

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC
CENTRO DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS – CCT
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA – PPGEEL

MARCEL AUGUSTO KNABBEN

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DISPERSÃO DIELETRICA E DE
EFEITOS NÃO LINEARES NO CÁLCULO DE CAMPO ELÉTRICO EM TECIDOS
BIOLÓGICOS USANDO O MÉTODO DOS ELEMENTOS FINITOS**

JOINVILLE

2021

MARCEL AUGUSTO KNABBEN

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DISPERSÃO
DIELÉTRICA E DE EFEITOS NÃO LINEARES NO
CÁLCULO DE CAMPO ELÉTRICO EM TECIDOS
BIOLÓGICOS USANDO O MÉTODO DOS ELEMENTOS
FINITOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica do Centro de Ciências Tecnológicas da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Elétrica.

Orientador: Dr. Ailton Ramos

Joinville

2021

Augusto Knabben, Marcel

Modelagem Computacional da Dispersão Dielétrica e de Efeitos Não Lineares no Cálculo de Campo Elétrico em Tecidos Biológicos Usando o Método dos Elementos Finitos / Marcel Augusto Knabben. - Joinville, 2021.

132 p.

Orientador: Dr. Airton Ramos

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Tecnológicas, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, Joinville, 2021.

1. Cálculo computacional de campo. 2. Dispersão dielétrica. 3. Eletropermeabilização biológica. 4. Tecidos biológicos. 5. Método dos elementos finitos. I. Ramos, Dr. Airton . II. Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências Tecnológicas, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. III. Título

MARCEL AUGUSTO KNABBEN

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DISPERSÃO
DIELÉTRICA E DE EFEITOS NÃO LINEARES NO
CÁLCULO DE CAMPO ELÉTRICO EM TECIDOS
BIOLÓGICOS USANDO O MÉTODO DOS ELEMENTOS
FINITOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica do Centro de Ciências Tecnológicas da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Elétrica.

Banca Examinadora:

Orientador:

Prof. Dr. Airtton Ramos, Dr.
Universidade do Estado de Santa Catarina -
UDESC

Membros:

Prof. Celso Jose Faria de Araujo, Dr.
Universidade do Estado de Santa Catarina -
UDESC

**Prof. Mauricio Valencia Ferreira da Luz,
Dr.**
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Joinville, 16 de julho de 2021

“Não se glorie o sábio em sua sabedoria nem o forte em sua força nem o rico em sua riqueza, mas quem se gloriar, glorie-se nisto: em compreender-me e conhecer-me, pois eu sou o Senhor e ajo com lealdade, com justiça e com retidão sobre a terra, pois é dessas coisas que me agrado“, declara o Senhor.
(Jeremias 9:23-24)

AGRADECIMENTOS

Me alegro profundamente que, num documento tão técnico quanto este, haja espaço para proferir algumas palavras que representam muito do que foram esses dois anos de mestrado. Fico mais feliz ainda com a oportunidade de agradecer àqueles que são os verdadeiros responsáveis pelo êxito deste trabalho. Afinal de contas, temos uma vida fora do mestrado e que, sem sombra de dúvidas, o caminho trilhado é muito mais valioso do que o título conquistado.

Como já era de se esperar, o mestrado foi, do início ao fim, intenso. O cansaço físico, seguido de menos horas de sono, resultaram em algumas "entradas" no cabelo, que são motivos de boas risadas entre amigos. Apesar disso, sigo firme com saúde mental e emocional, pois fui agraciado com a presença de familiares e amigos sempre muito próximos, os quais guardo comigo em todos os dias que têm me sido presenteados aqui na Terra.

Considero, do fundo do meu coração, cada um que viveu ao meu lado, especialmente nesses últimos dois anos, como sendo digno de agradecimentos. Não buscarei citar nomes. Certamente acabaria esquecendo de alguém. Apenas citarei algumas referências e lugares, pois assim tenho certeza de que cada um saberá a influência que tiveram sobre minha vida.

Começo agradecendo a minha família que, desde sempre, me apoiou no caminho dos estudos. "O conhecimento, meu amigo, esse ninguém te tira", é uma boa maneira de resumir o incentivo que me foi presenteado. Pude ser ricamente abençoado com a presença de não um, mas sim de dois irmãos, com os quais tive o privilégio de desfrutar de momentos incomparáveis! As acirradas disputas de CTR, jogos de UNO e partidas de vôlei de praia perduram até os dias de hoje. Não preciso dizer que o título de master-campeão ainda é algo almejado, não é mesmo? Mas, acima de tudo, agradeço pelas risadas, principalmente quando era terminantemente proibido rir devido a seriedade do momento. Porém, era praticamente impossível segurar os risos. Esses momentos alegram profundamente o meu coração. Amo vocês! E como fazer para lidar com três filhos por conta, incluindo ainda a nossa querida Melzitz? Uma missão praticamente impossível, que apenas você poderia realizar. Te amo, mãe! Agradeço também ao engenheiro "sanitário" e sua querida família, pelos almoços e pela parceira de sempre. Essa amizade veio em excelente hora!

Meus amigos de Joinville também fazem parte desse mestrado. Amizades que cultivo até os dias de hoje e que, com toda a certeza, guardarei para sempre comigo. Mesmo nos falando poucas vezes no ano, quando conversamos, parece que os vi no dia anterior. São coisas que somente as verdadeiras amizades proporcionam. Obrigado pelos momentos de convivência cercados por muita alegria. Incluo nesse grupo também as amizades de UDESC, com nossos churrascos e encontros. É gratificante poder estar com vocês!

A grande Itaiópolis, ou "Piçarras do interior", como costumo dizer, tem sido um

lugar de descanso. Pessoas especiais, que me fizeram compreender a beleza existente no jeito simples de se levar a vida. Os churrascos em família, que mesmo fazendo com que eu "cresça para os lados", são sempre muito agradáveis. Os valiosos momentos e brincadeiras com os "bugirs", fazem com que eu me sinta como criança novamente. É um privilégio poder contar com essa amizade de irmãos que temos.

Falando em Itaiópolis, foi justamente por causa de uma certa "mãe solteira" que eu acabei deixando de ser um homem solteiro. Que ironia, não é mesmo? Descobri que a vida é muito mais do que eu jamais imaginei. Agradeço pelos momentos maravilhosos ao teu lado, e também pelos momentos de dificuldade, pois eles têm servido como incontáveis bênçãos para as nossas vidas. Não poderia esquecer da "peste de patas tortas", que está sempre conosco, trazendo tantas alegrias aos nossos corações. Obrigado por me suportarem. Principalmente durante esse mestrado, onde parecia haver mais dúvidas do que certezas. Mesmo não sabendo ao certo do que eu falava, você abria os ouvidos para me escutar e, de repente, a solução do problema surgia. Como? Acho que nunca saberei. Mas é sem dúvidas um dom que você possui. Eu te amo mais do que eu jamais poderia descrever com palavras. Espero um dia poder retribuir tudo o que você significa para mim! Os momentos ao teu lado são únicos. Como costumo dizer, ficar sentado do seu lado, mesmo sem estar fazendo nada, é melhor do que fazer qualquer outra coisa!

Não poderia deixar de fora a Igreja Presbiteriana Jardim das Oliveiras. Agradeço pela vida de cada irmão e irmã, que tem me acolhido em seus braços e em suas orações. Me pergunto frequentemente, como pode um grupo de pessoas, que há algum tempo eu nem sequer conhecia, se tornar tão importante em minha vida? Creio que é justamente como um certo homem costuma dizer: "são coisas que somente o Evangelho faz". Fui colocado em posição de honra, servindo no Grupo de Louvor, e tendo o privilégio de frequentar o Grupo de Jovens. É uma alegria imensa conviver e congregar com todos vocês!

Eu finalizo esse mestrado pronto para a próxima etapa, seguro nas promessas de Jesus que, por graça imerecida, é a fonte de todo o meu sustento e do meu viver. Pois eu sei em quem tenho crido. Obrigado Pai, por tanto me amar, e por colocar tantas pessoas maravilhosas em minha vida!

Um forte abraço a todos vocês! Tamo junto.

*“Porque no Evangelho é revelada a justiça de Deus,
uma justiça que do princípio ao fim é pela fé,
como está escrito: o justo viverá pela fé”.
(Romanos 1, 17)*

RESUMO

Diversas aplicações terapêuticas de campo eletromagnético em animais e em seres humanos exigem que se disponha de ferramentas de análise da distribuição da intensidade dos campos e das correntes elétricas no meio estimulado, bem como a densidade de potência dissipada e o calor gerado localmente. Poucos modelos e métodos estão disponíveis para esse fim, uma vez que os fenômenos relacionados à dispersão dielétrica e efeitos não lineares como a eletroporação de tecidos biológicos são, em geral, de difícil modelagem e demandam grande quantidade de memória e tempo de processamento. Esta dissertação de mestrado apresenta o desenvolvimento de métodos computacionais para modelagem de efeitos dispersivos e não lineares no cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos. O método numérico escolhido é o Método dos Elementos Finitos (MEF), onde um programa de simulação para o cálculo computacional de campo elétrico em tecidos biológicos para duas dimensões e em baixas frequências, intitulado BeTA (*Biological electric Tissue Analyzer*), que do inglês significa Analisador Elétrico de Tecidos Biológicos, foi construído no MatLab® *App Designer*. O BeTA conta com técnicas que auxiliam na escolha do passo de tempo para convergência do processo de cálculo, e com todos os elementos necessários para simulações com o MEF, como a construção de geometrias e malhas de discretização, possibilitando a realização de análises estáticas, dinâmicas (domínio tempo) e fasoriais (domínio frequência), permitindo ainda a modelagem de efeitos dispersivos nos domínios tempo e frequência, e de efeitos não lineares no domínio tempo. A modelagem da dispersão dielétrica é obtida utilizando como referência as curvas de dispersão da condutividade e da constante dielétrica experimentais, obtidas por meio da medição da impedância elétrica dos materiais biológicos. A dispersão dielétrica foi incluída no cálculo utilizando-se o modelo de Debye. Dispersões complexas foram modeladas como a superposição linear de dispersões de primeira ordem, sendo o ajuste dos coeficientes da expansão obtido por meio do algoritmo genético. A modelagem da eletroporação no BeTA contou com a inclusão de um modelo dinâmico presente na literatura, validado para fígado de rato e para o fígado, o rim e o coração de coelho. Para validação do BeTA, foram realizadas simulações com protocolos de eletropermeabilização tipicamente aplicados em terapias, onde as curvas de corrente elétrica resultantes do BeTA foram comparados com as curvas obtidas com o *software* comercial COMSOL Multiphysics®, e com as curvas de corrente elétrica experimentais obtidas de trabalhos científicos na literatura. O BeTA apresentou boa concordância entre os resultados simulados e experimentais.

Palavras-chave: cálculo computacional de campo elétrico, dispersão dielétrica, eletropermeabilização biológica, tecidos biológicos, método dos elementos finitos.

ABSTRACT

There are some therapeutic applications of electromagnetic fields in animals and humans that require tools to analyze the distribution of the intensity of fields and electric currents in the stimulated medium, as well as the density of power dissipated and the heat generated locally. Few models and methods are available for this purpose, since phenomena related to dielectric dispersion and non-linear effects such as electroporation of biological tissues are, in general, difficult to model and require a large amount of memory and processing time. This master's thesis presents the development of computational methods for modeling dispersive and nonlinear effects in the calculation of the electric field in biological tissues. The calculation method designed to perform this task is the Finite Element Method - MEF, where a simulation program for computational calculation with biological tissues at low frequencies and in two dimensions, called BeTA (Biological electric Tissue Analyzer), was built using MatLab® App Designer. The BeTA program has techniques that help in choosing the time step for convergence of the calculation process and with all the necessary steps for simulations with the MEF, such as the construction of geometries and discretization meshes, allowing the realization of static analyzes, in the time domain or in the frequency domain, allowing the inclusion of dispersive effects in the time and frequency domains, and non-linear effects only in the time domain. The modeling of the dielectric dispersion is obtained using the experimental conductivity and dielectric dispersion dispersion curves as a reference, related to the electrical impedance of the biological material. Dielectric dispersion was included in the calculation using the Debye model. Complex dispersions were modeled as the linear superposition of first-order dispersions, with the adjustment of the expansion coefficients obtained by the genetic algorithm. The modeling of electroporation in BeTA was made by the inclusion of a dynamic model present in the literature, validated for rat liver and for rabbit liver, kidney and heart. To validate the BeTA, simulations were carried out with electroporomeabilization protocols typically applied in therapies, where the electrical current curves resulting from BeTA were compared with those obtained with the commercial software COMSOL Multiphysics®, and with the experimental electrical current curves obtained from scientific works in the literature. BeTA showed good agreement between simulated and experimental results.

Keywords: computational calculation of electric field, dielectric dispersion, biological electroporomeabilization, biological tissues, finite element method.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Gráfico das partes real (ϵ') e imaginária (ϵ'') da constante dielétrica, contendo a relaxação na banda de microondas; e as ressonâncias atômica e eletrônica, nas bandas de infravermelho e ultravioleta, respectivamente.	28
Figura 2	– Dinâmica do processo do alinhamento de uma molécula com momento de dipolo não nulo.	29
Figura 3	– Representação de uma mistura homogênea de partículas esféricas idênticas diluídas em um meio dispersor.	32
Figura 4	– Processo de dispersão por polarização de dupla camada iônica.	33
Figura 5	– Curvas de dispersão para o modelo de Debye: (a) condutividade; (b) constante dielétrica. $\sigma_s = 0,1 \text{ S/m}$, $\epsilon_{rs} = 1 \times 10^5$, $\epsilon_{r\infty} = 1000$, $\tau = 10 \text{ }\mu\text{s}$.	36
Figura 6	– Curvas de dispersão do modelo Cole-Cole para órgãos de origem bovina: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.	37
Figura 7	– Efeitos decorrentes da eletropermeabilização biológica na membrana celular.	38
Figura 8	– Discretização do domínio de análise: (a) numeração local de um elemento e potencial escrito como função do potencial dos nós; (b) discretização de um objeto simples (destacado em negrito); (c) numeração local (interna) e global (externa) dos nós dos elementos e indicados.	49
Figura 9	– Esquema para identificação do elemento correspondente à posição de cálculo (x_o, y_o) : (a) elemento corresponde à posição de cálculo; (b) elemento não corresponde à posição de cálculo.	54
Figura 10	– Malha gerada em um domínio de análise circular: (a) forças no centro das arestas; (b) negativo do gradiente para nós fora do domínio de análise.	73
Figura 11	– Exemplos de malha de elementos finitos geradas com o algoritmo implementado no BeTA.	74
Figura 12	– Distribuição das bandas de Debye em um espectro de dispersão para estabelecer o limite dos parâmetros do algoritmo genético, onde: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.	76
Figura 13	– Construção da geometria no BeTA.	77
Figura 14	– Inclusão dos Materiais no BeTA.	79
Figura 15	– Construção da Malha no BeTA.	79
Figura 16	– Opções de Simulação no BeTA.	81
Figura 17	– Opções de Estudo no BeTA.	81
Figura 18	– Opções de Estudo no BeTA.	83
Figura 19	– Tempo de processamento para três tipos de malha mudando o método de solução do sistema de equações lineares: (a) simulações estáticas; (b) simulações fasoriais.	86

Figura 20 – Tempo de processamento para simulações dinâmicas com eletroporação e/ou dispersão inclusos, usando o método do Gradiente Conjugado . . .	87
Figura 21 – Geometrias estudadas no trabalho com destaque do plano Ω para cálculo em duas dimensões, onde: (a) eletrodos cilíndricos; (b) placas paralelas. . .	90
Figura 22 – Comparação entre a corrente simulada no BeTA, e as correntes simuladas no COMSOL Multiphysics® para duas e três dimensões.	92
Figura 23 – Geometria de eletrodos de placas paralelas em duas dimensões: (a) geometria; (b) malha de discretização com eletrodos destacados nas cores vermelha e azul.	96
Figura 24 – Comparação entre os espectros de dispersão de entrada e os espectros obtidos com a geometria de placas paralelas, para uma banda de Debye: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.	98
Figura 25 – Comparação entre os espectros de dispersão de entrada e os espectros obtidos com a geometria de placas paralelas, para seis bandas de Debye: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.	99
Figura 26 – Influência do número de bandas de Debye na forma de onda da corrente: (a) correntes para um número de bandas N_d ; (b) erro relativo à forma de onda da corrente com $N_d = 7$ bandas de Debye.	100
Figura 27 – Influência do passo de tempo na forma de onda da corrente para cada número de bandas: (a) forma de onda da corrente; (b) erro das curvas de corrente com mesmo número de bandas (N_d), mas com passos de tempo diferentes.	102
Figura 28 – Geometria de eletrodos cilíndricos em duas dimensões: (a) geometria; (b) malha de discretização, com eletrodos destacados nas cores vermelha e azul.	103
Figura 29 – Reconstrução do primeiro pulso de tensão do Protocolo A, com componentes até 1 MHz, para o cálculo do erro médio relativo: (a) formas de onda; (b) componentes espectrais.	104
Figura 30 – Reconstrução de um pulso de tensão do Protocolo B com componentes até 1 MHz para o cálculo do erro médio relativo: (a) formas de onda; (b) componentes espectrais.	105
Figura 31 – Representação dos espectros dispersivos com quatro bandas de Debye, para o fígado de coelho: (a) condutividade; (b) constante dielétrica. . .	106
Figura 32 – Representação dos espectros dispersivos com quatro bandas de Debye, para o rim de coelho: (a) condutividade; (b) constante dielétrica. . . .	106
Figura 33 – Representação dos espectros dispersivos com quatro bandas de Debye, para o coração de coelho: (a) condutividade; (b) constante dielétrica. .	108

Figura 34 – Correntes experimentais e simuladas para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=370$ V/cm; (b) $E_o=926$ V/cm; (c) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.	109
Figura 35 – Correntes experimentais e simuladas para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=370$ V/cm; (b) $E_o=926$ V/cm; (c) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.	110
Figura 36 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas).	112
Figura 37 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas).	113
Figura 38 – Correntes experimentais e simuladas para o rim de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=370$ V/cm; (b) $E_o=926$ V/cm; (c) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.	115
Figura 39 – Correntes experimentais e simuladas para o rim de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=370$ V/cm; (b) $E_o=926$ V/cm; (c) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.	116
Figura 40 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o rim de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas).	117

Figura 41 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o rim de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas).	117
Figura 42 – Correntes experimentais e simuladas para o coração de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=926$ V/cm; (b) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D. . .	118
Figura 43 – Correntes experimentais e simuladas para o coração de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=926$ V/cm; (b) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D. . .	119
Figura 44 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o coração de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas).	120
Figura 45 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o coração de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas).	121
Figura 46 – Gráficos de distribuição de grandezas elétricas para o fígado de coelho, estimulado com o Protocolo B, para $E_o = 1481$ V/cm e instante de tempo igual a $190 \mu s$: (a) linhas equipotenciais; (b) mapa vetorial do campo elétrico; (c) gráfico de superfície do módulo da densidade de corrente; (d) gráfico de superfície da condutividade de eletroporação. . .	122
Figura 47 – Comportamento dinâmico da condutividade média de eletroporação na região definida como $2,65 < x < 7,35$ mm e $0 < y < 10$ mm, para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo B, com $E_o = 1481$ V/cm.	123

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	23
1.1	MOTIVAÇÃO	23
1.2	CÁLCULO COMPUTACIONAL DE CAMPO ELÉTRICO EM MEIO BIOLÓGICO	23
1.3	DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS ALMEJADOS	24
1.4	RELEVÂNCIA DO TEMA	25
1.5	ESTRUTURA DO TRABALHO	26
2	INTERAÇÃO DO CAMPO ELÉTRICO COM TECIDOS BIOLÓGICOS	27
2.1	INTRODUÇÃO	27
2.2	DISPERSÃO DIELÉTRICA EM TECIDOS BIOLÓGICOS	28
2.2.1	Dispersão por relaxação dipolar	29
2.2.2	Dispersão por polarização interfacial	31
2.2.3	Dispersão por polarização de dupla camada iônica	32
2.2.4	Modelo geral da dispersão de primeira ordem	34
2.2.5	Modelos empíricos de dispersão dielétrica	35
2.3	ELETROPERMEABILIZAÇÃO DE TECIDOS BIOLÓGICOS	38
2.3.1	Modelos de eletropermeabilização no nível celular	39
2.3.2	Modelos de eletropermeabilização de tecidos biológicos	41
2.3.3	Caracterização da eletropermeabilização de tecidos biológicos	45
3	CÁLCULO COMPUTACIONAL DE CAMPO ELÉTRICO EM TECIDOS BIOLÓGICOS	47
3.1	MÉTODOS COMPUTACIONAIS PARA CÁLCULO DE CAMPO ELÉTRICO	47
3.1.1	Métodos numéricos para cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos	47
3.1.2	O método dos elementos finitos	48
3.2	MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DISPERSÃO DIELÉTRICA EM TECIDOS BIOLÓGICOS	54
3.2.1	Dispersão dielétrica no domínio frequência	54
3.2.2	Dispersão dielétrica no domínio tempo	55
3.2.3	Cálculo da função de dispersão no domínio discreto	58
3.3	MODELAGEM COMPUTACIONAL DA ELETROPERMEABILIZAÇÃO DE TECIDOS BIOLÓGICOS	60
3.4	MÉTODOS NUMÉRICOS PARA SOLUÇÃO DOS SISTEMAS DE EQUAÇÕES LINEARES	61

3.4.1	Método da Fatoração LU	62
3.4.2	Método da Inversão Matricial	63
3.4.3	Método do Gradiente Conjugado	63
3.4.4	Método de Gauss-Seidel	63
3.5	CÁLCULO DAS GRANDEZAS DISTRIBUÍDAS E DAS GRANDEZAS GLOBAIS	65
3.5.1	Densidade de energia elétrica e energia elétrica armazenada .	65
3.5.2	Densidade de potência dissipada e potência dissipada	65
3.5.3	Carga elétrica total nos eletrodos	66
3.5.4	Corrente elétrica	66
3.5.5	Resistência elétrica	67
3.5.6	Capacitância	67
4	PROGRAMA DE SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL EM TECIDOS BIOLÓGICOS - BETA	69
4.1	ALGORITMO PARA CONSTRUÇÃO DA MALHA DE ELEMENTOS FINITOS	69
4.2	ALGORITMO GENÉTICO PARA REPRESENTAÇÃO DOS ESPECTROS DE DISPERSÃO DE TECIDOS BIOLÓGICOS	74
4.3	ETAPAS PARA SIMULAÇÕES COM O BETA	77
4.3.1	Construção da Geometria	77
4.3.2	Inclusão dos Materiais	78
4.3.3	Construção da Malha	79
4.3.4	Definições de Simulação	80
4.3.5	Definição do Estudo	81
4.3.6	Resultados no BeTA	82
4.4	ANÁLISE DE CONVERGÊNCIA E TEMPO DE PROCESSAMENTO NO BETA	84
4.4.1	Passo de tempo para convergência	84
4.4.2	Tempo de processamento para simulações	85
5	PROCEDIMENTOS DE SIMULAÇÃO PARA VALIDAÇÃO DO BETA	89
5.1	AMOSTRAS DE TECIDOS DE COELHO	89
5.2	PROTOCOLOS DE ELETROPERMEABILIZAÇÃO BIOLÓGICA .	89
5.3	SOFTWARES DE SIMULAÇÃO	91
5.3.1	Modelagem da eletroporação no COMSOL Multiphysics® . .	92
5.3.2	Modelagem da dispersão dielétrica no COMSOL Multiphysics®	93
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	95
6.1	VALIDAÇÃO DA MODELAGEM DA DISPERSÃO DIELÉTRICA .	95

6.1.1	Espectros de dispersão para uma banda de Debye	97
6.1.2	Espectros de dispersão para seis bandas de Debye	97
6.1.3	Análise das bandas de Debye e do passo de tempo nas simulações	99
6.2	VALIDAÇÃO DA MODELAGEM DA ELETROPORAÇÃO	103
6.2.1	Representação dos espectros de dispersão dielétrica	103
6.2.2	Eletropermeabilização biológica em amostras de fígado de coelho	108
6.2.3	Eletropermeabilização biológica em amostras de rim de coelho	114
6.2.4	Eletropermeabilização biológica em amostras de coração de coelho	114
6.3	DISTRIBUIÇÃO DE GRANDEZAS ELÉTRICAS NO BETA	121
7	CONCLUSÃO	125
8	TRABALHOS FUTUROS	127
	REFERÊNCIAS	129

1 INTRODUÇÃO GERAL

O presente capítulo engloba os principais itens que possibilitaram o desenvolvimento do tema abordado nessa dissertação. No decorrer do capítulo, serão mostradas a motivação para a pesquisa, a identificação do problema, o objetivo que pretende-se alcançar com a realização deste trabalho e as contribuições para o tema.

1.1 MOTIVAÇÃO

O cálculo computacional de campo eletromagnético passou a ser muito utilizado nas últimas décadas quanto aos fenômenos relacionados à interação de campo elétrico e magnético com tecidos biológicos. Aplicações de campos eletromagnéticos em procedimentos terapêuticos incluem a eletroquimioterapia de tumores, estimulação magnética transcraniana, diatermia por meio de ondas curtas e regeneração óssea através dos campos magnéticos pulsados, entre outras (RAMOS; RAIZER; MARQUES, 2003) (EGGETT, 2004), (SHUPAK; PRATO; THOMAS, 2003), (ROSSINI; ROSSI, 2007). Em todas essas importantes aplicações, existe a necessidade do estudo da distribuição da intensidade dos campos e das correntes elétricas no meio estimulado, bem como a densidade de potência dissipada e o calor gerado. Poucos modelos e métodos estão disponíveis para esse fim, uma vez que os fenômenos relacionados à dispersão dielétrica e efeitos não lineares são, em geral, de difícil modelagem e demandam grande quantidade de memória e tempo de processamento. Portanto, existe uma clara necessidade do desenvolvimento de novas técnicas e abordagens, que possibilitem a inclusão desses fenômenos nos métodos convencionais de cálculo de campo elétrico, como elementos finitos (MEF) e diferenças finitas (MDF).

1.2 CÁLCULO COMPUTACIONAL DE CAMPO ELÉTRICO EM MEIO BIOLÓGICO

O uso de métodos numéricos para a solução de problemas eletromagnéticos que envolvem geometrias complexas e a combinação de diferentes materiais é algo indispensável para a obtenção de resultados preliminares confiáveis. Ainda mais tratando-se de materiais biológicos, onde a obtenção de soluções analíticas que descrevam corretamente a não linearidade e os processos dispersivos envolvidos é de difícil obtenção.

Simulações envolvendo fenômenos elétricos em materiais de origem biológica, como células isoladas ou tecidos, têm sido realizadas com base em métodos tradicionais, como o MEF e o MDF. Contudo, nos últimos anos, devido a necessidade de inclusão de fenômenos como a dispersão dielétrica e efeitos não lineares nas análises, o Método do Circuito Equivalente (MCE) foi proposto (RAMOS; RAIZER; MARQUES, 2003), (SUZUKI et al., 2017). O método das diferenças finitas é bastante utilizado de maneira recursiva, quando a solução de problemas baseados em outros métodos pode ser muito imprecisa ou muito complexa, como problemas que envolvem altas frequências (BARNETT; WEAVER,

1991), (DEBRUIN; KRASSOWSKA, 1998). Como a malha de elementos retangulares geralmente torna o processo de discretização ineficiente, em frequências baixas, o método dos elementos finitos é preferido. Em simulações envolvendo a eletropermeabilização biológica, por exemplo, com variação temporal e com poucas células, alguns pesquisadores utilizaram o MDF para a resolução da equação de Smoluchowski (BARNETT; WEAVER, 1991), ou para simular a distribuição de campo e corrente elétrica em uma única célula (DEBRUIN; KRASSOWSKA, 1998). Os resultados de maior interesse consistem na obtenção da distribuição de campo e densidade de corrente elétrica, temperatura da amostra e aumento na condutividade no tecido.

O método dos elementos finitos tem sido utilizado em simulações de eletropermeabilização em tecidos biológicos com modelos estáticos ou dinâmicos. O principal objetivo dos pesquisadores tem sido determinar a região espacial eletropermeabilizada para uma dada geometria dos eletrodos, e protocolo de eletropermeabilização (LANGUS et al., 2016), (MIKLAVCIC, 2019). O método do circuito equivalente foi proposto por (RAMOS; RAIZER; MARQUES, 2003), como um método de cálculo com variação temporal da distribuição do campo elétrico e da corrente elétrica em um meio com baixa condutividade e elevada constante dielétrica. Esse método é baseado em uma malha de elementos de circuito elétrico concentrados (condutâncias e capacitâncias), capazes de modelar os processos de condução e polarização elétrica nos materiais envolvidos. Em tecidos biológicos, o método do circuito equivalente permite a modelagem de efeitos dispersivos de primeira ordem na amostra, bem como simulações com variação temporal da corrente elétrica e da temperatura (WEINERT, 2020).

1.3 DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS ALMEJADOS

Com base no que foi discutido até então, essa dissertação propõe o desenvolvimento de um programa de simulação computacional em elementos finitos para o cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos, que forneça resultados realistas e confiáveis, através da inclusão de modelos de dispersão dielétrica e da eletropermeabilização de tecidos biológicos. Para maior clareza da finalidade do trabalho, foram listados os seguintes objetivos específicos:

- Desenvolvimento de um algoritmo para representar as curvas de dispersão de tecidos biológicos em função de um número de dispersões de Debye, definido à critério do usuário;
- Inclusão de um modelo de dispersão dielétrica no programa de simulação por elementos finitos que represente os fenômenos dispersivos, típicos dos tecidos biológicos;
- Modelagem da eletropermeabilização de tecidos biológicos para estimulação por pulsos de alta tensão, por meio da inclusão de um modelo dinâmico de eletroporação;

- Construção de um *software* de simulação para o cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos com o método dos elementos finitos, que englobe todas as etapas do processo de cálculo computacional;
- Comparação dos resultados obtidos como fruto desse trabalho, com os resultados presentes na literatura, para validação e confiabilidade do programa de simulação computacional.
- Modelagem da eletroporação e da dispersão dielétrica no *software* comercial COMSOL Multiphysics® para elevar o nível de confiabilidade dos resultados.
- Verificar a necessidade de inclusão da dispersão dielétrica na modelagem do cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos.

1.4 RELEVÂNCIA DO TEMA

Um dos programas de elementos finitos muito utilizado para o cálculo de campo elétrico e de campo magnético em duas dimensões e em baixas frequências, é o FEMM (Finite Element Method Magnetics). Outro programa, também de elementos finitos, é o COMSOL Multiphysics®, que apesar de necessitar de licença para sua utilização, possibilita a realização de cálculo de campo eletromagnético para geometrias tridimensionais e em altas frequências. Contudo, ambos apresentam em comum o fato da dificuldade ou impossibilidade da inclusão de modelos dispersivos e não lineares para representar os fenômenos que tipicamente ocorrem na interação do campo elétrico com tecidos biológicos. O trabalho recente de (WEINERT, 2020), realizou a modelagem da eletroporação de tecidos biológicos no COMSOL Multiphysics®, obtendo boa concordância entre os resultados experimentais e simulados para bandas de frequência com baixa influência da dispersão dielétrica. No entanto, para frequências onde a dispersão dielétrica dos tecidos era intensa, a ausência da inclusão de um modelo dispersivo provocou erros exorbitantes entre os resultados experimentais e simulados, enfatizando a necessidade da inclusão da dispersão dielétrica no processo de cálculo. Apesar de existirem modelos matemáticos que tratem do fenômeno da dispersão dielétrica, a dificuldade reside na obtenção de métodos computacionais eficientes que possibilitem a inclusão dos modelos de dispersão dielétrica nos métodos de cálculo computacional, como é o caso do método dos elementos finitos.

O MCE, proposto por (RAMOS, 2003), inclui a modelagem de materiais dispersivos por meio de um circuito elétrico com parâmetros distribuídos nos volumes dos elementos discretizados, possibilitando também a inclusão da eletroporação (WEINERT, 2020). Apesar do MCE fornecer resultados confiáveis para análises elétricas, ele permite apenas a discretização com elementos retangulares, prejudicando a representação de geometrias com formas complexas.

Nesse sentido, a proposta dessa dissertação se justifica claramente na necessidade de um programa de simulação computacional com o método dos elementos finitos, que

engloba a modelagem da dispersão dielétrica e da eletroporação para cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos.

1.5 ESTRUTURA DO TRABALHO

O trabalho foi dividido em oito capítulos de maneira a apresentar, em ordem cronológica, as etapas concluídas ao longo do desenvolvimento dessa dissertação de mestrado. O Capítulo 2 aborda os conceitos elementares relacionados a interação de campo elétrico com tecidos biológicos, e os efeitos macroscópicos resultantes de sua aplicação. O Capítulo 3 trata das técnicas para a realização do cálculo computacional de campo elétrico, e a modelagem computacional da eletroporação e da dispersão dielétrica. O Capítulo 4 apresenta o *software* de simulação computacional em tecidos biológicos intitulado BeTA, desenvolvido durante a realização dessa dissertação de mestrado. O Capítulo 5 discute os métodos e técnicas empregados para validação dos resultados fornecidos pelo BeTA. O Capítulo 6 apresenta os resultados obtidos com o BeTA, e faz uma discussão acerca dos mesmos. Por fim, a conclusão e sugestões de trabalhos futuros são mostradas nos Capítulos 7 e 8.

2 INTERAÇÃO DO CAMPO ELÉTRICO COM TECIDOS BIOLÓGICOS

Para discutirmos os mecanismos físicos relacionados a interação de campo elétrico com tecidos biológicos de maneira sucinta, é necessário conhecer a estrutura que compõe os tecidos biológicos. Embora este trabalho tenha como foco o desenvolvimento de um *software* de simulação computacional que garanta bons resultados no cálculo de campo elétrico em baixas frequências em tecidos biológicos, considera-se uma breve revisão dos principais fenômenos decorrentes da interação de campo elétrico com materiais biológicos de fundamental importância. Além desses assuntos, este capítulo dissertará sobre os modelos matemáticos utilizados para representar a dispersão dielétrica e a eletropermeabilização de tecidos biológicos.

2.1 INTRODUÇÃO

Tecidos biológicos são, indiscutivelmente, estruturas complexas, o que torna a análise dos fenômenos elétricos que decorrem da interação de campo elétrico com sistemas biológicos de difícil compreensão. Em uma tentativa de facilitar o entendimento, vamos separar os mecanismos elétricos associados aos tecidos biológicos em dois níveis, onde o primeiro nível de interesse consiste em analisar a interação do campo elétrico com fluidos biológicos em sua fase líquida; e o segundo nível busca analisar os efeitos que decorrem da interação do campo elétrico com as membranas celulares.

Os fluidos biológicos são compostos pela contribuição de correntes elétricas de condução e de difusão, que comportam um grande número de componentes morfológicos distintos. No nível microscópico, observa-se a presença de íons e moléculas polares em abundância, como a água, proteínas, lipídios, hormônios e partículas coloidais. Os efeitos no nível macroscópico, levando em conta a estrutura de tecidos biológicos, resultam em intensas polarizações, e como consequência, o fenômeno que chamamos de dispersão dielétrica (BARNES, 2007).

O campo elétrico em membranas celulares não apresenta um comportamento bem definido, devido a três pontos fundamentais: anisotropia, em virtude da alta resistividade elétrica e baixa permissividade dielétrica; não-homogeneidade, fazendo com que o campo elétrico não se distribua de maneira uniforme em sua estrutura; e o surgimento de poros hidrofílicos, resultantes da aplicação de campo elétrico muito intenso na membrana. Esse último fenômeno é conhecido como eletropermeabilização de tecidos biológicos, e será melhor discutido nas próximas seções.

Quando levamos em conta a interação de fluidos biológicos e membranas, ambos na presença de campo elétrico, observamos que ocorre uma seletividade no transporte de íons carregados e moléculas para o interior das membranas celulares, modificando a distribuição de íons nas proximidades da camada das membranas, e consequentemente

alterando as ligações de novas moléculas em suas superfícies. Esse processo resulta na mudança do comportamento das células, e portanto, de todo o tecido ao qual as células estão relacionadas (BARNES, 2007).

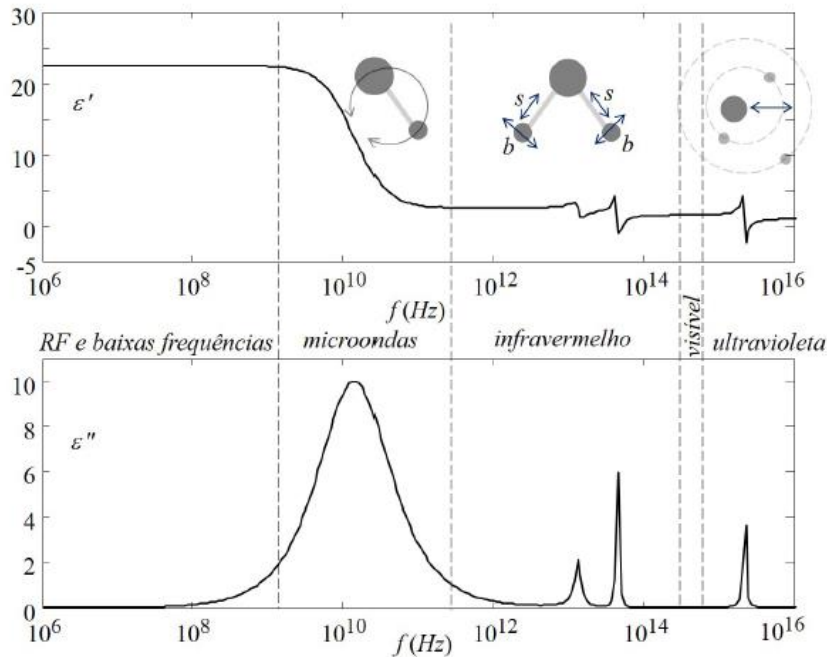
Uma vez discutido como campos elétricos de baixas frequências afetam o comportamento microscópico dos tecidos biológicos, a próxima seção vai tratar apenas dos fenômenos macroscópicos, que são a dispersão dielétrica e a eletropermeabilização de tecidos biológicos.

2.2 DISPERSÃO DIELETRICA EM TECIDOS BIOLÓGICOS

Nessa seção, serão discutidos os mecanismos físicos que resultam na dispersão dielétrica em tecidos biológicos de maneira detalhada, juntamente com os modelos matemáticos que a descrevem.

O processo de polarização dos materiais causa um fenômeno que chamamos de dispersão dielétrica, que define a maneira com que a constante dielétrica de um material varia com a frequência do campo elétrico aplicado. A Figura 1, retirada de (RAMOS, 2020), mostra os casos gerais de polarização que ocorrem no espectro.

Figura 1 – Gráfico das partes real (ϵ') e imaginária (ϵ'') da constante dielétrica, contendo a relaxação na banda de microondas; e as ressonâncias atômica e eletrônica, nas bandas de infravermelho e ultravioleta, respectivamente.



Fonte: (RAMOS, 2020).

De maneira geral, existem dois fenômenos dispersivos dominantes, que são a relaxação dipolar e a ressonância. Como a ressonância ocorre apenas a partir do infravermelho, ela não será discutida nesse trabalho, uma vez que os tecidos biológicos apresentam dispersão

dielétrica intensa apenas na banda que se estende desde baixas frequências, até frequências na faixa de microondas. Mesmo assim, optou-se por apresentar uma esquema geral dos comportamentos dispersivos no espectro eletromagnético para que o leitor possa se situar em quais faixas de frequência estamos nos referindo.

Além da relaxação dipolar, existem ainda outros dois mecanismos dispersivos muito importantes que ocorrem em frequências mais baixas, que são a polarização de dupla camada iônica, e a polarização interfacial (FOSTER; SCHWAN, 1995). Todos esses fenômenos serão discutidos a seguir.

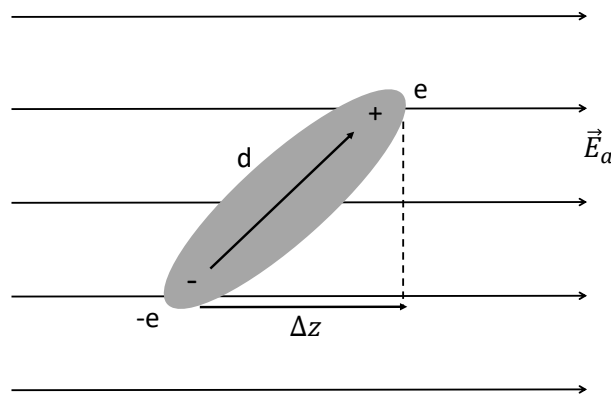
2.2.1 Dispersão por relaxação dipolar

O nome relaxação está relacionado ao atraso do alinhamento dos dipolos que constituem a estrutura molecular do tecido. São necessárias duas condições para que a relaxação ocorra:

- As moléculas que constituem o tecido devem apresentar momento de dipolo permanente não nulo;
- Os dipolos devem apresentar grau de liberdade para que possam se movimentar (o que não ocorre para diversos materiais em estado sólido, por exemplo).

Para compreender o processo de dispersão por relaxação dipolar, é necessário entender como o processo dinâmico do alinhamento de uma molécula dipolar ocorre, que está representado na Figura 2.

Figura 2 – Dinâmica do processo do alinhamento de uma molécula com momento de dipolo não nulo.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Para um degrau de campo elétrico aplicado na direção z do sistema de coordenadas, o dipolo tende a se alinhar com o campo elétrico aplicado. No entanto, esse alinhamento não é instantâneo, devido a colisão com os próprios átomos e moléculas presentes na estrutura do material por causa da agitação térmica. O atraso no processo de alinhamento

dos dipolos é justamente o que dá origem a dispersão dielétrica por relaxação dipolar. Aplicando a segunda lei de Newton e integrando em ambos os lados, obtemos a Equação (2.1) que descreve a taxa de variação do momento de dipolo da molécula (RAMOS, 2020),

$$\frac{dp_z}{dt} = \frac{e}{m} \int_0^t F_z dt' - \frac{\gamma}{m} p_z \quad (2.1)$$

onde p_z é o valor médio do momento de dipolo do meio projetado na direção do campo aplicado, F_z é a força de alinhamento, γ é o coeficiente de atrito dinâmico, m é a massa do dipolo e $m/\gamma = \tau_d$ é o que definimos como sendo o tempo de relaxação.

Podemos escrever a Equação (2.1) em um formato mais apropriado, como mostra a Equação (2.2).

$$\frac{dp_z}{dt} = \frac{e\tau_d/m \int_0^t F_z dt' - p_z}{\tau_d} \quad (2.2)$$

Em regime permanente, temos que $dp_z/dt = 0$. Ou seja, o dipolo está alinhado na direção z . Nessa condição, o termo integrativo pode ser calculado de acordo com a própria relação entre o momento de dipolo médio e o campo elétrico aplicado, conforme mostra a Equação (2.3), obtida por meio da função de distribuição de probabilidade de Boltzmann (RAMOS, 2016),

$$p_\infty = \left(\frac{p_o^2}{3K_B T} \right) E_z = \alpha_{do} E_z \quad (2.3)$$

onde K_B é a constante de Boltzmann; T é a temperatura do meio em graus Kelvin; p_o é o momento de dipolo molecular permanente; p_∞ é o momento de dipolo da molécula em regime permanente; E_z é o campo elétrico aplicado na direção z do sistema de coordenadas; e α_{do} é a polarizabilidade dipolar.

