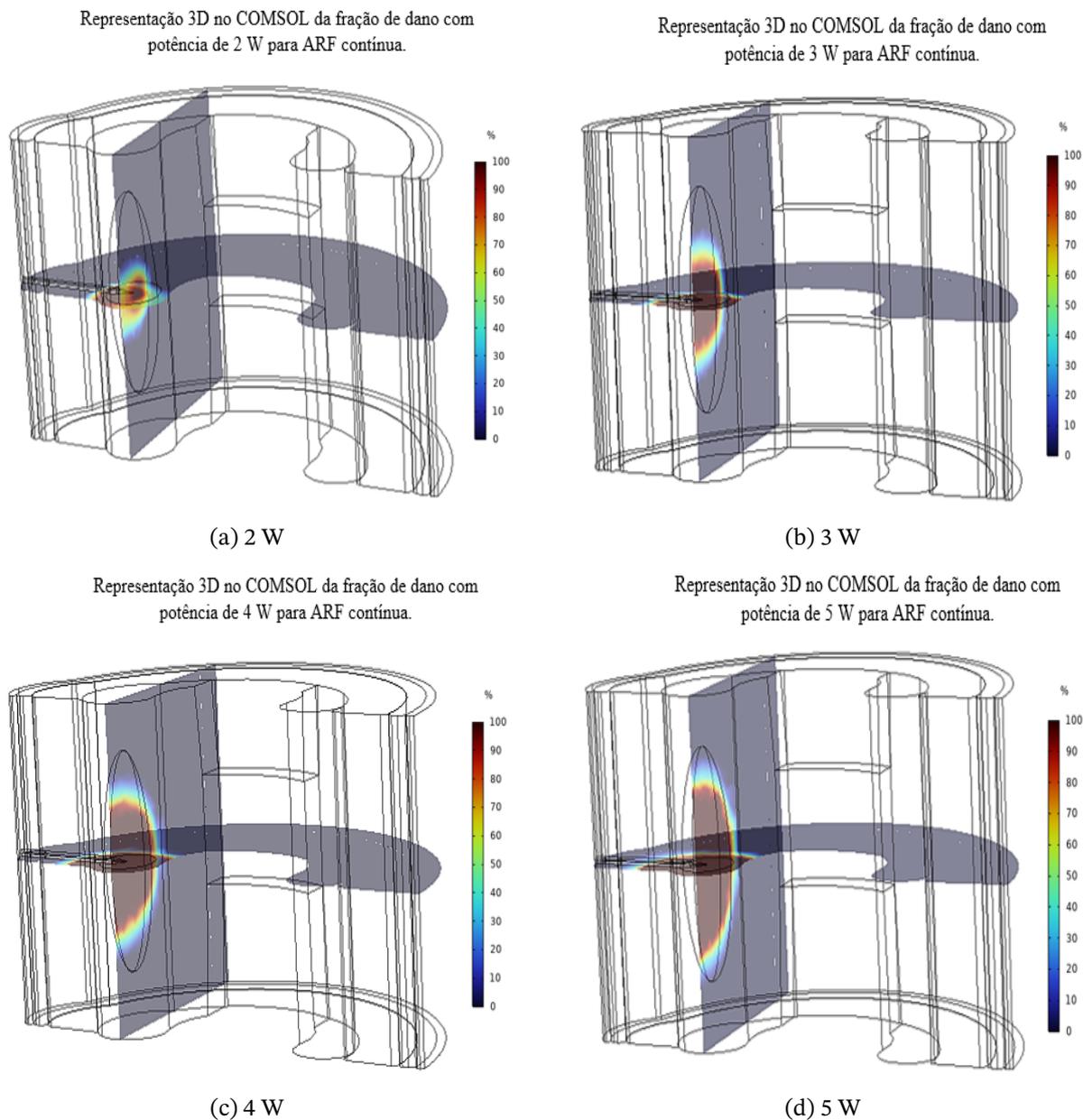
Tabela 21 – Fração de dano no COMSOL dos domínios biológicos (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; L\_GT: Lobo esquerdo da glândula tireoide; NTB) com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF contínua (VT: Volume total do domínio; VD: Volume danificado).

DOMINIO	VT ( $mm^3$ )	FD (%)			
		2 W	3 W	4 W	5 W
P	$\pm 13500$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$
TA	$\pm 25920$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$	$\pm 0,00$
TM	$\pm 78300$	$\pm 0,02$	$\pm 0,16$	$\pm 0,45$	$\pm 0,91$
GT	$\pm 29774$	$\pm 0,64$	$\pm 2,20$	$\pm 3,92$	$\pm 5,62$
L_GT	$\pm 14137$	$\pm 1,34$	$\pm 4,63$	$\pm 8,25$	$\pm 11,84$
NTB	$\pm 1414$	$\pm 27,38$	$\pm 57,66$	$\pm 74,97$	$\pm 85,84$

Autoria própria

O COMSOL possui uma ferramenta avançada para a análise visual da fração de dano nos domínios, que foi utilizada para avaliar e visualizar o impacto da energia aplicada em diferentes tecidos nas simulações. Como pode ser observado na Fig. 46, quanto maior a potência aplicada, maior é o dano gerado.

Figura 46 – Análise visual da fração de dano nos domínios gerado pelo software COMSOL com ARF contínua com potências de 2, 3, 4 e 5 W.



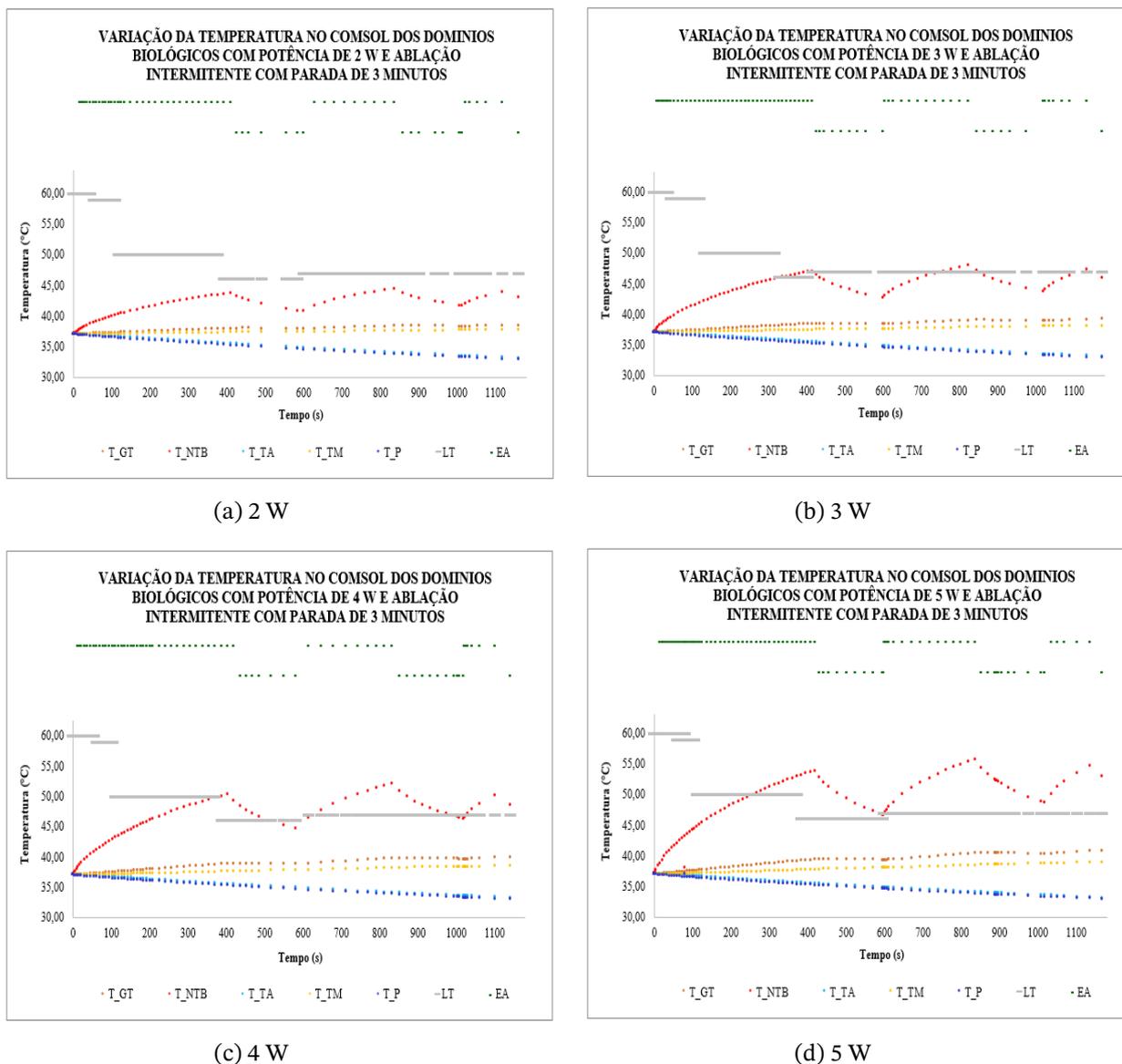
Autoria própria

#### 4.2.2 ARF intermitente

Para o modelamento *in-silico* da ARF intermitente, foram selecionados três pulsos de ablação e três períodos de descanso. De acordo com os experimentos *ex-vivo* que demonstraram que os pulsos de ablação não são constantes, foram escolhidos pulsos de 7, 4 e 2 min para A1, A2 e A3 (ablações), respectivamente, e períodos de descanso (D1, D2 e D3) de 3 min. Essa sequência de ARF intermitente é mostrada na Fig. 47, com a curva superior em cor verde. Além disso, a curva em cor cinza representa a temperatura e os períodos detalhados

na Tab. 5, que foi utilizada visualmente para indicar o limite em que os domínios podem sofrer danos durante o procedimento de ARF. As curvas que representam os domínios estão codificadas por cor: azul escuro para a pele, azul claro para o tecido adiposo, mostarda para o tecido muscular, marrom para a glândula tireoide e laranja para o NTB.

Figura 47 – Variação da temperatura nos diferentes domínios (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; NTB) para potências de 2, 3, 4 e 5 W com modelo *in-silico* da ARF intermitente (LT: Limite de temperatura; EA: Etapa da ablação).



Autoria própria

Na Tab. 22, é apresentada a variação de temperatura e o tempo necessário para atingir certas temperaturas no modelo *in-silico* com ARF intermitente, assim como o tempo total de cada procedimento. Inicialmente, foi estabelecido um tempo de tratamento de 19 min, mas na coluna do tempo total observa-se que o tempo de simulação varia entre 36,6 e 38,2 min.

