

PUCRS

ESCOLA POLITÉCNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA
MESTRADO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

LUÍSA ENDRES RIBEIRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE APLICATIVO PARA OTIMIZAÇÃO DO
POSICIONAMENTO DE ELETRODOS NA TÉCNICA DE ELETROQUIMIOTERAPIA**

Porto Alegre
2018

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA POLITÉCNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

LUÍSA ENDRES RIBEIRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE APLICATIVO
PARA OTIMIZAÇÃO DO POSICIONAMENTO DE
ELETRODOS NA TÉCNICA DE ELETROQUIMIOTERAPIA**

Porto Alegre

2018

LUÍSA ENDRES RIBEIRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE APLICATIVO
PARA OTIMIZAÇÃO DO POSICIONAMENTO DE
ELETRODOS NA TÉCNICA DE ELETROQUIMIOTERAPIA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Sinais, Sistemas e Tecnologia da Informação, linha de pesquisa em Engenharia Biomédica.

Orientador: Dra. Ana Maria Marques da Silva

Co-Orientador: Dr. Dario F. G. de Azevedo

Porto Alegre

2018



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
ESCOLA POLITÉCNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA - PPGE

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE APLICATIVO PARA OTIMIZAÇÃO DO POSICIONAMENTO DE ELETRODOS NA TÉCNICA DE ELETROQUIMIOTERAPIA

CANDIDATA: LUÍSA ENDRES RIBEIRO DA SILVA

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA ELÉTRICA e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.



DRA. ANA MARIA MARQUES DA SILVA - ORIENTADORA



DR. DARIO F. GUIMARÃES DE AZEVEDO - CO-ORIENTADOR

BANCA EXAMINADORA



**DRA. ANDREA PEREIRA REGNER - PPG EM GENÉTICA E TOXICOLOGIA APLICADA,
PPG EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR APLICADA A SAÚDE - ULBRA**



**DR. JULIANO D'ORNELAS BENFICA - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA ELÉTRICA - PUCRS**



**DRA. MARLISE ARAÚJO DOS SANTOS - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA ELÉTRICA - PUCRS**

PUCRS

Av. Ipiranga, 6681 - Predio 32 - Sala 505 | CEP 90619-900 | Porto Alegre, RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3540 | E-mail: engenharia.pg.eletrica@pucrs.br | www.pucrs.br/politecnica

Ficha Catalográfica

R484d Ribeiro da Silva, Luísa Endres

Desenvolvimento e validação de aplicativo para otimização do posicionamento de eletrodos na técnica de eletroquimioterapia / Luísa Endres Ribeiro da Silva . – 2018.

101 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva.

Co-orientador: Prof. Dr. Dario Francisco Guimarães de Azevedo.

1. Eletroquimioterapia. 2. Desenvolvimento de aplicativo. 3. Campo Elétrico. I. Marques da Silva, Ana Maria. II. Azevedo, Dario Francisco Guimarães de. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável: Marcelo Votto Texeira CRB-10/1974

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que me apoiaram ao longo da realização deste trabalho, em especial aos meus pais, Eliana e Raul, e a minha tia Susana, pela dedicação e apoio em todos os momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio incondicional e acompanhamento durante todo este processo, em especial à minha mãe, pai e tia por toda a compreensão, paciência e incentivo.

À HP (Hewlett-Packard Company) pela concessão da bolsa de estudos e auxílio financeiro durante todo o período de realização deste mestrado.

Ao Dr. Eng. Marcos Telló por todo o apoio, dedicação e explicações durante a realização deste projeto e por ter me apresentado a este ramo de pesquisa tão fascinante.

À minha orientadora, Dra. Ana Maria Marques da Silva, que abraçou este trabalho e uma aluna que, de repente, caiu em seus cuidados.

Ao meu co-orientador, Dr. Dario F. G. de Azevedo, pelo auxílio constante e apoio nos momentos chave.

Não poderia deixar de agradecer a Dra. Karin Viegas pelo auxílio com a métrica de avaliação.

Aos meus queridos amigos por cada momento de distração e compreensão.

A todos vocês, meu mais sincero obrigado, meu eterno carinho e admiração.

“I’ve heard it said that people come into our lives
for a reason, bringing something we must learn, and
we are led to those who help us most to grow.”

Stephen Swartz

RESUMO

A eletroquimioterapia é uma técnica para o tratamento local de tumores, baseada na aplicação de pulsos elétricos curtos e intensos em um tecido alvo, em conjunto com fármacos, de forma a potencializar seu efeito. Entretanto, o sucesso desta terapia está intimamente ligado à distribuição do campo elétrico, que por sua vez, depende de características tais como o tipo de eletrodos utilizados, a quantidade, o arranjo e a distância entre os mesmos, bem como pela resistividade elétrica dos tecidos envolvidos. Este trabalho teve como objetivo desenvolver um software de aplicação para a otimização do posicionamento dos principais tipos de configuração de eletrodos de agulha mais comuns para a aplicação da eletroquimioterapia. Na construção do software de aplicação, foram utilizados os recursos fornecidos pelo software MATLAB®. Os modelos matemáticos e cálculos analíticos, utilizados em Čorovič (2010) foram incorporados no programa para o cálculo da distribuição do campo elétrico entre os eletrodos, bem como na região de interesse. De acordo com esta metodologia, a intensidade e distribuição do campo elétrico gerado através das diversas disposições dos eletrodos são estimadas pela resolução da Equação de Laplace, considerando o potencial elétrico como uma soma dos multipolos de todos os eletrodos, em um meio homogêneo. Foi criada uma função de otimização para orientar a aplicação da eletroquimioterapia, que determina a melhor opção disponível entre todas as configurações geradas pela variação das distâncias entre os eletrodos e orientações. Para avaliação do aplicativo, denominado *ApOtEl*, utilizaram-se o roteiro da ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004) e o modelo de qualidade descrito na norma ISO/IEC 25010 (2010). A validação foi realizada por 10 profissionais da área da saúde (2 veterinários, 3 enfermeiros e 5 médicos). Na avaliação dos profissionais, as características adequação funcional, confiabilidade e eficiência de desempenho obtiveram 100% das respostas de acordo. A usabilidade foi aprovada por 98,18% dos participantes, a compatibilidade por 85,71% e a segurança por 60%. O *ApOtEl* foi aprovado em mais de 80% das respostas em todas as categorias avaliadas, com exceção da segurança. Entretanto, tal resultado já era esperado, visto que o aplicativo não apresenta nenhum tipo de dado sigiloso e, portanto, não foi projetado com senha de acesso ou qualquer tipo de bloqueio. O presente estudo comprovou que o aplicativo *ApOtEl* atende as necessidades de um software de aplicação para eletroquimioterapia de tumores cutâneos superficiais, proporcionando uma ferramenta de auxílio prática e acessível, podendo ser utilizada tanto para o planejamento de aplicações da técnica, como para o treinamento de pessoal.

Palavras-chaves: Eletroquimioterapia. Desenvolvimento de aplicativo. Campo Elétrico.

ABSTRACT

Electrochemotherapy is a technique for the local treatment of tumors, based on the application of short and intense electrical pulses in a target tissue, along with chemotherapeutics, in order to potentiate its effect. However, the success of this therapy is closely linked to the electric field distribution, which in turn depends on characteristics such as type, number, arrangement and distance between electrodes, as well as the tissues electrical resistivity. This study has the aim to develop a software application for the positioning optimization of the main types of needle electrodes configurations for the application of electrochemotherapy. In the construction of the software application, the resources provided by MATLAB® were used. The mathematical models and analytical calculations used in Čorovič (2010) were incorporated in the program to calculate the electric field distribution between electrodes, as well as in the region of interest. According to this methodology, the intensity and electric field distribution generated by the various electrode arrangements are estimated by the Laplace Equation, considering the electric potential as a sum of the multipole of all the electrodes in a homogeneous medium. An optimization function was created to orientate the electrochemotherapy application, and the best option available in all configurations generated by the distance variations between electrodes and positioning orientations was determined. For its evaluation, the ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004) roadmap and the quality model described in ISO/IEC 25010 (2010) were used. The validation of the software application, named *ApOtEl*, was performed by 10 health professionals (2 veterinarians, 3 nurses and 5 physicians). In the evaluation of the professionals, the characteristics functional adequacy, reliability and performance efficiency obtained 100% of positive answers. Usability was approved by 98.18% of the participants, compatibility by 85.71%, and security by 60%. *ApOtEl* was approved with more than 80% in all categories, except safety. However, such outcome was already expected, since the application does not present any kind of sensitive data and therefore was not designed with a password or any type of security lock. The present study proved that *ApOtEl* meets the needs of electrochemotherapy application for superficial cutaneous tumors, providing a practical and accessible assistance tool that can be used both for the planning of applications with this technique and for personnel training.

Keywords: Electrochemotherapy. Application Software Development. Electric Field.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diferentes modalidades de tratamento dependendo da intensidade do campo elétrico E. a) Eletroquimioterapia ou introdução de macromoléculas. b) Eletrotransferência de genes. c) Eletrofusão de células. d) Eletroporação irreversível.	23
Figura 2. Esquemático da aplicação da ECT.	26
Figura 3. Resumo dos efeitos vasculares causados pela ECT. EP – Pulso Elétrico; ECT – Eletroquimioterapia.	31
Figura 4. Período vulnerável e características do batimento cardíaco.	32
Figura 5. Exemplo de distribuição de campo insuficiente para efetividade da ECT. A) Posição dos eletrodos antes da ECT; B) Ilustração gráfica do tumor e posicionamento dos eletrodos; C) Distribuição de campo elétrico calculada; D) Surgimento de dois novos tumores após o tratamento devido a campo insuficiente nas bordas do tumor original.	34
Figura 6. Configurações de posicionamento dos eletrodos arranjados em duas linhas paralelas para: a) 2 eletrodos; b) 4 eletrodos; c) 6 eletrodos.	36
Figura 7. Exemplo da influência do tipo, quantidade e posicionamento dos eletrodos no processo da ECT. a) Tumor é eletroporado por dois eletrodos de placa. b) Eletroporação utilizando um par de eletrodos de agulha. c) Eletroporação utilizando três pares de eletrodos.	39
Figura 8. Margem de segurança assumida de 20% a mais na cobertura, representada pela região entre as circunferências.	44
Figura 9. Campo elétrico para um tumor (5,6 cm X 5,6 cm), com uma configuração na qual ocorre a cobertura de todo tumor dentro do limiar E_{rev} (a) e outra configuração, o na qual o tecido vizinho ao tumor está dentro da região com intensidade do limiar E_{rev} (b).	45
Figura 10. Exemplo de processo envolvendo mais de uma aplicação para a eletroporação de um tumor.	46
Figura 11. Fração de Cobertura para um tumor de 5,6 cm x 5,6 cm.	57
Figura 12. Punição aplicada às configurações para tumor de 5,6cm x 5,6 cm.	57
Figura 13. Função de otimização total para tumor de 5,6cm x 5,6 cm.	58
Figura 14. Função de otimização total para tumor de 12cm x 8,4 cm.	59
Figura 15. Função de otimização total para tumor de 3cm x 2,6 cm.	59
Figura 16. Orientações que podem ser assumidas pelas configurações.	61
Figura 17. Tela Inicial do <i>ApOtEl</i>	62
Figura 18. Aviso dado ao iniciar as configurações.	63
Figura 19. Tela de entrada de dados para início da otimização.	63
Figura 20. Sistema de coordenadas para as dimensões de entrada.	64
Figura 21. Análise para a definição das dimensões de entrada a partir de um tumor real.	65
Figura 22. Mensagem de erro devido à entrada inválida.	65
Figura 23. Mensagem de erro devido à entrada de dados fora do escopo do aplicativo.	65
Figura 24. Tela de entrada com os resultados da otimização.	66

Figura 25. Distribuição do campo elétrico para os parâmetros otimizados.....	67
Figura 26. Representação do posicionamento dos eletrodos.....	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Equações para os coeficientes C_N	36
Quadro 2 – Requisitos do sistema para a versão MATLAB 2015a de 64bits.	49
Quadro 3 – Definições de características, subcaracterísticas e questões chave, para utilização no instrumento de avaliação específico para os profissionais de saúde. Porto Alegre, 2017	51
Quadro 4 – Nível de avaliação aplicado para mensurar as consequências caso a funcionalidade não esteja de acordo com os requisitos. Porto Alegre, 2017.....	53
Quadro 5 – Percentual de respostas positivas de cada subcategoria de funcionalidade, conforme os valores esperados para a fórmula do valor medido da característica. Porto Alegre, 2017.....	54
Quadro 6 – Configurações otimizadas e sua função de otimização para algumas dimensões de tumores.	60
Quadro 7 – Características de adequação funcional dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.	70
Quadro 8 – Características de confiabilidade dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.	72
Quadro 9 – Características de usabilidade dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.	75
Quadro 10 – Características de eficiência de desempenho dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.	77
Quadro 11 – Características de compatibilidade dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.	79
Quadro 12 – Características de segurança dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

E – Intensidade do campo elétrico

ECT – Eletroquimioterapia

E_{rev} – Limiar de eletroporação reversível

E_{irrev} – Limiar de eletroporação irreversível

IEC – International Electrotechnical Commission

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IRE – Eletroporação Irreversível

ISO – International Organization for Standardization

NBR – Norma Brasileira

OMS – Organização Mundial da Saúde

2D – Duas Dimensões

LISTA DE SÍMBOLOS

a – Raio do eletrodo

d – Distância entre os eletrodos de polaridades diferentes

l – Distância entre os eletrodos de mesma polaridade

$\phi(z)$ – Potencial elétrico

$E(z)$ – Campo elétrico

V_0 – Tensão entre eletrodos

z – Posição do “ponto” calculado

z_n – Posição do n -ésimo eletrodo

% – Porcentagem

C_N – Constante dependente das condições de contorno

cm – Centímetros

V – Volts

V/cm – Volts por centímetro

AC – Área total coberta pela configuração

AT – Área do tumor

FC – Fração de cobertura

P – Penalidade total aplicada à configuração

P_x – Penalidade aplicada à dimensão x

P_y – Penalidade aplicada à dimensão y

L_T – “Largura” ou a dimensão em y do tumor

L_E – Dimensão em y da configuração em avaliação

W_T – “Altura” ou dimensão em x do tumor

W_E – Dimensão em x da configuração em avaliação

O_t – Função de otimização

V_c – Valor medido da característica

V_{sc} – Valor da subcaracterística com resposta de acordo

n_{sc} – Número de subcaracterísticas

m – Valor de acordo com a resposta negativa ou positiva

n – número total de medidas

n_d – número de questões descartadas

VC – Valor medido da característica

$VSCA$ – Valor da subcaracterística com resposta de acordo

a – Resposta de acordo

d – Resposta em desacordo

na – resposta não se aplica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS	21
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	22
3.1	ELETROPORAÇÃO.....	22
3.2	TERAPIAS BASEADAS EM ELETROPORAÇÃO	24
3.2.1	Eletrtransferência de Gene.....	24
3.2.2	Eletrporação Irreversível.....	24
3.2.3	Eletrporação Reversível ou Eletrquimioterapia	25
3.2.3.1	Procedimento para a aplicação da ECT	27
3.2.3.2	Caracterização da fonte de tensão para a aplicação da ECT	27
3.3	EFEITOS DA ELETRQUIMIOTERAPIA	28
3.3.1	Células	28
3.3.2	Músculos	28
3.3.3	Pele	29
3.3.4	Sistema Vasular	29
3.3.5	Coração.....	31
3.3.6	Sistema Imune.....	32
3.4	AVALIAÇÕES IMPORTANTES PARA O SUCESSO DE TRATAMENTOS ENVOLVENDO ELETROPORAÇÃO	33
3.4.1	Campo Elétrico	33
3.4.1.1	Cálculo Analítico	35

3.4.1.2 Tipo de eletrodo, configuração e posicionamento.....	37
3.5 VANTAGENS DA ECT	39
3.6 ESTADO DA ARTE	40
4 MATERIAIS E MÉTODOS	43
4.1 DELINEAMENTO	43
4.2 DESCRIÇÃO DO PRODUTO	43
4.2.1 Otimização do Posicionamento.....	43
4.2.2 Processo de Desenvolvimento do Aplicativo.....	47
4.2.2.1 Tecnologia para a construção do aplicativo	48
4.2.2.2 Requisitos para a instalação do aplicativo	48
4.3 PROCESSO DE VALIDAÇÃO DO APLICATIVO.....	49
4.3.1 Critérios de Seleção dos Participantes	50
4.4 ETAPAS DE AVALIAÇÃO DO APLICATIVO	50
5 ASPECTOS ÉTICOS	55
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	56
6.1 OTIMIZAÇÃO DO POSICIONAMENTO DOS ELETRODOS	56
6.2 DESENVOLVIMENTO DO APLICATIVO	61
6.3 AVALIAÇÃO DO APLICATIVO	68
6.3.1 Funcionalidade do aplicativo.....	68
6.3.2 Confiabilidade do aplicativo	71
6.3.3 Usabilidade do aplicativo	73
6.3.4 Eficiência do aplicativo	76
6.3.5 Compatibilidade do aplicativo.....	78
6.3.6 Segurança do aplicativo	80
6.1 DISCUSSÕES.....	82

7 CONCLUSÃO.....	85
REFERÊNCIAS	87
APÊNDICE A	92
ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	99

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer figura como uma das doenças que causa mais preocupações na sociedade. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a segunda maior causa de mortalidade no mundo sendo responsável por 8,8 milhões de óbitos apenas em 2015 e o número total de casos continua aumentando (WHO, 2017). Ainda, segundo a OMS, estima-se que, nas próximas duas décadas, o número de novos casos deve aumentar em aproximadamente 70% (WHO, 2017). As estatísticas no Brasil também não são muito animadoras. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam-se, no período entre 2014 e 2015, cerca de 69.000 novos casos de câncer de próstata, 75.000 de mama, 20.000 de estômago e 27.000 de pulmão, fora os demais casos da doença (FACINA, 2014). É importante destacar que o câncer de pele é o mais frequente no Brasil, correspondendo a 30% de todos os tumores malignos registrados (INCA, 2017).

Outro ponto importante a ser considerado é o impacto econômico gerado pela doença que se torna cada vez mais significativo e segue em ascensão. Por exemplo, em 2010, o custo total anual da doença foi estimado em US\$ 1.16 trilhões. A falta de acessibilidade ao diagnóstico e tratamentos são comuns em países de renda baixa ou média e é uma das causas da alta taxa de mortalidade do câncer. Nesses países a mortalidade por câncer representa 70% das mortes por câncer no mundo (WHO, 2017).

Os recursos mais utilizados para o tratamento do câncer são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Entretanto, tais tratamentos, em muitos casos, apresentam resultados insatisfatórios. Além de serem invasivos, como é o caso da cirurgia, e agressivos, como é o caso da quimioterapia que, por não fazer em geral uma diferenciação entre os tecidos sãos e os cancerosos, gera efeitos colaterais indesejáveis. Além de que muitos destes tratamentos são muito caros, dificultando seu acesso pela população.

Pensando nestes aspectos dos tratamentos convencionais e visando melhores resultados no tratamento do câncer, há um interesse por novos tipos de terapias como as técnicas que utilizam a eletroporação, reversível e irreversível.

Na Eletroporação, pulsos elétricos curtos e intensos são aplicados na área a ser tratada. Estudos sobre a eletroporação remontam à década de 1960. Ao longo dos anos, diversos experimentos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, foram realizados gerando ótimos resultados (HABERL et al., 2013; TELLO et al., 2007). Dentre as principais vantagens dos tratamentos com eletroporação, em relação aos tratamentos comumente usados, pode-se citar seu baixo custo, bem como o fato de afetar apenas a área tumoral, ter efeitos colaterais mínimos e a possibilidade de aplicação em conjunto com outras terapias (HABERL et al., 2013; PAVŠELJ; MIKLAVČIČ, 2008; TELLÓ, 2004).

Entretanto, o sucesso destes tipos de tratamentos é altamente dependente da distribuição de campo elétrico e dos parâmetros responsáveis por sua distribuição e intensidade, tais como tipo, quantidade e o posicionamento dos eletrodos, cuja escolha incorreta de qualquer um destes parâmetros pode comprometer o tratamento. Conforme estas técnicas vêm sendo exploradas de forma crescente para propósitos médicos e se estabelecendo como métodos seguros e eficientes para o tratamento do câncer, é cada vez mais importante que os profissionais desta área estejam cientes dos processos envolvidos e possíveis perigos, tornando a educação na eletroporação uma necessidade para a segurança e eficácia do tratamento. No Brasil, onde as pesquisas e o uso destes tipos de tratamento ainda não são tão comuns, estes conhecimentos se fazem ainda mais necessários.

Dentro deste contexto, este trabalho pretende desenvolver um aplicativo que permita a otimização do posicionamento dos eletrodos para eletroquimioterapia, disponibilizando uma ferramenta para auxiliar no planejamento de tratamentos de forma segura e eficiente.

2 OBJETIVO

Desenvolver e validar um *software* de aplicação para a otimização do posicionamento de eletrodos de agulha para a aplicação da eletroquimioterapia (ECT).

Como objetivos específicos, este trabalho se propõe a:

- Desenvolver uma estratégia de cálculo analítico da distribuição do campo elétrico e otimização do posicionamento dos eletrodos do tipo agulha em diferentes tamanhos de tumores de pele.
- Desenvolver um *software* de aplicação, com uma interface com o usuário, que permita o planejamento da aplicação da ECT.
- Validar o *software* de aplicação desenvolvido com base nas normas ISO/IEC 25010 (2008) e ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004).

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Para um maior detalhamento desta dissertação, nesta sessão serão discutidos conceitos fundamentais para o entendimento da eletroporação, criando uma base teórica para este trabalho. Ao longo deste referencial são discutidos os princípios básicos do fenômeno da eletroporação, as terapias que se utilizam deste fenômeno, dentre as quais se encontram a eletroporação reversível, a irreversível e a eletrotransferência de genes, os efeitos causados pela eletroporação em diversos tecidos e sistemas do organismo. Também são apresentados os aspectos e avaliações importantes para que as terapias sejam eficientes e bem sucedidas. Para tal, é feita uma contextualização sobre a influência do campo elétrico, o posicionamento e tipos de eletrodos entre outras características importantes. Por fim, se conclui esta sessão com as vantagens deste tipo de terapias para o tratamento de neoplasias e um breve estado da arte.

3.1 ELETROPORAÇÃO

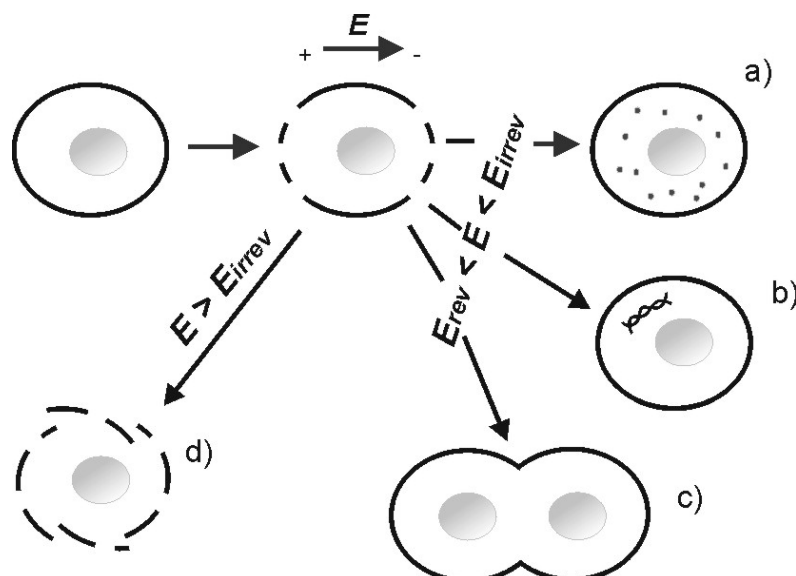
Na Eletroporação, pulsos elétricos curtos e intensos são aplicados na área a ser tratada. Tais pulsos podem ter três efeitos nas células. Se o campo elétrico gerado for muito pequeno, não há qualquer alteração nas células expostas a ele. Quando uma célula é exposta a um campo elétrico suficientemente elevado, sua membrana torna-se temporariamente permeável e moléculas de quimioterápicos que antes não conseguiam passar por ela o fazem (HABERL et al., 2013; TELLÓ, 2004). Quando o campo elétrico passa de um determinado limiar, particular para cada tipo de célula, as alterações provocadas na membrana celular tornam-se permanentes, levando à morte celular devido à perda de homeostase (GARCIA; ROSSMEISL; DAVALOS, 2011). Assim, o valor de intensidade do campo elétrico em que a permeabilização reversível é alcançada é denominado de limiar reversível (E_{rev}), enquanto o valor de intensidade do campo elétrico em que as mudanças na membrana celular se tornam permanentes é denominado limiar irreversível (E_{irrev}). Este dano ou mudanças permanentes

causadas pelo limiar irreversível serão os responsáveis pela morte das células afetadas devido à instabilidade gerada pelo vazamento do conteúdo celular e conseqüentemente gerando a necrose do tecido formado por tais células.

