JOSÉ ALEJANDRO AMAYA PALACIO

**GERADOR DE SINAIS PARA APLICAÇÃO DA
ESPECTROSCOPIA DE BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA NA
DETECÇÃO DE CÂNCER**

**SÃO PAULO
2017**

JOSÉ ALEJANDRO AMAYA PALACIO

**GERADOR DE SINAIS PARA APLICAÇÃO DA
ESPECTROSCOPIA DE BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA NA
DETECÇÃO DE CÂNCER**

Tese apresentada à Escola Politécnica da
Universidade de São Paulo para obtenção
do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração:
Microeletrônica

Orientador:
Prof. Dr. Wilhelmus Van Noije

São Paulo
2017

Este exemplar foi revisado e corrigido em relação à versão original, sob responsabilidade única do autor e com a anuência de seu orientador.

São Paulo, _____ de _____ de _____

Assinatura do autor: _____

Assinatura do orientador: _____

Catálogo-na-publicação

**Amaya Palacio, José Alejandro
GERADOR DE SINAIS PARA APLICAÇÃO DA
ESPECTROSCOPIA DE BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA NA
DETECÇÃO DE CÂNCER
/ J. Amaya Palacio. – versão corr. -- São Paulo, 2017.
155 p.**

**Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da
Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de
Sistemas Eletrônicos.**

**1. Microeletrônica, 2. Circuitos Integrados, 3. Espectroscopia
de Bioimpedância Elétrica, 4. Tecnologia CMOS.
Universidade de São Paulo.
Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Sistemas
Eletrônicos II. t.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Wilhelmus Van Noije pelo ensino em todos os aspectos da vida e pela oportunidade de desenvolver meu trabalho de doutorado na Universidade de São Paulo.

A todos meus professores pelas contribuições e orientações recebidas.

Ao CNPQ – Conselho para o Desenvolvimento Científico y Tecnológico do Brasil pelo suporte e colaboração.

Ao Laboratório de Sistemas Integráveis – LSI por facilitar suas infraestruturas físicas.

Aos meus colegas do DMPSV: Hugo, Thiago, Lucas, Bruno, Fabian, Sergio, Johanny, Juan José, Jorge, Armando, Paulo.

Ao meu Compadre Valdomiro, à sua esposa Jenny e aos meus afilhados pela colaboração, companhia e apoio em todo momento.

Aos integrantes do grupo PAD: Professor Doutor Kofuji Takeo, Kenji, Carlos, Juan Carlos, Jorge, Héctor, Thiago, Rómulo, José, Meire, Stelvio.

Aos Professores João Martino e Paula Agopian do Laboratório de caracterização e aos meus colegas Ricardo Rangel e Alberto Oliveira pela colaboração e orientação nos testes dos circuitos.

Á Silvana Leonor Da Silva, pela toda sua colaboração e disposição para ajudar às pessoas.

RESUMO

No intervalo de valores de frequência de poucos kHz até 1 MHz, nomeado às vezes como região de dispersão β , as estruturas das células são o principal determinante da impedância do tecido. Esse é o fundamento básico da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica – EBE, a qual tem importância significativa como ferramenta de diagnóstico do câncer de colo no útero – CCU.

A EBE consiste na medição de impedância elétrica do tecido cervical para diferentes valores de frequência. A diferença do comportamento no valor da impedância na frequência entre o tecido normal e o cancerígeno é usada para detectar o nível de neoplasia.

Um bloco importante do Sistema EBE é o bloco gerador de sinal, o qual está composto principalmente de: a) Oscilador Controlado Numericamente – NCO, b) Conversor Digital – Analógico – DAC e c) Fonte de Corrente Controlada por Tensão – VCCS.

O Objetivo do presente trabalho foi o projeto dos blocos principais do Gerador de Sinal para aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica na Detecção do Câncer no colo do Útero. O Gerador de Sinal é composto de: Oscilador Controlado Numericamente baseado no algoritmo de CORDIC, Conversor Digital – Analógico de 10 bits e Fonte de Corrente Controlada por Tensão. É apresentado o projeto do Oscilador Controlado Numericamente (NCO) de 10 bits baseado na arquitetura iterativa do CORDIC e otimizado em termos da área. O NCO foi implementado na Tecnologia CMOS do Processo da TSMC 180 nm por meio do FREE MINI@SIC IMEC-TSMC 2015. As especificações do projeto foram obtidas dos requerimentos da aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica – EBE na detecção do Câncer no Colo do Útero – CCU. A arquitetura proposta é composta fundamentalmente de: seletor de frequência de 5 bits, gerador do valor angular, bloco de pré-rotação, unidade aritmética do CORDIC, Unidade de Controle e tabela de busca da referência para arco-tangente. A área do núcleo para este componente foi de $133\mu\text{m} \times 133\mu\text{m}$, ou seja, $0,017689 \text{ mm}^2$. Foi configurado para gerar 32 valores de frequência de sinais sinusoidais no intervalo de valores de frequência de 100 Hz até 1 MHz com um erro máximo de 0,00623% entre os valores de frequência obtidos da simulação e os resultados experimentais. O Conversor Digital – Analógico foi projetado no nível do esquemático numa arquitetura *Current-Steering* Segmentada 6-4 com valores de $\text{DNL} < 0,1 \text{ LSB}$ e $\text{INL} < 0,2 \text{ LSB}$ obtidos na análise de corners. O circuito VCCS foi projetado, simulado e fabricado em Tecnologia CMOS da TSMC 130 nm com polarização de 1,3 V. A Fonte de Corrente de Howland proposta foi baseada no amplificador operacional auto polarizado complementar de cascode dobrado (SB-CFC). De acordo com os requerimentos do padrão internacional IEC:60601-1 o valor pico da corrente sinusoidal foi ajustado em $10 \mu\text{A}$. De acordo com aplicação da EBE para a CCD, as especificações do SB-CFC-AO foram calculadas para obter uma corrente sinusoidal na faixa de frequência de 100 Hz até 1 MHz com impedância de saída maior do que $1 \text{ M}\Omega$ a 1 MHz de frequência. Foram executadas simulações post-layout e os principais resultados foram: $10 \pm 0,0035 \mu\text{A}$ para a amplitude na corrente de saída na faixa de frequência especificada com $5 \text{ k}\Omega$ de resistência de carga, valores de impedância de saída maiores do $1,6 \text{ M}\Omega$ a 1 MHz; variações na amplitude da corrente de saída menores do que 0,4% para impedância de carga de 10Ω até $5 \text{ k}\Omega$. O resultado experimental em termos de não-linearidade apresentou o máximo de 2% da plena escala. De acordo com os resultados obtidos, o desempenho do VCCS é adequado para aplicações da EBE na CCD.

ABSTRACT

In the frequency range of a few kHz to 1 MHz, sometimes referred to as the β dispersion region, cell structures are the main determinant of tissue impedance. That is a basic fundamental of Electrical Bio-Impedance Spectroscopy – EBS, which has a significant importance as a diagnostic tool for Cervical Cancer Detection - CCD.

EBS consists in the measurements of Electrical Impedance of cervical tissue at different values of frequency. The difference of behavior of impedance value in the frequency of normal tissue and cancerous tissue is used to detect the level of neoplasia.

An important block of EBS System is the block signal generator, which is mainly composed of: a) Numerically Controlled Oscillator - NCO, b) Digital to Analog Converter - DAC and c) Voltage Controlled Current Source – VCCS.

The aims of this work was to design the main blocks of a Signal Generator for Electrical Bio-Impedance Spectroscopy applied to Cervical Cancer Detection. The signal generator is composed by: CORDIC-Based Numerically Controlled Oscillator, 10-bits Digital-to-Analog Converter and Voltage Controlled Current Source - VCCS. A 10-bit Numerically Controlled Oscillator (NCO) based on the iterative architecture of COordinate Rotation DIgital Computer (CORDIC) optimized in terms of area is presented. The NCO was implemented in a TSMC CMOS 180 nm technology process on the FREE MINI@SIC IMEC-TSMC. The design specifications were obtained from the requirements for application of Electrical Bio-Impedance Spectroscopy (EBS) to Cervical Cancer Detection (CCD). The proposed architecture is basically composed by: 5-bit frequency selector, angle generator, pre-rotator block, CORDIC Arithmetic Unit, Control Unit and lookup table for arctangent reference. The area of this IC for the CORE circuit was $133\mu\text{m} \times 133\mu\text{m}$, i.e. $0,017689 \text{ mm}^2$. It was configured in order to generate 32 different frequencies for output sinusoidal signals in the frequency range of 100Hz up to 1MHz with maximum error of 0,00623% in frequency values obtained of comparison of theoretical and experimental results. The 10 bits DAC was implemented in a 6-to-4 Current Steering Segmented architecture with $\text{DNL} < 0,1 \text{ LSB}$ and $\text{INL} < 0,2 \text{ LSB}$ obtained from corners analysis. The circuit VCCS was designed, simulated and fabricated in TSMC 130 nm CMOS technology at 1.3V power supply. The proposed Howland Current Source is based on Self-Biased Complementary Folded Cascode (SB-CFC) Operational Amplifier (OA). Complying with the requirements for medical electrical equipment of international standard ABNT-NBR-IEC-60601-1 the sinusoidal current peak amplitude was settled at $10 \mu\text{A}$. In accordance with the requirements of the EBS for CCD, the specifications for the SB-CFC-OA were calculated to meet the 100 Hz to 1 MHz frequency range for the sinusoidal output current and the output impedance higher than $1 \text{ M}\Omega$ at 1 MHz frequency. Post-layout simulations were run and the main results were: $10 \pm 0.0335 \mu\text{A}$ for the output current peak amplitude over the specified frequency range and with $5 \text{ k}\Omega$ load impedance; values above $1.6 \text{ M}\Omega$ output impedance @ 1 MHz; nominal current amplitude variations lower than 0.4% for load impedances in the range of 10Ω up to $5 \text{ k}\Omega$. And the experimental result for maximum non-linearity was 2% of full scale. From these results, the performance of the VCCS is adequate for EBS-CCD applications.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E FORMULAÇÃO DO PROBLEMA	11
1.1	Considerações Gerais.....	11
1.2	Motivação - Justificativa.....	12
1.3	Objetivos.....	15
1.4	Organização do documento	16
2	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DO SISTEMA DE BIOIMPEDÂNCIA	17
2.1	Revisão Bibliográfica	17
2.1.1	Câncer cervical e neoplasia intracervical.....	17
2.1.2	Métodos para Diagnóstico de Câncer Cervical.....	20
2.1.3	Técnicas mais utilizadas para o diagnóstico de câncer cervical	21
2.1.4	Cuidados a serem levados em conta	23
2.2	Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica – Fundamentos Teóricos	26
2.2.1	Implementação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica.....	32
2.3	Blocos Principais do sistema de EBE	39
2.3.1	Osciladores Senoidais	39
2.3.2	Conversores Digital – Analógico	40
2.3.3	Fonte de Corrente Controlada por Tensão.....	42
3	PROJETO DOS BLOCOS PRINCIPAIS DA EBE E RESULTADOS EXPERIMENTAIS	49
3.1	Oscilador Senoidal Controlado Numericamente	49
3.1.1	Algoritmo de <i>Cordic</i>	49
3.1.2	Configuração do NCO	58
3.1.3	Implementação do NCO.....	68
3.1.4	Resultados Experimentais	72
3.1.5	Outros Resultados Experimentais do Oscilador Controlado Numericamente ..	73
3.2	Conversor Digital - Analógico.....	76
3.2.1	Especificações do Projeto	76
3.2.2	Estratégia de Projeto da Fonte de Corrente.....	82
3.3	Fonte de Corrente Controlada por Tensão	86
3.3.1	Resultados Experimentais da Fonte de Corrente Controlada por Tensão.....	86
4	ALGORITMOS PARA APLICAÇÃO DA ESPETROSCOPIA DA BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA	92
4.1	Metodologia para obtenção dos parâmetros do modelo COLE-COLE:.....	94
5	CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO.....	106

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109
APÊNDICES	116
A.1. Artigo apresentado no IEEE-LASCAS 2015. VI LATIN-AMERICAN SYMPOSIUM ON CIRCUITS AND SYSTEMS. IEEEExplore, 2015. p. 1-5. DOI: 10.1109/LASCAS.2015.7250456 ISBN: 978-1-4799-8331-5.	117
A.2. Artigo Publicado nos <i>Proceedings</i> do IEEE- IFCS-2016. 2016 IEEE International Frequency Control Symposium Proceedings. New Orleans: IEEE Proceedings. 2016. p. 64-69. IEEE Catalog Number: CFP16FRE-ART. ISBN: 978-1-5090-2091-1.....	123
A.3. Artigo Publicado na Revista Científica “Analog Integrated Circuits and Signal Processing- Springer”. Analog Integrated Circuits and Signal Processing, p. 1-7, 2016. ISSN 0925-1030 DOI: 10.1007/s10470-016-0828-8. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1007/s10470-016-0828-8 >.	131
A.4. Artigo sobre algoritmos para estimação dos parâmetros do modelo COLE-COLE a partir dos dados da aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica. (Ainda não submetido).	142

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1. Representação esquemática da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica - EBE.	
.....	14
Figura 1-2. Blocos principais que constituem o objetivo do trabalho de pesquisa.	15
Figura 2-1. Ciclo celular de HPV adaptado de (FRAZER, 2004) e (OLIVEIRA, 2011).	18
Figura 2-2. Representação esquemática das lesões precursoras do carcinoma invasor no colo do útero.....	19
Figura 2-3. Biopsia Cervical.....	21
Figura 2-4. Biopsia Cervical, amostra de tecido em formato de cone.....	22
Figura 2-5. Descrição ilustrativa da colposcopia.....	22
Figura 2-6. Esquema descritivo da aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica em termos do valor de frequência do sinal de corrente aplicado.	26
Figura 2-7. Diagrama de blocos de um <i>bioimpedanciômetro</i> apresentado em (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007).	28
Figura 2-8. Características elétricas dos tecidos. Tomado e adaptado de (SCHWAN, 1957).....	28
Figura 2-9. Circuito equivalente correspondente à equação COLE-COLE com o valor $\alpha = 0$	30
Figura 2-10. Curva de resistividade para tecidos: escamoso normal, carcinoma invasivo e colunar. (OLARTE ECHEVERRI, ARISTIZÁBAL BOTERO, <i>et al.</i> , 2012)... ..	32
Figura 2-11. Equipamento projetado na Universidade de Sheffield - UK pelo professor BRYAN BROWN e os seus colaboradores (BROWN, MILNES, <i>et al.</i> , 2005).....	33
Figura 2-12. Arquitetura Current-Steering (HERNÁNDEZ, 2008).....	42
Figura 2-13. Fonte de Corrente <i>load-in-loop</i> (SEOANE, BRAGOS e LINDECRANTZ, 2006).	43

Figura 2-14. Fonte de corrente <i>load-in-loop</i> modificada em (SILVERIO e SILVERIO, 2012).....	44
Figura 2-15. Configuração da Fonte de Corrente de Howland Melhorada.....	45
Figura 2-16. Esquemático do Amplificador CFC (SONG, KWON, <i>et al.</i> , 1999).....	46
Figura 2-17. Topologia completa do amplificador operacional Folded Cascode (FRANCO NETO, 2006)	46
Figura 2-18. Esquema simplificado do Amplificador de Instrumentação local current Feedback com carga espelho de corrente na entrada da transcondutância (WORAPISEK, DEMOSTHENOUS e LIU, 2010).	47
Figura 3-1. Diagrama esquemático do funcionamento do algoritmo CORDIC.....	51
Figura 3-2. Relação trigonométrica para os ângulos de rotação.....	52
Figura 3-3. Estrutura Bit-Paralelo Iterativa do Algoritmo CORDIC.	55
Figura 3-4. Estrutura Bit-Paralela Iterativa do algoritmo CORDIC, de maneira alternativa. ..	56
Figura 3-5. Gráfico da Função seno obtida por meio algoritmo CORDIC com $N = 8$ iterações.....	56
Figura 3-6. Estrutura Bit-Paralela Desenrolada (<i>Unrolled</i>) para $N = 8$ iterações do algoritmo CORDIC.....	57
Figura 3-7. Estrutura Bit-Serie Iterativa para o Algoritmo CORDIC.	58
Figura 3-8. Diagrama de blocos do circuito NCO.	59
Figura 3-9. Diagrama de blocos do circuito gerador de ângulos.	60
Figura 3-10. Representação da fase do ângulo.	62
Figura 3-11. Diagrama de tempo do CORDIC.	65
Figura 3-12. Arquitetura da Unidade Aritmética do CORDIC.	66
Figura 3-13. Layout do Oscilador Senoidal Controlado Numericamente. CORDIC Bit-Paralelo Iterativo. Dimensões 133 um X 133 um. Implementado em Tecnologia CMOS 180 nm.	69
Figura 3-14. Imagem do GDS (esquerda) e foto do chip fabricado (direita).....	70
Figura 3-15. Foto da placa de avaliação para testes do chip fabricado.	71
Figura 3-16. Microfotografia do Circuito Integrado Fabricado por meio do Free Mini-Asic IMEC-TSMC 2015.....	74
Figura 3-17. Sinais de saída (Seno e Cosseno) obtidas na simulação no CADENCE-AMS da Arquitetura Bit-Paralela Iterativa do algoritmo de CORDIC.....	75

Figura 3-18. Sinal de saída da FPGA EP3C5e144C8 - Cyclone III de ALTERA com a implementação da arquitetura de CORDIC Bit-paralela Iterativa.	75
Figura 3-19. Aproximação por meio da área para estimação do fator ótimo de segmentação.	78
Figura 3-20. Arquitetura <i>Current-Steering</i> Segmentada m/N para o DAC.....	79
Figura 3-21. Arquitetura dos 6 bits MSB para implementação das fontes de corrente unitárias.	80
Figura 3-22. Esquema da Célula básica de corrente.....	81
Figura 3-23. Característica da Área mínima dos transistores da fonte de corrente em termos da tensão de Overdrive.....	82
Figura 3-24. Resultado em termos do SFDR para análise de <i>corner sf</i> (pior caso, menor valor do SFDR obtido) obtido da simulação com <i>spectre</i> do DAC 10 bits <i>Current-Steering</i>	84
Figura 3-25. Resultado em termos do INL para análise da <i>corner sf</i> (pior caso) obtido da simulação com <i>spectre</i> do DAC 10 bits <i>Current-Steering</i>	84
Figura 3-26. Resultado em termos do DNL para análise da <i>corner sf</i> (pior caso) obtido da simulação em <i>spectre</i> do DAC 10 bits <i>Current-Steering</i>	85
Figura 3-27. Distribuição dos dedos (<i>fingers</i>) para garantir um melhor casamento entre os transistores A e B.	86
Figura 3-28. Análise de simulação post-layout das corners para o circuito VCCS.....	87
Figura 3-29. Microfotografia do Circuito Integrado Fonte de Corrente Controlada por tensão.	89
Figura 3-30. Layout implementado para o VCCS.	89
Figura 3-31. Impedância de saída do bloco VCCS.	90
Figura 3-32. Análise de não-linearidade obtido de simulação para o bloco VCCS.....	90
Figura 3-33. Análise de não-linearidade obtido de teste experimental do bloco VCCS.	91
Figura 3-34. Placa de Circuito Impresso para testes do bloco VCCS fabricado.	91
Figura 4-1. Resultados da Aplicação do Algoritmo da Regressão Senoidal baseado no padrão internacional IEEE 1057-2010.	94
Figura 4-2. Representação Circuito Elétrico do Modelo COLE-COLE com o valor do parâmetro $\alpha = 0$	95
Figura 4-3. Digrama de Nyquist do Modelo COLE-COLE com o valor do parâmetro $\alpha = 0$	96