Além disso, é incluído o tempo necessário para que os tecidos atinjam temperaturas de 46,0 e 50,0 °C, valores selecionados para a análise do dano térmico dos tecidos. Os experimentos revelaram que a ablação onde se atinge a temperatura máxima do procedimento ocorre na segunda ablação (A2), enquanto A1 e A3 estão em um intervalo semelhante. Para uma potência de 2 W, não se atingem as temperaturas limite (46,0 e 50,0 °C). No caso da potência de 3 W, não foi atingida a temperatura de necrose (50,0 °C).

Tabela 22 – Características de tempo e temperatura para os experimentos *in-silico* com ARF intermitente com potências de 2, 3, 4 e 5 W ( t (min): Tempo que o tecido leva para atingir 46 e 50 °C e o tempo total do tratamento; T (°C) max A1, A2 e A3: Temperatura máxima de cada ablação).

POTÊNCIA (W)	t (min)			T (°C) max		
	46,0 °C	50,0 °C	Total	A1	A2	A3
2	SI	SI	± 36,6	± 43,6	± 44,4	± 43,8
3	± 5,6	SI	± 37,3	± 46,9	± 47,9	± 47,2
4	± 3,3	± 6,5	± 37,6	± 50,2	± 52,1	± 50,0
5	± 2,3	± 4,2	± 38,2	± 53,8	± 55,7	± 54,6

Autoria própria

Na Tab. 23 são apresentados a duração de cada etapa (A1, D1, A2, D2, A3, D3) da modelagem *in-silico* de ARF intermitente e a respectiva variação de temperatura. As temperaturas com sinal positivo indicam o aumento de temperatura durante essa etapa, enquanto as temperaturas com sinal negativo refletem a diminuição de temperatura. Esses valores são aproximados, pois o COMSOL não gera todos os dados, independentemente do tempo de amostragem definido antes da simulação.

Tabela 23 – Análise temporal e térmica de cada estágio do procedimento de ARF intermitente *in-silico* com potências de 2, 3, 4 e 5 W, com aumento (+) e queda (-) de temperatura (t (min): Tempo em min de cada estágio; Δ T (°C): Variação da temperatura; E\_P: Estágio do procedimento).

E_P	2 W		3 W		4 W		5 W	
	t (min)	Δ T (°C)						
A1	± 6,8	± + 6,6	± 6,9	± + 9,9	± 6,7	± + 13,2	± 6,9	± + 16,8
D1	± 3,1	± - 2,4	± 3,0	± - 3,8	± 3,0	± - 4,6	± 3,0	± - 6,2
A2	± 3,9	± + 2,8	± 3,7	± + 4,9	± 4,1	± + 5,7	± 3,9	± + 8,9
D2	± 2,9	± - 2,1	± 2,5	± - 2,8	± 3,0	± - 4,5	± 3,0	± - 5,7
A3	± 1,7	± + 1,8	± 2,0	± + 3,6	± 1,4	± + 3,7	± 1,9	± + 4,6
D3	± 1,4	± - 0,6	± 0,6	± - 1,0	± 0,6	± - 1,1	± 0,8	± - 1,0

Autoria própria

Na Tab. 24 é apresentada a temperatura máxima alcançada por cada domínio. Considerando

os limites do modelo de fração de dano, observa-se que nenhum domínio, com exceção do NTB, atinge esses limites. Portanto, pode-se afirmar que a ARF é boa para o tecido-alvo.

Tabela 24 – Variação da temperatura para cada domínio do modelo *in-silico* com ARF intermitente com potências de 2, 3, 4 e 5 W (T (°C) max: Temperatura máxima de cada domínio; P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide).

P (W)	ABLAÇÃO	T (°C) max				
		P	TA	TM	GT	NTB
2	A1	± 35,18	± 35,44	± 37,27	± 37,92	± 43,66
	A2	± 33,74	± 33,98	± 37,52	± 38,31	± 44,40
	A3	± 32,92	± 33,16	± 37,65	± 38,41	± 43,84
3	A1	± 35,17	± 35,42	± 37,41	± 38,38	± 46,99
	A2	± 33,79	± 34,04	± 37,80	± 38,95	± 47,92
	A3	± 32,90	± 33,14	± 38,04	± 39,13	± 47,21
4	A1	± 35,15	± 35,41	± 37,57	± 38,84	± 49,22
	A2	± 33,79	± 34,04	± 38,13	± 39,70	± 52,06
	A3	± 33,03	± 33,27	± 38,42	± 39,84	± 50,05
5	A1	± 35,16	± 35,42	± 37,72	± 39,35	± 53,86
	A2	± 33,79	± 34,05	± 38,44	± 40,38	± 55,73
	A3	± 32,97	± 33,21	± 38,89	± 40,75	± 54,64

Autoria própria

Na Tab. 25 é apresentado o volume total de cada domínio, com ênfase especial no lobo esquerdo (L\_GT). Nota-se novamente a relação direta entre a potência aplicada e o grau de ablação. Ademais, ressalta-se que tanto a pele quanto o tecido adiposo permanecem intactos, enquanto o dano no tecido muscular é mínimo. Mesmo na maior potência (5W), o dano no tecido muscular é de  $689 \text{ mm}^3$  de um total de  $78300 \text{ mm}^3$ , menor do que na ARF contínua. Esses resultados evidenciam a precisão do procedimento de ARF, minimizando o impacto nos tecidos circundantes.

Tabela 25 – Comparação entre o volume tecidual total e o volume tecidual danificado no COMSOL dos domínios biológicos (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; L\_GT: Lobo esquerdo da glândula tireoide; NTB) com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF intermitente com parada de 3 min (VT: Volume total do domínio; VD: Volume danificado).

DOMINIO	VT (mm <sup>3</sup> )	VD (mm <sup>3</sup> )			
		2 W	3 W	4 W	5 W
P	± 13500	± 0	± 0	± 0	± 0
TA	± 25920	± 0	± 0	± 0	± 0
TM	± 78300	± 2	± 57	± 242	± 689
GT	± 29774	± 64	± 424	± 969	± 1650
L_GT	± 14137	± 64	± 424	± 969	± 1650
NTB	± 1414	± 206	± 653	± 1003	± 1224

Autoria própria

Na Tab. 26 é apresentada a fração de dano dos domínios. Para uma potência de 2 W, a FD do NTB atingiu ± 14,58%; para 3 W, ± 46,18%; para 4 W, ± 70,93%; e para 5 W, ± 86,56%. De acordo com a Tab. 3, os resultados indicam que as potências de 4 W e 5 W são eficazes para o tratamento do NTB utilizando ARF intermitente. As FD foram de ± 6,86% e ± 11,67% para o lobo esquerdo e ± 3,26% e ± 5,54% para a glândula em geral, respectivamente.

Tabela 26 – Fração de dano (FD) no COMSOL dos domínios biológicos (P: Pele; TA: Tecido adiposo; TM: Tecido muscular; GT: Glândula tireoide; L\_GT: Lobo esquerdo da glândula tireoide; NTB) com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF intermitente com parada de 3 min.

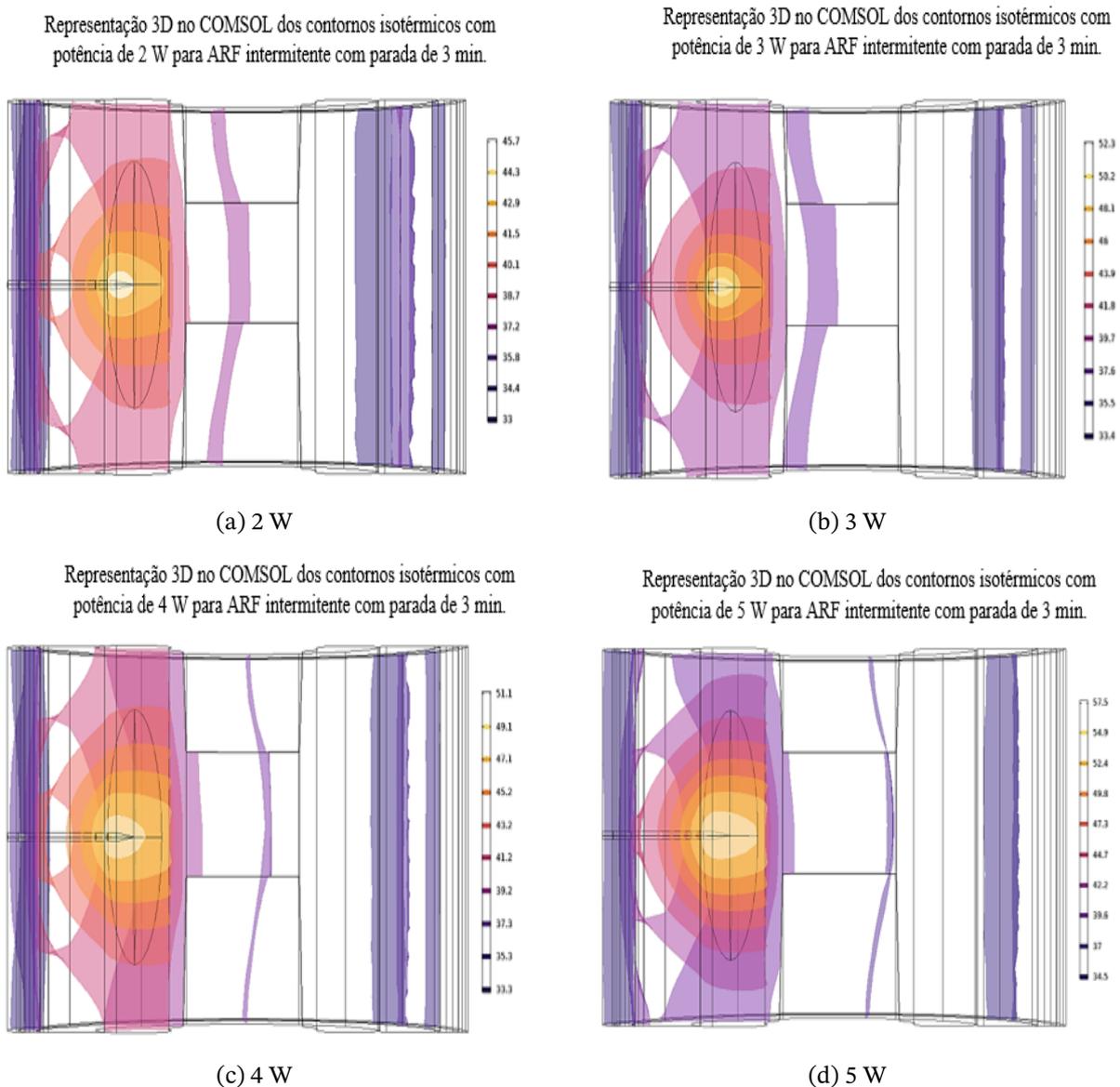
DOMINIO	VT (mm <sup>3</sup> )	FD (%)			
		2 W	3 W	4 W	5 W
P	± 13500	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00
TA	± 25920	± 0,00	± 0,00	± 0,00	± 0,00
TM	± 78300	± 0,00	± 0,07	± 0,31	± 0,88
GT	± 29774	± 0,21	± 1,42	± 3,26	± 5,54
L_GT	± 14137	± 0,45	± 3,00	± 6,86	± 11,67
NTB	± 1414	± 14,58	± 46,18	± 70,93	± 86,56

Autoria própria

Na Fig. 48, são mostrados os contornos isotérmicos para cada potência, proporcionando uma representação visual da distribuição de temperatura dentro do modelo *in-silico*. Esses contornos permitem identificar áreas de igual temperatura, facilitando a análise de como o calor se distribui e se dissipa no tecido durante o procedimento da ARF. Além disso, evidencia-se a eficácia do tratamento térmico, destacando as zonas alcançadas por temperaturas críticas

necessárias para a ablação efetiva do tecido tumoral e as áreas que permanecem dentro de faixas seguras para evitar danos aos tecidos circundantes.