O primeiro relato referente à eletroporação data de 1972, quando foi observada uma mudança transitória na membrana de uma vesícula após ser exposta a um campo elétrico externo. Desde então, diversos estudos foram realizados utilizando a eletroporação como uma técnica para a extração ou introdução de moléculas em células (HABERL et al., 2013).

Atualmente existem, em geral, três grandes ramos de estudos que empregam a eletroporação em alguma modalidade de tratamento, a terapia de eletrotransferência de gene, a eletroporação reversível e a eletroporação irreversível. A Figura 1 apresenta a relação entre as modalidades de tratamento baseadas na eletroporação e a intensidade do campo elétrico (E) empregado. Para uma intensidade de campo elétrico entre o limiar reversível e o irreversível, é utilizada a Eletroquimioterapia (Fig.1a), Eletrotransferência de genes (Fig.1b) e eletrofusão de células (Fig.1c). Para uma intensidade de campo elétrico superior ao limiar irreversível teremos o tratamento da Eletroporação irreversível (Fig. 1d).

Figura 1. Diferentes modalidades de tratamento dependendo da intensidade do campo elétrico E. a) Eletroquimioterapia ou introdução de macromoléculas. b) Eletrotransferência de genes. c) Eletrofusão de células. d) Eletroporação irreversível.



Fonte: Corovic, S. (2010)

3.2 TERAPIAS BASEADAS EM ELETROPORAÇÃO

Nesta seção serão apresentadas as principais modalidades de tratamentos que utilizam o fenômeno da eletroporação.

3.2.1 ELETROTRANSFERÊNCIA DE GENE

A eletrotransferência de genes utiliza a eletroporação para liberar genes no tecido alvo; porém esta técnica possui uma condição de sucesso um pouco mais rígida visto que, para a introdução de gene na região desejada a amplitude do campo elétrico deve ser maior que o limiar reversível e menor que o limiar irreversível, preservando assim a viabilidade das células. Os primeiros estudos envolvendo esta técnica datam de 1982 (NEUMANN et al., 1982), e desde então muitos outros o seguiram coletando informações e demonstrando a eficiência deste tipo de terapia de genes (ČOROVIČ, 2010). Os primeiros estudos pré-clínicos datam do início dos anos 2000, conferindo bastante atenção para a técnica, que passou a ser considerada um método mais seguro em comparação aos métodos de transferência de genes que utilizam vetores virais (ŠEL, 2003). O primeiro estudo clínico foi iniciado em 2004, e, em 2015, mais de cinquenta testes clínicos estavam utilizando os campos elétricos para a transferência de genes (HELLER; HELLER, 2015).

Apesar de que este estudo também possa ser aplicado para esta modalidade de tratamento, com as devidas adaptações, o foco principal desta dissertação se concentra em terapias para o tratamento de neoplasias (ECT). Por este motivo, esta terapia não será aprofundada e o assunto não será mais abordado nesta dissertação.

3.2.2 ELETROPORAÇÃO IRREVERSÍVEL

A eletroporação irreversível (em inglês *irreversible electroporation* ou IRE) é um processo no qual campos elétricos aplicados na célula causam danos extensivos ou

permanente na membrana celular, que eventualmente levam à morte celular, pois o interior da célula torna-se instável devido ao vazamento de íons (HABERL et al., 2013). Neste processo há a possibilidade de evitar o uso de quimioterápicos. Por esta razão a eletroporação irreversível emprega intervalos de tempo de tratamento e campos elétricos mais elevados do que a eletroporação reversível.

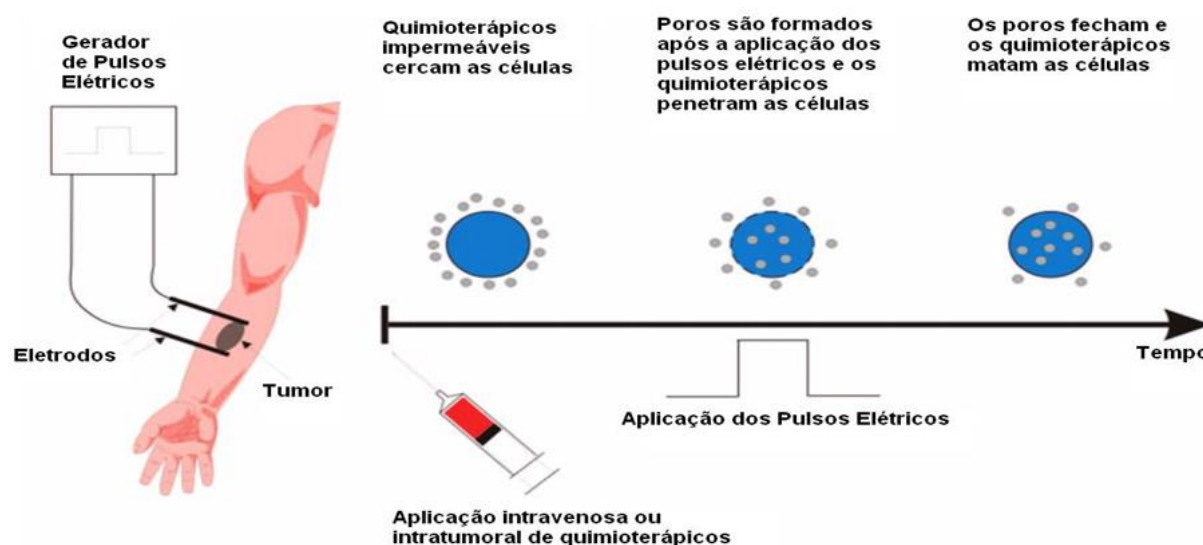
O potencial da eletroporação irreversível, na medicina, foi percebido devido à necessidade de técnicas não térmicas para a ablação de tecidos (HABERL et al., 2013). Por apresentar um mecanismo não térmico único, a eletroporação irreversível apresenta vantagens sobre as terapias térmicas, como a radioterapia. A IRE preserva as estruturas vasculares, os condutos nervosos e outras estruturas sensíveis, facilitando a regeneração do tecido o que resultará em cicatrizes mínimas (HABERL et al., 2013). Este mecanismo permite tratamento próximo a estruturas vitais do organismo, o que tornaria um tumor intratável para as terapias térmicas, além de promover uma melhora na atividade do sistema imunológico das regiões tratadas (HABERL et al., 2013). Em adição a todas as vantagens já comentadas, também pode-se citar: a simplicidade do processo que requer apenas a inserção dos eletrodos (agulhas); o fato de ser um processo rápido, levando cerca de um minuto, reduzindo o tempo de anestesia; reduz dores e complicações relacionadas ao procedimento e a possibilidade de mais de um tratamento simultâneo (NEAL et al., 2012).

3.2.3 ELETROPORAÇÃO REVERSÍVEL OU ELETROQUIMIOTERAPIA

A eletroporação reversível, também conhecida como eletroquimioterapia (em inglês *reversible eletroporation*, *electrochemiotherapy* ou ECT), utiliza o princípio de que quando uma célula é exposta a um campo elétrico suficientemente elevado, durante um curto período de tempo, sua membrana torna-se temporariamente permeável (caracterizado pelo surgimento de poros na mesma) permitindo que moléculas, no caso quimioterápicos, que antes não

podiam passar por ela o façam (HABERL et al., 2013; TELLÓ, 2004). Após a exposição aos pulsos elétricos a membrana celular se fecha novamente, e se o potencial elétrico aplicado não for muito elevado, e a estrutura da membrana é preservada (PAVŠELJ; MIKLAVČIČ, 2008). Em resumo, a eletroquimioterapia é um tratamento antitumoral, local, no qual pulsos elétricos são aplicados no tecido alvo em conjunto com quimioterápicos. Os fármacos podem ser aplicados diretamente no tumor ou de forma intravenosa, para uma absorção mais eficiente dos mesmos, potencializando seu efeito antitumoral. Os quimioterápicos posicionam-se ao redor das células. Após a aplicação dos pulsos elétricos, poros são formados, e os quimioterápicos penetram nas células. Cessados os pulsos, a membrana torna-se impermeável novamente e os quimioterápicos agem localmente, como esquematizado na Figura 2 (HABERL et al., 2013; PAVŠELJ; MIKLAVČIČ, 2008).

Figura 2. Esquemático da aplicação da ECT.



Adaptado de: (HABERL et al., 2013)

Como a maioria dos quimioterápicos atua na divisão das células, eles também afetam tecidos normais e por isso possuem efeitos colaterais indesejados. Alguns quimioterápicos possuem dificuldade para penetrar a membrana celular, devido ao tamanho das moléculas, necessitando de doses maiores para produzir efeito antitumoral e, portanto, produzem nítidos

efeitos colaterais (HABERL et al., 2013). Por ser um tratamento local e aumentar a permeabilidade da membrana celular, a eletroquimioterapia apresenta a vantagem de redução da quantidade de quimioterápicos e dos efeitos colaterais. Este tratamento ainda possui algumas vantagens e benefícios adicionais, tais como: bloqueio vascular após a aplicação do pulso elétrico que acarreta em uma diminuição de fluxo sanguíneo no tumor (TELLÓ, 2004).

3.2.3.1 Procedimento para a aplicação da ECT

O procedimento da aplicação da ECT segue os seguintes passos:

- 1) Aplicação de anestesia local na região do tumor para evitar maiores desconfortos devido à contração muscular resultante dos pulsos elétricos. Para a utilização na oncologia veterinária é necessário a sedação do animal para evitar movimentos bruscos durante a aplicação dos pulsos e o consequente contato entre os eletrodos devido ao risco de curto-circuito que pode prejudicar o animal e o equipamento.
- 2) Dependendo do local onde o tumor se encontra, é necessária a raspagem dos pelos.
- 3) Aplicação dos fármacos de forma intravenosa ou intratumoral.
- 4) Escolha e posicionamento dos eletrodos no local de aplicação.
- 5) Aplicação dos pulsos que deve ser realizada em no máximo 10 minutos após a injeção dos fármacos.

É importante comentar que antes de se iniciar cada aplicação da ECT sempre são registradas as medidas do tumor e feitos registros fotográficos como forma de acompanhamento do tratamento para uma visualização da evolução do mesmo.

3.2.3.2 Caracterização da fonte de tensão para a aplicação da ECT

A Eletroquimioterapia é uma técnica que utiliza geradores de pulsos de alta tensão capazes de fornecer correntes AC ou DC (TOKMAKÇI, 2006) para gerar pulsos elétricos de

forma de onda retangular com duração, da ordem, de 10 μ s a 100 μ s (TELLÓ, 2004). Apesar de já existirem rotinas com frequências e durações de pulso variadas, a rotina de aplicação dos pulsos mais utilizada consiste em oito pulsos monofásicos de duração de 100 μ s com frequência de 1Hz, devido a sua eficiência e menor desconforto gerado durante a aplicação. Mir e colegas (1991) foram os primeiros a reportar a eficiência destes parâmetros elétricos que foram selecionados baseados nos resultados obtidos em cultura celulares. As condições ótimas encontradas nesses experimentos *in vitro* foram então aplicados nos experimentos *in vivo* e nos primeiros testes clínicos, fornecendo excelentes resultados em ambos os casos. Devido a este sucesso, a rotina de aplicação com os parâmetros elétricos mencionados acima tornou-se amplamente utilizada (MACEK LEBAR et al., 2002).

3.3 EFEITOS DA ELETROQUIMIOTERAPIA

3.3.1 CÉLULAS

A eletroporação de uma célula depende das propriedades geométricas e elétricas da célula (isto é, tamanho da célula, forma, condutividade elétrica), a orientação da célula em relação à direção de campo elétrico aplicado, bem como da densidade celular, disposição e posição da célula dentro de um sistema celular ou tecido (ČOROVIČ, 2010).

O aumento da amplitude do pulso aplicado e, portanto, do campo elétrico externo resulta em uma área maior de membrana permeabilizada, enquanto o aumento no número ou duração do pulso não afeta a área da membrana, mas aumenta a extensão da eletroporação (número e abertura dos poros) (ČOROVIČ, 2010).

3.3.2 MÚSCULOS

O efeito da direção/orientação do campo elétrico em relação às fibras musculares tem sido estudado para músculos *in vivo* em ratos, demonstrando que a eletroporação em

músculos depende da orientação do campo elétrico aplicado e que os valores para o limite do campo elétrico local são menores quando o mesmo for paralelo às fibras musculares (ČOROVÍČ et al., 2010).

Os pulsos elétricos causam contrações musculares devido à intensidade do campo elétrico e à frequência de repetição dos pulsos. Para se evitar um possível curto-circuito por contato entre os eletrodos devido à contração muscular, os eletrodos devem ter uma distância mínima entre eles, de 0,7 a 1,0 cm (TELLO et al., 2007).

Para o desenvolvimento deste trabalho considerou-se a distância de 1 cm como mínima a fim de evitar tal contato.

3.3.3 PELE

A pele é composta por três camadas: a epiderme, a derme e a subcútis. A camada mais externa da pele também possui diferentes camadas, cuja camada mais externa é chamada *stratum corneum*. Apesar de ser muito fina, a *stratum corneum* contribui de forma significativa para as propriedades dielétricas da pele, devido à sua resistividade elétrica bastante elevada, semelhante à água. Devido a esta característica, campos elétricos muito maiores são gerados nesta região do que nas camadas subjacentes, podendo levar a uma eletroporação insuficiente de tumores mais profundos, que penetram várias camadas de pele (ČOROVÍČ; MIR; MIKLAVČIČ, 2012; LANDSTRÖM, 2015).

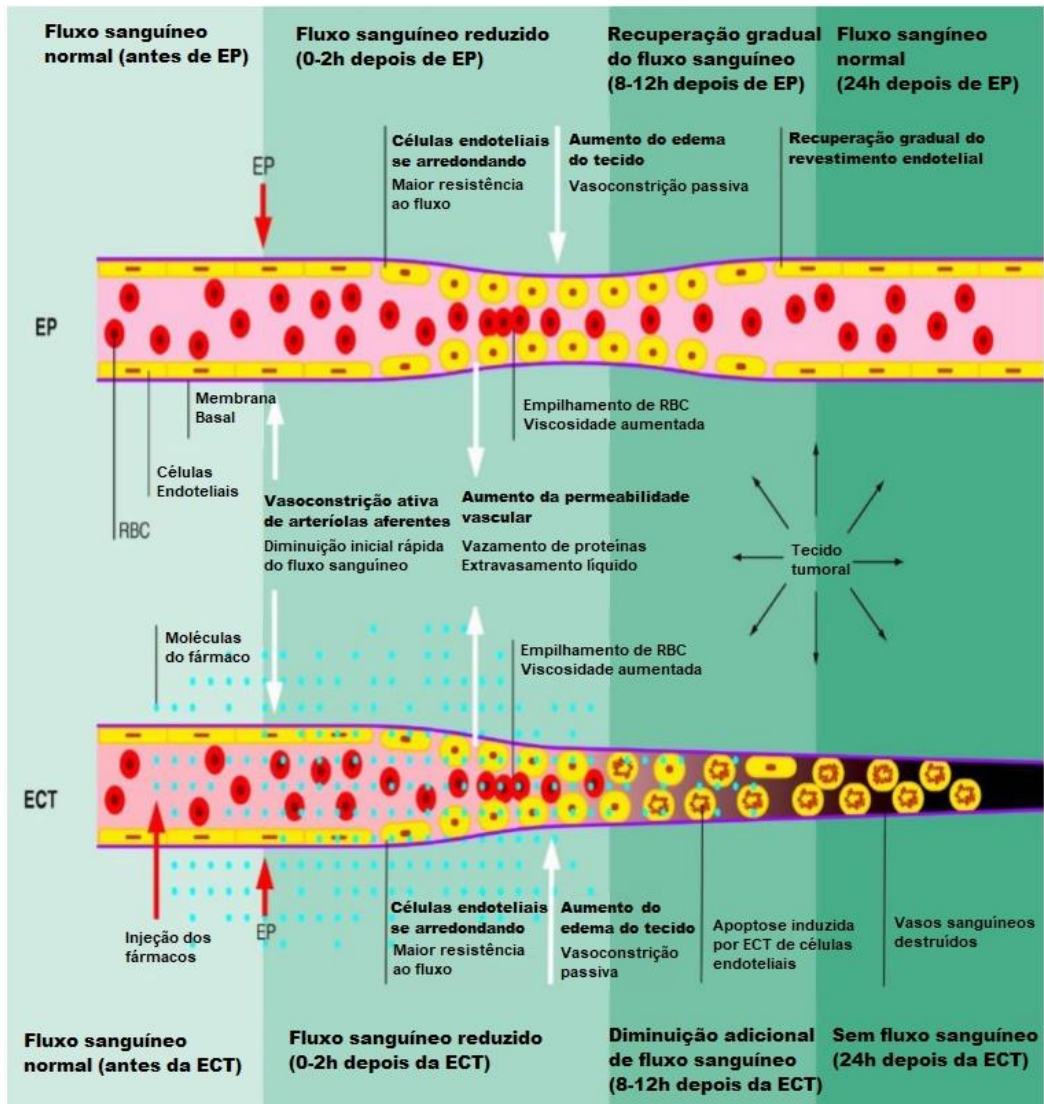
3.3.4 SISTEMA VASCULAR

Existem dois efeitos vasculares causados pelo ECT. O primeiro efeito, chamado mecanismo de “bloqueio vascular”, é um efeito reversível que causa uma redução no fluxo sanguíneo em duas etapas. Imediatamente após os pulsos, há uma vasoconstrição das arteríolas aferentes, seguida de uma redução no fluxo sanguíneo nas 2 horas seguintes. Após essa redução, o fluxo sanguíneo passa a aumentar lentamente até chegar à normalização

dentro de 24 a 48 horas (LANDSTRÖM, 2015). Este efeito induz uma captura prolongada das drogas dentro do tumor, melhorando seu efeito. Entretanto, também previne a entrada das drogas no tumor, caso estas tenham sido injetadas após os pulsos elétricos (LANDSTRÖM, 2015; MIKLAVČIČ, *et al.*, 2014).

O segundo efeito chamado “ruptura vascular” é um efeito irreversível que causa a interrupção do fluxo sanguíneo devido à presença de fármacos, como por exemplo, a bleomicina. O efeito que predispõe as células à recepção de drogas antitumorais também afeta as células endoteliais dos tumores. Este efeito leva à apoptose das células endoteliais devido à presença da bleomicina, que é altamente citotóxica para tais células, e conseqüentemente à interrupção do fluxo sanguíneo dentro de 12 a 48 horas, para doses elevadas da droga (LANDSTRÖM, 2015; MIKLAVČIČ *et al.*, 2014). Devido a este efeito, esta forma de tratamento é bastante utilizada no tratamento de metástases hemorrágicas (LANDSTRÖM, 2015). Porém, tal efeito não é observado em vasos sanguíneos de maior calibre, o que permite o tratamento de tumores nas proximidades dessas estruturas (MIKLAVČIČ *et al.*, 2014). Um resumo desses mecanismos pode ser visto na Figura 3.

Figura 3. Resumo dos efeitos vasculares causados pela ECT. EP – Pulso Elétrico; ECT – Eletroquimioterapia.

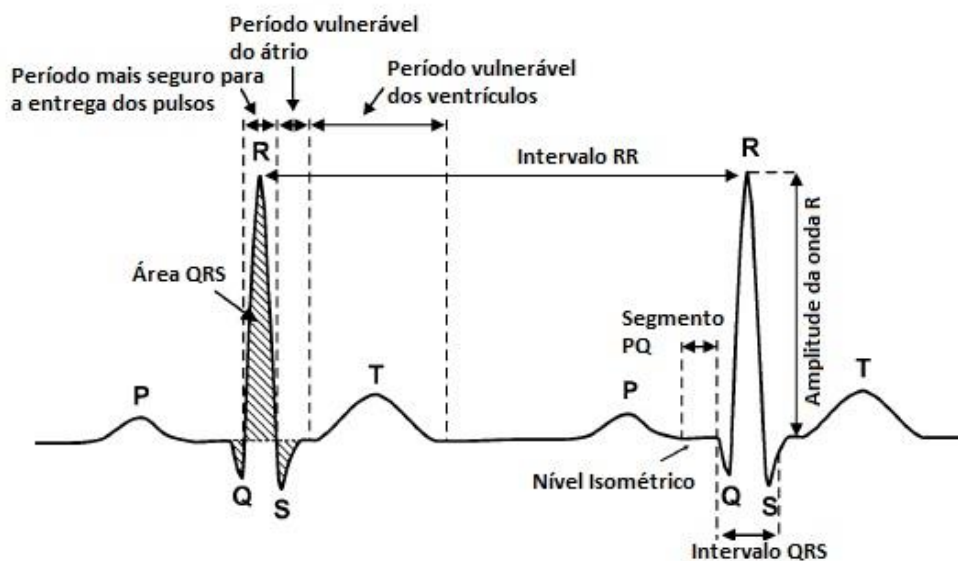


Adaptado de: Landström, F., (2015)

3.3.5 CORAÇÃO

Apesar de ser um motivo de grande preocupação para tumores localizados em regiões próximas ao coração, os efeitos da ECT no funcionamento do mesmo ainda não foram amplamente investigados e poucos estudos sobre o assunto foram publicados. Entretanto, sempre há uma grande preocupação em sincronizar os pulsos de forma a não serem aplicados durante o período de vulnerabilidade do coração, período formado pelas ondas S e T (CADOSSI; RONCHETTI; CADOSSI, 2014; MALI et al., 2008). As características do batimento cardíaco e seu período de vulnerabilidade são demonstrados pela Figura 4.

Figura 4. Período vulnerável e características do batimento cardíaco.



Adaptado de: Mali, B., *et. al.* (2008)

Em estudos realizados em 2008, 14 pacientes tratados com ECT tiveram eletrocardiogramas gravados durante o procedimento e subsequentemente analisados. Foram observados aumentos no intervalo R-R, mas nenhuma mudança patológica foi registrada (MALI et al., 2008).

3.3.6 SISTEMA IMUNE

Na ECT nem todas as células tumorais são efetivamente erradicadas pelo procedimento devido à sua heterogeneidade. Acredita-se que a eliminação destas células, dada que esta quantidade é pequena, está relacionada com a liberação de antígenos das células destruídas, o que levaria a uma resposta do sistema imunológico (LANDSTRÖM, 2015).

Evidências que sugerem que o sistema imunológico possui um papel na eficácia da ECT podem ser encontradas em Mir e colaboradores (1992) e Miyazaki e colaboradores (2003). Em tais estudos, camundongos imunocompetentes apresentam uma resposta significativamente melhor do que camundongos imunodeficientes, em tratamentos com ECT.