Assim, substituindo a Equação (2.3) em (2.2), obtemos a equação de relaxação mostrada em (2.4), que descreve a dinâmica de alinhamento do dipolo.

$$\frac{dp_z}{dt} = \frac{p_\infty - p_z}{\tau_d} \quad (2.4)$$

Ao invés de aplicar um degrau de campo elétrico, podemos considerar que o campo está variando senoidalmente no tempo. Com isso, reescrevemos a Equação (2.4) no domínio frequência por meio da análise fasorial, como mostra a Equação (2.5).

$$j\omega \dot{p}_z = \frac{\alpha_{do} \dot{E} - \dot{p}_z}{\tau_d} \quad \rightarrow \quad \dot{p}_z = \frac{\alpha_{do} \dot{E}}{1 + j\omega \tau_d} \quad (2.5)$$

Podemos, então, calcular a polarização macroscópica do meio, de acordo com a Equação (2.6),

$$\dot{\vec{P}} = N_m \dot{p}_z \vec{u}_z = \hat{\chi}_e \varepsilon_o \dot{\vec{E}} \quad (2.6)$$

onde $\hat{\chi}_e$ é a susceptibilidade elétrica do meio; ε_o é a permissividade elétrica no vácuo; e N_m é o número de moléculas do meio por unidade de volume.

A constante dielétrica complexa é, então, obtida como mostra a Equação (2.7),

$$\hat{\varepsilon}_r = 1 + \hat{\chi}_e = 1 + \left(\frac{N_m \alpha_{do}}{\varepsilon_o} \right) \left(\frac{1}{1 + j\omega\tau_d} \right) \quad (2.7)$$

onde $N_m \alpha_{do} / \varepsilon_o$ é a amplitude de dispersão da constante dielétrica.

Uma vez que existe apenas um tempo de relaxação associado, esse modelo descreve uma dispersão de primeira ordem, mais conhecida como relaxação ou modelo de Debye. Vale ressaltar que a Equação (2.7) é aplicada apenas para substâncias puras e homogêneas. Em misturas e outros tipos de substâncias, esse modelo pode ser utilizado combinando vários tempos de relaxação para fornecer resultados mais realistas. Essa técnica foi utilizada nesse trabalho para modelar a dispersão dielétrica, como será discutido no próximo capítulo.

2.2.2 Dispersão por polarização interfacial

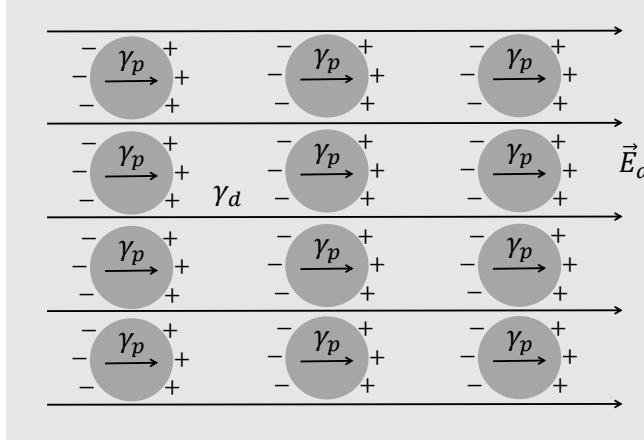
O mecanismo de dispersão por polarização interfacial ocorre devido ao acúmulo de cargas (tanto cargas livres, quanto cargas de polarização) na interface entre dois meios com condutividades e/ou permissividades diferentes, o que afeta a distribuição do campo elétrico, a polarização e a densidade de corrente em todo o volume do objeto (RAMOS, 2020). Ou seja, diferentemente da relaxação dipolar que ocorre no nível molecular, a polarização interfacial é observada apenas no nível macroscópico.

A dispersão por polarização interfacial ocorre tipicamente em materiais heterogêneos, e em frequências intermediárias à relaxação dipolar e à polarização de dupla camada iônica. Ela depende da geometria das interfaces internas do objeto em questão.

Na literatura, um modelo bem difundido, denominado modelo Maxwell-Wagner, é aplicado a uma mistura homogênea de partículas esféricas idênticas, diluídas em um meio dispersor, usado para representar uma suspensão de células biológicas. A Figura 3 mostra uma representação planar dessa mistura (RAMOS, 2020).

As partículas diluídas tem condutividade complexa $\gamma_p = \sigma_p + j\omega\varepsilon_p$, enquanto o meio dispersor apresenta condutividade complexa $\gamma_d = \sigma_d + j\omega\varepsilon_d$. Assim, haverá acúmulo de carga nas interfaces entre os dois meios, modificando a condutividade média (ou macroscópica) do objeto, que pode ser obtida por meio do modelo Maxwell-Wagner, como

Figura 3 – Representação de uma mistura homogênea de partículas esféricas idênticas diluídas em um meio dispersor.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

mostra a Equação (2.8),

$$\sigma_m + j\omega\varepsilon_m = (\sigma_d + j\omega\varepsilon_d) \frac{2(1-c)(\sigma_d + j\omega\varepsilon_d) + (1+2c)(\sigma_p + j\omega\varepsilon_p)}{(2+c)(\sigma_d + j\omega\varepsilon_d) + (1-c)(\sigma_p + j\omega\varepsilon_p)} \quad (2.8)$$

onde $\sigma_m + j\omega\varepsilon_m$ é a condutividade média complexa resultante do meio, e c é a fração volumétrica ocupada pelas partículas.

Separando as partes real e imaginária da Equação (2.8), obtemos então a condutividade e a constante dielétrica (macroscópicas) do meio, como mostram as Equações (2.9) e (2.10),

$$\varepsilon_r(\omega) = \varepsilon_{r\infty} + \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{1 + \omega^2\tau^2} \quad (2.9)$$

$$\sigma(\omega) = \sigma_s + (\sigma_\infty - \sigma_s) \frac{\omega^2\tau^2}{1 + \omega^2\tau^2} \quad (2.10)$$

onde ε_{rs} e $\varepsilon_{r\infty}$ são, respectivamente, a constante dielétrica em baixas e em altas frequências; e σ_s e σ_∞ são, respectivamente, a condutividade em baixas e em altas frequências.

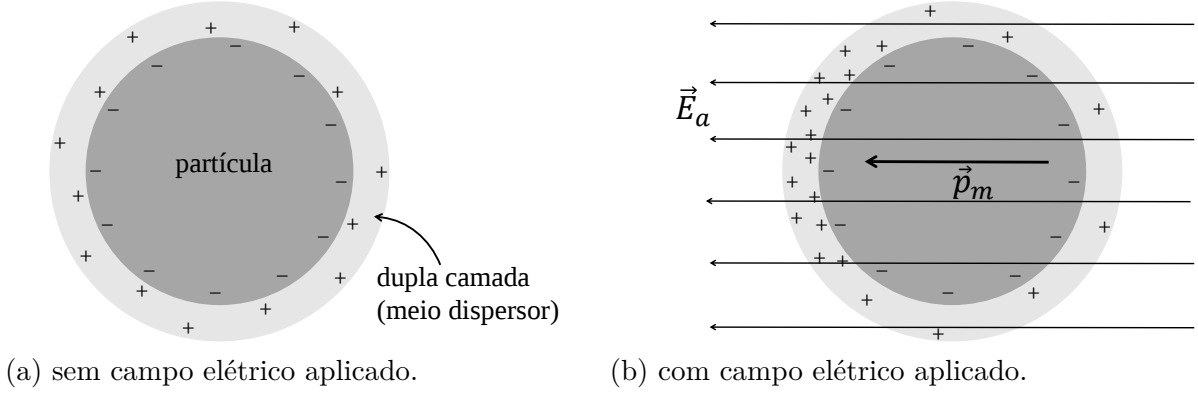
Concluimos então que, assim como a relaxação dipolar, o mecanismo de dispersão por polarização interfacial também resulta em uma dispersão de primeira ordem.

2.2.3 Dispersão por polarização de dupla camada iônica

Um caso particular da polarização interfacial é a polarização de dupla camada iônica, que é um dos mecanismos que mais contribui com a dispersão dielétrica em tecidos biológicos. Esse tipo de dispersão está presente em misturas, onde existam pequenas partículas inseridas em um meio dispersor, que pode ser um isolante, um condutor, ou até mesmo um eletrólito, sendo estes em estado líquido ou sólido (RAMOS, 2020).

Para que esse mecanismo de dispersão ocorra, é necessário que no meio dispersor existam cargas elétricas livres que possam se deslocar livremente, e que nas partículas existam cargas elétricas estáticas, com sinal contrário às cargas livres. A Figura 4 mostra o processo de polarização de dupla camada iônica ocorrendo em duas etapas.

Figura 4 – Processo de dispersão por polarização de dupla camada iônica.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Podemos considerar as partículas como sendo células biológicas diluídas em um eletrólito. Essas células podem conter cargas estáticas em sua superfície interna, seja pela absorção de elétrons do meio externo, ou por um processo de ionização natural das moléculas de sua superfície. Independente de qual seja o processo, o meio dispersor fornecerá íons de sinal contrário (íons positivos) que se acumulam em torno da superfície das células, formando uma nuvem elétrica de blindagem, que é justamente o que denominamos de dupla camada, como mostrado na Figura 4(a).

Quando aplicamos um campo elétrico, existirá um fluxo de íons contrários que se deslocam por condução e por difusão para a extremidade indicada pelo sentido do campo aplicado, como mostra a Figura 4(b). Esse deslocamento gera uma distribuição não uniforme de íons nas superfícies das células, o que resulta em um momento de dipolo induzido.

O aumento da constante dielétrica, devido a redistribuição iônica na superfície de uma partícula de raio R e condutividade complexa γ_p , em um meio dispersor com condutividade complexa γ_d , é mostrado na Equação (2.11) (RAMOS, 2020),

$$\Delta\hat{\epsilon}_p = \left(\frac{e^2 R n_s}{\epsilon_o K_B T} \right) \left(\frac{3\gamma_d}{\gamma_p + 2\gamma_d} \right) \left(\frac{1}{1 + j\omega\tau} \right) \quad (2.11)$$

onde o tempo de relaxação é calculado em (2.12),

$$\tau = \frac{eR^2}{2\mu K_B T} \quad (2.12)$$

sendo n_s a densidade superficial de íons contrários; e μ a mobilidade iônica no meio dispersor.

2.2.4 Modelo geral da dispersão de primeira ordem

Conforme já discutido anteriormente, o modelo de dispersão de primeira ordem é também conhecido como modelo ou relaxação de Debye, onde existe apenas um único tempo de relaxação associado. Esse modelo se limita a aplicação de objetos e substâncias homogêneas.

A Equação (2.13), mostra o modelo de Debye para a constante dielétrica macroscópica do meio na forma complexa,

$$\hat{\varepsilon}_r(\omega) = \varepsilon_{r\infty} + \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{1 + j\omega\tau} \quad (2.13)$$

onde definimos o termo $\Delta\varepsilon_r = \varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty}$ como sendo a amplitude de dispersão da constante dielétrica.

Podemos separar a Equação (2.13) em partes real e imaginária, definindo $\hat{\varepsilon}_r = \varepsilon' - j\varepsilon''$, onde o sinal de negativo foi empregado para tornar a parte imaginária positiva (RAMOS, 2020).

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_{r\infty} + \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{1 + \omega^2\tau^2} \quad (2.14)$$

$$\varepsilon''(\omega) = \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{1 + \omega^2\tau^2} \omega\tau \quad (2.15)$$

De maneira correlacionada, a dispersão da constante dielétrica afeta também a condutividade macroscópica do meio. Isso pode ser observado, considerando a densidade de corrente total do meio na forma fasorial, como mostra a Equação (2.16),

$$\dot{\vec{J}} = \dot{\vec{J}}_c + \dot{\vec{J}}_d = \sigma_s \dot{\vec{E}} + j\omega(\varepsilon' - j\varepsilon'')\varepsilon_o \dot{\vec{E}} \quad (2.16)$$

onde $\dot{\vec{J}}_c$ e $\dot{\vec{J}}_d$ são, respectivamente, as densidades de corrente de condução e de deslocamento do meio; e σ_s é a condutividade estática ou condutividade em baixas frequências.

Organizando os termos de (2.16), obtemos a Equação (2.17),

$$\dot{\vec{J}} = (\sigma_s + \underbrace{\omega\varepsilon''\varepsilon_o}_{\Delta\sigma}) \dot{\vec{E}} + j\omega\varepsilon'\varepsilon_o \dot{\vec{E}} \quad (2.17)$$

onde a condutividade real do meio recebe a contribuição de um termo $\Delta\sigma$ que varia linearmente com a frequência, denominado de amplitude de dispersão da condutividade.

Esse resultado não significa que existe um número maior de íons ou moléculas portadoras de carga, livres no meio. Mas é devido ao movimento de vibração das cargas ligadas a própria estrutura do material com o campo elétrico senoidal aplicado, que passam a contribuir com a condução global de corrente elétrica no objeto.

Podemos escrever uma outra expressão para a condutividade real do meio, substituindo o termo ε'' definido em (2.15), como mostra a Equação (2.18),

$$\sigma(\omega) = \sigma_s + \varepsilon_o \frac{(\varepsilon_{r_s} - \varepsilon_{r_\infty})}{1 + \omega^2 \tau^2} \omega^2 \tau = \sigma_s + \varepsilon_o \frac{(\sigma_\infty - \sigma_s)}{1 + \omega^2 \tau^2} \omega^2 \tau^2 \quad (2.18)$$

onde a segunda igualdade em (2.18) foi obtida tendendo a frequência angular ω ao infinito, como mostra a Equação (2.19).

$$\sigma_\infty = \lim_{\omega \rightarrow \infty} \sigma(\omega) = \sigma_s + \lim_{\omega \rightarrow \infty} \frac{\varepsilon_o(\varepsilon_{r_s} - \varepsilon_{r_\infty})}{1 + \omega^2 \tau^2} \omega^2 \tau = \sigma_s + \frac{\varepsilon_o(\varepsilon_{r_s} - \varepsilon_{r_\infty})}{\tau} \quad (2.19)$$

A Equação (2.19) mostra uma relação muito importante, que associa as amplitudes de dispersão da condutividade e da constante dielétrica com o tempo de relaxação τ , como mostra a Equação (2.20),

$$\frac{\overbrace{(\sigma_\infty - \sigma_s)}^{\Delta\sigma}}{\tau} = \varepsilon_o \frac{\overbrace{(\varepsilon_{r_s} - \varepsilon_{r_\infty})}^{\Delta\varepsilon_r}}{\tau} \quad (2.20)$$

A Figura 5 mostra o comportamento de ε' , ε'' e de σ , uma vez que o modelo de Debye é de fundamental importância nesse trabalho.

2.2.5 Modelos empíricos de dispersão dielétrica

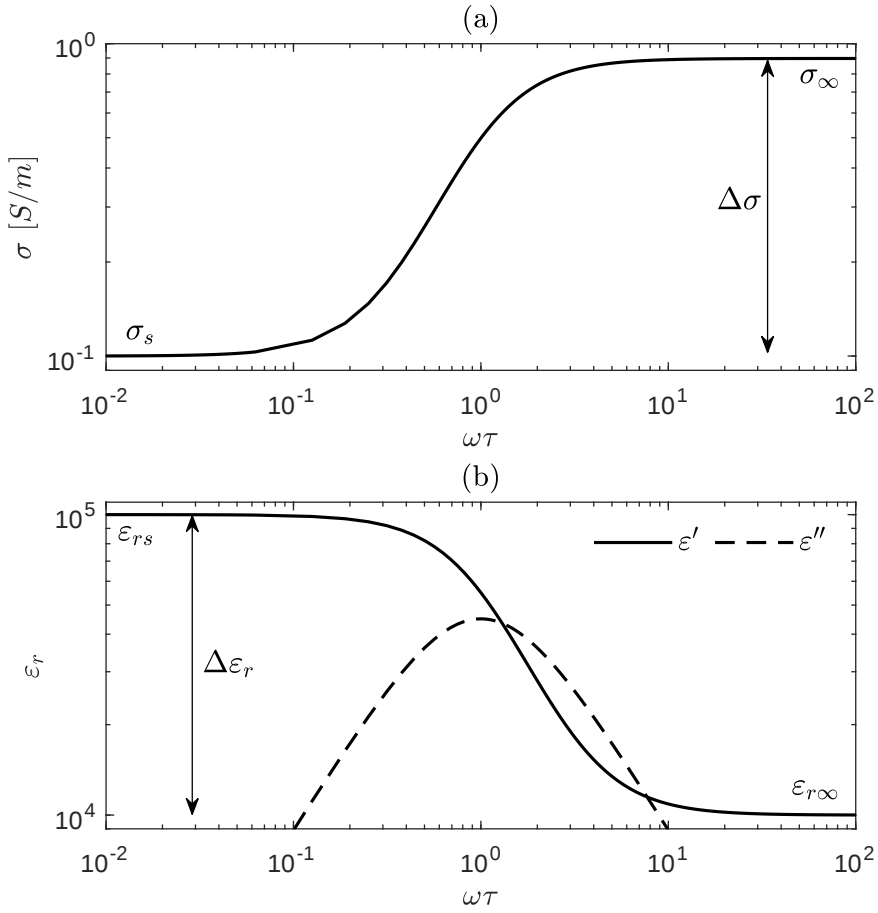
Como foi mostrado ao longo do capítulo, existem mecanismos dispersivos em tecidos biológicos que afetam diferentes regiões do espectro na faixa de frequência que se estende até microondas.

Formalmente, existem três bandas de dispersão relacionadas aos mecanismos dispersivos descritos anteriormente, onde a banda α , relacionada a relaxação por difusão iônica ao redor da célula, apresentando tempo de relaxação na ordem de milissegundos; a banda β , que se deve a polarização interfacial causada pelo acúmulo de íons na superfície das células, com tempo de relaxação na ordem de microssegundos; e a banda γ , relacionada a relaxação dipolar macroscópica, com tempo de relaxação na ordem de nanossegundos. Existem ainda outras dispersões de menor intensidade, que são representadas por uma quarta banda, denominada δ (GABRIEL R W LAU, 1996).

Como o modelo de Debye possui apenas uma constante de tempo associada, ele não consegue representar de maneira realista os mecanismos dispersivos predominantes em tecidos biológicos. Outra razão é a estrutura heterogênea dos tecidos biológicos, que gera um comportamento macroscópico que não se adéqua a um modelo com uma única constante de tempo (RAMOS, 2016).

A alternativa que se demonstra satisfatória é o emprego de modelos matemáticos empíricos. Os modelos Cole-Cole e Havriliack-Negami fornecem uma representação ade-

Figura 5 – Curvas de dispersão para o modelo de Debye: (a) condutividade; (b) constante dielétrica. $\sigma_s = 0,1 \text{ S/m}$, $\varepsilon_{rs} = 1 \times 10^5$, $\varepsilon_{r\infty} = 1000$, $\tau = 10 \text{ } \mu\text{s}$.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

quada das propriedades^{1,2} dielétricas de materiais, cujo espectro de impedância é complexo. Isso se deve ao fato de que ambos possuem funções de distribuição contínuas de tempos de relaxação. A Equação (2.21) apresenta o modelo Cole-Cole,

$$\hat{\varepsilon}_r(\omega) = \varepsilon_{r\infty} + \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{1 + (j\omega\tau_o)^{(1-\alpha)}} \quad (2.21)$$

onde τ_o é o tempo de relaxação central da banda de distribuição; e α deve ser ajustado empiricamente, sendo $\alpha < 1$. Se $\alpha = 0$, temos o modelo de primeira ordem.

O modelo Havriliack-Negami é mostrado na Equação (2.22),

$$\hat{\varepsilon}_r(\omega) = \varepsilon_{r\infty} + \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{[1 + (j\omega\tau_o)^{(1-\alpha)}]^\beta} \quad (2.22)$$

¹ propriedades dielétricas de materiais biológicos disponibilizadas pelo grupo de pesquisa IFAC: <http://niremf.ifac.cnr.it/tissprop/htmlclie/htmlclie.php>

² propriedades dielétricas de materiais biológicos disponibilizadas pelo grupo de pesquisa FOUNDATION: <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/tissue-frequency-chart/>

sendo que, para $\beta = 1$, caímos no modelo Cole-Cole.

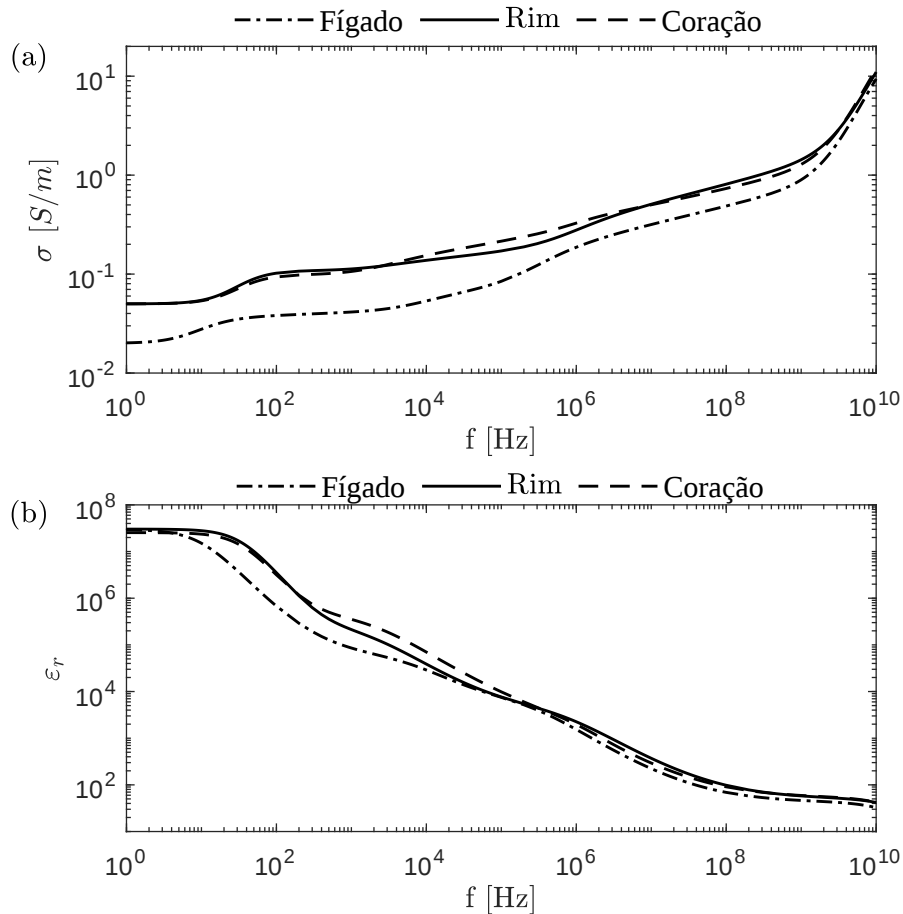
Uma prática comum, utilizada por pesquisadores, é realizar a combinação de várias bandas de um modelo de dispersão, possibilitando uma melhor modelagem da dispersão em materiais com estruturas complexas. Por exemplo, para o modelo Cole-Cole, teríamos a Equação (2.23) (GABRIEL R W LAU, 1996),

$$\hat{\epsilon}_r(\omega) = \epsilon_{r\infty} + \sum_n \frac{(\Delta\epsilon_r)_n}{1 + (j\omega\tau_o)^{(1-\alpha)}} + \frac{\sigma_s}{j\omega\epsilon_o} \quad (2.23)$$

onde o último termo foi adicionado para compensar a condutividade iônica σ_s .

Assim, o comportamento das curvas de dispersão torna-se muito diferente do comportamento resultante do modelo de Debye. Para mostrar esse aspecto, utilizou-se um conjunto de parâmetros presentes em (GABRIEL R W LAU, 1996), para três tipos de tecido de origem bovina: fígado, rim e coração. Esses três órgãos foram estudados nesse trabalho, provenientes de coelhos da linhagem Leporidae. A Figura 6 apresenta os espectros resultantes.

Figura 6 – Curvas de dispersão do modelo Cole-Cole para órgãos de origem bovina: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

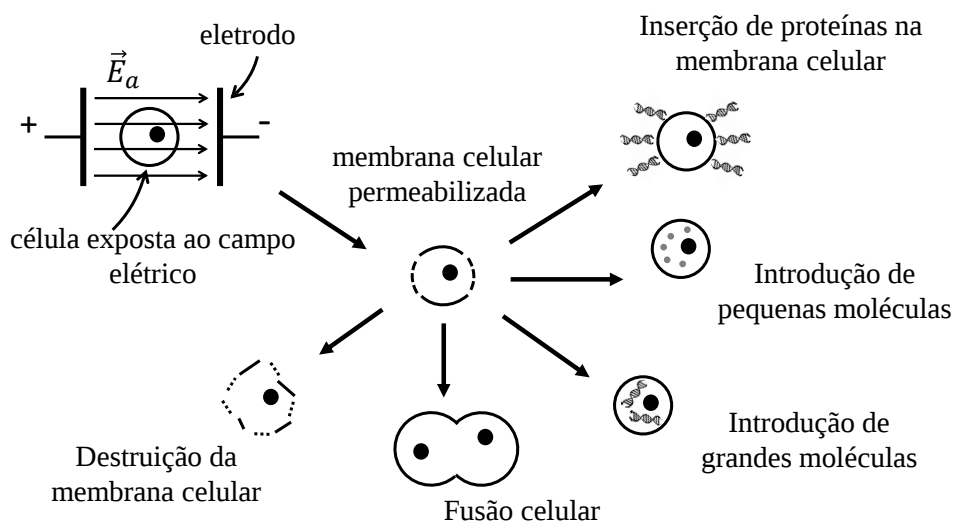
2.3 ELETROPERMEABILIZAÇÃO DE TECIDOS BIOLÓGICOS

A eletropermeabilização biológica (ou eletroporação) é um fenômeno físico não-linear, que causa a abertura de poros na membrana plasmática, seja em células isoladas, suspensão de células ou tecidos biológicos, quando estes são submetidos a campos elétricos de alta intensidade. O campo elétrico aplicado no tecido provoca a movimentação de íons para as proximidades da membrana celular aumentado, portanto, a diferença de potencial entre o meio intracelular e extracelular, definido como potencial transmembrana V_m (SUZUKI et al., 2017).

Esse mecanismo de polarização elétrica causa a abertura de poros na membrana celular, facilitando a passagem de íons do meio intracelular para o meio extracelular resultando, portanto, no aumento da condutividade macroscópica do tecido. A eletropermeabilização biológica ocorre se V_m atingir valores entre 200 mV e 1 V. Caso V_m ultrapasse o valor de 1 V, ocorre a eletropermeabilização irreversível, levando à morte celular (CHEN et al., 2006), (Yao et al., 2017).

O interesse no estudo da eletropermeabilização tem sido foco dos pesquisadores há algumas décadas, sendo que diversas aplicações já são bem estabelecidas nas áreas da medicina, biologia, bioquímica, farmácia e processamento de alimentos (GOLDBERG et al., 2018). A Figura 7 mostra uma representação esquemática dos efeitos que ocorrem na membrana, dependendo da intensidade do campo elétrico aplicado.

Figura 7 – Efeitos decorrentes da eletropermeabilização biológica na membrana celular.



Fonte: Adaptado de (SUZUKI, 2009).

Com base na Figura 7, podemos citar algumas das técnicas mais utilizadas, relacionadas a eletropermeabilização: transferência genética, que consiste na inserção de cadeias de DNA para o interior da célula; eletrofusão, que induz a fusão de duas células próximas, para a produção de vacinas, por exemplo; eletroesterilização, que mediante a aplicação de um campo elétrico intenso, provoca a destruição da membrana celular, sendo utilizada

para a esterilização de alimentos (SCOTT-TAYLOR et al., 2000), (ROLS; TEISSIÉ, 1990), (RAMAMOORTHY, 2015), (ANDREOU et al., 2017).

No entanto, a técnica mais utilizada é a eletroquimioterapia. Essa técnica consiste na combinação da aplicação de campo elétrico, juntamente com quimioterápicos, para o tratamento de células cancerígenas em animais e em seres humanos. Conforme já discutido, o campo elétrico causa a abertura de poros na membrana celular, o que facilita a entrada do quimioterápico para dentro da célula, levando a sua destruição (MIKLAVČIČ et al., 2014). Como os quimioterápicos são prejudiciais ao paciente, a eletroquimioterapia proporciona um tratamento mais eficaz, uma vez que reduz a quantidade de quimioterápicos utilizados, mas mantendo, ou até mesmo aumentando a eficácia do tratamento (SUZUKI et al., 2014).

Existem alguns efeitos colaterais relacionados a eletroquimioterapia, como sensação de queimadura na pele e dores locais causadas pela inserção dos eletrodos, o que caracteriza essa técnica como sendo invasiva (MIKLAVČIČ et al., 2014).

Alguns tipos de protocolos de eletropermeabilização diferentes podem ser aplicados, mas dentre todos, o mais utilizado consiste na aplicação de 8 pulsos de tensão consecutivos, com duração de tempo em alto de $100 \mu s$ e tempo em baixo igual ou maior, podendo chegar a 1 segundo (LANGUS et al., 2016).

Em todas essas técnicas, existe um interesse comum, que é conhecer a região espacial eletropermeabilizada, a distribuição de campo elétrico, e das densidades de corrente locais, bem como potência dissipada no tecido e temperatura.

No Brasil, o tratamento do câncer ainda não é realizado em seres humanos, sendo limitando apenas a oncologia veterinária (SUZUKI et al., 2014), (Sel et al., 2005).

Embora a eletropermeabilização seja um fenômeno estudado há várias décadas, sendo empregado em aplicações importantes, conforme citado anteriormente, existem ainda questões fundamentais a serem investigadas. Devido ao elevado grau de complexidade matemática, o cálculo de campo elétrico por métodos computacionais surge como único recurso disponível para avaliar os efeitos da eletroporação em materiais biológicos. Contudo, isso requer a utilização de modelos que descrevam a variação temporal da condutividade do tecido, como função do campo elétrico local.

2.3.1 Modelos de eletropermeabilização no nível celular

Na literatura, existem alguns modelos que descrevem a eletroporação no nível celular, onde o interesse é voltado para a densidade de poros, dimensões geométricas dos poros formados na membrana, e os valores do potencial transmembrana V_m .

Apesar de que os modelos de eletroporação no nível celular tenham a sua relevância bem estabelecida, eles não são de interesse particular nesse trabalho, uma vez que o objetivo é modelar a eletroporação no nível de tecido. Por esse motivo, serão mostrados apenas os modelos mais difundidos na literatura, a título de revisão bibliográfica.

i) Poros na membrana celular:

O modelo matemático proposto por (CHEN et al., 2006) considera as membranas celulares como sendo planares. Esse modelo leva em conta a quantidade de energia envolvida durante o processo de formação de um poro na membrana celular. Quando o poro é formado, existe uma perda de energia devido a diminuição da área de contato da membrana com os fluidos biológicos (constituídos em maior parte de água), e um aumento de energia devido ao aumento das distâncias intermoleculares na periferia do poro. No entanto, é necessário ainda incluir a energia de polarização relacionada ao potencial transmembrana V_m provocado pela mudança da permissividade da membrana, que aumenta para valores próximos a permissividade da água. A Equação (2.24) mostra o modelo em questão,

$$W(r, V_m) = 2\pi r\gamma - \Gamma\pi r^2 - 0,5\left(\frac{\varepsilon_{r_a}}{\varepsilon_{r_m}} - 1\right)C_m V_m^2 \pi r^2 \quad (2.24)$$

onde Γ é a energia de formação espontânea dos poros; γ é a tensão linear nos poros; C_m é a capacitância da membrana por unidade de área; r é o raio do poro; e ε_{r_m} e ε_{r_a} são as constantes dielétricas da membrana e da água, respectivamente.

ii) Mobilidade iônica nos poros da membrana

Propondo o fato de que a criação de poros na membrana celular aumenta a mobilidade de íons para o interior da célula, (RAMOS; SUZUKI; MARQUES, 2004) definem a mobilidade relativa na membrana λ_r como sendo a razão entre a mobilidade iônica na membrana μ_m e a mobilidade iônica na água μ_a , conforme mostra a Equação (2.25),

$$\lambda_r = \frac{\mu_m}{\mu_a} \quad (2.25)$$

onde a mobilidade da membrana não eletropermeabilizada foi desprezada.

Com base nos estudos de membranas proposto por (GLASER et al., 1988) citados anteriormente, a taxa de variação da mobilidade relativa é definida conforme a Equação (2.26),

$$\frac{d\lambda_r}{dt} = \beta e^{\left(\frac{V_m}{V_p}\right)^2} \quad (2.26)$$

sendo β e V_p constantes.

Os resultados obtidos por (RAMOS, 2005) mostram que a eletroporação não pode ser ignorada para aplicação de campos elétricos intensos, o que justifica a necessidade de incluir a modelagem da eletropermeabilização biológica nesse trabalho.

iii) Dinâmica da evolução de poros na membrana celular:

De acordo com (WEAVER; CHIZMADZHEV, 1996), a dinâmica para a formação de poros pode ser descrita pela equação de Smoluchowsky, mostrada em (2.27),

$$\frac{\partial n(r, t)}{\partial t} = \mu \frac{\partial}{\partial r} \left(n \frac{\partial W}{\partial t} \right) + D \frac{\partial^2 n(r, t)}{\partial r^2} \quad (2.27)$$

que leva em conta os coeficientes de mobilidade μ e difusão D na região onde o poro foi aberto, sendo $n(r, t)$ a função de distribuição da densidade de poros na membrana.

Para solucionar a equação de Smoluchowsky, (DEBRUIN; KRASSOWSKA, 1998) transformaram a Equação (2.27), levando em conta a taxa de variação da densidade superficial de poros $N(t)$, como mostra a Equação (2.28),

$$\frac{dN(t)}{dt} = \alpha e^{\beta V_m^2} \left(1 - \frac{N(t)}{N_{eq}} \right) \quad \leftarrow \quad N_{eq} = N_o e^{q\beta V_m^2} \quad (2.28)$$

onde N_o é a densidade de poros na membrana em regime permanente, desconsiderando os efeitos de polarização; e α , β e q são constantes empíricas.

A condutância G_m da membrana eletropermeabilizada pode, então, ser calculada considerando a condutância de N poros idênticos de mesma condutância G_p , conforme a Equação (2.29) (DEBRUIN; KRASSOWSKA, 1999), (SUZUKI, 2009),

$$G_m = N G_p \quad \leftarrow \quad G_p = \left(\frac{\pi r_p^2 \sigma_p}{h} \right) \frac{e^{\left(\frac{V_m}{V_t} - 1\right)}}{\left[\frac{W_o e^{\vartheta} - \zeta V_m}{W_o - \zeta V_m} \right] e^{\left(\frac{V_m}{V_t}\right)} - \left[\frac{W_o e^{\vartheta} + \zeta V_m}{W_o + \zeta V_m} \right]} \quad (2.29)$$

onde $\vartheta = (W_o - \zeta V_m)V_t$, sendo ζ o comprimento relativo da entrada do poro; $V_t = kT/q$, para $T = 300 \text{ K}$; q a carga elementar; r_p o raio do poro; e W_o a barreira de energia dentro do poro. O modelo para condutância G_p de um poro foi proposto por (GLASER et al., 1988).

2.3.2 Modelos de eletropermeabilização de tecidos biológicos

Os modelos de eletroporação de tecidos biológicos fornecem o valor da condutividade macroscópica do tecido como função do campo elétrico aplicado. Na literatura, eles são caracterizados como modelos estáticos ou dinâmicos.

i) Modelos estáticos de eletroporação:

A simulação com modelos estáticos é discretizada em passos de simulação, sendo realizada com um determinado nível de tensão aplicado, onde a condutividade é atualizada no domínio de análise como função da distribuição do campo elétrico obtida na etapa anterior. O processo é repetido até que a condutividade se estabilize em todo o domínio através de um critério de convergência. Nesse caso, a equação da continuidade deve ser

resolvida, onde σ é a condutividade do meio; V é o potencial elétrico; e $\vec{E}$ é o campo elétrico, conforme mostra a Equação (2.30),

$$\nabla \cdot [\sigma \vec{E}] = 0 \quad \leftarrow \quad \vec{E} = -\nabla V \quad (2.30)$$

onde a densidade de corrente de deslocamento não é levada em conta, evidentemente.

Como os modelos de eletroporação são estáticos, não há qualquer dependência explícita com o tempo. Sendo assim, os resultados obtidos são corretos apenas para o último passo de simulação após a estabilização do sistema, não sendo possível obter nenhum tipo de informação confiável ao longo do processo (RAMOS, 2005), (COROVIC; ZUPANIC; MIKLAVCIC, 2008).

Um outro aspecto negativo dos modelos estáticos de eletroporação é a impossibilidade de modelar a dispersão dielétrica no processo de cálculo, tornando os resultados não condizentes para os protocolos que lidam com frequências que envolvem bandas de dispersão em tecidos biológicos.

Considerando todas essas questões, fica claro que a modelagem da eletroporação por meio de modelos estáticos se demonstra insatisfatória para os propósitos almejados nessa dissertação, o que nos faz recorrer então à busca por modelos dinâmicos.

ii) Modelos dinâmicos de eletroporação:

Diferentemente dos modelos estáticos, os modelos dinâmicos de eletroporação permitem o cálculo da distribuição do campo elétrico, cálculo da potência dissipada e da corrente, como funções do tempo. Além disso, é possível incluir a densidade de corrente de deslocamento no cálculo, e conseqüentemente, a dispersão dielétrica.

Nos modelos dinâmicos, a medida em que o programa efetua o cálculo do campo elétrico local, o valor da condutividade em cada região é incrementado a cada passo de tempo de simulação, de acordo com o modelo de eletroporação. Para isso, devemos resolver a equação da continuidade dinâmica, conforme mostra a Equação (2.31).

$$\nabla \cdot \left[\sigma \vec{E} + \varepsilon \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \right] = 0 \quad \leftarrow \quad \vec{E} = -\nabla V \quad (2.31)$$

Langus e Miklavcic propuseram um modelo que permite a obtenção da distribuição dinâmica da condutividade, que foi incluído em um programa de cálculo pelo método dos elementos finitos. O modelo é apresentado na Equação (2.32),

$$\nabla \cdot [\sigma \vec{E}] = \frac{\alpha_c}{R_c} \left[\vec{E} - \vec{E}^{(t-\Delta t)} \right] e^{-\frac{\Delta t}{R_c C}} \quad (2.32)$$

onde α_c , R_c e C fazem parte de um conjunto de 14 parâmetros que devem ser ajustados empiricamente.

A outra parte do conjunto de parâmetros é calculada por meio das Equações mostradas em (2.33).

$$\begin{aligned}\sigma(\rho_{por.}, \vartheta_{\sigma}, \vartheta_T) &= \left[\sigma_{MIN} + (\sigma_{MAX} - \sigma_{MIN}) \rho_{por.} \left(1 - \alpha_{\sigma} e^{\frac{-\vartheta_{\sigma}}{\tau_{\sigma}}} \right) \right] \left[1 + \alpha_T \log(1 + \vartheta_T) \right] \\ \rho_{por.}(E, \Delta t, \rho_{por.}^{(t-\Delta t)}) &= \max \left[\frac{E - E_{MIN}}{E_{MAX} - E_{MIN}}, \rho_{por.}^{(t-\Delta t)} e^{\left(\frac{-\Delta t}{\tau_{por.}} \right)} \right] \\ \vartheta_{\sigma}(E, \Delta t, \vartheta_{por.}^{(t-\Delta t)}) &= \alpha \vartheta_{\sigma} E \Delta t + \vartheta_{\sigma}^{(t-\Delta t)} e^{\frac{-\Delta t}{\tau_{por.}}} \\ \vartheta_T(E, \Delta t, \vartheta_T^{(t-\Delta t)}) &= \alpha \vartheta_T E \Delta t + \vartheta_T^{(t-\Delta t)} e^{\frac{-\Delta t}{\tau_T}} \\ \vec{J}_c(\vec{E}, \Delta t, \vec{E}^{(t-\Delta t)}) &= \frac{\alpha_C}{R_C} (\vec{E} - \vec{E}^{(t-\Delta t)}) e^{\frac{-\Delta t}{R_C C}}\end{aligned}\tag{2.33}$$

Nessas equações, respectivamente, σ_{MIN} e σ_{MAX} são a condutividade inicial e final do tecido; E_{MIN} e E_{MAX} são os limiares de campo elétrico mínimo e máximo, $\tau_{por.}$ é o tempo de relaxação para formação dos poros; α_{σ} é a amplitude de crescimento do poro; τ_{σ} é o tempo de crescimento do poro; α_T é a amplitude do modelo térmico; τ_T é o tempo de difusão térmica; $\alpha \vartheta_{\sigma}$, $\alpha \vartheta_T$ e α_C são, respectivamente, as amplitudes dos danos relacionados a formação dos poros, amplitude do dano térmico, e a amplitude do modelo capacitivo; R_C é a resistência no modelo capacitivo; C é a capacitância do modelo capacitivo; e Δt é o passo de tempo da simulação.

A condutividade σ_{MAX} determina a saturação do processo de eletroporação, que é uma característica importante do fenômeno. Na saturação, aumentar a intensidade de campo elétrico não implica no aumento do número de poros, mas sim na destruição da membrana celular.

Apesar dos resultados apresentarem um erro relativo máximo de 5 %, não foram apresentadas justificativas teóricas de como as equações mostradas em (2.33) para o cálculo dos parâmetros foram obtidas.

O modelo dinâmico de eletroporação proposto por (RAMOS; WEINERT, 2017) e modificado por (WEINERT, 2020), possibilita o cálculo da distribuição da condutividade dinâmica em tecidos biológicos. Os pesquisadores utilizaram como ponto de partida o trabalho de (DEBRUIN; KRASSOWSKA, 1998), mostrado na Equação (2.28), onde foi determinada a taxa de variação da densidade de poros na membrana, considerando poros

idênticos. Em seguida, multiplicaram ambos os lados da equação pela condutância g_p de um poro. O resultado é mostrado na Equação (2.34),

$$\frac{dg_m(t)}{dt} = \frac{g_o e^{(V_m/V_1)^2} - g_m(t)}{\tau_o e^{(V_m/V_2)^2}} \quad \leftarrow g_o = N_o g_p \quad (2.34)$$

sendo V_1 e V_2 limiares de tensão; τ_o o tempo de relaxação do processo de formação dos poros; e g_o a condutância intacta do tecido.

No entanto, a Equação (2.34) é válida somente para células isoladas ou suspensão de células (como células diluídas em um eletrólito, por exemplo). Para tornar a modelagem da eletroporação aplicável a tecidos biológicos, foi necessário realizar uma média, onde V_m , V_1 e V_2 foram substituídos pelo campo elétrico macroscópico, relativo ao volume celular, multiplicado por uma distância equivalente ao diâmetro da célula, como mostra a Equação (2.35),

$$\frac{d\sigma_p(t)}{dt} = \frac{\sigma_o e^{(E/E_1)^2} - \sigma_p(t)}{\tau_o e^{(E/E_2)^2}} \quad (2.35)$$

onde σ_p é a condutividade dinâmica de eletroporação; e σ_o é a condutividade inicial de eletroporação.