Figura 48 – Contornos isotérmicos no COMSOL dos domínios biológicos com potências de 2, 3, 4 e 5 W e ARF intermitente com parada de 3 min.

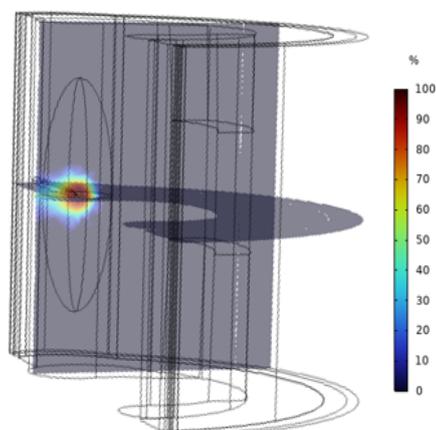


Autoria própria

Na Fig. 49, pode ser visualizado o impacto da energia aplicada (FD) nos diferentes domínios das simulações.

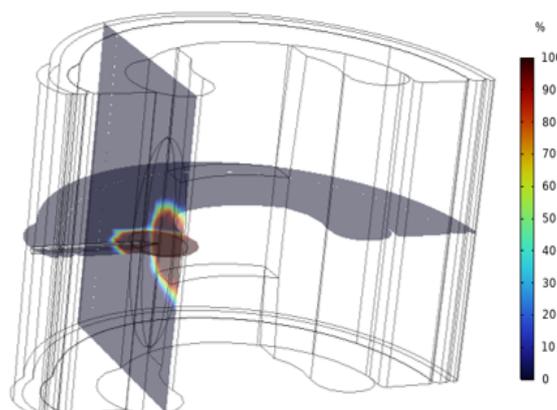
Figura 49 – Análise visual da fração de dano nos domínios gerado pelo software COMSOL com ARF intermitente com potências de 2, 3, 4 e 5 W e parada de 3 min.

Representação 3D no COMSOL da fração de dano com potência de 2 W para ARF intermitente com parada de 3 min.



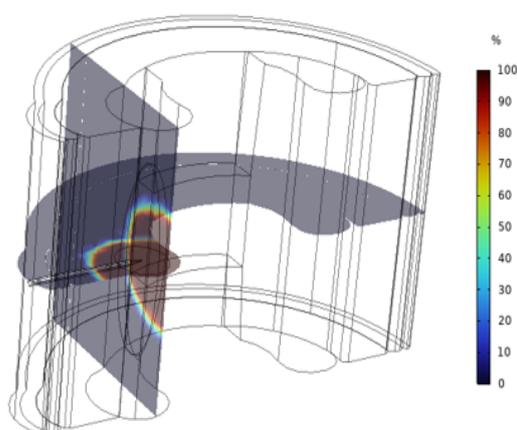
(a) 2 W

Representação 3D no COMSOL da fração de dano com potência de 3 W para ARF intermitente com parada de 3 min.



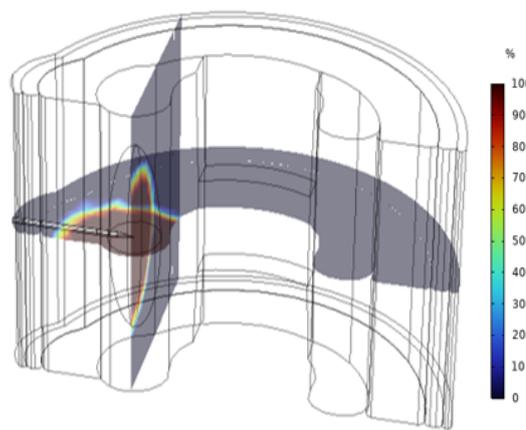
(b) 3 W

Representação 3D no COMSOL da fração de dano com potência de 4 W para ARF intermitente com parada de 3 min.



(c) 4 W

Representação 3D no COMSOL da fração de dano com potência de 5 W para ARF intermitente com parada de 3 min.

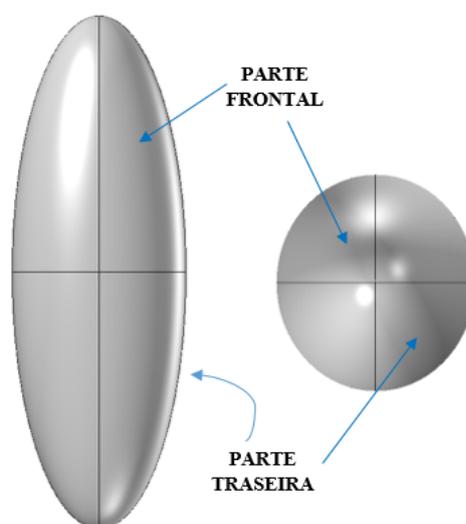


(d) 5 W

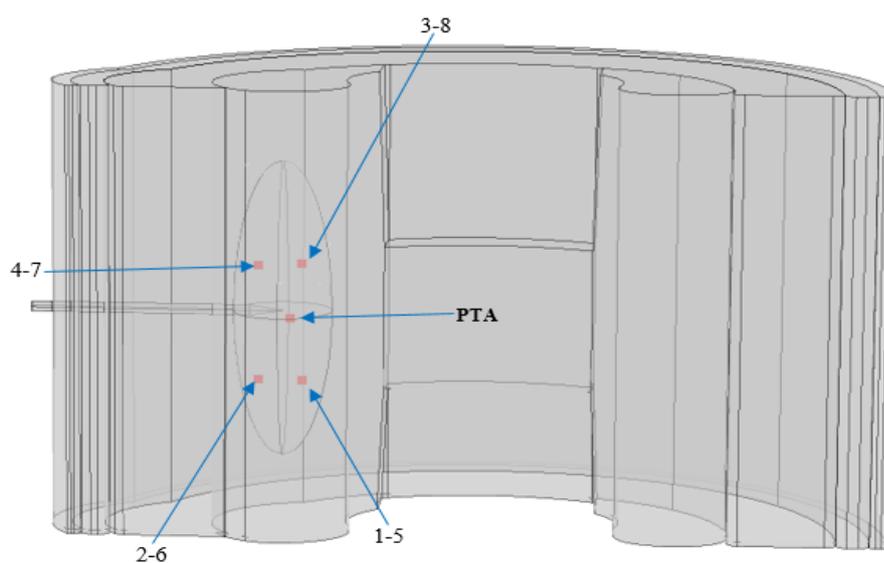
Autoria própria

Para analisar a fração de dano do tumor, foram selecionadas diversas localizações dentro da geometria do NTB. Essas simulações permitiram identificar a relação entre a potência aplicada e o grau de dano induzido no tecido. Os pontos selecionados para a análise foram distribuídos uniformemente ao longo do nódulo, como mostrado na Fig. 50b, abrangendo uma zona central (PTA) como referência e várias zonas periféricas (1-8). A Fig. 50a ilustra que o nódulo tem uma parte frontal e uma traseira, cada uma com 4 pontos de estudo.

Figura 50 – Pontos de estudo da sonda de um ponto no domínio da geometria do NTB para análise de temperatura e fração de dano.



(a) Parte frontal e traseira da geometria do NTB.

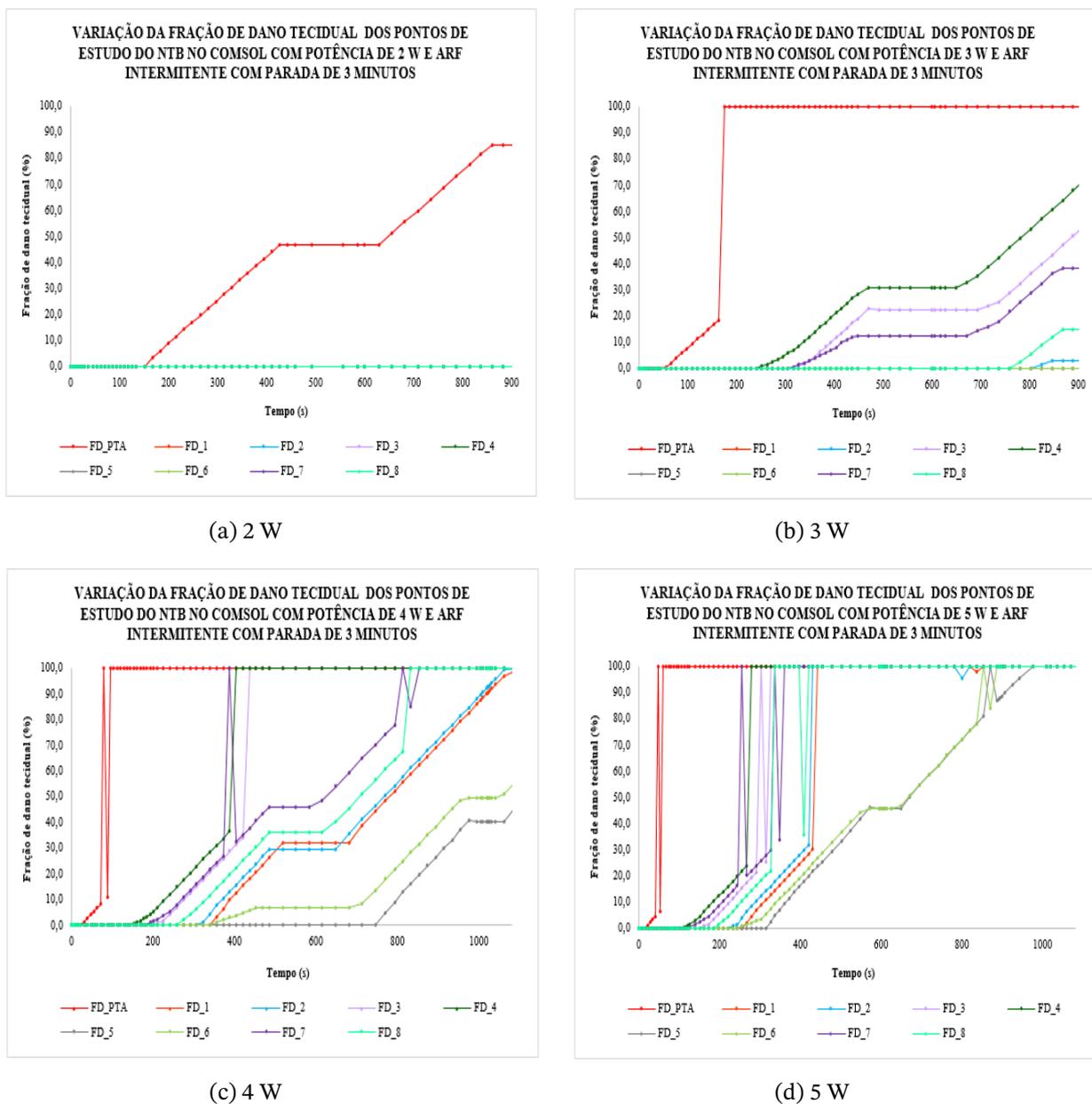


(b) Pontos de estudo da geometria do NTB.