3.4 ASPECTOS IMPORTANTES PARA O SUCESSO DE TRATAMENTOS ENVOLVENDO ELETROPORAÇÃO

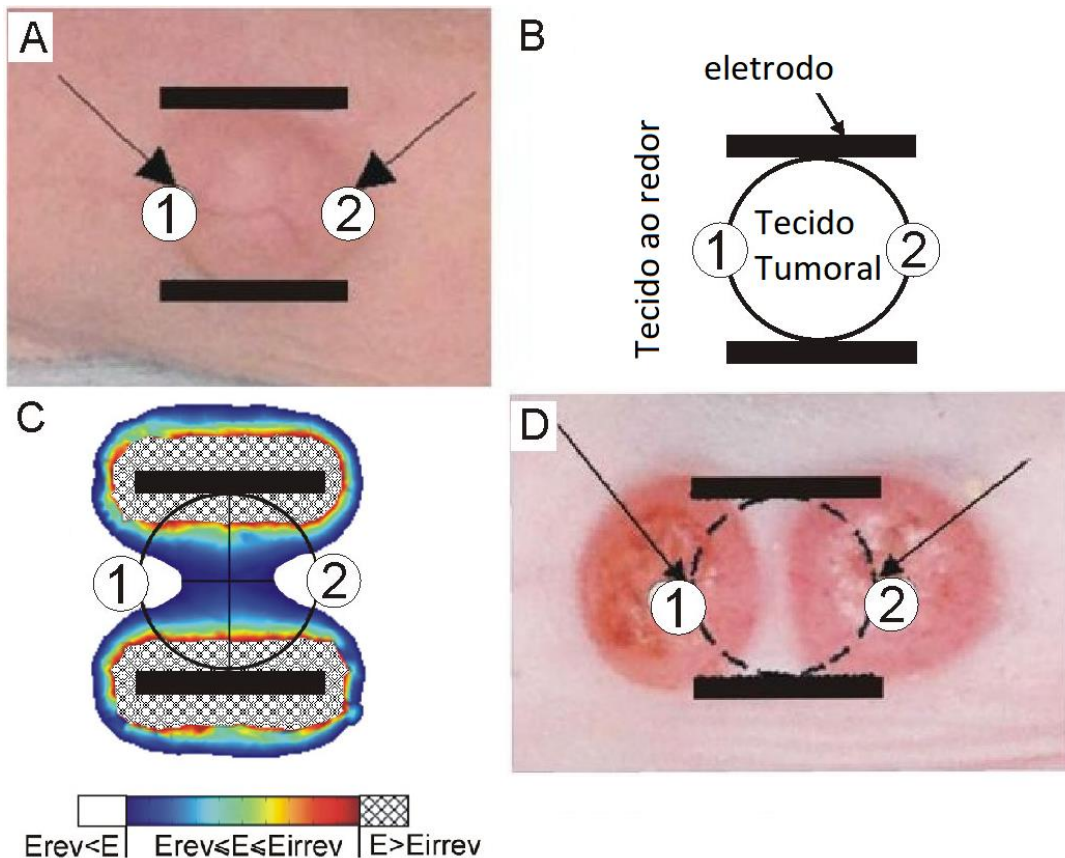
O sucesso da implementação de terapias baseadas em eletroporação requer predições adequadas das áreas afetadas através de planejamento minucioso do tratamento. O resultado das terapias envolvendo eletroporação está relacionado com a distribuição do campo elétrico que depende das características físicas do tecido, da configuração dos eletrodos, dos parâmetros dos pulsos e da distribuição de impedância dos tecidos (NEAL *et al.*, 2012; PAVŠELJ; MIKLAVČIČ, 2008). É importante citar que, em muitos casos, os eletrodos devem ser customizados para que se obtenha uma “melhor” resposta ao tratamento. Nesta sessão, serão descritos brevemente alguns destes parâmetros que foram utilizados como base para o desenvolvimento dos aplicativos de auxílio.

3.4.1 CAMPO ELÉTRICO

A distribuição do campo elétrico figura como um dos aspectos fundamentais para a efetividade dos tratamentos que utilizam a eletroporação. Para que haja um tratamento bem sucedido, todas as células tumorais devem ser destruídas e, para tal, é de extrema importância que o campo elétrico gerado pelos eletrodos seja o mais uniforme possível, abrangendo a totalidade do tumor com intensidade que ultrapasse o limiar de eletroporação (E_{rev}), que geralmente está em torno dos 600 V/cm para a maioria das neoplasias (TELLÓ, 2004). Para se obter estas características do campo elétrico, alguns parâmetros como o tipo de eletrodo, a configuração dos eletrodos, a área de contato entre o eletrodo e a região alvo e o posicionamento dos mesmo devem ser cuidadosamente escolhidos, pois tem grande influência na intensidade e distribuição do campo elétrico. Caso estes parâmetros não sejam escolhidos de forma apropriada, o campo gerado pode ser insuficiente ou inadequado para o tumor, levando a ineficácia do tratamento e até ao recrescimento de tumores devido à insuficiência

da magnitude do campo elétrico local. A Figura 5 exemplifica a importância da distribuição correta do campo elétrico. Na Figura 5A, o tumor alvo foi eletroporado utilizando dois eletrodos de placas, representados pelas barras pretas. Na Figura 5B, temos um esquema do posicionamento desses eletrodos, em relação ao tumor. Na Figura C, temos a distribuição do campo elétrico gerado por esses eletrodos, onde a zona colorida representa o campo elétrico com intensidade superior ao limiar reversível, onde os pontos 1 e 2 são regiões nas quais o campo elétrico não atinge intensidade superior ao limiar reversível. A Figura 5D mostra a proliferação do tumor nas regiões 1 e 2, que não foram eletroporadas na aplicação anterior.

Figura 5. Exemplo de distribuição de campo insuficiente para efetividade da ECT. A) Posição dos eletrodos antes da ECT; B) Ilustração gráfica do tumor e posicionamento dos eletrodos; C) Distribuição de campo elétrico calculada; D) Surgimento de dois novos tumores após o tratamento devido a campo insuficiente nas bordas do tumor original.



Adaptado de: Corovic, S.; Bester, J.; Miklavcic, D., (2009)

3.4.1.1 Cálculo Analítico

Apesar das limitações que a solução analítica possui, tais como, ser apenas possível para geometrias regulares, geralmente se restringe a apenas duas dimensões e assumir que as propriedades elétricas dos tecidos sejam uniformes, o que raramente ocorre na prática, a mesma disponibiliza uma maneira rápida e conveniente para uma análise da distribuição do campo elétrico no tumor e fornece uma visão geral do tratamento, bem como se o mesmo será efetivo, ou não.

Para este trabalho, o desenvolvimento dos aplicativos e da otimização de posicionamento dos eletrodos foi baseado nas equações analíticas desenvolvidas em (ČOROVICĀ, 2010), onde as soluções para o potencial e o campo elétrico para eletrodos de agulha foram obtidas através da resolução da Equação de Laplace para um meio homogêneo. Considerando a equação de Laplace de uma função analítica complexa para uma dada região, tem-se que:

$$\Delta\phi(z) = 0 \quad (1)$$

onde $\Phi(z)$ é o potencial elétrico, $z = x + iy$, e a parte real desta função $\text{Re}(\Phi(z))$ também é uma solução da equação de Laplace. O potencial pode ser escrito como a soma dos multipolos de todos os eletrodos. Se os termos maiores na série de multipolos forem eliminados, pode-se escrever o potencial como uma soma dos termos principais de todos os n eletrodos:

$$\phi(z) = \sum_{n=1}^N C_N \frac{a}{z - z_n} + C_0 \quad (2)$$

onde a é o raio de um eletrodo, z_n é a posição do n -ésimo eletrodo e os coeficientes C_N são determinados a partir das condições de contorno, que variam para cada configuração de eletrodos. Esta aproximação pode ser usada quando $a \ll d$ (eletrodos possuem diâmetros

muito pequenos quando comparados à distância entre eletrodos). Da equação (2) pode-se obter a expressão do campo elétrico por meio do cálculo do gradiente do potencial $\phi(z)$:

$$E(z) = \sum_{n=1}^N C_N \frac{1}{z - z_n} \quad (3)$$

As equações que regem os valores dos coeficientes C_N dependem do número de eletrodos e da configuração da distribuição. A seguir estão tabeladas as principais configurações utilizadas e as respectivas equações para C_N .

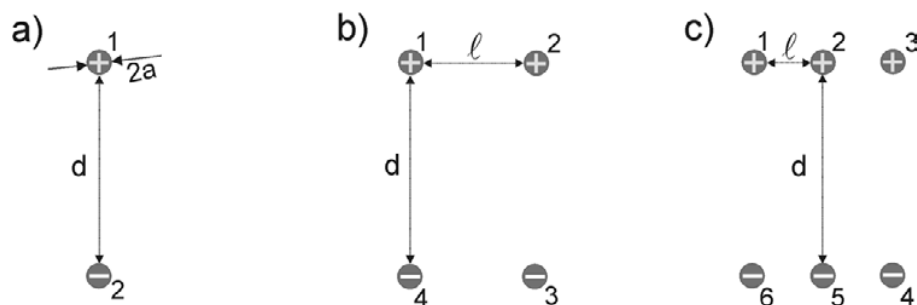
Quadro 1 – Equações para os coeficientes C_N

Tipo de Configuração	Equação para C_N
a) 1 par de eletrodos	$C_1 = -C_2 = \frac{V_0}{\log(a/d)}$
b) 2 pares de eletrodos em linha	$C_1 = C_2 = -C_3 = -C_4 = \frac{V_0}{\log\left(\frac{\sqrt{d^2 + l^2} d}{l}\right)}$
c) 3 pares de eletrodos em linha	$C_1 = C_3 = -C_4 = -C_6 = V_0 \frac{\log(d/a) - \log(\sqrt{d^2 + l^2}/l)}{\log(d/a) \log(d\sqrt{d^2 + 4l^2}/2al) - 2\left(\log(\sqrt{d^2 + l^2}/l)\right)^2}$ $C_2 = -C_5 = \frac{V_0 - 2C_1 \log(\sqrt{d^2 + l^2}/l)}{\log(d/a)}$

Adaptado de: (ČOROVIĆ; PAVLIN; MIKLAVČIČ, 2007)

Nas equações do Quadro 1, d é a distância entre os eletrodos de polaridade diferentes, l é a distância entre os eletrodos de mesma polaridade, a é o raio dos eletrodos e V_0 é a tensão dos eletrodos. A Figura 6 ilustra as configurações utilizadas.

Figura 6. Configurações de posicionamento dos eletrodos arranjados em duas linhas paralelas para: a) 2 eletrodos; b) 4 eletrodos; c) 6 eletrodos



Fonte: (ČOROVIĆ; PAVLIN; MIKLAVČIČ, 2007)

3.4.1.2 Tipo de eletrodo, configuração e posicionamento

O tipo de eletrodo, sua configuração e posicionamento determinam a distribuição do campo elétrico nos tecidos, sendo que a determinação adequada dos mesmos é essencial para a eficácia das terapias de permeabilização.

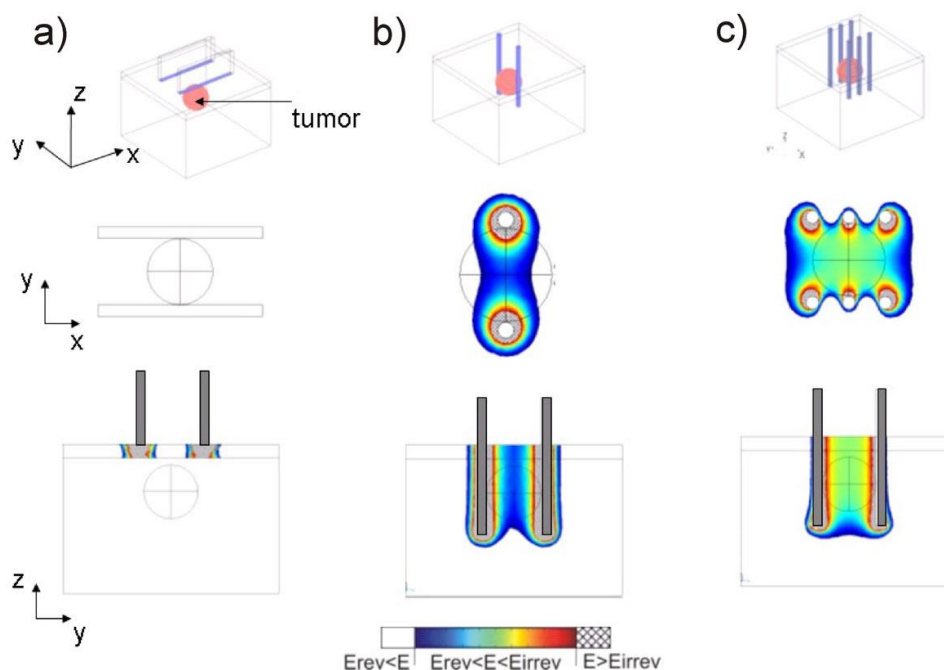
Existem diversos tipos de eletrodos que podem ser utilizados para a aplicação da ECT, muitos deles desenvolvidos ou adaptados para um tipo de tumor específico; entretanto os eletrodos de placa e agulhas continuam sendo predominantemente usados em experimentos *in vivo* e aplicações clínicas. Os eletrodos de placa externos são mais adequados para o tratamento de tumores cutâneos protuberantes, ou seja, quando o tumor é acessível a partir da superfície, pois seu campo pode ser facilmente controlado pela escolha de alguns parâmetros chave. Por outro lado, se o tecido alvo se encontra alojado em tecidos mais profundos, um conjunto de eletrodos de agulha é mais efetivo visto que as mesmas podem penetrar no tecido para garantir a magnitude necessária do campo elétrico em partes mais profundas do tumor (MIKLAVČIČ et al., 2014).

Como comentado anteriormente, o campo elétrico local para eletrodos de placa pode ser facilmente controlado por alguns parâmetros chave, sendo eles a área de contato entre os eletrodos e o tecido tratado, a distância entre os eletrodos e a amplitude dos pulsos elétricos aplicados.

Quando menciona eletrodos de placa, a área de contato se caracteriza como um dos parâmetros mais importantes para o sucesso da aplicação. Com uma área de contato maior tem-se uma distância entre os eletrodos menor e, conseqüentemente, um campo elétrico maior. Além disso, há uma melhor distribuição do campo elétrico sobre o tumor. Esta área de contato entre os eletrodos e o tecido alvo pode ser aumentada pela adição de gel condutor, o que geralmente é implementado no procedimento de aplicação da ECT (ŠEL, 2003).

Os eletrodos de agulha podem ter uma grande quantidade de configurações disponíveis, sendo que as disposições mais utilizadas envolvem a colocação de pares de eletrodos em linhas paralelas ou a distribuição em um círculo em torno do tumor. Tais disposições são usadas com o intuito de minimizar a não homogeneidade da distribuição do campo elétrico gerada pelos eletrodos de agulha (ŠEL, 2003). Dependendo da quantidade de eletrodos utilizados, bem como o posicionamento dos mesmos, pode-se ter mudanças significativas no campo elétrico gerado por eles como, por exemplo, a intensidade do campo e a distribuição do mesmo, sendo que a escolha não adequada destas características pode levar a uma intensidade de campo menor que o limiar reversível ou a não cobertura de partes do tumor e conseqüentemente ao insucesso do tratamento. Na Figura 7 é demonstrada a importância que a escolha adequada dos eletrodos, sua quantidade e posicionamento têm para a eficácia do procedimento. Na eletroporação de um mesmo tumor são utilizados tipos e configurações diferentes de eletrodos. No primeiro caso (Fig. 7a), são utilizados eletrodos de placas, que apenas eletroporam a camada superficial da pele, pois não são inseridos em toda a profundidade do tumor. A Figura 7b mostra a inserção de dois eletrodos do tipo agulha, inseridos na profundidade correta, que conseguem eletroporar o tumor, porém de forma incompleta. Por fim, a Figura 7c mostra seis eletrodos do tipo agulha, que eletroporam o tumor por completo.

Figura 7. Exemplo da influência do tipo, quantidade e posicionamento dos eletrodos no processo da ECT. a) Tumor é eletroporado por dois eletrodos de placa. b) Eletroporação utilizando um par de eletrodos de agulha. c) Eletroporação utilizando três pares de eletrodos.



Fonte: Corovic, S.; Bester, J.; Miklavcic, D., (2009)

3.5 VANTAGENS DA ECT

Os diversos estudos existentes sobre a Eletroquimioterapia obtiveram resultados que revelaram uma série de vantagens que o uso deste tratamento proporciona. Ao longo dos anos a ECT provou-se como um método efetivo e seguro para o tratamento de um único ou de múltiplos nódulos tumorais de qualquer histologia, também sendo efetivo no tratamento de metástases. É um tratamento que pode ser realizado em todas as partes do corpo devido a seu mecanismo de atuação que lhe confere a capacidade de poupar órgãos e preservar tecidos, funções e estruturas sensíveis do organismo. Este mecanismo permite tratamento próximo a ou em estruturas vitais do organismo, o que tornaria um tumor intratável para as terapias térmicas e intervenções cirúrgicas (GREGOR, 2007). Além disso, proporciona a obtenção de bons efeitos cosméticos após sua aplicação devido ao mecanismo seletivo de morte celular que primariamente afeta as células tumorais em divisão (ČOROVIČ, 2010). É bastante

utilizado para o tratamento de nódulos hemorrágicos e doloridos, visto que reduz o sangramento e em alguns casos até o nível de dor devido ao mecanismo de bloqueio vascular.

A ECT é o tratamento de escolha para tumores refratários aos tratamentos convencionais, ou seja, tumores que não respondem bem a estes tratamentos, pois provou-se eficiente mesmo em tumores quimioresistentes conseguindo uma resposta destes tumores e mesmo outros considerados intratáveis pelos métodos convencionais. A ECT também é utilizada como uma forma de tratamento citorrredutivo, para a redução de tumores muito grandes, antes de tratamentos convencionais, como a cirurgia (ČOROVÍČ, 2010; GREGOR, 2007).

Os efeitos colaterais da ECT reportados, tais como, contração muscular, sensação de dor local e formação de edema, são mínimos e toleráveis. Devido a estes efeitos colaterais mínimos, significativamente menores que os da quimioterapia, a ECT é um tratamento que melhora a qualidade de vida em pacientes com doença progressiva, que precisam passar por diversos procedimentos ao longo do seu período de tratamento (CALVET; MIR, 2016; ČOROVÍČ, 2010).

Em adição a todas as vantagens já comentadas também podemos citar: seu custo reduzido em relação a outras formas de tratamento, a simplicidade do processo que requer apenas a inserção dos eletrodos (agulhas); o fato de ser um processo rápido, levando cerca de alguns minutos, reduzindo o tempo de anestesia; reduz dores e complicações relacionadas ao procedimento e a possibilidade de mais de um tratamento simultâneo (CALVET; MIR, 2016; GREGOR, 2007).

3.6 ESTADO DA ARTE

Após a descoberta do fenômeno de eletroporação, o primeiro relato de experimentos *in vivo* com eletroquimioterapia foram realizados em 1987 por Okino e Mohri (OKINO;

MOHRI, 1987), onde se constatou que o tratamento combinado de um pulso elétrico e bleomicina teve um forte efeito antitumoral, o que não ocorreu para nenhum dos tratamentos de forma isolada. Paralelamente, estudos sobre o efeito citotóxico da bleomicina combinada com pulsos elétricos foram implementados por Mir (MIR et al., 1998).

Desde então, diversos outros estudos demonstraram a eficiência desta modalidade de tratamento para tumores cutâneos e subcutâneos, sendo que novos estudos foram desenvolvidos para o tratamento de tumores profundos como no cérebro (SALFORD et al., 1993), no fígado (CHAZAL et al., 1998; JAROSZESKI et al., 1997; RAMIREZ et al., 1998) e no pâncreas (JAROSZESKI et al., 1999), mostrando resultados promissores.

Os primeiros estudos clínicos em pacientes foram realizados em 1991, na França, por Mir e associados (MIR et al., 1991), sendo seguido por outros testes clínicos que provaram a grande eficiência da ECT para tumores de diversas histologias e simultaneamente desenvolveram novos geradores de pulsos e eletrodos, auxiliando o refinamento e continua melhora de protocolos de tratamento. Em 2006, procedimentos operacionais padrão para eletroquimioterapia foram desenvolvidos para tumores cutâneos e subcutâneos de diferentes histologias como resultado de um estudo entre quatro centros europeus (ČOROVIČ, 2010).

Nos últimos anos, vem se observando uma tendência e preocupação com o planejamento e determinação de parâmetros ótimos (ŠEL, 2003; ZHAO et al., 2018) e do fornecimento de conteúdos educacionais para os profissionais envolvidos na área (COROVIC; BESTER; MIKLAVCIC, 2009; ČOROVIČ; MAHNIČ-KALAMIZA; MIKLAVČIČ, 2016).

A eletroquimioterapia é usada atualmente para o tratamento clínico de tumores cutâneos e subcutâneos ou tumores recorrentes e metástases. Entretanto, pesquisas estão em andamento para o uso da ECT no tratamento de câncer de colo retal (SCALA et al., 2015) e tumores endoluminais (MIKLAVČIČ et al., 2012), além do desenvolvimento de novos

eletrodos para a aplicação de protocolos da ECT em tumores localizados em órgãos profundos como colón, fígado, ossos e cérebro (MIKLAVČIČ, et al., 2014). Ademais, o primeiro relatório clínico em metástases viscerais indica a eficácia da ECT e sugere um possível papel da mesma no tratamento de metástases de fígado, principalmente se localizada perto de vasos sanguíneos grandes, ou quando a cirurgia ou outras técnicas ablasivas não são possíveis (EDHEMOVIC et al., 2014).

O número de pacientes que está se beneficiando com a ECT como forma de tratamento vem aumentando rapidamente, com mais de 1.500 pacientes tratados em 2011 em mais de 100 hospitais ao redor do mundo (HABERL et al., 2013). Já em 2015, até o final do ano, cerca de 13.000 pacientes de câncer foram tratados pela ECT e no momento atual está sendo usada como rotina em 140 centros de câncer europeus (CALVET; MIR, 2016).

No Brasil e, em especial no Rio Grande do Sul, as pesquisas com a eletroporação tiveram início a partir de 2008. Tais pesquisas foram iniciadas no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS, e são coordenadas pelo Prof. Marcos Telló. Atualmente, o tratamento faz parte da rotina do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS (TELLÓ, 2004). Ainda, as pesquisas com animais feitas no Rio Grande do Sul, permitiram que em 2012 e 2013 fossem realizadas duas aplicações, em humanos, no Hospital Santa Rita de Porto Alegre.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção, serão descritos os procedimentos metodológicos utilizados neste trabalho.

4.1 DELINEAMENTO

Este trabalho trata-se de um estudo de desenvolvimento tecnológico.

4.2 DESCRIÇÃO DO PRODUTO

Para melhor entendimento do desenvolvimento do aplicativo, será realizada uma explicação da otimização do posicionamento dos eletrodos e, a seguir, descrito o desenvolvimento da interface do aplicativo.

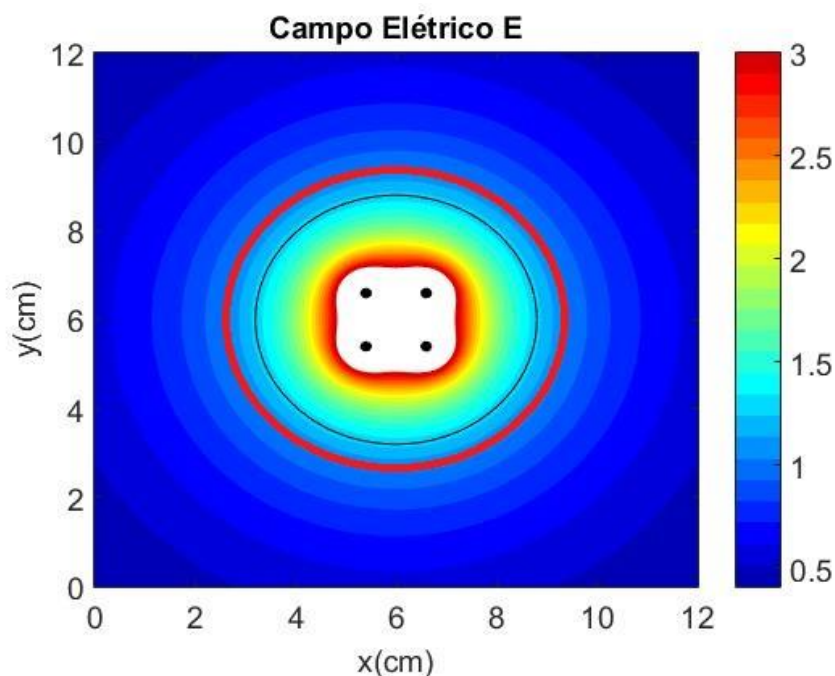
4.2.1 OTIMIZAÇÃO DO POSICIONAMENTO

A distribuição do campo elétrico pode ser controlada com sucesso pela tensão aplicada nos eletrodos, o número de eletrodos, as distâncias entre eles e como foram colocados em relação ao tecido alvo. Baseado neste fato e tomando como princípio os modelos e equações analíticas encontradas (ČOROVIČ, 2010) e mostradas na Seção 3.4.1.1, buscou-se uma otimização dos principais parâmetros que ditam a distribuição do campo para diferentes tamanhos de tumores.

As simplificações que foram assumidas para este modelo incluem os cálculos analíticos para representações em 2D para tumores cutâneos superficiais com dimensões de 1cm x 1cm até 15 cm x 15 cm, considerando representações elípticas como a área máxima. É importante apontar que para o modelo utilizado, a área de interesse é imaginada como uma fatia do tumor no espaço tridimensional. Esta simplificação foi feita perante a suposição de que o campo gerado é homogêneo ao longo do eixo de inserção do eletrodo.