Conforme discutido para o modelo dinâmico de (LANGUS et al., 2016), existe uma saturação associada ao aumento da condutividade de eletroporação. Na Equação (2.35), a saturação é representada por σ_t , que está ligada as propriedades do tecido, como condutividade dos eletrólitos e geometria das células. Além de definir a saturação, σ_t desempenha um papel fundamental juntamente com σ_p , que é reduzir o potencial transmembrana V_m o que, de fato, ocorre quando a eletroporação é intensa (WEINERT, 2020).

Outro aspecto que os autores incluíram no modelo, é a compensação do tempo de relaxação do processo. Para um dado protocolo de pulsos de tensão, a condutividade sofre uma diminuição em seu crescimento pulso a pulso, o que evidencia a recuperação das membranas das células do tecido.

Com essas modificações, o modelo resultante é mostrado na Equação (2.36),

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma_p(t)}{dt} &= \frac{\sigma_{eq} - \sigma_p(t)}{\tau_{min} + \Delta\tau e^{-[E(t)/E_2]^2 [\sigma_t/(\sigma_t + \sigma_p(t))]^2}} \\ \sigma_{eq} &= \frac{\sigma_o \sigma_t}{\sigma_o + \sigma_t e^{-[E(t)/E_1]^2 [\sigma_t/(\sigma_t + \sigma_p(t))]^2}} \end{aligned} \quad (2.36)$$

onde E_1 e E_2 são os limiares de campo elétrico; $E(t)$ é o campo elétrico; e τ_{min} e $\tau_{min} + \Delta\tau$ são, respectivamente, os tempos de relaxação mínimo e máximo do processo de eletroporação.

Diferentemente do modelo proposto por (LANGUS et al., 2016), o modelo de (RAMOS; WEINERT, 2017) necessita do ajuste de seis parâmetros apenas. No trabalho

de (WEINERT, 2020) o modelo foi incluído no COMSOL Multiphysics® para modelar a eletroporação em quatro tipos de tecidos: fígado de rato; e fígado, coração e rim de coelho. Foram aplicados protocolos para três níveis de tensão: 200 V, 500 V e 800 V, sendo que, para todos os níveis, quatro parâmetros permaneceram os mesmos, e dois deles tiveram que ser ajustados para cada nível de tensão aplicado.

Considerando essas questões, optou-se por utilizar o modelo de (RAMOS; WEINERT, 2017) para a modelagem computacional da eletropermeabilização de tecidos biológicos realizada nessa dissertação de mestrado. Esse desenvolvimento será melhor discutido no capítulo seguinte.

2.3.3 Caracterização da eletropermeabilização de tecidos biológicos

Existem algumas formas que permitem avaliar a ocorrência da eletroporação em células ou tecidos biológicos. Um forte indício, é o aumento da condutividade. Contudo, como não é possível medir diretamente a condutividade, os pesquisadores realizam a medição da forma de onda da corrente elétrica, e comparam com a forma de onda da tensão aplicada nos eletrodos (LANGUS et al., 2016), (SUZUKI, 2009), (WEINERT; PEREIRA; RAMOS, 2019). Por exemplo, para um dado protocolo de pulsos de tensão, caso haja um aumento não linear da corrente durante o nível alto do pulso, é porque a condutividade do meio aumentou, constatando a ocorrência da eletroporação.

Um outro forte indício da ocorrência da eletroporação é a dissipação de potência no tecido na região eletroporada, que provoca o aumento da temperatura local. Com o auxílio de uma câmera térmica, é possível medir a variação da temperatura durante a aplicação de um determinado protocolo de eletroporação (WEINERT, 2020).

3 CÁLCULO COMPUTACIONAL DE CAMPO ELÉTRICO EM TECIDOS BIOLÓGICOS

O presente capítulo trata inicialmente dos métodos numéricos para o cálculo computacional de campo elétrico, onde a escolha do método dos elementos finitos (MEF) para a modelagem computacional de tecidos biológicos é justificada. Na sequência, será apresentada a modelagem da dispersão dielétrica e da eletroporação de tecidos biológicos, por elementos finitos. O capítulo então se encerra com uma discussão a respeito dos métodos numéricos para solução de sistemas de equações lineares.

3.1 MÉTODOS COMPUTACIONAIS PARA CÁLCULO DE CAMPO ELÉTRICO

O uso de métodos computacionais para solução de problemas eletromagnéticos envolvendo geometrias complexas tem se intensificado nas últimas décadas, principalmente devido ao avanço dos processadores computacionais. Em materiais biológicos, a análise de campo elétrico computacional é indispensável, pois além da não homogeneidade, anisotropia na condutividade e permissividade, e dos fenômenos não lineares típicos desses materiais, os tecidos biológicos ainda apresentam dispersão dielétrica intensa em uma ampla faixa de frequência que se estende de zero a centenas de mega-hertz (FOSTER; SCHWAN, 1995).

3.1.1 Métodos numéricos para cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos

Entre os vários métodos numéricos para análises eletromagnéticas, os mais comumente utilizados para cálculo de campo elétrico em materiais biológicos, são o método das diferenças finitas (MDF) e o método dos elementos finitos (MEF). No MDF, as distribuições dos campos elétrico e magnético são calculadas no espaço discretizado em elementos retangulares (duas dimensões) ou cúbicos (3 dimensões).

Já no MEF, a geometria de estudo é discretizada em elementos triangulares (duas dimensões) e tetraédricos (três dimensões). O MEF é preferível para o cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos, pois seus elementos de malha são capazes de se adaptar a objetos complexos, geometrias irregulares e meios heterogêneos, fornecendo uma melhor discretização do domínio de análise.

Um método alternativo, convenientemente utilizado para o cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos, é o método do circuito equivalente (MCE). O MCE baseia-se na modelagem da condução, polarização e relaxação dielétrica, por meio de um circuito equivalente composto por condutâncias e capacitâncias (RAMOS, 2003). O circuito equivalente de uma estrutura biológica, é analisado por meio das leis de Kirchhoff para cálculo do potencial elétrico; e da integração temporal, através da equação de continuidade, para o cálculo da carga elétrica. Naturalmente, o MCE já leva em conta a modelagem da dispersão

dielétrica. Recentemente, alguns trabalhos foram publicados, mostrando a inclusão de modelos dinâmicos de eletroporação no MCE (RAMOS; SUZUKI, 2017), (WEINERT; PEREIRA; RAMOS, 2019).

Apesar do MCE fornecer resultados confiáveis para análises elétricas, existem algumas dificuldades decorrentes de sua utilização, especialmente em relação a construção de malhas de discretização espacial adaptativas e ao tempo de processamento. Como o método dos elementos finitos proporciona uma melhor representação de geometrias curvilíneas ou irregulares, além de ser um método amplamente conhecido e utilizado há várias décadas, optou-se pelo método dos elementos finitos para a modelagem dos fenômenos dispersivos e não lineares, como método base para o desenvolvimento do *software* de simulação para o cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos.

3.1.2 O método dos elementos finitos

Nesse trabalho, o cálculo com o MEF será restringido para duas dimensões do espaço, considerando que as geometrias e os resultados discutidos não apresentam dependência apreciável com a terceira coordenada espacial. Uma análise mais detalhada foi realizada, e será apresentada no Capítulo 5 deste documento.

Os vértices dos elementos de discretização são definidos como nós. O MEF possibilita obter o potencial em todos os nós da malha, e a partir daí, calcular as demais grandezas nos elementos. As propriedades eletromagnéticas do meio são definidas dentro de cada triângulo que compõe a malha.

A Figura 8 mostra algumas representações esquemáticas da discretização do domínio de análise pelo método dos elementos finitos.

Nessa seção, mostraremos de maneira simplificada como o MEF é constituído. Maiores detalhes podem ser encontrados em (RAMOS, 2020). A Equação (3.1) descreve o potencial dentro de cada elemento, como uma função linear das coordenadas espaciais,

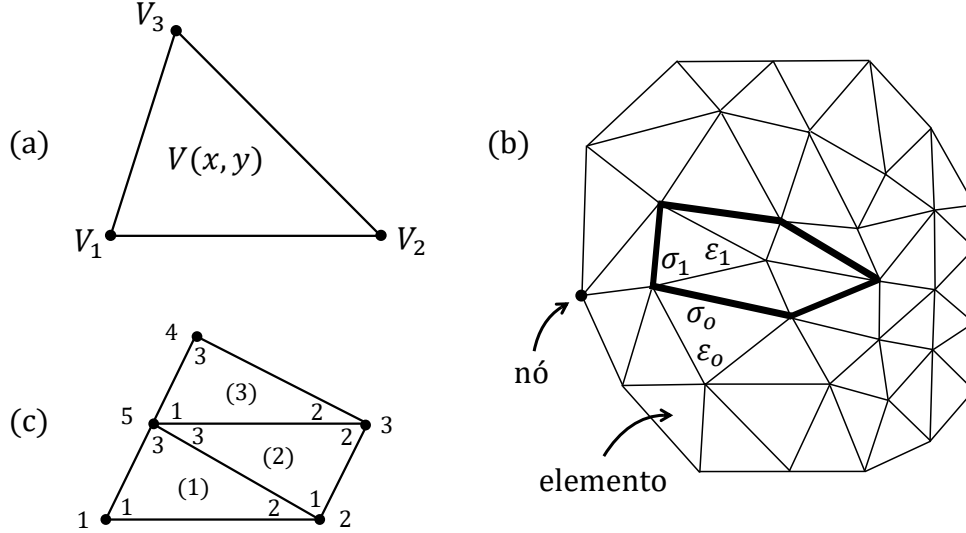
$$V(x, y) = k_1 + k_2x + k_3y \quad (3.1)$$

onde k_1 , k_2 e k_3 são coeficientes a se determinar. Escrevendo a Equação (3.1) para os vértices de cada triângulo da malha, obtêm-se um sistema linear de equações, mostrado em (3.2).

$$\begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 \\ 1 & x_2 & y_2 \\ 1 & x_3 & y_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

A partir da Equação (3.2), é possível escrever um sistema de equações que permite o cálculo dos coeficientes k_1 , k_2 e k_3 , como função dos potenciais nos vértices de cada

Figura 8 – Discretização do domínio de análise: (a) numeração local de um elemento e potencial escrito como função do potencial dos nós; (b) discretização de um objeto simples (destacado em **negrito**); (c) numeração local (interna) e global (externa) dos nós dos elementos e indicados.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

elemento, como mostra a Equação (3.3),

$$\begin{bmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 \\ 1 & x_2 & y_2 \\ 1 & x_3 & y_3 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \end{bmatrix} \quad (3.3)$$

onde

$$\begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 \\ 1 & x_2 & y_2 \\ 1 & x_3 & y_3 \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} t_{11} & t_{12} & t_{13} \\ t_{21} & t_{22} & t_{23} \\ t_{31} & t_{32} & t_{33} \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

A solução descrita em (3.3) permite reescrever o potencial dentro dos elementos, como função do potencial dos vértices, conforme mostrado em (3.5),

$$V_e(x, y) = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 \end{bmatrix}_e \begin{bmatrix} t_{11} & t_{12} & t_{13} \\ t_{21} & t_{22} & t_{23} \\ t_{31} & t_{32} & t_{33} \end{bmatrix}_e \begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \end{bmatrix}_e \quad (3.5)$$

$$= \underbrace{(t_{11} + t_{21}x + t_{31}y)_e}_{T_{1e}} V_{1e} + \underbrace{(t_{12} + t_{22}x + t_{32}y)_e}_{T_{2e}} V_{2e} + \underbrace{(t_{13} + t_{23}x + t_{33}y)_e}_{T_{3e}} V_{3e}$$

sendo que e indica um elemento da malha de discretização.

Assim, a Equação (3.6) permite escrever uma solução geral para o potencial em todo o domínio de análise, através da superposição dos elementos,

$$V(x, y) = \sum_{e=1}^{N_e} V_e(x, y) \quad (3.6)$$

onde N_e é o número total de elementos da malha. Além disso, verifica-se que V_e se anula fora dos limites do elemento correspondente.

Podemos verificar que o cálculo do potencial em qualquer posição do domínio de análise depende do potencial dos nós. Para isso, usaremos como base a Figura 8(c). Por meio da Equação (3.5) e utilizando a numeração interna (local) dos nós, obtemos a Equação (3.7),

$$V(x, y) = \overbrace{(T_{11}V_{11} + T_{21}V_{21} + T_{31}V_{31})}^{V_{e_1}} + \dots \quad (3.7)$$

$$\dots \underbrace{(T_{12}V_{12} + T_{22}V_{22} + T_{32}V_{32})}_{V_{e_2}} + \underbrace{(T_{13}V_{13} + T_{23}V_{23} + T_{33}V_{33})}_{V_{e_3}}$$

onde V_{e_1} , V_{e_2} e V_{e_3} são os potenciais dentro de cada elemento da Figura 8(c).

Substituindo a numeração local pela global, obtemos a Equação (3.8).

$$V(x, y) = \underbrace{T_{11}}_{f_1} V_1 + \underbrace{(T_{21} + T_{12})}_{f_2} V_2 + \underbrace{(T_{22} + T_{23})}_{f_3} V_3 + \underbrace{T_{33}}_{f_4} V_4 + \underbrace{(T_{31} + T_{32} + T_{13})}_{f_5} V_5 \quad (3.8)$$

Assim, para uma malha com N_n nós, obtemos a Equação (3.9).

$$V(x, y) = \sum_{n=1}^{N_n} f_n(x, y) V_n \quad (3.9)$$

A Equação (3.9) mostra que as funções f são obtidas como combinações das funções T onde, para um determinado nó global n , a função f_n é dada pela soma das funções T_{ie} dos nós locais $i = (1, 2, 3)$ dos elementos e conectados ao nó n . Portanto, para obter o potencial em todo o domínio de análise, é necessário realizar a expansão das funções f_n , cujos coeficientes são os potenciais V_n dos nós.

O interesse primordial do trabalho leva em conta problemas que envolvem fluxo de corrente. Portanto, a equação que deve ser resolvida é a equação da continuidade, cujo divergente da densidade de corrente do meio é nulo, conforme mostra a Equação (3.10).

$$\nabla \cdot \vec{J} = 0 \quad (3.10)$$

O cálculo do potencial dos nós pode ser realizado através do processo de minimização do erro médio, entre a resposta esperada da Equação (3.10) e a resposta obtida

numericamente. O método de Galerkin utiliza as próprias funções f_m da base de expansão do potencial no domínio de análise, como funções de ponderação, de acordo com a Equação (3.11),

$$\int_S (\nabla \cdot \vec{J}) f_m dS = 0 \quad (3.11)$$

sendo S a área referente ao domínio de análise.

A Equação (3.11) pode ser reescrita utilizando o teorema de Gauss em duas dimensões. O resultado é mostrado em (3.12),

$$\int_S \vec{J} \cdot \nabla f_m dS = \oint_C f_m J_n dL \xrightarrow{0} \int_S \vec{J} \cdot \nabla f_m dS = 0 \quad (3.12)$$

onde C é o caminho fechado que define o contorno do domínio de análise; dL é um deslocamento tangencial a esse caminho; e J_n é a componente normal da densidade de corrente nessa fronteira, que se anula, assumindo a condição de contorno de Neumann.

No *software* computacional desenvolvido, é possível realizar três tipos de análises: estática, fasorial ou dinâmica. Para cada uma delas, a densidade de corrente é escrita de uma forma diferente, o que resulta na solução de sistemas de equações lineares com coeficientes únicos para cada uma das análises. Em todos os casos, a relação entre campo elétrico e potencial elétrico é dada pela Equação (3.13), considerando o desacoplamento dos campos elétrico e magnético, o que é possível para análises em baixas frequências, que é justamente o propósito desse trabalho.

$$\vec{E} = -\nabla V \quad (3.13)$$

i) Análise estática:

Como o sistema não varia com o tempo na análise estática, apenas a densidade de corrente de condução contribui para o fluxo da densidade de corrente no meio. Logo, a densidade de corrente total é escrita como mostrado em (3.14),

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \rightarrow \vec{J} = -\sigma \nabla V \quad (3.14)$$

onde σ é a condutividade do meio.

Substituindo (3.14) em (3.12) e usando a relação descrita em (3.9), obtemos a Equação (3.15) para o cálculo do potencial V_n dos nós.

$$\sum_{n=1}^{N_n} V_n \int_S \sigma \nabla f_m \cdot \nabla f_n dS = 0 \quad (3.15)$$

Como as funções f_m e f_n são lineares nas coordenadas (x,y), seus gradientes são uniformes nas áreas dos elementos da malha. Portanto, os coeficientes C_{mn} do sistema podem ser calculados conforme mostrado em (3.16),

$$C_{mn} = \sum_e \sigma_e \underbrace{(t_{2m'}t_{2n'} + t_{3m'}t_{3n'})_e}_{\nabla f_m \cdot \nabla f_n} S_e \quad (3.16)$$

sendo que m' e n' são os números internos que correspondem aos nós m e n do elemento e , apenas para os elementos que compartilham esses nós; N_e é o número de elementos da malha; e σ_e e S_e são, respectivamente, a condutividade e a área de cada elemento. Caso não haja compartilhamento de nós para um dado elemento, os coeficientes C_{mn} se anulam.

A substituição de (3.16) em (3.15) resulta um sistema de equações lineares homogêneo como mostra a Equação (3.17) que, uma vez solucionado, permite a obtenção do potencial V_n dos nós.

$$\sum_{n=1}^{N_n} C_{mn} V_n = 0 \quad (3.17)$$

ii) *Análise fasorial (domínio frequência):*

Nesse tipo de análise, as grandezas podem ser escritas no formato fasorial, considerando formas de onda senoidais de excitação. A densidade de corrente total do meio é dada pela contribuição das densidades de corrente de condução e de deslocamento, como mostra a Equação (3.18),

$$\vec{J}e^{j\omega t} = \sigma \vec{E}e^{j\omega t} + \varepsilon \frac{\partial}{\partial t} (\vec{E}e^{j\omega t}) \quad \rightarrow \quad \vec{J} = -(\sigma + j\omega\varepsilon) \nabla V \quad (3.18)$$

onde σ e ε são, respectivamente, a condutividade e a permissividade elétrica do meio.

A Equação (3.18) é equivalente a Equação (3.14) para o caso estático. Logo, o sistema de equações lineares para o cálculo do potencial dos nós V_n resultará em um sistema equivalente ao sistema apresentado na Equação (3.17).

O cálculo dos coeficientes C_{mn} para a análise fasorial, é mostrado em (3.19).

$$C_{mn} = \sum_e (\sigma + j\omega\varepsilon)_e (\nabla f_m \cdot \nabla f_n)_e S_e \quad (3.19)$$

iii) *Análise dinâmica (domínio tempo):*

Assim como na análise fasorial, na análise dinâmica, a densidade de corrente total é dada pela contribuição das densidades de corrente de condução e de deslocamento, conforme mostra a Equação (3.20),

$$\vec{J}(t) = \sigma \vec{E}(t) + \varepsilon \frac{d\vec{E}(t)}{dt} \quad \rightarrow \quad \vec{J}(t) = -\sigma \nabla V(t) - \varepsilon \nabla \left[\frac{dV(t)}{dt} \right] \quad (3.20)$$

onde σ e ε são, respectivamente, a condutividade e a permissividade do meio.

Nesse caso, a substituição de (3.20) em (3.12) combinada com a relação descrita em (3.9), resulta na Equação (3.21) para o cálculo do potencial V_n dos nós,

$$\sum_{n=1}^{N_n} V_n \underbrace{\int_S \sigma \nabla f_m \cdot \nabla f_n dS}_{G_{mn}} + \sum_{n=1}^{N_n} \frac{dV_n}{dt} \underbrace{\int_S \varepsilon \nabla f_m \cdot \nabla f_n dS}_{C_{mn}} = 0 \quad (3.21)$$

onde os coeficientes G_{mn} e C_{mn} são definidos em (3.22) e (3.23), respectivamente.

$$G_{mn} = \sum_e \sigma_e (\nabla f_m \cdot \nabla f_n)_e S_e \quad (3.22)$$

$$C_{mn} = \sum_e \varepsilon_e (\nabla f_m \cdot \nabla f_n)_e S_e \quad (3.23)$$

Em todas as análises (estática, fasorial e dinâmica), uma vez que o potencial V_n dos nós é obtido, podemos calcular o potencial elétrico para qualquer posição (x_o, y_o) no domínio de análise, como mostra a Equação (3.24).

$$V(x_o, y_o) = \begin{bmatrix} V_1 & V_2 & V_3 \end{bmatrix}_e \begin{bmatrix} t_{11} & t_{21} & t_{31} \\ t_{12} & t_{22} & t_{32} \\ t_{13} & t_{23} & t_{33} \end{bmatrix}_e \begin{bmatrix} 1 \\ x_o \\ y_o \end{bmatrix} \quad (3.24)$$

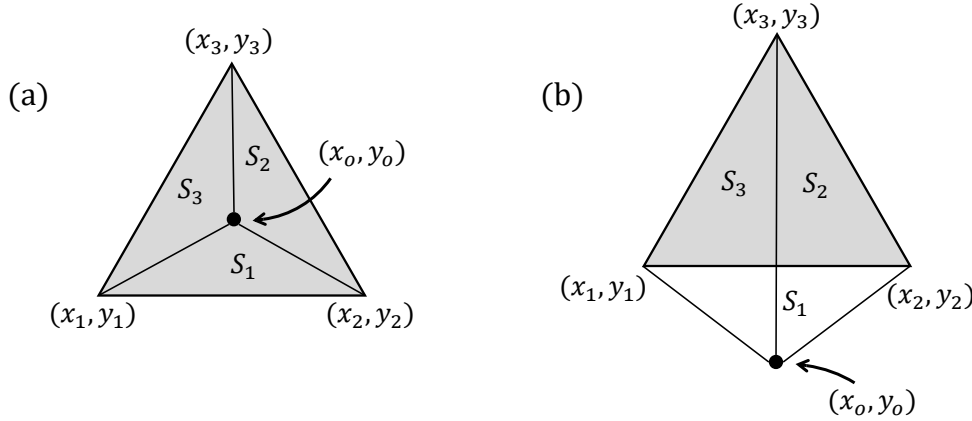
O campo elétrico nos elementos da malha pode ser determinado de acordo com a Equação (3.25) e, a partir dele, as demais grandezas podem ser calculadas, como distribuições de corrente, de energia e potência dissipada.

$$\begin{bmatrix} E_x & E_y \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} V_1 & V_2 & V_3 \end{bmatrix}_e \begin{bmatrix} t_{21} & t_{31} \\ t_{22} & t_{32} \\ t_{23} & t_{33} \end{bmatrix}_e \quad (3.25)$$

De acordo com as Equações (3.24) e (3.25), é necessário conhecer previamente o elemento ao qual a posição de cálculo (x_o, y_o) pertence. A Figura 9 mostra um esquema de identificação da posição de cálculo.

Conforme mostra a Figura 9(a), a posição de cálculo encontra-se dentro do elemento triangular. Assim, a soma das áreas S_1 , S_2 e S_3 resulta no valor da área do elemento. Já de acordo com a Figura 9(b), a soma de S_1 , S_2 e S_3 resulta em um valor superior ao valor da área do elemento, indicando que a posição de cálculo não pertence ao elemento em questão.

Figura 9 – Esquema para identificação do elemento correspondente à posição de cálculo (x_o, y_o) : (a) elemento corresponde à posição de cálculo; (b) elemento não corresponde à posição de cálculo.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

3.2 MODELAGEM COMPUTACIONAL DA DISPERSÃO DIELETRICA EM TECIDOS BIOLÓGICOS

No *software* de simulação desenvolvido nessa dissertação, que será apresentado no próximo capítulo, a dispersão dielétrica foi incluída para análises nos domínios frequência e tempo.

3.2.1 Dispersão dielétrica no domínio frequência

A modelagem da dispersão dielétrica na frequência foi apresentada na subseção 2.2.4 (modelo geral da dispersão de primeira ordem). No caso, a constante dielétrica complexa do meio foi escrita como $\hat{\epsilon}_r = \epsilon' - j\epsilon''$ conforme as Equações (2.14) e (2.15); e a condutividade recebeu a contribuição de um termo definido como amplitude de dispersão da condutividade, resultando em $\sigma(\omega) = \sigma_s + \omega\epsilon''\epsilon_o$, como mostrado na Equação (2.17) daquele capítulo.

Assim, a dispersão dielétrica é incluída nas análises em frequência apenas modificando a constante dielétrica e a condutividade do meio. Utilizando a Equação (3.20), o sistema de equações lineares que deve ser resolvido para modelar a dispersão dielétrica na frequência, é obtido como mostra a Equação (3.26),

$$C_{mn} = \sum_e (\sigma_s + \omega\epsilon''\epsilon_o + j\omega\epsilon'\epsilon_o)_e (\nabla f_m \cdot \nabla f_n)_e S_e \quad (3.26)$$

onde $\sigma_s(\omega_o)$, $\epsilon'(\omega_o)$ e $\epsilon''(\omega_o)$ podem ser obtidos diretamente dos espectros dispersivos do meio para a frequência angular ω_o .

3.2.2 Dispersão dielétrica no domínio tempo

Alguns artigos publicados lidam com a inclusão de modelos de dispersão dielétrica em programas de elementos finitos. Contudo, tratando-se de tecidos biológicos, existem dificuldades ainda não superadas acerca da escolha dos parâmetros adequados, do modelo de dispersão, e do número de bandas de dispersão que deve ser escolhido para representar de maneira adequada os mecanismos dispersivos em materiais biológicos (LEGUÈBE et al., 2014), (WEINERT; PEREIRA; RAMOS, 2019).

A solução proposta nesse trabalho utiliza a impedância elétrica dos tecidos biológicos, obtida através de métodos experimentais, ou pelos parâmetros de algum modelo empírico de dispersão, como foi mostrado no Capítulo 2. A técnica se baseia na obtenção da resposta temporal da densidade de corrente de deslocamento do meio, através da convolução do campo elétrico aplicado e da resposta ao impulso.

Como ponto de partida, utilizaremos o modelo de Debye. A justificativa para a escolha do modelo de Debye, e não de algum modelo mais elaborado, como Cole-Cole ou Havriliack-Negami, está centrada no processo de obtenção da resposta da densidade de corrente no domínio tempo, uma vez que é necessário recorrer a transformada inversa de Fourier, que é desconhecida ou é de difícil obtenção para os modelos empíricos Cole-Cole e Havriliack-Negami. A alternativa que demonstra ser a mais simples e eficaz, que foi implementada nessa dissertação, é realizar a combinação de um número N_d de bandas de dispersão de Debye, para otimizar a modelagem da dispersão dielétrica.

Para demonstrar o procedimento, iniciamos com o modelo de dispersão de primeira ordem na frequência, já apresentado na Equação (2.13) e repetido em (3.27),

$$\hat{\varepsilon}_r(\omega) = \varepsilon_{r\infty} + \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{1 + j\omega\tau} \quad (3.27)$$

onde $\hat{\varepsilon}_r(\omega)$ é a constante dielétrica complexa; ε_{rs} e $\varepsilon_{r\infty}$ são, respectivamente, as constantes dielétricas em baixas e em altas frequências; e τ é o tempo de relaxação.

Em seguida, substituímos (3.27) na relação constitutiva para a indução elétrica, como mostra a Equação (3.28),

$$\hat{\vec{D}}(\omega) = \varepsilon_o \hat{\varepsilon}_r(\omega) \hat{\vec{E}}(\omega) \quad (3.28)$$

onde $\hat{\vec{D}} = \dot{\vec{D}}e^{j\omega t}$ e $\hat{\vec{E}} = \dot{\vec{E}}e^{j\omega t}$.

O produto de $\hat{\varepsilon}_r(\omega)$ e $\hat{\vec{E}}(\omega)$, na frequência, implica na convolução de suas formas de onda no tempo. Uma vez conhecida a forma de onda do campo elétrico, e a resposta ao impulso para $\hat{\varepsilon}_r(\omega)$, a forma de onda da indução elétrica pode ser obtida. A resposta impulsiva para $\hat{\varepsilon}_r(\omega)$ é dada por meio da transformada inversa de Fourier, conforme

mostrado em (3.29) (BUTRYLO, 2016),

$$h(t) = F^{-1}[\hat{\varepsilon}_r(\omega)] \quad \rightarrow \quad h(t) = \varepsilon_{r\infty} \delta(t) + \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{\tau} e^{-t/\tau} \quad (3.29)$$

onde $t > 0$ é o tempo; F^{-1} é o operador da transformada inversa de Fourier; e $\delta(t)$ é a função impulso unitário.

Com base no teorema da convolução, obtemos a resposta temporal da indução elétrica, como mostrado em (3.30).

$$\begin{aligned} \vec{D}(t) &= \varepsilon_o \int_0^t h(t-t') \vec{E}(t') dt' \\ \rightarrow \quad \vec{D}(t) &= \varepsilon_o \varepsilon_{r\infty} \vec{E}(t) + \varepsilon_o \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{\tau} e^{-t/\tau} \int_0^t \vec{E}(t') e^{t'/\tau} dt' \end{aligned} \quad (3.30)$$

Tomando a derivada da indução elétrica na Equação (3.30), e aplicando o teorema de Leibniz para derivação da integral, podemos calcular a densidade de corrente de deslocamento do meio, como mostra a Equação (3.31),

$$\begin{aligned} \frac{d\vec{D}(t)}{dt} &= \varepsilon_o \varepsilon_{r\infty} \frac{d\vec{E}(t)}{dt} + \varepsilon_o \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{\tau} \left[\vec{E}(t) + \frac{e^{-t/\tau}}{\tau} \int_0^t \vec{E}(t') e^{t'/\tau} dt' \right] \\ \rightarrow \quad \frac{d\vec{D}(t)}{dt} &= \Delta\sigma \vec{E}(t) + \varepsilon_o \varepsilon_{r\infty} \frac{d\vec{E}(t)}{dt} - \vec{g}(t) \end{aligned} \quad (3.31)$$

onde $\Delta\sigma$ é a amplitude de dispersão da condutividade; e $\vec{g}(t)$ é a função de dispersão que descreve o comportamento transitório da densidade de corrente de deslocamento no meio, devido à dispersão dielétrica. Esses termos são descritos nas Equações (3.32) e (3.33).

$$\Delta\sigma = \varepsilon_o \frac{(\varepsilon_{rs} - \varepsilon_{r\infty})}{\tau} \quad (3.32)$$

$$\vec{g}(t) = \Delta\sigma \frac{e^{-t/\tau}}{\tau} \int_0^t \vec{E}(t') e^{t'/\tau} dt' \quad (3.33)$$

Para N_d bandas de Debye, o procedimento é o mesmo, onde agora fazemos a combinação linear das bandas de dispersão de primeira ordem, conforme a Equação (3.34) apresenta.

$$\hat{\varepsilon}_r(\omega) = \varepsilon_{r\infty} + \sum_{n=1}^{N_d} \frac{\Delta\varepsilon_{r_n}}{1 + j\omega\tau_n} \quad (3.34)$$

Como a transformada inversa de Fourier de uma soma de termos é igual a soma das transformadas inversas de Fourier de cada termo, a densidade de corrente de deslocamento é obtida a partir de (3.31), como mostra a Equação (3.35),

$$\begin{aligned} \frac{d\vec{D}(t)}{dt} &= \varepsilon_o \varepsilon_{r\infty} \frac{d\vec{E}(t)}{dt} + \sum_{n=1}^{N_d} \varepsilon_o \frac{\Delta\varepsilon_{r_n}}{\tau_n} \left[\vec{E}(t) + \frac{e^{-t/\tau_n}}{\tau_n} \int_0^t \vec{E}(t') e^{t'/\tau_n} dt' \right] \\ &\rightarrow \frac{d\vec{D}(t)}{dt} = \Delta\sigma \vec{E}(t) + \varepsilon_o \varepsilon_{r\infty} \frac{d\vec{E}(t)}{dt} - \vec{g}(t) \end{aligned} \quad (3.35)$$

onde

$$\Delta\sigma_n = \varepsilon_o \frac{\Delta\varepsilon_{r_n}}{\tau_n} \quad (3.36)$$

$$\Delta\sigma = \sum_{n=1}^{N_d} \Delta\sigma_n \quad (3.37)$$

$$\vec{g}(t) = \sum_{n=1}^{N_d} \Delta\sigma_n \frac{e^{-t/\tau_n}}{\tau_n} \int_0^t \vec{E}(t') e^{t'/\tau_n} dt' \quad (3.38)$$

A densidade de corrente total do meio é então obtida como mostra a Equação (3.39),

$$\begin{aligned} \vec{J}(t) &= (\sigma_s + \Delta\sigma) \vec{E}(t) + \varepsilon_o \varepsilon_{r\infty} \frac{d\vec{E}(t)}{dt} - \vec{g}(t) \\ &\rightarrow \vec{J}(t) = -(\sigma_s + \Delta\sigma) \nabla V(t) - \varepsilon_o \varepsilon_{r\infty} \nabla \left[\frac{dV(t)}{dt} \right] - \vec{g}(t) \end{aligned} \quad (3.39)$$

onde σ_s é a condutividade estática do meio.

Com a densidade de corrente total do meio em mãos, basta substituir (3.39) em (3.12) e utilizar (3.9) para o potencial $V(t)$, e então obtemos o sistema de equações lineares para o cálculo do potencial V_n , como mostra a Equação (3.40),

$$\begin{aligned} \sum_{n=1}^{N_n} V_n \int_S \overbrace{(\sigma_s + \Delta\sigma) \nabla f_m \cdot \nabla f_n}^{G_{mn}} dS + \sum_{n=1}^{N_n} \frac{dV_n}{dt} \int_S \overbrace{\varepsilon_o \varepsilon_{r\infty} \nabla f_m \cdot \nabla f_n}^{C_{mn}} dS \dots \\ \dots + \underbrace{\int_S \vec{g}(t) \cdot \nabla f_m dS}_{F_m} = 0 \end{aligned} \quad (3.40)$$

onde os coeficientes G_{mn} , C_{mn} e F_m são definidos nas Equações (3.41) a (3.43), respectivamente.

$$G_{mn} = \sum_e (\sigma_s + \Delta\sigma)_e (\nabla f_m \cdot \nabla f_n)_e S_e \quad (3.41)$$

$$C_{mn} = \sum_e (\varepsilon_o \varepsilon_{r_\infty})_e (\nabla f_m \cdot \nabla f_n)_e S_e \quad (3.42)$$

$$F_m = \sum_e (\vec{g}(t) \cdot \nabla f_m)_e S_e \quad (3.43)$$

O processo iterativo de cálculo é realizado da seguinte forma: para uma dada iteração $k > 1$, V_n é obtido resolvendo o sistema de equações lineares indicado em (3.40), onde o procedimento para obtenção da solução será explicado na seção 3.4. Em seguida, o campo elétrico $\vec{E}(k)$ em cada elemento é calculado usando a Equação (3.25). Assim, a função de dispersão $\vec{g}(k)$ é obtida por meio de (3.38) e, a partir dela, os coeficientes F_m da iteração seguinte ($k + 1$) são calculados, e o processo é então repetido.

3.2.3 Cálculo da função de dispersão no domínio discreto

Como as Equações (3.33) e (3.38) possuem um termo exponencial crescente no integrando, foi verificado que, para tempos de relaxação pequenos e um tempo de simulação muito longo (como tipicamente ocorre nos protocolos de eletropermeabilização biológica), essas integrais acabam divergindo. Para evitar que isso ocorra, vamos reescrever a função $\vec{g}(t)$, mostrada na Equação (3.33), no seu respectivo formato discreto, com a inclusão do termo $e^{-t/\tau}$ no integrando, compensando o crescimento demasiado da integral.

Os primeiros termos do processo dinâmico de integração discreta podem ser desenvolvidos com base em (3.33), como mostra a Equação (3.44),

$$\begin{aligned} \vec{I}(1) &= \vec{I}(0) + \vec{E}(1)e^{t(1)/\tau} \Delta t \\ \vec{I}(2) &= \vec{I}(1) + \vec{E}(2)e^{t(2)/\tau} \Delta t = \left[\vec{E}(1)e^{t(1)/\tau} + \vec{E}(2)e^{t(2)/\tau} \right] \Delta t \\ \vec{I}(3) &= \vec{I}(2) + \vec{E}(3)e^{t(3)/\tau} \Delta t = \left[\vec{E}(1)e^{t(1)/\tau} + \vec{E}(2)e^{t(2)/\tau} + \vec{E}(3)e^{t(3)/\tau} \right] \Delta t \\ \vec{I}(4) &= \vec{I}(3) + \vec{E}(4)e^{t(4)/\tau} \Delta t = \left[\vec{E}(1)e^{t(1)/\tau} + \vec{E}(2)e^{t(2)/\tau} + \vec{E}(3)e^{t(3)/\tau} + \vec{E}(4)e^{t(4)/\tau} \right] \Delta t \end{aligned} \quad (3.44)$$

sendo $\vec{I}$ os acumuladores provenientes da integração discreta; e Δt o passo de tempo.

Assim, a função $\vec{g}$, para a quarta iteração do processo dinâmico, é calculada de acordo com a Equação (3.45).

$$\begin{aligned}\vec{g}(4) &= \left(\frac{\Delta\sigma}{\tau}\right)e^{-t(4)/\tau}\vec{I}(4) \\ &= \left(\frac{\Delta\sigma}{\tau}\right)e^{-t(4)/\tau}\left[\vec{E}(1)e^{t(1)/\tau} + \vec{E}(2)e^{t(2)/\tau} + \vec{E}(3)e^{t(3)/\tau} + \vec{E}(4)e^{t(4)/\tau}\right]\Delta t \\ &= \left(\frac{\Delta\sigma}{\tau}\right)\left[\vec{E}(1)\underbrace{e^{[t(1)-t(4)]/\tau}}_{e^{-3\Delta t/\tau}} + \vec{E}(2)\underbrace{e^{[t(2)-t(4)]/\tau}}_{e^{-2\Delta t/\tau}} + \vec{E}(3)\underbrace{e^{[t(3)-t(4)]/\tau}}_{e^{-\Delta t/\tau}} + \vec{E}(4)\right]\Delta t\end{aligned}\quad (3.45)$$

Podemos, então, escrever esse comportamento para k iterações, como mostra a Equação (3.46),

$$\vec{g}(k) = \left(\frac{\Delta\sigma}{\tau}\right)\underbrace{\sum_{i=1}^k \left[\vec{E}(i)e^{(i-k)\Delta t/\tau}\right]\Delta t}_{\vec{I}'(k)} \quad (3.46)$$

onde $\vec{I}'(k)$ é a integral discreta, que contém o termo $e^{-t/\tau}$ no integrando.

A Equação (3.46) resolve o problema da divergência no cálculo de $\vec{g}(k)$. No entanto, ela implica na realização de um somatório a cada iteração do processo dinâmico, que se torna mais custoso, quanto maior for a iteração k .

Para contornar essa situação, vamos reescrever a Equação (3.46) com base no desenvolvimento dos primeiros termos de $\vec{I}'(k)$, como mostra a Equação (3.47).

$$\begin{aligned}\vec{I}'(1) &= \vec{E}(1)\Delta t \\ \vec{I}'(2) &= \left[\vec{E}(1)e^{-\Delta t/\tau} + \vec{E}(2)\right]\Delta t \\ \vec{I}'(3) &= \left[\vec{E}(1)e^{-2\Delta t/\tau} + \vec{E}(2)e^{-\Delta t/\tau} + \vec{E}(3)\right]\Delta t\end{aligned}\quad (3.47)$$

Comparando as integrais discretas resultantes de cada iteração, observa-se que o acumulador integrativo não necessita ser recalculado do início a cada nova iteração, uma vez que existem termos comuns envolvidos. Escrevendo, portanto, os acumuladores discretos da iteração k , como função da iteração passada $k - 1$, obtemos uma expressão simplificada para o cálculo de $\vec{g}(k)$.

O resultado é mostrado na Equação (3.48),

$$\vec{g}(k) = \left(\frac{\Delta\sigma}{\tau}\right)\vec{I}'(k) \quad (3.48)$$

onde

$$\vec{I}'(k) = \vec{I}'(k-1)e^{-\Delta t/\tau} + \vec{E}(k)\Delta t \quad (3.49)$$

3.3 MODELAGEM COMPUTACIONAL DA ELETROPERMEABILIZAÇÃO DE TECIDOS BIOLÓGICOS

A modelagem computacional da eletropermeabilização de tecidos biológicos por elementos finitos tem sido foco de pesquisas desde as últimas décadas. Alguns artigos publicados recentemente, tratam da inclusão de modelos de eletroporação em programas de elementos finitos (LANGUS et al., 2016), (VOYER et al., 2018).

O cálculo da condutividade de eletroporação é realizado por meio de modelos estáticos ou dinâmicos. Com base na discussão sobre modelos estáticos e dinâmicos de eletroporação realizada no capítulo anterior, o emprego de um modelo dinâmico é claramente justificado para cumprir os propósitos pelos quais essa dissertação foi concebida. Nesse caso, foi escolhido o modelo de (RAMOS; WEINERT, 2017), por necessitar de poucos parâmetros para sua utilização, e por apresentar justificativas teóricas que estão de acordo com os fenômenos relacionados a eletroporação de tecidos biológicos.

Apesar do modelo dinâmico de eletroporação de (RAMOS; WEINERT, 2017) ter sido devidamente apresentado na Equação (2.36), ele será repetido em (3.50).

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma_p(t)}{dt} &= \frac{\sigma_{eq} - \sigma_p(t)}{\tau_{min} + \Delta\tau e^{-[E(t)/E_2]^2 [\sigma_t/(\sigma_t + \sigma_p(t))]^2}} \\ \sigma_{eq} &= \frac{\sigma_o \sigma_t}{\sigma_o + \sigma_t e^{-[E(t)/E_1]^2 [\sigma_t/(\sigma_t + \sigma_p(t))]^2}} \end{aligned} \quad (3.50)$$

onde σ_o , σ_t , τ_o , $\Delta\tau$, E_1 e E_2 são os parâmetros do modelo.

De acordo com a Equação (3.50), a taxa de variação da condutividade de eletroporação $\sigma_p(t)$, é obtida como função do módulo do campo elétrico $E(t)$. Como a condutividade é propriedade de cada elemento da malha de discretização, e o campo elétrico é único dentro de cada elemento, o processo iterativo de cálculo se assemelha ao que foi mostrado para a dispersão dielétrica onde, para uma dada iteração $k > 1$, os coeficientes G_{mn} são atualizados com a condutividade resultante da iteração anterior $(k - 1)$, por meio da Equação (3.22). Os potenciais $V_n(k)$ dos nós são obtidos, resolvendo o sistema de equações lineares mostrado em (3.21). Em seguida, o módulo do campo elétrico $\vec{E}(k)$ em cada elemento é calculado usando a Equação (3.25) e, conseqüentemente, a taxa de variação da condutividade de eletroporação $\frac{d\sigma_p}{dt}(k)$ é calculada por meio de (3.50). Realizando uma simples integração discreta, podemos obter $\sigma_p(k)$, como mostra a Equação (3.51).

$$\sigma_p(k) = \sigma_p(k - 1) + \frac{d\sigma_p}{dt}(k) \Delta t \quad (3.51)$$

onde Δt é o passo de tempo.