Autoria própria

Posteriormente, os dados obtidos foram compilados e comparados para determinar as variações na fração de dano, os quais são mostrados na Fig. 51, que apresenta uma visão detalhada da eficácia e precisão do procedimento de ARF nas diferentes áreas do nódulo.

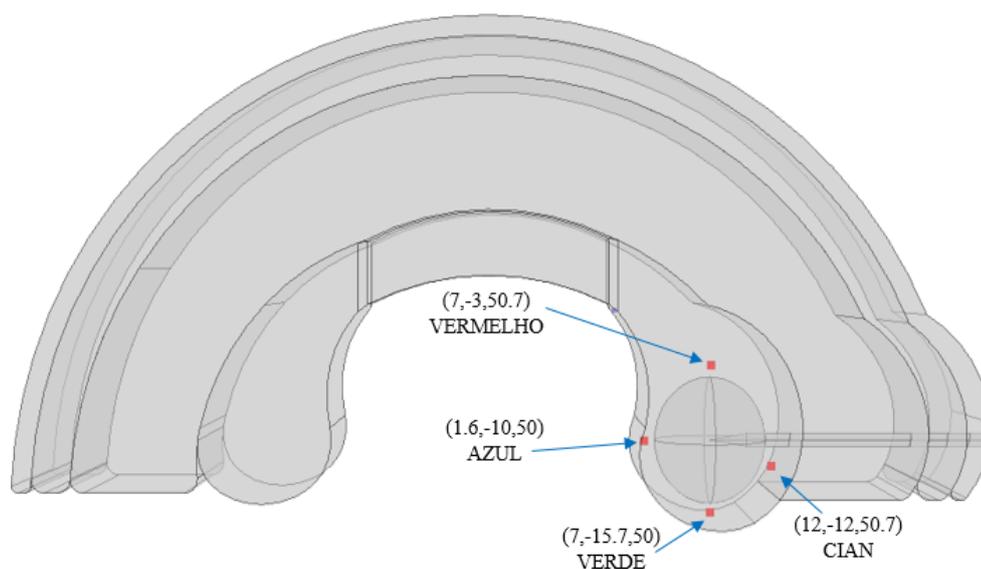
Figura 51 – Fração de dano dos nove pontos de estudo do NTB com um modelo *in-silico* de ARF intermitente com potências de 2, 3, 4 e 5 W e parada de 3 min.



Autoria própria

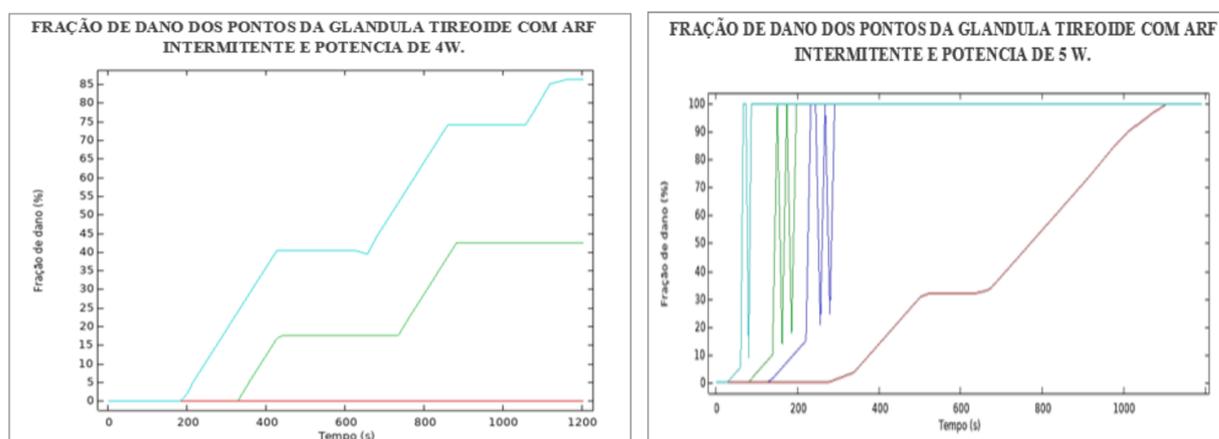
Para finalizar a análise da modelagem *in-silico* da ARF intermitente, foi realizado um estudo em pontos muito próximos ao contato entre o NTB e a glândula tireoide (Fig. 52). Os resultados mostraram que, embora a potência de 5 W tenha produzido melhores resultados gerais, a potência de 4 W ofereceu um maior controle sobre a minimização de riscos da glândula tireoide (Fig. 53). Isso pode ser confirmado na Fig. 54, onde se observa um aumento significativo no volume danificado da glândula tireoide em comparação com o volume danificado do NTB.

Figura 52 – Pontos de estudo para geometria da glândula tireoide para análise de fração de dano.



Autoria própria

Figura 53 – Análise da fração de dano da glândula tireoide.

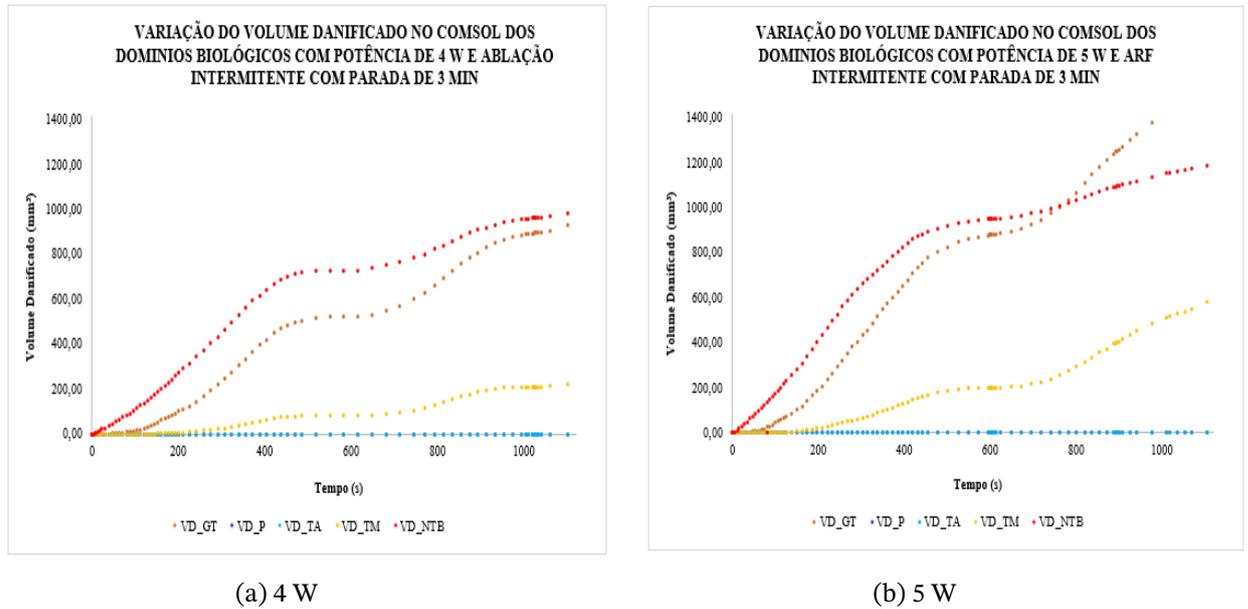


(a) 4 W

(b) 5 W

Autoria própria

Figura 54 – Variação do volume danificado no COMSOL dos domínios biológicos com potência de 4 W e 5 W e ARF intermitente com parada de 3 min.



Autoria própria

## 5 CONCLUSÕES

Este trabalho se concentrou no desenvolvimento de um modelo tridimensional de ARF para tratar nódulos benignos da glândula tireoide. O modelo integrou aspectos elétricos, térmicos e teciduais, simulando a configuração padrão do equipamento ARFACTA no ambiente de simulação COMSOL. Os objetivos específicos foram atingidos com sucesso, resultando em conclusões importantes:

- A criação dos modelos 3D elétrico e térmico para a ARF nos NTB permitiu uma compreensão detalhada da distribuição de calor e energia durante o procedimento. A simulação demonstrou que as temperaturas limite para o modelo de dano tecidual (46 °C e necrose 50 °C) são alcançadas no NTB com diferentes níveis de potência. Enquanto o tecido adjacente, especialmente o lóbulo esquerdo, permanece abaixo da temperatura de dano, o que é crucial para evitar danos colaterais ao tecido saudável.
- Os resultados demonstram que a potência aplicada influencia significativamente o tempo necessário para atingir as temperaturas limite e o volume de dano ao tecido.
- A análise dos resultados revelou que o dano aos tecidos circundantes, como a pele e o tecido adiposo, é nulo, mesmo sob a maior potência aplicada. O tecido muscular apresentou um dano mínimo, confirmando a eficácia da ARF em focalizar o tratamento no NTB e minimizar o impacto nos tecidos adjacentes. A precisão da ARF para focalizar o tratamento é evidente, o que é fundamental para garantir a segurança e a eficácia do procedimento.
- A relação entre a potência aplicada e o dano ao tecido fornece informações valiosas para a otimização do procedimento de ARF. A capacidade de ajustar a potência para alcançar a fração de dano desejada no NTB, enquanto mantém a integridade dos tecidos circundantes, é essencial para o sucesso do tratamento e a segurança do paciente.
- No modelamento *in-silico* da ARF intermitente, foram selecionados pulsos de ablação e períodos de descanso. A escolha de pulsos de 7, 4 e 2 min para A1, A2 e A3 respectivamente, com períodos de descanso fixos de 3 min, baseou-se em experimentos *ex-vivo*. Este padrão foi eficaz na simulação de ARF intermitente, permitindo uma análise detalhada dos efeitos térmicos nos diferentes domínios do modelo.
- O tempo total de tratamento da ARF intermitente, variou entre 36.6 e 38.2 min, significativamente superior ao tempo inicial planejado de 19 min. Isso indica a necessidade de ajustes nos tempos de tratamento para alcançar as temperaturas alvo de 46.0 °C e

50.0 °C, essenciais para avaliar o dano térmico. A maior temperatura foi alcançada durante a segunda ablação (A2).