Figura 4-4. Representação Circuito Elétrico do Modelo COLE-COLE com o valor do parâmetro $\alpha \neq 0$.	96
Figura 4-5. Diagrama de Nyquist correspondente à equação do modelo COLE-COLE com o valor do parâmetro $\alpha \neq 0$.	97
Figura 4-6. Bode diagram for modulus of impedance generated data noisy for comparison with (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009) .	100
Figura 4-7 – Foto da célula Dummy comercial <i>Universal Dummy Cell 4 – UDC4</i> .	102
Figura 4-8 - Fotografia da célula Dummy com os eletrodos ligados	103
Figura 4-9. Diagrama de Bode $Z\omega$ da Célula Dummy UDC-4.	103
Figura 4-10. Diagrama de Bode AngleZω Célula Dummy UDC-4.	104
Figura 4-11. Diagrama de Nyquist Célula Dummy UDC-4.	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 2-1. Equivalência entre os sistemas Bethesda e Richart (MIRANDA, 2005).	19
Tabela 2-2. Efeitos da corrente elétrica no corpo humano (NISKIER, 2000).	25
Tabela 2-3. Relação entre frequência e limiar de sensação.	25
Tabela 2-4. Análise comparativa de osciladores senoidais.	40
Tabela 2-5. Estado da arte de conversores digital analógico	41
Tabela 2-6. Características comparativas de fontes de corrente controladas por tensão	43
Tabela 2-7. Estado da arte de Amplificadores de Instrumentação integrados em Tecnologia CMOS.	48
Tabela 3-1. Interfaces do módulo CORDIC.	60
Tabela 3-2. Representação binária em relação aos quadrantes do ângulo.	63
Tabela 3-3. Valores de <i>tan</i> – 1 calculados e convertidos para implementação da tabela de arco tangente em RTL.	67
Tabela 3-4. Resultados de área e dissipação de potência totais obtidos entre duas arquiteturas do NCO extraídos em nível de portas lógicas (pós síntese física).	72
Tabela 3-5. Resultados de simulação em termos do DNL, INL e SFDR para os diferentes corners do DAC 10 Bits <i>Current Steering</i> Segmentado	85
Tabela 3-6. Valores das dimensões do Amplificador Operacional de Cascodo Dobrado Auto- polarizado CFC-AO apresentado na Figura 2-16.	87
Tabela 3-7. Análise de corners para avaliar estabilidade em frequência para o circuito VCCS.	88
Tabela 4-1. Comparação com (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009).	99
Tabela 4-2. Valores do desvio padrão de cada parâmetro apresentados em (KUN, RISTIC, <i>et al.</i> , 1999).	100
Tabela 4-3. Resultados obtidos com o algoritmo proposto para comparação com (KUN, RISTIC, <i>et al.</i> , 1999).	101
Tabela 4-4. Comparação do erro dos modelos com todos os dados.	101
Tabela 4-5. Comparação do erro dos modelos com dados confiáveis.	102

Tabela 4-6. Comparação dos valores obtidos por médio do algoritmo de regressão circular.	103
---	-----

ABREVIATURAS

CCU	Câncer no Colo do Útero
CCII	<i>Current Conveyor</i> de Segunda Geração
EBE	Espectroscopia de Bio-Impedância Elétrica
EIS	<i>Electrical Impedance Spectroscopy</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NIC	Neoplasia Intra-Cervical
VCCS	<i>Voltage Controlled Current Source</i>
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
SIL	<i>Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MMHCS	<i>Mirrored Modified Howland Current Source</i>
MPW	<i>Multi Project Wafer</i>
BW	<i>Band Width</i>
CORDIC	<i>Coordinate Rotation Digital Computer</i>
VHDL	<i>VHSIC: Very High Speed Integrated Circuit + HDL: Hardware Description Language</i>
SFDR	<i>Spurious Free Dynamic Range</i>
INL	<i>Integral Non Linearity</i>
DNL	<i>Differential Non Linearity</i>
CMRR	<i>Common Mode Rejection Ratio.</i>
PSRR	<i>Power Supply Rejection Ratio</i>
OTA	<i>Operational Transconductance Amplifier</i>
IA	<i>Instrumentation Amplifier</i>
LUT	<i>Look-Up Table</i>
CDN	<i>Current Division Network</i>
CFC	<i>Complementary Folded Cascode</i>
HPV	<i>Human Papillomaviruses</i>

DNA	<i>Desoxirribo-Nucleic Acid</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
HSIL	Lesão Escamosa Intra-epitelial de Alto Grau
LSIL	Lesão Escamosa Intra-epitelial de Baixo Grau
DSP	<i>Digital Signal Processor</i>
NCO	<i>Numerically Controlled Oscillator</i>
MFSL	<i>Multi-Fold Least-squares Estimation</i>

1 Introdução e Formulação do Problema

1.1 Considerações Gerais

O corpo humano é composto por milhares de células que crescem, dividem-se e morrem de forma ordenada. O câncer aparece quando células em alguma parte do corpo começam a crescer sem controle, sem respeitar os limites normais, gerado por anomalias no material genético DNA. Células cancerígenas invadem outros tecidos, fazendo com que células normais virem células cancerígenas, danificando o DNA dessas células. Em tecidos normais, células com material genético danificado são reparadas ou morrem naturalmente. Em células cancerígenas o material genético danificado não é reparado e essas células não morrem, pelo contrário, geram novas células que o corpo não precisa. Essas novas células contêm o mesmo material genético danificado da célula cancerígena inicial. (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007).

O câncer no colo do útero - CCU, ou câncer cervical, é um tipo frequente de câncer nas mulheres e consiste numa patologia caracterizada pelo crescimento lento, ao início, de células cancerosas onde os tecidos passam por um processo conhecido como displasia (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007). A hipótese apresentada no livro "Estudo para a detecção antecipada do câncer no colo do útero" pelo Doutor Jorge Humberto Echeverry Perico, é a que o câncer é o resultado de um processo de evolução regressiva, induzido por mudanças aceleradas, nas quais as células-mães geram células cujas características correspondem às de organismos unicelulares que existiram há 2500 milhões de anos, com alta capacidade de adaptação e supervivência a condições adversas. Então, se a célula danosa é realmente um equivalente evolutivo de um organismo unicelular primitivo sua estrutura e funcionamento são semelhantes, observáveis e mensuráveis. As células atuais dos protozoários têm a capacidade de manter um desequilíbrio permanente com o meio externo através do bombeio constante de íons, usando sistemas complexos e com uma diferença de potencial relativamente alta entre o interior e o meio. Os organismos primitivos, por outro lado, não estabeleciam um total desequilíbrio com o meio externo, portanto a diferença de potencial deve ser menor do que para as células atuais. Constituindo-se, o valor da diferença de potencial, em uma característica que pode diferenciar umas células das outras, e que pode-se aproveitar na detecção da presença de câncer nos órgãos e tecidos.

O câncer no colo do útero - CCU, depois do câncer de mama, é o segundo tipo de neoplasia prevalente nas mulheres, com um alto número de casos e mortes por ano no mundo, de acordo com (WHO., 2007.) e (OLIVEIRA, 2011), 500 mil casos e mais de 250 mil mortes, representando um grave problema na saúde pública. "No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA), órgão do Ministério da Saúde responsável pelo combate ao câncer,

estimou no ano 2009, que em 2010 ocorreriam 18 mil novos casos de câncer no colo do útero e que 4,812 mortes em decorrência desse tipo de Câncer ocorreram em 2008 (INCA, 2009)." (OLIVEIRA, 2011).

"De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as estratégias para a detecção precoce são o diagnóstico precoce (abordagem de pessoas com sinais e/ou sintomas da doença) e o rastreamento (aplicação de um teste ou exame numa população assintomática, aparentemente saudável, com objetivo de identificar lesões sugestivas de câncer e encaminhá-la para investigação e tratamento). O teste utilizado em rastreamento deve ser seguro, relativamente barato e de fácil aceitação pela população, ter sensibilidade e especificidade¹ comprovadas, além de relação custo-efetividade favorável²".

A espectroscopia da bioimpedância elétrica – EBE tem sido utilizada como método diagnóstico de diferentes doenças (ABDUL, BROWN, *et al.*, 2006), (APONTE e CARO, 2006), (BARROW e WU, 2007) (DUA, BEETNER, *et al.*, 2004) (MIRANDA, 2005) (SEOANE MARTINEZ, 2007) (RIGAUD, MORUCCI e CHAUVEAU, 1996), entre outros. Destaca-se, de acordo com os resultados obtidos, o alto potencial da EBE para ajudar no rastreamento de doenças incluindo o câncer de colo no útero – CCU.

As medições da bioimpedância elétrica para detecção do câncer são relativamente de baixo custo, visto que requerem unicamente um dispositivo para geração de corrente e medição de tensão. A necessidade de uma técnica não-invasiva e de baixo custo, permite que a medição da bioimpedância elétrica seja uma opção atrativa como dispositivo de diagnóstico.

Neste trabalho de pesquisa se apresenta o desenvolvimento de um circuito gerador de sinais para detecção precoce de câncer no colo do útero - CCU de baixo custo e atendendo compromissos entre o consumo de potência e o desempenho.

1.2 Motivação - Justificativa

O câncer no colo do útero - CCU é a segunda causa de morte nas mulheres no mundo depois do câncer de mama. De acordo com (BROWN, MILNES, *et al.*, 2005), na Inglaterra e Wales ocorrem 2700 casos anualmente, não entanto o CCU é potencialmente evitável

¹ **Sensibilidade:** é a fração dos testes feitos que obtiveram um resultado positivo entre aqueles que possuem a doença, mede a capacidade do teste para identificar corretamente uma doença entre aqueles que a possuem. **Especificidade:** é a fração dos testes que obtiveram um resultado negativo entre aqueles que não possuem a doença, mede a capacidade do teste em excluir corretamente aqueles que não possuem a doença.

²http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/deteccao_precoce acesso, agosto de 2012. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer Control. Knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Switzerland: WHO, 2007. Disponível em: <www.who.int/cancer/modules/Prevention%20Module.pdf>. Acesso em: 2 abr. 2012.

por meio de programas de rastreamento e atenção na fase pré-invasiva. Programas de rastreamento têm sido aplicados baseados na citologia cervical, com a qual se tem aproximadamente uma sensibilidade de 50% em alguns estudos aplicando um só teste. Muitos desses programas de rastreamento tem alta efetividade dado a longa fase pré-invasiva da neoplasia intra-cervical (NIC). No entanto, a operação de tais programas de rastreamento tem alto custo com um valor aproximado de £150 milhões a cada ano somente no Reino Unido.

Nos países em via de desenvolvimento (os quais apresentam 80% dos casos em nível mundial), programas eficientes de rastreamento são difíceis de implementar, principalmente devido a razões logísticas e econômicas. Portanto, faz-se necessário desenvolver técnicas alternativas para a detecção precoce do câncer no colo do útero. (WHO., 2007.)

Dentre as técnicas para detecção do câncer destaca-se o teste de Papanicolau de baixo custo, mas de resultado demorado (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007). Diante disso outros autores (TUMER, RAMANUJAM, *et al.*, 1998), (BROWN, TIDY, *et al.*, 2000), (JONES, SMALWOOD, *et al.*, 2003) e (URQUIZA, GUEVARA, *et al.*, 2005) reportam diferentes estudos para fazer a detecção antecipada de câncer no colo do útero relacionados principalmente aos conceitos da espectroscopia da bioimpedância elétrica - EBE e das propriedades óticas dos tecidos.

O baixo custo, a fácil aplicação, a rapidez no resultado e as altas especificidade e sensibilidade (BROWN, TIDY, *et al.*, 2000), (SINGER, COPPLESON, *et al.*, 2003), e (DUA, BEETNER, *et al.*, 2004); são características da espectroscopia da bioimpedância elétrica - EBE que a fazem adequada na detecção antecipada de câncer no colo do útero.

A espectroscopia da bioimpedância elétrica - EBE baseia-se na diferença do comportamento elétrico dos tecidos normais em relação àqueles que têm algum nível de neoplasia. Para sua aplicação, estabelece-se uma configuração de quatro eletrodos (dois para injeção de corrente e os restantes para medição de tensão), como é apresentado na Figura 1-1. Dessa maneira aplica-se um sinal de corrente ao tecido sob teste com um valor de frequência variável (desde 100 Hz até 1 MHz) ao mesmo tempo que se mede a tensão. Com os valores adquiridos de tensão e corrente calcula-se o valor da impedância elétrica e analisa-se o gráfico em relação à frequência (Diagrama de Bode). Da análise do espectro da impedância elétrica pode-se estabelecer o nível de neoplasia que apresenta o tecido.

Desenvolver um circuito integrado que permita gerar os sinais adequados para aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica - EBE na detecção precoce de câncer no colo do útero - CCU é uma tarefa desafiante que vai contribuir com os atuais avanços na implementação de equipamentos de baixo custo tornando acessível os testes para um maior número de pessoas.

Este trabalho está justificado pela necessidade de propor alternativas para diagnosticar antecipadamente e com baixo custo o nível de câncer de colo útero.

Na *Universidade Industrial de Santander – UIS (Colômbia)*, os grupos de pesquisa CEMOS (Controle, Eletrônica, Modelamento e Simulação) e CIMBIOS (Ciência de Materiais

Biológicos e Semicondutores), têm desenvolvido vários *bioimpedanciômetros* (ROBLES e CHÁVEZ, 2005), (APONTE e CARO, 2006) e (BARRERA e CANOVA, 2008) com o fim de avaliar a técnica da Espectroscopia de Bioimpedância Elétrica, mas ainda não se atingem as especificações exigidas pelos padrões de equipamento eletro-médico para aplicar os equipamentos desenvolvidos nos pacientes o para fazer a medição nos tecidos com a exatidão requerida. Devido ao fato que ainda não se tem os equipamentos prontos, os estudos de pesquisa apresentados em (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007) foram feitos usando o equipamento MARK III da Universidade de Sheffield (Reino Unido). O Equipamento foi projetado na Universidade de Sheffield (Reino Unido) pelo professor BRYAN BROWN e os seus colaboradores, e cumpre com os padrões internacionais de segurança elétrica para equipamentos médicos: **BS5724** e **ABNT-NBR-IEC-60601** (BROWN, TIDY, *et al.*, 2000).

Figura 1-1. Representação esquemática da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica - EBE.

Fonte: (LIEDTKE, 1997). Liedtke, Rudolph. Principles of Bioelectrical Impedance Analysis. 1997.

No entanto, é importante continuar com o desenvolvimento dos equipamentos com o fim de melhorar as especificações e exatidão dos resultados. Isso ajudará, nos estudos para detecção de câncer no colo do útero, a decidir se a técnica da EBE possa ser uma alternativa de baixo custo para fazer o rastreamento de CCU. Por isso, deseja-se no presente trabalho, projetar por meio de circuito integrado os blocos principais de geração do sinal de corrente procurando atingir as especificações exigidas pelos padrões internacionais de equipamento médico e garantir a exatidão e precisão requeridas para fazer testes válidos na detecção precoce de CCU. Entre os principais desafios que se devem abordar estão: a geração de um sinal de corrente de alta estabilidade e de baixo valor ($10 \mu A_p$), operação na faixa de frequência de 100 Hz – 1 MHz e alta impedância de saída (maior que 100 k Ω para valores de frequência até 1 MHz).

Dentro do grupo de pesquisa de Projetos de Sistemas VLSI do LSI/PSI/EPUSP, tem-se desenvolvido diferentes projetos de circuitos integrados, que servem como referência para o desenvolvimento do presente trabalho, tais como: “Projeto de conversores Digital-Analógico em tecnologia CMOS” (HERNÁNDEZ, 2008) - (HERNÁNDEZ HERRERA, 2015) e “Aplicação da programação geométrica no Projeto de filtros Gm-C para receptores RF CMOS” (OLIVEROS, 2010). Assim, a experiência do grupo DMPSV da EPUSP nos projetos de circuitos integrados CMOS é uma base sólida para o desenvolvimento do presente trabalho.

1.3 Objetivos

O objetivo principal do trabalho de pesquisa desta tese é desenvolver os principais blocos que constituem um circuito gerador de corrente senoidal (amplitude pico $10\ \mu\text{A}$ na faixa de frequência 100 Hz a 1 MHz) em Tecnologia CMOS, para ser utilizado na detecção do nível de Câncer no Colo do Útero - CCU usando a Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica - EBE.

Figura 1-2. Blocos principais que constituem o objetivo do trabalho de pesquisa.

Fonte: Autor.

Avaliar as diferentes arquiteturas, em termos de desempenho e consumo de potência, de circuitos geradores de sinais (osciladores senoidais controlados numericamente, Conversores Analógico-Digital e Fontes de Corrente Controladas por Tensão), com o fim de estabelecer as mais adequadas na detecção de câncer no colo do útero por meio da espectroscopia de impedância elétrica.

Projetar os blocos: Oscilador Senoidal, Conversor Digital Analógico, Fonte de Corrente Controlada por Tensão e Amplificador de Instrumentação de acordo com as especificações definidas para aplicação da EBE na Detecção do CCU.

Estudar os algoritmos de processamento de dados que permitem obter os parâmetros da EBE, e propor estratégias alternativas para melhorar o desempenho integrado à operação dos circuitos integrados ou à exatidão dos cálculos.

Formular uma metodologia que permita, a partir dos dados de impedância elétrica, obter os parâmetros do modelo COLE-COLE, e com esses estabelecer o nível de neoplasia existente.

1.4 Organização do documento

Na sequência, no capítulo 2 são apresentados os fundamentos teóricos da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica. No capítulo 3 é apresentado o projeto dos blocos principais do gerador de sinal e os resultados experimentais obtidos no trabalho. No capítulo 4 é apresentado o desenvolvimento dos algoritmos para realizar a regressão sinusoidal e a obtenção dos parâmetros do modelo COLE-COLE para o tecido do colo do útero. No capítulo 5 são apresentadas as conclusões e trabalho futuro. Em seguida, são apresentadas as referências bibliográficas, e os Apêndices com artigos desenvolvidos como produto do presente trabalho.

2 Apresentação e discussão do sistema de bioimpedância

2.1 Revisão Bibliográfica

O desenvolvimento da revisão bibliográfica começa com a análise do câncer cervical, na qual consideram-se as técnicas para detecção do câncer no colo do útero, os diferentes níveis de neoplasia e as mudanças que acontecem no tecido em relação ao nível de neoplasia que apresenta. Na sequência, realiza-se uma análise da espectroscopia da bioimpedância elétrica com o fim de estabelecer os principais conceitos envolvidos. Finalmente descrevem-se os diferentes blocos constituintes do sistema de medição da EBE para definir as principais especificações que devem atingir para o adequado desempenho do sistema.

2.1.1 Câncer cervical e neoplasia intracervical

A causa principal do câncer no colo do útero é atribuída à infecção persistente com um subconjunto de papilomavírus humano (HPVs) especialmente HPV-16 e HPV-18 e é o primeiro tipo de câncer reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization- WHO*) a ser 100% atribuível a uma infecção (FRAZER, 2004). Na tese de doutorado realizada na Faculdade de Medicina da USP, Existe câncer cervical HPV negativo?, a conclusão obtida é que “praticamente não existe carcinoma cervical HPV negativo” (OLIVEIRA, 2011) sendo os HPVs 16 e 18 responsáveis pelo 97% dos casos de câncer cervical estudados nessa pesquisa.

Os HPVs envolvidos em infecções da região anogenital podem ser classificados de acordo com a sua capacidade de gerar neoplasias malignas, em: HPVs de baixo risco oncogênico (HPV-6, 11, 40, 42, 43, 44, 55) e de alto risco oncogênico (HPV-16 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) (IARC, 2009) e (OLIVEIRA, 2011). O HPV é um vírus pequeno, que mede 52-55 [nm] de diâmetro e não possui envoltório (BAKER, NEWCOMB, *et al.*, 1991) e (OLIVEIRA, 2011), característica que o torna estável e resistente aos solventes orgânicos e ao aquecimento. De acordo com (OLIVEIRA, 2011) e (MCMURRAY, NGUYEN, *et al.*, 2001), “o HPV possui tropismo por células do epitélio escamoso. Infecta as células da camada basal, através de micro lesões, onde mantém de 50-100 cópias do genoma por célula para estabelecer uma infecção persistente”.

O epitélio está conformado por quatro camadas: basal, parabasal, escamosa e escamosa madura; esta última fica na parte externa como se apresenta na Figura 2-1. De acordo com (FRAZER, 2004) e (OLIVEIRA, 2011), o vírus papiloma consiste de cadeias duplas de DNA que se replicam exclusivamente no epitélio estratificado escamoso. Os *virions* penetram o epitélio através de micro abrasões e infectam as células indiferenciadas ou células base do epitélio (localizadas na camada mais interna do epitélio). Nessas células e na sua descendência, chamadas de células amplificadoras de trânsito, replica-se seu DNA. As células amplificadoras de trânsito povoam a camada basal do epitélio, deslocando-se para o exterior até converter-se em queratinócitos maduros na camada parabasal; o qual pode produzir verrugas na pele, as quais são características de algumas infecções dos papilomavírus. Assim, os *virions* maduros se acumulam e são liberados desde o epitélio dentro das células superficiais. Nessa última camada do epitélio, a camada escamosa madura, as células infectadas com o HPV adquirem ciclos de vida estendidos, mantêm a capacidade de proliferar e tendem a desenvolver e perpetuar mutações no DNA das células infectadas. Tais células são consideradas com displasia, e uma marcada displasia do epitélio cervical é a precursora de uma lesão maligna cervical.

Figura 2-1. Ciclo celular de HPV adaptado de (FRAZER, 2004) e (OLIVEIRA, 2011).

Os diferentes estágios de progressão da lesão intra-epitelial estão classificados de diferentes maneiras, destacando-se os sistemas de classificação Bethesda e de Richart. Na Tabela 2-1 apresenta-se a correspondência entre os sistemas de classificação para diagnóstico de CCU. Utilizam-se as seguintes convenções: **NO** Normal, **ASC-US** (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, **ASC-H** (*Atypical Squamous Cells-High level*) Células escamosas atípicas, não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau, **LSIL** (*Low-grade Squamous Intra-*

epithelial Lesion) Lesão Escamosa Intra-epitelial de baixo grau, **HSIL** (*High-grade Squamous Intra-epithelial Lesion*) Lesão Escamosa Intra-epitelial de alto grau, **CAI** Carcinoma Escamoso Invasivo, **NIC** Neoplasia Intra Cervical.