Por fim, a condutividade $\sigma(k)$ do meio é atualizada, conforme mostra a Equação

(3.52), e o processo é, então, repetido para as iteração seguintes.

$$\sigma(k) = \sigma_s + \sigma_p(k) \quad (3.52)$$

3.4 MÉTODOS NUMÉRICOS PARA SOLUÇÃO DOS SISTEMAS DE EQUAÇÕES LINEARES

Independentemente da análise que está sendo realizada (estática, fasorial ou dinâmica), é sempre necessário solucionar o sistema de equações lineares resultante para o cálculo do potencial dos nós no domínio de análise. Os métodos mais comumente empregados em programas de elementos finitos são a Fatoração LU, Inversão Matricial, Gradiente Conjugado, e Gauss-Seidel.

Mesmo se o sistema de equações lineares for homogêneo (análises estática ou fasorial) ou não for homogêneo (análise dinâmica), é necessário condicionar o sistema matricial isolando os termos das linhas e das colunas que correspondem aos nós de eletrodo (nós definidos com a condição de contorno de Dirichlet), pois o potencial nesses nós é imposto e, portanto, ele não deve ser calculado, mas sim deve atuar como termo independente (fonte) das equações. Além disso, é importante destacar que os sistemas lineares são sempre sistemas quadrados e simétricos, para os casos abordados nesse trabalho.

A título de exemplo, consideremos um sistema linear e homogêneo que satisfaz as análises estática e fasorial, como os sistemas mostrados nas Equações (3.15) e (3.19). Assumiremos que o sistema representa uma malha com 5 nós, em que os nós 2 e 4 são nós de eletrodo. Na forma matricial, o sistema pode ser escrito como mostra a Equação (3.53).

$$\underbrace{\begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & C_{14} & C_{15} \\ C_{21} & C_{22} & C_{23} & C_{24} & C_{25} \\ C_{31} & C_{32} & C_{33} & C_{34} & C_{35} \\ C_{41} & C_{42} & C_{43} & C_{44} & C_{45} \\ C_{51} & C_{52} & C_{53} & C_{54} & C_{55} \end{bmatrix}}_C \underbrace{\begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \\ V_4 \\ V_5 \end{bmatrix}}_V = \underbrace{\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}}_0 \quad (3.53)$$

Em seguida, devemos condicionar o sistema como mostra a Equação (3.54),

$$\underbrace{\begin{bmatrix} C_{11} & C_{13} & C_{15} \\ C_{31} & C_{33} & C_{35} \\ C_{51} & C_{53} & C_{55} \end{bmatrix}}_{C_{dom}} \underbrace{\begin{bmatrix} V_1 \\ V_3 \\ V_5 \end{bmatrix}}_{V_{dom}} = - \underbrace{\begin{bmatrix} C_{12} & C_{14} \\ C_{32} & C_{34} \\ C_{52} & C_{54} \end{bmatrix}}_{C_{elet}} \underbrace{\begin{bmatrix} V_2 \\ V_4 \end{bmatrix}}_{V_{elet}} \quad (3.54)$$

onde a sigla *dom* faz referência aos nós do domínio de análise; e *elet* aos nós de eletrodo.

A solução do sistema mostrado em (3.54), permite o cálculo do potencial dos nós no domínio de análise.

Caso o sistema de equações lineares fosse o mesmo da Equação (3.40), para a análise dinâmica, onde existe um termo que relaciona a taxa de variação do potencial, o sistema condicionado para o cálculo dos nós do domínio de análise seria equivalente ao sistema mostrado na Equação (3.55),

$$\underbrace{\begin{bmatrix} C_{11} & C_{13} & C_{15} \\ C_{31} & C_{33} & C_{35} \\ C_{51} & C_{53} & C_{55} \end{bmatrix}}_{C_{dom}} \underbrace{\begin{bmatrix} \dot{V}_1 \\ \dot{V}_3 \\ \dot{V}_5 \end{bmatrix}}_{\dot{V}_{dom}}^k = \underbrace{\begin{bmatrix} F_1 \\ F_3 \\ F_5 \end{bmatrix}}_{F_{dom}}^k - \underbrace{\begin{bmatrix} G_{11} & G_{12} & G_{13} & G_{14} & G_{15} \\ G_{31} & G_{32} & G_{33} & G_{34} & G_{35} \\ G_{51} & G_{52} & G_{53} & G_{54} & G_{55} \end{bmatrix}}_{G_{red}}^{k-1} \underbrace{\begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \\ V_4 \\ V_5 \end{bmatrix}}_V^{k-1} - \underbrace{\begin{bmatrix} C_{12} & C_{14} \\ C_{32} & C_{34} \\ C_{52} & C_{54} \end{bmatrix}}_{C_{elet}} \underbrace{\begin{bmatrix} \dot{V}_2 \\ \dot{V}_4 \end{bmatrix}}_{\dot{V}_{elet}}^k \quad (3.55)$$

onde G_{red} são os coeficientes reduzidos de G ; F_{dom} os coeficientes referentes a dispersão dielétrica no domínio de análise; e $\dot{V}_n(k)$ é a derivada discreta do potencial do nó n para uma iteração k , como mostra a Equação (3.56).

$$\dot{V}_n(k) = \frac{V_n(k) - V_n(k-1)}{\Delta t} \quad (3.56)$$

Note que, caso a eletroporação tenha sido incluída no processo de cálculo, os coeficientes G_{red} devem ser atualizados de acordo com os valores de $\sigma(k-1)$.

Se a dispersão dielétrica não estiver incluída na análise, como é o caso da Equação (3.21), basta desprezar os coeficientes F_{dom} do sistema mostrado na Equação (3.55).

Resolvendo o sistema da Equação (3.55), obtemos a derivada do potencial dos nós. Para calcular os potenciais V_{dom} , basta realizar uma integração discreta, como mostra a Equação (3.57).

$$V_{dom}(k) = V_{dom}(k-1) + \dot{V}_{dom}(k)\Delta t \quad (3.57)$$

3.4.1 Método da Fatoração LU

A decomposição ou fatoração LU (do inglês inferior e superior) é um método de fatoração de matrizes não singulares, resultantes do produto de uma matriz triangular inferior com uma matriz triangular superior, como mostra a Equação (3.58).

$$\underbrace{\begin{bmatrix} C_{11} & C_{13} & C_{15} \\ C_{31} & C_{33} & C_{35} \\ C_{51} & C_{53} & C_{55} \end{bmatrix}}_C = \underbrace{\begin{bmatrix} l_{11} & 0 & 0 \\ l_{31} & l_{33} & 0 \\ l_{51} & l_{53} & l_{55} \end{bmatrix}}_L \underbrace{\begin{bmatrix} u_{11} & u_{13} & u_{15} \\ 0 & u_{33} & u_{35} \\ 0 & 0 & u_{55} \end{bmatrix}}_U \quad (3.58)$$

O objetivo do método consiste em realizar uma série de escalonamentos da matriz C dos coeficientes do sistema de equações lineares, para reduzir o custo computacional no cálculo de sua matriz inversa correspondente C^{-1} , necessária para a solução do sistema. Vale ressaltar que não é aconselhável utilizar a fatoração LU para sistemas mal condicionados, isto é, sistemas cujo valor do determinante da matriz dos coeficientes seja próximo de zero, pois isso certamente resultaria em erros numéricos de cálculo consideráveis.

3.4.2 Método da Inversão Matricial

A inversão matricial é um método bem conhecido, que consiste na obtenção da matriz inversa dos coeficientes C do sistema de equações lineares para calcular o vetor V , como mostra a Equação (3.59),

$$CV = f \rightarrow \underbrace{(C^{-1}C)}_I V = C^{-1}f \rightarrow V = C^{-1}f \quad (3.59)$$

onde f é o termo fonte do sistema; e I é a matriz identidade.

Assim como na fatoração LU, sistemas mal condicionados não devem ser resolvidos por esse método.

3.4.3 Método do Gradiente Conjugado

O método do Gradiente Conjugado é utilizado em *softwares* de simulação por elementos finitos, como o FEMM (Finite Element Method Magnetics) e o COMSOL Multiphysics®. Uma das justificativas é que o método do Gradiente Conjugado é capaz de solucionar sistemas de elevada ordem, que é justamente o caso do método dos elementos finitos, quando a malha de discretização apresenta um grande número de nós, além de ser um método robusto e que dificilmente não converge (YONG, 1996).

Diferentemente dos métodos mostrados anteriormente, que são diretos, o método do Gradiente Conjugado é um método iterativo, onde a solução é alcançada ao longo de iterações sucessivas. Sendo assim, é necessário definir um vetor inicial e uma tolerância referente a variação máxima dos potenciais calculados. Quando a máxima diferença entre iterações consecutivas para o potencial de um nó for menor do que a diferença estabelecida pela tolerância, o processo de cálculo é, então, finalizado.

3.4.4 Método de Gauss-Seidel

Da mesma forma que o Gradiente Conjugado, o método de Gauss-Seidel é um método iterativo, sendo necessário definir um vetor inicial e uma tolerância para o cálculo.

Como exemplo, consideremos novamente o sistema homogêneo $CV = 0$, que corresponde a uma malha com 5 nós, sendo que os nós 2 e 4 são nós de eletrodo. Podemos

desenvolver os termos na forma de equações lineares, como mostra a Equação (3.60).

$$\begin{aligned}
C_{11}V_1 + C_{12}V_2 + C_{13}V_3 + C_{14}V_4 + C_{15}V_5 &= 0 \\
C_{21}V_1 + C_{22}V_2 + C_{23}V_3 + C_{24}V_4 + C_{25}V_5 &= 0 \\
C_{31}V_1 + C_{32}V_2 + C_{33}V_3 + C_{34}V_4 + C_{35}V_5 &= 0 \\
C_{41}V_1 + C_{42}V_2 + C_{43}V_3 + C_{44}V_4 + C_{45}V_5 &= 0 \\
C_{51}V_1 + C_{52}V_2 + C_{53}V_3 + C_{54}V_4 + C_{55}V_5 &= 0
\end{aligned} \tag{3.60}$$

Assim como para os demais métodos é necessário realizar o condicionamento do sistema, de forma a restringir o cálculo para os nós de domínio, no método de Gauss-Seidel essa necessidade se mantém, uma vez que o potencial nos nós de eletrodo é imposto e, portanto, não deve ser calculado.

De maneira geral, o método de Gauss-Seidel exige maior processamento para convergir. No entanto, é muito difícil que esse método não convirja, o que o torna o método mais robusto dentre todos os métodos numéricos apresentados.

Assim, o vetor do potencial dos nós é calculado de acordo com o processo iterativo mostrado na Equação (3.61).

$$\begin{aligned}
\textcircled{V}_1 &= \frac{-C_{12}V_2 - C_{13}V_3 - C_{14}V_4 - C_{15}V_5}{C_{11}} \\
\textcircled{V}_3 &= \frac{-C_{31}\textcircled{V}_1 - C_{32}V_2 - C_{34}V_4 - C_{35}V_5}{C_{33}} \\
\textcircled{V}_5 &= \frac{-C_{51}\textcircled{V}_1 - C_{52}V_2 - C_{53}\textcircled{V}_3 - C_{54}V_4}{C_{55}}
\end{aligned} \tag{3.61}$$

A medida em que os potenciais V_1 , V_3 e V_5 dos nós de domínio vão sendo calculados, seus respectivos valores vão sendo substituídos nas equações seguintes. Por exemplo, inicialmente V_1 é calculado na primeira equação mostrada em (3.61). Com isso, V_1 é substituído na segunda equação, onde V_3 é calculado. Em seguida V_1 e V_3 são substituídos na equação de V_5 , e o processo é repetido até que a variação máxima dos potenciais calculados seja menor do que a tolerância estabelecida para o cálculo.

Para um sistema que contenha a derivada no tempo do potencial dos nós, o método de solução é equivalente, onde as mesmas considerações realizadas nas Equações (3.55) a (3.57) devem ser levadas em conta.

3.5 CÁLCULO DAS GRANDEZAS DISTRIBUÍDAS E DAS GRANDEZAS GLOBAIS

Conforme será apresentado no capítulo seguinte, o *software* de simulação construído permite o cálculo da distribuição de grandezas no domínio de análise, como a densidade de energia e a potência dissipada; e também de grandezas globais, como a potência dissipada, energia elétrica armazenada, carga armazenada nos eletrodos, corrente elétrica, resistência elétrica e capacitância. Todas essas grandezas são obtidas por meio do cálculo do campo elétrico, como será mostrado ao longo dessa seção. Como o *software* foi desenvolvido para a modelagem de tecidos biológicos (para geometrias bidimensionais), todas as grandezas foram calculadas levando em conta a anisotropia, típica dos tecidos biológicos.

3.5.1 Densidade de energia elétrica e energia elétrica armazenada

O cálculo da densidade volumétrica de energia elétrica é dado através do produto escalar do campo elétrico e da indução elétrica, como mostra a Equação (3.62),

$$w_e = \frac{1}{2} \vec{E} \cdot \vec{D} = \frac{1}{2} (E_x D_x + E_y D_y) = \frac{1}{2} (\varepsilon_x E_x^2 + \varepsilon_y E_y^2) \quad [J/m^3] \quad (3.62)$$

onde ε_x e ε_y são as permissividades elétricas nas direções x e y ; E_x e E_y são os campos elétricos projetados nas direções x e y ; e D_x e D_y são as induções elétricas projetadas nas direções x e y .

A energia elétrica armazenada em um domínio de análise retangular, por exemplo, é obtida por meio da integral de volume da densidade volumétrica de energia elétrica, como mostra a Equação (3.63),

$$W_e = \int_V w_e \, dV = \frac{h}{2} \int_0^{L_x} \int_0^{L_y} [\varepsilon_x E_x^2 + \varepsilon_y E_y^2] \, dy \, dx \quad [J] \quad (3.63)$$

sendo h a profundidade do domínio de análise; L_x e L_y o comprimento e a largura do domínio, respectivamente; e dx e dy os elementos infinitesimais nas direções x e y , respectivamente.

Como o cálculo é realizado em duas dimensões, basta calcular numericamente a integral na superfície S que corresponde ao domínio de análise, uma vez que a distribuição das grandezas é considerada uniforme na direção da profundidade h .

3.5.2 Densidade de potência dissipada e potência dissipada

O cálculo da densidade volumétrica de potência dissipada é dado pelo produto escalar entre o campo elétrico e a densidade de corrente de condução, como mostra a

Equação (3.64),

$$p_{diss} = \vec{E} \cdot \vec{J}_c = E_x J_{c_x} + E_y J_{c_y} = \sigma_x E_x^2 + \sigma_y E_y^2 \quad [W/m^3] \quad (3.64)$$

onde σ_x e σ_y são as condutividades nas direções x e y ; e J_{c_x} e J_{c_y} são as projeções da densidade de corrente de condução nas direções x e y , respectivamente.

A potência dissipada em um volume retangular, por exemplo, é obtida por meio da integral de volume da densidade volumétrica de potência dissipada, como mostra a Equação (3.65),

$$P_{diss} = \int_V p_{diss} dV = h \int_0^{L_x} \int_0^{L_y} [\sigma_x E_x^2 + \sigma_y E_y^2] dy dx \quad [W] \quad (3.65)$$

3.5.3 Carga elétrica total nos eletrodos

Como o *software* desenvolvido possui apenas um tipo de fonte, que é a tensão aplicada nos eletrodos (condição de contorno de Dirichlet nos nós de eletrodo), o cálculo da carga elétrica nos eletrodos pode ser realizado através do cálculo da energia elétrica total armazenada no sistema, que pode ser obtida por meio de (3.63). A carga elétrica total é, então, calculada de acordo com a Equação (3.66),

$$Q = \frac{2W_e}{V_o} \quad [C] \quad (3.66)$$

onde V_o é a tensão diferencial aplicada nos eletrodos.

3.5.4 Corrente elétrica

A corrente elétrica que circula no meio é uma grandeza de fundamental importância nesse trabalho, pois é através dela que se dá o estudo da eletropermeabilização de tecidos biológicos (uma vez que a corrente elétrica pode ser medida).

A corrente elétrica pode ser obtida através do cálculo do fluxo da densidade de corrente que atravessa uma superfície entre os eletrodos. Considerando que os eletrodos estão dispostos paralelamente na direção x , e que pertencem ao plano de cálculo xy , a corrente elétrica pode ser calculada como mostra a Equação (3.67),

$$I = \int_S (\vec{J}_c + \vec{J}_d) \cdot d\vec{S} = h \int_0^{L_y} \left[\sigma_y(x_o, y) E_x(x_o, y) + \varepsilon_y(x_o, y) \frac{\partial E_x(x_o, y)}{\partial t} \right] dy \quad [A] \quad (3.67)$$

onde S é a superfície de integração; x_o é a posição da superfície no eixo x ; e $d\vec{S}$ é o vetor diferencial normal às posições da superfície S .

3.5.5 Resistência elétrica

A resistência elétrica pode ser calculada com base na corrente elétrica de condução I_c que circula no meio, ou através da potência total dissipada no domínio de análise. No caso da corrente de condução, basta utilizar o processo exemplificado na Equação (3.67), porém considerando apenas a densidade de corrente de condução $\vec{J}_c$ no integrando. Para o cálculo através da potência dissipada, podemos utilizar a Equação (3.65). Para ambas as formas, a resistência elétrica é obtida como mostra a Equação (3.68)

$$R = \frac{V_o}{I_c} = \frac{V_o^2}{P_{diss}} \quad [\Omega] \quad (3.68)$$

3.5.6 Capacitância

A capacitância do sistema pode ser obtida com base no cálculo da energia elétrica total armazenada no sistema, dado pela Equação (3.63). Assim, a Equação (3.69) permite o cálculo da capacitância do sistema.

$$C = \frac{2W_e}{V_o^2} \quad [F] \quad (3.69)$$

4 PROGRAMA DE SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL EM TECIDOS BIOLÓGICOS - BETA

O presente capítulo foi concebido com o objetivo de apresentar ao leitor o *software* de simulação computacional em tecidos biológicos que foi desenvolvido ao longo desta dissertação de mestrado. Todas as etapas necessárias para a realização de simulações e análises com o *software* serão apresentadas ao longo do capítulo, bem como os métodos e conceitos que possibilitaram a sua concepção.

O *software* de simulação computacional foi intitulado BeTA (*Biological electric Tissue Analyzer*), que do inglês, significa *Analisador elétrico de Tecidos Biológicos*. O BeTA foi inteiramente desenvolvido no *App Designer* do MatLab®, para utilização restrita ao ambiente acadêmico. O *App Designer* (nova versão da Guide User Interface - GUI), é um ambiente que proporciona o desenvolvimento de aplicativos matemáticos de forma a melhorar a interação com o usuário. Para isso, o *App Designer* dispõe de diversas opções de botões, janelas, tabelas e outros elementos gráficos, que serão mostrados a medida em que o BeTA é apresentado.

4.1 ALGORITMO PARA CONSTRUÇÃO DA MALHA DE ELEMENTOS FINITOS

A malha de discretização é um dos pontos fundamentais de qualquer programa de elementos finitos. É necessário que os elementos da malha se adaptem precisamente ao contorno dos objetos, pois cada objeto (grupo de elementos) possui um material associado, conforme discutido anteriormente. O refinamento (maior densidade de elementos) em regiões específicas da malha de discretização é um ponto chave, pois certamente existem regiões preferenciais para a realização do cálculo. Para a geometria de eletrodos cilíndricos, por exemplo, é necessário refinar a malha nas regiões onde os eletrodos estão inseridos, para que o seu formato circular não seja distorcido no processo de discretização. Já para a geometria de placas paralelas, a região interna às placas deve ser refinada, pois é nela que consiste o interesse do cálculo de campo e das demais grandezas eletromagnéticas.

Não é viável utilizar simplesmente uma malha com um grande número de nós e de elementos mal distribuídos no domínio de análise, pois isso aumentaria significativamente o custo computacional, prejudicando a eficiência do programa quanto ao tempo de processamento. Então, é imprescindível que o processo de construção das malhas disponha de opções de refinamento nas regiões de interesse, para otimização do processo de cálculo das grandezas elétricas no domínio de análise.

A primeira alternativa considerada no trabalho, foi a construção de uma malha regular (distribuição uniforme de elementos). Contudo, isso certamente fugiria do propósito desta dissertação, pois prejudicaria a qualidade dos resultados fornecidos pelo BeTA, ou elevaria muito o custo computacional. A segunda alternativa foi utilizar o Gmsh para gerar

a malha de discretização. O Gmsh é um programa de utilização livre, que gera e exporta malhas de elementos finitos de duas ou três dimensões. Por essa razão, ele é utilizado por pesquisadores da área que lidam com simulações usando o método dos elementos finitos (LANGUS et al., 2016). No entanto, isso iria estabelecer uma dependência com o Gmsh, onde o usuário teria que dedicar um certo esforço para aprender a utilizar o Gmsh, e somente depois disso, poder utilizar o BeTA para realizar as simulações, o que inviabiliza a escolha dessa opção.

A alternativa escolhida foi o desenvolvimento de um algoritmo para construção de uma malha que se adapte a diversas geometrias de forma automática, e que forneça um controle ao usuário, de modo a poder ser refinada nas regiões de interesse. O ponto de partida para construção do algoritmo foi o trabalho de (PERSSON; STRANG, 2004), que propõe uma técnica iterativa para a construção de malhas adaptativas para duas ou três dimensões.

Foi necessário realizar uma série de modificações no algoritmo para adaptá-lo ao BeTA, que certamente foi a etapa mais complexa de toda a dissertação. Dentre as modificações realizadas, podemos citar: distribuição de nós fixos no contorno dos objetos, preservando suas características geométricas; eliminação de nós comuns a objetos distintos, para evitar erros na identificação de nós e de elementos; refinamento controlado de regiões e de objetos; identificação de nós e de elementos, para atribuição de condições de contorno e das propriedades elétricas, respectivamente; e o desenvolvimento de lógicas de programação para tornar o algoritmo adaptativo às diversas possibilidades de geometrias.

O algoritmo¹ responsável por gerar as malhas de discretização de elementos finitos é listado nos itens a seguir.

1. *Criar uma distribuição de nós de forma a preencher toda a área do domínio de análise:*

Os nós são inicialmente distribuídos em uma malha regular, formando triângulos equiláteros.

2. *Remover os nós que eventualmente estejam fora dos limites do domínio de análise:*

Para isso, é utilizada uma função distância f_d , que determina a distância d_{dom} da origem até o contorno do domínio de análise. Caso a distância d_{no} da origem até o nó avaliado, seja maior do que a distância dada por f_d , esse nó é removido, de forma a manter apenas os nós que sejam internos ao domínio de análise. Para isso, a função distância retorna um valor $d = d_{no} - d_{dom}$. Se $d > 0$, então o nó avaliado está fora do domínio de análise e, portanto, deve ser removido. Em seguida, utiliza-se a função $h(x, y)$, que fornece as distâncias desejadas entre nós adjacentes da malha, com o objetivo de refinar a malha nas regiões de interesse.

¹ Algoritmo iterativo para gerar a malha: <https://youtu.be/TxBGfy91XR4>

3. *Remover elementos que eventualmente estejam fora do domínio de análise:*

A partir desse ponto, começa o processo iterativo para otimização da malha. A triangulação dos elementos é realizada por meio do algoritmo de Delaunay, onde a função *delaunay* do MatLab® foi utilizada. Caso f_d aplicado a posição do centro de um triângulo resultar em $d > 0$, esse triângulo é removido.

4. *Calcular as coordenadas das arestas dos triângulos da malha:*

Como existem arestas comuns a mais de um elemento, é necessário remover as arestas repetidas, e em seguida, identifica-las.

5. *Calcular a posição desejada para as arestas dos elementos por meio de forças de repulsão:*

Cada aresta possui dois vetores associados, que podem ser representados como vetores de força (cujo módulo é proporcional ao comprimento das arestas), que apontam do centro da aresta até uma das extremidades. Ou seja, apenas forças repulsivas são consideradas. O efeito global resultante é a repulsão dos nós de dentro para fora do domínio de análise, fazendo com que os nós ocupem regiões da periferia do domínio de análise. No contorno do domínio, existe uma força contrária, que faz com que os nós permaneçam sobre a periferia do domínio de análise. Essa força é dada pelo negativo do gradiente aplicado a função distância f_d dos nós que estejam fora dos limites do domínio de análise, até a posição mais próxima do domínio (periferia). Essa força será mostrada detalhadamente no item 6. O comprimento L_o desejado para as arestas é, então, calculado de acordo com a Equação (4.1),

$$L_o = h(p_a(x, y)) f_s \sqrt{\frac{\sum_n L_i}{\sum_n h(p_i(x, y))}} \quad (4.1)$$

onde $h(p_a(x, y))$ é a função $h(x, y)$ aplicada às coordenadas do centro das arestas $p_a(x, y)$; $f_s = 1, 2$ é o fator de escala, para otimizar o processo de cálculo; L_i é o comprimento atual das arestas; e $h(p_i(x, y))$ é o comprimento desejado para as arestas, também definido através da função de refinamento $h(x, y)$. Os somatórios levam em conta todas as arestas da malha. Caso a Equação (4.1) resulte em $L_o > 2L_i$, ou seja, em um comprimento desejado igual ao dobro do comprimento atual da aresta, então o comprimento desejado satura em $L_o = 2L_i$. O módulo da força é, então, calculado pela diferença $F = L_o - L_i$. Caso a diferença resulte em um valor negativo, o módulo da força se anula, de modo a gerar o efeito global de repulsão dos nós, de dentro para fora do domínio, conforme discutido anteriormente. Os vetores de força são, então, calculados de acordo com a Equação (4.2),

$$\vec{F} = F \left[\frac{\vec{A}}{L_i} \right] \quad (4.2)$$

onde $\vec{A}$ são os vetores das arestas, que apontam do centro das arestas até suas extremidades, apenas para as posições cujo a força é positiva. Para calcular a posição desejada para um determinado nó $p(x_o, y_o)$, é necessário calcular a força resultante $\vec{F}_r$, que é determinada pela contribuição das forças que atuam sobre esse nó (somente para as arestas ligadas a esse nó). As coordenadas de p são, então, atualizadas de acordo com a Equação (4.3),

$$\begin{aligned} x_o^{k+1} &= x_o^k + \Delta t F_{r_x} \\ y_o^{k+1} &= y_o^k + \Delta t F_{r_y} \end{aligned} \quad (4.3)$$

onde F_{r_x} e F_{r_y} são as componentes da força resultante projetada nas direções x e y , respectivamente; e Δt é o passo de tempo artificial do processo iterativo, que pode ser enxergado simplesmente como um parâmetro sem um significado físico. No BeTA, foi utilizado $\Delta t = 0,2$.

6. *Força de atração para trazer de volta os nós externos ao contorno do domínio de análise:*

Caso a função distância f_d aplicada a um nó que ocupa uma posição (x_o, y_o) , resulte em $d(x_o, y_o)$ positivo, então esse nó deve ser trazido para o contorno do domínio de análise. O negativo do gradiente de $d(x_o, y_o)$ fornece a direção e sentido da trajetória do nó, para a posição mais próxima do domínio de análise. O cálculo da posição (x_o', y_o') desejada para o nó é mostrado na Equação (4.4),

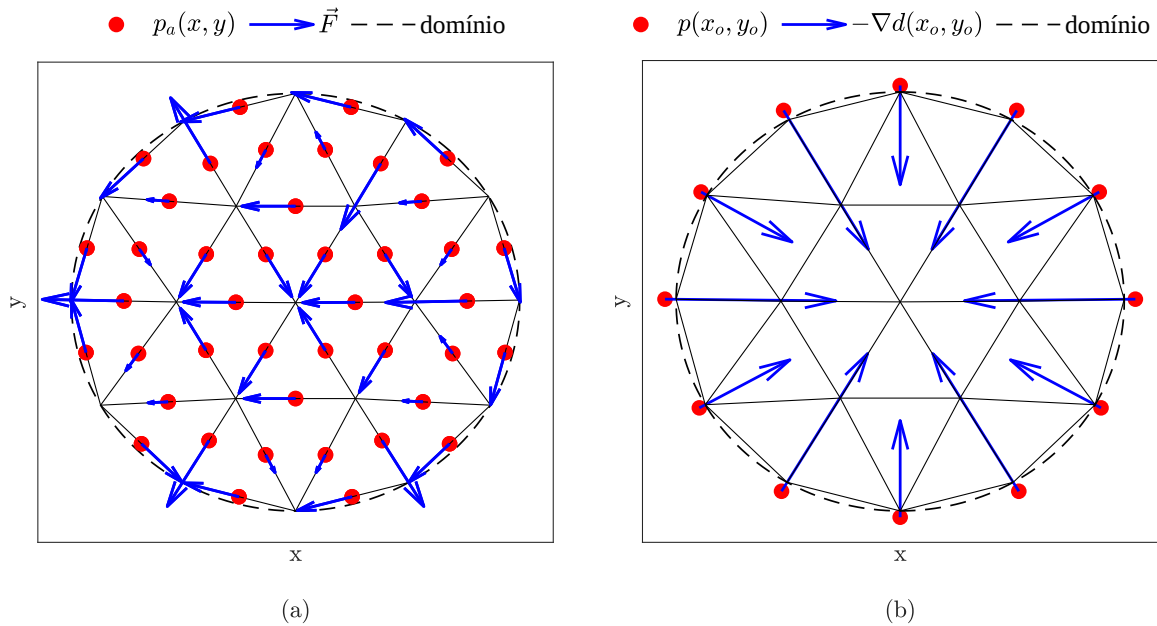
$$\begin{aligned} x_o' &= x_o - d(x_o, y_o) \left[\frac{\nabla d_x(x_o, y_o)}{|\nabla d(x_o, y_o)|} \right] \\ y_o' &= y_o - d(x_o, y_o) \left[\frac{\nabla d_y(x_o, y_o)}{|\nabla d(x_o, y_o)|} \right] \end{aligned} \quad (4.4)$$

onde ∇d_x e ∇d_y são as componentes do gradiente aplicado a $d(x_o, y_o)$, projetadas nas direções x e y , respectivamente; e $|\nabla d|$ é o módulo do gradiente aplicado a $d(x_o, y_o)$. Após os nós serem trazidos de volta para a posição mais próxima do contorno do domínio de análise, eles recebem o grau de liberdade para se moverem livremente sobre esse contorno, de forma a otimizar a distribuição dos nós no contorno do domínio de análise.

A Figura 10 mostra as situações descritas nos itens 5 e 6, para melhor compreensão do algoritmo de geração da malha de discretização incluído no BeTA.

Conforme mostra a Figura 10(a), as forças atuam nas posições do centro das arestas dos elementos, sempre de dentro para fora, de forma a resultar no comprimento desejado para as arestas dos elementos da malha. Com isso, os nós internos ao domínio de análise

Figura 10 – Malha gerada em um domínio de análise circular: (a) forças no centro das arestas; (b) negativo do gradiente para nós fora do domínio de análise.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

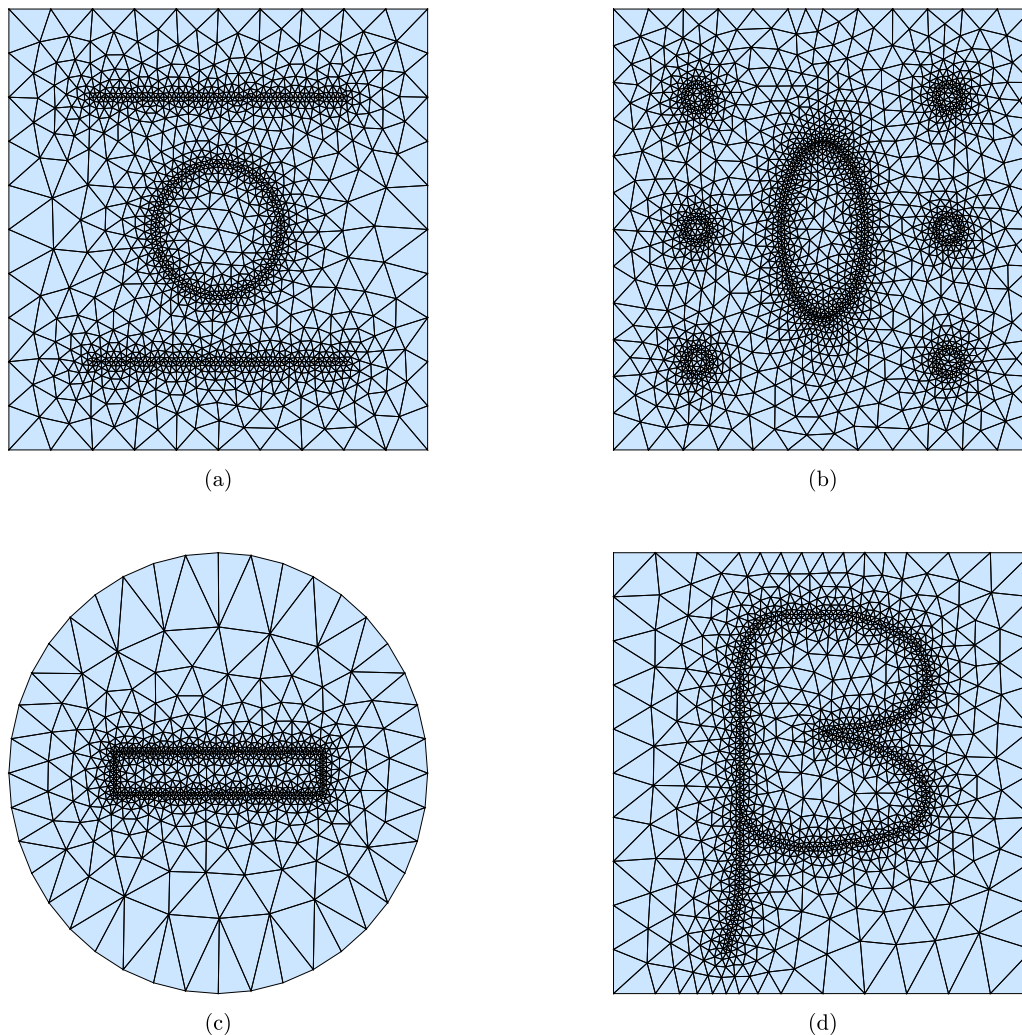
tendem a ocupar posições internas próximas ao contorno do domínio de análise. Note que existe uma força aplicada no centro das arestas, cujo os nós ocupam posições sobre o contorno do domínio de análise, ajustando a distribuição dos nós sobre o contorno do domínio, conforme discutido.

A Figura 10(b) mostra que, caso algum nó seja posicionado fora do domínio de análise em uma dada iteração do processo, os gradientes atuam como forças de atração, trazendo os nós de volta para as posições mais próximas sobre o contorno do domínio de análise. Quanto mais distante o nó estiver do contorno do domínio, mais intensa é a força.

O algoritmo resultante se demonstrou bastante robusto, sendo capaz de gerar vários tipos diferentes de malhas, com apenas algumas linhas de código. Para isso, basta que o usuário escolha os objetos que deseja-se adicionar, ou as coordenadas do contorno dos objetos.

A título de demonstração, foram geradas algumas malhas, para mostrar a versatilidade do algoritmo. As malhas resultantes são apresentadas na Figura 11.

Figura 11 – Exemplos de malha de elementos finitos geradas com o algoritmo implementado no BeTA.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

4.2 ALGORITMO GENÉTICO PARA REPRESENTAÇÃO DOS ESPECTROS DE DISPERSÃO DE TECIDOS BIOLÓGICOS

Conforme discutido na subseção 3.2.2 (Dispersão dielétrica no domínio tempo), a técnica utilizada para modelagem da dispersão dielétrica no BeTA foi realizada por meio da combinação de um número de bandas de dispersão de Debye. Ou seja, para um dado espectro de dispersão de condutividade e constante dielétrica, o BeTA faz a representação dos espectros, com base no número inteiro de bandas de Debye informado pelo usuário. Além do número de bandas de Debye, o usuário pode escolher a faixa de frequência a qual se deseja realizar a representação dos espectros, o que dispensa a necessidade de um elevado número de bandas de Debye para a representação dos espectros de dispersão.

A entrada de dados (espectros) pode ser realizada de três formas. A primeira é por meio de um modelo empírico, onde o usuário pode optar pelo modelo de Debye, Cole-Cole

ou Havriliak-Negami. A segunda, é através de um banco de dados do BeTA, que contém os espectros dispersivos para os três tecidos biológicos estudados nesta dissertação, por meio dos parâmetros conhecidos para o modelo Cole-Cole. E a terceira forma é importar um arquivo texto, contendo os dados experimentais dos espectros dispersivos (frequência, condutividade e constante dielétrica).

A minimização do erro entre os espectro de entrada e os espectros representado pelas bandas de Debye, foi implementada usando o Algoritmo Genético (GA) do MatLab®, uma vez que essa ferramenta possibilita a obtenção dos parâmetros de maneira rápida e eficiente. Para isso, é necessário informar os limites inferior e superior de cada parâmetro de entrada no GA. Os parâmetros são a condutividade estática σ_s , a constante dielétrica em altas frequências $\varepsilon_{r\infty}$, a amplitude de dispersão da constante dielétrica de cada banda $\Delta\varepsilon_{ri}$ e o tempo de relaxação de cada banda τ_i .

Para facilitar a convergência do Algoritmo Genético, é essencial que os limites dos parâmetros não estejam muito distantes dos limites ótimos que minimizam o erro entre os espectros de dispersão. Para isso, as bandas de Debye foram distribuídas ao longo das décadas de frequência correspondente aos espectros de entrada.

A Figura 12 mostra os espectros de dispersão da condutividade e da constante dielétrica, para auxiliar na explicação da técnica utilizada.

Para a Figura 12, supostamente escolheu-se cinco bandas de Debye para realizar a representação. Para a banda $nd = 3$, por exemplo, o valor mínimo de frequência $f_{Min} = 10$ kHz determina o limite máximo para o parâmetro $\Delta\varepsilon_{r3}$, enquanto $f_{Max} = 1$ MHz determina o limite mínimo para $\Delta\varepsilon_{r3}$. Os limites para o parâmetro τ_i , por sua vez, são definidos a partir das frequências inferior e superior de cada banda, sendo que para a banda $nd = 3$, no caso, as frequências limites seriam f_{Min} e f_{Max} . Após o GA encontrar os parâmetros ótimos, τ_3 é obtido de acordo com a Equação (4.5).

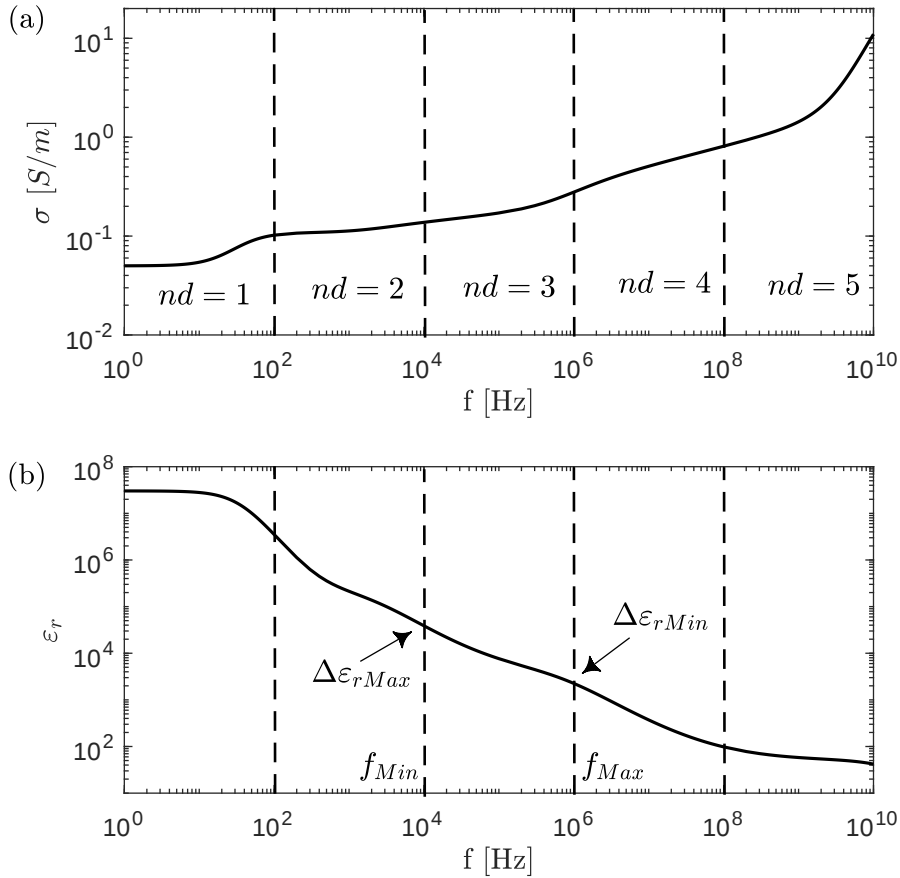
$$\tau_3 = \frac{1}{2\pi f_3} \quad (4.5)$$

Para o ajuste dos parâmetros σ_s e $\varepsilon_{r\infty}$, os limites inferior e superior foram também obtidos dos próprios espectros usados como entrada.

A minimização do erro relativo aos espectros de entrada levou em conta ambos os espectros de condutividade e constante dielétrica, pois minimizar o erro relativo do espectro de constante dielétrica não significa necessariamente minimizar o erro relativo do espectro de condutividade, e vice-versa. Assim, a função custo G , é dada com base no cálculo do erro médio quadrático, como mostra a Equação (4.6),

$$G = \sum_i \left(\frac{\sigma_{GAi} - \sigma_{Ei}}{\sigma_{Ei}} \right)^2 + \sum_i \left(\frac{\varepsilon_{GAi} - \varepsilon_{Ei}}{\varepsilon_{Ei}} \right)^2 \quad (4.6)$$

Figura 12 – Distribuição das bandas de Debye em um espectro de dispersão para estabelecer o limite dos parâmetros do algoritmo genético, onde: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

onde σ_{GA} e ϵ_{GA} são, respectivamente, os espectros de condutividade e de constante dielétrica representados pelos parâmetros determinados pelo algoritmo genético, para cada iteração de cálculo; e σ_E e ϵ_E são os espectros de entrada.

A normalização do cálculo de G na Equação (4.6) utilizando os próprios espectros de entrada é necessária, devido a diferença da ordem de grandeza da condutividade e da constante dielétrica. Assim, o peso de ajuste para ambas as grandezas é o mesmo, não havendo preferência para minimização do erro entre uma grandeza ou outra.

Além dos limites para os parâmetros ótimos que minimizam o erro relativo entre os espectros, é necessário estabelecer parâmetros do próprio algoritmo genético. Assim, definiu-se $CrossoverFrac=0,65$; $PopulationSize=100$; $Stallgen=100$; e $Generations=1000$, como sendo o melhor conjunto de parâmetros obtido para o processo de cálculo do GA.