- Para a ARF intermitente a potência de 2 W não atingiu as temperaturas limite de 46.0 °C e 50.0 °C. A potência de 3 W também foi insuficiente para alcançar a temperatura de necrose (50.0 °C). Apenas potências mais altas (4 W e 5 W) foram eficazes, com tempos menores para atingir as temperaturas desejadas.
- O modelo COMSOL pode não gerar todos os dados com precisão. Mesmo assim, as temperaturas atingidas foram consistentes com as expectativas para cada etapa.
- Na ARF as potências de 4 W e 5 W foram as mais eficazes, com FD significativas para o NTB, lobo esquerdo e glândula tireoide em geral. Potências menores foram menos eficazes, mostrando a importância de ajustar a potência para maximizar a eficácia do tratamento.
- Na ARF intermitente os contornos isotérmicos visualizados confirmaram a distribuição adequada de calor, permitindo a ablação eficaz do tecido tumoral sem danificar significativamente os tecidos adjacentes.
- A distribuição uniforme dos pontos de estudo ao longo do NTB permitiu identificar variações na fração de dano, proporcionando uma visão detalhada da eficácia do ARF em diferentes áreas do nódulo.
- O estudo mostrou que a potência de 5 W proporcionou melhores resultados gerais, mas a potência de 4 W ofereceu maior controle sobre os riscos à glândula tireoide, sugerindo um equilíbrio entre eficácia e segurança.

Em conclusão, o presente trabalho é de grande importância devido à escassez de documentação existente sobre a ablação intermitente, especialmente no contexto da glândula tireoide. A pesquisa realizada não só amplia o conhecimento sobre técnicas de ablação intermitente, como também oferece novas e potencialmente inovadoras perspectivas que podem influenciar futuros enfoques clínicos e a literatura médica. Portanto, este trabalho não apenas preenche uma lacuna existente, mas também pode servir como um ponto de referência essencial para futuros estudos e aplicações na área.

Estas conclusões evidenciam a viabilidade do ARF intermitente como um método eficaz para tratar o NTB, com uma alta precisão no controle do aquecimento e dano térmico, minimizando o impacto nos tecidos circundantes. As simulações demonstram a importância de ajustar a potência aplicada para otimizar os resultados e garantir a segurança do procedimento.

- Este estudo contribuiu significativamente para a compreensão da aplicação da ARF no tratamento do NTB, destacando a importância da potência adequada para otimizar a eficácia

---

do tratamento e minimizar o impacto nos tecidos saudáveis. As conclusões aqui apresentadas fornecem uma base sólida para futuras investigações e avanços clínicos.

- O uso do modelamento *in-silico* para a ARF contribuiu significativamente para a pesquisa e desenvolvimento deste projeto, pois forneceu informações vitais sobre o comportamento elétrico e térmico da ARF de forma rápida e econômica.
- O modelado *in-silico* permitiu compreender a distribuição de temperatura e as lesões térmicas durante o tratamento de ARF. Esse conhecimento pode fornecer informações valiosas para os profissionais de saúde, possibilitando a tomada de decisões mais informadas e personalizadas antes e durante o processo de tratamento.
- Os resultados obtidos nos experimentos *ex-vivo* e no modelado *in-silico* mostraram um comportamento semelhante, o que reforça a validade e precisão do modelo computacional. Em ambos os casos, observou-se que os pulsos de ablação e os períodos de descanso resultaram em padrões de temperatura congruentes, atingindo as expectativas estabelecidas para o tratamento térmico do NTB. Esse alinhamento entre os experimentos físicos e a simulação digital sublinha a capacidade do modelado *in-silico* de replicar condições reais de maneira precisa e confiável.
- O modelado *in-silico* demonstrou ser uma ferramenta poderosa para alcançar e controlar as expectativas da realidade em termos de manejo de temperatura e volume de tecido tratado. As simulações permitiram um controle detalhado sobre as temperaturas atingidas em diferentes tecidos e a distribuição de calor durante o procedimento de ARF intermitente. Além disso, todos os domínios de estudo, incluindo a perfusão sanguínea e o contato da pele com o exterior, foram adequadamente representados no modelo. Isso possibilita uma avaliação completa e precisa dos efeitos do tratamento em cada componente do tecido.
- A importância do modelado *in-silico* para futuros trabalhos de pesquisa e prática clínica é significativa. Esse enfoque fornece uma plataforma valiosa para que pesquisadores e profissionais de saúde possam consultar antes de qualquer intervenção cirúrgica, garantindo um planejamento preciso e personalizado dos tratamentos. Além disso, o modelo pode ser utilizado para explicar aos pacientes os detalhes e expectativas dos procedimentos, melhorando a comunicação e a compreensão do tratamento. O uso de simulações avançadas como está não só otimiza os resultados clínicos, mas também oferece uma ferramenta educativa e de planejamento essencial na medicina moderna.

## 6 LIMITAÇÕES E SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

Embora este estudo tenha fornecido informações valiosas, algumas limitações devem ser reconhecidas:

- Estudos futuros poderiam explorar diferentes configurações de potência e tempos de aplicação para verificar a generalização dos resultados obtidos. Além disso, a integração de variáveis adicionais, como a variação na taxa de incremento na condutividade dos tecidos e a influência de diferentes tipos de nódulos, pode fornecer uma compreensão mais abrangente do processo de ARF.
- Outro aspecto importante é a validação contínua do modelo *in-silico* com experimentos *ex-vivo* complementares. Realizar novas simulações utilizando dados experimentais atualizados e técnicas mais avançadas ajudará a confirmar e refinar as previsões do modelo. Estudos futuros podem beneficiar-se da inclusão de tecnologias emergentes e métodos de medição mais precisos para garantir que as simulações se alinhem com as condições reais de tratamento e proporcionem resultados mais confiáveis.
- O fator de *roll-off*, que pode influenciar significativamente a distribuição de energia durante o tratamento de ARF, não foi incluído no modelo atual. A integração deste fator no software COMSOL pode oferecer uma representação mais precisa das condições reais de ablação. Futuras atualizações do modelo devem considerar a implementação do fator de *roll-off* para avaliar seu impacto na distribuição de temperatura e eficácia do tratamento. A inclusão deste aspecto permitirá uma análise mais completa e realista, contribuindo para a otimização dos procedimentos e resultados clínicos. Ou pode-se também incluir o método de um protocolo de ablação combinado com a infusão de solução salina e água desionizada com o objetivo de obter um deslocamento temporal na ocorrência do *roll-off* e, conseqüentemente, aumentar o volume de ablação e analisar sua presença no modelo.

# REFERÊNCIAS

- [1] M. P. Curado, International-Agency-for-Research-on-Cancer e International-Association-of-Cancer-Registries, “Cancer incidence in five continents, Volume IX”, *International Agency for Research on Cancer*, p. 837, 2008 (ver p. 22).
- [2] American-Thyroid-Association, “Thyroid Cancer (Papillary and Follicular)”, *ATA*, 2022. endereço: <https://www.thyroid.org/thyroid-cancer/> (ver p. 22).
- [3] American-Cancer-Society, “Important statistics on thyroid cancertranslational thyroid cancer”, *American Cancer Society*, 2024 (ver p. 22).
- [4] Ecuavisa, “Ecuador, entre países con tasa más alta de cáncer de tiroides”, *Ecuador: Ecuavisa [Acessado em 15/09/2023]*, 2017. endereço: <http://www.ecuavisa.com/articulo/tendencias/medicina/322796-ecuador-entre-paisestasa-mas-alta-cancer-tiroides> (ver p. 22).
- [5] INCA, F. Silva, J. Pinto et al., “Estimativa | 2023. Incidência de Câncer no Brasil”, *Instituto Nacional de Câncer (INCA)*, 2022 (ver pp. 22, 25).
- [6] M. Marzo, C. Moreno, B. Bellas, E. Melús e C. Vela, “Recomendaciones de Prevención del Cáncer. Actualización PAPPS 2022”, *Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud-PAPPS 2022*, v. 54, 2022, ISSN: 0212-6567. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102440>. endereço: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656722001603> (ver p. 23).
- [7] E. Vera, C. Lazo, S. Cedeño e C. Bravo, “Actualización sobre el cáncer de tiroides”, *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*, v. 2, pp. 16–42, 2018, ISSN: 2588-073X. DOI: [10.26820/recimundo/2.\(3\).julio.2018.16-42](https://doi.org/10.26820/recimundo/2.(3).julio.2018.16-42) (ver pp. 23, 31, 34, 35).
- [8] A. Banks, C. Ayers, J. Hornig et al., “Thyroid disease and compressive symptoms”, *The Laryngoscope*, v. 122, pp. 13–16, 2012, ISSN: 1531-4995. DOI: [10.1002/LARY.22366](https://doi.org/10.1002/LARY.22366). endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147633/> (ver pp. 23, 37, 38).
- [9] T. Reeve, L. Delbridge, A. Cohen e P. Crummer, “Total thyroidectomy”, *The preferred option for multinodular goiter*, 1987, ISSN: 206: 782-6 (ver pp. 23, 34).
- [10] E. Gil-Carcedo, M. Menéndez, L. Vallejo, D. Herrero e L. Gil-Carcedo, “Tubérculo de Zuckerkandl.Situación, forma y dimensiones.”, *Acta Otorrinolaringol Esp*, v. 63(6):443-9, 2012 (ver pp. 23, 35, 66, 82).
- [11] A. Hassan, “Zuckerkandl’s tubercle”, *J Am Coll Surg*, 2003, ISSN: 197: 880-2 (ver pp. 23, 35).