Tabela 2-1. Equivalência entre os sistemas Bethesda e Richart (MIRANDA, 2005).

Sistema Bethesda	Referência (MIRANDA, 2005)	Sistema Richart
Células escamosas atípicas de significado indeterminado ASC-US	Normal (NO)	-
Células escamosas atípicas, não se pode excluir lesão Intra-epitelial de alto grau ASC-H	Normal (NO)	-
Lesão Escamosa Intra-epitelial de Baixo Grau LSIL	LSIL	NIC-I
Lesão Escamosa Intra-epitelial de Alto Grau HSIL	HSIL	NIC-II NIC-III
Carcinoma Escamoso Invasivo	CAI	-

Na Figura 2-2, apresenta-se a evolução das células anormais relacionadas com o nível de neoplasia de acordo com o sistema de classificação de Richart. Pode observar-se as mudanças que acontecem no núcleo da célula na medida que aumenta o nível de neoplasia, o núcleo da célula sadia é pequeno em relação à área da célula e o tamanho do núcleo aumenta na medida que se tem um maior nível de neoplasia, o tamanho da célula diminui. Essas mudanças geométricas representam variação na medida da trans-impedância do tecido.

Figura 2-2. Representação esquemática das lesões precursoras do carcinoma invasor no colo do útero.

Fonte: Blaustein, "Pathology of the female genital tract". New York: Springer, 1987.

Os diferentes métodos para detecção de câncer no colo do útero - CCU podem-se classificar em Não Moleculares e Moleculares. Dentre os métodos moleculares tem-se:

Citopatologia, que inclui o teste de Papanicolau; Histopatologia, que inclui a Biopsia e a Imuno-histoquímica. Os métodos moleculares são testes que permitem detectar o DNA do HPV ou seus transcritos no esfregaço cérvico-vaginal. De igual maneira, dentre esses métodos se têm diversas técnicas para detecção do câncer no colo do útero; as técnicas mais utilizadas atualmente são: O teste de Papanicolau, a Biopsia e a Colposcopia. Na sequência, descrevem-se os métodos de diagnóstico e as técnicas mais utilizadas na detecção e diagnóstico do Câncer no colo do útero.

2.1.2 Métodos para Diagnóstico de Câncer Cervical

2.1.2.1 Não Moleculares

Os testes não moleculares são aqueles baseados na análise das modificações que tem lugar no tecido ou em um conjunto de células. Os mais importantes são: a citopatologia, histopatologia e imuno-histoquímica.

Citopatologia: de acordo com (OLIVEIRA, 2011), este método identifica alterações celulares benignas ou malignas, sendo utilizado como teste de triagem. O conceito do teste foi introduzido por Papanicolau e Babes na década de 1920, é realizado a partir do exame microscópico do esfregaço cérvico-vaginal corado. A terminologia utilizada atualmente é a normatizada pelo sistema de Bethesda, que foi revisto em 2001. Foram incorporadas as terminologias ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) e ASCH (células escamosas atípicas, não se pode excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau) e foram mantidas as classificações LSIL e HSIL (SOLOMON, DAVEY, *et al.*, 2002).

Tal como é apresentado em (OLIVEIRA, 2011), “a citologia tem sensibilidade limitada, apresenta baixa reprodutibilidade, é trabalhosa e de alto custo quando é de alta qualidade e pode não ser a melhor opção de custo efetividade para rastreio primário (KITCHENER, CASTLE e COX, 2006)”.

Histopatologia: é o estudo de como uma doença específica afeta um tecido ou conjunto de células. O exame histopatológico permite confirmar o grau de severidade da lesão intraepitelial cervical no colo do útero. De acordo com o sistema de classificação de Richart, dividem-se as lesões intra-epiteliais em três graus: NIC I (Displasia leve) – quando a proliferação celular anormal ocupa o terço inferior do epitélio, NIC II (Displasia moderada) – quando as células anormais ocupam dois terços do epitélio e NIC III (Displasia severa) – quando se considera que as células anormais ocupam praticamente todo o epitélio (RICHART, 1973).

Imuno-histoquímica: O teste de imuno-histoquímica permite fazer a detecção de antígenos virais nos tecidos por meio de anticorpos dirigidos para proteínas comuns aos papilomavírus, conjugados com peroxidase ou substância fluorescente (OLIVEIRA, 2011).

2.1.2.2 Moleculares

Os métodos moleculares estão baseados na análise a nível molecular de reações o conteúdo do DNA. Estes testes, que detectam o DNA do HPV ou seus transcritos no esfregaço cérvico-vaginal são mais sensíveis que o teste citopatológico e podem

determinar o tipo viral envolvido na infecção (IARC, 2007) e (OLIVEIRA, 2011). Os métodos moleculares mais conhecidos para identificação dos HPVs são: Captura Híbrida® Versão 2 – HC2 e reação em cadeia de polimerase – PCR (VILLA e DENNY, 2006).

2.1.3 Técnicas mais utilizadas para o diagnóstico de câncer cervical

De acordo com (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007), apresentam-se as técnicas mais utilizadas para fazer o diagnóstico das lesões cervicais; as quais são: O teste de Papanicolau, a Biopsia e a Colposcopia.

2.1.3.1 Citologia: O teste de Papanicolau

O nome do teste é em relação ao seu idealizador, Geórgios Papanicolau (1883-1962), considerado o pai da citopatologia. Consiste basicamente na colheita de material do colo do útero com uma espátula especial, sendo este material colocado em uma lâmina e analisado posteriormente ao microscópio.

2.1.3.2 Biopsia

Se forem encontradas células anormais no teste de Papanicolau, extrai-se uma amostra do tecido do colo do útero (como é mostrado na Figura 2-3 e na Figura 2-4) e analisa-se no microscópio para determinar a presença de células neoplásicas, às vezes é preciso extrair uma amostra maior do tecido, com formato de cone, tal como é mostrado na Figura 2-4.

Fonte: <http://www.clinicadam.com/imagenes-de-salud/17032.html>

Figura 2-4. Biopsia Cervical, amostra de tecido em formato de cone.

Biopsia em formato de cone:

Extrai-se uma grande área do tecido ao redor do colo uterino para análise.

Fonte: <http://www.clinicadam.com/imagenes-de-salud/17040.html>

2.1.3.3 Colposcopia

A colposcopia é uma técnica que consiste no exame de colo de útero por meio uma lupa binocular com iluminação própria (o colposcópio) tal como se amostra na Figura 2-5, aplica-se uma solução de ácido acético ou de lugol ou de iodo (concentração de 3% a 5%) na área; o qual permite, usando filtros de luz, identificar o tecido do epitélio com maior detalhe. Posto que, passado um minuto, as lesões pré-cancerosas aparecem tomando uma cor esbranquiçada, podendo ser vistas através do colposcópio.

Figura 2-5. Descrição ilustrativa da colposcopia.

Fonte: <http://www.cgfsur.com.ar/ginecologia.html>

Como pode-se observar na Figura 2-2, na medida em que a lesão intra-epitelial avança acontecem algumas mudanças nas características geométricas da célula, seu tamanho

diminui ao mesmo tempo que seu núcleo aumenta de tamanho em relação ao tamanho do citoplasma. O aumento da área do núcleo pode ser até de três vezes.

Uma das mais notáveis descobertas patológicas em tecido canceroso conjuntamente com *atípias* morfológicas é um incremento na razão núcleo citoplasma (BARROW e WU, 2007). Assim, a diferença da resposta em frequência da impedância do tecido canceroso em relação ao tecido normal deve-se principalmente à mudança nas dimensões da estrutura interna das células. Outra característica da célula que apresenta modificação é o espaço extracelular, o qual aumenta em relação à progressão da lesão cervical. Essa mudança também contribui com a variação no valor da impedância do tecido.

A diferença nos valores de impedância do tecido canceroso em relação ao tecido saudável permite utilizar a medição da impedância do tecido como técnica de diagnóstico do câncer cervical, tal como afirmam (BARROW e WU, 2007), (BROWN, TIDY, *et al.*, 2000), (ABDUL, BROWN, *et al.*, 2006) e (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007), entre outros.

2.1.4 Cuidados a serem levados em conta

Devem-se considerar muitos aspectos relacionados aos efeitos da corrente elétrica no tecido humano e às recomendações estabelecidas nos padrões internacionais.

2.1.4.1 Efeitos da Corrente Elétrica no Corpo Humano

Com o fim de estabelecer quais valores de corrente podem ser aplicados ao paciente de maneira segura e confiável, analisam-se os efeitos da corrente elétrica no corpo humano. Apresenta-se inicialmente a história resumida dos estudos realizados, na sequência consideram-se os principais efeitos da corrente elétrica a 60 Hz sobre o corpo humano e como muda o limiar de sensação da corrente elétrica ao mudar o valor da frequência, finalmente consideram-se os valores de segurança recomendados pela norma internacional IEC-60601-1 para estabelecer o nível de corrente que será utilizado para o presente trabalho.

Reporta-se ao século XVIII, na França, as pesquisas iniciais, onde foi montado o primeiro laboratório de ensaios sobre os choques elétricos e culminaram na Universidade da Califórnia com os ensaios do Prof. Dalziel. Os resultados obtidos pelo professor Dalziel são basicamente os adotados pelas normas atuais (DALZIEL, 1956).

Em 1930 iniciaram-se as pesquisas sobre o assunto, com os estudos pioneiros de H. Freiburger e L.P. Ferris, aos quais se seguiram os de C. E Dalziel, W.B. Kouwenhoven, W.R. Lee, P. Osypka, H. Antoni entre outros. Com o objetivo de avaliar o grau de periculosidade da corrente elétrica, esses estudiosos realizaram experiências com animais (bezerros, porcos, carneiros, cães e gatos), seres humanos e cadáveres.

O documento internacional, considerado orientação básica no que diz respeito à proteção contra choques elétricos em instalações elétricas, é a **publicação nº 479 da IEC** (*Effects of current passing through the human body*), que consolida os estudos realizados sobre o assunto. Esse trabalho foi publicado pela primeira vez em 1974, preparado por um grupo selecionado de estudiosos com base em uma longa pesquisa na literatura e na avaliação das respostas a um questionário preparado. **A norma brasileira NBR 6533 de 1981** (Estabelecimento de segurança aos efeitos da corrente elétrica percorrendo o corpo humano), se baseou integralmente naquela publicação (FREIRE MAIA JÚNIOR e SOUZA ALVES DA SILVA, 2004).

A segunda edição da publicação nº 479 da IEC, na realidade, a primeira parte da segunda edição, designada como **479-1**, foi editada em 1984 e apresentou os resultados de novas pesquisas que permitiram formar uma idéia melhor da ação da corrente elétrica sobre os organismos vivos, principalmente sobre o homem. A segunda parte do documento, a publicação nº **479-2**, de 1987, analisa alguns aspectos não abordados na primeira edição de 1974 e na 479-1 de 1984.

2.1.4.2 IEC 479-I

A publicação nº 479-1 (1984) é dividida em três capítulos assim discriminados:

1. Impedância elétrica do corpo humano.
2. Efeitos da corrente alternada de frequências compreendidas entre 15 Hz e 100 Hz.
3. Efeitos da corrente contínua

2.1.4.3 IEC 479-II

A publicação nº 479-2 (1987) também é dividida em três capítulos, numerados na sequência da 479-1. São eles:

4. Efeitos da corrente alternada com frequências acima de 100 Hz.
5. Efeitos de correntes com formas de onda especiais.
6. Efeitos de correntes de impulsão única de curta duração.

Os principais efeitos que uma corrente (externa) pode produzir no corpo humano são fundamentalmente quatro:

- Tetanização;
- Parada respiratória;
- Queimadura;
- Fibrilação ventricular.

Na Tabela 2-2, apresenta-se de maneira resumida os efeitos da corrente elétrica no corpo humano em termos dos valores de corrente em [mA r.ms.] se forem aplicadas a pessoas por meio de eletrodos em cada uma das mãos com uma frequência de 60 [Hz] num tempo de 3 segundos.

Tabela 2-2. Efeitos da corrente elétrica no corpo humano (NISKIER, 2000).

Intensidade [mA r.m.s]	Perturbações Prováveis
0,5 - 1,0	Limiar de sensação
1,0 - 9,0	Contrações Musculares.
10,0	Límite de Largar
10,0 - 20,0	Sensação dolorosa. Tetanização.
20,0 - 100,0	Sensação Insuportável, Contrações Violentas. Fibrilação Ventricular.
> 100,0	Asfixia imediata. Fibrilação Ventricular.
Vários Amperes	Asfixia imediata. Queimaduras Graves.

Também é importante conhecer como é a variação dos efeitos da corrente elétrica no corpo humano em relação à frequência, posto que na espectroscopia da bioimpedância elétrica aplica-se um sinal de corrente de frequência variável. Na Tabela 2-3, apresenta-se a relação entre o limiar de sensação e a frequência do sinal injetado para aplicações de tensão elétrica durante intervalos de tempo de três segundos. Pode-se observar que o limiar de sensação incrementa-se com o valor de frequência da tensão aplicada, o qual poderia indicar que para um maior valor de frequência pode-se aplicar um maior valor de corrente, mas isso não é verdade, posto que deve-se garantir, para operação na região de comportamento linear do tecido um valor máximo de densidade de corrente de 1 [mA/cm²] (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007), o qual não é possível devido a que o valor da amplitude da corrente deve-se manter constante. Os valores apresentados na Tabela 2-3, são uma referência para garantir que não será aplicada ao paciente um valor de corrente que possa afetar sua saúde.

Tabela 2-3. Relação entre frequência e limiar de sensação.

f [Hz]	50 - 60	500	1 000	5 000	10 000	100 000
Limiar de sensação [mA r.m.s]	0,5	0,5	0,5	≈3,0	≈6,0	150,0

Fonte: NTC 479 / 1974. e [www.corpodebombeiro/primeirosocorros](http://www.corpodebombeiro.primeirosocorros.com.br). Corpo de Bombeiros de São Paulo.

Com o fim de avaliar os valores de corrente que podem ser aplicados com um nível adequado de segurança, consultou-se a Norma ABNT-NBR-IEC-60601-1:2010, a qual estabelece os requisitos gerais para segurança básica e desempenho essencial de equipamento eletro-médico. De acordo com a Norma ABNT-NBR-IEC-60601-1:2010, pag. 235, o valor de corrente de **50 [µA r.m.s.]** para CONDIÇÃO NORMAL para CORRENTE DE FUGA ATRAVÉS DO PACIENTE TOTAL é considerado aceitável. Mas também, a Norma ABNT-NBR-IEC-60601-1:2010, pag. 235, estabelece que “para PARTES APLICADAS TIPO

CF³ a CORRENTE DE FUGA ATRAVÉS DO PACIENTE para CONDIÇÃO NORMAL é de **10 [μA r.m.s.]**.

Para o caso do presente projeto é utilizado o valor de referência de 10 [μA r.m.s.], o qual permite injetar uma corrente pico até de 14,14 [μA].

Uma vez apresentado que é possível fazer a detecção do nível de neoplasia do câncer cervical realizando a medição da impedância do tecido escamoso do colo do útero, procede-se a descrever a técnica da espectroscopia da bioimpedância elétrica - EBE.

2.2 Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica – Fundamentos Teóricos

A Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica consiste na aplicação de um sinal de corrente senoidal por meio de dois eléctrodos e na medição da tensão em outros dois eléctrodos, como foi mostrado na Figura 1-1. Procura-se excitar o tecido por meio de um sinal de corrente (com diferentes valores de frequência) com o fim de avaliar a resposta de tensão e calcular o valor da trans-impedância do tecido. Quando o sinal de corrente aplicado tem baixo valor de frequência o fluxo de corrente estabelece-se principalmente através do meio extracelular e na medida que o valor de frequência é acrescentado o fluxo de corrente acontece através do meio intracelular como é representado na Figura 2-6. Considerando a faixa de frequência na região de dispersão beta pode-se obter informação sobre o estado do meio interior e do meio exterior às células do tecido.

Figura 2-6. Esquema descritivo da aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica em termos do valor de frequência do sinal de corrente aplicado.

Fonte: [BAYFORD, 2012]. Bioimpedance Imaging: an overview of potential applications.

³ Equipamento tipo CF: são equipamentos nos quais pode-se estabelecer um trajeto de corrente direto ao coração, portanto requerem de alto grau de proteção ainda para correntes geradas por outro equipamento, só permitem níveis de corrente de fuga no paciente em condições normais de 10 μA e 50 μA (valores eficazes).

As propriedades elétricas do tecido dependem da energia com a qual o tecido seja excitado, apresentando um comportamento aproximadamente linear para baixos valores de energia que correspondem a valores de campo elétrico inferiores a $1 [V/cm]$ ou a valores de densidade de corrente menores do que $1 [mA/cm^2]$, tal como é apresentado em (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007) e (SCHWAN, 1957).

De acordo com (MIRANDA, 2005), o termo bioimpedância é o nome dado para a impedância elétrica medida em tecido biológico. O instrumento utilizado para medir a bioimpedância é chamado de *bioimpedanciômetro*; o qual cumpre a função de gerar um sinal de excitação senoidal (corrente) de frequência variável e amplitude constante e adquirir a medida do sinal de resposta no tecido (tensão). Em (RIGAUD, MORUCCI e CHAUVEAU, 1996) apresenta-se uma revisão de diferentes configurações para sistemas de medição de bioimpedância elétrica e em (TSUNAMI, MCNAMES, *et al.*, 2004) reporta-se o projeto de um *bioimpedanciômetro* implementado utilizando circuitos integrados da empresa MAXIM.

Na Figura 2-7 é mostrado um diagrama de blocos de um *bioimpedanciômetro* baseado em excitação senoidal (tomado e adaptado de (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007)), cujos blocos funcionais principais são: Fonte de excitação senoidal de frequência variável, fonte de corrente de *Howland* controlada por tensão, estágio de amplificação e acondicionamento de sinal de tensão no tecido, detecção de amplitude e fase e sistema de processamento e controle baseado em processador digital de sinais – DSP.

Em (RIGAUD, MORUCCI e CHAUVEAU, 1996) apresenta-se uma recompilação de diferentes trabalhos, feitos até 1996, em relação ao uso do espectro de bioimpedância elétrica na caracterização do tecido biológico e sua potencialidade como técnica de diagnóstico. Da mesma maneira autores tais como (BROWN, TIDY, *et al.*, 2000), (ABDUL, BROWN, *et al.*, 2006), (BARROW e WU, 2007) e (MIRANDA, 2005), apresentam a utilização do espectro da bioimpedância elétrica como técnica para diagnóstico de câncer cervical.

De acordo com (OLIVER, 2006), a medição da impedância elétrica permite obter informação sobre o estado do tecido; posto que a partir dela, se pode determinar: quantidade de hidratação, volume intracelular, volume extracelular, porcentagem de gordura, e em geral o estado de células e tecidos. A dependência do comportamento do valor da bioimpedância do tecido em relação à frequência é descrita por meio da análise de três regiões ou intervalos de valores de frequência chamadas de regiões ou zonas de relaxação, tal como reporta (SCHWAN, 1957), estas zonas são: *zona α* (DC até 10 kHz aproximadamente), *zona β* (de 1 kHz até 10 MHz aproximadamente) e *zona γ* (valores de frequência maiores que 100 MHz). Na Figura 2-8 apresenta-se o comportamento da permissividade relativa (ϵ_r) e da condutividade (σ) do tecido humano com respeito à frequência, nessa figura podem-se identificar as diferentes zonas de dispersão.

Figura 2-7. Diagrama de blocos de um *bioimpedanciômetro* apresentado em (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007).

Fonte: (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007).

Figura 2-8. Características elétricas dos tecidos. Tomado e adaptado de (SCHWAN, 1957).

Fonte: (SCHWAN, 1957).

Descrevem-se, na sequência, as zonas de relaxação ou dispersão:

Zona de dispersão α : representa a zona de baixas frequências, o comportamento do tecido nesta zona está associado com processos de difusão iônica na membrana celular o acumulação de cargas elétricas no interior da membrana celular. Pode-se considerar que para estes valores de frequência, a corrente elétrica atravessa somente o espaço extracelular das camadas superficiais do tecido, apresentando-se portanto um valor alto de impedância. Medições de impedância na zona de dispersão α não permitem obter informação sobre o estado ou a geometria do tecido.

Zona de dispersão β : representa a zona de valores médios de frequência, o comportamento do tecido está relacionado essencialmente com acumulação de carga elétrica no material dielétrico da membrana celular apresentando efeitos capacitivos. O valor da impedância do tecido permite obter informação sobre as estruturas celulares; por essa razão, a zona de dispersão β apresenta a maior importância prática para o estudo das propriedades elétricas dos tecidos.