O campo foi calculado aplicando 1 volt entre os eletrodos, de forma a possibilitar a utilização do *software* de otimização para diversos limiares de E_{rev} , com a eletroporação ocorrendo em 1 unidade de limiar de eletroporação, em V/cm. Entretanto, para garantir uma segurança maior para o processo, assumiu-se que a eletroporação ocorre em 1,20 V/cm para fornecer uma margem de segurança de 20%. Esta margem de segurança é justificada pelas simplificações dos modelos assumidos e pela irregularidade dos tumores. A Figura 8 apresenta um tumor com o posicionamento otimizado, onde a circunferência preta representa os limites de tumor e também delimita a área onde o campo possui intensidade maior ou superior a 1,20 V/cm; a circunferência vermelha delimita a área onde o campo possui intensidade maior ou superior a 1 V/cm. Deste modo, a região entre as circunferências é a margem de segurança assumida.

Figura 8. Margem de segurança assumida de 20% a mais na cobertura, representada pela região entre as circunferências.



Fonte: A Autora (2017)

Foram analisadas a distribuição do campo elétrico para um, dois e três pares de eletrodos posicionados paralelamente em linha, com o centro da configuração coincidente com o centro do tumor. Tais disposições são comumente usadas na ECT por minimizar a não

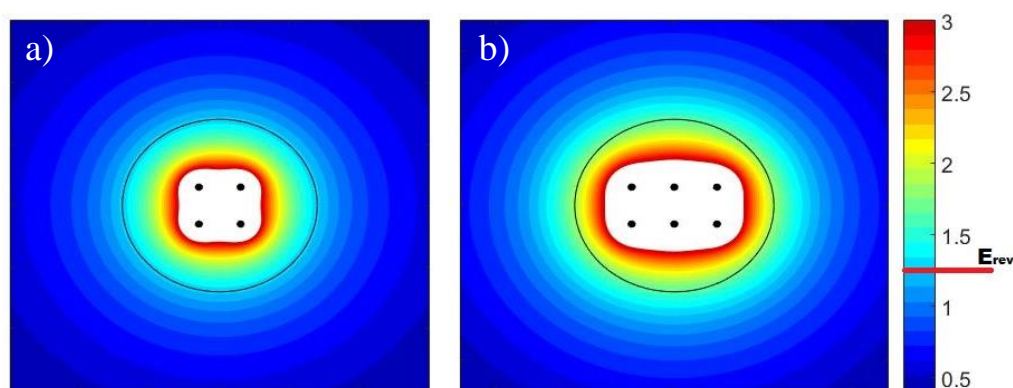
homogeneidade da distribuição do campo gerada por eletrodos de agulha. As diversas possibilidades de distância entre os eletrodos e duas orientações levam a um total de 1360 configurações disponíveis. É importante mencionar que foi realizada uma avaliação prévia para eliminar configurações redundantes.

Para a otimização da configuração dos eletrodos foram escolhidos alguns critérios chave, tais como:

- a) o campo elétrico com intensidade superior a E_{rev} deve cobrir totalmente o tumor;
- b) o tecido saudável vizinho ao tumor não deve ser exposto a um campo excessivamente alto, ou seja, deve ser o menor possível;
- c) deve ser realizado o menor número possível de aplicações.

A Figura 9 demonstra situações nas quais ocorrem os dois primeiros critérios. Um tumor de 5,6 cm por 5,6 cm é eletroporado de duas formas. Na primeira, a intensidade do campo elétrico é maior que a intensidade E_{rev} e cobre apenas o tumor (Fig.9a). Na segunda, a configuração não é otimizada, de modo que o tumor é eletroporado com sucesso, porém uma quantidade desnecessária de tecido saudável é afetada com uma intensidade do campo elétrico igual ou maior que a intensidade E_{rev} .

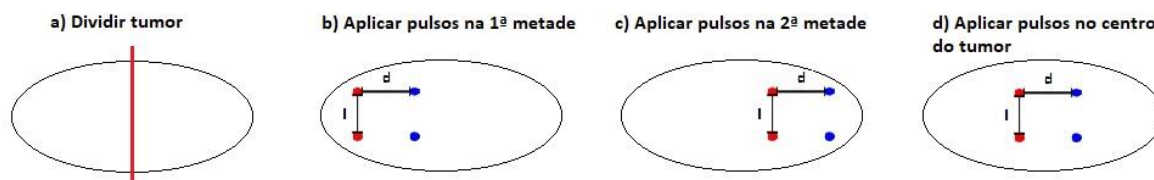
Figura 9. Campo elétrico para um tumor (5,6 cm X 5,6 cm), com uma configuração na qual ocorre a cobertura de todo tumor dentro do limiar E_{rev} (a) e outra configuração, o na qual o tecido vizinho ao tumor está dentro da região com intensidade do limiar E_{rev} (b).



Fonte: A Autora (2017)

A Figura 10 demonstra o processo quando há a necessidade de mais de uma aplicação de pulsos para a eletroporação do tumor alvo.

Figura 10. Exemplo de processo envolvendo mais de uma aplicação para a eletroporação de um tumor.



Fonte: A Autora (2017)

Levando estes critérios em consideração, desenvolveu-se uma função “otimização” para a avaliação das configurações de eletrodos disponíveis, adequado para cada tamanho de tumor, que leva em conta a cobertura do tumor pelo campo elétrico para eletroporação e a conformação do campo à forma do tumor.

Primeiramente avaliou-se a fração de cobertura do tumor pelas configurações do campo elétrico através do cálculo da fração de cobertura (FC), dada pela equação (4):

$$FC = \frac{AC}{AT} \quad (4)$$

Onde AC se refere à área total coberta pela configuração dentro do critério de intensidade maior ou igual à E_{rev} e AT é a área total do tumor. Os valores de FC abaixo de 1 indicam que a área do tumor coberta pelo limiar do campo elétrico que gera a eletroporação é menor do que necessário; se FC é maior do que 1, a eletroporação ocorre em uma região maior do que a área do tumor, atingindo a vizinhança saudável.

Entretanto, apenas a comparação entre áreas não é suficiente para a otimização do posicionamento, pois algumas configurações de eletrodos podem gerar áreas assimétricas e os tumores também podem ser irregulares. Para solucionar este problema, determinam-se as dimensões máximas nas direções vertical e horizontal do tumor e dos limiares dos campos elétricos gerados pelas configurações. Para a otimização estabelece-se uma penalidade, caso

as dimensões do tumor sejam maiores que a área de distribuição do campo elétrico com intensidade igual ou superior ao limiar de eletroporação gerada por dada configuração, em qualquer direção. Em resumo, a penalidade é calculada da seguinte maneira:

$$\begin{cases} P_x = W_T - W_E, se W_T \leq W_E \\ P_x = 100, se W_T > W_E \end{cases}$$

$$\begin{cases} P_y = L_T - L_E, se L_T \leq L_E \\ P_y = 100, se L_T > L_E \end{cases}$$

$$P = P_x + P_y$$

onde, P_x é a penalidade aplicada na dimensão x , P_y é a penalidade aplicada na dimensão y , P é a penalidade total aplicada à configuração em avaliação, W_T é a “altura” ou dimensão em x do tumor, W_E é a dimensão em x da configuração em avaliação, L_T é a “largura” ou a dimensão em y do tumor e L_E é a dimensão em y da configuração em avaliação.

Assim, a função otimização total da configuração é dada pela equação (5):

$$Ot = FC + P \quad (5)$$

Quanto mais próximo o valor da função otimização (Ot) for de 1, melhor é o atendimento dos critérios atendidos pela configuração. Caso nenhuma das configurações disponíveis seja capaz de cobrir o tumor com intensidade E_{rev} devido ao seu tamanho/forma, deve ser realizado um maior número de aplicações otimizadas para diferentes áreas do tumor.

4.2.2 PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DO APLICATIVO

Para a segunda etapa deste trabalho foi desenvolvido um aplicativo que possibilite a otimização dos parâmetros, isto é, o número de eletrodos e as distâncias entre eletrodos. O posicionamento dos eletrodos é iniciado por meio da entrada das dimensões (2D) do tumor. Além de fornecer orientações sobre o procedimento de aplicação da ECT, tais como,

colocação dos eletrodos no local do tumor, posição e profundidade de inserção, sendo que o aplicativo deverá indicar a necessidade de uma ou mais aplicações.

O aplicativo desenvolvido será apresentado para profissionais da área da saúde, como enfermeiros, médicos e veterinários. O mesmo será validado utilizando-se as recomendações da NBR ISO/IEC 14598-6.

4.2.2.1 Tecnologia para a construção do aplicativo

Para o desenvolvimento do aplicativo foi escolhido o *software* MATLAB® por sua linguagem baseada em matrizes, que permite a manipulação e análise de grande número de dados e reduz o tempo de resolução, além de possuir todos os requisitos necessários para a construção do aplicativo como interface gráfica com o usuário e gráficos integrados. A linguagem utilizada foi linguagem de programação do MATLAB®, que utiliza uma linguagem de programação própria desenvolvida pela MathWorks.

A fim de disponibilizar o aplicativo para um número maior de usuários, utilizou-se o compilador de aplicativos próprios do MATLAB® que gera um executável para a instalação do aplicativo. Deste modo, os usuários são capazes de instalar o aplicativo em seus computadores, mesmo que não possuam o *software* MATLAB®.

4.2.2.2 Requisitos para a instalação do aplicativo

O requisito mais importante para o funcionamento do aplicativo é possuir o MATLAB *Runtime* instalado. O MATLAB *Runtime* é um conjunto autônomo de bibliotecas compartilhadas que permite a execução de aplicativos compilados ou componentes do MATLAB® em computadores que não possuem este *software* instalado. Felizmente, ao compilar o executável do aplicativo para a distribuição, o MATLAB® reconhece as

bibliotecas e outros arquivos necessários para a execução do programa e os integra ao executável gerado, disponibilizando todos estes atributos durante a instalação do aplicativo.

O MATLAB *Runtime* que é instalado juntamente com o aplicativo compartilha as mesmas características da versão do MATLAB® que a originou. Este aplicativo foi desenvolvido e compilado usando a versão MATLAB 2015a de 64bits, que tem como requisitos do sistema as seguintes informações fornecidas pela Mathworks e mostradas no Quadro 2.

Quadro 2 – Requisitos do sistema para a versão MATLAB 2015a de 64bits.

Sistema Operacional	Processador	Espaço de Disco	RAM	Gráficos
Windows 10, 8.1, 8, Windows 7 Service Pack 1, Windows Vista Service Pack 2, Windows XP Service Pack 3, Windows XP x64 Edition Service Pack 2, Windows Server 2012, Windows Server 2008 R2 Service Pack 1, Windows Server 2008 Service Pack 2, Windows Server 2003 R2 Service Pack 2	Qualquer processador Intel ou AMD x86 que suporta o pacote de instruções SSE2.	1 GB para apenas para o MATLAB, 3-4 GB para uma instalação típica.	2 GB	Nenhuma placa gráfica específica é requerida. Placas gráficas aceleradas por hardware que suporta OpenGL 3.3 com 1GB GPU de memória é recomendada.

Fonte: Adaptado de www.mathworks.com/content/dam/mathworks/mathworks-dot-com/support/sysreq/files/SystemRequirements-Release2015a_Windows.pdf

Como serão instaladas apenas as bibliotecas e requisitos do MATLAB necessários para rodar o aplicativo, o espaço de disco requerido será menor do que para uma instalação completa, em torno de apenas 2 GB de espaço.

4.3 PROCESSO DE VALIDAÇÃO DO APLICATIVO

A validação foi realizada por dez expertises, sendo que todos os profissionais pertencem à área de saúde (médico e/ou enfermeiro e/ou veterinário). O número de

participantes para a avaliação respeita a NBR ISO/IEC 14598-6 (Norma Brasileira *International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission*), que indica o mínimo de oito avaliadores para a obtenção de resultados confiáveis.

A escolha dos participantes foi realizada de forma intencional, ou seja, na qual o pesquisador seleciona intencionalmente os sujeitos entendedores para a participação na pesquisa.

4.3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Para a seleção dos participantes os critérios escolhidos foram os seguintes:

- a) Possuir titulação de Medicina Veterinária, Enfermagem ou Medicina;
- b) Ter exercido ou estar exercendo atividade relacionada a suas respectivas áreas de formação.

4.4 ETAPAS DE AVALIAÇÃO DO APLICATIVO

O primeiro passo foi identificar quais os requisitos necessários para medir a qualidade do aplicativo. Requisitos que abrangem o modelo e as características e subcaracterísticas de qualidade que serão avaliadas. A referência a ser adotada neste projeto está descrita na norma ISO/IEC 25010 (2008). Esta norma propõe um modelo composto por oito características, que são subdivididas em subcaracterísticas, capazes de avaliar pontos importantes de sistemas, como usabilidade, desempenho, compatibilidade, entre outros, averiguando a qualidade do produto.

Para a realização da avaliação das características e subcaracterísticas de qualidade escolhidas, foram aplicadas questões-chave aos profissionais que se voluntariaram a participar do estudo. A avaliação foi baseada no estudo de (OLIVEIRA, 2012) e adaptadas para este projeto. No Quadro 3, a seguir, são estas questões-chave, juntamente com as características e subcaracterísticas que as mesmas representam, aplicadas para realizar a avaliação.

Quadro 3 – Definições de características, subcaracterísticas e questões chave, para utilização no instrumento de avaliação específico para os profissionais de saúde. Porto Alegre, 2017

Características	Subcaracterísticas	Questões para avaliação das características
1. Adequação Funcional	1.1 Integridade Funcional	1.1.1 O aplicativo atende à aplicação do planejamento da Eletroquimioterapia?
		1.1.2 O <i>aplicativo</i> dispõe de todas as funções necessárias para a execução do planejamento da técnica?
	1.2 Correção funcional	1.2.1 O <i>aplicativo</i> permite fazer o planejamento do posicionamento dos eletrodos de forma correta?
		1.2.2 O <i>aplicativo</i> é preciso no posicionamento dos eletrodos em relação ao tumor?
		1.2.3 O <i>aplicativo</i> é preciso nos resultados desejados da otimização do posicionamento dos eletrodos?
	1.3 Aptidão funcional	1.3.1 O <i>aplicativo</i> facilita a escolha do número de eletrodos e seu posicionamento?
2. Confiabilidade	2.1 Maturidade	2.1.1 O <i>aplicativo</i> não apresenta falhas com frequência?
	2.2 Tolerância a falhas	2.2.1 Quando acontecem falhas no <i>aplicativo</i> , o mesmo continua funcionando conforme esperado?
	2.3 Recuperabilidade	2.3.1 O <i>aplicativo</i> é capaz de recuperar os dados inseridos após mensagem de erro?
	2.4 Disponibilidade	2.4.1 O <i>aplicativo</i> fica acessível para uso quando necessário?
3. Usabilidade	3.1 Reconhecimento de adequação	3.1.1 O <i>aplicativo</i> é apropriado para atender aos objetivos do posicionamento dos eletrodos?
		3.1.2 O <i>aplicativo</i> possui instruções para ajuda?
		3.1.3 É fácil entender o conceito e a aplicação?
	3.2 Apreensibilidade	3.2.1 É fácil executar suas funções?
		3.2.2 É fácil aprender a usar?
		3.2.3 O <i>aplicativo</i> facilita a inserção de dados pelo usuário?
	3.3 Operabilidade	3.3.1 O <i>aplicativo</i> possui atributos que tornam mais fácil a aplicação da escolha do posicionamento dos eletrodos?
		3.3.2 O <i>aplicativo</i> fornece instruções para ajuda de forma clara?
	3.4 Proteção contra erros	3.4.1 O <i>aplicativo</i> informa ao usuário a entrada de dados inválidos?
	3.5 Estética de interface de usuário	3.5.1 O design gráfico é agradável ao usuário?
3.5.2 A cor é agradável?		
4. Eficiência de desempenho	4.1 Tempo	4.1.1 O <i>aplicativo</i> permite uma boa navegação?
		4.1.2 O <i>aplicativo</i> é rápido?
	4.2 Recursos	4.2.1 O <i>aplicativo</i> permite uma boa navegação?
4.3 Capacidade	4.2.2 O <i>aplicativo</i> é rápido?	
5. Compatibilidade	5.1 Interoperabilidade	5.1.1 O aplicativo permite a instalação em diferentes sistemas operacionais e ou dispositivos?
		5.1.2 O <i>aplicativo</i> realiza suas funções com eficiência mesmo quando se está utilizando mais janelas no computador?
6. Segurança	6.1 Confidencialidade	6.1.1 O <i>aplicativo</i> dispõe de segurança de acesso por meio de senha?
	6.2 Integridade	6.2.1 O <i>aplicativo</i> impede o acesso de pessoas não autorizadas?
	6.3 Não repúdio	6.3.1 O <i>aplicativo</i> é capaz de identificar o autor, data e hora dos registros?

Fonte: Adaptado de ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004); ISO/IEC 25010 (2008).

Após a escolha das perguntas e características e subcaracterísticas avaliadas, definiu-se as técnicas de avaliação e as métricas aplicadas para medir os requisitos de qualidade. Para tal, decidiu-se avaliar a qualidade das características através da valoração, estabelecida por três critérios: De acordo, Desacordo e Não se aplica.

Para cada subcaracterísticas, a ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004) considera mais de uma métrica para cada atributo, possuindo um significado correspondente para cada métrica: resposta “positiva” (a métrica está de acordo com o que foi proposto), resposta “negativa” (considera que o atributo não corresponde ao que foi proposto) e resposta “não se aplica” (o avaliador não avaliou o atributo ou o considera não aplicável ao aplicativo e deve ser descartado). Esta escala permite mensurar individualmente a qualidade de cada característica. Ao final do questionário há um espaço para que o avaliador possa descrever um problema identificado ou fornecer algumas sugestões de melhoria para o aplicativo, que poderão ser implementadas em versões futuras.

Para a obtenção dos valores de cada característica e subcaracterística, foi aplicada a regra proposta pela ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004):

$$V_c = \sum \frac{V_{sc}}{n_{sc}} \quad (6)$$

Onde V_c é o valor medido da característica, V_{sc} é o valor medido da subcaracterística e n_{sc} é o número de subcaracterísticas. O valor de V_{sc} pode ser encontrado pela equação (7):

$$V_{sc} = \sum \frac{m}{n - nd} \quad (7)$$

Onde m irá assumir o valor de 1, se a resposta for positiva, ou 0 caso a resposta for negativa; n representa o número total de medidas e nd será o número de questões descartadas.

Para chegar ao valor percentual de cada característica foi aplicada a fórmula utilizada no estudo de Oliveira (2012):

$$VC = \frac{\sum VSCA}{a + d + na - na} \times 100 \quad (8)$$

Onde VC é o valor medido da característica, $VSCA$ é o valor das subcaracterísticas com respostas de acordo, a representa a resposta de acordo, d representa a resposta em desacordo e na representa a resposta não se aplica.

A ABNT define o nível de avaliação que deve ser aplicado, mensurando quais as consequências caso a funcionalidade não esteja de acordo com os requisitos. O aplicativo se enquadra na classificação D, conforme descrito no Quadro 4.

Quadro 4 – Nível de avaliação aplicado para mensurar as consequências caso a funcionalidade não esteja de acordo com os requisitos. Porto Alegre, 2017

Níveis	Aspectos de segurança	Aspectos econômicos	Aspectos de segurança de acesso	Aspectos ambientais
A	Muitas pessoas mortas	Desastre financeiro (companhia não sobreviverá)	Proteção a dados e serviços estratégicos	Dano ambiental irrecuperável
B	Vidas Humanas ameaçadas	Grande perda econômica (companhia em perigo)	Proteção a dados e serviços críticos	Dano ambiental recuperável
C	Danos materiais; poucas pessoas feridas	Perda econômica significativa (companhia afetada)	Proteção contra risco de erro	Poluição local
D	Pequenos danos materiais; sem riscos de danos pessoais	Perda econômica insignificante	Nenhum risco específico identificado	Nenhum risco ambiental

Fonte: ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004).

A técnica de avaliação funcional aplicada ao aplicativo foi o teste caixa preta. Neste teste o avaliador não avalia o comportamento interno e a estrutura do programa, sendo que sua avaliação é limitada apenas para a parte funcional, de acordo com as especificações propostas.

Para a interpretação dos resultados, será utilizada a escala de avaliação proposta pela ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004), onde cada subcaracterística de funcionalidade está relacionada ao percentual de respostas positivas, conforme descrito no Quadro 5.

Quadro 5 – Percentual de respostas positivas de cada subcategoria de funcionalidade, conforme os valores esperados para a fórmula do valor medido da característica. Porto Alegre, 2017

Valores esperados	Conformidade	Adequação	Acurácia	Interoperabilidade	Segurança de Acesso
	Mais de 25% de respostas positivas	Mais de 70% de respostas positivas	Mais de 70% de respostas positivas	Mais de 70% de respostas positivas	Mais de 70% de respostas positivas
Valores pontuados	Valores avaliados	Valores avaliados	Valores avaliados	Valores avaliados	Valores avaliados
1 (fraco)	[0,00.....0,25]	[0,00....0,70]	[0,00....0,70]	[0,00....0,70]	[0,00....0,70]
2 (regular)	[0,25.....0,50]	[0,70.....0,80]	[0,70.....0,80]	[0,70.....0,80]	[0,70.....0,80]
3 (bom)	[0,50.....0,75]	[0,80.....0,90]	[0,80.....0,90]	[0,80.....0,90]	[0,80.....0,90]
4 (excelente)	[0,75.....1,00]	[0,90.....1,00]	[0,90.....1,00]	[0,90.....1,00]	[0,90.....1,00]

Fonte: ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004).

5 ASPECTOS ÉTICOS

Para a realização deste projeto, foram respeitados todos os preceitos éticos determinados pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. A aprovação do Comitê é apresentada no Anexo A, com número do parecer 2.353.657 e CAEE 78897417.1.0000.5336. Todos os participantes foram esclarecidos sobre os propósitos do estudo e foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual contém informações sobre os objetivos, etapas e finalidade desta pesquisa. O termo foi entregue em mãos, e o participante só respondeu ao questionário após concordar em participar do estudo. Não serão divulgadas informações que possam identificar o participante deste estudo.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Esta seção apresenta os resultados deste estudo. Para um melhor entendimento, os resultados foram divididos em três tópicos: otimização do posicionamento dos eletrodos, desenvolvimento do aplicativo e avaliação do aplicativo.

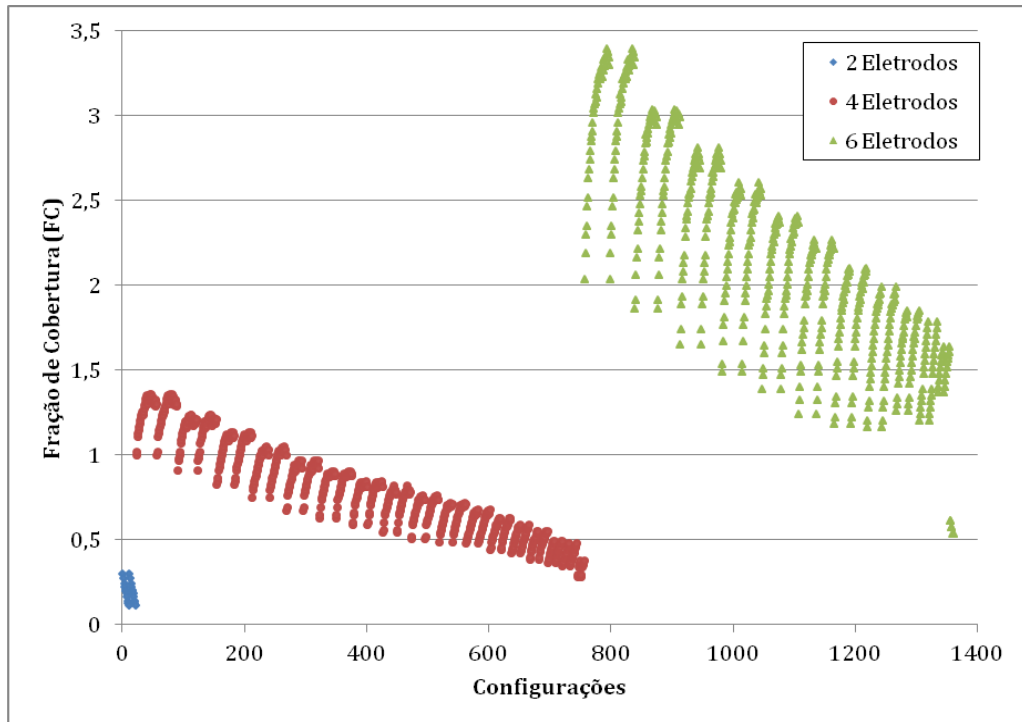
6.1 OTIMIZAÇÃO DO POSICIONAMENTO DOS ELETRODOS

Nesta seção apresentam-se os resultados para a escolha da configuração e posicionamento dos eletrodos segundo os critérios de otimização escolhidos, além de apresentar alguns exemplos.