- [12] R. Tuttle e A. Alzahrani, “Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-Up”, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 104, pp. 4087–4100, 2019, ISSN: 1945-7197. DOI: [10.1210/JC.2019-00177](https://doi.org/10.1210/JC.2019-00177). endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874735/> (ver pp. 23, 34, 35).
- [13] A. Whan e J. Dueñas, “Física básica y equipo para la ablación por radiofrecuencia”, *Radiofrecuencia ablación del nódulo de tiroides, Capítulo 2*, p. 176, 2022 (ver pp. 23, 30, 39, 40, 43, 45, 48, 49, 69).
- [14] R. Romero, T. Cordova, G. Basurto, C. Villaseñor e R. Guzmán, “Modelado de distribución de temperatura de nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> para terapia oncológica”, *Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Computación*, v. 22, pp. 1573–1579, 2018, ISSN: 1405-5546. DOI: [10.13053/CYS-22-4-2834](https://doi.org/10.13053/CYS-22-4-2834). endereço: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-55462018000401573&lng=es&nrm=iso&tlng=es%20http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1405-55462018000401573&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-55462018000401573&lng=es&nrm=iso&tlng=es%20http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1405-55462018000401573&lng=es&nrm=iso&tlng=es) (ver pp. 23, 39, 46, 52).
- [15] E. Papini, C. Pacella, L. Solbiati et al., “Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group”, *Int J Hipertermia*, 2019, ISSN: 36:376– 82. DOI: [10.1080/02656736.2019.1575482](https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1575482) (ver pp. 23, 24, 35, 38, 40).
- [16] A. Hidalgo, “Identificación de los factores epigenéticos en el cáncer papilar de tiroides y su correlación clínica”, *Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones*, 2010 (ver pp. 23, 39).
- [17] D. Glenn e M. Braunstein, “Abordaje del paciente con un nódulo en la tiroides”, *Cedars-Sinai Medical Center*, 2022. endereço: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-tiroideos/abordaje-del-paciente-con-un-n%C3%B3dulo-en-la-tiroides> (ver p. 23).
- [18] J. Hwan e J. Suk, “Indicaciones de la ablación por radiofrecuencia en nódulos tiroideos benignos”, *Radiofrecuencia ablación del nódulo de tiroides, Capítulo 1*, p. 176, 2022 (ver pp. 24, 34, 37, 39).
- [19] H. Muhammad, P. Santhanam, J. Russell e K. J., “RFA and benign thyroid nodules: Review of the current literature”, *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, ISSN: 6(1):155-165. DOI: [10.1002/lio2.517](https://doi.org/10.1002/lio2.517) (ver pp. 24, 35, 36).
- [20] M. Deandrea, P. Limone, E. Basso e et al, “US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules”, *Ultrasound Med Biol*, 2008. DOI: [34\(5\):784-791](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2008.05.017) (ver pp. 24, 64).

- 
- [21] J. Sim, J. Baek e W. Cho, “Initial Ablation Ratio: Quantitative Value Predicting the Therapeutic Success of Thyroid Radiofrequency Ablation”, *Thyroid*, 2018, ISSN: 28(11): 1443-1449. DOI: [10.1089/thy.2018.0180](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0180) (ver p. 24).
- [22] E. Berjano, “Modelado teórico para la ablación por radiofrecuencia: estado del arte y desafíos para el futuro”, *Ingeniería biomédica en línea*, 2006. DOI: [5\(1\) : 24](https://doi.org/10.1016/j.inl.2006.07.001) (ver pp. 24, 53, 61).
- [23] M. Pop, A. Molckovsky, L. Chin, M. Kolios, M. Jewett e M. Sherar, “Changes in dielectric properties at 460 kHz of kidney and fat during heating: importance for radio-frequency thermal therapy”, *Physics in medicine and biology*, v. 48, pp. 2509–2525, 2003, ISSN: 0031-9155. DOI: [10.1088/0031-9155/48/15/317](https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/15/317). endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12953912/> (ver pp. 24, 39, 67).
- [24] B. Zhang, M. Moser, E. Zhang, Y. Luo, C. Liu e W. Zhang, “A review of radiofrequency ablation: Large target tissue necrosis and mathematical modelling”, *Phys Med*, v. 32, pp. 961–971, 2016, ISSN: 1724-191X. DOI: [10.1016/J.EJMP.2016.07.092](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.07.092). endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27461969/> (ver pp. 24, 39, 47, 57, 67).
- [25] T. Lan e et al, “Comparative efficacy of interventional therapies for early-stage hepatocellular carcinoma”, *Medicine*, v. 95, n. 15, 2016. endereço: <http://content.wkhealth.com/linkback/%20openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604120-00021> (ver pp. 24, 39, 67).
- [26] INCA, “Atlas on-line de mortalidade”, *Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva*, 2020. endereço: <https://www.inca.gov.br/%20MortalidadeWeb> (ver p. 25).
- [27] Instituto-Nacional-de-Câncer, “Câncer de tireoide”, *INCA*, 2022. endereço: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/tireoide> (ver pp. 25, 28).
- [28] P. Pace-Asciak, J. Russell e R. Tufano, “Review: Improving quality of life in patients with differentiated thyroid cancer”, *Frontiers in Oncology*, v. 13, 2023, ISSN: 2234943X. DOI: [10.3389/FONC.2023.1032581](https://doi.org/10.3389/FONC.2023.1032581) (ver p. 25).
- [29] O. Husson, W. Nieuwlaat, W. Oranje, H. Haak, L. Poll-Franse e F. Mols, “Fatigue amount short- and long-term thyroid cancer survivors: Results from the population-based PROFILES registry.”, 2013. DOI: [10.1089/thy.2013.0015](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0015) (ver p. 25).
- [30] S. Chandrasekhar, G. Randolph, M. Seidman et al., “Clinical practice guideline: Improving voice outcomes after thyroid surgery”, *Otolaryngol – Head Neck Surg*, 148(6S):S1–S37, 2013. DOI: [10.1177/0194599813487301](https://doi.org/10.1177/0194599813487301) (ver p. 25).

- [31] J. Sosa, H. Bowman, J. Tielsch, N. Powe, T. Gordon e R. Udelsman, “The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy”, *Annals of surgery*, v. 228, pp. 320–330, 1998, ISSN: 0003-4932. DOI: 10.1097/00000658-199809000-00005. endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742915/> (ver p. 25).
- [32] B. Haugen, E. Alexander, K. Bible et al., “2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer”, *Thyroid*, v. 26, p. 1, 2016, ISSN: 15579077. DOI: 10.1089/THY.2015.0020. endereço: </pmc/articles/PMC4739132/> %20/pmc/articles/PMC4739132/?report=abstract%20https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739132/ (ver pp. 25, 39).
- [33] J. Kuo, C. McManus e J. Lee, “Analyzing the adoption of radiofrequency ablation of thyroid nodules using the diffusion of innovations theory: understanding where we are in the United States?”, *Korean Society of Ultrasound in Medicine*, v. 41, p. 25, 2022, ISSN: 22885943. DOI: 10.14366/USG.21117. endereço: </pmc/articles/PMC8696140/> %20/pmc/articles/PMC8696140/?report=abstract%20https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8696140/ (ver pp. 25, 36).
- [34] D. Tumino, G. Grani, M. Di Stefano et al., “Nodular Thyroid Disease in the Era of Precision Medicine”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 10, 2020, ISSN: 1664-2392. DOI: 10.3389/FENDO.2019.00907. endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038482/> (ver p. 25).
- [35] H. Monpeyssen, A. Alamri e A. Hamou, “Long-Term Results of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of Benign Thyroid Nodules: State of the Art and Future Perspectives—A Systematic Review”, *Frontiers Media SA*, v. 12, p. 1, 2021, ISSN: 16642392. DOI: 10.3389/FENDO.2021.622996. endereço: </pmc/articles/PMC8187951/> %20/pmc/articles/PMC8187951/?report=abstract%20https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8187951/ (ver p. 26).
- [36] M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser et al., “GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0”, 2012. endereço: <http://globocan.iarc.fr/> (ver p. 28).
- [37] V. Kumar, A. Abbas, J. Aster e J. Perkins, “Robbins y Cotran, patología estructural y funcional”, *Elsevier Wordmark*, 2021. endereço: <https://www.elsevier.com/books/robbins-y-cotran-patologia-estructural-y-funcional/kumar/978-84-9113-911-9> (ver p. 28).
- [38] P. Piraino, A. Sepúlveda, R. Lillo, P. Pineda e C. Liberman, “Cáncer tiroideo.: Comunicación de 85 casos”, *Revista médica de Chile*, v. 128, pp. 405–410, 2000, ISSN: 0034-9887. DOI: 10.4067/S0034-98872000000400007. endereço: <http://www.scielo.cl/>

- [scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872000000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872000000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es) [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-98872000000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872000000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es) (ver p. 28).
- [39] J. Wiltshire, T. Drake, L. Uttley e S. Balasubramanian, “Revisión sistemática de las tendencias en las tasas de incidencia del cáncer de tiroides”, 2016, ISSN: 26(11). DOI: [1541\\_1552](https://doi.org/10.1541_1552) (ver p. 29).
- [40] E. Carcedo, P. Heras, D. Herrero, S. Fernández e L. Vallejo, “Anatomía quirúrgica de las glándulas tiroides y paratiroides.”, *Revista ORL*, v. 11, pp. 161–178, 2020 (ver pp. 29–32, 36, 64).
- [41] V. Devita, T. Lawrence e S. Rosenberg, “Devita, Hellman and Rosenberg’s Cancer Principles Practice of Oncology”, *Wolters Kluwer Health*, v. 10th edition, pp. 1175–1187, 2015 (ver pp. 29, 31).
- [42] J. Lorenzo, L. Aja e E. Rojas, “Cáncer de tiroides: comportamiento en Cienfuegos”, *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, v. 8, pp. 94–102, 2018, ISSN: 2221-2434 (ver p. 29).
- [43] M. Almendra, “Estructura y función de la glándula tiroides”, *Revista ORL*, v. 7, pp. 7–16, 2016, ISSN: 2444-7986. DOI: [10.14201/ORL.14724](https://doi.org/10.14201/ORL.14724) (ver p. 29).
- [44] G. Arancibia, J. Niedmann e D. Ortega, “Ultrasonografía de Tiroides”, *Sociedad Chilena de Radiología*, v. 8, pp. 101–106, 2002, ISSN: 0717-9308. DOI: [10.4067/S0717-93082002000300003](https://doi.org/10.4067/S0717-93082002000300003). endereço: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-93082002000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082002000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es) [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0717-93082002000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-93082002000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es) (ver pp. 29, 30).
- [45] D. Vanegas, “Caracterización de la termorregulación en la tiroides mediante un estímulo en pacientes sanos usando termografía”, *Universidad Tecnológica de Pereira*, 2018 (ver p. 30).
- [46] D. Conceição, “Análise computacional da distribuição do campo de temperatura na região cervical ao redor da tireóide com e sem a presença de um tumor”, *Universidade Federal do Rio de Janeiro*, 2014 (ver pp. 30, 48, 49, 55, 57, 68).
- [47] D. Darcie e U. Khanderia, “Diagnosis and treatment of Graves disease”, *The Annals of pharmacotherapy*, v. 37, pp. 1100–1109, 2003, ISSN: 1060-0280. DOI: [10.1345/APH.1C299](https://doi.org/10.1345/APH.1C299). endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12841824/> (ver p. 30).
- [48] A. Kamal, W. Dahut, L. Makaroff e et. al, “¿Qué es el cáncer de tiroides?”, *American Cancer Society*, 2019 (ver pp. 30, 32, 33).
- [49] A. Vicentini, “Quais as causas de nódulo na tireoide?”, *Cirurgia Geral e Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, 2021. DOI: [CRM-SP15.4086](https://doi.org/10.4086/CRM-SP15.4086) (ver pp. 32, 37).