Zona de dispersão γ : representa a zona de valores altos de frequência, o comportamento do tecido representa efeitos de relaxação dipolar semelhantes ao comportamento de meios polares tais como: água, sais e proteínas.

Tal como é apresentado em (GABRIEL, LAU e GABRIEL, 1996), cada uma das zonas de dispersão, no sentido mais simples, representa a manifestação de mecanismos de polarização caracterizados por uma constante de tempo (τ), a qual; como uma aproximação de primeira ordem, permite expressar a permitividade relativa complexa ($\hat{\epsilon}$) como uma função da frequência angular (ω), por meio da equação (2-1) :

$$\hat{\epsilon} = \epsilon_{\infty} + \frac{\epsilon_s - \epsilon_{\infty}}{1 + j\omega\tau} \quad (2-1)$$

A equação (2-1) é conhecida como a expressão de Debye, na qual ϵ_{∞} é a permitividade para valores de frequências nas quais $\omega\tau \gg 1$; ϵ_s é a permitividade para valores de frequência tais que $\omega\tau \ll 1$; também $j^2 = -1$. O grau ou magnitude da dispersão é dado por $\Delta\epsilon = \epsilon_s - \epsilon_{\infty}$.

Com o fim de considerar o efeito de várias constantes de tempo ou de relaxação para a modelagem do tecido, podem-se considerar somatórios dos termos apresentados na equação (2-1) ou empiricamente pode-se considerar um modelo alternativo à equação de Debye. Esse modelo alternativo é conhecido como a equação COLE-COLE e é amplamente usada para ajustar o comportamento dos tecidos em relação à frequência. A equação de COLE-COLE é apresentada na equação (2-2):

$$\hat{\varepsilon} = \varepsilon_{\infty} + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_{\infty}}{1 + (j\omega\tau)^{(1-\alpha)}} \quad (2-2)$$

Na qual, o parâmetro de distribuição, α , é uma medida da variação da dispersão.

Em termos da impedância, como é apresentado em (BROWN, MILNES, *et al.*, 2005), a equação de COLE-COLE pode ser expressa por meio da equação (2-3):

$$Z = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + \left(j \frac{F}{F_c}\right)^{(1-\alpha)}} \quad (2-3)$$

na qual: R_0 é o valor da parte real da impedância para valores muito baixos de frequência; R_{∞} é o valor da parte real da impedância para valores muito altos de frequência; F é a frequência; F_c é a frequência de corte ou característica e α é a constante de dispersão que representa a homogeneidade do tecido.

Considerando o valor $\alpha = 0$, a equação de COLE-COLE (2-3), resulta na equação (2-4):

$$Z = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + j \frac{F}{F_c}} \quad (2-4)$$

Nesse caso, a equação (2-4) pode-se representar por meio de um circuito elétrico equivalente constituído por uma resistência R_p conectada em paralelo com o arranjo de uma resistência R_s em série com uma capacitância C ; tal como é mostrado na Figura 2-9.

Figura 2-9. Circuito equivalente correspondente à equação COLE-COLE com o valor $\alpha = 0$.

As relações correspondentes são apresentadas na equação (2-5):

$$R_0 = R_P, \quad R_\infty = \frac{R_P \cdot R_S}{R_P + R_S}, \quad F_c = \frac{1}{2\pi C(R_P + R_S)} \quad (2-5)$$

Assim, os parâmetros R_P , R_S e C ; podem-se obter por meio de uma análise de ajuste da equação de COLE-COLE. Os valores de R_P e R_S são inversamente proporcionais à condutividade e têm unidades de $[\Omega \cdot m]$ e representam características relacionadas como os espaços extracelular (R_P) e intracelular (R_S); assim, o valor de C tem unidades de $[\mu F \cdot m^{-1}]$ e está relacionado com a capacitância da membrana.

Considerando a expressão (2-3), do modelo COLE-COLE:

$$Z = R_\infty + \frac{R_0 - R_\infty}{1 + \left(j \frac{F}{F_c}\right)^{(1-\alpha)}} \quad (2-6)$$

Como é mostrado em (GABRIEL, LAU e GABRIEL, 1996) e (XIANG, CHENG, *et al.*, 2003), essa expressão se ajusta às medições do espectro de bioimpedância elétrica em tecido cervical, na zona de dispersão β , a qual se pode expressar em termos da resistividade (ρ), devido a que as unidades correspondem a $[\Omega \cdot m]$, tal como é mostrado na equação (2-7):

$$Z = \rho_\infty + \frac{\rho_0 - \rho_\infty}{1 + \left(j \frac{F}{F_c}\right)^{(1-\alpha)}} \quad (2-7)$$

Algoritmos para fazer o ajuste dos parâmetros do modelo COLE-COLE da equação (2-7) usando estimação por mínimos quadrados multi-volta, são apresentados em (XIANG, JONES, *et al.*, 2001). Para os quais, a expressão para a resistividade complexa ($Z(\omega) = \rho(\omega)$) da equação (2-7) pode ser expressa como é mostrado por meio da equação (2-8):

$$Z(\omega) = \rho_0 \left\{ 1 - m \left[1 - \frac{1}{1 + (j\omega\tau)^c} \right] \right\} \quad (2-8)$$

Na qual: ρ_0 é a resistividade para um valor de frequência zero ($\omega = 0$); m (constante que relaciona ρ_0 e ρ_∞ por meio de $\rho_\infty = \rho_0 \cdot (1 - m)$) é o limite de polarizabilidade (o *chargeability*); τ é a constante de tempo; $c = 1 - \alpha$, é uma constante que representa a homogeneidade do tecido e ω é a frequência angular [rad/s].

De acordo com os resultados obtidos no estudo apresentado em (OLARTE ECHEVERRI, ARISTIZÁBAL BOTERO, *et al.*, 2012), pode-se diferenciar o tecido saudável do tecido canceroso por meio do espectro da impedância elétrica tal como é mostrado na Figura 2-10. Na qual se pode observar a diferença no valor da impedância do tecido para valores de frequência até 1 [MHz] aproximadamente.

Figura 2-10. Curva de resistividade para tecidos: escamoso normal, carcinoma invasivo e colunar. (OLARTE ECHEVERRI, ARISTIZÁBAL BOTERO, *et al.*, 2012).

2.2.1 Implementação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica

A espectroscopia da impedância elétrica baseia-se na diferença do comportamento elétrico dos tecidos normais em relação àqueles que têm algum nível de neoplasia. Para sua aplicação, estabelece-se uma configuração de quatro eletrodos (dois para injeção de corrente e os restantes para medição de tensão). Na Figura 2-11, apresenta-se uma fotografia do equipamento MARK III, desenvolvido na Universidade de Sheffield – Reino Unido, o qual permite gerar uma corrente senoidal de 20 [μA pico a pico] com uma faixa de valores de frequência de 9,6 kHz até 1,2 MHz. Permite realizar a medição até de 50 valores de impedância para cada um dos oito valores de frequência nos que opera, mas seu processamento interno realiza a medição apenas da parte real da impedância, razão pela qual se precisa de algoritmos para estimar a parte imaginária a partir do valor da parte real aplicando a equação de Kramers-Kronig (2-9):

Figura 2-11. Equipamento projetado na Universidade de Sheffield - UK pelo professor BRYAN BROWN e os seus colaboradores (BROWN, MILNES, *et al.*, 2005).

Fuente: MD. PhD. Carlos Augusto González Correa, Universidad de Caldas, Manizale

Fonte: (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007).

$$Im\{Z(\omega)\} = \frac{2\omega}{\pi} \int_0^{\infty} \frac{R(v) - R_{\infty}}{v^2 - \omega^2} dv \quad (2-9)$$

na qual: $Z(\omega)$, é a impedância complexa; ω , é a frequência angular; R_{∞} , é o valor da parte real da impedância para valores de frequência muito altos ($\omega \rightarrow \infty$); e v é a variável de integração. Em (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007), apresenta-se uma modificação ao algoritmo de Xiang (XIANG, JONES, *et al.*, 2001) na qual incluem a aplicação da equação (2-9) de *Kramers-Kronig* com o fim de obter a parte imaginária do espectro da bioimpedância elétrica.

O algoritmo de Xiang apresentado em (XIANG, JONES, *et al.*, 2001) e (XIANG, CHENG, *et al.*, 2003), é um dos algoritmos mais eficientes para o cálculo dos parâmetros do modelo COLE-COLE a partir de valores da parte real e da parte imaginária da bioimpedância elétrica. O método de Xiang consiste numa técnica de inversão direta da equação de COLE-COLE por meio de uma estimação de mínimos quadrados multi-vezes (em inglês: *MFSL – Multi-Fold Least-squares Stimation*). Para aplicação do algoritmo de Xiang, considera-se a equação de COLE-COLE para a bioimpedância elétrica; a qual pode-se expressar, como foi mencionado anteriormente, por meio da equação (2-10):

$$Z(\omega) = \rho_0 \left\{ 1 - m \left[1 - \frac{1}{1 + (j\omega\tau)^c} \right] \right\} \quad (2-10)$$

Na qual; ρ_0 é a resistividade para um valor de frequência zero ($\omega = 0$); m (constante que relaciona ρ_0 e ρ_∞ por meio de $\rho_\infty = \rho_0 \cdot (1 - m)$) é o limite de polarizabilidade (o *chargeability*); τ é a constante de tempo; $c = 1 - \alpha$ é uma constante que representa a homogeneidade do tecido e ω é a frequência angular [rad/s].

O procedimento aplicado no algoritmo de Xiang, de acordo com (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007), pode ser descrito principalmente em quatro passos: primeiro, utiliza-se uma substituição para eliminar o parâmetro ρ_0 da equação (2-10); segundo, utiliza-se uma estimação por mínimos quadrados para expressar o parâmetro composto $x = \tau^c$ como uma função de c e ρ_0 ; terceiro, encontra-se uma aproximação para o parâmetro ρ_0 como uma função de c , a partir de uma segunda estimação por multi-vez. O quarto e último passo, consiste em substituir todos os parâmetros estimados nas expressões elaboradas e obter assim um conjunto de equações lineares em x . Dessa maneira, todos os parâmetros ficam em função da variável c , pelo qual utiliza-se a técnica da secção áurea para minimização do erro quadrático médio para obter o valor de c . Finalmente, por meio de uma nova aplicação dos mínimos quadrados obtém-se o valor do parâmetro m . Na sequência, de acordo com (XIANG, JONES, *et al.*, 2001) e (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007), descreve-se o algoritmo de Xiang.

Considera-se que são obtidos $(N + 1)$ dados da forma $\{(\omega_k, Z_k) \parallel k = 1, 2, \dots, N + 1\}$, onde $Z_k = Z(j\omega_k)$. Assim, a equação (2-10) pode-se reescrever da seguinte maneira:

$$m \left[1 - \frac{1}{1 + (j\omega_k\tau)^c} \right] = \frac{\rho_0 - Z_k}{\rho_0}, \quad k = 1, 2, \dots, N + 1. \quad (2-11)$$

A equação (2-11), pode-se agora reescrever em termos do fator $(k + 1)$:

$$m \left[1 - \frac{1}{1 + (j\omega_{k+1}\tau)^c} \right] = \frac{\rho_0 - Z_{k+1}}{\rho_0}, \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (2-12)$$

Realiza-se a divisão da equação (2-11) sobre a equação (2-12), dessa maneira reduzem-se o número de parâmetros. Depois de fazer algumas operações algébricas obtém-se:

$$\frac{\omega_{k+1}^c + (j\omega_k\omega_{k+1}\tau)^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} = R_k + jI_k, \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (2-13)$$

onde,

$$R_k + jI_k = \frac{\rho_0 - Z_{k+1}}{Z_{k+1} - Z_k}, \quad k = 1, 2, \dots, N + 1. \quad (2-14)$$

Considera-se a substituição $\tau^c = X$ e, separando as partes reais e imaginárias da equação (2-13), obtém-se:

$$\begin{aligned} A_k X &= B_k \\ C_k X &= I_k \end{aligned} \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (2-15)$$

onde:

$$A_k = \frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c \cos\left(\frac{\pi}{2} c\right)}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c}, \quad C_k = \frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c \sin\left(\frac{\pi}{2} c\right)}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \quad (2-16)$$

e

$$D_k = \frac{\omega_k^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c}, \quad B_k = R_k - D_k \quad (2-17)$$

Para obter uma solução aproximada por meio dos mínimos quadrados, deve-se minimizar o erro quadrático da forma $\mathcal{S}$:

$$\min_X \mathcal{S} = \sum_{k=1}^N (A_k X - B_k)^2 + \sum_{k=1}^N (C_k X - I_k)^2 \quad (2-18)$$

Desenvolvendo a derivada $d\mathcal{S}/dX = 0$, obtém-se:

$$X = \frac{\sum_{k=1}^N (B_k A_k + I_k C_k)}{\sum_{k=1}^N (A_k^2 + C_k^2)}, \quad (2-19)$$

Substituindo as expressões de A_k , B_k e C_k na equação (2-19), e depois de algumas operações algébricas obtém-se:

$$X(c, \rho_0) = \frac{\sum_{k=1}^N \left\{ \frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \left[R_k \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) + I_k \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right) - \frac{\omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) \right] \right\}}{\sum_{k=1}^N \left(\frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \right)^2} \quad (2-20)$$

Agora, para estimar o valor de ρ_0 , é preciso fazer a substituição $\rho_0 = R_0 + jI_0$ e considerar as seguintes relações da informação conhecida:

$$\frac{1}{Z_{k+1} - Z_k} = \mu_k + j\lambda_k, \quad \frac{Z_{k+1}}{Z_{k+1} - Z_k} = \phi_k + j\varphi_k \quad (2-21)$$

Obtendo-se as seguintes expressões:

$$R_k = \mu_k R_0 - \lambda_k I_0 - \phi_k, \quad I_k = \mu_k I_0 + \lambda_k R_0 - \varphi_k \quad (2-22)$$

Substituem-se as relações da equação (2-22) na equação (2-20), para poder expressar a variável X por meio da equação (2-23):

$$X(c, \rho_0) = P \cdot R_0 + Q \cdot I_0 - H \quad (2-23)$$

Onde, as variáveis P , Q e H , estão definidas por meio da equação PP:

$$P = \frac{\sum_{k=1}^N \left\{ \frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \left[\mu_k \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) + \lambda_k \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right) \right] \right\}}{\sum_{k=1}^N \left(\frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \right)^2} \quad (2-24)$$

$$Q = \frac{\sum_{k=1}^N \left\{ \frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \left[\mu_k \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right) - \lambda_k \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) \right] \right\}}{\sum_{k=1}^N \left(\frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \right)^2} \quad (2-25)$$

$$H = \frac{\sum_{k=1}^N \left\{ \frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \left[\phi_k \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) + \varphi_k \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right) + \frac{\omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) \right] \right\}}{\sum_{k=1}^N \left(\frac{\omega_k^c \omega_{k+1}^c}{\omega_k^c - \omega_{k+1}^c} \right)^2} \quad (2-26)$$

Substituindo as expressões (2-24), (2-25) e (2-26), na equação (2-15) e arranjando o sistema de equações em forma matricial, obtém-se:

$$\begin{bmatrix} A_k P - \mu_k & A_k Q + \lambda_k \\ C_k P - \lambda_k & C_k Q - \mu_k \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R_0 \\ I_0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_k H - \phi_k - D_k \\ C_k H - \varphi_k \end{bmatrix} \quad (2-27)$$

A equação (2-27), pode-se expressar de maneira resumida por meio de :

$$M(c) \begin{bmatrix} R_0 \\ I_0 \end{bmatrix} = L(c) \quad (2-28)$$

Onde

$$M(c) = \begin{bmatrix} A_k P - \mu_k & A_k Q + \lambda_k \\ C_k P - \lambda_k & C_k Q - \mu_k \end{bmatrix}, \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (2-29)$$

E

$$L(c) = \begin{bmatrix} A_k H - \phi_k - D_k \\ C_k H - \varphi_k \end{bmatrix}, \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (2-30)$$

A solução por mínimos quadrados da equação (2-28) pode ser expressa como:

$$\begin{bmatrix} R_0 \\ I_0 \end{bmatrix} = [M(c)^T M(c)]^{-1} M(c)^T L(c) \quad (2-31)$$

A qual minimiza a função custo $S(c)$ dada pela equação (2-32):

$$S(c) = \left[M(c) \begin{bmatrix} R_0 \\ I_0 \end{bmatrix} - L(c) \right]^T \left[M(c) \begin{bmatrix} R_0 \\ I_0 \end{bmatrix} - L(c) \right] \quad (2-32)$$

Substituindo a equação (2-31) na equação (2-32), obtém-se:

$$S(c) = [M(c)[M(c)^T M(c)]^{-1} M(c)^T L(c) - L(c)]^T [M(c)[M(c)^T M(c)]^{-1} M(c)^T L(c) - L(c)] \quad (2-33)$$

Na prática, considera-se que a resistividade ρ_0 é um número real, ou seja: $\rho_0 = R_0$ e $I_0 = 0$. Assim, a equação (2-31) se simplifica a:

$$\rho_0 = [M(c)^T M(c)]^{-1} M(c)^T L(c) \quad (2-34)$$

O valor do parâmetro c se determina minizando a função custo $S(c)$ expressa na equação (2-33), ou seja, resolvendo:

$$\min_c \{S(c) \parallel 0 < c < 1\} \quad (2-35)$$

Para obter o valor do parâmetro c utiliza-se o método da secção áurea. Com o valor obtido de c , por meio da equação (2-34) se obtém o melhor estimado da resistividade ρ_0 . Na sequência, com os valores estimados de c e ρ_0 , a variável $\mathbf{X} = \boldsymbol{\tau}^c$ pode-se calcular por meio das equações (2-23), (2-24), (2-25) e (2-26). Finalmente, o parâmetro m , pode-se calcular usando a equação (2-11), a qual, em termos de valor absoluto, pode-se expressar por meio de :

$$m \left| 1 - \frac{1}{1 + (j\omega_k \tau)^c} \right| = \left| \frac{\rho_0 - Z_k}{\rho_0} \right|, \quad k = 1, 2, \dots, N + 1. \quad (2-36)$$

Devido a m ser real e $m > 0$, pode-se usar a estimação por mínimos quadrados (novamente) para obter a solução dada por:

$$m = \frac{\sum_{k=1}^{N+1} \left\{ \left| \frac{(j\omega_k \tau)^c}{1 + (j\omega_k \tau)^c} \right| \left| \frac{\rho_0 - Z_k}{\rho_0} \right| \right\}}{\sum_{k=1}^{N+1} \left| \frac{(j\omega_k \tau)^c}{1 + (j\omega_k \tau)^c} \right|^2} \quad (2-37)$$

Dessa maneira, obtêm-se os valores de todos os parâmetros do modelo COLE-COLE, os quais podem ser usados por meio de uma análise de correlação para estabelecer o nível de neoplasia do tecido. (MIRANDA, BARRERO e ECHEVERRI, 2007).

A qualidade de um teste pode ser avaliada por meio da sensibilidade e a especificidade. A sensibilidade de um teste é a proporção da população analisada que tem a doença e é diagnosticada positiva. Por exemplo, uma sensibilidade de 80% significa que por cada dez participantes com a doença, oito terão resultado positivo e os outros dois serão falsos negativos. Uma avaliação com baixa sensibilidade origina uma alta proporção de pessoas doentes que não são detectados. A especificidade de um teste é a proporção da população que não tem a doença e o resultado do teste é negativo. Por exemplo, uma especificidade

de 90% significa que nove de cada dez pessoas que não tem a doença terão um resultado negativo. Um desses dez terá um resultado falso positivo e precisará avaliação adicional antes de eliminar a possibilidade da doença.

Uma vez apresentado que a espectroscopia de bioimpedância elétrica permite obter os valores dos parâmetros do modelo COLE-COLE e diferenciar o tecido saudável do tecido canceroso, procede-se a estudar os diferentes blocos requeridos para a implementação de um *bioimpedanciômetro* que permita fazer a detecção precoce do Câncer de Colo no Útero - CCU utilizando a espectroscopia da bioimpedância elétrica - EBE.

2.3 Blocos Principais do sistema de EBE

Na sequência, estudam-se as características e especificações dos principais blocos requeridos para gerar o sinal de corrente de acordo com a aplicação da espectroscopia da bioimpedância elétrica na detecção de CCU. Os blocos principais são: Oscilador senoidal, conversor analógico – digital e fonte de corrente controlada por tensão. Como bloco adicional ao conjunto de geração do sinal de corrente, planeja-se projetar o bloco correspondente a um amplificador de instrumentação, desta maneira contribui-se com mais um bloco para configurar um sistema EBE inteiramente integrado, para o qual requiere-se a implementação de um conversor analógico – digital, filtros e amplificadores de ganho controlável, tal como foi apresentado na Figura 2-7.