4.3 ETAPAS PARA SIMULAÇÕES COM O BETA

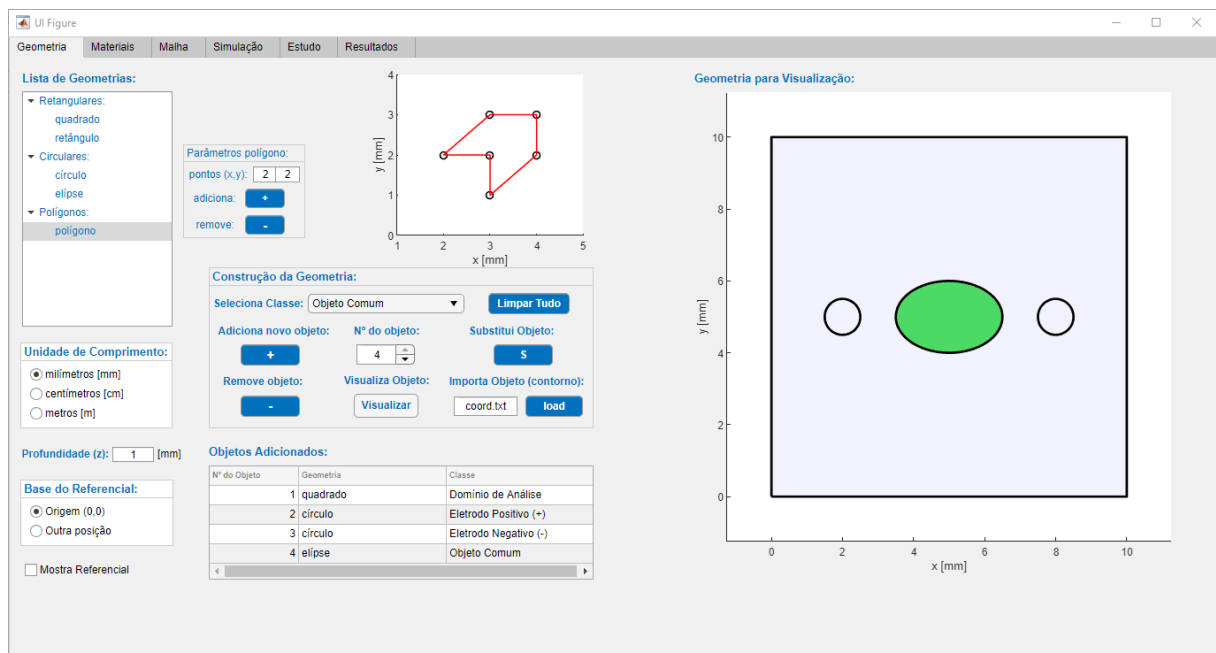
O ambiente de simulação no BeTA foi desenvolvido de tal forma a proporcionar a melhor experiência ao usuário. Com isso, ele foi organizado em seis etapas fundamentais: Geometria, Materiais, Malha, Simulação, Estudo e Resultados. Essas etapas serão mostradas na sequência, onde cada uma delas conta com um *link*, que direciona para um vídeo que permite uma melhor compreensão do processo de realização das simulações com o BeTA.

Apesar do BeTA ter sido construído para simulações bidimensionais, os casos de interesse, como eletrodos de placas paralelas e de agulhas, podem ser utilizados de modo a fornecer resultados muito próximos ao cálculo em três dimensões, pelo simples fato de que as grandezas elétricas não variam de maneira apreciável com a terceira dimensão do espaço. Isso será mostrado no Capítulo 5, por meio de simulações comparando resultados do *software* COMSOL Multiphysics® e do BeTA.

4.3.1 Construção da Geometria

Após o usuário iniciar o *software*, é necessário definir a geometria² espacial, a qual pretende-se realizar o estudo. O ambiente contendo as definições e opções de geometrias, é mostrado na Figura 13.

Figura 13 – Construção da geometria no BeTA.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

De acordo com a Figura 13, é possível definir alguns aspectos básicos, como a profundidade do domínio de análise e a unidade de comprimento. Além disso, o BeTA

² Construção da geometria no BeTA: <https://youtu.be/iApM4hfbxYY>

disponibiliza uma lista de geometrias prontas para utilização, como quadrados e retângulos; círculos e elipses; e polígonos, que podem ser construídos inserindo as coordenadas de seus vértices. Caso o usuário não se satisfaça com nenhuma dessas possibilidades, existe ainda a opção de importar um arquivo texto, contendo as coordenadas dos vértices dos polígonos.

Para a construção da geometria, o usuário pode utilizar objetos com formas geométricas de acordo com seu interesse, sendo possível destacar visualmente os objetos previamente inseridos, e também os objetos já inseridos, como é o caso da elipse destacada em verde na Figura 13. A medida em que cada objeto é adicionado, suas características vão sendo descritas em uma tabela, que mostra as numerações, geometrias e classes dos objetos já adicionados. A classe dos objetos diz respeito se o objeto corresponde ao domínio de análise; a um eletrodo, ao qual será imposto um potencial positivo ou negativo; a uma condição de contorno, a qual também será imposto um potencial definido; ou a um objeto comum (nenhuma das opções anteriores).

A possibilidade de inclusão de diversos objetos no domínio de análise (além dos eletrodos e condição de contorno) é importante para descrever a não homogeneidade, típica dos tecidos biológicos que, nesse caso, está sendo representada pelo objeto elíptico.

4.3.2 Inclusão dos Materiais

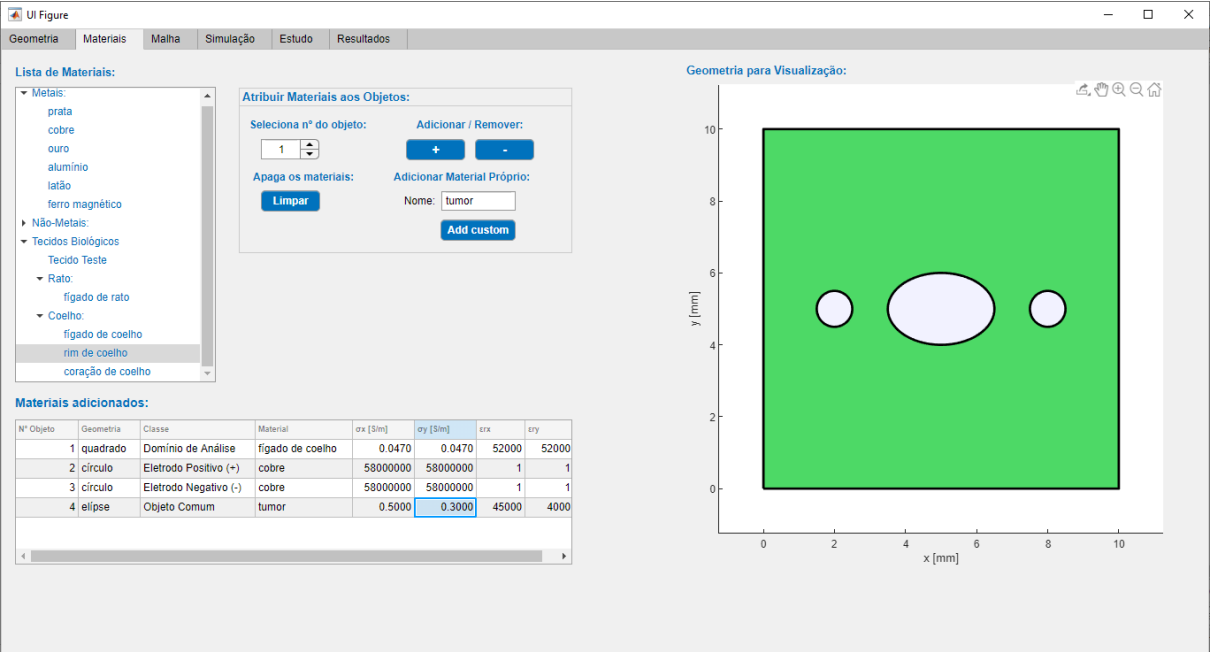
Após a construção da geometria, o usuário deve adicionar os materiais³ correspondentes a cada objeto. Para isso, o BeTA dispõe de uma lista com diversos materiais com suas respectivas propriedades dielétricas associadas (condutividade e permissividade), conforme mostra a Figura 14. Dentre eles, existe um grupo contendo os tecidos biológicos, que são os próprios tecidos estudados nesse trabalho: fígado, rim e coração de coelho.

Após um material ser adicionado, ele é apresentado em uma tabela contendo em suas três primeiras colunas as mesmas informações mostradas na tabela da etapa da geometria, porém com o nome do material, e suas respectivas propriedades disponíveis a partir da quarta coluna. Caso o usuário deseje, é possível modificar as propriedades dos materiais adicionados, ou ainda adicionar um material próprio, onde também é possível realizar a modificação das propriedades diretamente da tabela.

Conforme discutido, o BeTA foi construído de forma a possibilitar a representação anisotrópica macroscópica, típica dos tecidos biológicos. Assim, existem condutividades σ_x e σ_y ; e constantes dielétricas ε_{r_x} e ε_{r_y} , ambas para cada direção da região de cálculo, para cada material adicionado.

³ Inclusão dos materiais no BeTA: <https://youtu.be/k7pVIH25ptQ>

Figura 14 – Inclusão dos Materiais no BeTA.

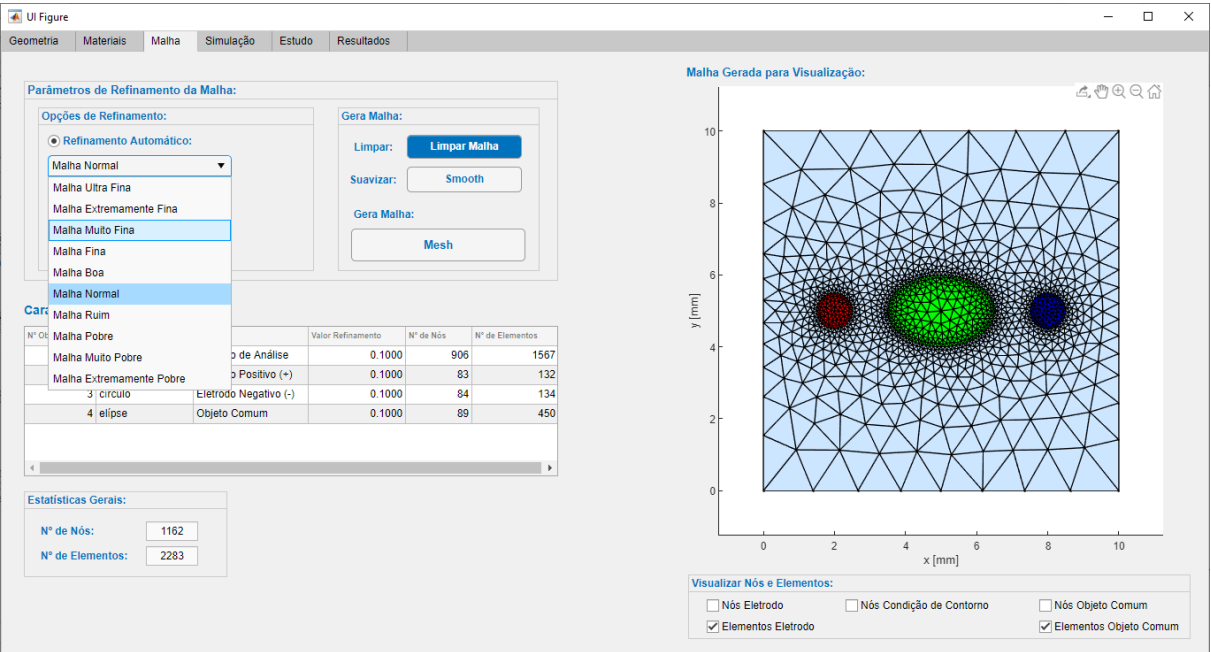


Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

4.3.3 Construção da Malha

De acordo com a seção 4.1 (Algoritmo para Construção da Malha⁴ de Elementos Finitos), o BeTA permite a construção de uma malha adaptativa, que pode ser refinada, conforme o interesse do usuário, como mostra a Figura 15.

Figura 15 – Construção da Malha no BeTA.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

⁴ Construção da malha no BeTA: <https://youtu.be/oOnACz0LbhE>

Conforme mostra a Figura 15, o usuário tem a possibilidade de escolha de alguns níveis de refinamento da malha, que vão desde *Malha Extremamente Pobre* até *Malha Ultra Fina*, onde a malha mostrada na Figura 15 foi construída com a opção de *Refinamento Normal*. Nesse caso, os objetos inseridos podem ser visualizados, onde o eletrodo positivo é destacado com a cor azul; o eletrodo negativo com a cor vermelha; e o objeto comum com a cor verde. Existe ainda uma opção de refinamento manual, mas que está sendo tampada pelo painel das opções de refinamento automático.

A malha é gerada através de um processo iterativo de cálculo, sendo que, quanto maior for o número de iterações, maior será a precisão da malha gerada. Para reduzir o tempo de cálculo para malhas bem resolvidas, o processo foi truncado em uma iteração definida. Apesar de que diversos testes tenham sido realizados, existe a possibilidade inerente de que algum elemento esteja mal formulado. Caso isso ocorra, o usuário pode utilizar a função disponível no botão *Smooth*, que dá continuidade ao processo por mais algumas iterações, corrigindo, então, os eventuais defeitos da malha.

De maneira equivalente as etapas anteriores, existe uma tabela que apresenta as características da malha resultante gerada, como o valor de refinamento associado a cada objeto; e número de nós e de elementos de cada objeto; e também um painel que mostra o número total de nós e de elementos da malha gerada.

4.3.4 Definições de Simulação

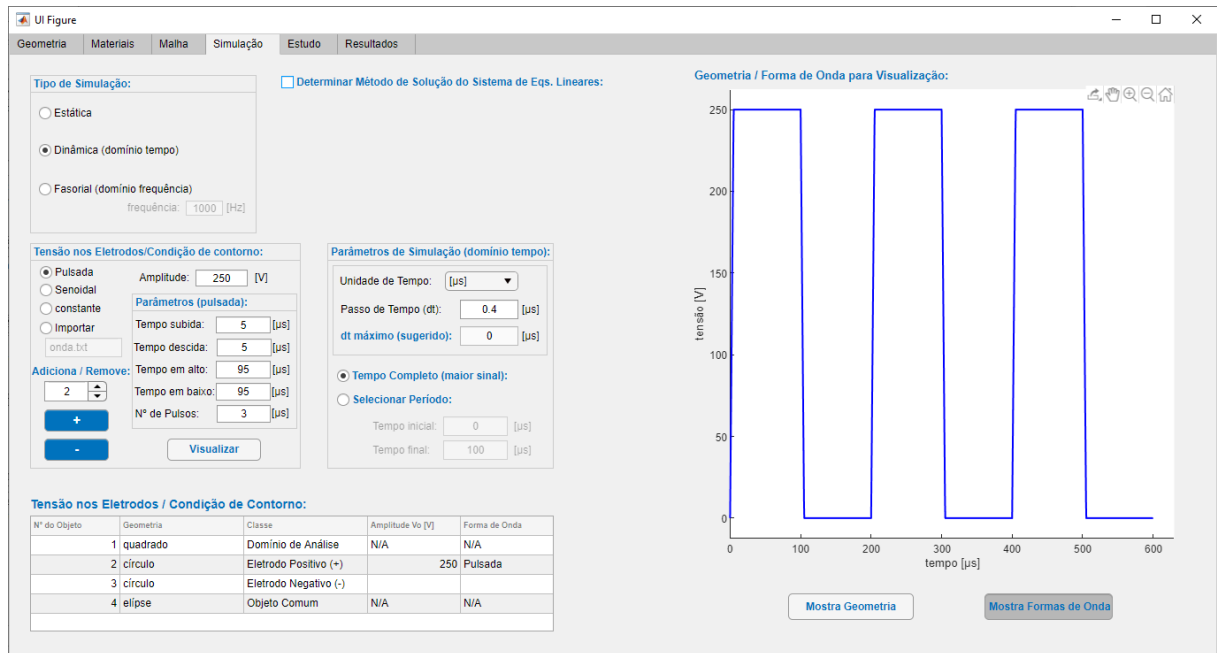
Nessa etapa, o usuário define o tipo de simulação⁵ (estática, dinâmica ou fasorial) que deseja-se realizar, como mostra a Figura 16.

É nessa etapa que o potencial nos eletrodos e que as condições de contorno são inseridas. No caso mostrado na Figura 16, a simulação é dinâmica, então o potencial é definido nos eletrodos utilizando formas de onda, sendo que pulsos de tensão foram utilizados. Como de costume, existe uma tabela que informa ao usuário as características da simulação. No caso, a forma de onda pulsada com amplitude de 10 V foi adicionada no *Eletrodo Positivo (+)*. Para o *Domínio de Análise* e para o *Objeto Comum*, não é possível impor o potencial, uma vez que nessas regiões o potencial será calculado. Assim, o BeTA já desabilita essas possibilidades. Por fim, é necessário definir a base de tempo, o passo de tempo e o intervalo de tempo de simulação.

Para a análise estática, apenas amplitudes de potencial seriam adicionadas. Já para a análise fasorial, é necessário definir a frequência fundamental, e inserir a amplitude e a fase dos potenciais aplicados aos eletrodos, e nas demais regiões de contorno (caso existam).

⁵ Definições de simulação no BeTA: <https://youtu.be/voQ7ARdzgT4>

Figura 16 – Opções de Simulação no BeTA.

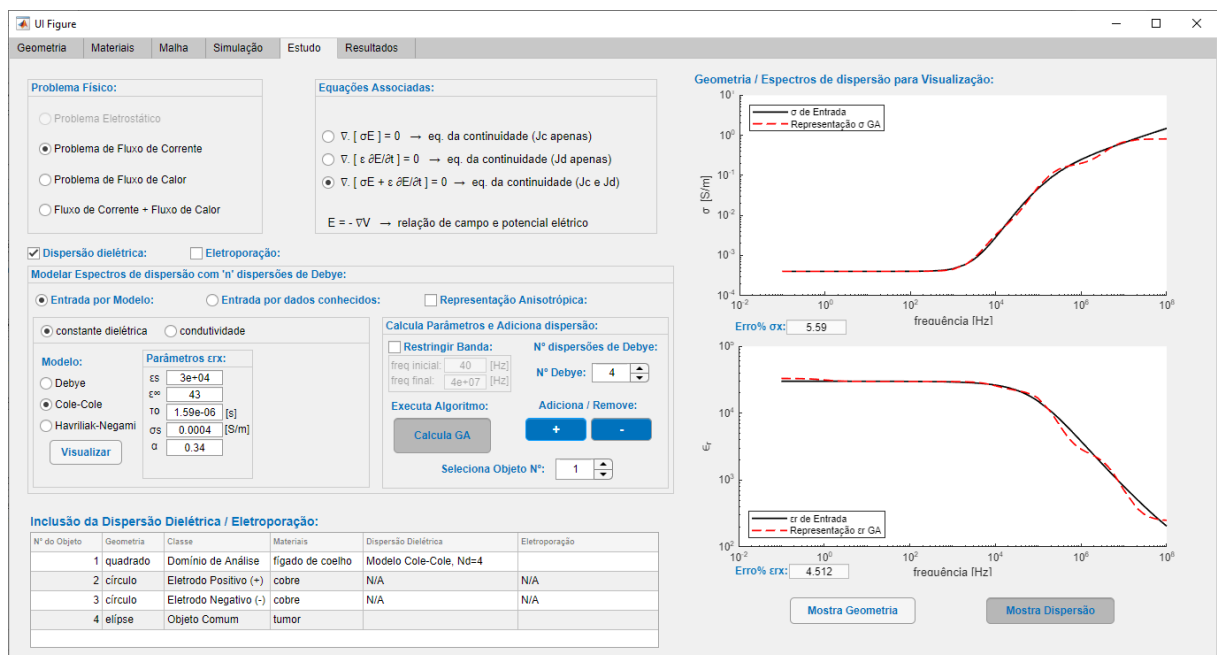


Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

4.3.5 Definição do Estudo

Na etapa de estudo⁶, é necessário definir o problema que deseja-se analisar, onde as opções são problema eletrostático ou problema de fluxo de corrente, como mostra a Figura 17.

Figura 17 – Opções de Estudo no BeTA.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

⁶ Definições de estudo no BeTA: <https://youtu.be/huYQ9s-Gios>

Para o caso mostrado na Figura 17, o problema escolhido foi de fluxo de corrente, sendo a simulação no domínio tempo. Assim, o usuário pode optar se deseja levar em conta a contribuição da densidade da corrente de condução e/ou da densidade de corrente de deslocamento.

A opção mais interessante é o problema que envolve as densidades de corrente de condução e de deslocamento, pois assim é possível incluir a dispersão dielétrica e a eletroporação na análise. No caso da dispersão dielétrica, o espectro de entrada para representação por dispersões de Debye, pode ser incluído de três formas: importado da própria biblioteca do BeTA; representado por algum modelo empírico; ou ainda pode ser importado por meio de um arquivo texto gerado.

A medida em que o usuário for adicionando a dispersão dielétrica em algum objeto do domínio de análise, as opções escolhidas vão sendo mostradas na tabela. No caso da Figura 17, a dispersão foi incluída no domínio de análise, sendo o modelo Cole-Cole utilizado como entrada de dados, representado por 4 dispersões de Debye. Caso o usuário deseje, é possível realizar uma representação anisotrópica da dispersão dielétrica, desde que os dados de entrada forneçam essa informação.

A inclusão da eletroporação ocorre de forma semelhante, onde o usuário pode optar se deseja utilizar os parâmetros da própria biblioteca do BeTA, ou inserir os parâmetros do modelo de eletroporação de (RAMOS; WEINERT, 2017), disponível no BeTA.

Conforme será apresentado no próximo capítulo, a eletroporação foi caracterizada para três níveis de tensão aplicada nos eletrodos: 200 V; 500 V; e 800 V. Caso o usuário deseje realizar uma simulação com um nível de tensão aplicado diferente desses três níveis, e escolha a opção de importar os dados da biblioteca, o BeTA realiza uma interpolação dos parâmetros do modelo de eletroporação, de acordo com os níveis de tensão caracterizados, relativos ao nível de tensão escolhido pelo usuário.

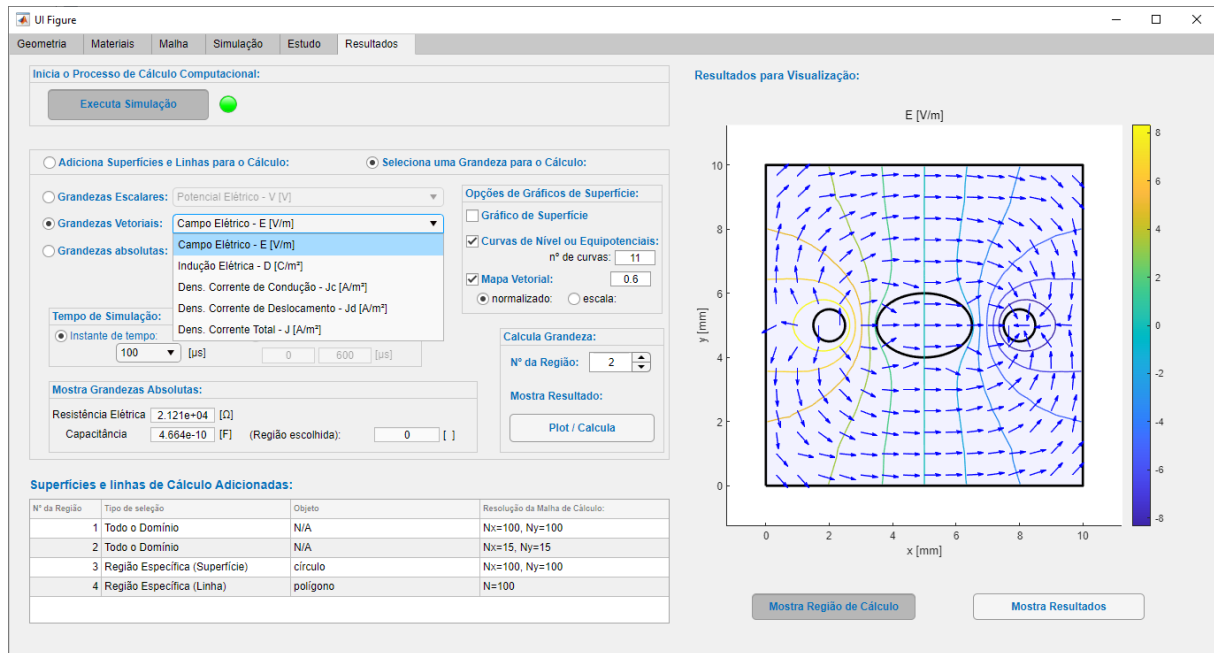
4.3.6 Resultados no BeTA

Uma vez que o usuário definiu todas as opções necessárias nas etapas anteriores, é possível, então, visualizar os resultados⁷ da análise realizada, pressionando o botão de executar a simulação, como mostra a Figura 18.

Depois de finalizado o processo de cálculo, o usuário deve adicionar as regiões para o cálculo das grandezas desejadas. Para isso, é mostrado um painel, contendo as opções de superfícies e linhas. As superfícies podem ser todo o domínio de análise, ou algum objeto, como os objetos mostrados na etapa de construção da geometria; e no caso das linhas, são duas coordenadas que o usuário define. Após selecionar uma região de cálculo, o usuário deve selecionar a resolução (número de pontos) de uma malha regular (no caso da superfície); ou a resolução dos pontos da linha.

⁷ Resultados fornecidos pelo BeTA: <https://youtu.be/sTP3T5fOkew>

Figura 18 – Opções de Estudo no BeTA.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

A tabela presente na Figura 18 mostra que foram adicionadas quatro regiões para o cálculo. As duas primeiras são todo o domínio de análise, mas com resoluções diferentes. A terceira foi um círculo, e a quarta uma linha. As regiões adicionadas são mostradas no formato de lista, para que o usuário possa adicionar previamente as regiões de interesse, e depois selecionar facilmente cada uma delas para o cálculo das grandezas.

Após as regiões terem sido adicionadas, o usuário pode, então, selecionar a opção de escolha das grandezas para o cálculo. Com isso, um novo painel é mostrado, onde o BeTA já fornece alguns dados de saída, que para a simulação em questão, são a resistência e a capacitância do sistema. Esses dados mudam conforme o tipo de simulação e o estudo realizado.

As grandezas disponíveis para o cálculo são divididas em três categorias: grandezas escalares; grandezas vetoriais; e grandezas absolutas. Quando uma delas é selecionada, um campo correspondente é habilitado, fornecendo uma lista que contém opções para o cálculo das grandezas associadas. Na simulação em questão, o campo elétrico foi selecionado. Com isso, o usuário tem a opção de visualizar o campo elétrico em um gráfico de superfície, de curvas de nível; ou mapa vetorial, podendo optar pela visualização simultânea das linhas equipotenciais. Na Figura 18 é possível observar que o mapa vetorial do campo elétrico com as equipotenciais foi selecionado.

Como nesse caso a simulação é dinâmica, é necessário definir um instante ou um intervalo de tempo para o cálculo da grandeza selecionada. Na Figura 18, foi escolhido o instante de tempo igual a $100 \mu s$. Caso a grandeza escolhida fosse a corrente elétrica, por exemplo, seria possível visualizar a forma de onda da corrente ao longo de um intervalo de

tempo de simulação.

4.4 ANÁLISE DE CONVERGÊNCIA E TEMPO DE PROCESSAMENTO NO BETA

A discretização espacial e temporal em uma simulação numérica deve atender a certas exigências de convergência do processo iterativo, e a obtenção de respostas dentro de margens de erro consideradas aceitáveis. Assim, é fundamental dispor de critérios para especificar a convergência do processo de cálculo para uma dada malha de discretização e passo de tempo Δt , de modo a satisfazer essas exigências.

4.4.1 Passo de tempo para convergência

A escolha adequada do passo de tempo é fundamental nas análises dinâmicas, pois um passo de tempo maior do que o ideal conduz a erros de cálculo e, possivelmente, a problemas de convergência. Em contrapartida, um passo de tempo muito pequeno exige um tempo de simulação muito elevado.

Para estabelecer um critério para o passo de tempo, vamos considerar novamente o sistema de equações mostrado em (4.7),

$$C \frac{dV}{dt}(k) = -GV(k-1) \quad (4.7)$$

onde C e G são coeficientes relacionados as propriedades do meio ε e σ , respectivamente.

Assim, cada equação desse sistema define um tempo de relaxação, que pode ser obtido por meio do cálculo do inverso dos autovalores de $C^{-1}G$. Para garantir a convergência do processo de cálculo, Δt deve ser bem menor do que o inverso do maior autovalor de $C^{-1}G$. No BeTA, definiu-se o critério cujo passo de tempo deve ser, no máximo, 10% do menor tempo de relaxação.

Contudo, quando a dispersão dielétrica é incluída na análise, existem os tempos de relaxação relacionados a cada banda de Debye. Nesse caso, é possível que os tempos de relaxação, para as bandas de mais alta frequência, sejam menores do que o tempo de relaxação mínimo definido pelo inverso do maior autovalor de $C^{-1}G$. Assim, o critério deve atender ao menor tempo de relaxação de todos, podendo ainda ser insuficiente para as bandas de mais alta frequência.

De fato, bandas de Debye com frequências elevadas podem comprometer todo o processo de cálculo, pois como visto na Equação (3.38), o tempo de relaxação está presente no denominador do argumento da função exponencial no integrando. Assim, quanto menor for o tempo de relaxação, maior será o valor acumulado pela integral discreta, podendo facilmente levar a erros numéricos consideráveis. Nesse caso, é necessário que o passo de tempo seja ainda menor do que 10% do tempo de relaxação da banda mais rápida.

Esses aspectos serão melhores discutidos no Capítulo 6, onde uma análise foi dedicada exclusivamente para estudar essa situação, devido a sua relevância neste trabalho.

4.4.2 Tempo de processamento para simulações

Para avaliar o tempo de processamento do processo de cálculo no BeTA, foram realizadas simulações estáticas, fasoriais e dinâmicas. Para as simulações estática e fasorial, foram comparados os quatro métodos de solução de sistemas de equações lineares discutidos no capítulo anterior, com o objetivo de escolher apenas o método com o melhor custo-benefício. Para as simulações dinâmicas, a resolução da malha de discretização e a inclusão da eletroporação (EP) e/ou dispersão nas análises foram sendo modificados.

A geometria escolhida para os ensaios foi a geometria de eletrodos cilíndricos, com um domínio de análise retangular, que também foi utilizada para obtenção dos resultados com os protocolos de eletroporação, conforme será apresentado no Capítulo 6. Em ambos os ensaios, foram utilizadas três malhas de discretização com resoluções diferentes, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 – Resolução das malhas utilizadas para análise do tempo de processamento das simulações estática, fasorial e dinâmica no BeTA.

Malha	Número de Nós	Número de Elementos
Malha Normal	387	740
Malha Boa	739	1436
Malha Fina	1515	2968

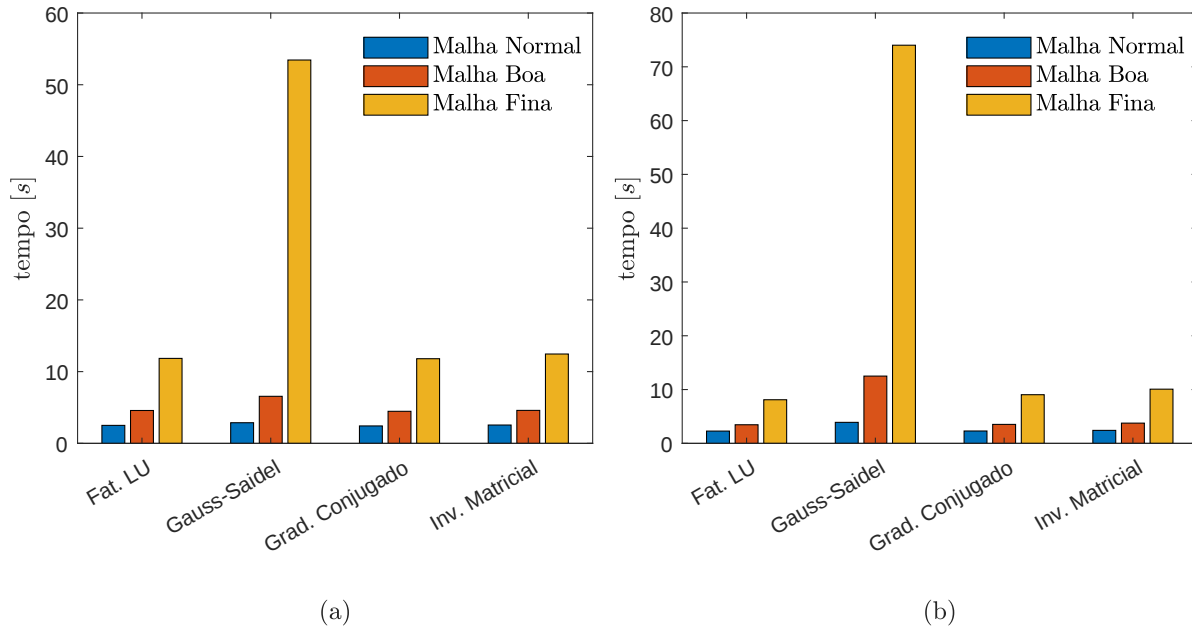
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

i) simulações estáticas e fasoriais:

Os métodos avaliados são a Fatoração LU, a Inversão Matricial, o Gradiente Conjugado e Gauss-Seidel. Para os métodos Gradiente Conjugado e Gauss-Saidel, foi definida uma tolerância de $1 \mu\text{V}$ para a convergência do processo de cálculo. A Figura 19 mostra o gráfico que permite avaliar a performance do BeTA para simulações estáticas e fasoriais.

De acordo com a Figura 19, para ambas as análises estática e fasorial, o método de Gauss-Saidel exige maior processamento computacional. O Gradiente Conjugado, conforme discutido anteriormente, converge rapidamente, e garante bons resultados em termos de precisão numérica, apresentando a melhor relação custo-benefício entre todos os métodos. Por essa razão, ele é empregado em diversos programas de elementos finitos como método fundamental para a solução do sistema de equações lineares. Para sistemas bem-condicionados, como é o caso em questão, a fatoração LU e a inversão matricial garantem rápida convergência. Contudo, tratando-se de sistemas mal-condicionados, esses métodos podem acabar divergindo.

Figura 19 – Tempo de processamento para três tipos de malha mudando o método de solução do sistema de equações lineares: (a) simulações estáticas; (b) simulações fasoriais.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Devido a proximidade do tempo de cálculo usando a Fatoração LU, a Inversão Matricial e o Gradiente Conjugado, optou-se pela escolha do método do Gradiente Conjugado, como método único para a solução dos sistemas de equações lineares no BeTA. Por ser um método robusto, não é necessário empregar o método de Gauss-Seidel para a realização das simulações no BeTA. A escolha pelo Gradiente Conjugado é também sustentada, devido ao seu emprego nos *softwares* de elementos finitos FEMM (Finite Element Method Magnetics) e o COMSOL Multiphysics®, que são utilizados na literatura.

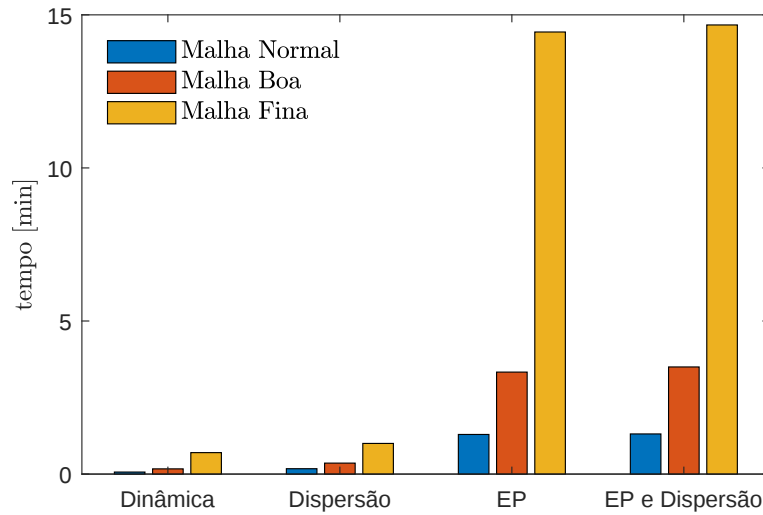
Vale ressaltar que o processo de cálculo não envolve apenas a solução do sistema de equações lineares para cálculo do potencial dos nós, mas sim de todas as definições das variáveis auxiliares, e do cálculo das grandezas de saída, que são únicas para cada tipo de simulação. O objetivo não é determinar qual o tipo de análise (estática ou fasorial) é capaz de simular mais rapidamente, mas sim avaliar o tempo de processamento para cada tipo de simulação, de acordo com o método para solução do sistema de equações e da malha de discretização escolhidos.

ii) simulações dinâmicas:

Para avaliar o tempo de processamento com eletroporação (EP) e/ou dispersão para cada tipo de malha, foram realizadas simulações para um pulso de tensão com período de $200 \mu s$, e passo de tempo igual a $0,1 \mu s$. Nesse caso, apenas o método do gradiente Conjugado foi utilizado, visto que esse foi o método escolhido. A Figura 20 mostra os

resultados obtidos para a presente análise.

Figura 20 – Tempo de processamento para simulações dinâmicas com eletroporação e/ou dispersão inclusos, usando o método do Gradiente Conjugado



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

De acordo com a Figura 20, fica evidente que as simulações com a eletroporação inclusa demandam um custo computacional mais elevado. Isso se deve ao fato de que os coeficientes G necessitam ser atualizados a cada iteração, pois a condutividade nos elementos da malha é modificada com a eletroporação. O tempo de processamento aumenta mais ainda, quanto maior for o número de nós e de elementos da malha. A inclusão da dispersão dielétrica também causa um aumento do tempo de processamento, devido a necessidade de calcular os coeficientes F a cada iteração da dinâmica.

5 PROCEDIMENTOS DE SIMULAÇÃO PARA VALIDAÇÃO DO BETA

O presente capítulo foi concebido para servir de preparo para o Capítulo 6, onde os resultados conquistados com essa dissertação de mestrado serão devidamente apresentados e discutidos. É neste capítulo que serão definidos os protocolos de eletropermeabilização biológica, as geometrias analisadas e as amostras de material biológico estudadas.

5.1 AMOSTRAS DE TECIDOS DE COELHO

Os materiais biológicos estudados nessa dissertação foram fígado, rim e coração de coelhos da linhagem Leporidae, espécie *Oryctolagus cuniculus*. Os dados das correntes experimentais foram obtidos do trabalho de (WEINERT, 2020), onde foram utilizados 12 animais para a obtenção dos resultados. Os órgãos foram fornecidos por responsáveis do curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE. Vale ressaltar que todos os procedimentos realizados com os animais foram devidamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa no Uso de Animais - CEUA/UNIVILLE, (processo 02/2019).

5.2 PROTOCOLOS DE ELETROPERMEABILIZAÇÃO BIOLÓGICA

Para padronizar os ensaios, o fígado e o rim foram fracionados em dimensões idênticas, resultando em arestas de $20 \times 20 \text{ mm}^2$ de base, e 10 mm de altura. Já o coração não possuía uma estrutura homogênea, resultando em dimensões menores, com $20 \times 20 \text{ mm}^2$ de base, e 5 mm de altura.

Os protocolos de eletropermeabilização tipicamente utilizados na literatura, consistem na aplicação de 8 pulsos de tensão consecutivos, com tempo em alto e tempo em baixo iguais a $100 \mu\text{s}$ (LANGUS et al., 2016) para cada pulso. Outros pesquisadores utilizam também o mesmo tempo em alto, mas com um intervalo de tempo de um segundo entre pulsos (MIKLAVČIČ et al., 2014). Como os dados experimentais foram obtidos de (WEINERT, 2020), as simulações seguiram os mesmos protocolos por ele utilizados, que são apresentados a seguir:

- Protocolo A: 10 pulsos de tensão; tempo em alto/baixo de $99,5 \mu\text{s}$ (frequência fundamental de 5 kHz); tempo de subida/descida de $0,5 \mu\text{s}$; níveis de tensão de 200 V, 500 V e 800 V.
- Protocolo B: 10 pulsos de tensão; tempo em alto/baixo de $9,5 \mu\text{s}$ (frequência fundamental de 50 kHz); tempo de subida/descida de $0,5 \mu\text{s}$; níveis de tensão de 200 V, 500 V e 800 V.

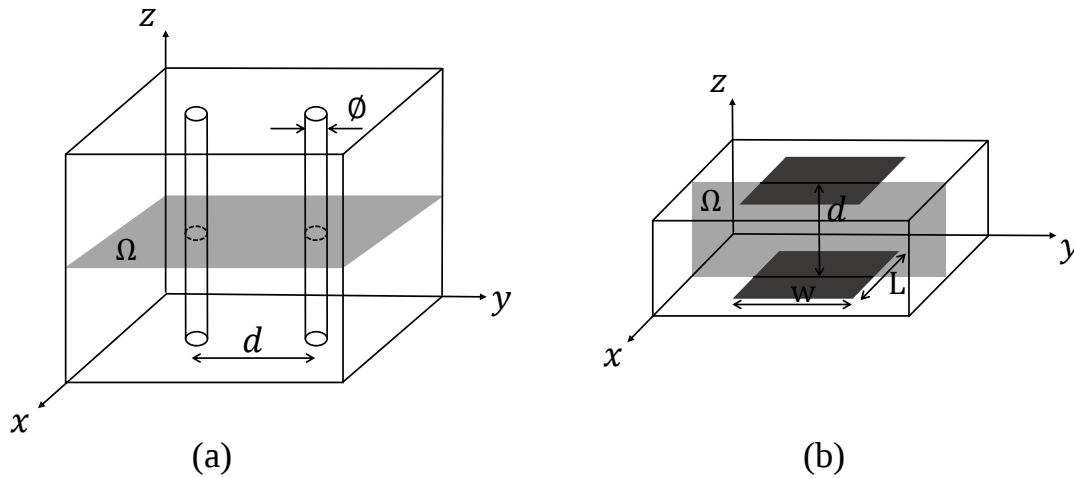
A disponibilidade de protocolos com frequências fundamentais com ordens de grandeza diferentes se encaixou bem no propósito desta dissertação, uma vez que a

dispersão dielétrica está ligada a frequência de oscilação do campo elétrico aplicado. Assim, foi possível avaliar o comportamento da dispersão dielétrica em tecidos biológicos para duas situações distintas, possibilitando a defesa da hipótese levantada na introdução desse documento, de que a dispersão dielétrica não pode ser desprezada nos protocolos de eletroporabilização de tecidos biológicos.

Para a obtenção dos resultados mostrados no capítulo seguinte, foram realizadas análises para validação da modelagem da dispersão dielétrica com a geometria de placas paralelas. Já com relação a eletroporação, as aplicações práticas envolvem tipicamente eletrodos cilíndricos (ou agulhas, como essa geometria é conhecida na literatura), onde para os ensaios realizados para obtenção das correntes experimentais, foram utilizados eletrodos de aço inoxidável, com 15 mm de altura e 0,6 mm de diâmetro, separados por uma distância de 5,4 mm centro a centro (WEINERT, 2020).

A Figura 21 mostra um esquema das geometrias de eletrodos cilíndricos e de placas paralelas.

Figura 21 – Geometrias estudadas no trabalho com destaque do plano Ω para cálculo em duas dimensões, onde: (a) eletrodos cilíndricos; (b) placas paralelas.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Especificar os níveis de tensão dos protocolos por si só não é um bom parâmetro, pois é o campo elétrico quem determina a ocorrência da eletroporação. Para padronizar essa informação nas simulações para geometria com eletrodos cilíndricos, vamos definir um campo elétrico E_o , como sendo um parâmetro de referência para cada nível de tensão aplicado, como mostra a Equação (5.1).

$$E_o = \frac{V_o}{d} \quad (5.1)$$

Assim, para os níveis de tensão V_o de 200 V, 500 V e 800 V, os respectivos campos elétricos de referência serão 370 V/cm, 926 V/cm e 1481 V/cm.