Neste trabalho se obteve a otimização do posicionamento de eletrodos para tumores com altura de 1 cm a 15 cm e largura de 1 cm a 15 cm. Além disso, houve o desenvolvimento concomitante de um aplicativo para a otimização do posicionamento dos eletrodos para tumores com as medidas citadas.

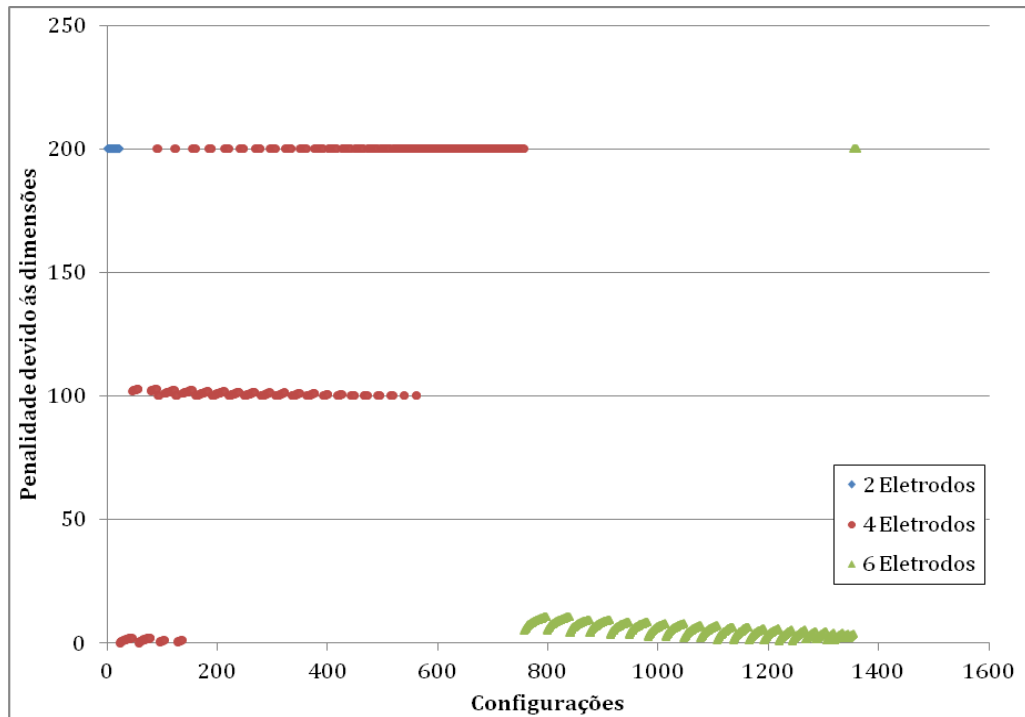
Primeiramente, são apresentados os resultados para um tumor circular com dimensões de 5,6 cm por 5,6 cm. A Figura 11 apresenta a fração de cobertura para as 1360 configurações diferentes conforme a equação (4). Como esperado, as configurações que possuem área de cobertura menor do que a área do tumor apresentam um valor abaixo de 1 (2 eletrodos e algumas configurações de 4 e 6 eletrodos) e as configurações com área de cobertura maior apresentam valores acima de 1. A Figura 12 apresenta a penalidade aplicada em cada configuração conforme a equação (5). Por fim, a Figura 13 apresenta a função de otimização total.

Figura 11. Fração de Cobertura para um tumor de 5,6 cm x 5,6 cm



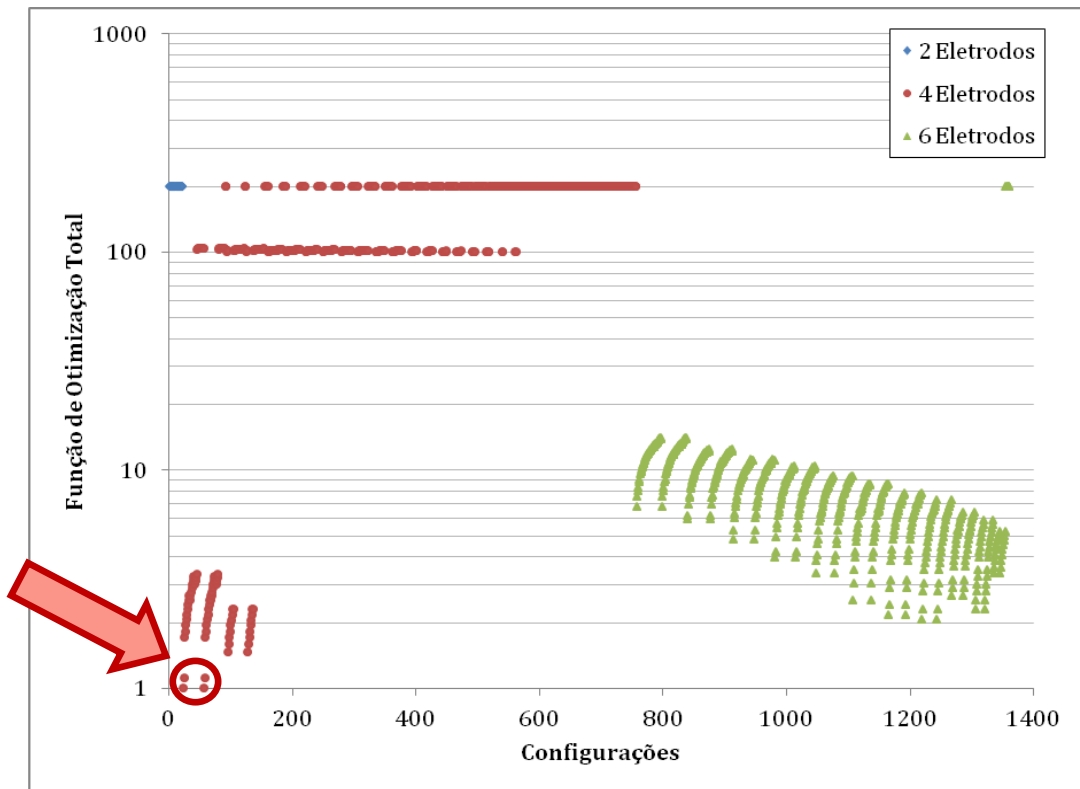
Fonte: A Autora (2017)

Figura 12. Punição aplicada às configurações para tumor de 5,6cm x 5,6 cm



Fonte: A Autora (2017)

Figura 13. Função de otimização total para tumor de 5,6cm x 5,6 cm

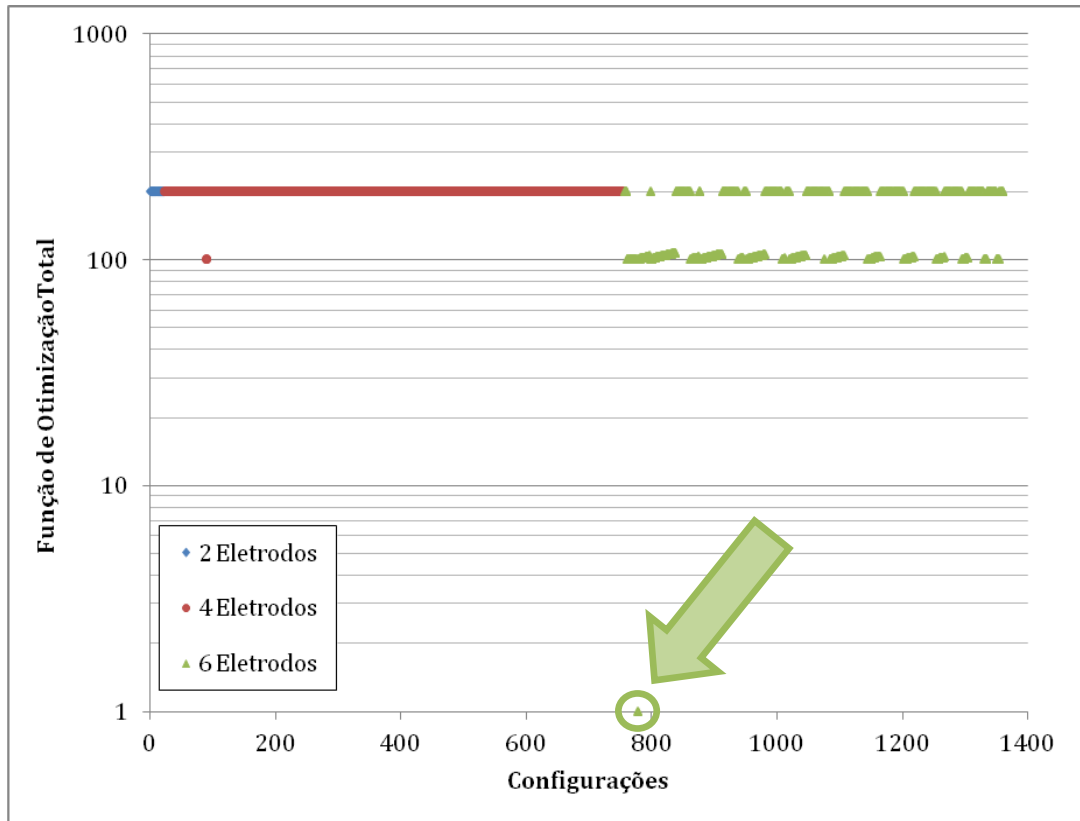


Fonte: A Autora (2017)

Como pode ser visto na Figura 13, duas configurações atendem de forma ótima aos critérios estabelecidos. Quando tal situação ocorre, convencionou-se que o algoritmo do aplicativo sempre deve escolher a primeira opção.

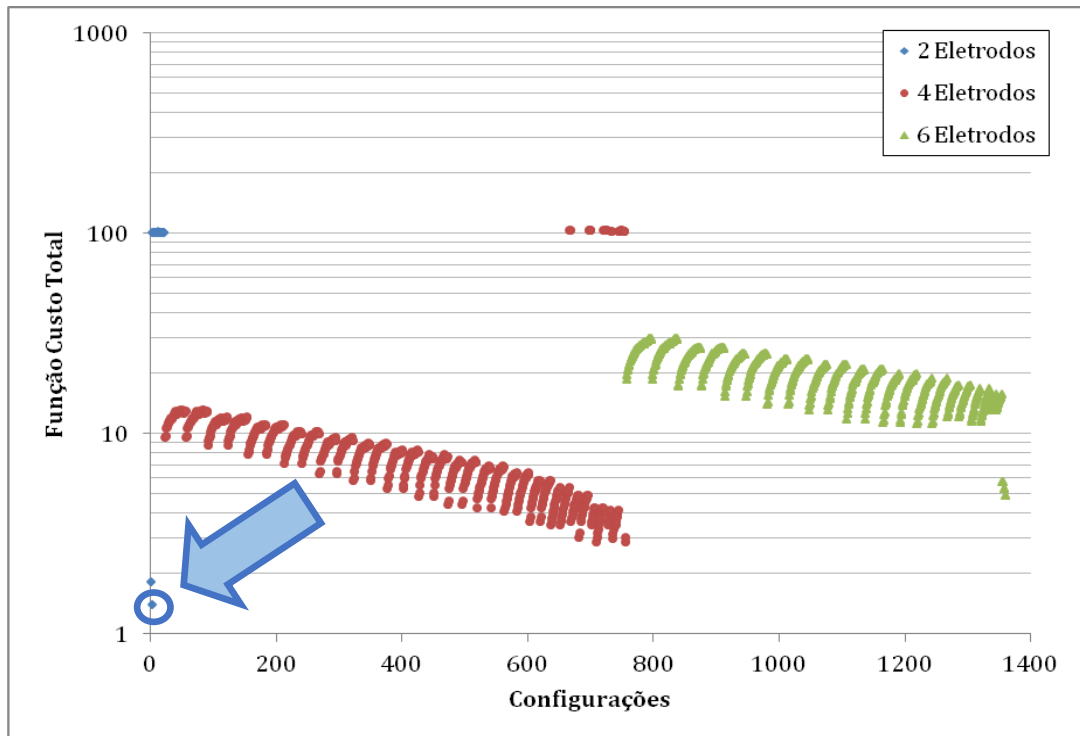
A Figura 14 apresenta a função de otimização total para um tumor com dimensões de 12 cm por 8,4 cm. Apenas uma configuração foi capaz de atender todos os critérios de otimização, tornando-a escolha para o tumor apresentado. Por sua vez, a Figura 15 apresenta a função de otimização total para um tumor com dimensões de 3 cm por 2,6 cm. Para este tumor, nenhuma das configurações disponíveis foi capaz de atender aos critérios de otimização com total precisão, levando à escolha de uma configuração com uma função de otimização total com valor acima de 1.

Figura 14. Função de otimização total para tumor de 12cm x 8,4 cm



Fonte: A Autora (2017)

Figura 15. Função de otimização total para tumor de 3cm x 2,6 cm



Fonte: A Autora (2017)

O Quadro 6 apresenta as configurações otimizadas e sua função de otimização para algumas dimensões de tumores, apresentando algumas amostras de um total de aproximadamente 19.881 diferentes dimensões de tumores.

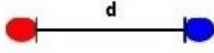
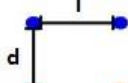
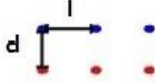

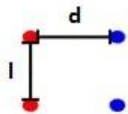
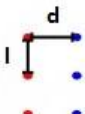
Quadro 6 – Configurações otimizadas e sua função de otimização para algumas dimensões de tumores.

Tumor		Configuração				Nº de Aplicações	Ot
Altura (cm)	Largura (cm)	Nº de Eletrodos	Orientação	d	l		
2,8	2,5	2	Orientação 2	1,1	0	1	1,8257
2,8	2,6	2	Orientação 2	1,1	0	1	1,6786
2,8	2,7	2	Orientação 1	1	0	1	1,9593
2,8	2,8	2	Orientação 1	1	0	1	1,8143
2,8	2,9	2	Orientação 1	1	0	1	1,6724
2,8	3	2	Orientação 1	1	0	1	1,5333
2,8	3,1	2	Orientação 1	1	0	1	1,3968
2,8	3,2	2	Orientação 1	1	0	1	1,2625
2,8	3,3	2	Orientação 1	1	0	1	1,1303
2,8	3,4	2	Orientação 1	1	0	1	1
5,6	4,7	4	Orientação 2	1,5	2,2	1	1,2426
5,6	4,8	4	Orientação 2	1,5	2,2	1	1,1208
5,6	4,9	4	Orientação 2	1,5	2,2	1	1
5,6	5	4	Orientação 2	1,4	2	1	1
5,6	5,1	4	Orientação 2	1,3	1,8	1	1
5,6	5,2	4	Orientação 2	1,2	1,6	1	1,2385
5,6	5,3	4	Orientação 2	1,2	1,6	1	1,1189
5,6	5,4	4	Orientação 2	1,2	1,6	1	1
5,6	5,5	4	Orientação 2	1,1	1,2	1	1
5,6	5,6	4	Orientação 1	1	1	1	1
8,4	11,1	6	Orientação 1	1	2,5	1	1,2238
8,4	11,2	6	Orientação 1	1	2,6	1	1,2238
8,4	11,3	6	Orientação 1	1	2,8	1	1,2177
8,4	11,4	6	Orientação 1	1	2,8	1	1,1088
8,4	11,5	6	Orientação 1	1	2,8	1	1
8,4	11,6	6	Orientação 1	1	2,9	1	1
8,4	11,7	6	Orientação 1	1	3	1	1,1085
8,4	11,8	6	Orientação 1	1	3	1	1
8,4	11,9	6	Orientação 1	1	3,1	1	1,1323
8,4	12	6	Orientação 1	1	3,1	1	1,0237

Fonte: A Autora (2017)

As orientações citadas no Quadro 6 se referem às orientações que a configuração de eletrodos pode assumir. A Figura 16 apresenta as orientações que cada configuração pode assumir.

Figura 16. Orientações que podem ser assumidas pelas configurações.

	2 Eletrodos	4 Eletrodos	6 Eletrodos
Orientação 1			
Orientação 2			

Fonte: A Autora (2017)

6.2 DESENVOLVIMENTO DO APLICATIVO

Nesta seção apresenta-se o desenvolvimento do aplicativo *ApOtEl*, que representa a abreviação de Aplicativo para a Otimização de Eletrodos.

Este protótipo visa ser uma ferramenta de auxílio aos profissionais de saúde para o planejamento da aplicação da ECT em tumores superficiais cutâneos. Neste sistema, através da entrada das dimensões do tumor, são fornecidos parâmetros otimizados para o posicionamento dos eletrodos de forma que o campo elétrico gerado seja capaz de abranger a totalidade do tumor com intensidade superior ao limiar E_{rev} , garantindo o sucesso da técnica.

O desenvolvimento de um protótipo inicial permitiu a identificação de possíveis problemas de compreensão e interpretação da interface e na entrada de dados por parte dos usuários. Ademais a sua construção por partes (blocos) possibilitou testes individuais de funcionamento, auxiliando na economia de tempo.

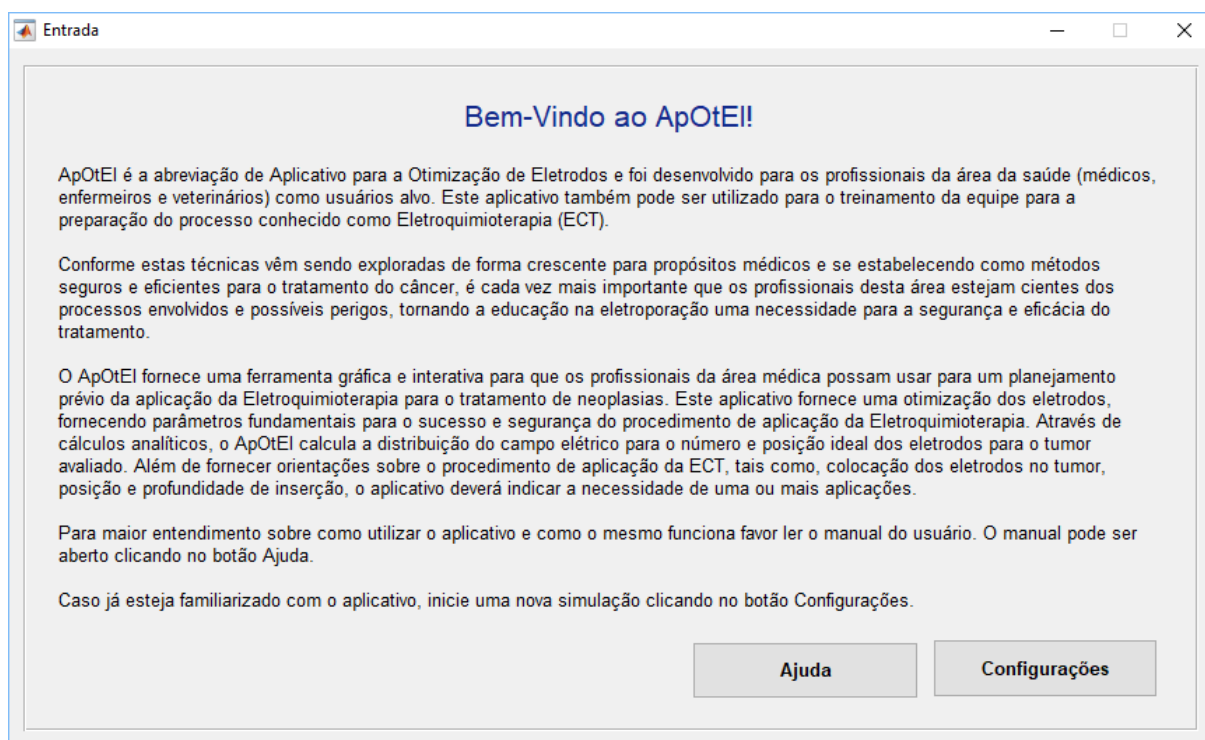
A fim de disponibilizar o aplicativo para um número maior usuários, utilizou-se o compilador de aplicativos próprios do MATLAB® que gera um executável para a instalação

do aplicativo. Deste modo, os usuários são capazes de instalar o aplicativo em seus computadores, mesmo que não possuam o *software* MATLAB®.

A seguir, serão descritas todas as etapas e apresentado o *ApOteI* com detalhamentos das funções disponíveis.

Ao inicializar o aplicativo, o usuário é direcionado à tela inicial do *ApOteI*, que tem como função dar as boas-vindas ao usuário, fornecer informações sobre o aplicativo, sua função e seu desenvolvimento, além de funcionar como tela de ajuda.

Figura 17. Tela Inicial do *ApOteI*.



Fonte: A Autora (2017)

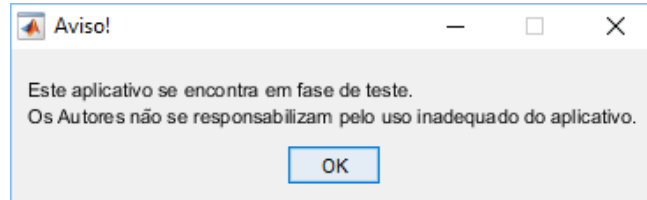
Além disso, como mostrado na Figura 17, estão disponíveis no canto inferior desta tela os ícones:

Ajuda que tem por função direcionar os usuários ao manual de instruções do aplicativo para o esclarecimento de dúvidas;

Configurações que direciona os usuários para a tela de interface para a entrada no programa, responsável pela inserção de dados e apresentação de resultados.

Ao iniciar, os usuários serão apresentados a um aviso informando que o aplicativo se encontra em fase de testes.

Figura 18. Aviso dado ao iniciar as configurações.

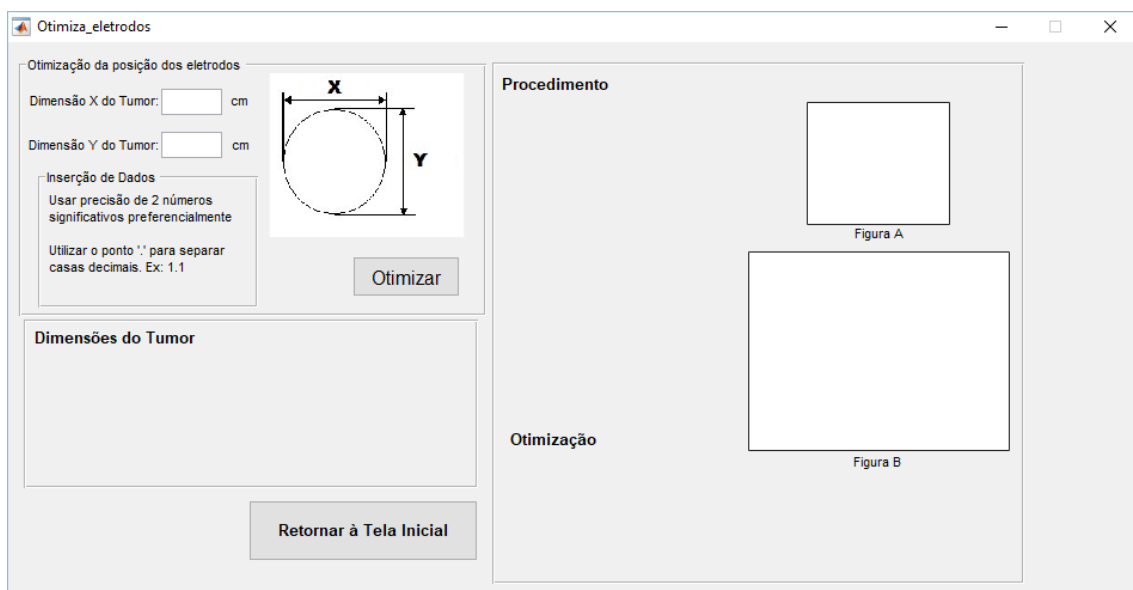


Fonte: A Autora (2017)

O painel de entrada de dados (Figura 19) contém espaços próprios para a inserção das medidas do tumor com relação às dimensões X e Y e um botão para dar início a otimização de posição dos eletrodos para as medidas inseridas. Além disso, também possui uma figura de orientação que ilustra como as medidas de entrada são concebidas (2D), uma breve explicação sobre como inserir estas medidas e um botão para retornar à tela inicial.

As seções de *Dimensões do Tumor*, *Procedimento* e *Otimização* em primeiro momento se encontram em branco, pois seu preenchimento depende dos dados de entrada.