2.3.1 Osciladores Senoidais

A análise para projetar os osciladores senoidais controlados numericamente será abordada de duas diferentes maneiras: a partir de estruturas e algoritmos digitais (*look-up table*, algoritmo de *cordic*, *token-ring*) e a partir de soluções para implementar diretamente em circuito integrado como as apresentadas em (YANG e MASON, 2009) e (RAIRIGH, LIU, *et al.*, 2009). Os algoritmos digitais podem ser desenvolvidos em VHDL e sintetizados em circuito integrado por meio de ferramentas de software.

Em (IN-GI e WHAN-WOO, 2004), é apresentado um oscilador controlado numericamente baseado na *Look-Up-Table* (LUT) e com um sintonizador fino de fase. E em (KADAM, SASIDARAN, *et al.*, 2002), apresenta-se uma análise comparativa de NCO's (*Numerically Controlled Oscillator*) em termos do hardware requerido para implementar em FPGA (em VHDL FPGA XCV800 da Xilinx) os algoritmos de CORDIC, LUT em forma direta, obtendo que o NCO baseado em CORDIC requiere menos Hardware em relação ao número de *SLICES* ou células assim: Oscilador em forma direta (95 *slices*), NCO baseado em LUT (227 *slices*) e NCO baseado em CORDIC (81 *slices*). Também em (HU, LI e HUANG, 2009) apresenta-se que uma implementação do algoritmo de CORDIC (síntese com a ferramenta

Synopsys de EDA) pode reduzir a área do CI em torno de 30%. Portanto a análise das diferentes arquiteturas para implementação do NCO baseado em CORDIC é um desafio interessante que pode contribuir com o projeto do bloco do oscilador senoidal.

Na Tabela 2-4, apresenta-se a análise comparativa de osciladores senoidais implementados em CI (YANG e MASON, 2009) e (RAIRIGH, LIU, *et al.*, 2009); os quais têm o intervalo de valores de frequência até 39 [kHz], mas constituem sistemas de referência para projetar o oscilador senoidal requerido para o presente projeto. E, em (ANSARI, 2010), apresentam-se os resultados de simulação de um oscilador baseado em *Current Conveyors* de segunda geração (CCII) para faixas de alta frequência (45-89,07 [MHz]), mas podem contribuir com o estudo de arquiteturas para a implementação do oscilador senoidal na faixa de valores de frequência de 100 [Hz] a 1 [MHz].

Tabela 2-4. Análise comparativa de osciladores senoidais.

Referência	(YANG e MASON, 2009)	(ANSARI, 2010)	(RAIRIGH, LIU, <i>et al.</i> , 2009)
Processo [μm]	0,5	0,5	0,5
Faixa de Frequência [Hz]	1 [mHz] – 10 [kHz]	45 [MHz] – 89,07 [MHz]	4,8 [Hz] – 39 [kHz]
Phase mismatch	$< 0,8^\circ$	---	$18,3^\circ$
THD	$< 0,6 \%$	5%	
Ampl. Mismatching	$< 3\%$	---	3,45%
Area [mm^2]	1,0	Simulação HSpice	0,38
SFDR [dB]		---	$>99,2$
Algoritmo	LUT	CDN	Token Ring

2.3.2 Conversores Digital – Analógico

Dentre as arquiteturas avaliadas para o conversor Digital – Analógico, considera-se principalmente a arquitetura *Current-Steering*; posto que permite uma largura da banda de conversão na ordem dos MHz, mediana resolução, alta velocidade, baixo consumo de potência e menor área; as quais são requeridas para a aplicação da espectroscopia da bioimpedância elétrica.

A arquitetura *Current-Steering* é composta por um conjunto de fontes corrente em paralelo, as quais são ativadas dependendo do bit correspondente (HERNÁNDEZ, 2008), tal como se apresenta na Figura 2-12.

Na Tabela 2-5, apresentam-se trabalhos de pesquisa relacionados com projetos de conversores D/A com resoluções de 8 a 14 bits e frequências de amostragem de 30 a 150 [MHz], reportando valores do SFDR superiores aos 57 dB para o caso (HERNÁNDEZ, 2008), o qual constitui uma especificação muito importante para a aplicação no presente trabalho.

Tabela 2-5. Estado da arte de conversores digital analógico

Referência	(TSAI, LAI, <i>et al.</i> , 2005)	(VAN DER PLAS, VANDENBUSSCHE, <i>et al.</i> , 2000)	(HUANG, HOU, <i>et al.</i> , 2005)	(HERNÁNDEZ, 2008)
Process [μm]	0,35	0,5	0,35	0,35
Resolution [bits]	10	14	12	8
INL [LSB]	±1	0,3	0,4	0,3
DNL [LSB]		0,2	0,25	0,37
Conversion Rate	31,25 [MS/s] (200Ω 5pF)	150 [MHz] (25Ω)	100 [MHz]	50 [MHz]
Settling Time	<8 [ns] (200Ω 5pF)	0,9 [ns] (25Ω)	9 [ns]	---
Supply Voltage [V]	3,3	2,7	3,3	3,3
Power Dissipation	26,1 [mW] (200Ω 5pF)	300 [mW] (25Ω)	47 [mW]	2,5 [mW]
Output Current	0,23-2,96 [mA]	---	---	700 [μA]
SFDR [dB]		84 @ 500 kHz	80 (1MHz@100MHz)	57,5 (F _{out} 1MHz@F _s 50MHz)
Chip size [mm ²] (without IO pad)	0,35	13,12 3,2mm x 4,1mm	6,9	0,04
Architecture	Switched-current	Current-Steering	Current-Steering	Current-Steering

Figura 2-12. Arquitetura Current-Steering (HERNÁNDEZ, 2008).

Fonte: (HERNÁNDEZ, 2008).

2.3.3 Fonte de Corrente Controlada por Tensão

Em (HONG, DEMOSTHENOUS, *et al.*, 2010) apresenta-se o projeto de uma fonte de corrente baseada em amplificadores operacionais de transcondutância utilizando realimentação positiva por meio de uma resistência. A fonte de corrente projetada em tecnologia de 0,6 μm da XFAB atinge uma impedância de saída de 13 $\text{M}\Omega$ para valores de frequência até 1 MHz.

Em aplicações de Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica - EBE requer-se uma redução da tensão em modo comum sem diminuir a impedância de saída, portanto recomendam-se estruturas completamente diferenciais (BERTEMES-FILHO, VINCENCE, *et al.*, 2012).

Uma comparação, em termos de simulação, entre as fontes de corrente Howland e baseadas em OTA, é apresentada em (BERTEMES-FILHO, VINCENCE, *et al.*, 2012). Foram avaliadas as configurações *Mirrored Modified Howland Current Source* – MMHCS, baseada em OTA classe A, baseada em OTA classe AB e *Current Conveyor*, em termos de linearidade, distorção harmônica total, corrente de saída e impedância de saída. O melhor desempenho em frequência foi obtido pela fonte de corrente baseada em OTA classe AB e o menor consumo de potência correspondeu à fonte de corrente *current conveyor*. A impedância de saída da fonte de corrente baseada em OTA classe AB é aproximadamente 70,8 $\text{M}\Omega$ até 10 kHz e diminui a 2,8 $\text{M}\Omega$ a 1 MHz, a fonte de corrente baseada em OTA classe A apresenta uma impedância de saída de 695,5 $\text{k}\Omega$ a 1 MHz. Esta comparação utilizou uma configuração discreta da fonte de corrente de Howland (dois amplificadores operacionais OPA657 e resistores externos) e foram projetadas as fontes OTA classe A, OTA classe AB e current conveyor em tecnologia CMOS 0,35 μm . Com fim de avaliar as arquiteturas das fontes de corrente, no presente trabalho planeja-se implementar os circuitos integrados das três configurações na mesma tecnologia e sob os mesmos parâmetros. Dessa maneira, pode-se obter uma melhor perspectiva de comparação e fazer uma seleção adequada.

Tabela 2-6. Características comparativas de fontes de corrente controladas por tensão

Referência	(HONG, DEMOSTHENOUS, <i>et al.</i> , 2010)	(SEOANE, BRAGOS e LINDECRANTZ, 2006)	(TUCKER, FOX e SADLEIR, 2013)	(SILVERIO e SILVERIO, 2012)
CMOS Process [μm]	0,6	---	---	0,35
Power Supply [V]	±2,5	---	---	±1,65
Amplitude [μA]	100	----	2000	3,20
Output Impedance	13 [MΩ] @ 1 MHz	200 [kΩ] @ 1 MHz	3,3 [MΩ] @ 200 kHz	48 [kΩ] @ 1 MHz
Topology	OTA	Load-in-loop (Discreta Amp. Op.)	Improved Howland (Discreta Amp. Op.)	Load-in-loop + CCII

Nas referências (SEOANE, BRAGOS e LINDECRANTZ, 2006) e (SILVERIO e SILVERIO, 2012) apresenta-se a configuração de fonte de corrente *load-in-loop*, na qual obteve-se uma impedância de saída que não é afetada pelas variações de processo com um valor médio de 48 kΩ a 1 MHz, e que pode-se melhorar para obter uma impedância de saída de 100 kΩ a 1 MHz. Esta configuração de fonte de corrente constitui-se em uma alternativa de análise com o fim de estabelecer qual configuração é a mais adequada para as especificações estabelecidas.

Figura 2-13. Fonte de Corrente *load-in-loop* (SEOANE, BRAGOS e LINDECRANTZ, 2006).

De acordo com (SEOANE, BRAGOS e LINDECRANTZ, 2006), a expressão para a impedância de saída com as variáveis definidas na **Figura 2-13 b)**. ($Z_{out} = V_{out}/I_{out}$) da fonte de

corrente *load-in-loop*, mostrada na Figura 2-13, é a apresentada por meio da equação (2-38):

$$Z_{out} = R_S + R_f \parallel \left[Z_0 + (R_{in} \parallel Z_i)(A_d + 1) \left(1 - \frac{1}{2 \cdot CMRR} \right) \right] \quad (2-38)$$

Onde: Z_{out} é a impedância de saída da VCCS; R_S , R_f e R_{in} são as resistências de realimentação do VCCS indicadas na Figura 2-13; Z_{load} representa a impedância de carga ou do tecido; Z_i é a impedância de entrada do AO; Z_0 é a impedância de saída do AO e $CMRR$ representa o valor da razão de rejeição em modo comum do AO.

A equação (2-38) permite analisar como influem os parâmetros do circuito e as especificações do amplificador operacional utilizado no valor da impedância de saída da VCCS com o fim de atingir as especificações de valor alto de impedância de saída na faixa de valores de frequência de interesse.

Figura 2-14. Fonte de corrente *load-in-loop* modificada em (SILVERIO e SILVERIO, 2012).

Na referência (HONG, RAHAL, *et al.*, 2009) realiza-se uma comparação entre a fonte de corrente de Howland melhorada e um ASIC (implementado em tecnologia CMOS processo de 0,35 μm de 5V) proposto pelos autores. A fonte de corrente de Howland melhorada foi implementada de maneira discreta em uma placa de circuito impresso com amplificadores operacionais AD8021 e resistências com 1% de precisão. Observa-se que a comparação em relação à fonte de corrente de Howland é feita com implementações discretas; como se expressou anteriormente, neste trabalho de pesquisa planeja-se implementar todas as arquiteturas selecionadas de forma integrada na mesma tecnologia com o fim de poder estabelecer uma comparação sob as mesmas considerações de operação.

Na **Figura 2-15 a)**, apresenta-se a configuração da fonte de corrente de Howland melhorada ou modificada, a expressão para a impedância de saída ($Z_{out} = V_{out}/I_{out}$) com as variáveis definidas na **Figura 2-15 b)**, em função dos elementos do circuito (Z_1, Z_2, Z_{3a}, Z_{3b} e Z_4) e do ganho em malha aberta do amplificador operacional (A) é apresentada na equação (2-39) :

Figura 2-15. Configuração da Fonte de Corrente de Howland Melhorada.

$$Z_{out} = \frac{Z_{3b} \left[1 + \frac{1}{A} \left(1 + \frac{Z_4}{Z_1} \right) \right] \left(1 + \frac{Z_{3a}}{Z_2} \right)}{\left[1 + \frac{1}{A} \left(1 + \frac{Z_4}{Z_1} \right) \right] \left[1 + \frac{Z_{3a} + Z_{3b}}{Z_2} \right] - \left(1 + \frac{Z_4}{Z_1} \right)} \quad (2-39)$$

Na equação (2-39) pode-se observar que a especificação de impedância de saída da fonte de corrente de Howland melhorada é afetada pelas características do amplificador operacional, e que podem-se escolher os valores dos elementos do circuito com o fim de fornecer o maior valor de impedância de saída na faixa de valores de frequência de interesse.

Assim, considerando-se as seguintes relações $Z_4 = Z_1$ e $Z_2 = Z_{3a} + Z_{3b}$ na equação (2-39), e realizando algumas simplificações se obtém:

$$Z_{out} = \frac{Z_{3b}(A + 2)(2 \cdot Z_{3a} + Z_{3b})}{4 \cdot (Z_{3a} + Z_{3b})} \quad (2-40)$$

Da equação (2-40) pode-se concluir que para obter um alto valor de impedância de saída para a fonte de corrente precisa-se de um amplificador operacional com um alto valor de ganho de tensão. Dessa maneira, é importante analisar as diferentes configurações circuitais que permitem atingir as especificações propostas.

A configuração do amplificador operacional requerida para implementar a fonte de corrente controlada por tensão é muito importante para atingir as especificações de largura de banda e impedância de saída. Na Figura 2-16 apresenta-se a configuração de amplificador de cascode invertido auto polarizado (SONG, KWON, *et al.*, 1999). A

característica de ser auto polarizado permite utilizar um menor número de transistores, mas precisa-se de uma análise mais rigorosa para desenvolver o presente projeto.

Figura 2-16. Esquemático do Amplificador CFC (SONG, KWON, *et al.*, 1999).

Fonte: (SONG, KWON, *et al.*, 1999).

Outra configuração de interesse para a implementação do Amplificador Operacional é a arquitetura de cascode dobrado (*Folded Cascode*) (FRANCO NETO, 2006), como é apresentado na Figura 2-17, a qual apresenta valores de GBW maiores do que 30 MHz.

Figura 2-17. Topologia completa do amplificador operacional Folded Cascode (FRANCO NETO, 2006)

Fonte: (FRANCO NETO, 2006).

2.3.3.1 Estado da arte: Amplificadores de Instrumentação

O Amplificador de instrumentação deve atender especificações de alta impedância de entrada, detectar sinais de dezenas de micro-volts (μV) e rejeitar sinais de interferência em modo comum da ordem de centos de mili-volts (mV) (WORAPISEK, DEMOSTHENOUS e LIU, 2010). A principal interferência de modo comum é produzida pela corrente injetada ao tecido na faixa de valores da frequência de trabalho. A especificação do CMRR deve ser no mínimo 80 dB até 2 MHz.

Em (WORAPISEK, DEMOSTHENOUS e LIU, 2010) analisam-se os mecanismos de descasamento (do tipo aleatório e sistemático) que influem sobre o desempenho do CMRR de um Amplificador de Instrumentação com *local current feedback* de baixas até altas frequências.

Na referência (DAL FABRO e DOS REIS-FILHO, 2002) apresenta-se o projeto de um amplificador de instrumentação integrado em tecnologia CMOS 0,6 μm atingindo uma CMRR de 110 dB para frequências até 100 kHz, para o qual aplica-se a técnica de balanceamento de corrente.

Figura 2-18. Esquema simplificado do Amplificador de Instrumentação local current Feedback com carga espelho de corrente na entrada da transcondutância (WORAPISEK, DEMOSTHENOUS e LIU, 2010).

Fonte: (WORAPISEK, DEMOSTHENOUS e LIU, 2010).

Na Tabela 2-7 apresenta-se a análise comparativa de diferentes projetos de amplificadores de instrumentação com ganho de tensão na ordem de 10 a 100 [V/V] e valores adequados do CMRR na faixa de valores de frequência superior a 80 [dB], sendo o apresentado em (WORAPISEK, DEMOSTHENOUS e LIU, 2010) o projeto que apresenta o

melhor compromisso entre ganho (50 [V/V]) e CMRR (83 [dB] @ 2 [MHz]) com um valor de área adequado (0,068 mm²), mas o consumo de potência pode ser diminuído.

Tabela 2-7. Estado da arte de Amplificadores de Instrumentação integrados em Tecnologia CMOS.

Referência	(WORAPISEK, DEMOSTHENOUS e LIU, 2010)	(DAL FABRO e DOS REIS-FILHO, 2002)	(NANDA, J., <i>et al.</i> , 2010)	(KARNIK, KUMAR JAIN e AJNAR, 2012)
CMOS Process [μm]	0,35	0,6	0,18	0,18
Supply Voltage [V]	3,0	±2,5	1,0	1,8
Mid Band Gain	50 [V/V]	100 [V/V]	79,43 [V/V]	10,14 [V/V]
BW	2 MHz	100 kHz	150 Hz	0,23 kHz
CMRR [dB]	>83@ 2 MHz	110 @100 kHz	80,04@150 Hz	124@230Hz
PSRR [dB]	71@ 2 MHz	---	---	65@230Hz
Area [mm ²]	0,068	0,061	---	---
Power	0,85 [mW]	---	110 [μW]	0,52 [mW]
Noise [μVrms]	16	---	1,64	160[nV/√Hz]

3 Projeto dos Blocos Principais da EBE e Resultados Experimentais

Neste capítulo serão apresentados o projeto dos blocos principais da EBE, a sua implementação e layout e os resultados de simulação e experimentais obtidos.

3.1 Oscilador Senoidal Controlado Numericamente

O oscilador senoidal controlado numericamente foi baseado no algoritmo de CORDIC, o qual implementa-se principalmente utilizando registradores de deslocamento e somadores completos. Avaliam-se as arquiteturas desenrolada e iterativa. A arquitetura iterativa foi fabricada na tecnologia CMOS 180 nm da TSMC, posto que apresenta menor área, menor consumo de potência e a velocidade requerida foi adequada para aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica.

Na sequência apresentam-se os fundamentos do CORDIC e as arquiteturas para sua implementação.

3.1.1 Algoritmo de *Cordic*.

Cordic (Coordinate Rotation Digital Computer), de acordo com (HU, LI e HUANG, 2009), um oscilador controlado numericamente – NCO (Numerically Controlled Oscillator) é uma parte indispensável de unidades moduladoras e demoduladoras em sistemas digitais de comunicação, também é o núcleo de todo sintetizador digital de frequência e gerador de sinal. O NCO é um gerador digital de sinal que sintetiza uma representação no tempo discreto de um valor discreto de uma onda senoidal. A implementação do NCO usando tabelas dos valores seno - LUT (Look-Up Table) requer uma grande quantidade de recursos, mas com a demanda cada vez mais urgente de NCO de baixo custo para atender o desenvolvimento atual da tecnologia de telecomunicações. A estrutura proposta inclui o algoritmo de CORDIC para calcular os valores de seno e cosseno em tempo real.

CORDIC é um algoritmo que utiliza simples somadores e deslocadores para avaliar funções elementares. Portanto, o algoritmo de CORDIC é adequado para projetos de circuitos integrados de alto desempenho em tecnologia VLSI.

The Coordinate Rotation Digital Computer (CORDIC) foi inventado em 1959 por Volder (VOLDER, 1959). É uma técnica iterativa de ponto fixo que atinge aproximadamente mais um bit de precisão a cada passo de iteração. Apesar da convergência simplesmente linear, a malha interna consiste simplesmente de operações de deslocamentos e somas. É competitivo com a técnica de ponto flutuante com convergência quadrática, para a precisão tipicamente requerida em gráficos de duas dimensões. O algoritmo de CORDIC é derivado da transformação geral de rotação, de acordo com o apresentado na Figura 3-1

$$\begin{aligned}x_R &= M_{in} \cos(\beta + \theta) \\ y_R &= M_{in} \sin(\beta + \theta)\end{aligned}\tag{3-1}$$

onde: M_{in} é o valor da magnitude inicial do vetor, β é o ângulo inicial do vetor e θ é o ângulo de rotação, x_R é o valor da componente x do vetor rotacionado e y_R é o valor da componente y do vetor rotacionado. Aplicando identidade trigonométricas tem-se que:

$$\begin{aligned}x_R &= M_{in} \cos \beta \cos \theta - M_{in} \sin \beta \sin \theta \\ x_R &= x_{in} \cos \theta - y_{in} \sin \theta.\end{aligned}\tag{3-2}$$

$$\begin{aligned}y_R &= M_{in} \sin \beta \cos \theta + M_{in} \cos \beta \sin \theta \\ y_R &= y_{in} \cos \theta + x_{in} \sin \theta.\end{aligned}\tag{3-3}$$

As equações (3-2) e (3-3), podem ser re-arranjadas da seguinte maneira:

$$x_R = \cos \theta [x_{in} - y_{in} \tan \theta].\tag{3-4}$$

e

$$y_R = \cos \theta [x_{in} \tan \theta + y_{in}].\tag{3-5}$$

Ângulos arbitrários de rotação podem-se obter por meio da execução de uma série de rotações elementares menores sucessivamente. Se a decisão para cada iteração, (i), é a direção (ou sentido) da rotação e não se ou não rotar, então o termo da escala é constante.