5.3 SOFTWARES DE SIMULAÇÃO

Com o objetivo de validar o BeTA para a realização de simulações que possam representar o comportamento observável das grandezas elétricas em tecidos biológicos, foram realizadas simulações em dois *softwares* de elementos finitos: O BeTA e o COMSOL Multiphysics® (número de licença 9201828). Novamente, ressaltamos que o objetivo não é comparar o desempenho dos *softwares* de simulação. O COMSOL Multiphysics® é um *software* comercial, que dispõe de diversos algoritmos e recursos que facilitam a convergência do processo de cálculo por elementos finitos. Portanto, essa não seria uma comparação justa, nem de nosso interesse. O propósito de se utilizar o COMSOL Multiphysics®, é verificar se os resultados fornecidos pelos programas são compatíveis entre si, validando a modelagem da eletroporação e da dispersão dielétrica para o cálculo computacional por elementos finitos.

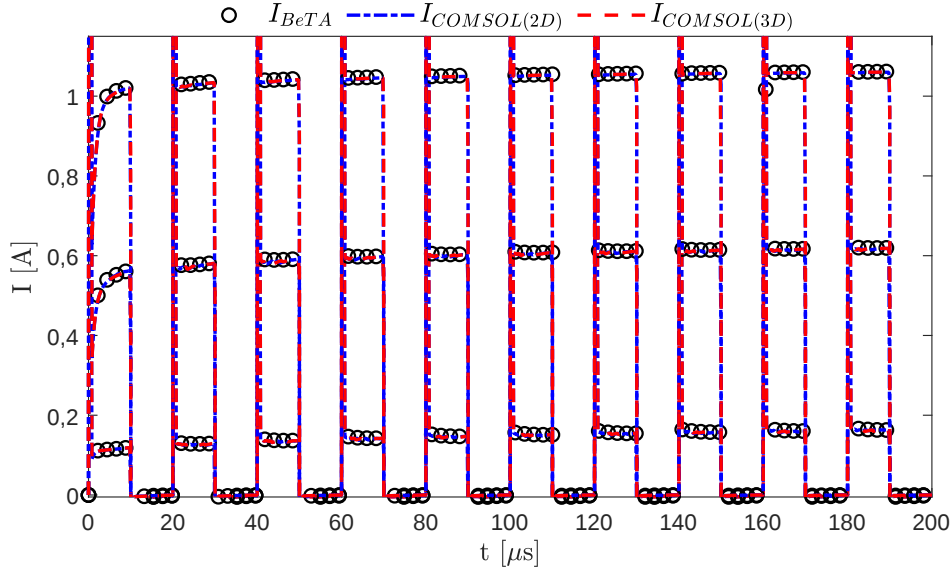
Para a obtenção dos resultados que serão mostrados no Capítulo 6, optou-se por realizar as simulações em duas dimensões no COMSOL Multiphysics®, para que os resultados pudessem ser obtidos sobre as mesmas circunstâncias que no BeTA. As geometrias de placas paralelas e eletrodos cilíndricos possibilitam esse feito sem cometer grandes erros. Para placas paralelas, não há dúvidas quanto a isso, pois o campo elétrico é uniforme na região interna as placas. Nesse caso, simulações em 1D já seriam realistas. Já para eletrodos cilíndricos, o campo elétrico não se distribui de maneira uniforme no plano normal a direção axial dos eletrodos, o que exige uma análise mais aprofundada para concluir que simulações bidimensionais e tridimensionais são equivalentes entre si, para a geometria com eletrodos cilíndricos.

Para verificar, então, se simulações em duas dimensões com eletrodos cilíndricos fornecem resultados muito próximos, comparados com simulações em três dimensões, foram realizadas duas simulações no COMSOL Multiphysics® (uma em 2D e outra em 3D) e outra no BeTA, sendo todas elas com os mesmos parâmetros. Vale ressaltar que nas simulações em 3D, os efeitos de borda nas tampas dos eletrodos cilíndricos foram desprezados, uma vez que as extremidades dos eletrodos coincidem com as extremidades da altura do domínio de análise, sendo esse um domínio cúbico com aresta igual a 10 mm, como mostra a Figura 21(a). Neste caso, apenas a eletroporação foi incluída, para otimizar o tempo de processamento, pois com a dispersão dielétrica presente no cálculo, o passo de tempo teria que ser drasticamente reduzido para garantir, assim, a convergência do processo de cálculo. A equivalência dos resultados em 2D e 3D para a geometria de eletrodos cilíndricos é verificada, quando a altura dos eletrodos for muito maior do que seu diâmetro (mais de dez vezes).

Os parâmetros do modelo de eletroporação utilizados nessas simulações são os mesmos presentes na Tabela 7 para o fígado de coelho excitado com o protocolo B, sendo o passo de tempo utilizado igual a $5 \mu s$. A Figura 22 mostra os resultados obtidos nessa

análise.

Figura 22 – Comparação entre a corrente simulada no BeTA, e as correntes simuladas no COMSOL Multiphysics® para duas e três dimensões.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Podemos perceber uma boa proximidade entre os resultados simulados. Isso já era esperado, uma vez a simulação em 2D nada mais é do que a própria simulação em 3D, porém realizada no plano normal que secciona a altura média dos eletrodos cilíndricos. As diferenças se dão devido ao fato de que na simulação 3D, a corrente elétrica foi obtida por meio do cálculo do fluxo da densidade de corrente no plano médio entre os eletrodos. Já nas simulações em 2D, o procedimento é o mesmo, contudo considera-se que o campo elétrico é uniforme ao longo da direção z , o que não proporciona erros numéricos apreciáveis, conforme discutido e mostrado na Figura 22.

Nas simulações do COMSOL Multiphysics® que resultaram na Figura 22, foi utilizada uma malha com 1842 elementos triangulares para duas dimensões; e 18207 elementos tetraédricos para três dimensões. A malha gerada no BeTA é semelhante a do COMSOL em termos de distribuição de elementos, sendo composta por 1363 elementos triangulares.

5.3.1 Modelagem da eletroporação no COMSOL Multiphysics®

Um dos pontos fortes do COMSOL Multiphysics®, é que ele permite incluir várias equações diferenciais simultaneamente no processo de cálculo, permitindo a representação de comportamentos físicos distintos simultaneamente. Nas simulações realizadas, a equação da continuidade foi resolvida, conforme discutido no Capítulo 3, onde o campo elétrico é dado somente pelo negativo do gradiente do potencial elétrico, uma vez que a análise é puramente elétrica.

Para incluir a modelagem da eletroporação no COMSOL Multiphysics®, foi necessário adicionar uma equação diferencial ordinária no domínio de análise (*Domain Ordinary Differential Equation - dode*), como mostra a Equação (5.2).

$$\cancel{e_a} \frac{\partial^2 \sigma_p}{\partial t^2} + d_a \frac{\partial \sigma_p}{\partial t} = f \quad (5.2)$$

Comparando a Equação (5.2) com o modelo de eletroporação mostrado em (2.36), basta utilizar $e_a = 0$, $d_a = 1$ e inserir o respectivo termo fonte no lugar de f .

Além disso, a condutividade do meio deve ser atualizada. Para isso, nas propriedades do material do domínio de análise, basta fazer $\sigma = \sigma_s + \sigma_p$.

5.3.2 Modelagem da dispersão dielétrica no COMSOL Multiphysics®

Assim como a eletroporação, a dispersão dielétrica foi incluída no programa de simulação utilizando uma equação diferencial ordinária no domínio de análise. Nesse caso, é necessário utilizar a equação diferencial ordinária mostrada em (5.3) para cada banda de Debye incluída na modelagem,

$$\cancel{e_a} \frac{\partial^2 \vec{I}}{\partial t^2} + d_a \frac{\partial \vec{I}}{\partial t} = \vec{f} \quad (5.3)$$

onde $e_a = 0$; $d_a = 1$; e as componentes de $\vec{f}$, para análises bidimensionais, são descritas em (5.4),

$$\begin{aligned} f_x &= (e^{-\Delta t/\tau}) + E_x \Delta t \\ f_y &= (e^{-\Delta t/\tau}) + E_y \Delta t \end{aligned} \quad (5.4)$$

Nesse caso, o cálculo é equivalente ao mostrado na Equação (3.49). Por fim, basta adicionar a função $\vec{g}$ mostrada na Equação (5.5), na opção "incluir densidade de corrente externa".

$$\vec{g} = \left(\frac{\Delta \sigma}{\tau} \right) \vec{I} \quad (5.5)$$

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente capítulo consiste em dar continuidade aos desenvolvimentos mostrados nos Capítulos 4 e 5, onde foram apresentados os *softwares* de simulação utilizados, as geometrias estudadas e os protocolos de eletropermeabilização aplicados para obtenção dos resultados. Inicialmente, será apresentado o método empregado para validação da modelagem da dispersão dielétrica no BeTA, usando a geometria de placas paralelas para o cálculo. A segunda metade do capítulo tem como propósito a validação da modelagem da eletroporação no BeTA, onde alguns casos foram também simulados no COMSOL Multiphysics® servindo como uma contraprova, uma vez que ambos os *softwares* são fundamentados no método dos elementos finitos. Por fim, serão mostrados gráficos, que apresentam a distribuição de algumas grandezas elétricas, para ressaltar o que o BeTA pode proporcionar em termos de análise elétrica.

6.1 VALIDAÇÃO DA MODELAGEM DA DISPERSÃO DIELÉTRICA

O método para validação da modelagem da dispersão dielétrica no BeTA se baseia na utilização da geometria com eletrodos de placas paralelas que, mediante a aplicação de uma forma de onda de tensão, fornece um campo elétrico praticamente uniforme na região interna às placas.

A Figura 23 mostra a geometria de placas paralelas em duas dimensões, e sua respectiva malha no domínio discreto.

A condutividade $\sigma(\omega)$ e a constante dielétrica $\varepsilon_r(\omega)$ podem ser obtidas como funções da frequência, através do cálculo da densidade de corrente do meio, no domínio frequência, como mostra a Equação (6.1),

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} + j\omega\varepsilon_o\varepsilon_r \vec{E} \quad (6.1)$$

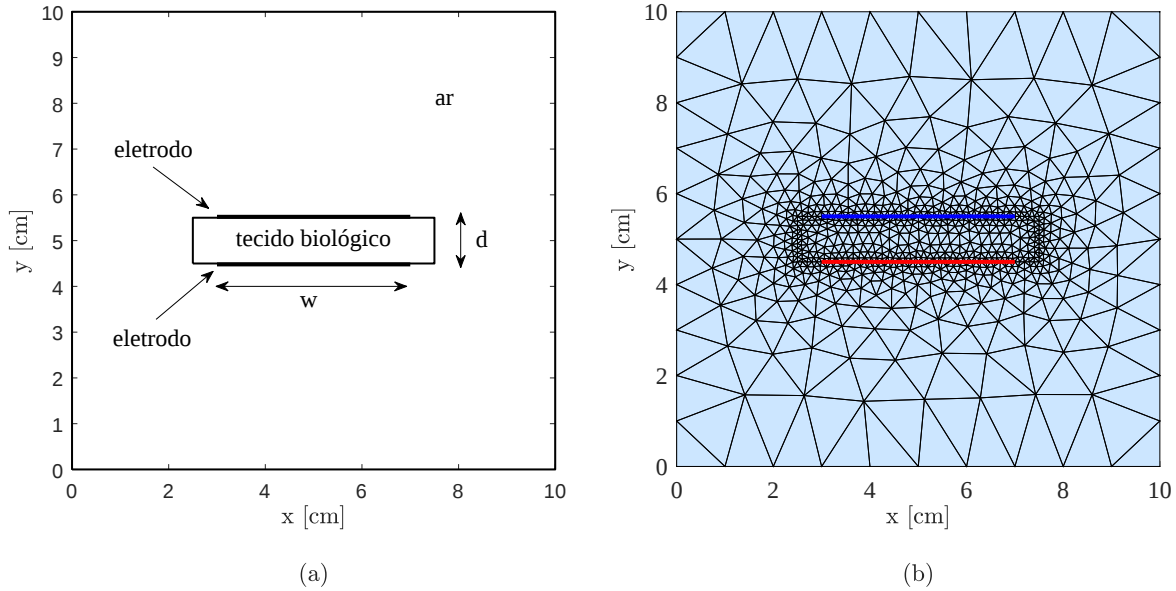
Quanto maior for a área A dos eletrodos, e menor a distância d de separação entre eles, maior será a uniformidade do campo elétrico. Essa condição permite escrever o campo elétrico $\vec{E}$ e a densidade de corrente $\vec{J}$ como mostram as Equações (6.2) e (6.3),

$$\vec{E} = \frac{\vec{V}}{d} \quad (6.2)$$

$$\vec{J} = \frac{\vec{I}}{A} \quad (6.3)$$

onde $\vec{V}$ é o fasor de tensão aplicado nos eletrodos, e $\vec{I}$ o fasor de corrente.

Figura 23 – Geometria de eletrodos de placas paralelas em duas dimensões: (a) geometria; (b) malha de discretização com eletrodos destacados nas cores vermelha e azul.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Substituindo (6.2) e (6.3) em (6.1), e separando a parte real da parte imaginária, obtemos a condutividade e a constante dielétrica como funções da frequência, como mostram as Equações (6.4) e (6.5),

$$\sigma(\omega) = R_e \left[\frac{\dot{I}}{\dot{V}} \right] \left(\frac{d}{A} \right) \quad (6.4)$$

$$\varepsilon_r(\omega) = I_m \left[\frac{\dot{I}}{\dot{V}} \right] \left(\frac{d}{\omega \varepsilon_o A} \right) \quad (6.5)$$

onde R_e e I_m são os operadores real e imaginário, respectivamente.

Ou seja, basta calcular a corrente elétrica, realizar a transformada de Fourier da forma de onda da tensão aplicada nos eletrodos e da forma de onda da corrente calculada, que assim obtemos os espectros da condutividade e da constante dielétrica. Como seus espectros são conhecidos, pois foram incluídos inicialmente no cálculo, por meio do modelo de dispersão de Debye, podemos comparar se os espectros são correspondentes entre si validando, portanto, a modelagem da dispersão dielétrica. Para isso, foram realizadas duas simulações. A primeira com apenas uma banda de Debye, e a segunda com seis bandas de Debye, que é o caso de interesse nesse trabalho, pois são necessárias várias bandas para uma boa modelagem da dispersão dielétrica em tecidos biológicos.

6.1.1 Espectros de dispersão para uma banda de Debye

Para ambas as simulações, foi aplicado um pulso de tensão com $9,5 \mu s$ de tempo em alto e em baixo, e $0,2 \mu s$ de tempo de subida e de descida, com 10 V de amplitude. Como a forma de onda pulsada possui componentes múltiplas da fundamental, ela permite excitar uma boa parte da banda de frequência para obtenção do espectro calculado no BeTA.

Os parâmetros para obtenção dos espectros de dispersão, para uma banda de Debye, são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros geométricos e dispersivos para obtenção dos espectros de dispersão com a geometria de placas paralelas para uma banda de Debye.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
d [cm]	1	L [cm]	4
w [cm]	4	Δt [s]	2×10^{-9}
σ_{ar} [S/m]	1×10^{-8}	ε_{rar}	1
σ_s [S/m]	0,1	ε_{rs}	5000
τ [s]	3×10^{-7}	$\varepsilon_{r\infty}$	100

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

A Figura 24 apresenta os espectros de entrada e os espectros calculados para uma banda de Debye.

De acordo com a Figura 24, podemos observar que, tanto os espectros de condutividade, quanto os espectros de constante dielétrica, resultaram em curvas muito próximas para toda a faixa de frequência analisada.

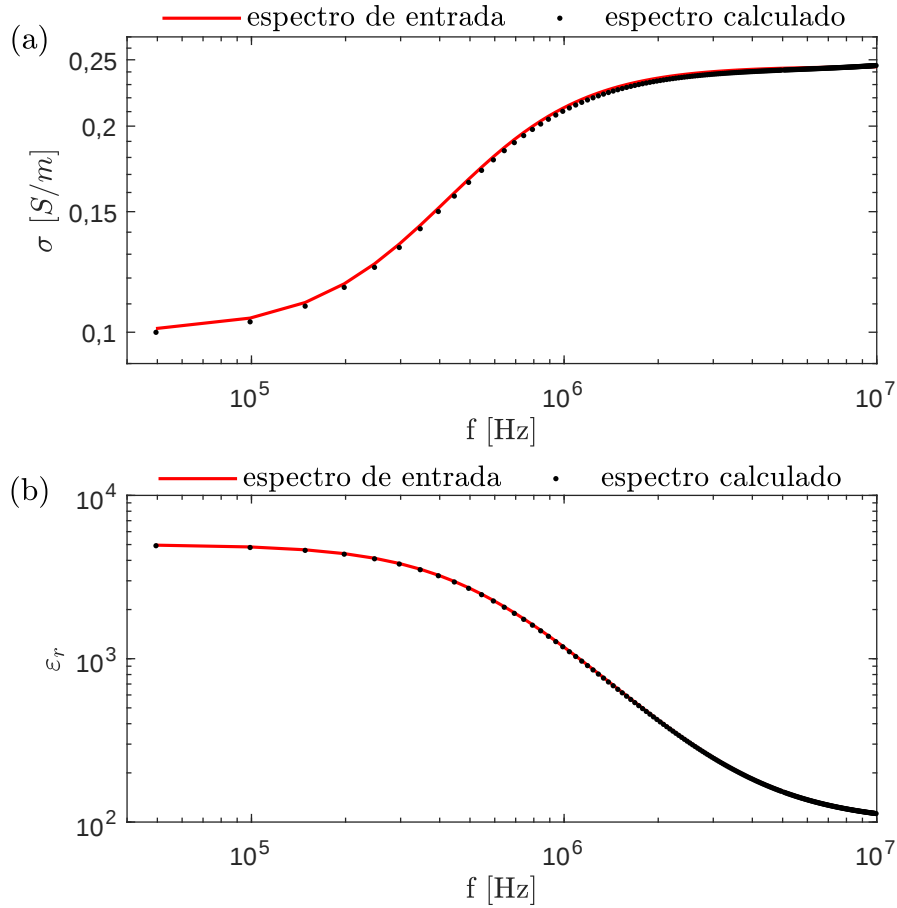
6.1.2 Espectros de dispersão para seis bandas de Debye

Para a análise com seis bandas de Debye, a mesma tensão aplicada nos eletrodos para a análise com uma banda de Debye, foi empregada. Os parâmetros para obtenção dos espectros de dispersão para seis bandas de Debye são mostrados na Tabela 3.

A Figura 25 apresenta os espectros de entrada e os espectros calculados para a análise com seis bandas de Debye.

Com base na Figura 25, os espectros de condutividade apresentaram valores muito próximos entre si. Já os espectros de constante dielétrica apresentaram um erro relativo, perceptível a partir da frequência de 1 MHz onde, para a faixa de frequência mostrada na Figura 25, o erro máximo para a condutividade é igual a 1,5%, enquanto o erro máximo para a constante dielétrica é igual a 12,2%. O erro numérico se deve ao processo de cálculo das integrais para obtenção da função de dispersão $\vec{g}$. Conforme já discutido, de acordo com a Equação (3.38), a função $\vec{g}$ possui uma exponencial no argumento das integrais, que cresce quanto menor for o tempo de relaxação, provocando erros numéricos apreciáveis.

Figura 24 – Comparação entre os espectros de dispersão de entrada e os espectros obtidos com a geometria de placas paralelas, para uma banda de Debye: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.



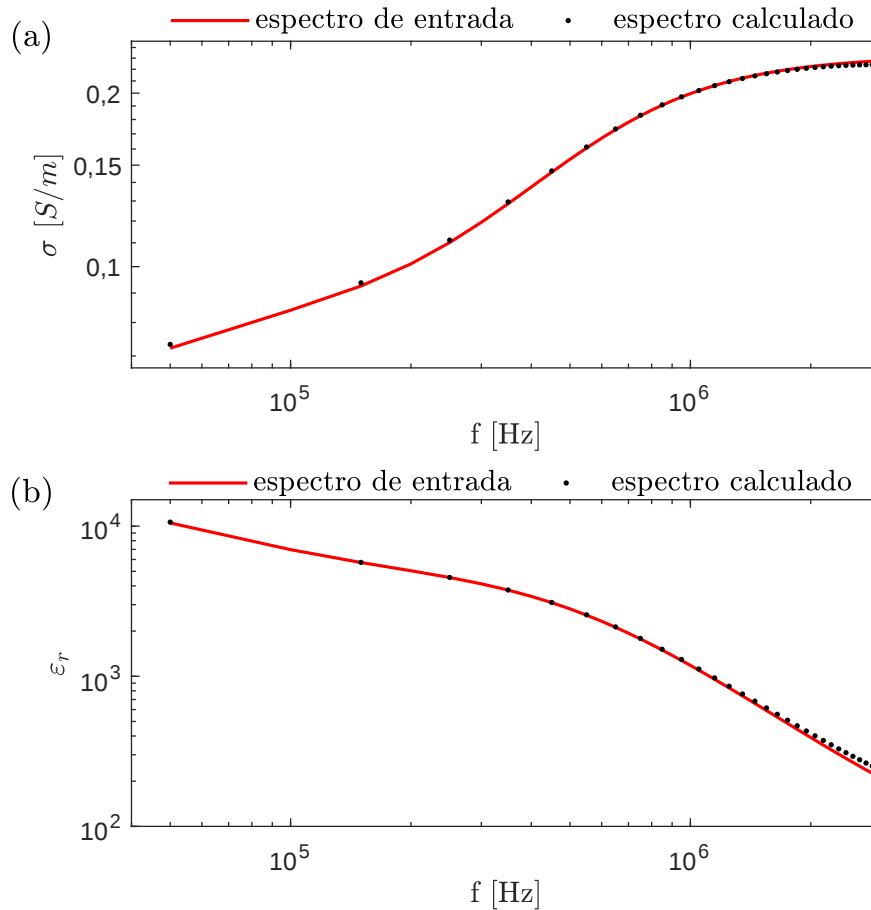
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Tabela 3 – Parâmetros geométricos e dispersivos para obtenção dos espectros de dispersão com a geometria de placas paralelas para seis bandas de Debye.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
d [cm]	1	L [cm]	4
w [cm]	4	Δt [s]	2×10^{-9}
σ_{ar} [S/m]	1×10^{-8}	ε_{rar}	1
σ_s [S/m]	2×10^{-2}	$\varepsilon_{r\infty}$	55
τ_1 [s]	$15,9 \times 10^{-3}$	$\Delta \varepsilon_1$	$2,8 \times 10^8$
τ_2 [s]	4×10^{-3}	$\Delta \varepsilon_2$	$1,2 \times 10^7$
τ_3 [s]	$6,8 \times 10^{-4}$	$\Delta \varepsilon_3$	$2,23 \times 10^5$
τ_4 [s]	$2,4 \times 10^{-5}$	$\Delta \varepsilon_4$	$47,3 \times 10^3$
τ_5 [s]	$3,2 \times 10^{-6}$	$\Delta \varepsilon_5$	9327
τ_6 [s]	3×10^{-7}	$\Delta \varepsilon_6$	5011

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 25 – Comparação entre os espectros de dispersão de entrada e os espectros obtidos com a geometria de placas paralelas, para seis bandas de Debye: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

6.1.3 Análise das bandas de Debye e do passo de tempo nas simulações

Para compreender os importantes conceitos ligados a influência das bandas de mais alta frequência e do passo de tempo no processo de cálculo, foram realizadas simulações para obtenção da forma de onda da corrente para a geometria de placas paralelas, onde a forma de onda de tensão pulsada, com frequência fundamental de 50 kHz, tempos de subida e de descida de $0,5 \mu s$, e com amplitude de 10 V, foi aplicada nos eletrodos. Com isso, duas importantes análises puderam ser realizadas: a primeira, mostrada na Figura 26, consiste em verificar a influência que o número de bandas de Debye causa na forma de onda da corrente; enquanto a segunda, mostrada na Figura 27, evidencia a dependência do passo de tempo na forma de onda da corrente, para cada número de bandas de Debye incluídas no cálculo. Ambas as análises são relacionadas apenas ao semiciclo com nível alto do pulso de tensão. Os parâmetros utilizados são mostrados na Tabela 4.

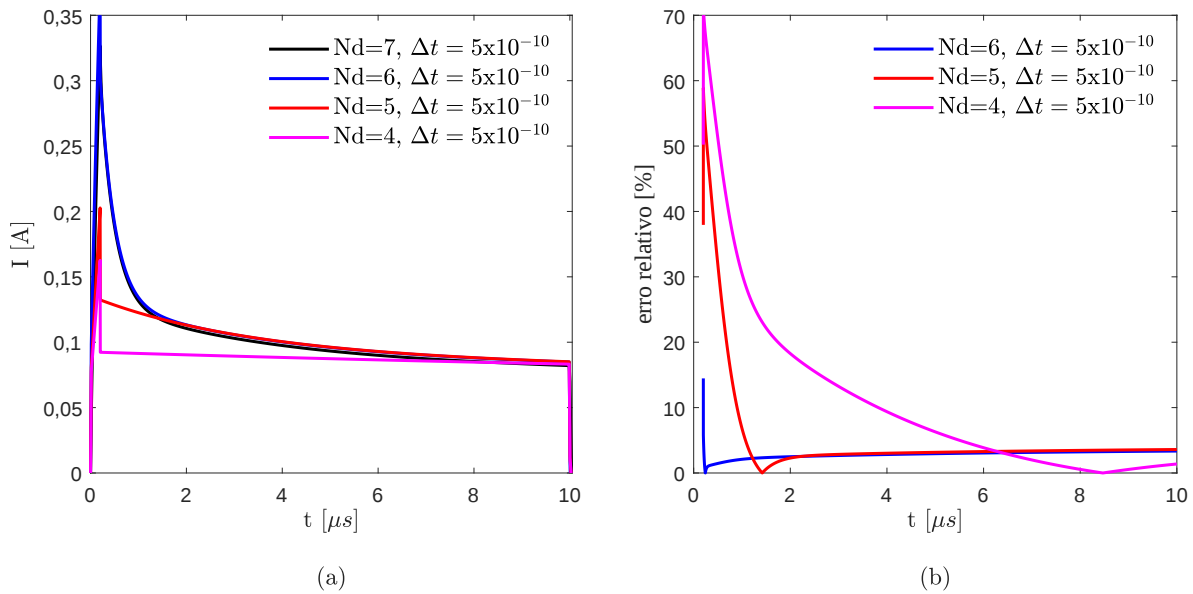
Como o tempo de relaxação da banda de mais alta frequência é igual a 2×10^{-8} s, o passo de tempo, de acordo com o critério de 10%, deve ser no máximo 2×10^{-9} s. No

Tabela 4 – Parâmetros dispersivos para a análise da influência do número de bandas de Debye na forma de onda da corrente.

Banda	Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
	σ_s [S/m]	2×10^{-2}	$\varepsilon_{r\infty}$	1000
1	τ_1 [s]	$15,9 \times 10^{-3}$	$\Delta\varepsilon_{r1}$	$2,8 \times 10^8$
2	τ_2 [s]	4×10^{-3}	$\Delta\varepsilon_{r2}$	$1,2 \times 10^7$
3	τ_3 [s]	$6,8 \times 10^{-4}$	$\Delta\varepsilon_{r3}$	$2,2 \times 10^5$
4	τ_4 [s]	$2,4 \times 10^{-5}$	$\Delta\varepsilon_{r4}$	$4,7 \times 10^4$
5	τ_5 [s]	$3,2 \times 10^{-6}$	$\Delta\varepsilon_{r5}$	9327
6	τ_6 [s]	3×10^{-7}	$\Delta\varepsilon_{r6}$	5011
7	τ_7 [s]	2×10^{-8}	$\Delta\varepsilon_{r7}$	312

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 26 – Influência do número de bandas de Debye na forma de onda da corrente: (a) correntes para um número de bandas N_d ; (b) erro relativo à forma de onda da corrente com $N_d = 7$ bandas de Debye.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

entanto, um passo de tempo ainda menor, igual a 5×10^{-10} s, foi usado. A justificativa será discutida na segunda análise. Para ambas as análises, as bandas de mais alta frequência foram sendo removidas sucessivamente. Ou seja, para $N_d = 6$, por exemplo, as bandas incluídas são as de número um à seis. Para $N_d = 5$, as bandas incluídas são as de número um à cinco, e assim por diante.

De acordo com a Figura 26(a), existe uma dependência clara da forma de onda da corrente, com o número de bandas de Debye incluídas. Podemos ver que não houve uma diferença significativa dos valores das curvas de corrente para $N_d = 7$ e $N_d = 6$ bandas, uma vez que a banda 7 apresenta uma frequência de corte muito distante da frequência fundamental do sinal de tensão aplicado nos eletrodos. Para a curva de corrente com $N_d = 5$, a corrente se comporta de maneira diferente em relação as curvas com mais bandas, apresentando um decaimento mais acentuado logo após o pico em $t = 0,2 \mu s$, seguido de um decaimento lento até $t = 10 \mu s$, que acompanha as demais curvas. Já a forma de onda para $N_d = 4$ não é influenciada pela dispersão, uma vez que a frequência de corte dessa banda é menor do que a frequência fundamental do sinal de tensão aplicado. O mesmo vale para o restante das curvas com menos bandas, que por esse motivo, não foram apresentadas.

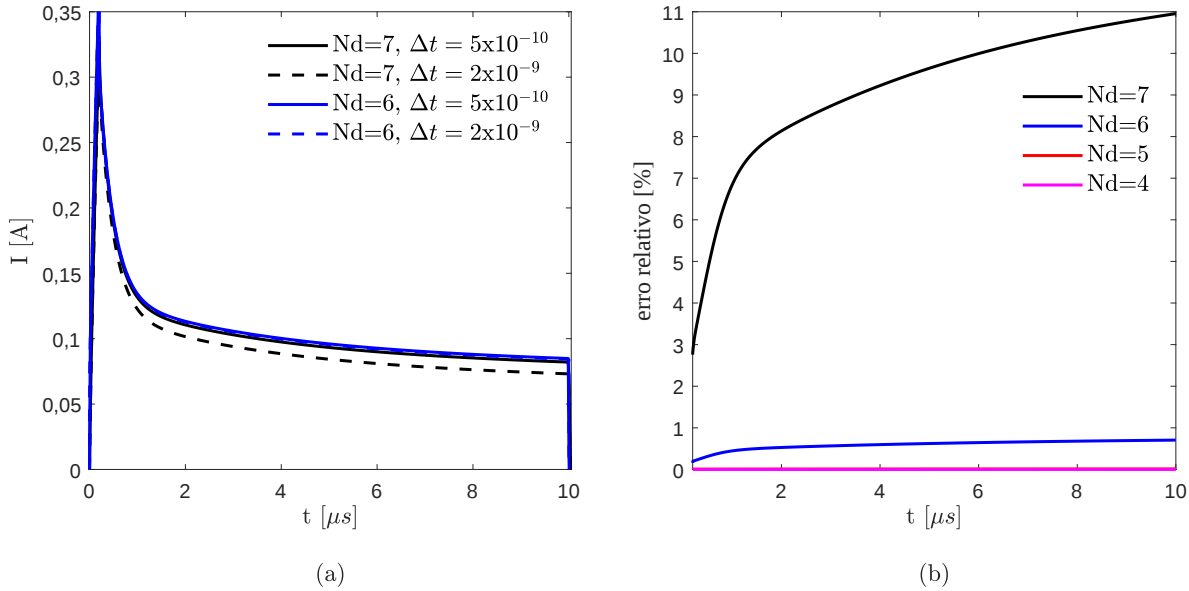
A Figura 26(b) mostra a distribuição dinâmica do erro percentual, relativo a forma de onda da corrente com as sete bandas incluídas. o erro relativo para as curvas de corrente com $N_d = 6$ e $N_d = 5$ aumenta para $t = 2 \mu s$, que se deve justamente ao rápido decaimento da curva de corrente com cinco bandas. No entanto, a partir de $t = 2 \mu s$, os erros tendem a se igualar. A distribuição dinâmica do erro para $N_d = 4$ é bem diferente das demais curvas, pela mesma razão comentada anteriormente, onde a frequência de corte das quatro primeiras bandas é menor do que a frequência fundamental do sinal de tensão.

Como conclusão dessa primeira análise, é possível dizer que, desprezar apenas a banda de mais alta frequência (banda 7), nesse caso, não resulta em erros apreciáveis.

Nessa segunda análise, as curvas de corrente foram obtidas para dois passos de tempo distintos, sendo as curvas em traço contínuo para $\Delta t = 5 \times 10^{-10}$ s, e tracejadas para $\Delta t = 2 \times 10^{-9}$ s, que seria o passo de tempo estabelecido pelo critério de 10% do menor tempo de relaxação. Apenas as formas de onda para $N_d = 6$ e $N_d = 7$ foram mostradas na Figura 27 para facilitar a visualização, uma vez que as demais formas de onda podem ser visualizadas na Figura 26(a), pois não há diferença nas curvas para os dois passos de tempo analisados.

Podemos ver que as curvas de corrente com 6 bandas deram-se muito próximas à curva de corrente com 7 bandas e $\Delta t = 5 \times 10^{-10}$ s, enquanto a curva com 7 bandas e $\Delta t = 2 \times 10^{-9}$ s, deu-se distante das demais. A Figura 27(b) mostra o erro de cada curva de corrente com $\Delta t = 2 \times 10^{-9}$ s, relativas as curvas com o mesmo número de bandas, mas com passo de tempo igual a $\Delta t = 5 \times 10^{-10}$ s, respectivamente. A curva com $N_d = 7$ e

Figura 27 – Influência do passo de tempo na forma de onda da corrente para cada número de bandas: (a) forma de onda da corrente; (b) erro das curvas de corrente com mesmo número de bandas (N_d), mas com passos de tempo diferentes.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

$\Delta t = 2 \times 10^{-9}$ s apresentou o maior erro dentre todas as curvas de corrente, atingindo a casa de 11 %. Para a curva com $N_d = 6$, o erro foi menor do que 1%. Para as demais curvas, o erro foi menor ainda. Esse comportamento sugere que, para as bandas de mais alta frequência, de fato a simulação está sujeita a erros numéricos com a escolha inadequada do passo de tempo, pelo mesmo motivo citado anteriormente, onde o tempo de relaxação se encontra no denominador das exponenciais nos integrandos, para o cálculo de $\vec{g}$.

Esses resultados mostram que, mesmo o passo de tempo atendendo ao critério de 10% do menor tempo de relaxação, a inclusão da banda 7 na análise provoca erros na modelagem da dispersão dielétrica no processo de cálculo muito maiores do que se ela não tivesse sido incluída. Para atender a essa situação em específico no BeTA, foi dedicada uma plataforma de auxílio ao usuário onde, para bandas que apresentem tempos de relaxação muito pequenos, como é o caso da banda sete, a simulação estará sujeita a erros numéricos consideráveis, cabendo ao usuário optar por limitar a faixa de frequência onde as bandas de Debye serão distribuídas.

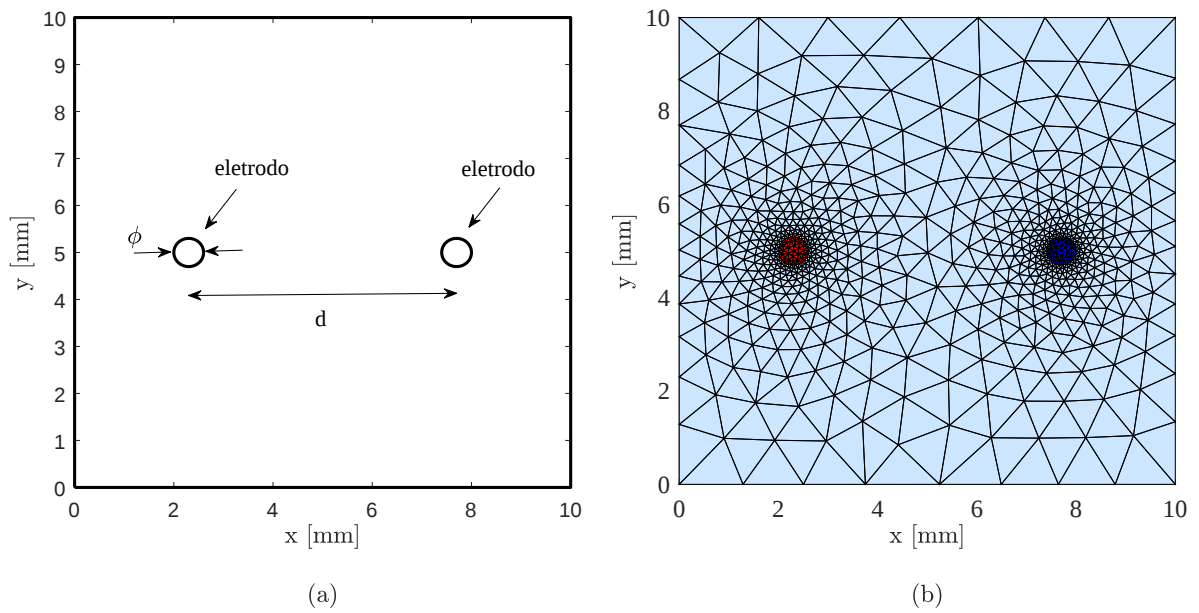
Nesse caso, para que o passo de tempo atendesse ao critério de 10% do menor tempo de relaxação sem gerar erros numéricos apreciáveis, a banda 7 não deveria ser incluída na análise, que levaria a um resultado satisfatório, como mostra a Figura 27(a).

6.2 VALIDAÇÃO DA MODELAGEM DA ELETROPORAÇÃO

Conforme enunciado no Capítulo 5, a validação da modelagem da eletroporação foi realizada com base em dados experimentais das correntes para protocolos de eletropermeabilização biológica aplicados em fígado, rim e coração de coelho, obtidos de (WEINERT, 2020), onde foi utilizada a geometria de eletrodos cilíndricos para a excitação das amostras. A dispersão dielétrica foi também incluída na análise, evidentemente. Os parâmetros geométricos foram apresentados no Capítulo 5 e, portanto, não serão repetidos nesse capítulo.

A Figura 28 mostra a geometria de eletrodos cilíndricos em duas dimensões, e sua respectiva malha de discretização.

Figura 28 – Geometria de eletrodos cilíndricos em duas dimensões: (a) geometria; (b) malha de discretização, com eletrodos destacados nas cores vermelha e azul.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

6.2.1 Representação dos espectros de dispersão dielétrica

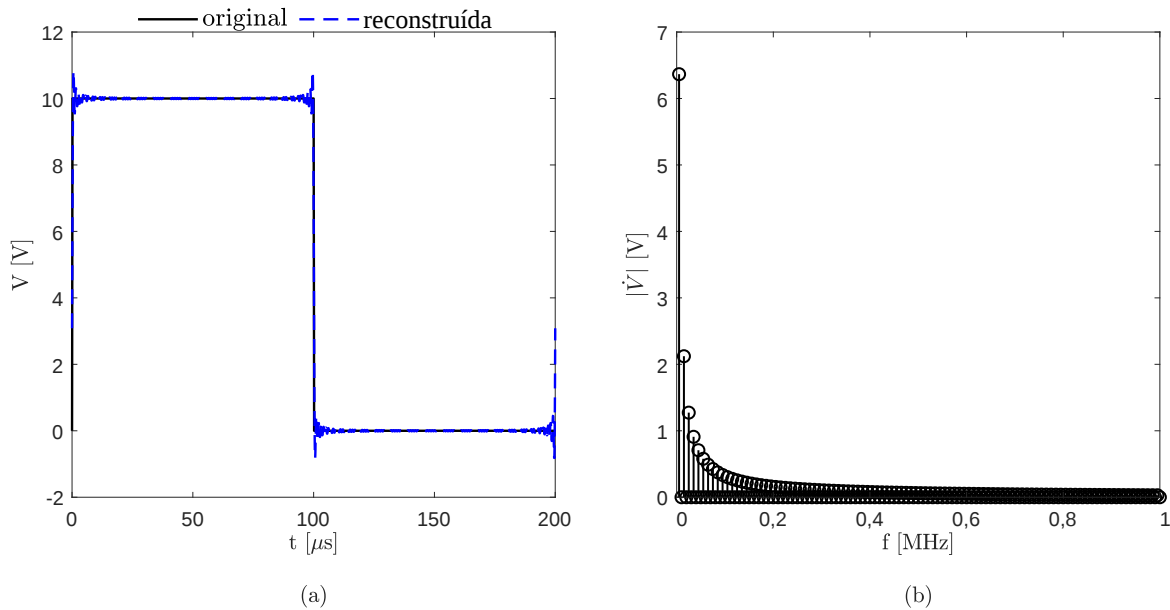
Considerando as conclusões obtidas na seção anterior, é imprescindível que as bandas de Debye sejam escolhidas até frequências que realmente sejam relevantes para o cálculo. Caso contrário, elas podem inserir erros não desejáveis, afetando significativamente os resultados numéricos.

Portanto, foi realizada uma análise para estabelecer a faixa de frequência que deve ser considerada nas simulações para os Protocolos A e B, com base nas formas de onda das tensões aplicadas nos eletrodos. Para isso, foi selecionado um período do sinal de tensão de cada protocolo e, por meio da série de Fourier complexa, obteve-se os espectros dos

sinais e a reconstrução dos mesmos, limitando as componentes até a frequência de 1 MHz. Em seguida os erros relativos médios foram calculados.

A Figura 29 mostra a forma de onda no domínio tempo, e seu respectivo espectro no domínio frequência, para o Protocolo A.

Figura 29 – Reconstrução do primeiro pulso de tensão do Protocolo A, com componentes até 1 MHz, para o cálculo do erro médio relativo: (a) formas de onda; (b) componentes espectrais.



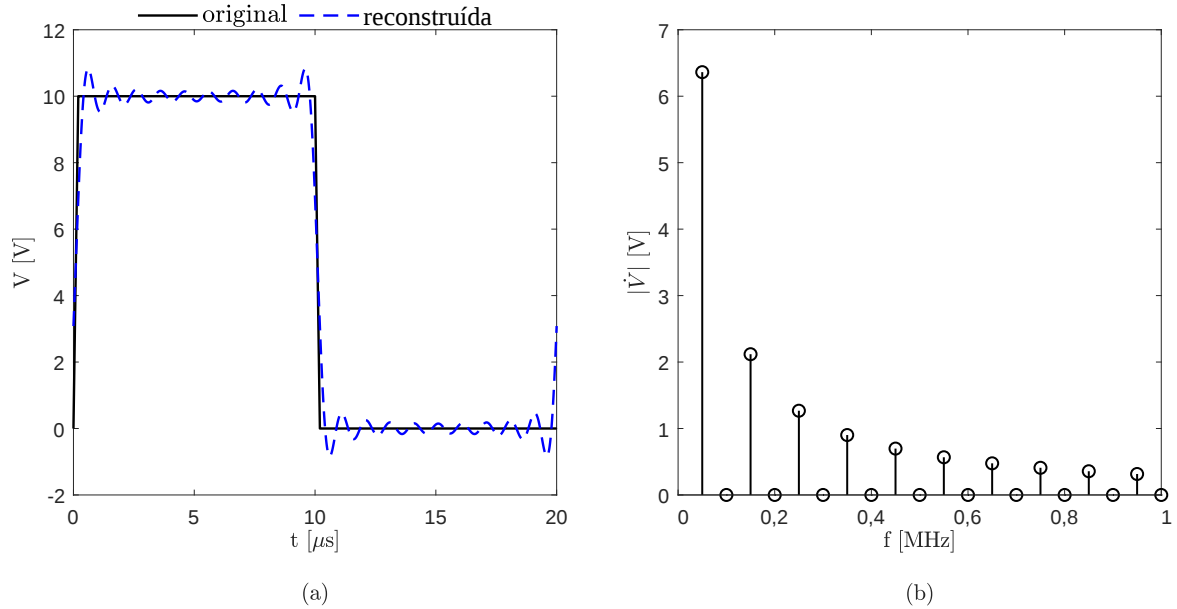
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Por meio da reconstrução dos sinais de tensão dos Protocolos A e B, com as componentes limitadas até a frequência de 1 MHz, os erros médios relativos foram calculados, subtraindo o nível médio dos sinais, visto que o cálculo diverge devido ao nível baixo dos pulsos de tensão ser nulo. O valor dos erros médios relativos resultaram em 0,9% para o Protocolo A; e 5,9% para o Protocolo B. O erro médio relativo para o sinal de tensão do Protocolo B é maior do que o erro para o Protocolo A, uma vez que o número de componentes do sinal de tensão do Protocolo A, mostrado em 29(b), até a frequência de 1 MHz, é igual a 200; enquanto para o sinal de tensão da Figura 30(b), o número de componentes é apenas 20.