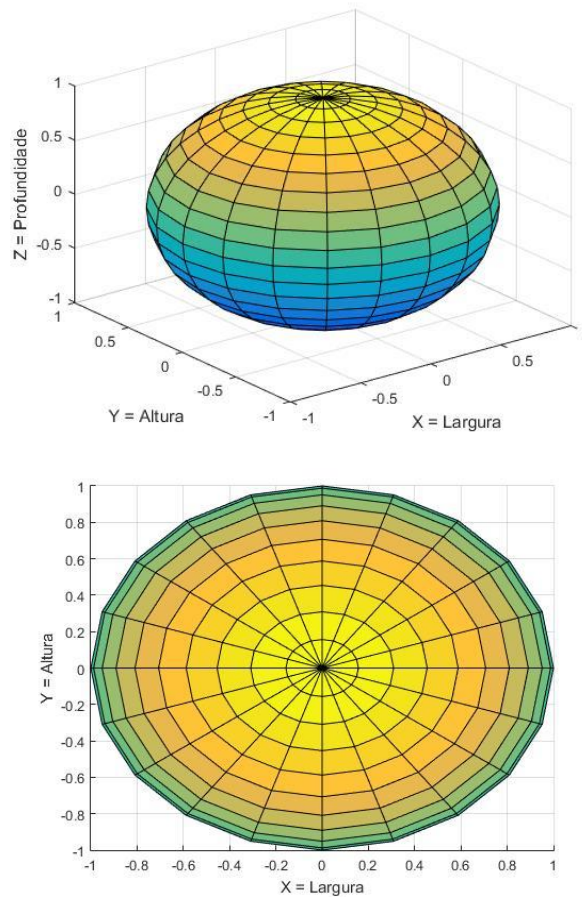
Figura 19. Tela de entrada de dados para início da otimização.



Fonte: A Autora (2017)

É importante destacar que para a inserção das medidas do tumor são consideradas apenas as suas dimensões superficiais ou 2D, sendo que a profundidade não deve ser considerada como entrada. A Figura 20 apresenta o sistema de coordenadas para como as dimensões foram concebidas.

Figura 20. Sistema de coordenadas para as dimensões de entrada

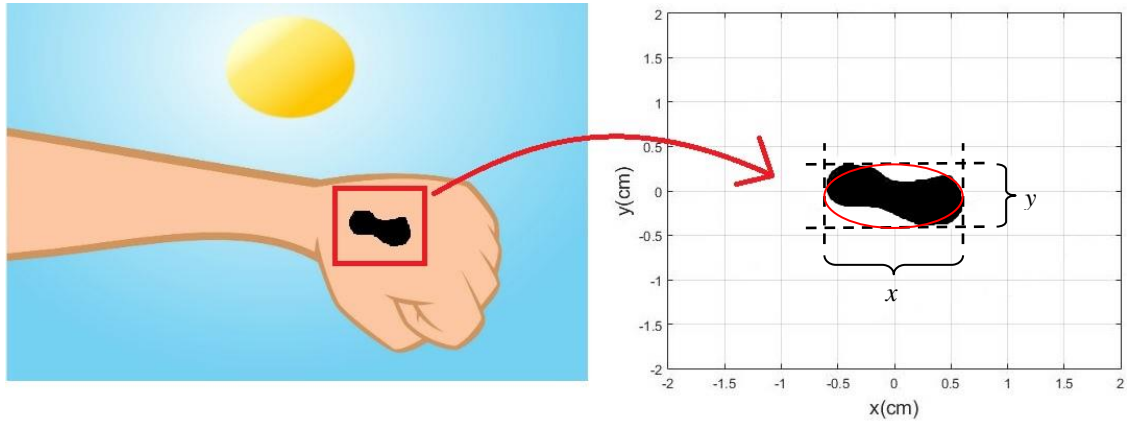


Fonte: A Autora (2017)

Visto que a maioria dos tumores apresenta formas irregulares, estabeleceu-se um critério para auxiliar os usuários na definição das dimensões do tumor que são utilizadas como entrada. Os usuários, através da análise visual ou de uma imagem do tumor, devem realizar sua medida e definir as dimensões x e y , levando em consideração as maiores dimensões do tumor, como mostrado na Figura 21. A partir das maiores dimensões, ajusta-se

uma elipse (em vermelho). Mesmo que a elipse não cubra todo o tumor, a margem de 20% do campo elétrico para eletroporação garantirá a cobertura total do tumor na eletroquimioterapia.

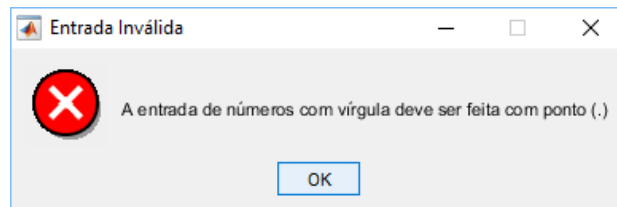
Figura 21. Análise para a definição das dimensões de entrada a partir de um tumor real.



Fonte: A Autora (2017)

Caso o usuário insira as medidas de entrada de forma não condizente com o esperado, o aplicativo irá apresentar uma mensagem de erro, como demonstrado na Figura 22.

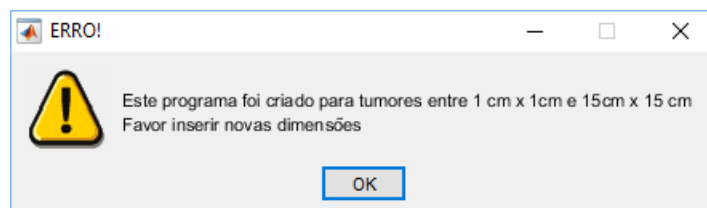
Figura 22. Mensagem de erro devido à entrada inválida.



Fonte: A Autora (2017)

O aplicativo permite a otimização para tumores com medidas entre 1 cm x 1 cm e 15 cm x 15 cm, caso o usuário entre com um tumor com medidas maiores para as quais a otimização foi projetada, será apresentada uma nova mensagem de erro.

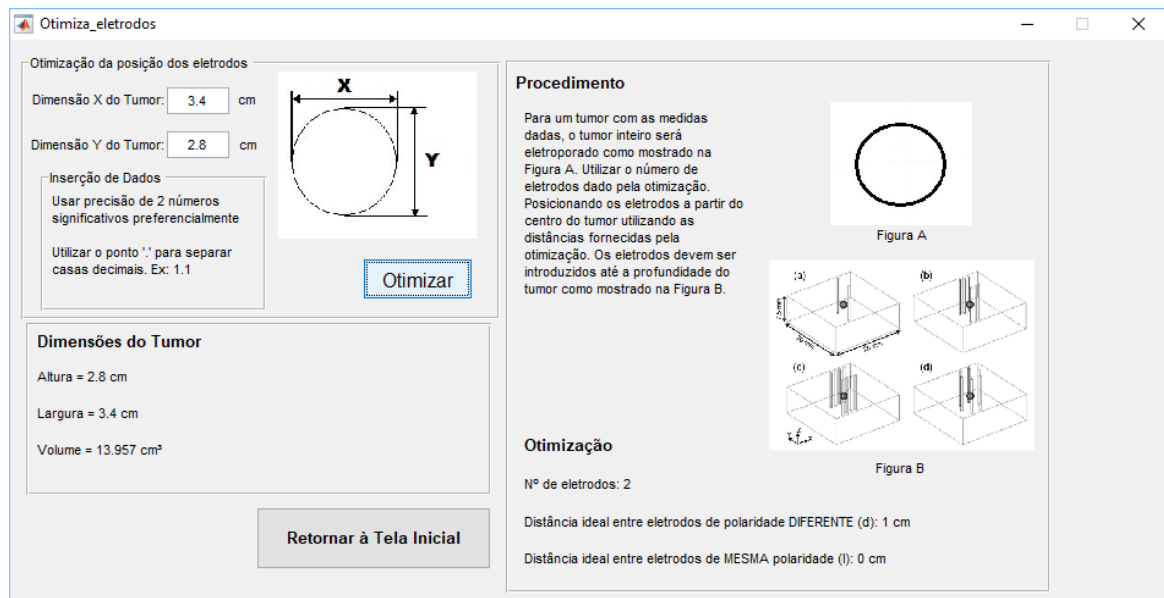
Figura 23. Mensagem de erro devido à entrada de dados fora do escopo do aplicativo.



Fonte: A Autora (2017)

Uma vez inseridos os dados e clicado o botão *Otimizar*, o aplicativo dará início ao processo de otimização para o tamanho do tumor inserido. Após a otimização ou escolha dos parâmetros ideais a interface irá tomar uma nova forma, apresentada na Figura 24, sendo dividido em três seções de respostas. Nesta etapa, a seção *Dimensões* agora apresenta as dimensões e volume de tumor eletroporado. É importante comentar que para o cálculo do volume é feita uma estimativa do mesmo, assumindo a dimensão de menor valor inserida como sendo a profundidade do tumor. A seção *Procedimento* apresenta instruções de como os eletrodos devem ser colocados, a profundidade que devem ser inseridos e se haverá a necessidade de mais de uma aplicação da ECT para este tumor, sendo que alguns destes pontos terão figuras ilustrativas para uma melhor compreensão do processo por parte dos usuários. Na seção *Otimização* são apresentados os parâmetros ótimos para a ECT do tumor apresentado, tais como, número de eletrodos e as distâncias entre os mesmos.

Figura 24. Tela de entrada com os resultados da otimização.

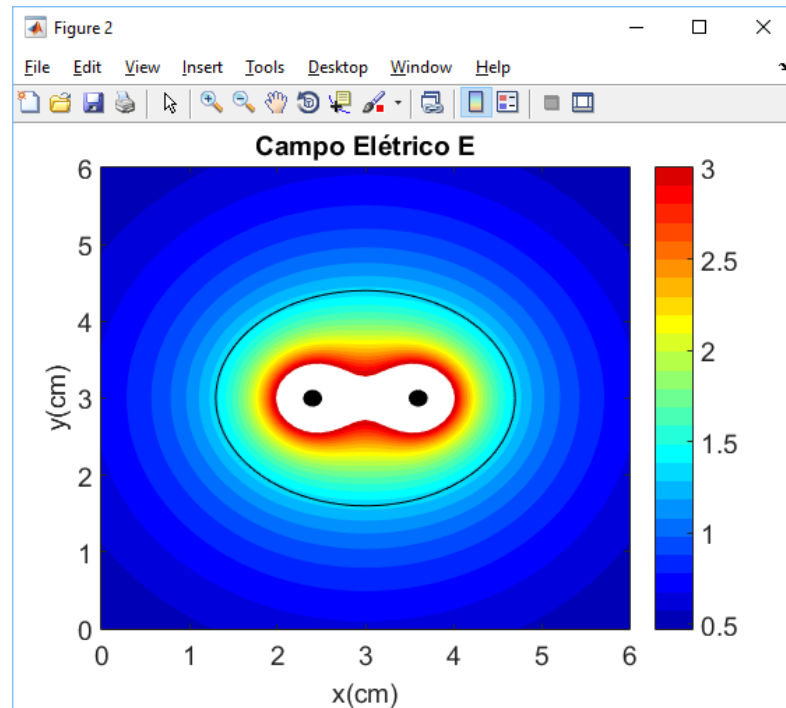


Fonte: A Autora (2017)

Além da alteração da interface principal após a otimização, o aplicativo também gera uma representação da distribuição do campo elétrico para os parâmetros otimizados e uma

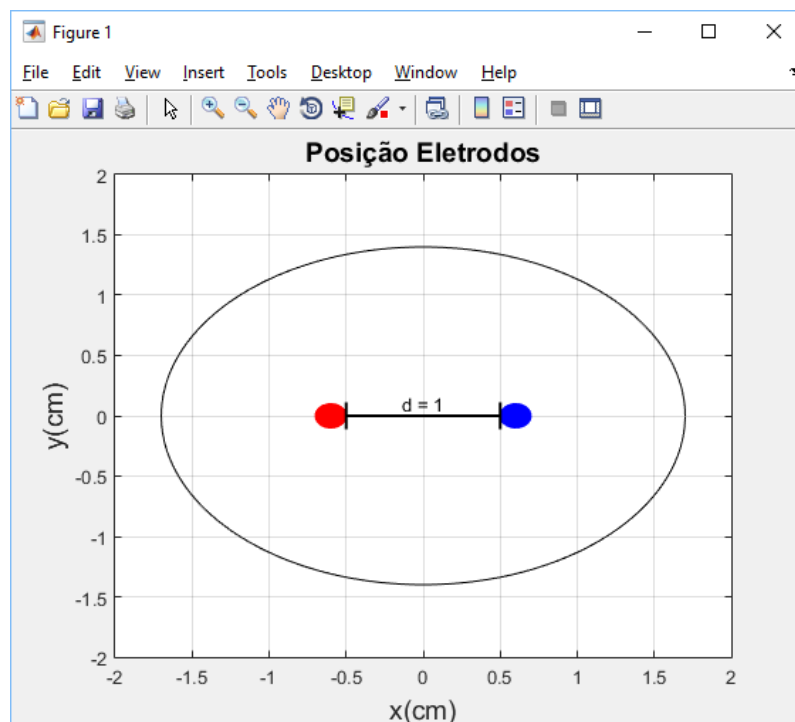
representação do local onde os eletrodos devem ser colocados no tumor, como demonstrado nas Figuras 25 e 26, respectivamente. Outros exemplos são mostrados no Apêndice A.

Figura 25. Distribuição do campo elétrico para os parâmetros otimizados.



Fonte: A Autora (2017)

Figura 26. Representação do posicionamento dos eletrodos



Fonte: A Autora (2017)

6.3 AVALIAÇÃO DO APLICATIVO

A avaliação do aplicativo *ApOtEl* foi realizada por dois veterinários e três enfermeiros e cinco médicos, totalizando dez participantes. A avaliação é descrita a seguir, para cada característica do aplicativo.

6.3.1 FUNCIONALIDADE DO APLICATIVO

Segundo a ABNT NBR ISO/IEC 14598-6, a funcionalidade ou adequação funcional é a capacidade de um *software* de realizar as funções propostas ao usuário. A característica de funcionalidade está relacionada à capacidade do protótipo aplicativo *ApOtEl* em fornecer as funções que satisfaçam as necessidades dos usuários, quando o mesmo for utilizado em condições específicas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2004).

A funcionalidade está relacionada diretamente ao que o produto deve oferecer aos usuários, isto é, o protótipo *ApOtEl* busca a otimização do posicionamento dos eletrodos através da entrada do tamanho do tumor.

A avaliação da funcionalidade foi realizada através das subcaracterísticas: integralidade funcional, correção funcional e aptidão funcional. O valor da subcaracterística foi aferido através do valor aplicado aos atributos que os profissionais avaliaram. Estes resultados podem ser conferidos no Quadro 7.

Neste estudo, o protótipo *ApOtEl* foi avaliado conforme os requisitos de qualidade da ISO/IEC 25010 (2008). A trajetória metodológica foi baseada na ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004), e os resultados demonstram o índice de qualidade de cada categoria, sendo considerado positivo o resultado com meta igual ou acima de 70%. De forma mais específica, considera-se regular quando atinge de 70% a 80%; bom quando atinge de 80% a 90%; e excelente, de 90% a 100%.

Nas três subcaracterísticas apresentadas, todas as respostas foram adequadas, resultando em uma pontuação final de 100% para a categoria e permanecendo acima dos 80%, conforme meta mínima de aprovação para um resultado positivo. Assim, garantiu-se que a característica adequação funcional foi avaliada como excelente.

Na avaliação dos profissionais, o aplicativo foi considerado uma ferramenta útil e capaz de auxiliar no planejamento de eletroquimioterapia. Esse percentual de satisfação pode ser explicado pelo fato de ser um sistema simples, fácil de usar e com uma interface amigável. Deve se levar em consideração que, atualmente, os profissionais que trabalham com a ECT carecem de sistemas informatizados para o auxílio no planejamento das aplicações.

Quadro 7 – Características de adequação funcional dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.

Subcaracterísticas		Característica de adequação funcional			
		Profissionais da saúde			
		A (%)	D (%)	NA (%)	VC
Integridade funcional	O <i>aplicativo</i> atende à aplicação do planejamento da Eletroquimioterapia?	10 (100%)	—	—	100%
	O <i>aplicativo</i> dispõe de todas as funções necessárias para a execução do planejamento da técnica?	10 (100%)	—	—	
Correção Funcional	O <i>aplicativo</i> permite fazer o planejamento do posicionamento dos eletrodos de forma correta?	10 (100%)	—	—	
	O <i>aplicativo</i> é preciso no posicionamento dos eletrodos em relação ao tumor?	10 (100%)	—	—	
	O <i>aplicativo</i> é preciso nos resultados desejados da otimização do posicionamento dos eletrodos?	10 (100%)	—	—	
Aptidão Funcional	O <i>aplicativo</i> facilita a escolha do número de eletrodos e seu posicionamento?	10 (100%)	—	—	

VC – Percentual de aprovação de cada característica. A – de acordo; D – desacordo; NA – não se aplica

Fonte: dados da pesquisa (2017)

6.3.2 CONFIABILIDADE DO APLICATIVO

A confiabilidade demonstra a capacidade de um *software* de manter-se estável e com nível de desempenho dentro de algumas condições na realização de atividades específicas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2004). Esta característica foi avaliada por meio das subcaracterísticas: maturidade (baixa frequência de falhas, sob condições normais de operação), tolerância a falhas (manter o desempenho mesmo na presença de falhas), recuperabilidade (facilidade de recuperação de dados) e disponibilidade (estar acessível para uso quando necessário).

A confiabilidade, segundo a avaliação dos profissionais, obteve um resultado final de 100% das respostas como “de acordo”, conferindo à categoria um patamar de excelente avaliação. No Quadro 8 pode-se observar uma concentração de respostas “não se aplica”, entretanto, a ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 orienta o descarte deste tipo de respostas. No Quadro 8, todas as subcaracterísticas atingiram a meta proposta. Os níveis de respostas “de acordo” revelam um alto patamar de aprovação, com percentual igual ou acima de 80%.

As falhas, segundo a ABNT NBR ISO/IEC 14598-6, são ocorrências ou não de eventos que estavam previamente programados. A realização do teste teve o intuito de encontrar falhas ainda não descobertas, a fim de possibilitar correções e mudanças necessárias. Como benefício secundário, o teste demonstrou que funções do aplicativo estão funcionando de acordo com as especificações projetadas (PRESSMANN, 2011).

Por não terem acontecido falhas durante a avaliação e considerarem as mensagens de erro como parte do aplicativo e não falhas, alguns participantes optaram pela resposta “não se aplica”. Por outro lado, outros participantes consideraram estas ocorrências como falhas por parte do usuário sendo, portanto, ainda falhas, e avaliaram como “de acordo”, nas respostas desta categoria.

Quadro 8 – Características de confiabilidade dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.

Subcaracterísticas		Característica de adequação funcional			
		Profissionais da saúde			
		A (%)	D (%)	NA (%)	VC
Maturidade	O <i>aplicativo</i> não apresenta falhas com frequência?	8 (80%)	—	2 (20%)	100%
Tolerância a falhas	Quando acontecem falhas no <i>aplicativo</i> , o mesmo continua funcionando conforme esperado?	8 (80%)	—	2 (20%)	
Recuperabilidade	O <i>aplicativo</i> é capaz de recuperar os dados inseridos após mensagem de erro?	8 (80%)	—	2 (20%)	
Disponibilidade	O <i>aplicativo</i> fica acessível para uso quando necessário?	9 (90%)	—	1 (10%)	

VC – Percentual de aprovação de cada característica. A – de acordo; D – desacordo; NA – não se aplica

Fonte: dados da pesquisa (2017)

6.3.3 USABILIDADE DO APLICATIVO

A característica usabilidade, segundo a ISO/IEC 25010, é a capacidade do aplicativo em ser compreendido, aprendido, usado e sua atratividade para o usuário. É definida como a facilidade de uso do programa e sua capacidade de oferecer ao usuário a possibilidade de realizar as tarefas de maneira mais eficaz, eficiente e agradável. Essa capacidade pode ser mensurada por medidas como a quantidade de esforço necessário para o uso do *software*, por um usuário ou um determinado perfil, a facilidade de o usuário conhecer o funcionamento (quantidade de apoio fornecida), a facilidade de o usuário aprender a utilizar e a facilidade para operar o produto (PRESSMANN, 2011). No Quadro 9 é apresentada a avaliação da usabilidade, que segundo a avaliação das expertises, atingiu um nível de qualidade excelente, com 98,18% de aprovação.

Essa característica foi avaliada por meio das subcaracterísticas: reconhecimento de adequação, apreensibilidade, operabilidade, proteção contra erros e estética de interface de usuário.

A subcaracterística “reconhecimento de adequação” recebeu todas as respostas como “de acordo”. A apreensibilidade está relacionada à facilidade com que o usuário desempenha as funções quando está operando o aplicativo e o entendimento claro das funções que ele deve realizar. Ambas as subcaracterísticas “apreensibilidade” e “reconhecimento de adequação”, permanecendo acima da meta estipulada com 100% de aprovação.

A subcaracterística “operabilidade” recebeu uma maioria de respostas como “de acordo”. Apenas 1 (10%) participante respondeu como “desacordo” na pergunta sobre a clareza das instruções de ajuda do aplicativo. Mesmo assim, a subcaracterística obteve uma aprovação acima da média estipulada, com 95% de aprovação. A subcaracterística “proteção contra erros” foi avaliada pelas expertises com 100% de respostas como “de acordo”.

A subcaracterística “estética de interface com o usuário” está relacionada à avaliação da qualidade estética das telas e da interface. Nesse estudo, apenas um profissional respondeu como “desacordo” na pergunta sobre o design gráfico do aplicativo e o restante respondeu como “de acordo”, conferindo uma aprovação de 95% para essa subcaracterística.

Quadro 9 – Características de usabilidade dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.

Subcaracterísticas		Característica de adequação funcional			
		Profissionais da saúde			
		A (%)	D (%)	NA (%)	VC
Reconhecimento de Adequação	O <i>aplicativo</i> é apropriado para atender aos objetivos do posicionamento dos eletrodos?	10 (100%)	—	—	98,18%
	O <i>aplicativo</i> possui instruções para ajuda?	10 (100%)	—	—	
	É fácil entender o conceito e a aplicação?	10 (100%)	—	—	
Apreensibilidade	É fácil executar suas funções?	10 (100%)	—	—	
	É fácil aprender a usar?	10 (100%)	—	—	
	O <i>aplicativo</i> facilita a inserção de dados pelo usuário?	10 (100%)	—	—	
Operabilidade	O <i>aplicativo</i> possui atributos que tornam mais fácil a aplicação da escolha do posicionamento dos eletrodos?	10 (100%)	—	—	
	O <i>aplicativo</i> fornece instruções para ajuda de forma clara?	9 (90%)	1 (10%)	—	
Proteção contra erros	O <i>aplicativo</i> informa ao usuário a entrada de dados inválidos?	10 (100%)	—	—	
Estética de interface de usuário	O design gráfico é agradável ao usuário?	9 (90%)	1 (10%)	—	
	A cor é agradável?	10 (100%)	—	—	

VC – Percentual de aprovação de cada característica. A – de acordo; D – desacordo; NA – não se aplica

Fonte: dados da pesquisa (2017)

6.3.4 EFICIÊNCIA DO APLICATIVO

Eficiência é a capacidade de um *software* de fornecer o desempenho adequado relativo à quantidade de recursos utilizados, em condições explicitadas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2004). A eficiência também pode ser definida como a capacidade do software de realizar a sua tarefa de maneira correta em uma velocidade adequada.

A característica eficiência de desempenho foi avaliada por meio das subcaracterísticas tempo, recursos e capacidade. No Quadro 10 visualizam-se as respostas dos profissionais para essa categoria. Todas as perguntas receberam uma avaliação “de acordo”, garantindo um nível de qualidade excelente para a categoria, com 100% de aprovação.

Quadro 10 – Características de eficiência de desempenho dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.

Subcaracterísticas		Característica de adequação funcional			
		Profissionais da saúde			
		A (%)	D (%)	NA (%)	VC
Tempo	O <i>aplicativo</i> permite uma boa navegação?	10 (100%)	—	—	100%
	O <i>aplicativo</i> é rápido?	10 (100%)	—	—	
Recursos	O <i>aplicativo</i> permite uma boa navegação?	10 (100%)	—	—	
Capacidade	O <i>aplicativo</i> é rápido?	10 (100%)	—	—	

VC – Percentual de aprovação de cada característica. A – de acordo; D – desacordo; NA – não se aplica

Fonte: dados da pesquisa (2017)

6.3.5 COMPATIBILIDADE DO APLICATIVO

A característica compatibilidade avalia quanto o aplicativo é capaz de trocar informações com outros produtos e executar suas funções, enquanto compartilha o mesmo ambiente de outros *softwares* e programas. O item compatibilidade foi avaliado por meio da subcaracterística interoperabilidade. No Quadro 11 é possível visualizar as respostas dos profissionais para essa categoria.