- [50] M. Granados, E. Estrada e A. Apodaca, “Cáncer diferenciado de la tiroides: aspectos generales”, *Cancerología [revista en Internet]* (12/09/2022), p. 11, 2009. endereço: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1257541527.pdf> (ver p. 32).
- [51] L. Renana, G. Barbosa, J. Vartanian e L. Kowalski, “Protecting the skin during thyroidectomy”, *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 41, pp. 068–071, 2014 (ver p. 33).
- [52] C. Suarez, L. Gil-Carcedo, J. Marco e et al, “Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello”, *Ed Med Panamericana*, v. 2ª edición, 2008, ISSN: 978-84-9835-077-7 (ver p. 34).
- [53] T. Reeve e N. Thompson, “Complications of thyroid surgery”, *World J Surg*, 2000, ISSN: 24: 971-5 (ver p. 34).
- [54] D. Haemmerich, L. Chachati, A. Wright et al., “Ablación hepática por radiofrecuencia con sondas enfriadas internamente: efecto de la temperatura del refrigerante en el tamaño de la lesión”, *Transacciones IEEE sobre ingeniería biomédica*, 2003. DOI: [10.1109/TBME.2003.1180500](https://doi.org/10.1109/TBME.2003.1180500) (ver p. 35).
- [55] J. Kim, J. Hwan, H. Lim, A. Ahn e et.al, “2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology”, *Korean Journal of Radiology*, v. 19, p. 632, 2018, ISSN: 12296929. DOI: [10.3348/KJR.2018.19.4.632](https://doi.org/10.3348/KJR.2018.19.4.632). endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005940/> (ver p. 35).
- [56] H. Gharib, L. Hegedüs, C. Pacella, J. Baek e E. Papini, “Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules”, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 98, pp. 3949–3957, 2013, ISSN: 1945-7197. DOI: [10.1210/JC.2013-1806](https://doi.org/10.1210/JC.2013-1806). endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956350/> (ver p. 35).
- [57] A. Weiss, R. Parina, J. Tang, K. Brumund, D. Chang e M. Bouvet, “Outcomes of thyroidectomy from a large California state database”, *American journal of surgery*, v. 210, pp. 1170–1177, 2015, ISSN: 1879-1883. DOI: [10.1016/J.AMJSURG.2015.08.011](https://doi.org/10.1016/J.AMJSURG.2015.08.011). endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26482517/> (ver p. 35).
- [58] A. Sawka, D. Lakra, J. Lea e et al, “A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors”, *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2008. DOI: [10.1111/j.1365-2214.2008.02906.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2008.02906.x) (ver p. 36).
- [59] S. Bonnema e L. Hegedüs, “Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome”, *Endocr Rev*, 2012. DOI: [10.1210/er.2011-0011](https://doi.org/10.1210/er.2011-0011) (ver p. 36).

- [60] M. Schlumberger, S. Filetti e I. Hay, “Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia”, *Williams Textbook of Endocrinology (Elsevier)*, pp. 440–475, 2011. DOI: 10.1016/B978-1-4377-0324-5.00014-6. endereço: [https://www.researchgate.net/publication/286435786\\_Nontoxic\\_Diffuse\\_and\\_Nodular\\_Goiter\\_and\\_Thyroid\\_Neoplasia](https://www.researchgate.net/publication/286435786_Nontoxic_Diffuse_and_Nodular_Goiter_and_Thyroid_Neoplasia) (ver p. 37).
- [61] P. Cantero, F. Mori e M. Maceiras, “Tratamiento de nódulos tiroideos benignos mediante ablación térmica láser o radiofrecuencia”, de *Tecnologías Sanitarias, Informes de Evaluación*, 2018 (ver p. 37).
- [62] Gamma-Knife, “Tumores malignos y benignos: ¿cuáles son las diferencias?”, [Internet], acesso 14 de setembro de 2023, endereço: <https://gammaknife.com.ec/benignos-o-malignos-tumor/> (ver p. 37).
- [63] D. Ross, D. Cooper e J. Mulder, “Overview of thyroid nodule formation - UpToDate”, *Cooper DS. Waltham MA: UpToDate*, 2017. endereço: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-nodule-formation> (ver pp. 37, 38, 42).
- [64] O. Eng, L. Potdevin, T. Davidov, S. Lu, C. Chen e S. Trooskin, “Does nodule size predict compressive symptoms in patients with thyroid nodules?”, *Gland Surgery (AME Publications)*, v. 3, p. 232, 2014, ISSN: 2227-684X. DOI: 10.3978/J.ISSN.2227-684X.2014.08.03. endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4244507/> (ver p. 38).
- [65] A. Orlandi, A. Puscar, E. Capriata e H. Fideleff, “Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up”, *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, v. 15, pp. 274–278, 2005, ISSN: 1050-7256. DOI: 10.1089/THY.2005.15.274. endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15785247/> (ver p. 39).
- [66] L. Oliveira, R. Kubo, M. Sapienza et al., “Correlação entre volume tireoidiano determinado pelo método de ultrassonografia versus cintilografia e sua implicação em cálculos dosimétricos na terapia com radioiodo na doença de Graves”, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia amp; Metabologia*, v. 55, pp. 696–700, 2011, ISSN: 0004-2730. endereço: [https://www.academia.edu/14136465/Correla%5C%C3%5C%A7%5C%C3%5C%A3o\\_entre\\_volume\\_tireoidiano\\_determinado\\_pelo\\_m%5C%C3%5C%A9todo\\_de\\_ultrassonografia\\_versus\\_cintilografia\\_e\\_sua\\_implica%5C%C3%5C%A7%5C%C3%5C%A3o\\_em\\_c%5C%C3%5C%A1culos\\_dosim%5C%C3%5C%A9tricos\\_na\\_terapia\\_com\\_radioiodo\\_na\\_doen%5C%C3%5C%A7a\\_de\\_Graves](https://www.academia.edu/14136465/Correla%5C%C3%5C%A7%5C%C3%5C%A3o_entre_volume_tireoidiano_determinado_pelo_m%5C%C3%5C%A9todo_de_ultrassonografia_versus_cintilografia_e_sua_implica%5C%C3%5C%A7%5C%C3%5C%A3o_em_c%5C%C3%5C%A1culos_dosim%5C%C3%5C%A9tricos_na_terapia_com_radioiodo_na_doen%5C%C3%5C%A7a_de_Graves) (ver pp. 39, 62).
- [67] M. García, A. Takahashi, F. Huerta e Z. Aslan, “Cáncer diferenciado de tiroides: Una antigua enfermedad con nuevos conocimientos”, *Gac Med Mex*, 2014. DOI: 150(1) : 65\_77 (ver pp. 39, 62).

- 
- [68] M. Solbiati, T. Ierace e M. Dellanoce, “Percutaneous US-guided radiofrequency ablation of metastatic lymph nodes from papillary cancer of the thyroid gland: initial experience in two cases”, *Radiology.*, 209:385, 1998 (ver p. 39).
- [69] P. Cantero, F. Mori e M. Maceira, “Treatment of benign thyroid nodules by thermal laser or radiofrequency ablation”, *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ACIS (Avalia-t)*, 2019 (ver p. 40).
- [70] F. Garrido, P. Pérez, M. Redondo e A. Cabrera, “Ablación por radiofrecuencia en la enfermedad tiroidea y paratiroidea”, *Servicio de Radiodiagnóstico*, 2021 (ver p. 40).
- [71] J. Lee, J. Shin, S. Hahn, K. Park e J. Choi, “Feasibility of adjustable electrodes for radiofrequency ablation of benign thyroid nodules”, *Korean J Radiol*, 2020. DOI: 21(3) : 377–383 (ver p. 40).
- [72] S. Jung, J. Baek, J. Lee e et al, “Efficacy and safety of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules: a prospective multicenter study”, *Korean J Radiol*, 2018. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.1.167 (ver pp. 41, 42).
- [73] C. Gracia, “Ablación por radiofrecuencia en nódulos tiroideos benignos en niños y adolescentes”, *Radiofrecuencia ablación del nódulo de tiroides, Capítulo 4*, p. 176, 2022 (ver p. 41).
- [74] R. Cesareo, A. Palermo, V. Pasqualini e et al, “Radiofrequency ablation for the management of thyroid nodules: a critical appraisal of the literature”, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017. DOI: 87(6) : 639–648 (ver p. 42).
- [75] M. Sambo e et al, “Efficacy of radiofrequency ablation (RFA) in clinical, morphological and functional control of large, solid, symptomatic and benign thyroid nodules: preliminary outcomes of a spanish multicenter study after the first month of follow-up”, *Thyroid*, 2015. DOI: 25:A173 (ver p. 42).
- [76] J. Huh, J. Baek, H. Choi, J. Kim e J. Lee, “Symptomatic benign thyroid nodules: efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session-prospective randomized study”, *Radiology*, 2012. DOI: 263(3) : 909–916 (ver p. 42).
- [77] O. Hamidi, M. Callstrom, R. Lee e et al, “Outcomes of radiofrequency ablation therapy for large benign thyroid nodules: a Mayo Clinic case series”, *Mayo Clin Proc*, 2018. DOI: 93(8) : 1018–1025 (ver p. 42).
- [78] G. Mauri, L. Cova, C. Monaco e et al, “Benign thyroid nodules treatment using percutaneous laser ablation (PLA) and radiofrequency ablation (RFA)”, *Int J Hyperthermia*, 2017. DOI: 33(3) : 295–299 (ver p. 42).
- [79] H. Ahn, S. Kim, S. Park e M. Seo, “Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: evaluation of the treatment efficacy using ultrasonography”, *Ultrasonography*, 2016. DOI: 35(3) : 244–252 (ver p. 42).