A rotação iterativa pode agora ser expressa como:

$$x_{i+1} = \cos(\lambda_i \alpha_i) [x_i - y_i \tan(\lambda_i \alpha_i)], \text{ com } \lambda_i = \pm 1 \quad (3-6)$$

$$x_{i+1} = \cos(\alpha_i) [x_i - y_i \lambda_i \tan(\alpha_i)]$$

$$y_{i+1} = \cos(\lambda_i \alpha_i) [x_i \tan(\lambda_i \alpha_i) + y_i] \quad (3-7)$$

$$y_{i+1} = \cos(\alpha_i) [x_i \lambda_i \tan(\alpha_i) + y_i].$$

Se os ângulos de rotação são restritos aos valores tais que:

$$\tan(\alpha_i) = \pm 2^i \quad (3-8)$$

Figura 3-1. Diagrama esquemático do funcionamento do algoritmo CORDIC.

Fonte: Autor.

Então a multiplicação pelo termo tangente reduz-se a uma operação simples de deslocamento (shift) e de acordo com o apresentado na Figura 3-2 a expressão para o valor do cosseno a cada ângulo de iteração é:

$$\cos(\alpha_i) = \frac{1}{\sqrt{1 + 2^{-2i}}} \quad (3-9)$$

Figura 3-2. Relação trigonométrica para os ângulos de rotação.

Retirando a constante de escala das equações iterativas obtém-se um algoritmo deslocamento – soma:

$$K = \prod_{i=0}^{n-1} \cos(\alpha_i) = \prod_{i=0}^{n-1} \frac{1}{\sqrt{1 + 2^{-2i}}} \approx 0,607253 \quad (3-10)$$

Com o valor de $n = 14$ em uma calculadora *Cassio FX-880P*, obteve-se para a constante K o valor $K = 0,6072529351$. Com *MATLAB* (64 bits) e $n = 50$, obteve-se $K = 0,607252950088814448227$.

O ângulo de uma rotação composta é unicamente definido pela sequência das direções das rotações elementares. Essa sequência pode-se representar por meio de um vetor decisão. O conjunto possível de vetores de decisão é um sistema angular de medição baseado em arco-tangentes binários. Conversões entre esse sistema angular e quaisquer outros podem ser realizadas por meio da utilização de adicional somador – subtrair o qual acumula os ângulos de rotação elementar para cada passo da iteração.

Os ângulos elementares podem ser expressos em qualquer unidade angular. Aqueles valores angulares são fornecidos por meio de uma pequena tabela de busca (*Look-Up-Table* – LUT). O bloco acumulador de ângulo (bloco que avalia a aproximação ao valor do ângulo de iteração em cada iteração) adiciona uma terceira equação em diferenças ao algoritmo de *CORDIC*:

$$z_{i+1} = z_i - \lambda_i \tan^{-1}(2^{-i});$$

$$\lambda_i = \begin{cases} -1 & \text{se } z_i < 0 \\ +1 & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (3-11)$$

onde a variável Z_i representa o valor de ângulo rotacionado para cada iteração. A decisão de rotação para cada iteração λ_i , é portanto, baseada no sinal do ângulo residual depois de cada passo.

Adotando:

$$x_{in} = K$$

$$y_{in} = 0 \quad (3-12)$$

A operação de rotação gera o seno e ou cosseno do ângulo argumento, z_0 .

As equações do algoritmo de *CORDIC* podem ser resumidas da seguinte maneira:

$$x_{i+1} = x_i - \lambda_i y_i 2^{-i}$$

$$y_{i+1} = \lambda_i x_i 2^{-i} + y_i$$

$$z_{i+1} = z_i - \alpha_i = z_i - \lambda_i \tan^{-1}(2^{-i})$$

$$\lambda_i = f(\text{sign}(z_i)) \quad (3-13)$$

Estas equações, depois de N iterações, permitem obter os seguintes resultados:

$$\begin{aligned}x_R &= \cos \theta \\y_R &= \sin \theta\end{aligned}\tag{3-14}$$

3.1.1.1 Arquiteturas do algoritmo de CORDIC

Existem várias estruturas de Hardware que podem ser usadas para implementar o algoritmo de CORDIC, dentre as quais as mais importantes são: bit-serial iterativa, bit-paralela iterativa e bit-paralela em cascata (*unrolled*) (HU, LI e HUANG, 2009).

Selecionar uma arquitetura adequada para o algoritmo de CORDIC é uma tarefa complexa, devem-se avaliar os principais parâmetros do projeto, tais como: velocidade, área do circuito integrado e precisão.

De acordo com (SCHWEERS, 2002), a arquitetura mais adequada para implementar em Hardware o algoritmo CORDIC é a arquitetura Bit-Paralela Iterativa, por quanto ocupa menor área e os recursos hardware (registros, multiplexadores, unidades de deslocamento e somadores) são re-utilizados a cada iteração, tal como é apresentado na Figura 3-3.

Figura 3-3. Estrutura Bit-Paralelo Iterativa do Algoritmo CORDIC.

Fonte: (SCHWEERS, 2002)

Alternativamente, a estrutura Bit-Paralela Iterativa do algoritmo CORDIC pode-se representar como é mostrado na Figura 3-4.

Figura 3-4. Estrutura Bit-Paralela Iterativa do algoritmo CORDIC, de maneira alternativa.

Fonte: (SCHWEERS, 2002).

Para o caso de considerar oito iterações, a configuração Bit-Paralela desenrolada ou em cascata (*Unrolled*) para o algoritmo CORDIC, fica como é apresentado na Figura 3-6. A simulação da função seno, realizada no MATLAB e obtida por meio do algoritmo de CORDIC para $N = 8$ iterações, apresenta-se na Figura 3-5.

Figura 3-5. Gráfico da Função seno obtida por meio algoritmo CORDIC com $N = 8$ iterações.

Fonte: Autor.

Figura 3-6. Estrutura Bit-Paralela Desenrolada (*Unrolled*) para $N = 8$ iterações do algoritmo CORDIC

Fonte: Autor.

Figura 3-7. Estrutura Bit-Serie Iterativa para o Algoritmo CORDIC.

Fonte: (SCHWEERS, 2002).

A simplicidade da Estrutura Bit-Serie Iterativa para o algoritmo de CORDIC é aparente de acordo com o apresentado na Figura 3-7, mas precisa-se de muitas conexões e um grande número de ciclos de relógio para completar cada rotação.

3.1.2 Configuração do NCO

Foi implementada a arquitetura Bit-Paralela Iterativa por meio do fluxo digital baseado em células padrões e fazendo a descrição do hardware em *verilog* com o fim de descrever os blocos que constituem o NCO. Considerou-se as especificações do sinal de ter uma faixa de operação em frequência de 100 Hz até 1 MHz, com estabilidade em relação à amplitude. As principais características da implementação em Nível de Transferência de Registros ou RTL (*Register Transfer Level*), conforme foi apresentado em (CARVALHO, 2016), são:

- 32 valores de frequência programáveis de 76 Hz até 1 MHz;
- Módulo de pre-rotação para o controle do quadrante do ângulo;

- Técnica de otimização da área por meio de compartilhamento de recursos no nível do RTL
- Relógio do sistema 100 MHz;
- Seletor de saída para escolher o sinal seno ou cosseno;
- Tamanho da palavra de ângulo de entrada – 10 bits;
- Número de iterações: 10;
- 5 bits de entrada para programação do módulo gerador de ângulos para determinar a frequência a ser gerada nas saídas (até 32 frequências a serem selecionadas);

A estrutura interna do NCO é apresentada na Figura 3-8, na qual podem-se identificar os módulos principais, tais como: o gerador de ângulos, o módulo de pre-rotação, a tabela de busca dos valores de arco-tangentes, a unidade de cálculo de CORDIC, o controlador de iterações e os registradores. Na sequência se descreve cada um dos módulos.

Figura 3-8. Diagrama de blocos do circuito NCO.

Fonte: (CARVALHO, 2016).

As especificações das palavras de entrada e saída do NCO são apresentadas na Tabela 3-1. O valor de frequência requerida pode ser selecionado por meio da entrada “freq_sel_i” de 5 bits, o qual representa uma melhora considerável em relação ao equipamento MARK III, que gera oito valores de frequência.

Tabela 3-1. Interfaces do módulo CORDIC.

Porta	Bits	E/S	Descrição
freq_sel_i	5 bits	Entrada	Entrada de palavra para configuração da frequência do sinal de saída de seno e cosseno (seleção de 32 valores de ângulos)
clock	1	Entrada	Entrada de sinal de clock
reset_n	1	Entrada	Entrada de reset ativo nível baixo
signal	10	Saída	Saída 10 bits – seno ou cosseno
signal_sel_i	1	Entrada	Entrada de seleção do tipo de sinal a ser obtido na saída <i>signal</i> (0 – <i>signal</i> = seno; 1 – <i>signal</i> = cosseno)
done	1	Saída	Flag que indica que um dado novo está pronto nas saídas

Fonte: (CARVALHO, PALACIO e VAN NOIJE, 2016).

3.1.2.1 Módulo Gerador de ângulos:

O gerador de ângulos (Angle Generator) é um submódulo responsável por calcular os ângulos de entrada para a unidade aritmética do CORDIC, gerando ângulos de 0° a 360° em representação de 10 bits, fornecendo valores de ângulos de acordo com a palavra de programação definida pela entrada “freq_sel”.

Figura 3-9. Diagrama de blocos do circuito gerador de ângulos.

Fonte: (CARVALHO, PALACIO e VAN NOIJE, 2016).

Esse módulo é constituído de um sintonizador de fase de 10 bits, que contém 32 valores pré-definidos de incrementos de fase, calculados para fornecer o passo de incremento para o circuito seguinte que é o acumulador de fase, com o objetivo de fornecer a resolução dos valores de ângulos calculados pelo próprio circuito acumulador, gerando uma forma de onda triangular

com valores definidos em módulo 2n. Cada valor representa os valores de ângulos que vão de 0° a 360°, fornecidos a cada ciclo de relógio do sistema.

Para otimizar a dissipação de potência e o controle do acumulador de fase, um MUX foi implementado em RTL que utiliza o sinal de controle **done** fornecido pelo submódulo Controle de Iteração (Iteration Controller), para controlar o momento em que o acumulador de fase deve fornecer o próximo valor de ângulo para o submódulo seguinte que é o submódulo de pré-rotação (pre-rotator).

A equação (3-15) mostra como foi determinado o valor de cada ângulo para sua respectiva representação em binário de 10 bits, onde: $(Angle)_x$ é o tipo de representação binária/decimal.

$$(Angle)_2 = \frac{(Angle)_{10} * 2^{10}}{360} \quad (3-15)$$

A distribuição dos valores de cada passo de incremento foi dimensionada para fornecer uma quantidade de amostras de ângulos dentro da faixa de 0° a 360°, para poder cobrir a faixa de variação da frequência de saída. Considerando que a frequência principal do sistema foi definida em 100 MHz, o gerador de ângulos fornece um novo valor de ângulo para o submódulo pre-rotator a cada 10 ciclos do clock de sistema, ou seja, a uma taxa de 10 MHz, pelo fato de que cada valor de ângulo é liberado quando recebe o sinal de controle **done**. Este sinal é enviado a cada 10 ciclos do clock do sistema de acordo com o número de iterações que o CORDIC precisa para completar o cálculo dos valores de seno e cosseno para o valor de ângulo fornecido pelo submódulo de pré-rotação.

Entretanto, para obter o menor passo de incremento do acumulador de fase (valor de incremento igual a 1), foi necessário expandir internamente o número de bits da representação do valor do passo e o barramento do acumulador de fase para 17 bits em ponto fixo, uma vez que 10 bits não seria o suficiente para representar esse valor, além do fato de evitar exceder a representação do número de bits (overflow). A representação binária dos valores de ângulo em 17 bits foi obtida através da equação (3-16).

$$(Angle)_2 = \frac{(Angle)_{10} * 2^{17}}{360} \quad (3-16)$$

O valor do ângulo 360°, por exemplo, é representado pelo valor em decimal $(131071)_{10}$. Considerando o fato de que um novo valor de ângulo é gerado a cada 10 MHz, para se obter um sinal senoidal na saída do NCO com frequência de 1 MHz, o gerador de ângulos deve fornecer 10 amostras por período para o pre-rotator. Nesta condição, o passo calculado é igual a $(13107)_{10}$. Utilizando a representação dos valores internamente em 17 bits, o menor passo $(1)_{10}$ fornece 131.071 amostras. Para essa amostragem, a frequência do sinal obtido na saída do NCO é de 76 Hz. A distribuição das 32 frequências dos sinais de saída do NCO foi definida calculando-se o fator de passo dividindo o máximo valor de passo por 32, obtendo-se desta forma o fator de passo igual à $(409)_{10}$.

O valor final de ângulo calculado pelo acumulador de fase com representação em 17 bits é então arredondado para 10 bits e então disponibilizado nesse formato para o pre-rotator.

A contagem de cada passo do sinal triangular obtido da saída do gerador de ângulos de 0° a 360° cobre uma rotação completa dentro do círculo trigonométrico, onde uma rotação completa corresponde a um período do sinal senoidal obtido na saída do NCO.

A relação entre o incremento de fase com a saída gerada pelo NCO é representada na Figura 3-10, onde A e B correspondem ao valor de ângulo do acumulador de fase, na figura à esquerda, e à direita, sua correspondência ao respectivo valor do sinal de saída do circuito na forma de amplitude.

Figura 3-10. Representação da fase do ângulo.

Fonte: (CARVALHO, PALACIO e VAN NOIJE, 2016).

3.1.2.2 Módulo de Pré-Rotação (Pre-rotator):

Este sub-módulo é responsável por verificar o valor do ângulo de entrada e definir a ordem dos valores de condição iniciais para X_0 e Y_0 e realizar a pré-rotação do ângulo de entrada que será carregado para a entrada da unidade aritmética do CORDIC (entrada Z_0). Esta operação é necessária devido à limitação do CORDIC em convergir apenas para ângulos dentro da faixa de 1° e 4° quadrantes da circunferência trigonométrica, entre $-\pi/2$ e $\pi/2$.

A determinação do quadrante é avaliada através dos dois bits mais significativos (MSB) da representação binária do valor do ângulo. Convertendo os valores de ângulo na faixa de 0° a 360° para representação binária de 10 bits, é possível identificar que os dois bits MSBs do valor do ângulo é o mesmo dentro de cada faixa de valores para seu quadrante específico, como pode ser visto na Tabela 3-2.

Tabela 3-2. Representação binária em relação aos quadrantes do ângulo.

Faixa do ângulo de entrada (°)	Valores dos Bits MSB
0 - 89	00_XXXX_XXXX
90 - 179	01_XXXX_XXXX
180 - 269	10_XXXX_XXXX
270 - 359	11_XXXX_XXXX

Observando os valores da Tabela 3-2, quando os 2 bits MSBs forem iguais a $(00)_2$ ou $(11)_2$, o valor do ângulo está no quadrante I que corresponde à faixa de valores de ângulos entre 0° e 89° ou no quadrante IV que corresponde à faixa de 270° a 359° , respectivamente. Para estas condições o ângulo de entrada não é modificado, permanecendo o mesmo valor a ser usado para o CORDIC, sendo armazenado no registro **Z_reg_in** e transferido para a entrada Z_0 , e o registrador denominado **X_reg_in** fornece o valor inicial igual a 0,60725 (constante **K** descrita na equação (3-10) para a entrada X_0 do CORDIC e **Y_reg_in** fornece o valor inicial igual a 0 para a entrada Y_0 do CORDIC.

Quando os dois bits MSBs forem iguais a $(01)_2$, significa que o ângulo calculado está dentro da faixa do quadrante II (90° a 179°). Nesta condição, o ângulo de entrada é pré-rotacionado para o seu valor correspondente ao primeiro quadrante e **X_reg_in** é iniciado com o valor 0 e **Y_reg_in** com a constante 0,607253.

Para os dois bits MSBs iguais a $(10)_2$, significa que o ângulo calculado está dentro da faixa do quadrante III (180° a 269°). Nesta condição, o ângulo de entrada é pré-rotacionado para o seu valor correspondente ao quarto quadrante e **X_reg_in** é iniciado com o valor 0 e **Y_reg_in** com a constante -0,607253.

O valor da constante 0,60725 é transformada para um número em representação de 10 bits utilizando a equação (3-17)

$$X_{reg_in} = 0,60725 \times 2^{10} = (621,824)_{10} \quad (3-17)$$

3.1.2.3 Módulo Unidade Aritmética de CORDIC (CORDIC Arithmetic Unit)

Este submódulo possui a estrutura que compõem os algoritmos discutidos na seção 3.1.1. Algoritmo de CORDIC é responsável pelo cálculo e geração dos valores de seno e cosseno, para um determinado ângulo de entrada e suas condições iniciais.

A arquitetura implementada do CORDIC é a arquitetura Paralela Iterativa, onde se aplicou a técnica codificação de compartilhamento de recursos com o objetivo de ocupar a menor área e usar a menor quantidade de recursos de hardware, no qual se utiliza uma estrutura única de somadores e registradores de deslocamento e produz uma nova saída a cada N ciclos, onde N é definido pela resolução da palavra de ângulo. Como este sistema foi implementado com 10 bits, o CORDIC realizará 10 iterações, sendo que a cada 10 iterações, um valor de seno e de cosseno válidos será disponibilizado nas respectivas saídas. O diagrama de tempo é mostrado na Figura 3-11. Sinal RST_N mantém o circuito em estado de RESET quando está em nível lógico 0, colocando suas saídas em nível lógico 0 e o mantém inoperante, independente dos valores presentes nas entradas do circuito, até que este seja colocado e mantido em nível lógico 1. O sinal START inicia o ciclo de iteração do CORDIC, sendo gerado na forma de um pulso de pelo menos um ciclo de relógio, e carrega o dado In0 presente no barramento de entrada ANGLE e os dados de inicialização do CORDIC nas entradas x_0 e y_0 do módulo CORDIC. Normalmente, o próximo pulso do sinal START deve ser carregado após o final do ciclo do CORDIC atual, ou seja, após o pulso de sinal DONE ser detectado na saída do CORDIC. Caso o pulso de START seja acionado antes do término do ciclo de cálculo do algoritmo, uma nova conversão será realizada e irá descartar os resultados intermediários calculados neste momento.

Figura 3-11. Diagrama de tempo do CORDIC.

Fonte: (CARVALHO, PALACIO e VAN NOIJE, 2016).

Uma vez que o CORDIC termina o cálculo, este irá gerar um sinal de pulso DONE com duração de 1 ciclo de relógio CLK e os resultados de seno e cosseno calculados serão disponibilizados nas saídas COS e SIN, representados por Out1. O próximo sinal de START é então gerado, e um novo dado de entrada In1 é carregado ao módulo CORDIC, iniciando um novo ciclo de cálculo. Cada ciclo de cálculo tem a duração de 10 ciclos de relógio, onde cada ciclo de relógio corresponde à uma iteração do algoritmo CORDIC.

A arquitetura interna do CORDIC implementado é representada na Figura 3-12. Essa arquitetura corresponde às equações apresentadas na Seção 3.1.1. Algoritmo de CORDIC.

O percurso do dado processado em cada estrutura de somador/subtrator até que tenha um valor calculado nas respectivas saídas de cada somador, demora um ciclo de relógio para ficar disponível. Cada ciclo corresponde a uma iteração.

Nessa estrutura apresentada, X representa os valores de cosseno, Y representa os valores de Seno e Z corresponde ao ângulo. Na Figura 3-12, a tabela de arco tangente mostrada fica separada do CORDIC e é discutida na próxima seção.

Figura 3-12. Arquitetura da Unidade Aritmética do CORDIC.

Fonte: (CARVALHO, PALACIO e VAN NOIJE, 2016).

3.1.2.4 Tabela de Arco-Tangente

A tabela de arco tangente (*Look-Up Table ArcTangent*) armazena valores pré-calculados do arco tangente de (2^{-i}) ou $\tan^{-1}(2^{-i})$ para cada iteração. Os valores foram implementados numa matriz em RTL de profundidade igual a 10 e tamanho da palavra referente aos ângulos de 10 bits, correspondente ao número de iterações do sistema. Os valores implementados são mostrados na Tabela 3-3.