Entre o grupo de expertises, na primeira pergunta (o aplicativo permite a instalação em diferentes sistemas operacionais e/ou dispositivos?), cinco avaliaram como “não se aplica” visto que o aplicativo foi desenvolvido como uma aplicação computacional, dois avaliaram como “desacordo”, pois o aplicativo não pode ser instalado em dispositivos móveis e sistemas do tipo Mac OS X e os demais avaliaram como “de acordo”, levando em consideração a capacidade do aplicativo de ser instalado em diferentes sistemas operacionais do tipo Windows.

No questionamento sobre se o aplicativo realiza suas funções com eficiência, mesmo quando se está utilizando mais janelas no computador, apenas um participante respondeu como “não se aplica” e os demais avaliaram como “de acordo”.

Apesar de a característica de compatibilidade ter um percentual mais baixo que os anteriores, de 85,71%, atingiu-se a meta proposta para este estudo, garantindo um nível de aprovação categorizado como bom.

Quadro 11 – Características de compatibilidade dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.

Subcaracterísticas		Característica de adequação funcional			
		Profissionais da saúde			
		A (%)	D (%)	NA (%)	VC
Interoperabilidade	O aplicativo permite a instalação em diferentes sistemas operacionais e ou dispositivos?	3 (30%)	2 (20%)	5 (50 %)	85,71%
	O <i>aplicativo</i> realiza suas funções com eficiência mesmo quando se está utilizando mais janelas no computador?	9 (90%)	—	1 (10%)	

VC – Percentual de aprovação de cada característica. A – de acordo; D – desacordo; NA – não se aplica

Fonte: dados da pesquisa (2017)

6.3.6 SEGURANÇA DO APLICATIVO

A segurança está relacionada à capacidade de um *software* de proteger os dados e informações nele inseridos, de forma que pessoas não autorizadas fiquem impedidas de fazer leitura, cópia de dados ou modificações no sistema (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2010). Entretanto, o *ApOteI* não apresenta dados sigilosos, informações sobre pacientes ou qualquer outro tipo de informação privada. Portanto, o aplicativo não foi projetado com senha de acesso ou restrição, pois não foi constatada a necessidade para tais medidas. Assim explica-se o baixo percentual de avaliação dessa característica (60%).

A categoria segurança foi avaliada por meio das subcategorias confidencialidade, integridade e não repúdio. Segundo a avaliação dos profissionais, o percentual de aprovação das subcaracterísticas “confidencialidade” e “não repúdio”, dois (20%) responderam como “desacordo”, sete (70%) responderam como “não se aplica” e apenas um (10%) respondeu “de acordo”. Na subcaracterística “integridade”, um (10%) avaliou como de acordo, um como “desacordo” (10%) e oito (80%) como “não se aplica” (Quadro 12).

Quadro 12 – Características de segurança dos profissionais (veterinários, enfermeiros e médicos) e percentual de aprovação por categoria.

Subcaracterísticas		Característica de adequação funcional			
		Profissionais da saúde			
		A (%)	D (%)	NA (%)	VC
Confidencialidade	<i>O aplicativo</i> dispõe de segurança de acesso por meio de senha?	1 (10%)	2 (20%)	7 (70%)	60%
Integridade	<i>O aplicativo</i> impede o acesso de pessoas não autorizadas?	1 (10%)	1 (10%)	8 (80%)	
Não Repúdio	<i>O aplicativo</i> é capaz de identificar o autor, data e hora dos registros?	1 (10%)	2 (20%)	7 (70%)	

VC – Percentual de aprovação de cada característica. A – de acordo; D – desacordo; NA – não se aplica

Fonte: dados da pesquisa (2017)

6.4 DISCUSSÕES

Este estudo apresentou desenvolvimento de um *software* de aplicação baseado na otimização de posicionamento de eletrodos para a técnica da eletroquimioterapia e a sua subsequente avaliação por meio de um questionário.

A otimização do posicionamento dos eletrodos baseou-se no estudo da distribuição do campo elétrico por meio de cálculos analíticos e a construção de seu desenvolvimento foi orientada por critérios. A otimização é limitada a tumores com dimensões de 1cm x 1cm até 15 cm x 15 cm cutâneos e sub-cutâneos. As limitações resultantes das simplificações incluem representações em 2D para tumores cutâneos superficiais, com dimensões mínima e máxima estabelecidas, desconsiderando a heterogeneidade dos tecidos. Apesar de tais limitações, o aplicativo proporciona uma maneira rápida e conveniente para a análise da distribuição do campo elétrico no tumor e uma visão geral da efetividade do tratamento.

O desenvolvimento do aplicativo foi feito utilizando o *software* MATLAB®, que devido às suas próprias limitações (requisitos de hardware e compatibilidade de sistemas operacionais), limitam o aplicativo desenvolvido à instalação em sistemas operacionais Windows. Assim, o aplicativo não é compatível com os sistemas tipo MAC OS X e nem pode ser instalado em dispositivos móveis, por se tratar de uma aplicação computacional.

Para a validação do *software* de aplicação, desenvolveu-se um questionário baseado nos critérios de avaliação e trajetória metodológica dada pelas normas da ABNT e da ISO. Este questionário avaliou características de funcionalidade, confiabilidade, usabilidade, eficiência, compatibilidade e segurança.

As características de funcionalidade, confiabilidade, usabilidade e eficiência tiveram ótimos percentuais de aprovação, demonstrando que o aplicativo é agradável e realiza suas atividades propostas de forma clara e eficiente, dentro de um nível de desempenho aceitável.

Outrossim, o aplicativo foi considerado pelos avaliadores como uma ferramenta útil e capaz de auxiliar na aplicação da ECT.

A compatibilidade apresentou um percentual de aprovação um pouco abaixo das características anteriores, explicado pela limitação de compatibilidade de instalação do aplicativo em sistemas operacionais MAC OS X, que dividiu os avaliadores.

A segurança apresentou o menor percentual de aprovação, explicada pelo fato que o aplicativo é desprovido de senha de acesso ou restrições. Tais recursos foram considerados desnecessários, visto que o aplicativo não possui dados sigilosos, e por isso não foram implementados. Considerando a necessidade cada vez maior de rastreabilidade de dados médicos pelos sistemas de vigilância sanitária, o aplicativo ainda não possui recurso para a inserção e coleta de dados de pacientes e nem para identificação do responsável pela aplicação do procedimento.

É importante comentar que o aplicativo ainda não foi testado em aplicações clínicas e, portanto, sua validação refere-se apenas às suas características funcionais e seu potencial para o auxílio da ECT, e não ao seu desempenho em uma aplicação clínica.

No Brasil, ainda não foram estabelecidos protocolos universais para a aplicação clínica da ECT e não é realizado nenhum tipo de avaliação prévia no que diz respeito à distribuição do campo elétrico e ao posicionamento dos eletrodos. Ademais, os profissionais da área oncológica não têm familiaridade com o conceito de distribuição de campo elétrico, importante para a eficácia da eletroquimioterapia. Assim, o aplicativo desenvolvido teve por objetivo principal auxiliar esses profissionais a visualizarem o que ocorre durante a aplicação da ECT, bem como permitir otimizar o tratamento, buscando uma maior eficácia.

O *software* de aplicação *ApOteI* foi desenvolvido buscando preencher esta lacuna, presente na avaliação prévia dos tratamentos clínicos da ECT. Ele pretende disponibilizar uma ferramenta para a avaliação e planejamento prévio da ECT de uma maneira mais segura

e eficiente, beneficiando seus usuários na decisão e planejamento dos procedimentos antes da aplicação. A visualização da distribuição do campo elétrico confere aos profissionais da área oncológica uma melhor compreensão dos fenômenos físicos envolvidos na ECT, além de proporcionar uma maior confiança na aplicação da técnica. Outrossim, percebe-se que o aplicativo também pode ser utilizado no treinamento de pessoal.

7 CONCLUSÃO

No presente estudo, descreveu-se a construção de um aplicativo protótipo, *ApOtEl*, para o auxílio no planejamento do procedimento da ECT por meio da otimização do posicionamento dos eletrodos. O *ApOtEl* é uma tecnologia que pode ser utilizada, a princípio, pelos profissionais da saúde, em especial por veterinários, onde a técnica da ECT é mais difundida e utilizada.

A maior contribuição deste trabalho está no fato de que o aplicativo otimiza o posicionamento de configurações de eletrodos do tipo agulha através do estudo do campo elétrico analítico, onde as soluções para o potencial e o campo elétrico para eletrodos de agulha foram obtidas através da resolução da Equação de Laplace em um meio homogêneo e bidimensional.

A otimização baseou-se em alguns critérios escolhidos de forma a garantir total cobertura do tumor pelo campo elétrico e mínimo dano aos tecidos saudáveis vizinhos. Para tal, uma função otimização foi desenvolvida para encontrar a melhor opção dentre as inúmeras configurações disponíveis pelas variações de distância entre os eletrodos e orientações de posicionamento.

Para o desenvolvimento do aplicativo, utilizou-se os recursos e ferramentas disponíveis no MATLAB®. Ao final, compilou-se o aplicativo em um executável para sistemas operacionais do tipo Windows, possibilitando que os usuários possam instalá-lo em seu computador pessoal mesmo que não possuam o MATLAB®.

O aplicativo desenvolvido fornece, através da entrada das dimensões do tumor, as distâncias otimizadas para o posicionamento de eletrodos de agulha e uma representação da intensidade de distribuição do campo elétrico para essas distâncias. Ademais, o programa fornece uma representação gráfica do posicionamento dos eletrodos e instruções do procedimento de aplicação da ECT para os usuários.

O aplicativo foi validado através de um teste do aplicativo com um grupo de avaliadores compostos por médicos, enfermeiros e veterinários, todos potenciais usuários para este tipo de aplicação. O modelo de qualidade adotado nesse estudo foi o da norma ISO/IEC 25010 (2008), e o processo de avaliação foi o da ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004). O *ApOtEl* foi avaliado segundo as características de funcionalidade, confiabilidade, usabilidade, eficiência de desempenho, compatibilidade e segurança. Sua avaliação resultou em uma aprovação de 80% das respostas, em todas as categorias, exceto na segurança. Entretanto, tal resultado já era esperado, visto que o aplicativo não apresenta nenhum tipo de dado sigiloso e, portanto, não foi projetado com senha de acesso ou qualquer tipo de bloqueio.

As sugestões que foram descritas pelos avaliadores contribuíram para a realização de melhorias e ajustes em pequenos erros, tornando o sistema mais confiável, agradável e acessível para os usuários alvo.

Este aplicativo pretende contribuir para as avaliações e planejamento de tratamentos com a ECT de forma segura e eficiente, beneficiando a tomada de decisão no planejamento dos procedimentos por parte dos profissionais. Ademais, pode-se dizer que o *ApOtEl* também poderá ser utilizado para a realização de treinamentos de pessoal.

Em uma perspectiva futura, pretende-se criar uma nova versão do aplicativo, acrescentando novas características, como a integração com imagens médicas reais para a avaliação das dimensões dos tumores e subsequente escolha dos parâmetros de posicionamento adequados para cada situação, automatizando o processo e incluindo a dimensão da profundidade. Ademais, pretende-se continuar os estudos relacionados às aplicações do eletromagnetismo para o tratamento do câncer em suas diversas modalidades.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO/IEC - 14598-6. Engenharia de software: avaliação de produto: parte 6: documentação de módulos de avaliação.** Rio de Janeiro, 2004.
- CADOSSI, R.; RONCHETTI, M.; CADOSSI, M. Locally enhanced chemotherapy by electroporation: clinical experiences and perspective of use of electrochemotherapy. **Future Oncology**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 877–890, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799067>>. Acesso em: 25 jul. 2017.
- CALVET, C.Y.; MIR, L. M. The promising alliance of anti-cancer electrochemotherapy with immunotherapy. **Cancer metastasis reviews**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 165–77, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993326>>. Acesso em: 10 ago. 2017.
- CHAZAL, M. et al. Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer by electrochemotherapy: an experimental study in the rat. **Surgery**, [s. l.], v. 124, n. 3, p. 536–40, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9736907>>. Acesso em: 28 jul. 2017.
- ČOROVIČ, S. et al. The influence of skeletal muscle anisotropy on electroporation: in vivo study and numerical modeling. **Medical & Biological Engineering & Computing**, [s. l.], v. 48, n. 7, p. 637–648, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424926>>. Acesso em: 25 jul. 2017.
- ČOROVIČ, S. **Modélisation et visualisation de l'électroperméabilisation dans des tissus biologiques exposés à des impulsions électriques de haut voltagee.** Tese (Doutorado) - Université Paris-Sud 11, 2010. Disponível em: <<http://www.theses.fr/2010PA114839>>. Acesso em: 24 jul. 2017.
- ČOROVIČ, S.; BESTER, J.; MIKLAVČIČ, D. An e-learning application on electrochemotherapy. **BioMedical Engineering OnLine**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 26, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843322>>. Acesso em: 27 jul. 2017.
- ČOROVIČ, S.; MAHNIČ-KALAMIZA, S.; MIKLAVČIČ, D. Education on electrical phenomena involved in electroporation-based therapies and treatments: a blended learning approach. **BioMedical Engineering OnLine**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 15–36, 2016. Disponível em: <<http://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-016-0152-7>>. Acesso em: 16 jan. 2018.
- ČOROVIČ, S.; MIR, L. M.; MIKLAVČIČ, Damijan. In Vivo Muscle Electroporation Threshold Determination: Realistic Numerical Models and In Vivo Experiments. **The Journal of Membrane Biology**, [s. l.], v. 245, n. 9, p. 509–520, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622286>>. Acesso em: 25 jul. 2017.

ČOROVIČ, S.; PAVLIN, M.; MIKLAVČIČ, D. Analytical and numerical quantification and comparison of the local electric field in the tissue for different electrode configurations. **BioMedical Engineering OnLine**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 37, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937793>>. Acesso em: 30 ago. 2017.

EDHEMOVIC, I. et al. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases. **Journal of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 110, n. 3, p. 320–327, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24782355>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

FACINA, T. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 63–64, 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_60/v01/pdf/11-resenha-estimativa-2014-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 3 ago. 2017.

GARCIA, P. A.; ROSSMEISL, J. H.; DAVALOS, R. V. Electrical conductivity changes during irreversible electroporation treatment of brain cancer. **Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference**, [s. l.], v. 2011, p. 739–42, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22254416>>

GREGOR, S. Electrochemotherapy in treatment of solid tumours in cancer patients. In: **11th Mediterranean Conference on Medical and Biomedical Engineering and Computing 2007**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007. p. 614–617.

HABERL, S. et al. Cell membrane electroporation-Part 2: the applications. **IEEE Electrical Insulation Magazine**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 29–37, 2013. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/6410537/>>. Acesso em: 24 jul. 2017.

HELLER, R.; HELLER, L. C. Gene Electrotransfer Clinical Trials. In: **Advances in genetics**. [s.l: s.n.]. v. 89p. 235–262.

INCA. **Pele Melanoma**. 2017. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma>. Acesso em: 18 jan. 2018.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO/IEC 25010:2010(E): systems and software engineering: systems and software product quality requirements and evaluation (SQuARE): system and software quality models**. Geneva, 2010.

JAROSZESKI, M. J. et al. Electrically mediated drug delivery for treating subcutaneous and orthotopic pancreatic adenocarcinoma in a hamster model. **Anticancer research**, [s. l.], v. 19, n. 2A, p. 989–94, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10368643>>. Acesso em: 28 jul. 2017.

JAROSZESKI, M. J.; GILBERT, R. A.; HELLER, R. In vivo antitumor effects of electrochemotherapy in a hepatoma model. **Biochimica et biophysica acta**, [s. l.], v. 1334, n. 1, p. 15–8, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042359>>. Acesso em: 28 jul. 2017.

LANDSTRÖM, F. **Curative Electrochemotherapy in the Head and Neck Area**. 2015. Örebro University, [s. l.], 2015. Disponível em: <<https://www.diva->

portal.org/smash/get/diva2:783323/FULLTEXT09.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2017.

MACEK LEBAR, A. et al. Optimisation of Pulse Parameters In Vitro for In Vivo Electrochemotherapy. **ANTICANCER RESEARCH**, [s. l.], v. 22, p. 1731–1736, 2002. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/90e0/2c9004590ae62f74050640c950213005d3f0.pdf>>. Acesso em: 11 jan. 2018.

MALI, B. et al. The effect of electroporation pulses on functioning of the heart. **Medical & biological engineering & computing**, [s. l.], v. 46, n. 8, p. 745–57, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18415132>>. Acesso em: 25 jul. 2017.

MIKLAVČIČ, D. et al. Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. **Medical & Biological Engineering & Computing**, [s. l.], v. 50, n. 12, p. 1213–1225, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23179413>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

MIKLAVČIČ, D. et al. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. **BioMedical Engineering OnLine**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 29, 2014. Disponível em: <<http://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-925X-13-29>>. Acesso em: 25 jul. 2017.

MIR, L. M. et al. Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 68–72, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707289>>. Acesso em: 28 jul. 2017.

MIR, L. M. et al. Electrochemotherapy tumor treatment is improved by interleukin-2 stimulation of the host's defense. **European cytokine network**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 331–334, 1992. Disponível em: <https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/1379837/Electrochemotherapy_tumor_treatment_is_improved_by_interleukin_2_stimulation_of_the_host's_defenses_>. Acesso em: 25 jul. 2017.

MIR, L. M. et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. **British journal of cancer**, [s. l.], v. 77, n. 12, p. 2336–42, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649155>>. Acesso em: 28 jul. 2017.

MIYAZAKI, Shinichi et al. Possible Involvement of Antitumor Immunity in the Eradication of Colon 26 Induced by Low-Voltage Electrochemotherapy with Bleomycin. **Surgery Today**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 39–44, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560905>>. Acesso em: 25 jul. 2017.

NEAL, R. E. et al. Experimental Characterization and Numerical Modeling of Tissue Electrical Conductivity during Pulsed Electric Fields for Irreversible Electroporation Treatment Planning. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 1076–1085, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231669>>. Acesso em: 24 jul. 2017.

NEUMANN, E. et al. Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields. **The EMBO journal**, [s. l.], v. 1, n. 7, p. 841–5, 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6329708>>. Acesso em: 31 mar. 2018.

OKINO, M.; MOHRI, H. Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. **Japanese journal of cancer research : Gann**, [s. l.], v. 78, n. 12, p. 1319–21, 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2448275>>. Acesso em: 28 jul. 2017.

OLIVEIRA, N. B. De. **Avaliação de qualidade do registro eletrônico do processo de enfermagem**. 2012. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7140/tde-08032013-141540/>>. Acesso em: 3 out. 2017.

PAVŠELJ, N.; MIKLAVČIČ, D. Numerical modeling in electroporation-based biomedical applications. **Radiology and Oncology**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 159–168, 2008. Disponível em: <<http://www.degruyter.com/view/j/raon.2008.42.issue-3/v10019-008-0008-2/v10019-008-0008-2.xml>>. Acesso em: 25 jul. 2017.

PRESSMANN, R. S. **Engenharia de Software: Uma Abordagem Profissional**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

RAMIREZ ', Lh et al. Electrochemotherapy on liver tumours in rabbits. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 77, n. 12, p. 2104–2111, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649121>>. Acesso em: 28 jul. 2017.

SALFORD, L. G. et al. A new brain tumour therapy combining bleomycin with in vivo electropermeabilization. **Biochemical and biophysical research communications**, [s. l.], v. 194, n. 2, p. 938–43, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688229>>. Acesso em: 28 jul. 2017.

SCALA, D. et al. Electrochemotherapy for rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy: A case report. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. S13–S14, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798314011743>>. Acesso em: 10 ago. 2017.

ŠEL, D. **DOLOČITEV ČASOVNO DISKRETNEGA MODELA ELEKTROPERMEABILIZACIJE TKIVA**. Tese (Doutorado) - Univerza v Ljubljani, 2003. Disponível em: <http://lbk.fe.uni-lj.si/pdfs/phd_ds.pdf>. Acesso em: 26 jul. 2017.

TELLÓ, M. et al. Electrochemical Therapy to Treat Cancer (In Vivo Treatment). In: 2007 29TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY 2007, **Anais... : IEEE**, 2007. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/document/4353091/>>. Acesso em: 24 jul. 2017.

TELLÓ, M. **Uso da Corrente Elétrica no Tratamento do Câncer**. 1. ed. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2004.

TOKMAKÇI, M. A High-Voltage Pulse Generation Instrument for Electrochemotherapy Method. **Journal of Medical Systems**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 145–151, 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10916-005-7979-y>>. Acesso em: 24 jan. 2018.

WHO. **Cancer**. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 3 ago. 2017.

ZHAO, D. et al. Parametric optimization of electric field strength for cancer

electrochemotherapy on a chip-based model. **Theranostics**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 358–368, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29290813>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

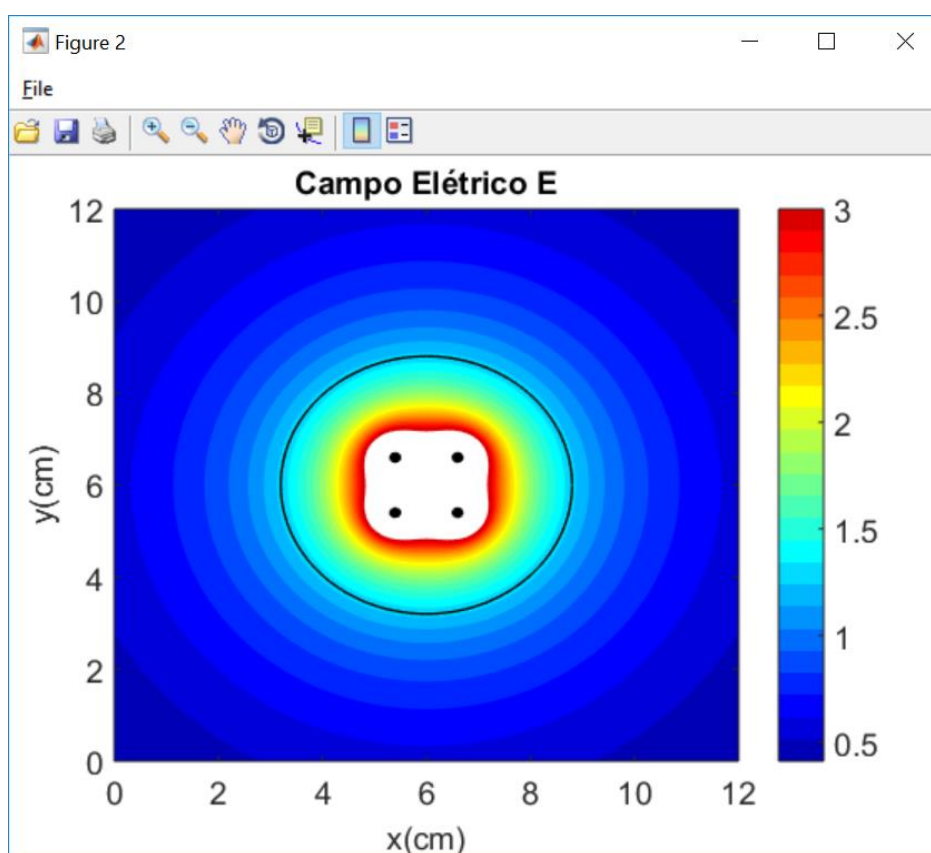
APÊNDICE A

Nesta seção são apresentados os resultados da otimização fornecidos pelo aplicativo *ApOtEl* para diversos casos de tumores.

Tumor de 5,6 cm por 5,6 cm

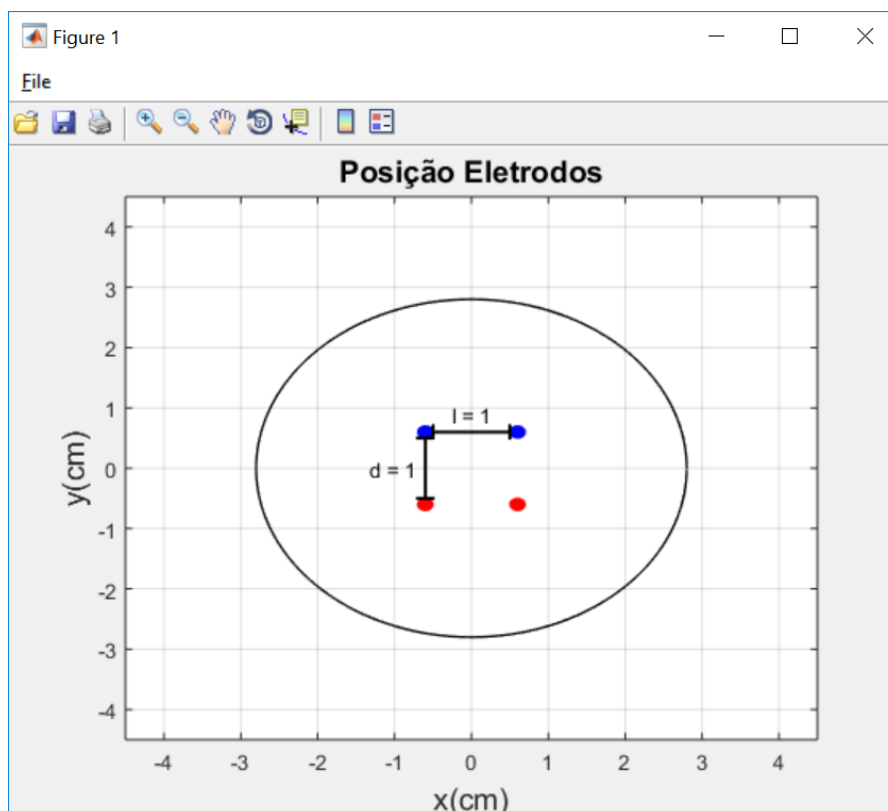
Para um tumor circular com dimensões de 5,6 cm por 5,6 cm, o sistema determinou necessária o uso de quatro eletrodos em duas linhas paralelas com distância de 1 cm entre os eletrodos de polaridade diferente (d) e distância de 1 cm para os eletrodos com mesma polaridade (l). As Figuras A1 e A2 mostram, respectivamente, a representação da distribuição do campo elétrico para os parâmetros otimizados e a representação do local onde os eletrodos devem ser colocados no tumor.