- 
- [80] H. Dobnig e et al, “Radiofrequency ablation of solid and cystic thyroid nodules: experiences by an Austrian endocrinologist in private practice”, *Endocr Rev*, 2017. DOI: [38\(3\)](#) (ver p. 42).
- [81] H. Dobnig e K. Amrein, “Monopolar radiofrequency ablation of thyroid nodules: a prospective Austrian single-center study”, *Thyroid: Offi J AmThyroid Assoc*, 2018. DOI: [28\(4\)](#) :472-480 (ver p. 42).
- [82] A. Faggiano, V. Ramundo, A. Assanti e et al, “Thyroid nodules treated with percutaneous radiofrequency thermal ablation: a comparative study”, *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. DOI: [97\(12\)](#) :4439-4445 (ver p. 42).
- [83] J. Aldea e et al, “Radiofrequency ablation of thyroid nodules: a long-term prospective study of 24 patients”, *J Vasc Interv Radiol*, 2019. DOI: [30\(10\)](#) :1567-1573 (ver p. 42).
- [84] W. Jeong, J. Baek, H. Rhim e et al, “Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients”, *EurRadiol*, 2008. DOI: [18\(6\)](#) :1244-1250 (ver p. 42).
- [85] A. Hamou, E. Ghanassia, S. Espiard e et al, “Safety and efficacy of thermal ablation (radiofrequency and laser): should we treat all types of thyroid nodules? (dagger)”, *Int J Hyperthermia*, 2019. DOI: [36\(1\)](#) :666-676 (ver p. 42).
- [86] E. Aysan, U. Idiz, H. Akbulut e L. Elmas, “Single-session radiofrequency ablation on benign thyroid nodules: a prospective single center study radiofrequency ablation on thyroid”, *Langenbecks Arch Surg*, 2016. DOI: [401\(3\)](#) :357-363 (ver p. 42).
- [87] Y. Kim, H. Rhim, K. Tae, D. Park e S. Kim, “Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience”, *Thyroid: Offi J Am Thyroid Assoc*, 2006. DOI: [16\(4\)](#) :361-367 (ver p. 42).
- [88] D. Cui, M. Ding, X. Tang e et al, “Efficacy and safety of a combination of hydrodissection and radiofrequency ablation therapy for benign thyroid nodules larger than 2 cm: a retrospective study”, *J Cancer ResTher*, 2019. DOI: [15\(2\)](#) :386-393 (ver p. 42).
- [89] J. Baek, E. Ha, Y. Choi, J. Sung, J. Kim e Y. Shong, “Radiofrequency versus ethanol ablation for treating predominantly cystic thyroid nodules: a randomized clinical trial”, *Korean J Radiol*, 2015. DOI: [16\(6\)](#) :1332-1340 (ver p. 42).
- [90] B. Biardo, “Electrodos para uso en estudio de electrofisiología y ablación”, *Energy Sources*, pp. 4-7, 2004. DOI: [87\(6\)](#) :639-648 (ver pp. 43, 44).
- [91] R. Pissinati, “Desenvolvimento de um equipamento médico assistencial capaz de aprimorar o controle de potência através de variação de frequência com realimentação de bioimpedância complexa”, *PPMEC-UnB*, 2023 (ver p. 43).

- [92] J. Molina, M. Rivera e E. Berjano, “Modelado analítico eléctrico-térmico de la ablación térmica por RF monopolar de tejidos biológicos: determinación de las circunstancias en las que la temperatura del tejido alcanza un estado estacionario”, *Sinergia Bio-médica, Departamento de Ingeniería Electrónica*, v. 13, n. 2, pp. 281–301, 2016. DOI: [10.3934/mbe.2015003](https://doi.org/10.3934/mbe.2015003) (ver pp. 44, 58).
- [93] Pentamedix, “Técnicas de electrocirugía (parte i): modos de corte y coagulación”, *[Interent]*, acceso 20 de setembro de 2023, endereço: <https://blog.simmedica.com/blog/tecnicas-de-electrocirurgia-modos-de-corte-y-coagulacion> (ver p. 45).
- [94] NIH, “¿Qué es la hipertermia?”, *Institutos Nacionais de Saúde*, 2020. endereço: <https://salud.nih.gov/preguntele-a-carla/que-es-la-hipertermia> (ver p. 46).
- [95] R. Da-Fonseca, M. Monteiro, M. Marques et al., “Roll-Off Displacement in Ex Vivo Experiments of RF Ablation With Refrigerated Saline Solution and Refrigerated Deionized Water”, *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, ISSN: 66(5):1390-1401. DOI: [doi: 10.1109/TBME.2018.2873141](https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2873141) (ver p. 47).
- [96] J. Romero, J. Goldaracena, G. Caravaca e et al, “Ablación por radiofrecuencia guiada por tomografía computarizada en el carcinoma de pulmón no microcítico”, *CT-guided radiofrequency ablation of non-small cell lung cancer*, 2010. DOI: [10.1016/j.medcli.2010.01.036](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.036) (ver p. 47).
- [97] T. Martins, “Desenvolvimento de um sistema de ablação por radiofrequência para caracterização da curva de roll-off em tecidos hepático, pulmonar e cardíaco”, *Universidade de Brasília*, 2023 (ver p. 48).
- [98] W. Frei, “Study Radiofrequency Tissue Ablation Using Simulation”, *COMSOL Blog*, 2016 (ver pp. 49–51, 57).
- [99] D. Halliday, R. Resnick e J. Walker, “Fundamentos de Física”, *Compania Editorial Continental. México*, v. 2, 2001 (ver p. 50).
- [100] M. Trujillo e E. Berjano, “Revisión de las funciones matemáticas utilizadas para modelar la dependencia de la temperatura de las conductividades eléctrica y térmica del tejido biológico en la ablación por radiofrecuencia”, *Revista Internacional de Hipertermia*, 2013. DOI: [2013;29\(6\) :590\\_7](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.06.007) (ver p. 51).
- [101] H. Pennes, “Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm”, v. 1, pp. 93–122, 1948, ISSN: 00218987. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappl.1948.1.2.93>. endereço: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1948.1.2.93> (ver p. 52).
- [102] T. Da Costa, “Comparação entre o modelo de pennes e de duplo retardo para a biotransferência de calor na região ao redor da tireoide. Monografia”, *Rio de Janeiro. Universidade Federal do Rio de Janeiro*, 2017 (ver pp. 52, 53, 55, 57, 58).

- 
- [103] D. Yero, F. González, D. Troyen e G. Vandenbosch, “Modeling of RF thermal ablation taking into account the temperature dependence of the tissue properties”, *Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones*, v. 40, pp. 81–95, 2019, ISSN: 1815-5928. endereço: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1815-59282019000100081&lng=es&nrm=iso&tlng=en%20http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1815-59282019000100081&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1815-59282019000100081&lng=es&nrm=iso&tlng=en%20http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1815-59282019000100081&lng=es&nrm=iso&tlng=en) (ver pp. 53, 57, 58).
- [104] E. Berjano e F. Hornero, “Thermal-electrical modeling for epicardial atrial radiofrequency ablation”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 51, pp. 1348–1357, 2004, ISSN: 00189294. DOI: [10.1109/TBME.2004.827545](https://doi.org/10.1109/TBME.2004.827545) (ver p. 53).
- [105] J. Ordóñez e J. Alvarado, “Determination of Time-Delay Parameters in the Dual-Phase Lagging Heat Conduction Model”, *Journal of Heat Transfer*, v. 132, n. 6, 2010. DOI: [61302](https://doi.org/10.1115/1.401302) (ver p. 53).
- [106] H. Poor, H. Moosavi e A. Moradi, “Investigation on the Dual-Phase Lag Effects in Biological Tissues during Laser Irradiation”, *Int. J. Mech. Syst. Eng.*, v. 4, pp. 33–46, 2014 (ver p. 53).
- [107] C. Bost, “Heat Transfer in Biological Tissue with Thermal Damage Analysis”, *COM-SOL Blog*, 2019 (ver pp. 54, 57).
- [108] ITIS-FOUNDATION, 2013. endereço: <http://www.itis.ethz.ch/> (ver p. 55).
- [109] P. Ghanbarri e M. Hajj, “Finite element analysis of tissue electropermeability through the application of electric pulses”, *J Bioengineer Biomedical Sci*, v. 3, n. 120, p. 2, 2013 (ver p. 55).
- [110] C. Jin, Z. He e J. Liu, “MRI-based finite element simulation on radiofrequency ablation of thyroid cancer”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 113, n. 2, pp. 529–538, 2014 (ver p. 55).
- [111] Z. Deng e J. Liu, “Monte Carlo Method to Solve Multidimensional Bioheat Transfer Problem”, *Numerical Heat Transfer*, v. 42, n. 6, pp. 543–567, 2002 (ver p. 55).
- [112] Z. Deng e J. Liu, “Mathematical modeling of temperature mapping over skin surface and its implementation in thermal disease diagnostics”, *Computers in Biology and Medicine*, v. 34, n. 6, pp. 495–521, 2004 (ver p. 55).
- [113] B. Lamien, “Problema de Estimativa de Estado no Tratamento de Câncer Por Hipertermia Com Aquecimento Por Laser Diodo na Faixa do infravermelho Próximo”, *COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil*, 2015 (ver p. 55).
- [114] L. Sánchez e J. Rubio, “Evaluación de la bio-transferencia de calor alternada para el tratamiento del cáncer de piel”, *Licenciatura en Ingeniería Mecánica, Universidad de Guanajuato*, v. 1, n. 2, pp. 1761–1765, 2015 (ver pp. 55, 60, 66).

- 
- [115] B. Fina, M. Lombarte e A. Rigalli, “Investigación de un fenómeno natural: ¿estudios in vivo, in vitro o in silico?”, *Universidad Nacional de Rosario*, 2013. DOI: 9(3) : 239-240. endereço: <http://www.osteologia.org.ar> (ver p. 56).
- [116] A. Costa, “Análise da transferência de calor de tecidos da região do pescoço e da glândula tireoide usando o método de elementos finitos”, *Universidade Federal de Uberlândia-FEMEC*, 2021 (ver p. 57).
- [117] M. Zhang, Z. Zhou, S. Wu, L. Lin, H. Gao e Y. Feng, “Simulation of temperature field for temperature-controlled radio frequency ablation using a hyperbolic bioheat equation and temperature-varied voltage calibration: a liver-mimicking phantom study”, *Phys Med Biol*, 2015, ISSN: 0212-6567. DOI: 10.1088/0031-9155/60/24/9455 (ver p. 59).
- [118] S. Singh e R. Repaka, “Numerical study to establish relationship between coagulation volume and target tip temperature during temperature-controlled radiofrequency ablation”, *Electromagn Biol Med*, 2018. DOI: 10.1080/15368378.2017.1422262 (ver p. 59).
- [119] S. Maris, “Rol de la ecografía y la punción con aguja fina en la ablación térmica percutánea del nódulo tiroideo”, *Radiofrecuencia ablación del nódulo de tiroides, Capítulo 3*, p. 176, 2022 (ver p. 62).
- [120] N. Cyro, “Modelo integrado dos sistemas térmico e respiratório do corpo humanos”, *USP*, 2010. DOI: <https://doi.org/10.11606/T.3.2011.tde-28022011-124824>. endereço: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/3/3150/tde-28022011-124824/pt-br.php> (ver p. 73).