Tabela 3-3. Valores de $\tan^{-1}$ calculados e convertidos para implementação da tabela de arco tangente em RTL.

iteração i	2^{-i}	$\tan^{-1} 2^{-i}$ (radianos)	$G = \tan^{-1} 2^{-i}$ (graus)	$N = 2^{10} * G /$ 360	Valor N (hexadecimal)
0	1,0000	0,7853	45,0000	128,0000	080
1	0,5000	0,4636	26,5650	75,5628	04B
2	0,2500	0,2449	14,0362	39,9253	027
3	0,1250	0,1243	7,1250	20,2667	014
4	0,0625	0,0624	3,5763	10,1726	00A
5	0,0312	0,0312	1,7899	5,0913	005
6	0,0156	0,0156	0,8951	2,5462	002
7	0,0078	0,0078	0,4476	1,2732	001
8	0,0039	0,0039	0,2238	0,6366	000
9	0,0019	0,0019	0,1119	0,3183	000

3.1.2.5 Controlador de Iterações (Iteration Controller)

Este submódulo é responsável por calcular o ponteiro de endereço da tabela de arco tangente para leitura do valor armazenado numa determinada posição feita pela unidade aritmética para realizar o cálculo do ângulo. O número de iterações a ser gerado por este módulo são 10 iterações. Após realizar a última iteração, este bloco gera um sinal de controle “done” que sinaliza que o ciclo de iterações terminou e que o dado de saída de seno e cosseno está disponível. Este sinal de controle é mapeado para um pino de saída para que possa ser usado como sinal de *clock* para o circuito analógico DAC para sincronização da entrada do DAC com a saída do NCO, amostrando o dado gerado pelo NCO no tempo correto em que a amostra do sinal de saída está pronta.

3.1.2.6 Multiplexador de saída.

Implementou-se um multiplexador na saída de sinal do circuito NCO para ter controle de escolha do tipo de sinal a ser observado na saída signal. Este MUX é controlado pelo sinal de entrada signal._sel_i. Quando está em nível lógico ‘0’, o sinal a ser observado na saída é o sinal senoidal. Quando é colocado o nível lógico ‘1’, o sinal a ser observado na saída é o cosseno.

Este MUX foi implementado devido à limitação da quantidade de pinos do encapsulamento do chip fabricado (precisariam de pelo menos 20 pinos para poder disponibilizar as saídas de seno e cosseno, sendo 10 pinos para cada uma).

3.1.3 Implementação do NCO

De acordo com o apresentado em (CARVALHO, 2016), o circuito NCO descrito na Seção 3.1.2 foi implementado em RTL utilizando a linguagem Verilog. Durante a implementação dos circuitos, foi feita uma análise de quais técnicas de codificação que foram estudadas poderiam ser aplicadas de forma efetiva para melhorar o processo de redução de área. A técnica que mostrou resultados diretos foi a de compartilhamento de recursos que foi aplicada diretamente ao submódulo CORDIC, transformando-o em um sistema iterativo.

O circuito foi validado através de simulações digitais, por meio de códigos Verilog que implementam um *testbench*, contendo os componentes necessários para gerar os estímulos para as entradas do circuito durante as simulações.

O circuito foi sintetizado utilizando a metodologia de fluxo de projeto digital para ASIC, utilizando o processo CMOS 180 nm da fabricante TSMC. O motivo da escolha desse processo foi devido a submissão e aprovação desse projeto junto a outros circuitos no programa Free Mini@sic oferecido pelo IMEC, que permitiu a fabricação gratuita do chip em MPW (*Multi-Project Wafer*). A síntese lógica foi feita através da ferramenta de síntese da Cadence, o Encounter RTL Compiler (RC 14.2). Como resultado da síntese, obteve-se um arquivo Verilog contendo a descrição do circuito em gate level. Esse circuito foi verificado novamente através de simulações e os resultados foram comparados com os resultados de simulação do circuito em nível RTL.

Nessa etapa de síntese, implementou-se um NCO utilizando um circuito CORDIC de arquitetura paralela desenvolvida ou em cascata (*unrolled*) de 10 estágios de iteração e 10 bits de resolução. O circuito foi sintetizado no mesmo processo e, com os resultados obtidos da síntese, foi possível fazer as comparações de área e de dissipação de potência em relação ao circuito NCO otimizado.

O leiaute do circuito foi feito utilizando a ferramenta da Cadence, o Encounter Digital Implementation (EDI 14.2) utilizando o design kit do processo 180 nm da TSMC, seguindo o fluxo de projeto automatizado, de forma que o processo de posicionamento e de roteamento do circuito são feitos guiados pela ferramenta de forma automática. No leiaute foram utilizados 5 camadas de metal, sendo que as camadas mais altas (4 e 5) foram utilizadas para roteamento de trilhas de alimentação e de aterramento. O leiaute é mostrado na Figura 3-13.

Figura 3-13. Layout do Oscilador Senoidal Controlado Numericamente. CORDIC Bit-Paralelo Iterativo. Dimensões 133 um X 133 um. Implementado em Tecnologia CMOS 180 nm.

Fonte: (CARVALHO, 2016).

Uma vez tendo o leiaute do circuito NCO pronto, gerou-se o GDSII do circuito e o mesmo foi importado para ferramenta da Cadence, o IC 6.1.5 Virtuoso, onde foram feitas as simulações com um circuito analógico de um conversor DA de 10 bits implementado com componentes ideais para avaliação funcional do circuito pós- leiaute, utilizando a ferramenta ADE da Cadence, integrada com o Virtuoso. Dentro do ambiente da ferramenta Virtuoso, foram feitas as verificações físicas de DRC e LVS para confirmar a integridade do circuito implementado.

O circuito NCO também foi sintetizado em FPGA, para avaliação funcional e verificação da quantidade de recursos utilizados. A FPGA utilizada foi a Cyclone III modelo EP3C5E144C8 do fabricante Altera, utilizando o software Quartus II versão 11.0. Nesta mesma FPGA, implementou-se um NCO utilizando um circuito CORDIC de arquitetura paralela

desenvolvida (unrolled) de 10 estágios de iteração. Com isso, foi possível fazer a comparação do uso de recursos de cada arquitetura e avaliar os resultados de consumo de recursos de elementos lógicos que compõem a FPGA (as chamadas Logic Cells (LC)).

A avaliação do sinal de saída do circuito NCO implementado em FPGA foi feita utilizando um conversor DA modelo AD5433YRU do fabricante Analog Devices e um filtro passa-baixas. Ambos os circuitos fazem parte da placa FPGA utilizada nos testes. Para efetuar o controle da seleção de frequências de saída e do tipo de sinal de observação, as entradas de controle foram mapeadas para um conjunto de chaves montadas na placa da FPGA.

O circuito NCO foi integrado ao topo do chip protótipo e os pinos de entrada e saída foram roteados para os respectivos PADS, onde é feita a ligação entre o pino do encapsulamento com o pino do circuito. A Figura 3-14 mostra no lado esquerdo, a imagem do GDSII do chip com a delimitação da área aonde foi posicionado o circuito NCO, e à direita, a foto do chip que foi tirada depois de feita a fabricação. Na imagem, destaca-se a região aonde se encontra o circuito NCO.

Figura 3-14. Imagem do GDS (esquerda) e foto do chip fabricado (direita)

Fonte: (CARVALHO, 2016).

O chip contendo o circuito NCO fabricado foi encapsulado em um padrão QFN48 e montado em uma placa de testes que foi desenvolvida pelo grupo de pesquisa, para avaliação e controle dos circuitos que foram fabricados no chip. A placa de testes é mostrada na Figura 3-15.

Figura 3-15. Foto da placa de avaliação para testes do chip fabricado.

Montou-se nesta placa de testes um conector para inserção de sinal de clock externo, utilizando-se um equipamento gerador de sinais para que fosse possível controlar o clock principal do circuito NCO. As saídas de sinal e de controle (done) do NCO foram ligadas às respectivas entradas de dados e de clock de amostragem de um CI DAC de 10 bits modelo THS5651 da Texas Instruments, que foi montado na placa de testes para realizar a conversão do sinal gerado pelo NCO.

As entradas de seleção de frequência foram ligadas à um conjunto de chaves do tipo DIP switches, utilizadas para selecionar a frequência do sinal de saída do NCO. O procedimento de testes consistiu em configurar a palavra de seleção da frequência e em seguida, mediu-se o sinal de saída convertido pelo CI DAC, utilizando o osciloscópio Infiniium 54852A da Agilent. O sinal de reset e a escolha do sinal de saída do NCO também eram definidos através das chaves DIP switch.

O chip é alimentado com tensão de 1,8V fornecida por uma fonte externa e as medidas de consumo foram feitas por meio de pontos de observação montados na placa de testes.

3.1.4 Resultados Experimentais

Nesta seção serão analisados os resultados obtidos de área, consumo e desempenho do NCO implementado. Serão feitas comparações de área e consumo entre o NCO utilizando o CORDIC otimizado em arquitetura iterativa e o NCO utilizando CORDIC em cascata (*unrolled*).

A seguir, na Tabela 3-4, são apresentados os resultados de área e dissipação de potência total entre as duas arquiteturas do circuito NCO, extraídos em nível de portas lógicas após a etapa de síntese física.

Tabela 3-4. Resultados de área e dissipação de potência totais obtidos entre duas arquiteturas do NCO extraídos em nível de portas lógicas (pós síntese física).

Submódulo	NCO (CORDIC Iterativo)		NCO (CORDIC Em Cascata)	
	Área [mm^2]	Potência [mW]	Área [mm^2]	Potência [mW]
CORDIC	0,0040	2,62	0,0730	18,56
Gerador de Ângulo	0,0050	0,58	0,0004	0,58
Controle / LUT ArcTan	0,0080	0,06	0,0046	0,12
Total	0,0170	3,26	0,0780	19,26

A potência dissipada para cada uma das versões do circuito foi extraída através da ferramenta Encounter Power System da Cadence, tendo como cenário onde os circuitos foram sintetizados utilizando os modelos de células para o melhor caso (tensão de operação igual a 1,98 V, temperatura 0°C) e utilizando arquivos gerados pela ferramenta de simulação funcional, que fornecem informações de chaveamento dos sinais nas trilhas de interconexão de cada circuito. As informações de dissipação de potência apresentadas na Tabela 3-4 foram obtidas para uma simulação funcional onde ambos os circuitos geravam um sinal senoidal de 1 MHz.

Através dos resultados apresentados pela Tabela 3-4, a melhoria de área utilizando a técnica de codificação de compartilhamento de recursos aplicada diretamente ao submódulo CORDIC foi significativa, permitindo uma redução de área de aproximadamente 78%, ou seja 4,6 vezes menor em relação à área ocupada pelo CORDIC *unrolled*.

A área dos módulos de controle somada à área da tabela de arco tangente foi maior na versão com o módulo iterativo devido à adição de lógica de controle para o CORDIC iterativo, uma vez que é necessário o acompanhamento de cada iteração do algoritmo. O mesmo ocorreu para o módulo Angle Generator.

Apesar do acréscimo de área dos módulos de controle, foi possível obter uma redução da dissipação de potência total significativa. Houve uma redução de aproximadamente 83% de dissipação de potência total em relação à potência dissipada pelo circuito NCO que utiliza o CORDIC em cascata ou *unrolled*.

Observou-se nos resultados de análise de dissipação de potência que o valor de dissipação de potência total é praticamente dado pela potência dinâmica estimada. A potência estática observada é menor que 1% do valor da potência dinâmica, sendo possível desprezá-la dessa análise. Com isso, percebe-se que com a mudança da arquitetura do circuito através da codificação do sistema, é possível obter melhorias significativas na redução da dissipação de potência dinâmica do circuito.

A potência dissipada no chip fabricado foi medida durante os testes de bancada e resultado obtido foi um consumo de 2,7 mW no modo de operação em que a frequência do sinal de saída foi selecionado para 1 MHz, e para a frequência de saída de 76 Hz, foi medido um consumo de 1,6 mW.

3.1.5 Outros Resultados Experimentais do Oscilador Controlado Numericamente

Foi analisado e projetado um oscilador senoidal controlado numericamente baseado no algoritmo de CORDIC desenvolvido nas arquiteturas em cascata e iterativa. E com o suporte da dissertação de mestrado do aluno Paulo de Carvalho implementou-se por meio do fluxo digital em CADENCE o oscilador controlado numericamente de 10 bits em tecnologia de 180 nm da TSMC, enviou-se para fabricação na data 18 de Março de 2015, no Free Mini@asic IMEC-TSMC 2015, na Figura 3-16 apresenta-se uma microfotografia adicional do circuito

integrado fabricado. Como produto dessa contribuição foi apresentado um artigo na sessão de apresentação de posters no IFCS 2016 “*IEEE 2016 International Frequency Control Symposium*” realizado do 9 - 12 de maio de 2016, intitulado *Area optimized CORDIC-based Numerically Controlled Oscillator for Electrical Bio-impedance Spectroscopy*, 2016. v. 1. p. 83-88 foi publicado nos anais do Congresso (CARVALHO, PALACIO e VAN NOIJE, 2016).

Com o fim de avaliar as características das duas principais arquiteturas do algoritmo de CORDIC, projetou-se em nível de layout o Oscilador Sinusoidal Controlado Numericamente em Tecnologia CMOS 130 nm TSMC na Arquitetura Bit-Paralelo Iterativa e na Arquitetura Bit-Paralelo em Cascata (*Unrolled*), os resultados da simulação para arquitetura iterativa é apresentada na Figura 3-17.

Figura 3-16. Microfotografia do Circuito Integrado Fabricado por meio do Free Mini-Asic IMEC-TSMC 2015.

Fonte: Autor

Figura 3-17. Sinais de saída (Seno e Cosseno) obtidas na simulação no CADENCE-AMS da Arquitetura Bit-Paralela Iterativa do algoritmo de CORDIC.

Fonte: Autor.

Com o fim de avaliar o desempenho do Oscilador Sinusoidal Controlado Numericamente foi implementado na FPGA EP3C5e144C8 - Cyclone III de ALTERA, a qual foi configurada para gerar 32 valores de frequência na faixa de 100 Hz até 1 MHz apresentando um erro máximo de 0,00623% entre os valores experimentais e os valores teóricos da frequência, demonstrando assim sua capacidade para gerar valores de frequência estáveis, na Figura 3-18 apresenta-se o resultado obtido para uma frequência de 156,10 kHz.

Figura 3-18. Sinal de saída da FPGA EP3C5e144C8 - Cyclone III de ALTERA com a implementação da arquitetura de CORDIC Bit-paralela Iterativa.

Fonte: Autor.

3.2 Conversor Digital - Analógico

A função do DAC como um bloco do Gerador de Sinal é converter o sinal digital de saída do Oscilador Digital Controlado Numericamente (baseado em CORDIC) num sinal analógico correspondente a um sinal senoidal. Fundamentalmente se precisa que não afete a qualidade do sinal avaliada em termos do INL, DNL, SFDR, THD, SNR, etc.

O projeto das fontes de corrente em um DAC *current steering* segmentado CMOS determina o comportamento estático e dinâmico. Um bom projeto das fontes de corrente deve considerar a resistência de saída finita da fonte de corrente, a relação entre o ruído térmico e o ruído de quantização, os efeitos do descasamento sobre os parâmetros V_t , K (Parâmetro de transcondutância do processo) e o tempo de estabelecimento. Baseado nos trabalhos apresentados em (HERNÁNDEZ, VAN NOIJE, *et al.*, 2008) e (OLIVEIRA, 2005), desenvolveu-se a seguinte metodologia para o projeto do DAC.

3.2.1 Especificações do Projeto

A configuração do gerador de ângulo para o NCO CORDIC gera uma distorção de 0,4 % em amplitude do sinal. Portanto requer-se que a SFDR (*Spurious Free Dynamic Range*) seja superior a 50 dB. A largura de banda deve ser igual o maior do que a faixa de trabalho para detecção de câncer na região de dispersão β (100 Hz – 1 MHz) considera-se um fator de sobreamostragem acima da taxa de Nyquist estabelecendo a frequência de amostragem (F_s) mínima de 10 MHz. Adicionalmente para garantir monotonicidade na conversão digital a analógica as especificações de não-linearidade devem ser:

$$INL < 0,5 \text{ LSB}$$

$$DNL < 1 \text{ LSB}$$

onde: INL (*Integral Non-Linearity*) é a não-linearidade integral e DNL (*Differential Non-Linearity*) é não-linearidade diferencial. Os principais requerimentos da fonte de corrente são apresentados a seguir.

3.2.1.1 Resistência de saída finita

Para a arquitetura *current-steering*, cada fonte de corrente tem uma resistência de saída finita associada com o valor da corrente de saída. A corrente do bit menos significativo I_{LSB} terá o máximo valor de resistência de saída, e a corrente do bit mais significativo I_{MSB} terá o valor mínimo de resistência de saída. Em termos da condutância, o valor total depende do número de fontes ativas. A corrente de saída pode ser expressa por meio de (3-18).

$$I_{OUT} = \frac{I_{LSB} \cdot X + V_{DD} \cdot G_{LSB} \cdot X}{1 + G_{LSB} \cdot R_L \cdot X} \quad (3-18)$$

Onde: I_{LSB} é o valor de corrente da fonte LSB, G_{LSB} é a condutância de saída da fonte LSB e

$$X = b_0 + 2^1 b_1 + 2^2 b_2 + \dots + (2^N - 1) \cdot b_{N-1} \quad (3-19)$$

Na medida que a palavra digital X aumenta, a diferença entre a corrente de saída e o valor ideal esperado também aumenta. E o erro de não-linearidade é maior.

$$G_{DS} = \lambda \cdot I_{SAT} \quad (3-20)$$

$$\lambda = \frac{K_{DS}}{2 \cdot L \cdot \sqrt{(V_{DS} - V_{OD} + \phi_0)}} \quad (3-21)$$

onde: λ é uma constante de proporcionalidade para a corrente de saturação, G_{DS} é o valor da condutância do circuito dreno-fonte, L é o comprimento do canal, V_{DS} é a tensão dreno-fonte, V_{OD} é a tensão de Overdrive, I_{SAT} é a corrente de saturação, ϕ_0 é o potencial da junção e K_{DS} é uma constante da tecnologia. Precisa-se obter um valor de G_{LSB} que garanta as especificações definidas para INL, DNL e SFDR.

3.2.1.2 Descasamento

O descasamento, em inglês *mismatch*, produz variações aleatórias independentes na tensão de limiar (V_t) e no fator de ganho ($K = \mu_n C_{ox}$) dos transistores MOS em relação à área, direção e distância dos transistores no *wafer* de silício (GOSTNER, 2000).

$$\sigma_{I_D}^2 = \frac{A_K^2}{W \cdot L} + \frac{4 \cdot A_{V_t}^2}{(V_{B1} - |V_t|)^2 \cdot W \cdot L} \quad (3-22)$$

onde: A_K é uma constante que descreve a variação do parâmetro K, A_{V_t} é uma constante que descreve a variação de parâmetro V_t , W é a largura do canal do transistor, L é o comprimento do canal do transistor e V_{B1} é a tensão de polarização da porta. Para cumprir com as especificações do DNL e INL, faz-se necessário selecionar um valor adequado para o número de bits segmentados de acordo com a equação (3-23).

$$N_{seg}' = N + 1 - \log_2 \left[\left(\frac{\sigma_{DNL}}{2 \cdot \sigma_{INL}} \right)^2 \cdot (2^N - 1) + 1 \right] \quad (3-23)$$

Com o valor de $\sigma_{DNL} = 0.15 \cdot I_{LSB}$ e $\sigma_{INL} = 0.5 \cdot I_{LSB}$ na equação (3-23), obteve-se uma proporção de segmentação aproximada de 6:4, ou seja, 6 bits para o código *termometer* e 4 bits para o código binário. Essa proporção foi adotada no presente trabalho.

Também, considera-se o enfoque em relação à área apresentado em (ZAKI, TAREK H., 2010), dessa maneira uma proporção de segmentação do 60%-70% é adequada em termos da área do circuito integrado. Como é mostrado na Figura 3-19, na qual apresenta-se a área normalizada do circuito integrado em função do nível de segmentação em porcentagem do DAC.

Figura 3-19. Aproximação por meio da área para estimação do fator ótimo de segmentação.

Fonte: (ZAKI, TAREK H., 2010). Página 27.

A arquitetura implementada foi selecionada de (BALASUBRAMANIAN e KHALIL, 2013), com os 4 bits LSB representados por fontes de corrente binárias como é mostrado na Figura 3-20 e os 6 bits MSB representados por meio do arranjo correspondente a um DAC de 6 bits apresentado em (OLIVEIRA ALMERINDO DE SOUZA, 2005) correspondente à Figura 3-21.

Figura 3-20. Arquitetura *Current-Steering* Segmentada m/N para o DAC.

Fonte: (BALASUBRAMANIAN e KHALIL, 2013).

Figura 3-21. Arquitetura dos 6 bits MSB para implementação das fontes de corrente unitárias.

Fonte: (OLIVEIRA ALMERINDO DE SOUZA, 2005).

A célula básica de corrente foi implementada baseado na estrutura apresentada em (HERNÁNDEZ, VAN NOIJE, *et al.*, 2008). A qual é mostrada na Figura 3-22.