Com base nos erros médios relativos, concluímos que, desprezar as componentes acima de 1 MHz não implica em cometer erros de cálculo significativos. Assim, o tempo de relaxação da banda de mais alta frequência pode ser limitado para representação dos espectros dispersivos por bandas de Debye. Portanto, o passo de tempo para realização das simulações, incluindo a dispersão dielétrica, pode ser calculado com base no critério de 10% do menor tempo de relaxação, sem ocasionar erros numéricos apreciáveis.

Os espectros de dispersão de entrada no BeTA para o fígado, rim e coração de

Figura 30 – Reconstrução de um pulso de tensão do Protocolo B com componentes até 1 MHz para o cálculo do erro médio relativo: (a) formas de onda; (b) componentes espectrais.



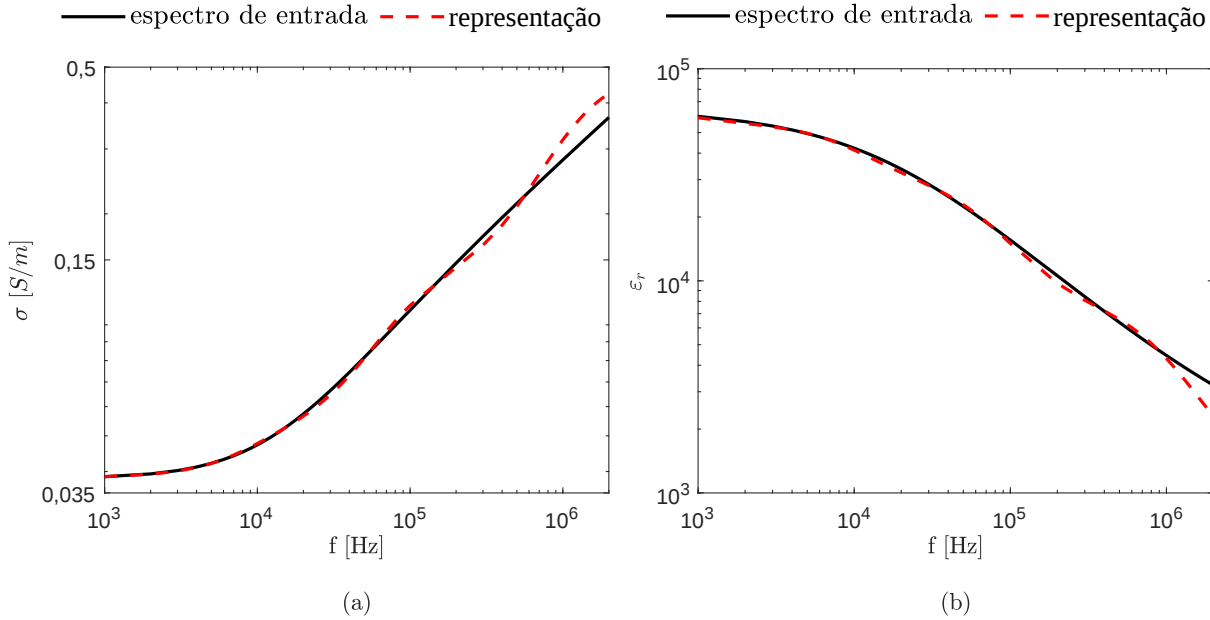
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

coelho foram obtidos do trabalho de (WEINERT, 2020), onde foi utilizado o modelo Cole-Cole para a banda beta (tempo de relaxação na ordem de microssegundos). Além de ser a banda que mais contribui para a dispersão dielétrica em tecidos biológicos, conforme discutido no Capítulo 2, existe ainda o fato de que os sinais de tensão aplicados possuem frequências fundamentais superiores a 5 kHz, permitindo desprezar a banda alfa (de menor frequência). Para frequências superiores a 5 MHz, o analisador de impedância usado para obtenção dos dados experimentais não possibilita a realização de uma boa calibragem, comprometendo as medições a partir dessa frequência. No trabalho de (WEINERT, 2020), os parâmetros do modelo foram obtidos por meio da minimização do erro relativo aos espectros medidos, onde foram realizadas medições em dois períodos de tempo diferentes, sendo a segunda série de medições realizada 30 dias após a primeira. A Tabela 5 mostra os parâmetros do modelo Cole-Cole dos três tecidos, para os dois períodos de medição realizados.

Os espectros de dispersão resultantes do modelo Cole-Cole, usando os parâmetros mostrados na Tabela 5, foram obtidos por meio de uma média aritmética entre os respectivos espectros de cada período de medição. Esses dados foram incluídos e disponibilizados em uma biblioteca do BeTA, como opção de entrada para a representação dos espectros dispersivos por bandas de Debye, cujos parâmetros resultantes, utilizados nas simulações, são mostrados na Tabela 6.

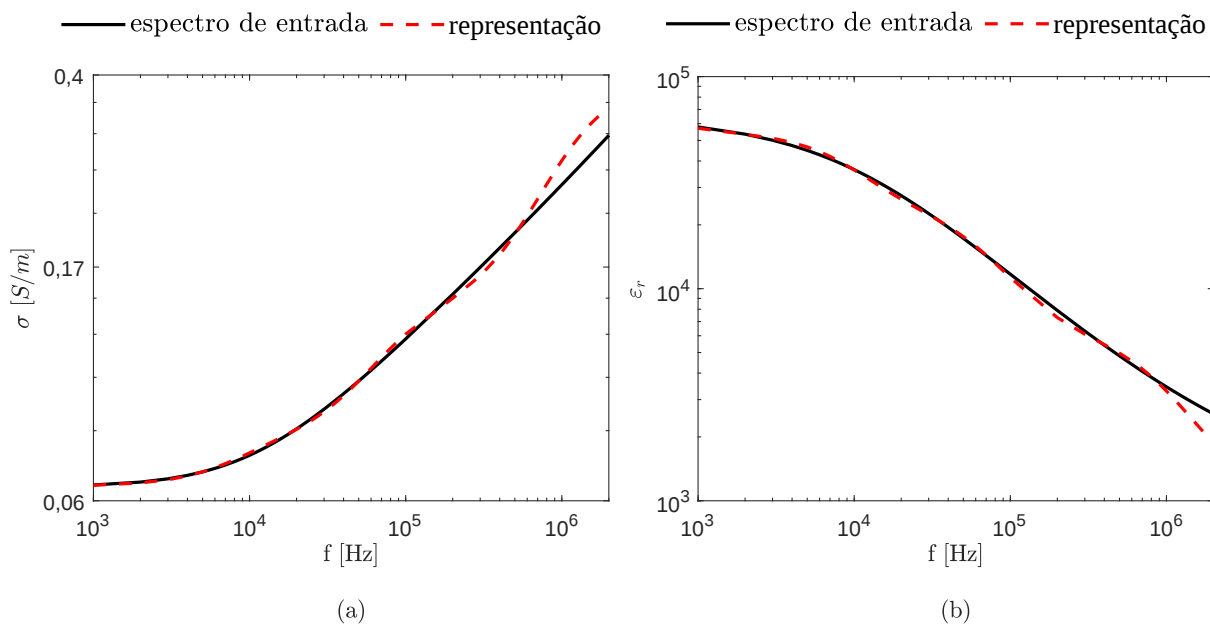
Os resultados para cada tecido são mostrados nas Figuras 31 a 33.

Figura 31 – Representação dos espectros dispersivos com quatro bandas de Debye, para o fígado de coelho: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 32 – Representação dos espectros dispersivos com quatro bandas de Debye, para o rim de coelho: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Tabela 5 – Parâmetros do modelo Cole-Cole para amostras de tecido de coelho. São mostrados os valores médios com o respectivo desvio padrão, sendo que os termos com o símbolo (*) se referem as amostras medidas 30 dias após a medição das primeiras amostras.

Parâmetro	Fígado	Rim	Coração
σ_s^* [S/m]	$0,0292 \pm 0,0076$	$0,0689 \pm 0,0252$	$0,0819 \pm 0,0119$
$\Delta\sigma^*$ [S/m]	$0,0518 \pm 0,0044$	$0,044 \pm 0,0031$	$0,0563 \pm 0,0054$
τ^* [μ s]	$8,88 \pm 1,14$	$14,0 \pm 1,88$	$11,3 \pm 2,34$
α^*	$0,40 \pm 0,022$	$0,36 \pm 0,022$	$0,45 \pm 0,0187$
σ_s [S/m]	$0,0475 \pm 0,0166$	$0,0589 \pm 0,0030$	$0,127 \pm 0,0327$
$\Delta\sigma$ [S/m]	$0,0957 \pm 0,023$	$0,0479 \pm 0,0076$	$0,076 \pm 0,0079$
τ [μ s]	$7,17 \pm 0,71$	$11,1 \pm 1,88$	$7,93 \pm 0,61$
α	$0,37 \pm 0,040$	$0,39 \pm 0,027$	$0,41 \pm 0,032$

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Tabela 6 – Parâmetros dispersivos para os tecidos de coelho representados por quatro bandas de Debye.

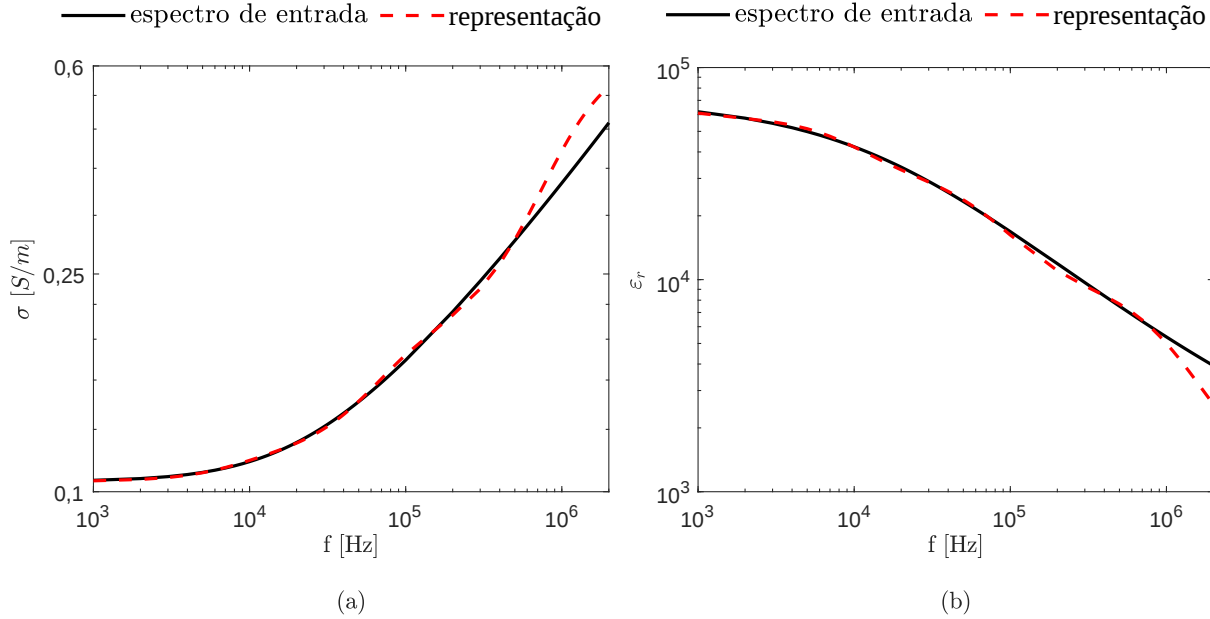
Parâmetro	Fígado	Rim	Coração
$\varepsilon_{r\infty}$	1000	1000	1000
σ_s [S/m]	0,0383	0,0638	0,1042
$\Delta\varepsilon_{r_1}$	10486	11470	12415
τ_1 [s]	$1,92 \times 10^{-4}$	$2,28 \times 10^{-4}$	$2,49 \times 10^{-4}$
$\Delta\varepsilon_{r_2}$	96094	31465	28546
τ_2 [s]	$1,59 \times 10^{-5}$	$1,74 \times 10^{-5}$	$1,69 \times 10^{-5}$
$\Delta\varepsilon_{r_3}$	21196	16565	20331
τ_3 [s]	$2,17 \times 10^{-6}$	$2,28 \times 10^{-6}$	$2,13 \times 10^{-6}$
$\Delta\varepsilon_{r_4}$	6414	4643	7785
τ_4 [s]	$1,6 \times 10^{-7}$	$1,67 \times 10^{-7}$	$1,59 \times 10^{-7}$

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Conforme discutido, a banda para a modelagem da dispersão foi limitada até a frequência de 1 MHz. Nas Figuras 31 a 33, pode-se observar que as representações espectrais foram priorizadas até essa frequência, onde os erros relativos, para todos os casos, foram menores do que 2%.

Uma vez que todos os procedimentos para o cálculo foram devidamente considerados, foram realizadas simulações com os Protocolos A e B para os três tipos de tecidos (fígado, rim e coração de coelho). Para cada nível de E_0 , serão apresentados os parâmetros do modelo de eletroporação mostrado na Equação (2.36), que melhor aproximam as correntes experimentais, com as correntes simuladas no BeTA. Com esse mesmo conjunto de parâmetros, foram obtidas também as correntes sem a dispersão dielétrica habilitada no BeTA, e as correntes no COMSOL Multiphysics® com dispersão dielétrica para análise

Figura 33 – Representação dos espectros dispersivos com quatro bandas de Debye, para o coração de coelho: (a) condutividade; (b) constante dielétrica.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

em 2D, sendo esta, apenas para o nível de E_o igual a 1481 V/cm.

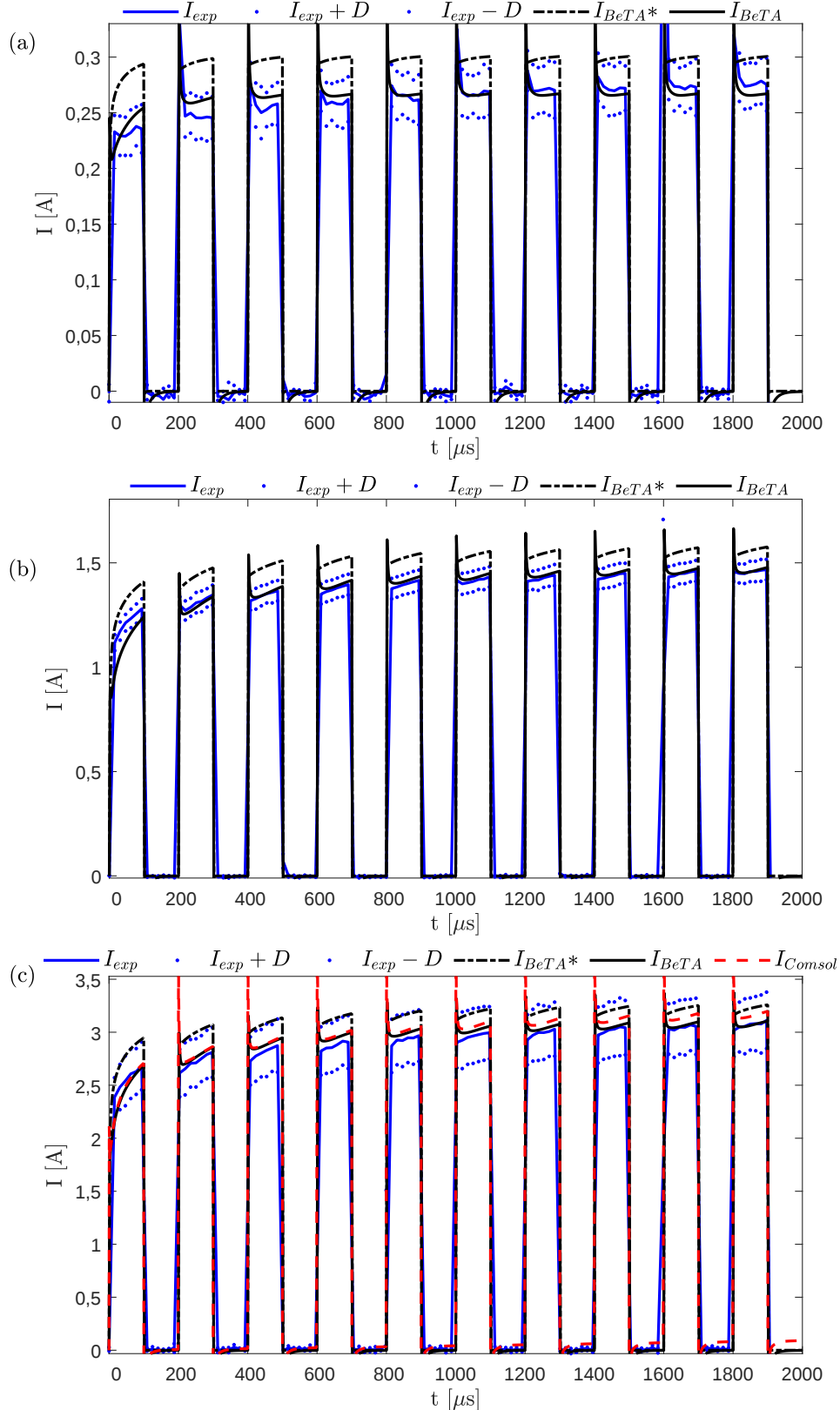
Além disso, foram obtidos gráficos do erro médio para os pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo às correntes experimentais. Esses gráficos permitem avaliar quantitativamente se a modelagem para o cálculo de campo em tecidos biológicos está de acordo com o observável.

Para todos os tecidos e níveis de tensão aplicados, os parâmetros σ_o , τ_{min} , $\Delta\tau$ e E_1 permaneceram os mesmos. Já os parâmetros E_2 e σ_t precisaram ser ajustados para cada tecido e para cada protocolo de eletropermeabilização, como também ocorreu no trabalho de (WEINERT, 2020). Inicialmente, foram utilizados os parâmetros do modelo de eletroporação, obtidos por (WEINERT, 2020). Contudo, os parâmetros E_2 e σ_t resultaram em correntes simuladas com valores fora do desvio padrão experimental para a maioria dos casos. A justificativa é que os parâmetros de eletroporação de (WEINERT, 2020) foram obtidos com simulações usando o MCE, onde o método de cálculo e a própria discretização da malha resultaram nas diferenças dos valores calculados, com relação ao método dos elementos finitos. A alternativa utilizada foi ajustar os parâmetros que minimizam o erro das curvas de corrente simuladas no BeTA, relativo as curvas experimentais de corrente.

6.2.2 Eletropermeabilização biológica em amostras de fígado de coelho

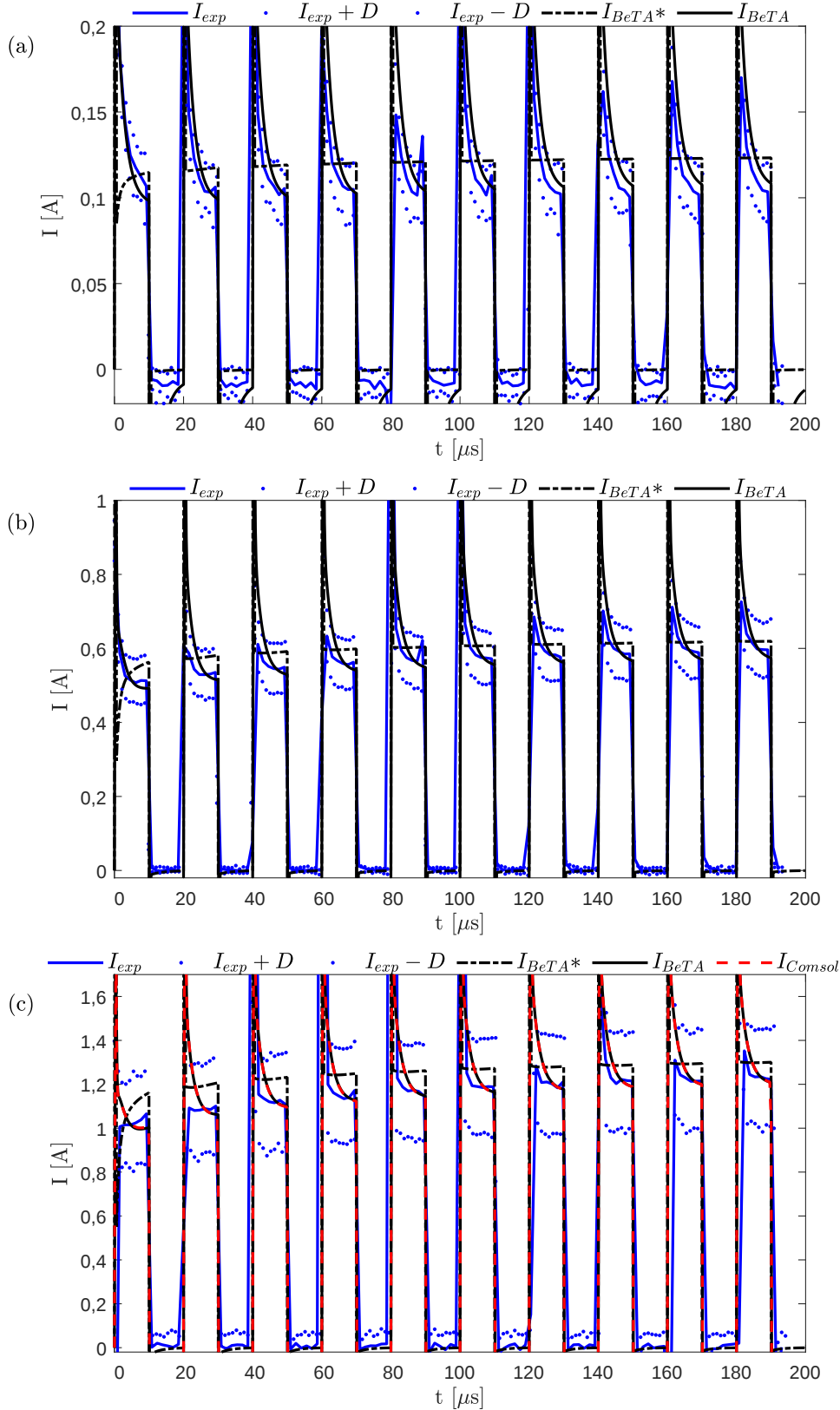
As curvas de corrente experimentais e simuladas para o fígado de coelho, estimulado com os Protocolos A e B, são mostradas nas Figuras 34 e 35, respectivamente.

Figura 34 – Correntes experimentais e simuladas para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=370$ V/cm; (b) $E_o=926$ V/cm; (c) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA}^* e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 35 – Correntes experimentais e simuladas para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=370$ V/cm; (b) $E_o=926$ V/cm; (c) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

A eletropermeabilização biológica é caracterizada quando ocorre um aumento gradual da corrente no nível alto de cada pulso, e também pulso a pulso. Isso acontece, devido ao aumento da condutividade macroscópica do tecido, uma vez que poros nas membranas celulares são criados, devido ao aumento do potencial transmembrana, como função do campo elétrico aplicado. Para os três tecidos estudados, a eletroporação pode ser observada com os níveis de E_0 iguais a 926 V/cm e 1481 V/cm, para o Protocolo A. Já para o Protocolo B, é difícil perceber a ocorrência da eletroporação. No entanto, (WEINERT, 2020) realizou uma comparação das formas de onda de corrente com e sem a eletroporação, e mostrou que a eletroporação, de fato, ocorre para esse protocolo. Essa análise não foi realizada nesse trabalho, pois o objetivo fundamental dessa dissertação é verificar a necessidade da inclusão da dispersão dielétrica na modelagem do cálculo de campo elétrico, com ênfase na aplicação dos protocolos de eletropermeabilização de tecidos biológicos.

De acordo com as Figuras 34(a) e 34(b), mesmo para o Protocolo A, com frequência fundamental mais baixa, a ausência da dispersão dielétrica na modelagem resultou em uma curva de corrente (em cor preta tracejada) fora do desvio padrão. Esse aspecto por si só já mostra que não há como desprezar de modo algum a dispersão dielétrica na modelagem da eletroporação de tecido biológico, sem cometer erros apreciáveis. Para os três níveis de E_0 , a forma de onda da corrente obtida com o BeTA com a dispersão inclusa, resultou em uma boa aproximação com relação as curvas experimentais.

Para a Figura 34(c), as formas de onda simuladas com o BeTA e com o COMSOL Multiphysics® apresentaram valores muito próximos nos primeiros pulsos, mas se distanciando no final dos pulsos para o Protocolo A. Por mais que ambos os *softwares* tenham sido construídos em elementos finitos, existem diferenças no processo de cálculo, onde o COMSOL utiliza algoritmos específicos para facilitar a convergência. Outro aspecto é que a malha de discretização do COMSOL é melhor resolvida, apresentando 1842 elementos, enquanto a malha gerada no BeTA possui 1363 elementos. Como para o Protocolo A, o sinal de tensão aplicado é longo, com um período total de 2000 μ s, o erro devido a essas diferenças citadas é propagado, se manifestando de maneira mais intensa nos últimos pulsos.

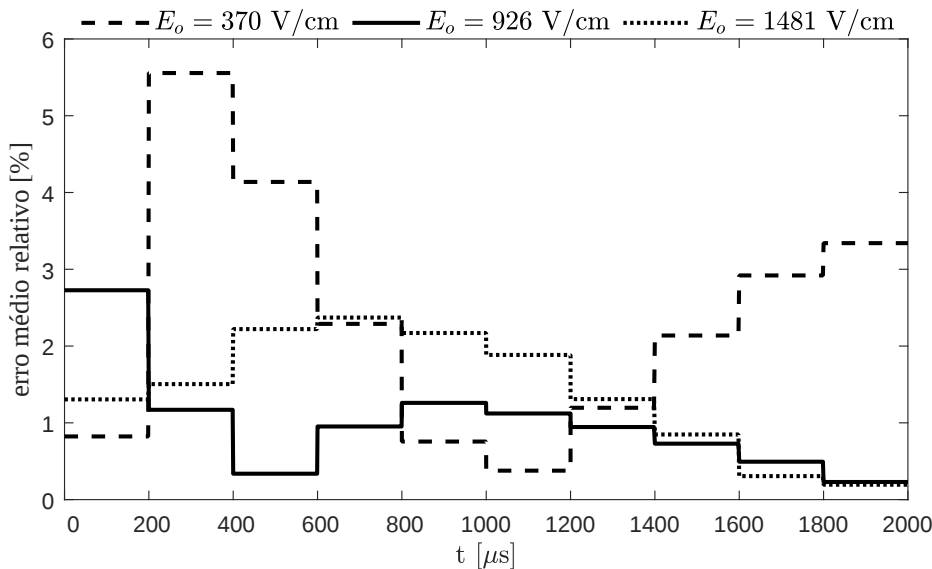
Observando a Figura 35(c), verifica-se que a aproximação entre as curvas de corrente obtidas com o BeTA e com o COMSOL foi muito boa. Como nesse caso o Protocolo B foi utilizado, onde o sinal de tensão aplicado apresenta um período de tempo 10 vezes menor do que o sinal de tensão do Protocolo A, a diferença relativa entre as curvas não se manifesta ao final da aplicação dos pulsos. Para o Protocolo B, a dispersão dielétrica é intensa, de modo que não há um crescimento da corrente nos níveis em alto dos pulsos, mas sim um decaimento, que pode também ser observado em um intervalo de tempo curto, logo após os picos de subida dos pulsos na Figura 34. Esse aspecto se manifesta de maneira clara para os níveis de E_0 iguais a 370 V/cm e 926 V/cm, de modo que as correntes

simuladas seguiram o comportamento das correntes experimentais para a aplicação do Protocolo B.

Comparando as curvas com e sem dispersão dielétrica simuladas no BeTA para o Protocolo B, mostradas na Figura 35, os níveis de amplitude dos pulsos não demonstraram diferenças apreciáveis. Contudo, a forma de onda para cada pulso é completamente diferente. Para a curva sem dispersão, o aumento gradual do nível de corrente para cada pulso ocorre de maneira semelhante às correntes para o Protocolo A, mostradas na Figura 34. Contudo, esse comportamento crescente não é correto para o Protocolo B, sendo que as próprias curvas experimentais das correntes evidenciam isso. Em contrapartida, as curvas de corrente simuladas com a dispersão inclusa resultaram em formas de onda semelhantes às correntes experimentais. Novamente, faz-se clara a necessidade da inclusão da dispersão dielétrica na modelagem do cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos.

As Figuras 36 e 37 apresentam os gráficos dos erros médios dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativos às correntes experimentais, para o fígado de coelho estimulado com os Protocolos A e B, respectivamente.

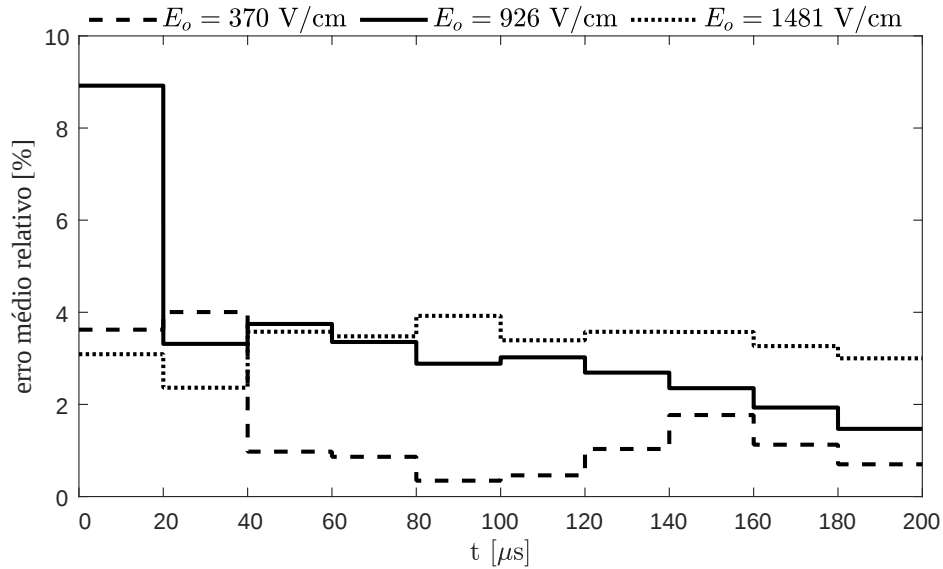
Figura 36 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

De acordo com as Figuras 36 e 37, para ambos os Protocolos A e B, o erro médio relativo tende a se maior para o primeiro pulso de corrente (com exceção do nível de $E_o = 370$ V/cm para o Protocolo A), sendo o erro máximo dado para o Protocolo B. Esse aspecto pode ser notado observando-se a Figura 35, onde existe uma clara dificuldade de se representar o primeiro pulso de corrente. Para os demais pulsos, a corrente I_{BeTA} (com dispersão) segue o comportamento da corrente experimental, onde os erros para ambos os protocolos resultaram em valores próximos. Essa tendência pode ser observada também

Figura 37 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

para o rim e para o coração de coelho, como será mostrado nas próximas subseções.

A Tabela 7 apresenta o conjunto de parâmetros de eletroporação para o fígado de coelho, que minimizam o erro entre as curvas de corrente experimentais, e as curvas simuladas com o BeTA.

Tabela 7 – Parâmetros do modelo de eletroporação para amostras de fígado de coelho, que minimizam o erro entre as curvas simuladas e experimentais. Os índices (A) e (B) se referem, respectivamente, aos Protocolos A e B.

Parâmetro	Fígado (370 V/cm)	Fígado (926 V/cm)	Fígado (1481 V/cm)
σ_o [S/m]	1×10^{-8}	1×10^{-8}	1×10^{-8}
σ_t^A [S/m]	0,143	0,33	0,433
σ_t^B [S/m]	$3,34 \times 10^{-2}$	0,108	0,157
τ_{min} [s]	1×10^{-6}	1×10^{-6}	1×10^{-6}
$\Delta\tau$ [s]	2×10^{-3}	2×10^{-3}	2×10^{-3}
E_1 [V/m]	2300	2300	2300
E_2^A [V/m]	7000	20000	30000
E_2^B [V/m]	7000	15000	25000

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

De acordo com a Tabela 7, os parâmetros do modelo de eletroporação tiveram que ser ajustados para cada órgão e nível de campo elétrico E_o aplicado. De maneira geral, os limiares E_1 e E_2 , e as condutividades de saturação σ_t são maiores, quanto mais intenso for o campo elétrico aplicado. Esse comportamento está de acordo com o que se observa nas curvas de corrente com a ocorrência da eletroporabilidade biológica, onde o nível

de saturação da corrente elétrica se deve a saturação da condutividade macroscópica do meio. Ou seja, existe um limite para o número de poros que são abertos nas membranas celulares. Para os demais órgãos, esse comportamento também ocorre, como será mostrado na sequência.

6.2.3 Eletropermeabilização biológica em amostras de rim de coelho

Como os resultados para o rim de coelho são semelhantes aos obtidos para o fígado de coelho, as discussões serão limitadas às diferenças nos resultados. As Figuras 38 e 39 apresentam, respectivamente, as curvas de corrente experimentais e simuladas com os Protocolos A e B, para o rim de coelho.

Conforme mostram as Figuras 38 e 39, o ajuste dos parâmetros para o rim de coelho resultou em uma boa aproximação para as correntes experimentais e simuladas. É possível observar na Figura 38(a), que a dispersão dielétrica possui um comportamento dominante sobre a eletroporação, uma vez que a corrente decrescente para o nível alto dos pulsos, mesmo tratando-se do Protocolo A. A razão para isso se deve ao valor baixo do potencial transmembrana para o nível de E_o igual a 370 V/cm, conforme discutido no início dessa seção.

Para os demais níveis de campo elétrico E_o , mostrados nas Figuras 38(b) e 38(c), a eletroporação é bem caracterizada, devido ao aumento da corrente dos pulsos durante a aplicação dos pulsos. Diferentemente dos resultados para o fígado de coelho, as correntes simuladas no BeTA, sem a inclusão da dispersão dielétrica, permaneceram dentro do desvio padrão, para todos os níveis de E_o aplicados.

As curvas com dispersão simuladas com o BeTA e com o COMSOL para o Protocolo A, demonstraram uma aproximação melhor do que para o fígado de coelho. Para o Protocolo B, as curvas do BeTA e do COMSOL resultaram em valores muito próximos, assim como ocorreu para o fígado de coelho.

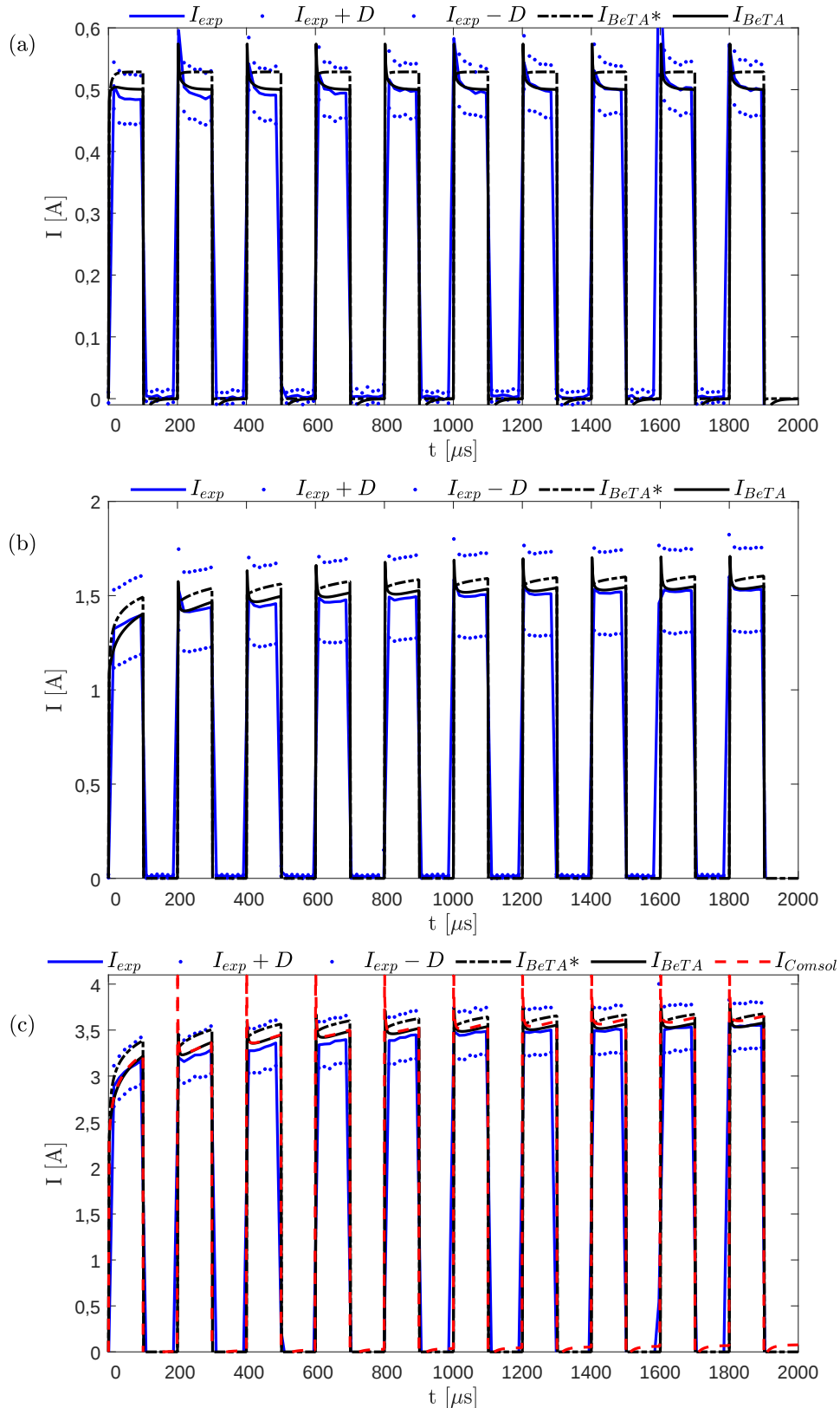
As Figuras 40 e 41 apresentam os gráficos dos erros médios dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativos às correntes experimentais para o rim de coelho estimulado com os Protocolos A e B, respectivamente.

A Tabela 8 mostra o conjunto de parâmetros de eletroporação para o rim de coelho, que minimizam o erro entre as curvas de corrente experimentais, e as curvas simuladas com o BeTA.

6.2.4 Eletropermeabilização biológica em amostras de coração de coelho

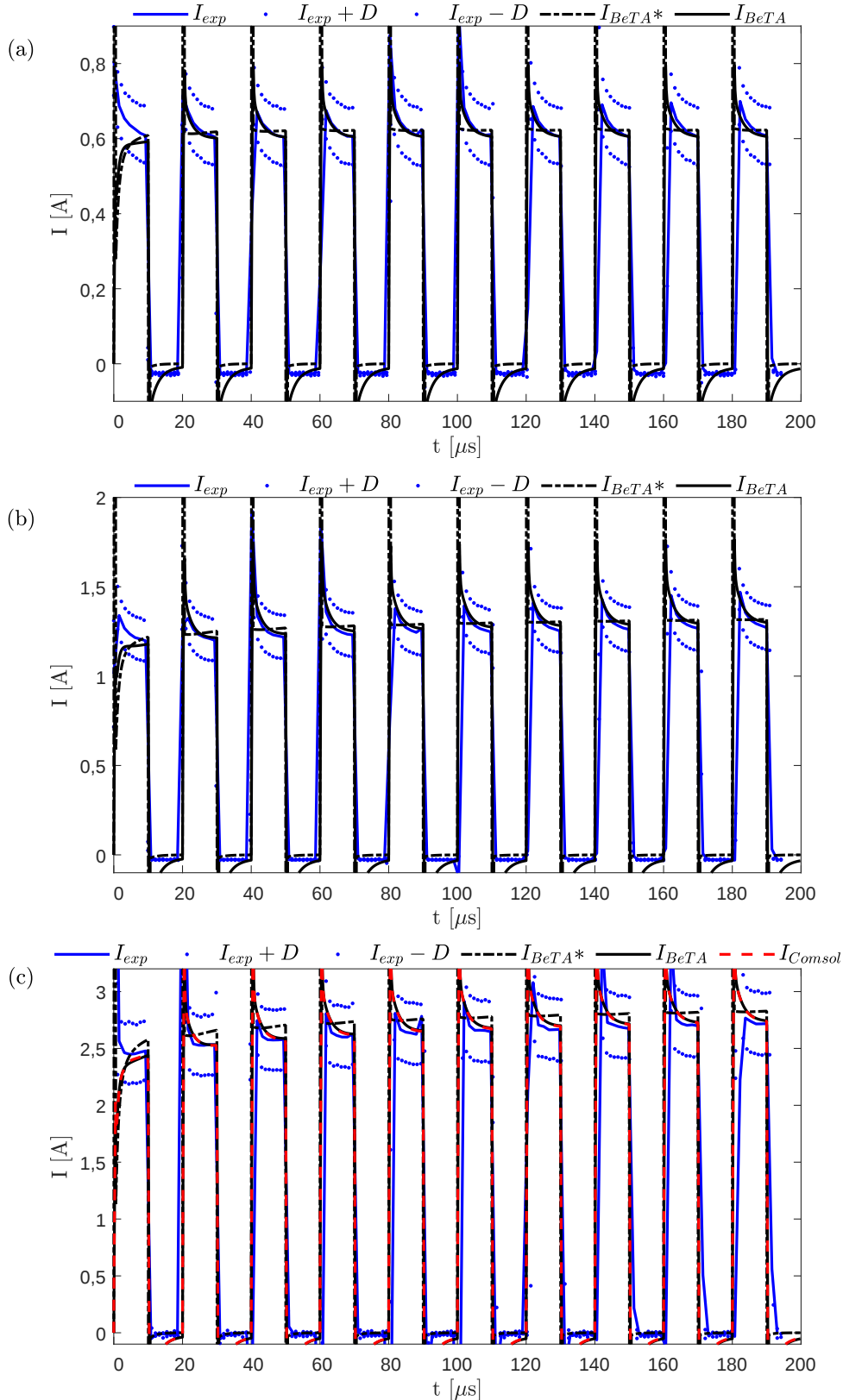
Da mesma forma que para o rim de coelho, apenas as diferenças entre os resultados provenientes das análises de cada tecido biológico serão enfatizadas na discussão para o coração de coelho. As Figuras 42 e 43 apresentam, respectivamente, as curvas de corrente experimentais e simuladas para o rim de coelho, estimulado com os Protocolos A e B.