Figura A1. Distribuição do campo elétrico para um tumor de 5,6 cm por 5,6 cm.



Fonte: A Autora (2017)

Figura A2. Representação do posicionamento dos eletrodos para um tumor de 5,6 cm por 5,6 cm.

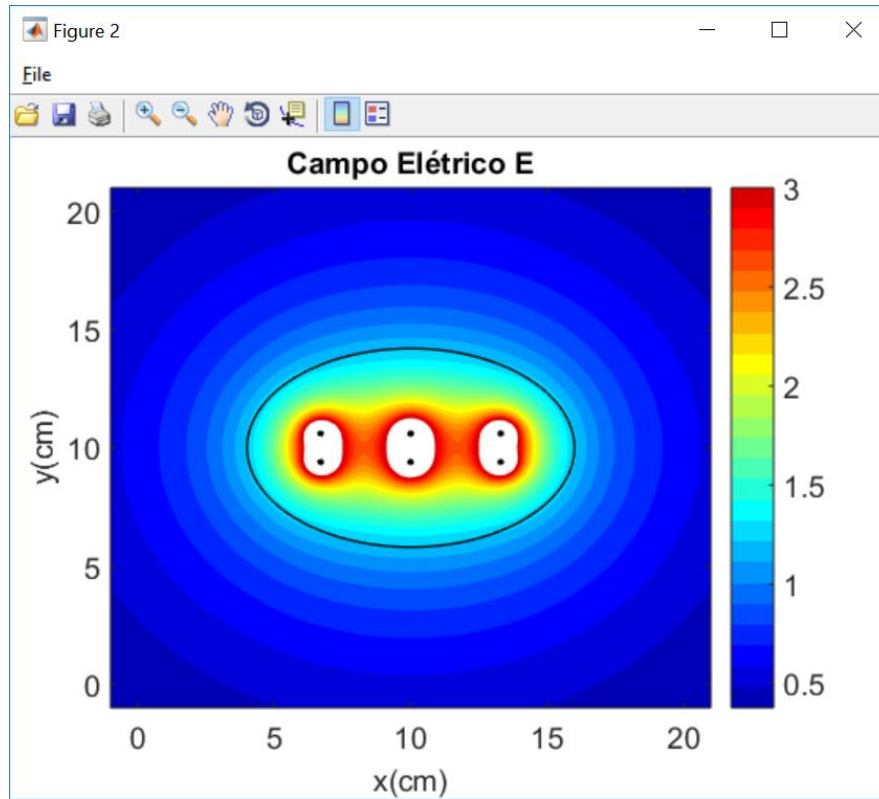


Fonte: A Autora (2017)

Tumor de 12 cm por 8,7 cm

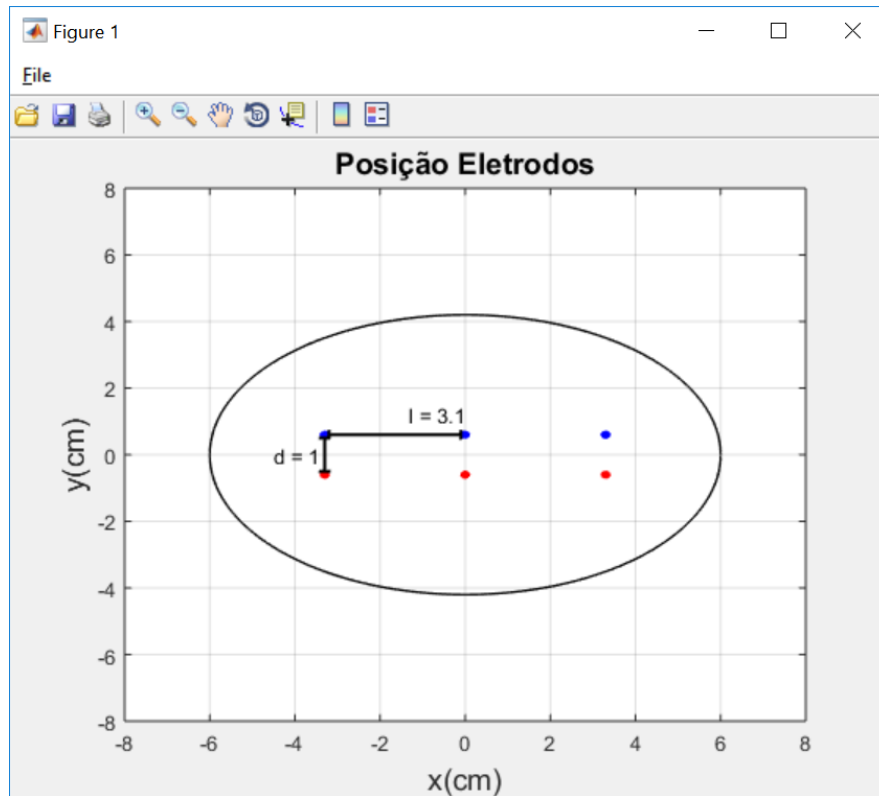
Para um tumor com dimensões de 12 cm por 8,7 cm, o sistema determinou necessária o uso de seis eletrodos em duas linhas paralelas com distância de 1 cm entre os eletrodos de polaridade diferente (d) e distância de 3,1 cm para os eletrodos com mesma polaridade (l). As Figuras A3 e A4 mostram, respectivamente, a representação da distribuição do campo elétrico e a representação do local onde os eletrodos devem ser colocados no tumor.

Figura A3. Distribuição do campo elétrico para um tumor de 12 cm por 8,7 cm.



Fonte: A Autora (2017)

Figura A4. Representação do posicionamento dos eletrodos para um tumor de 12 cm por 8,7 cm.



Fonte: A Autora (2017)

Tumor de 10 cm por 10 cm

Para um tumor com dimensões de 10 cm por 10 cm, o sistema determinou ser necessária a divisão o tumor em duas regiões. Para a aplicação da ECT em cada uma das regiões o aplicativo determinou o uso de seis eletrodos em duas linhas paralelas com distância de 1,8 cm entre os eletrodos de polaridade diferente (d) e distância de 3,2 cm para os eletrodos com mesma polaridade (l). A Figura A5 apresenta o painel de simulação para este tumor, que precisa ser dividido. As Figuras A6 e A7 mostram, respectivamente, a representação da distribuição do campo elétrico para os parâmetros otimizados e a representação do posicionamento dos eletrodos para uma das metades do tumor.

Figura A5. Painel de simulação e resultados da otimização para um tumor que precisa ser dividido.

Otimiza_eletrodos

Otimização da posição dos eletrodos

Dimensão X do Tumor: 10 cm

Dimensão Y do Tumor: 10 cm

Inserção de Dados

Usar precisão de 2 números significativos preferencialmente

Utilizar o ponto '.' para separar casas decimais. Ex: 1.1

Optimizar

Dimensões do Tumor

Altura = 10 cm

Largura = 10 cm

Volume = 523.5988 cm³

Retornar à Tela Inicial

Procedimento

Para um tumor com as medidas dadas, o tumor deve ser dividido em 2 como mostrado na Figura A. Utilizar o número de eletrodos dado pela otimização. Posicionando os eletrodos a partir do centro de uma das regiões utilizando as distâncias fornecidas pela otimização. Ambas as regiões devem ser eletroporadas desta maneira e ao final aplicar o mesmo procedimento no centro do tumor para uma cobertura total do mesmo. Os eletrodos devem ser introduzidos até a profundidade do tumor como mostrado na Figura B.

Figura A

Figura B

Otimização

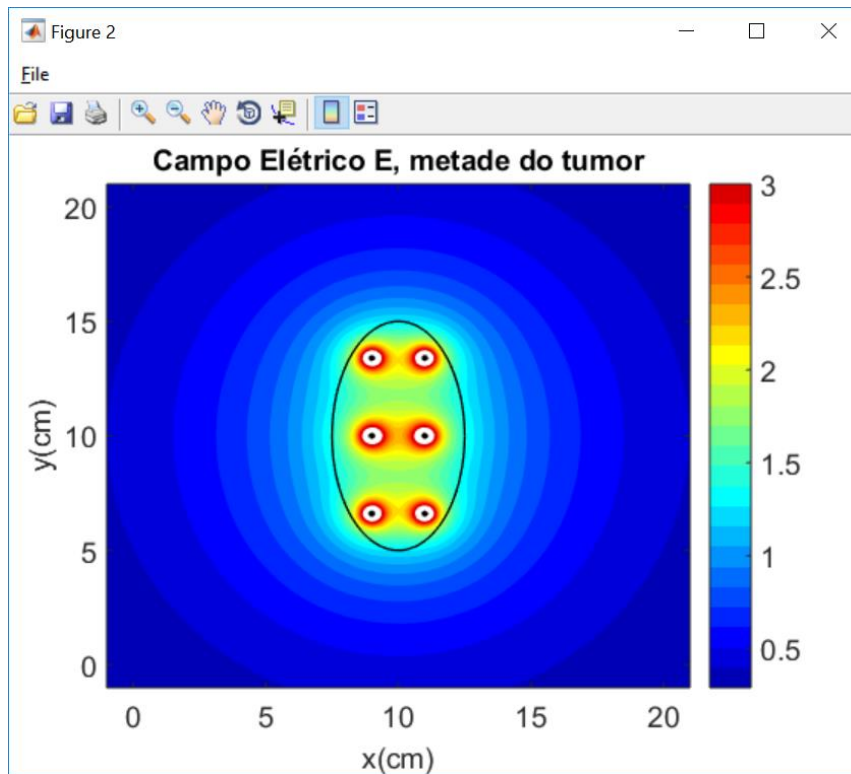
Nº de eletrodos: 6

Distância ideal entre eletrodos de polaridade DIFERENTE (d): 1.8 cm

Distância ideal entre eletrodos de MESMA polaridade (l): 3.2 cm

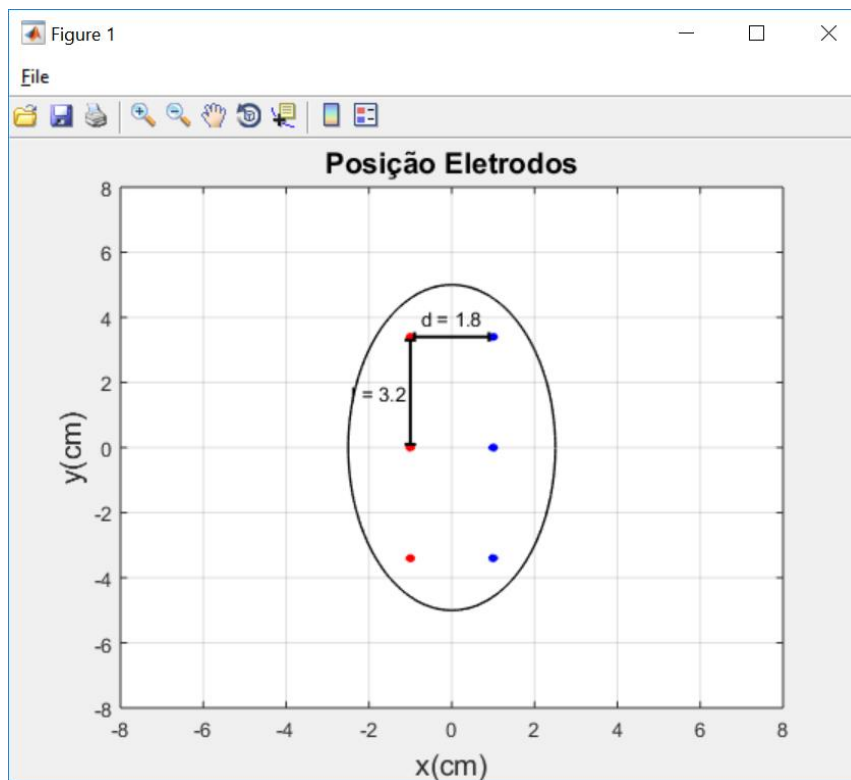
Fonte: A Autora (2017)

Figura A6. Distribuição do campo elétrico para um tumor de 10 cm por 10cm.



Fonte: A Autora (2017)

Figura A7. Representação do posicionamento dos eletrodos para um tumor de 10 cm por 10 cm.

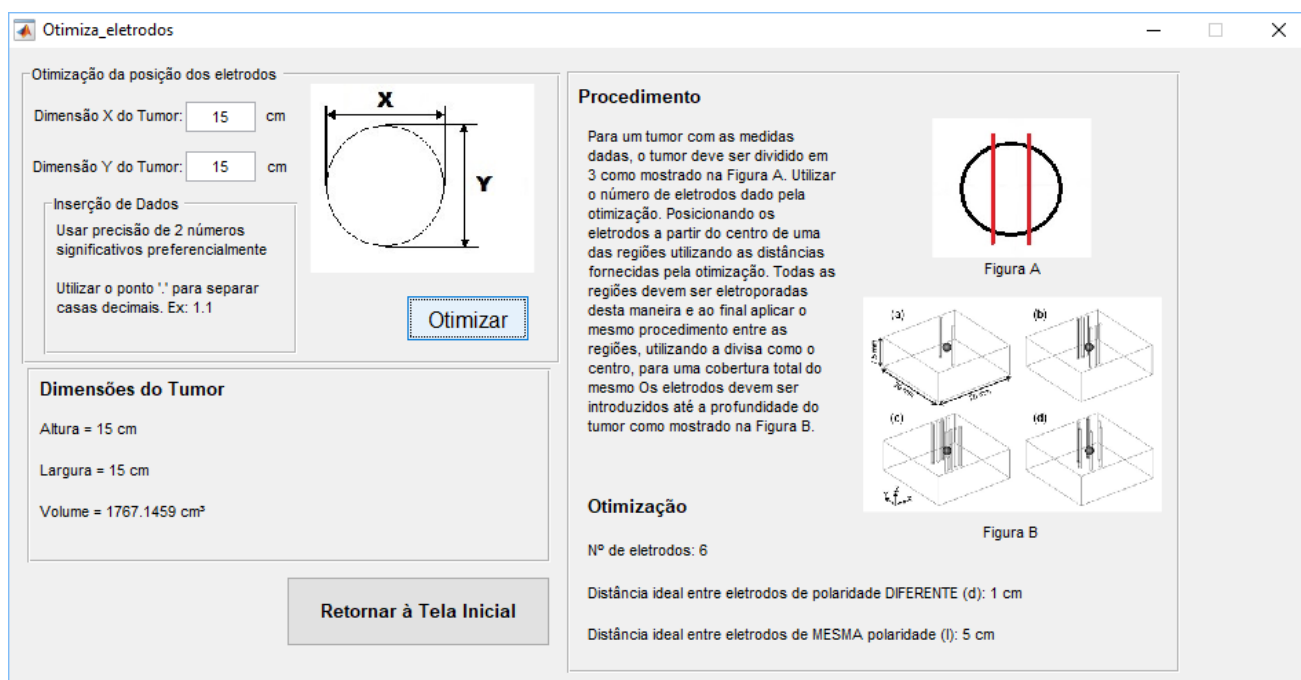


Fonte: A Autora (2017)

Tumor de 15 cm por 15 cm

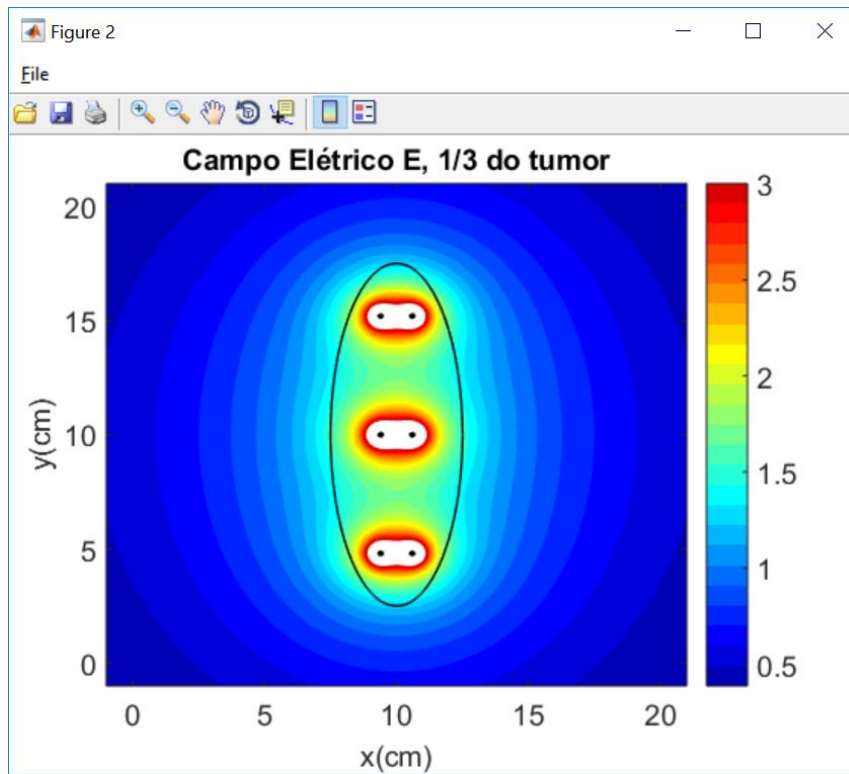
Para um tumor com dimensões de 15 cm por 15 cm, o sistema determinou ser necessária a divisão o tumor em três regiões. Para a aplicação da ECT em cada uma das regiões o aplicativo determinou o uso de seis eletrodos em duas linhas paralelas com distância de 1cm entre os eletrodos de polaridade diferente (d) e distância de 5 cm para os eletrodos com mesma polaridade (l). A Figura A8 apresenta o painel de simulação para este tumor que precisa ser dividido. As Figuras A9 e A10 mostram, respectivamente, a representação da distribuição do campo elétrico para os parâmetros otimizados e a representação do posicionamento dos eletrodos para cada região na qual o tumor foi dividido.

Figura A8. Distribuição do campo elétrico para um tumor de 12 cm por 8,7 cm.



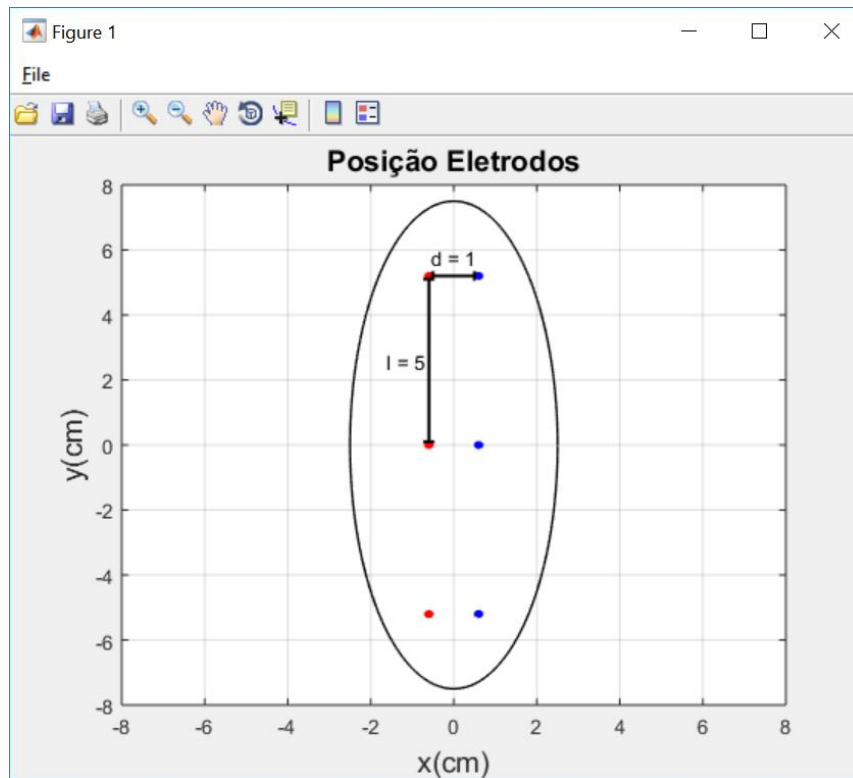
Fonte: A Autora (2017)

Figura A9. Distribuição do campo elétrico para um tumor de 15 cm por 15 cm.



Fonte: A Autora (2017)

Figura A10. Representação do posicionamento dos eletrodos para um tumor de 15 cm por 15 cm.



Fonte: A Autora (2017)

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Otimização do Posicionamento de Eletrodos na Técnica de Eletroquimioterapia

Pesquisador: Ana Maria Marques da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78897417.1.0000.5338

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.423.518

Apresentação do Projeto:

O estudo intitulado "Otimização do Posicionamento de Eletrodos na Técnica de Eletroquimioterapia" sob responsabilidade da Prof. Dra Ana Maria Marques da Silva, apresenta como instituição responsável UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA, sendo analisado pela CEP-PUCRS.

Objetivo da Pesquisa:

Desenvolver e validar um aplicativo para a otimização do posicionamento dos principais tipos de configuração de eletrodos de agulha mais comuns para a aplicação da ECT, através do estudo do comportamento do campo elétrico analítico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não representa riscos, pois se propõe apenas a desenvolver um modelo teórico e software (ApOtEI) para otimização do posicionamento dos eletrodos em eletroquimioterapia. O nível de avaliação aplicado para mensurar as consequências ou riscos, caso o software ApOtEI não esteja de acordo com os requisitos, é estabelecido através da norma ABNT NBR ISO/IEC 14598-6 (2004). Nesta pesquisa, os sujeitos da pesquisa não avaliarão o comportamento interno e a estrutura do programa desenvolvido, sendo que sua avaliação será limitada apenas à parte funcional do software, de acordo com as especificações propostas. O avaliador é advertido que o aplicativo/software está em fase de testes e não deve ser

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puccrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.423.518

utilizado para aplicação clínica. Dessa forma, os riscos envolvidos referem-se apenas ao desconforto dos sujeitos em dispenderem seu tempo na avaliação das funcionalidades do software.

Benefícios:

A pesquisa contribuirá para garantir qualidade e segurança nos processos de planejamento e aplicação da eletroquimioterapia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

sem considerações

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS no.466 de 2012 e da Norma Operacional no.001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_998348.pdf	14/11/2017 11:06:41		Aceito
Outros	cartaRespostaPendencias07nov17.doc	14/11/2017 11:06:08	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Outros	cartaRespostaPendencias07nov17assinada.pdf	07/11/2017 12:12:05	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Outros	cartaRespostaPendencias07nov17.pdf	07/11/2017 12:10:16	Ana Maria Marques da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_conhecimento_resp_local.pdf	27/10/2017 14:23:52	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	28/09/2017 17:01:57	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_Luisa.pdf	28/09/2017	LUISA ENDRES	Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.423.518

Outros	Curriculo_Luisa.pdf	17:00:32	RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_Dario.pdf	28/09/2017 16:59:33	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_Ana_Maria.pdf	28/09/2017 16:59:13	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	28/09/2017 16:58:15	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Outros	Questionario.docx	28/09/2017 16:57:34	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Outros	CartadeAprovacaodaComissaoCientifica 1506022762479.pdf	22/09/2017 11:38:38	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento_Luisa.docx	22/09/2017 11:36:57	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DocumentoUnificadodoProjetodePesqui sa_1506022762479.pdf	22/09/2017 11:35:16	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Outros	CartaApresentacao.pdf	22/09/2017 11:34:39	LUISA ENDRES RIBEIRO DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Dezembro de 2017

Assinado por:

Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puocs.br



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br