Figura 38 – Correntes experimentais e simuladas para o rim de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=370$ V/cm; (b) $E_o=926$ V/cm; (c) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.



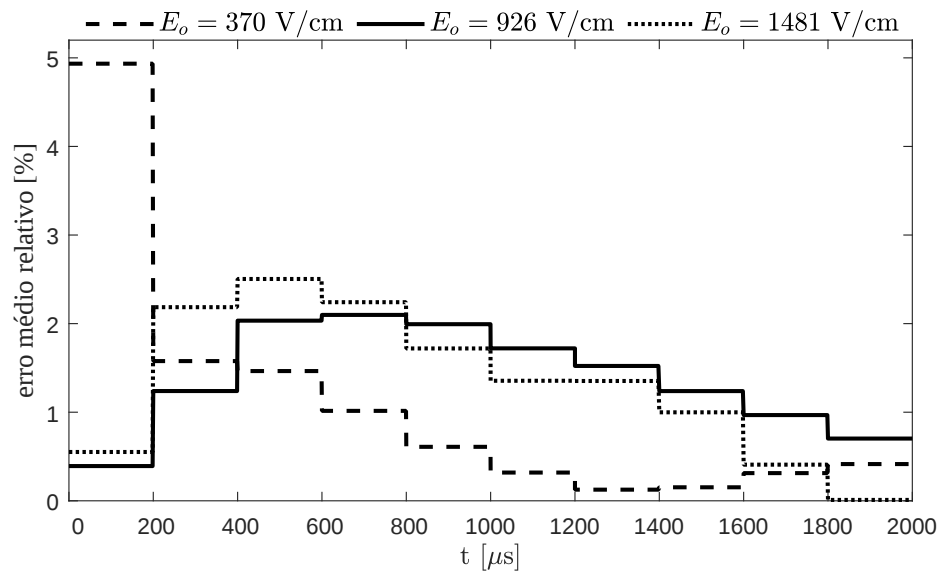
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 39 – Correntes experimentais e simuladas para o rim de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=370$ V/cm; (b) $E_o=926$ V/cm; (c) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.



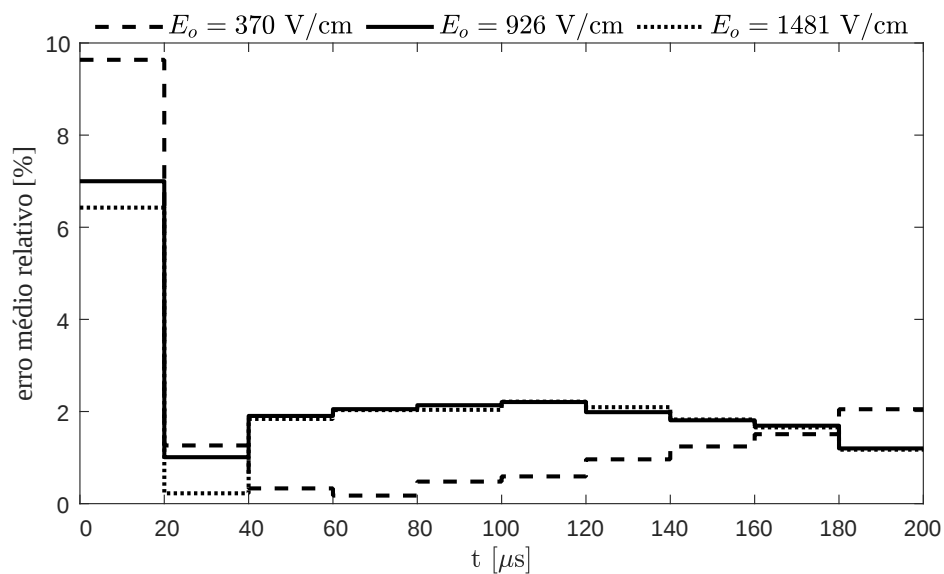
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 40 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o rim de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 41 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o rim de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas).



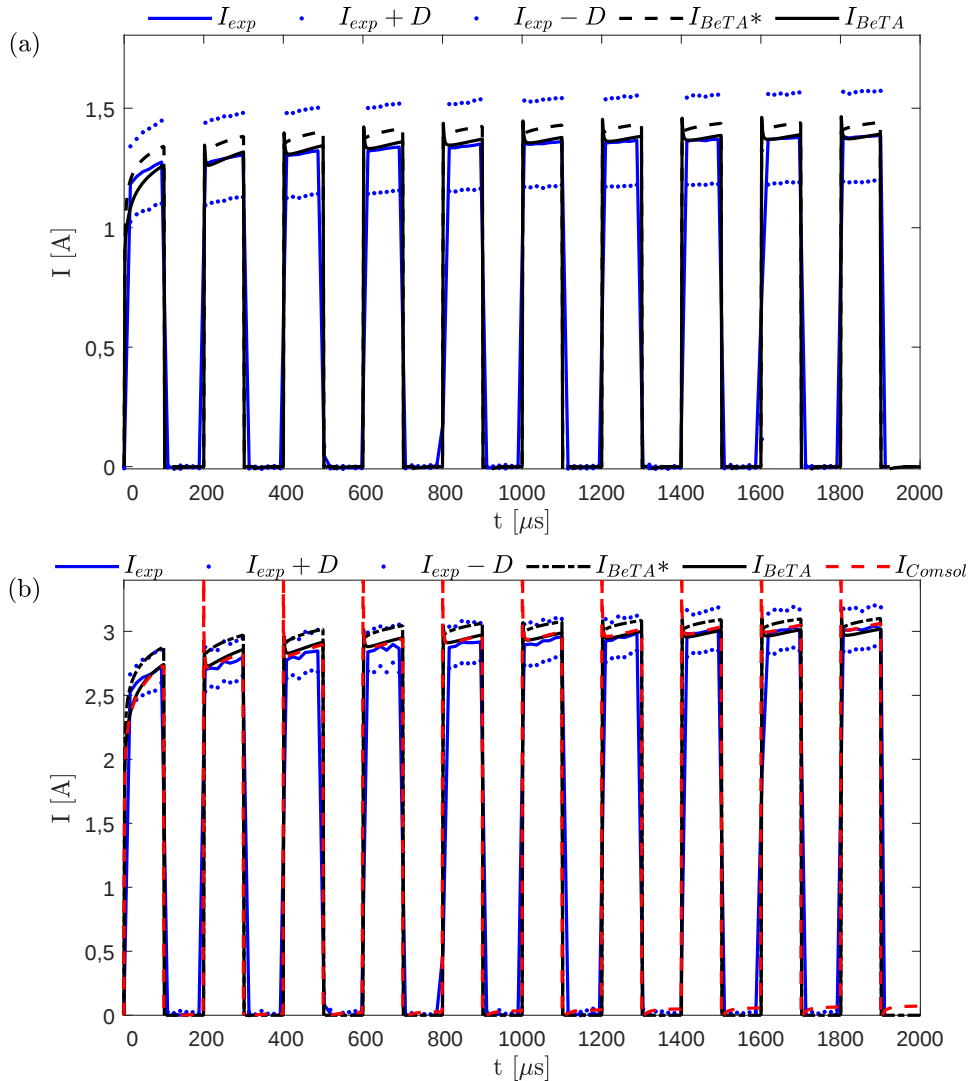
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Tabela 8 – Parâmetros do modelo de eletroporação para amostras de rim de coelho, que minimizam o erro entre as curvas simuladas e experimentais. Os índices (A) e (B) se referem, respectivamente, aos Protocolos A e B.

Parâmetro	Rim (370 V/cm)	Rim (926 V/cm)	Rim (1481 V/cm)
σ_t^A [S/m]	0,255	0,3	0,461
σ_t^B [S/m]	0,315	0,24	0,344
E_2^A [V/m]	5000	17000	30000
E_2^B [V/m]	5000	13000	22000

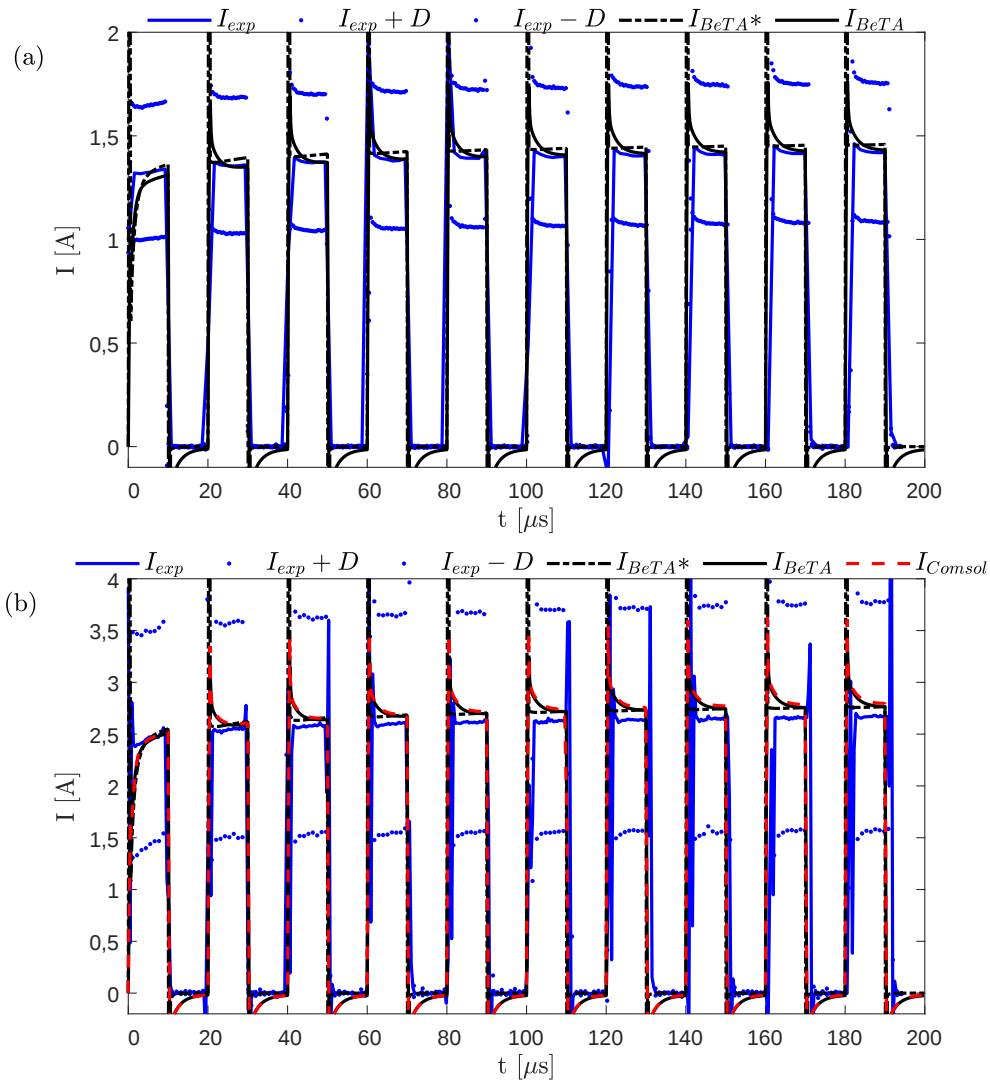
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 42 – Correntes experimentais e simuladas para o coração de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=926$ V/cm; (b) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Figura 43 – Correntes experimentais e simuladas para o coração de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas), onde: (a) $E_o=926$ V/cm; (b) $E_o=1481$ V/cm. I_{exp} é a corrente experimental; D é o desvio padrão; I_{BeTA*} e I_{BeTA} são as correntes simuladas no BeTA sem e com dispersão dielétrica, respectivamente; e I_{COMSOL} é a corrente simulada no COMSOL Multiphysics® em 2D.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

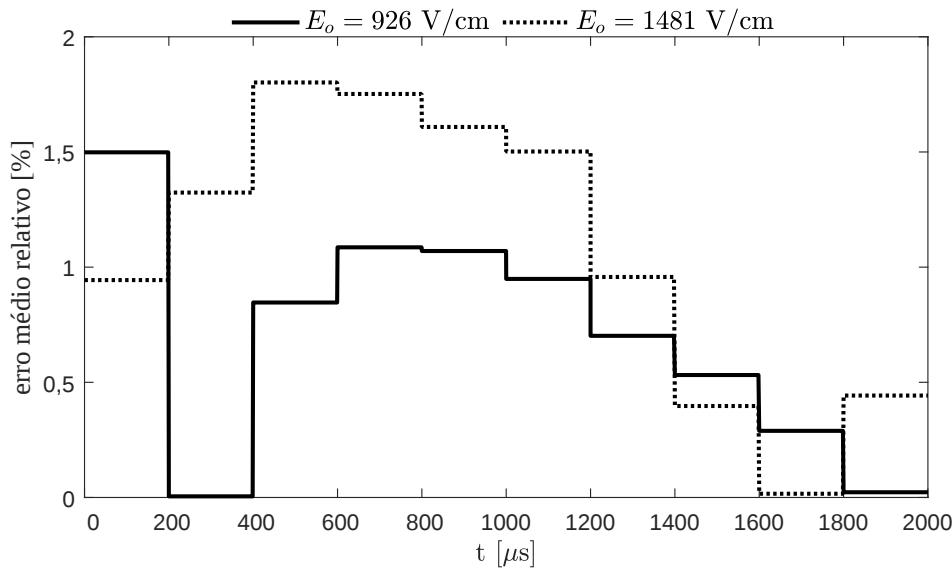
No trabalho de (WEINERT, 2020), as correntes experimentais para o coração de coelho foram obtidas apenas para os níveis de E_o iguais a 926 V/cm e 1481 V/cm, devido a baixa disponibilidade das amostras desse tecido.

De acordo com a Figura 42, a ocorrência da eletroporação pode ser observada, assim como para os demais tecidos estimulados com o Protocolo A. Mesmo sem a inclusão da dispersão dielétrica, as curvas de corrente simuladas permaneceram dentro do desvio padrão, assim como apresentado anteriormente para o rim de coelho.

Para o Protocolo A, a Figura 42(b) mostra uma melhor aproximação das curvas simuladas e experimentais, do que para as Figuras 34(b) e 38(b) (fígado e o rim de coelho, respectivamente). Já para o Protocolo B, as curvas simuladas com o BeTA e com o COMSOL, mostradas na Figura 43(b), mantiveram a tendência de resultarem em valores próximos, assim como ocorreu para os demais órgãos.

As Figuras 44 e 45 apresentam os gráficos dos erros médios dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativos às correntes experimentais para o coração de coelho estimulado com os Protocolos A e B, respectivamente.

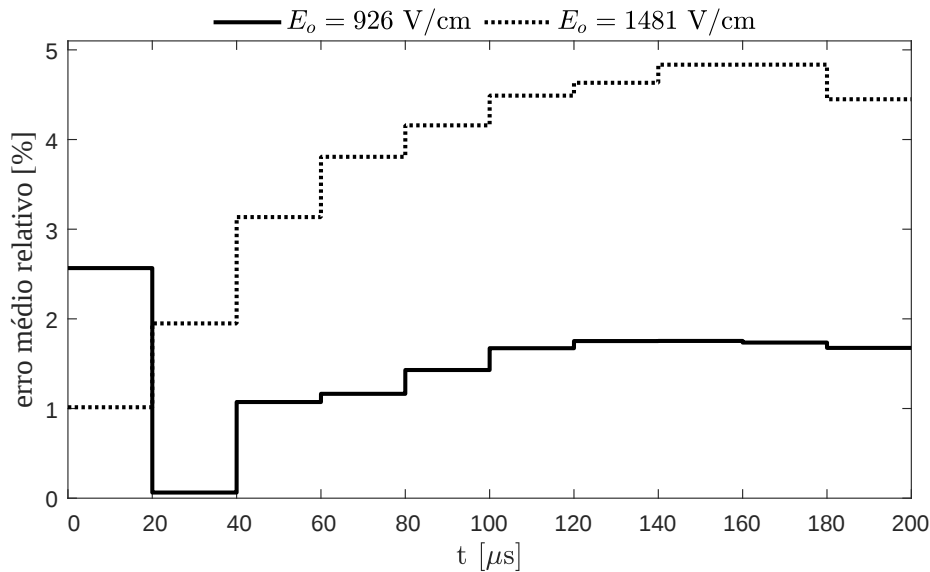
Figura 44 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o coração de coelho estimulado com o Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz e eletrodos de agulhas).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

A Tabela 9 mostra o conjunto de parâmetros de eletroporação para o coração de coelho, que minimizam o erro entre as curvas de corrente experimentais, e as curvas simuladas com o BeTA.

Figura 45 – Erro médio dos pulsos de corrente simulados no BeTA (com dispersão), relativo aos pulsos de corrente experimental para o coração de coelho estimulado com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz e eletrodos de agulhas).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

Tabela 9 – Parâmetros do modelo de eletroporação para amostras de coração de coelho, que minimizam o erro entre as curvas simuladas e experimentais. Os índices (A) e (B) se referem, respectivamente, aos Protocolos A e B.

Parâmetro	Coração (926 V/cm)	Coração (1481 V/cm)
σ_t^A [S/m]	0,545	0,78
σ_t^B [S/m]	0,556	0,7
E_2^A [V/m]	17000	27000
E_2^B [V/m]	12000	20000

Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

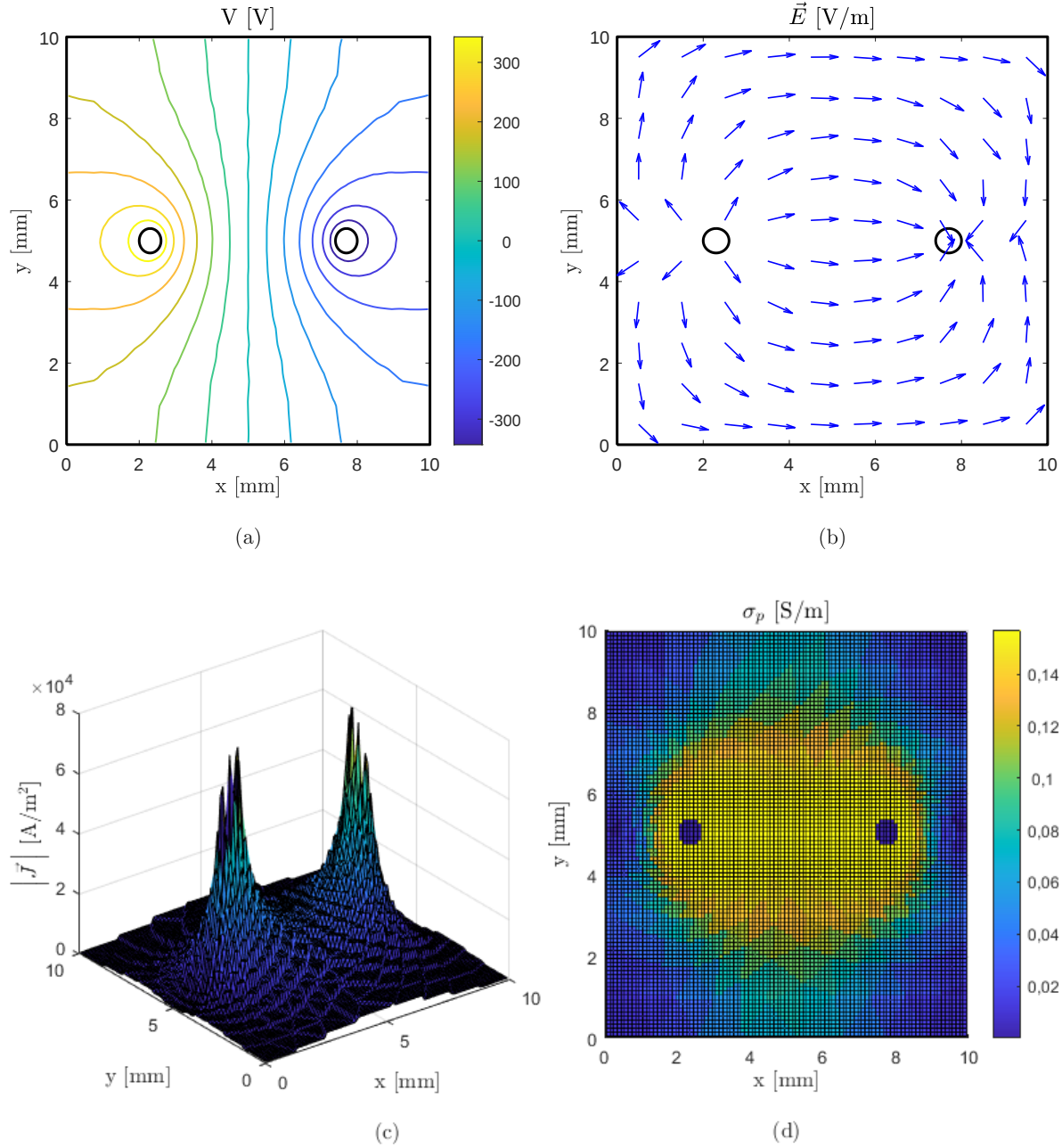
6.3 DISTRIBUIÇÃO DE GRANDEZAS ELÉTRICAS NO BETA

A obtenção das formas de onda das correntes com o BeTA, para a geometria de eletrodos cilíndricos, certamente é de fundamental importância para o estudo da eletropermeabilização biológica. No entanto, um dos aspectos que os pesquisadores buscam obter, é a distribuição das grandezas elétricas no domínio de análise. Para mostrar o que o BeTA é capaz de proporcionar em termos de análise elétrica, foram gerados gráficos de distribuição do potencial, do campo elétrico, da densidade de corrente e da condutividade de eletroporação¹ no domínio de análise para a geometria de eletrodos cilíndricos. A eletroporação e a dispersão dielétrica foram habilitadas para o cálculo.

A Figura 46 mostra quatro possibilidades de gráficos de distribuição das grandezas.

¹ Link para visualização do comportamento dinâmico da distribuição da condutividade de eletroporação: <https://youtu.be/OETwfwFZMpg>

Figura 46 – Gráficos de distribuição de grandezas elétricas para o fígado de coelho, estimulado com o Protocolo B, para $E_o = 1481$ V/cm e instante de tempo igual a $190 \mu\text{s}$: (a) linhas equipotenciais; (b) mapa vetorial do campo elétrico; (c) gráfico de superfície do módulo da densidade de corrente; (d) gráfico de superfície da condutividade de eletroporação.



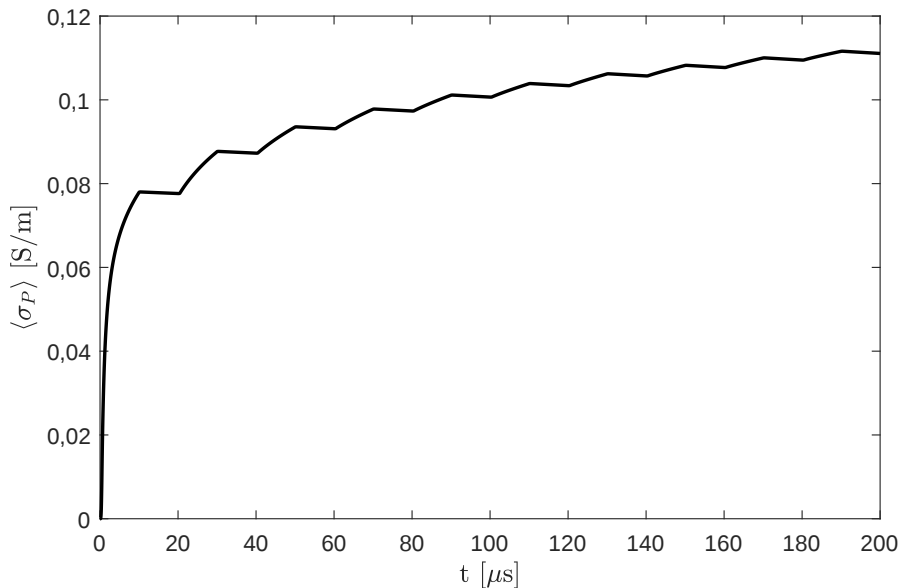
Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

As Figuras 46(a) e 46(b) mostram a distribuição do potencial elétrico e do módulo do campo elétrico, onde pode-se observar que as linhas de potencial e campo são ortogonais entre si, justamente pois o campo elétrico é dado pelo negativo do gradiente do potencial. Além disso, pode-se constatar que o campo elétrico normal ao contorno do domínio de análise é nulo, devido a condição de contorno de Neumann, natural do processo de cálculo pelo método dos elementos finitos.

A Figura 46(c) apresenta a distribuição do módulo da densidade de corrente total no domínio de análise, por meio de um gráfico de superfície. Já a Figura 46(d) apresenta a visão frontal do gráfico de superfície da condutividade de eletroporação do meio. Pode-se observar que a condutividade é mais intensa nas regiões próximas aos eletrodos, uma vez que o campo elétrico se distribui de maneira mais intensa nessas regiões. Esse gráfico permite conhecer a região eletropermeabilizada do tecido, uma vez que não é possível realizar uma medição direta da condutividade. De acordo com a Tabela 7, a condutividade de saturação σ_t foi definida como sendo 1,57 S/m, sendo muito próximo ao valor máximo da condutividade mostrada na Figura 46(d), mostrando que o modelo de eletroporação leva em conta a saturação.

Além da forma de onda da corrente elétrica, é possível obter a forma de onda da condutividade média de eletroporação, como mostra a Figura 47, onde $\langle\sigma_p\rangle$ foi calculada na área retangular interna aos eletrodos, definida como $2,65 < x < 7,35$ mm e $0 < y < 10$ mm.

Figura 47 – Comportamento dinâmico da condutividade média de eletroporação na região definida como $2,65 < x < 7,35$ mm e $0 < y < 10$ mm, para o fígado de coelho estimulado com o Protocolo B, com $E_o = 1481$ V/cm.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

De acordo com a Figura 47, observa-se que a condutividade de eletroporação aumenta durante o período em nível alto dos pulsos de tensão aplicados, e diminui durante o período em nível baixo, onde a tensão aplicada é nula. Além disso, a condutividade aumenta gradativamente pulso a pulso. Para a forma de onda da corrente mostrada na Figura 35, não foi possível observar o crescimento da corrente durante os pulsos, uma vez que a dispersão dielétrica é intensa, que acaba dominando sobre a eletroporação. Contudo, ao observar o comportamento dinâmico da condutividade de eletroporação mostrado na Figura 47, não há dúvidas de que a eletroporação está, de fato, ocorrendo.

7 CONCLUSÃO

A presente dissertação de mestrado proporcionou a obtenção de importantes resultados por meio da modelagem do cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos e em baixas frequências, com ênfase no cálculo da eletropermeabilização de tecidos biológicos.

A obtenção dos resultados se deu por meio do desenvolvimento de um *software* para o cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos em duas dimensões, construído no MatLab® *App Designer*, que foi intitulado BeTA. O BeTA inclui todos os elementos necessários para a realização de simulações com o método dos elementos finitos, como a geração da própria malha de discretização espacial; a modelagem da dispersão dielétrica, por meio da representação por bandas de Debye com o algoritmo genético, e da eletropermeabilização de tecidos biológico, usando um modelo dinâmico de eletroporação; e a geração dos resultados para as grandezas elétricas desejadas.

Para verificar que as simulações em duas dimensões são equivalentes às simulações em três dimensões para a geometria de eletrodos cilíndricos, foram realizadas simulações em 2D e 3D utilizando o *software* comercial COMSOL Multiphysics®, onde os resultados simulados foram comparados com os resultados fornecidos pelo BeTA. As simulações foram realizadas incluindo apenas a eletroporação, para três níveis de tensão aplicados nos eletrodos, onde os valores de todas as curvas de corrente obtidas coincidiram.

Os resultados foram obtidos para três tipos de tecidos biológicos de coelho: o fígado, o rim e o coração. Para validar a modelagem da dispersão dielétrica, foram obtidos os espectros da condutividade e da constante dielétrica, através de simulações utilizando a geometria de placas paralelas. Para a eletroporação, foram comparadas as curvas de corrente elétricas simuladas no BeTA, com as curvas de corrente experimentais obtidas de (WEINERT, 2020).

Para aumentar a confiabilidade dos resultados, as modelagens da dispersão dielétrica e da eletroporação foram incluídas no COMSOL Multiphysics®, para simulações em duas dimensões com a geometria de eletrodos cilíndricos, onde as curvas de corrente simuladas se deram muito próximas as curvas de corrente obtidas com o BeTA. A modelagem da dispersão dielétrica no COMSOL Multiphysics® é um dos importantes frutos provenientes da realização dessa dissertação de mestrado, pois não foram encontrados artigos acadêmicos que tratam dessa questão. Vale ressaltar que incluir a dispersão dielétrica no COMSOL Multiphysics® não é uma tarefa simples pois, além de ser trabalhoso, é necessário ainda conhecer os parâmetros de dispersão dielétrica para cada banda de Debye presente no cálculo, os quais o BeTA obtém de maneira direta.

A hipótese levantada no início do trabalho de que a dispersão dielétrica não pode ser desprezada sem levar a erros de cálculo apreciáveis, pôde ser confirmada por meio da obtenção dos resultados com o BeTA e com o COMSOL Multiphysics®, que representaram

adequadamente as curvas experimentais de corrente elétrica. Com a aplicação do Protocolo A (frequência fundamental de 5 kHz), as curvas seguiram o comportamento característico da eletroporação, onde a corrente aumenta durante o nível alto de cada pulso, e também aumenta gradualmente ao longo dos pulsos. Esse comportamento não é observado nas correntes experimentais obtidas com o Protocolo B (frequência fundamental de 50 kHz), pois a banda de frequência onde a maior parte das componentes do sinal de tensão se concentram, apresenta dispersão dielétrica intensa. Sendo assim, foi realizada uma comparação entre as curvas de corrente obtidas com e sem a dispersão dielétrica habilitada no cálculo, para ambos os protocolos, onde verificou-se que apenas as curvas de corrente com a dispersão dielétrica incluída, foram capazes de representar o comportamento experimental da corrente elétrica. Para o protocolo A, o comportamento das formas de onda de corrente foi o mesmo. Contudo, sem a dispersão dielétrica habilitada, os níveis de corrente excederam os limites do desvio padrão para quase todos os casos simulados. Já para o protocolo B, a forma de onda sem a dispersão dielétrica apresentou um comportamento contrário as formas de onda experimentais, o que evidencia, para ambos os protocolos, a necessidade da inclusão da dispersão dielétrica na modelagem da eletropermeabilização de tecidos biológicos.

De maneira geral, a dissertação de mestrado exigiu esforço e dedicação, pela grande densidade teórica de conceitos envolvidos, pesquisa e implementação das técnicas de cálculo estudadas. Certamente, os resultados obtidos contribuem de maneira significativa para a modelagem computacional do cálculo de campo elétrico em tecidos biológicos.

8 TRABALHOS FUTUROS

Apesar dos resultados obtidos serem considerados satisfatórios, foram levantados alguns pontos que demonstram a necessidade da realização de esforços para aprimorar esse trabalho.

O primeiro passo é realizar a modelagem térmica no BeTA, por meio da solução da equação de fluxo de calor na malha de elementos finitos, tendo como fonte a potência dissipada no tecido. Esse cálculo permite obter a temperatura na região eletropermeabilizada para amostras de tecido biológico, constatando a ocorrência da eletroporação, por meio da medição experimental da temperatura no tecido.

O segundo passo é a implementação do conceito de potencial flutuante para o cálculo das grandezas globais, como resistência e capacitância em cada passo de tempo ou ainda em cada frequência. O potencial flutuante evita a ocorrência de erros de cálculo da corrente em função da integração numérica da densidade de corrente em uma área definida pelo usuário, o que é interessante, devido a relevância do cálculo da corrente elétrica para o estudo da eletropermeabilização de tecidos biológicos.

O terceiro passo é implementar o método dos elementos finitos para cálculo de campo elétrico para geometrias axissimétricas e também para as três direções do espaço. A malha de discretização espacial certamente foi o ponto do trabalho que mais demandou esforço, com o objetivo final de atender a vários tipos de geometria com objetos complexos. Portanto, para tornar possível a implementação do cálculo por elementos finitos em três dimensões, é necessário adaptar o algoritmo de geração de malhas de discretização, para as três direções espaciais. Apesar dos resultados mostrarem que as análises em duas dimensões podem ser realizadas para a geometria com eletrodos cilíndricos, apenas o cálculo em três dimensões permite obter a distribuição da condutividade no tecido para avaliar a região eletropermeabilizada com a aplicação dos protocolos de eletropermeabilização. uma vez que, para análises em duas dimensões, o cálculo na direção paralela ao comprimentos dos eletrodos é considerado uniforme, não há como prever a região eletroporada nessa direção. Apenas é possível obter a distribuição da condutividade no plano de cálculo normal aos eletrodos.

O MatLab® *App Designer* demonstrou ser uma plataforma de fácil uso e capaz de proporcionar um ambiente gráfico que permite uma boa interação com o usuário. Contudo, o desempenho quanto ao tempo de processamento, mediante o custo computacional exigido é, de certa forma, limitado. Assim, é necessário recorrer a utilização de uma linguagem de programação alternativa, como o C, apenas para a execução da rotina de cálculo, pois o *App Designer* apresentou uma boa capacidade de gerar os gráficos das grandezas elétricas presentes na análise da eletropermeabilização biológica.

REFERÊNCIAS

- ANDREOU, V. et al. Shelf-life evaluation of virgin olive oil extracted from olives subjected to nonthermal pretreatments for yield increase. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, Elsevier BV, v. 40, p. 52–57, apr 2017. Citado na página 39.
- BARNES, F. S. *Interaction of Direct Current and Extremely Low-Frequency Electric Fields with Biological Materials and Systems*. [S.l.]: Taylor Francis Group, 2007. ISBN 9781315221540. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.
- BARNETT, A.; WEAVER, J. C. Electroporation: a unified, quantitative theory of reversible electrical breakdown and mechanical rupture in artificial planar bilayer membranes. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, Elsevier BV, v. 320, n. 2, p. 163–182, apr 1991. Citado na página 24.
- BUTRYLO, B. Modeling of linear dispersive materials using scalable time domain finite element scheme. *ARCHIVES OF ELECTRICAL ENGINEERING*, v. 65, n. 4, 2016. Citado na página 56.
- CHEN, C. et al. Membrane electroporation theories: a review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, Springer Science and Business Media LLC, v. 44, n. 1-2, p. 5–14, feb 2006. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 40.
- COROVIC, S.; ZUPANIC, A.; MIKLAVCIC, D. Numerical modeling and optimization of electric field distribution in subcutaneous tumor treated with electrochemotherapy using needle electrodes. *IEEE Transactions on Plasma Science*, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 36, n. 4, p. 1665–1672, aug 2008. Citado na página 42.
- DEBRUIN, K. A.; KRASSOWSKA, W. Electroporation and shock-induced transmembrane potential in a cardiac fiber during defibrillation strength shocks. *Annals of Biomedical Engineering*, Springer Science and Business Media LLC, v. 26, n. 4, p. 584–596, jul 1998. Citado 3 vezes nas páginas 24, 41 e 43.
- DEBRUIN, K. A.; KRASSOWSKA, W. Modeling electroporation in a single cell. i. effects of field strength and rest potential. *Biophysical Journal*, Elsevier BV, v. 77, n. 3, p. 1213–1224, sep 1999. Citado na página 41.
- EGGETT, D. O. D. J. L. C. B. F. S. S. D. Shortwave diathermy and prolonged stretching increase hamstring flexibility more than prolonged stretching alone. *Journal of Orthopaedic Sports Physical Therapy*, v. 34, n. 1, p. 13–20, jan 2004. Citado na página 23.
- FOSTER, R.; SCHWAN, H. P. Handbook of biological effects of electromagnetic fields. In: _____. [S.l.]: CRC Press, 1995. cap. Dielectric properties of tissues, p. 25–102. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 47.
- GABRIEL R W LAU, C. G. S. The dielectric properties of biological tissues: Iii. parametric models for the dielectric spectrum of tissues. *Physics in Medicine & Biology*, v. 41, p. 2271–2293, 1996. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 37.
- GLASER, R. W. et al. Reversible electrical breakdown of lipid bilayers: formation and evolution of pores. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Elsevier BV, v. 940, n. 2, p. 275–287, may 1988. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 41.

GOLDBERG, E. et al. Cell membrane electroporation modeling: A multiphysics approach. *Bioelectrochemistry@ARTICLE1420703*, author=D. Sel and D. Cukjati and D. Batiuskaite and T. Slivnik and L. M. Mir and D. Miklavcic, journal=IEEE Transactions on Biomedical Engineering, title=Sequential finite element model of tissue electroporabilization, year=2005, volume=52, number=5, pages=816-827,, v. 124, p. 28 – 39, 2018. ISSN 1567-5394. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567539417305819>>. Citado na página 38.

LANGUS, J. et al. Dynamic finite-element model for efficient modelling of electric currents in electroporated tissue. *Scientific Reports*, Springer Science and Business Media LLC, v. 6, n. 1, may 2016. Citado 7 vezes nas páginas 24, 39, 44, 45, 60, 70 e 89.

LEGUÈBE, M. et al. Conducting and permeable states of cell membrane submitted to high voltage pulses: Mathematical and numerical studies validated by the experiments. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier BV, v. 360, p. 83–94, nov 2014. Citado na página 55.

MIKLAVCIC, D. *Handbook of Electroporation*. [S.l.]: Springer, Cham, 2019. ISBN 978-3-319-26779-1. Citado na página 24.

MIKLAVČIČ, D. et al. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *BioMedical Engineering OnLine*, Springer Science and Business Media LLC, v. 13, n. 1, p. 29, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 39 e 89.

PERSSON, P.-O.; STRANG, G. A simple mesh generator in matlab. *Siam Review - SIAM REV*, v. 46, 06 2004. Citado na página 70.

RAMAMOORTH, M. Non viral vectors in gene therapy- an overview. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, JCDR Research and Publications, 2015. Citado na página 39.

RAMOS, A. *Desenvolvimento do método do circuito equivalente para análise numérica de processos elétricos em tecidos biológicos*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Santa Catarina, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 47.

RAMOS, A. Effect of the electroporation in the field calculation in biological tissues. *Artificial Organs*, Wiley, v. 29, n. 6, p. 510–513, jun 2005. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 42.

RAMOS, A. *Eletromagnetismo*. [S.l.]: Blucher, 2016. ISBN 978-85-212-0969-0. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 35.

RAMOS, A. *Análise de Sistemas Eletromagnéticos*. [S.l.]: Blucher, 2020. ISBN 978-85-212-0969-0. Citado 7 vezes nas páginas 28, 30, 31, 32, 33, 34 e 48.

RAMOS, A.; RAIZER, A.; MARQUES, J. L. A new computational approach for electrical analysis of biological tissues. *Bioelectrochemistry*, Elsevier BV, v. 59, n. 1-2, p. 73–84, apr 2003. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.

RAMOS, A.; SUZUKI, D. O. H. Computational approach for electrical analysis of biological tissue using the equivalent circuit model. In: MIKLAVCIC, D. (Ed.). *Handbook of Electroporation*. [S.l.]: Springer, 2017. cap. Computational Approach for Electrical Analysis of Biological Tissue Using the Equivalent Circuit Model. Citado na página 48.

- RAMOS, A.; SUZUKI, D. O. H.; MARQUES, J. L. B. Numerical simulation of electroporation in spherical cells. *Artificial Organs*, Wiley, v. 28, n. 4, p. 357–361, apr 2004. Citado na página 40.
- RAMOS, A.; WEINERT, R. L. Mathematical and computational method for electrical analysis of biological tissues. *Journal of Computational Electronics*, Springer Science and Business Media LLC, v. 17, n. 1, p. 382–391, sep 2017. Citado 5 vezes nas páginas 43, 44, 45, 60 e 82.
- ROLS, M.; TEISSIÉ, J. Electroporabilization of mammalian cells. quantitative analysis of the phenomenon. *Biophysical Journal*, Elsevier BV, v. 58, n. 5, p. 1089–1098, nov 1990. Citado na página 39.
- ROSSINI, P. M.; ROSSI, S. Transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, v. 68, n. 7, p. 484–488, 2007. ISSN 0028-3878. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/68/7/484>>. Citado na página 23.
- SCOTT-TAYLOR, T. et al. Human tumour and dendritic cell hybrids generated by electrofusion: potential for cancer vaccines. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Elsevier BV, v. 1500, n. 3, p. 265–279, mar 2000. Citado na página 39.
- Sel, D. et al. Sequential finite element model of tissue electroporabilization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 52, n. 5, p. 816–827, 2005. Citado na página 39.
- SHUPAK, N. M.; PRATO, F. S.; THOMAS, A. W. Therapeutic uses of pulsed magnetic-field exposure: A review. *URSI Radio Science Bulletin*, v. 2003, n. 307, p. 9–32, 2003. Citado na página 23.
- SUZUKI, D. O. et al. Numerical model of dog mast cell tumor treated by electrochemotherapy. *Artificial Organs*, Wiley, v. 39, n. 2, p. 192–197, jul 2014. Citado na página 39.
- SUZUKI, D. O. H. *Estudo da condutividade elétrica de suspensões de eritrócitos de ratos durante aplicação de campos elétricos intensos: teoria, modelagem e experimentação*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Santa Catarina, 2009. Citado 3 vezes nas páginas 38, 41 e 45.
- SUZUKI, D. O. H. et al. Oral mucosa model for electrochemotherapy treatment of dog mouth cancer: Ex vivo, in silico, and in vivo experiments. *Artificial Organs*, Wiley, v. 42, n. 3, p. 297–304, oct 2017. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 38.
- VOYER, D. et al. Dynamical modeling of tissue electroporation. *Bioelectrochemistry*, Elsevier BV, v. 119, p. 98–110, feb 2018. Citado na página 60.
- WEAVER, J. C.; CHIZMADZHEV, Y. Theory of electroporation: A review. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, Elsevier BV, v. 41, n. 2, p. 135–160, dec 1996. Citado na página 41.
- WEINERT, R.; PEREIRA, E.; RAMOS, A. Inclusion of memory effects in a dynamic model of electroporation in biological tissues. *Artificial Organs*, Wiley, v. 43, n. 7, p. 688–693, jan 2019. Citado 3 vezes nas páginas 45, 48 e 55.

WEINERT, R. L. *Estudo Experimental e Computacional da Eletropermeabilização de Tecidos Biológicos*. Tese (Doutorado) — Universidade do Estado de Santa Catarina, 2020. Citado 13 vezes nas páginas 24, 25, 43, 44, 45, 89, 90, 103, 105, 108, 111, 120 e 125.

Yao, C. et al. Analysis of dynamic processes in single-cell electroporation and their effects on parameter selection based on the finite-element model. *IEEE Transactions on Plasma Science*, v. 45, n. 5, p. 889–900, 2017. Citado na página 38.

YONG, C. Y. K. Y. A multi-mesh, preconditioned conjugate gradient solver for eigenvalue problems in finite element models. *Computers Structures*, Elsevier, v. 58, n. 3, p. 575–583, feb 1996. Citado na página 63.