Figura 3-22. Esquema da Célula básica de corrente.

Fonte: (HERNÁNDEZ, VAN NOIJE, *et al.*, 2008).

Em relação à Figura 3-22, o projeto deve considerar a operação dos transistores M_{CAS} e M_{CS} na região de saturação estabelecendo uma margem adequada entre o ponto de operação e as tensões máxima e mínima de operação.

3.2.1.3 Ruído de quantização

O ruído de quantização em um Conversor Digital Analógico *Current-Steering* segmentado considera-se distribuído uniformemente na largura de banda da conversão $0 < F < F_s/2$ com densidade espectral de potência dada por (GOSTNER, 2000):

$$S_q(f) = \frac{2}{3} \frac{(I_{LSB} \cdot R_L)^2}{F_s} \quad (3-24)$$

Adicionalmente o DAC é afetado pelo ruído térmico, o qual está relacionado com os transistores e os resistores do DAC:

$$S_t(f) = \frac{16}{3} K \cdot T \cdot (2^N - 1) \cdot R_L \cdot \frac{I_{LSB}}{V_{OD}} + 8K \cdot T \cdot R_L \quad (3-25)$$

onde: K é a constante de Boltzman, T é a temperatura em Kelvin, R_L é o valor da resistência de carga, I_{LSB} é o valor de corrente da fonte LSB e V_{OD} é a tensão de Overdrive do transistor. Considera-se que o ruído de quantização seja maior do que o ruído térmico com uma margem de segurança recomendada de $S_q(f) > 10 \cdot S_t(f)$, o qual corresponde a uma perda de bits de 0,069 bits (GOSTNER, 2000).

3.2.2 Estratégia de Projeto da Fonte de Corrente

3.2.2.1 Seleção do Fator de Segmentação

O fator de segmentação foi estabelecido na proporção 6:4 com o fim de garantir as especificações do DNL e INL considerando uma área de valor adequado. A segmentação foi definida da seguinte maneira: 4 bits com fontes de corrente de peso binário (*Binary Weighted*) e 6 bits segmentados em código *thermometer* com fontes de corrente unitárias.

3.2.2.2 Seleção da Mínima Área

Com o fim de diminuir o efeito da área no erro devido ao mismatch, define-se a área mínima para o transistor M_{CS} na fonte de corrente LSB de tal forma que se atendam as especificações do DNL e INL

$$(W \cdot L)_{LSB} \geq \left(\frac{S}{2 \cdot \sigma_{INL}} \right)^2 \cdot \left\{ \frac{A_K^2}{K^2} + \frac{4A_{V_t}^2}{(V_{GS} - V_t)^2} \right\} \cdot (2^N - 1) \quad (3-26)$$

Com os valores de A_K e A_{V_t} definidos pela tecnologia, a escolha da tensão $(V_{GS} - V_t)$ estabelece praticamente a mínima área do transistor M_{CS} que satisfaz a especificação de não-linearidade devido ao requerimento do erro de *mismatch*.

Figura 3-23. Característica da Área mínima dos transistores da fonte de corrente em termos da tensão de Overdrive.

Devido à polarização de 1,2 V na tecnologia de 130 nm os valores da tensão de Overdrive ficam na ordem de 0,3 a 0,4 volts, assim com o fim de garantir o cumprimento das especificações definiu-se uma área de valor maior do que estes valores de área mínima obtido.

3.2.2.3 Seleção da Resistência de Carga

O valor da resistência de carga R_L está limitado no extremo superior pela largura de banda do DAC. Requer-se também um alto valor de impedância de saída das fontes de corrente com o fim de satisfazer os requerimentos de INL, DNL e SFDR. Pode-se selecionar um valor pequeno para R_L (15 a 100 Ω), mas deve-se ajustar após a seleção da corrente I_{LSB} para atingir a tensão de saída de plena escala. Definiu-se um valor de 100 Ohms para a resistência de carga.

3.2.2.4 Definição da I_{LSB}

O valor da corrente I_{LSB} deve-se definir considerando o ruído de quantização e em segundo lugar a largura de banda do DAC. O ruído de quantização estabelece o valor mínimo da corrente I_{LSB} , mas este valor deve ser avaliado em termos da largura de banda requerida.

3.2.2.5 Seleção da Resistência de saída LSB

A resistência de saída do DAC deve ser de um grande valor em termos de contribuir com uma alta resistência de saída de acordo com as especificações de INL, DNL e SFDR. O projetista deverá escolher o valor entre 15 Ohms e 100 Ohms de acordo com a tensão de saída a plena escala uma vez que tenha-se definido o valor da I_{LSB} . Experimentou-se com valores de 50 Ohms e de 100 Ohms. Definiu-se finalmente a resistência de carga em um valor de 100 Ohms. A corrente do bit menos significativo foi ajustada em $I_{LSB} = 4,754 \mu A$.

3.2.2.6 Projeto de M_{CS}

As dimensões dos transistores da fonte de corrente são definidas para poder gerar a corrente I_{LSB} (de acordo com o valor de corrente I_{LSB} estabelecido e a área $(WL)_{LSB}$) considerando a equação aproximada do modelo de primeira ordem para o transistor NMOS operando em saturação. As dimensões definidas foram $W_{LSB} = 12 \mu m$ e $L_{LSB} = 12 \mu m$.

3.2.2.7 Definição da Tensão de Polarização V_{B2}

O valor mínimo da tensão de polarização está definido como aquele valor no qual o transistor M_{CS} começaria a operar na região de tródo. O valor máximo está limitado pela operação na região de saturação do transistor M_{CAS} . Uma boa seleção do valor da tensão de polarização é o valor no qual a resistência de saída é máxima. Implementou-se um circuito de polarização de tal maneira que as tensões de polarização garantiram operação na região de saturação para todos os casos dentro de faixa de valores requeridos de tensão na saída.

3.2.2.8 Projeto do M_{CAS} e M_{SW}

As dimensões dos transistores M_{CAS} e M_{SW} foram definidas considerando o tempo de estabelecimento e a especificação de SFDR definida.

Implementou-se em tecnologia CMOS 130 nm da TSMC o Conversor Digital Analógico de 10 Bits. Testou-se em nível de esquemático avaliando as especificações estáticas (DNL e INL) e dinâmicas (SFDR) por meio de uma análise de corners (ff, ss, fs e sf com s=slow e f=fast), obtendo-se os valores resumidos na Tabela 3-5.

Figura 3-24. Resultado em termos do SFDR para análise de *corner sf* (pior caso, menor valor do SFDR obtido) obtido da simulação com *spectre* do DAC 10 bits *Current-Steering*.

Os dados obtidos para a curva de transferência do DAC de 10 Bits *Current-Steering* para os diferentes corners foi exportado para MATLAB para fazer os cálculos do INL e DNL como são apresentados nas **Figura 3-25** e **Figura 3-26**.

Figura 3-25. Resultado em termos do INL para análise da *corner sf* (pior caso) obtido da simulação com *spectre* do DAC 10 bits *Current-Steering*.

Fonte: Autor.

Figura 3-26. Resultado em termos do DNL para análise da *corner sf* (pior caso) obtido da simulação em *spectre* do DAC 10 bits *Current-Steering*.

Fonte: Autor.

Tabela 3-5. Resultados de simulação em termos do DNL, INL e SFDR para os diferentes corners do DAC 10 Bits *Current Steering* Segmentado

	CORNER SS	CORNER FF	CORNER FS	CORNER SF
DNL [LSB]	0,16	0,15	0,16	0,16
INL [LSB]	0,10	0,10	0,10	0,10
SFDR [dB]	73,08	70,34	75,83	62,98

Obteve-se como especificações atingidas por meio da análise de corners do processo, os seguintes resultados: $DNL < 0,2 \cdot LSB$, $INL < 0,2 \cdot LSB$ e $SFDR > 62,98 [dB]$. Os quais consideram-se adequadas em termos do desempenho esperado.

3.3 Fonte de Corrente Controlada por Tensão

Foi projetado, fabricado e testado o bloco correspondente à Fonte de Corrente Controlada por tensão. Como produto desta contribuição foi apresentado em Congresso Internacional: “*The VI IEEE Latin American Symposium on Circuits & Systems - LASCAS 2015*” um artigo produto do trabalho desenvolvido, com título: “*High Stability Voltage Controlled Current Source for Cervical Cancer Detection using Electrical Impedance Spectroscopy*”. O artigo foi apresentado em 27 de fevereiro de 2015.

Adicionalmente, o artigo teve o conteúdo incrementado e foi publicado na Revista Científica: *Analog Integrated Circuits and Signal Processing – Springer* na data 12 de agosto de 2016, a revista tem DOI: 10.1007/s10470-016-0828-8 e ISSN: 0925-1030 (Print) 1573-1979 (Online). Anexa-se o artigo publicado na apêndice A.3.

3.3.1 Resultados Experimentais da Fonte de Corrente Controlada por Tensão

O circuito implementado é o apresentado na Figura 2-15 e o amplificador operacional foi implementado na arquitetura do cascode dobrado auto-polarizado apresentado na Figura 2-16, as dimensões dos transistores são apresentadas na Tabela 3-6. Foi fabricado em tecnologia CMOS 130 nm TSMC o bloco *Voltage Controlled Current Source – VCCS* como é mostrado na Figura 3-29, testes foram realizados apresentando bons resultados. Desenvolveram-se três placas de circuito impresso para realização dos testes do circuito integrado fabricado. Resultados obtidos e a análise realizada deste bloco é apresentada em (AMAYA PALACIO e VAN NOIJE, 2016).

Para minimizar o efeito do descasamento entre pares de transistores foi implementada a estratégia do layout por meio de *fingers* (dedos) nomeada centroide comum. Dessa maneira foi definido um número par de dedos para cada transistor de tal maneira que pudessem ser entrelaçados como é apresentado na Figura 3-27.

Figura 3-27. Distribuição dos dedos (*fingers*) para garantir um melhor casamento entre os transistores A e B.

Tabela 3-6. Valores das dimensões do Amplificador Operacional de Cascodo Dobrado Auto-polarizado CFC-AO apresentado na Figura 2-16.

	Finger Width [μm]	Number of Fingers	Total Width [μm]
$W_1=W_2$	24	10	240
$W_{1A}=W_{2A}$	24	16	384
W_3	24	12	288
W_{3A}	24	16	384
$W_4=W_5$	24	16	384
$W_6=W_7$	24	16	384
$W_8=W_9$	16	10	160
$W_{10}=W_{11}$	9	8	72

Figura 3-28. Análise de simulação post-layout das corners para o circuito VCCS.

Fonte: Autor.

Resultados da análise das corners são apresentados na Figura 3-28 na qual pode-se observar que embora muda o valor nominal da corrente de saída apresenta um valor constante em relação à frequência na região de interesse (1Hz a 1MHz.). Desta maneira, calculou-se a variação do valor nominal para os valores extremos de frequência como é apresentado na Tabela 3-7.

Tabela 3-7. Análise de corners para avaliar estabilidade em frequência para o circuito VCCS.

Variação da Corrente em %	CORNER
$100 \cdot \frac{I(1MHz) - I(100Hz)}{I(100Hz)} = 0,36 \%$	Typical
$100 \cdot \frac{I(1MHz) - I(100Hz)}{I(100Hz)} = 0,43 \%$	Fast-Fast
$100 \cdot \frac{I(1MHz) - I(100Hz)}{I(100Hz)} = 0,04 \%$	Slow-Slow

Na Figura 3-29 é apresentada uma microfotografia do chip-teste fabricado, o VCCS ocupa uma área de 515µm x 165µm conforme é mostrado no layout da Figura 3-30.

Figura 3-29. Microfotografia do Circuito Integrado Fonte de Corrente Controlada por tensão.

Figura 3-30. Layout implementado para o VCCS.

Simulações post-layout e testes experimentais foram feitos com o fim de avaliar o desempenho do VCCS projetado e fabricado.

A impedância de saída, como especificação principal da fonte de corrente, foi avaliada na simulação post-layout criando um test-bench no qual se injeta um sinal de tensão na saída e calcula-se a relação tensão corrente. Os resultados demonstram que se obteve uma impedância de saída superior à especificada, como é mostrado na Figura 3-31.

O valor de Impedância para baixas frequências é da ordem de Giga-Ohms e para a frequência de 1 MHz apresenta o valor de 1,699 MΩ, um valor 69,9% maior do que especificado (AMAYA PALACIO e VAN NOIJE, 2016).

Assim, a linearidade, ou seja, a relação diretamente proporcional entre as amplitudes da corrente de saída e da tensão de entrada foi avaliada. Inicialmente, testou-se a linearidade por meio de uma simulação post-layout, como é apresentado na Figura 3-32. Obteve-se um erro de não linearidade

máximo de 1 %. No teste experimental, o qual é mostrado na **Figura 3-33**, obteve-se um erro de não-linearidade máximo de 2 %.

Figura 3-31. Impedância de saída do bloco VCCS.

Figura 3-32. Análise de não-linearidade obtido de simulação para o bloco VCCS.

Figura 3-33. Análise de não-linearidade obtido de teste experimental do bloco VCCS.

Para realizar os testes do circuito integrado fabricado foram implementadas placas de circuito impressa, um exemplo é mostrado na Figura 3-34.

Figura 3-34. Placa de Circuito Impresso para testes do bloco VCCS fabricado.

4 Algoritmos para Aplicação da Espetroscopia da Bioimpedância Elétrica

Desenvolveu-se o algoritmo para aplicar a Regressão senoidal dos dados de tensão e corrente de acordo com o Padrão **Internacional IEEE 1057 – 2007: IEEE Standard for Digitizing Waveform Recorders**. Participou-se na co-orientação do trabalho de conclusão de Curso: “Protótipo de Medição da Bio-Impedância Elétrica para Detecção de Câncer no Colo do Útero”, no qual aplicou-se o algoritmo desenvolvido.

O algoritmo opera assumindo-se de que se têm os valores amostrados de um sinal $y(t)$ e os instantes de tempo nos quais esses valores são registrados.

$$t = [t_1, t_2, t_3, t_4, \dots t_n] \quad (4-1)$$

$$y(t) = [y_1, y_2, y_3, y_4, \dots y_n] \quad (4-2)$$

Uma expressão para o sinal estimado $\bar{y}$ considerando componentes seno, cosseno e componente DC é mostrada na equação

$$\bar{y} = B_C \cdot \cos(\omega_0 t) + B_S \cdot \sin(\omega_0 t) + D \quad (4-3)$$

Assim, estabelece-se uma função custo para ser minimizada, normalmente é associada ao erro quadrático médio como o considerado na equação (4-4).

$$e = \sum_{i=1}^n [y_i - B_C \cdot \cos(\omega_0 t_i) - B_S \cdot \sin(\omega_0 t_i) - D]^2 \quad (4-4)$$

O propósito é obter os valores dos parâmetros B_C , B_S , ω_0 e D , de tal forma que se obtenha o erro quadrático mínimo. Para o que pode-se aplicar os conceitos do gradiente para obter as equações requeridas para dar solução ao problema. Aplicam-se derivadas parciais à expressão (4-4) em termos dos parâmetros a serem calculados, assim:

$$\frac{\partial e}{\partial B_C} = \sum_{i=1}^n \{2[y_i - B_C \cdot \cos(\omega_0 t_i) - B_S \cdot \sin(\omega_0 t_i) - D] \cdot [-\cos(\omega_0 t_i)]\} = 0 \quad (4-5)$$

$$\frac{\partial e}{\partial B_S} = \sum_{i=1}^n \{2[y_i - B_C \cdot \cos(\omega_0 t_i) - B_S \cdot \sin(\omega_0 t_i) - D] \cdot [-\sin(\omega_0 t_i)]\} = 0 \quad (4-6)$$

$$\frac{\partial e}{\partial D} = \sum_{i=1}^n \{2[y_i - B_C \cdot \cos(\omega_0 t_i) - B_S \cdot \sin(\omega_0 t_i) - D] \cdot [-1]\} = 0 \quad (4-7)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial e}{\partial \omega_0} = \sum_{i=1}^n \{2[y_i - B_C \cdot \cos(\omega_0 t_i) - B_S \cdot \sin(\omega_0 t_i) - D] \cdot [B_C \cdot t_i \cdot \sin(\omega_0 t_i) \\ - B_S \cdot t_i \cdot \cos(\omega_0 t_i)]\} = 0 \end{aligned} \quad (4-8)$$

A expressão (4-8) constitui uma equação não-linear em termos dos parâmetros requeridos. Portanto, considera-se inicialmente que o valor da frequência ω_0 é conhecido de acordo com o padrão internacional IEEE-1057 (existem métodos para fazer uma estimação inicial do valor da frequência). Assim, trabalha-se com as equações (4-5), (4-6) e (4-7). As quais podem ser expressas por meio das seguintes:

$$B_C \cdot \sum_{i=1}^n \cos^2(\omega_0 t_i) + B_S \cdot \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sin(2\omega_0 t_i) + D \cdot \sum_{i=1}^n \cos(\omega_0 t_i) = \sum_{i=1}^n y_i \cdot \cos(\omega_0 t_i) \quad (4-9)$$

$$B_C \cdot \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sin(2\omega_0 t_i) + B_S \cdot \sum_{i=1}^n \sin^2(\omega_0 t_i) + D \cdot \sum_{i=1}^n \sin(\omega_0 t_i) = \sum_{i=1}^n y_i \cdot \sin(\omega_0 t_i) \quad (4-10)$$

$$B_C \cdot \sum_{i=1}^n \cos(\omega_0 t_i) + B_S \cdot \sum_{i=1}^n \sin(\omega_0 t_i) + D \cdot n = \sum_{i=1}^n y_i \quad (4-11)$$

As quais, são um conjunto de três equações com três incógnitas que pode-se resolver para obter os valores dos parâmetros B_C , B_S e D , dado um valor de frequência ω_0 .

Em forma matricial as equações podem ser expressas por meio de:

$$\begin{bmatrix} \sum_{i=1}^n \cos^2(\omega_0 t_i) & \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sin(2\omega_0 t_i) & \sum_{i=1}^n \cos(\omega_0 t_i) \\ \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sin(2\omega_0 t_i) & \sum_{i=1}^n \sin^2(\omega_0 t_i) & \sum_{i=1}^n \sin(\omega_0 t_i) \\ \sum_{i=1}^n \cos(\omega_0 t_i) & \sum_{i=1}^n \sin(\omega_0 t_i) & n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} B_C \\ B_S \\ D \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{i=1}^n y_i \cdot \cos(\omega_0 t_i) \\ \sum_{i=1}^n y_i \cdot \sin(\omega_0 t_i) \\ \sum_{i=1}^n y_i \end{bmatrix} \quad (4-12)$$

Assim, estima-se um valor inicial da frequência ω_0 e calculam-se os valores dos parâmetros B_C , B_S e D e o valor do erro quadrático médio. Aplica-se o método da seção áurea para mudar os valores da frequência e calcular novamente o erro quadrático médio até obter o valor mínimo possível. Dessa maneira são obtidos os quatro parâmetros que melhor descrevem o sinal sinusoidal adquirido.

Como exemplo experimental aplicou-se o algoritmo desenvolvido aos dados adquiridos por meio do osciloscópio **infiniium 54852A DSO (2 GHz, 10 GSa/s)** e gerados por meio da implementação do algoritmo de CORDIC Iterativo na FPGA EP3C5e144C8 - Cyclone III de

ALTERA. Na Figura 4-1, é mostrado o resultado dos valores medidos e os resultados do gráfico com a equação obtida por meio da regressão.

Em relação aos valores registrados no osciloscópio o algoritmo aplicado apresentou um erro de 0,2% no cálculo do valor pico da tensão senoidal e um erro menor do que 0,01 % na estimativa do valor de frequência.

Figura 4-1. Resultados da Aplicação do Algoritmo da Regressão Sinusoidal baseado no padrão internacional IEEE 1057-2010.

4.1 Metodologia para obtenção dos parâmetros do modelo COLE-COLE:

A partir dos dados da Bioimpedância Elétrica desenvolveu-se uma metodologia que permite obter os quatro parâmetros do modelo COLE-COLE.

Conforme o apresentado no capítulo 2, a metodologia desenvolvida consiste em tomar os dados calculados de impedância elétrica e obter os quatro parâmetros do Modelo COLE-COLE, o qual, em termos da impedância, pode ser expresso por meio da Equação (4-13) re-escrevendo a equação (2-3), a qual é mais útil aos propósitos do projeto.

$$Z = R_{\infty} + \frac{R_0 - R_{\infty}}{1 + \left(j \frac{F}{F_c}\right)^{(1-\alpha)}} \quad (4-13)$$

Onde: R_∞ é o valor de impedância para frequências muito altas, R_0 é o valor da impedância a frequência zero, F_c é a frequência característica da impedância (o valor de frequência para o qual a magnitude da impedância é máxima) e α é um parâmetro que considera a heterogeneidade do material. A equação (4-13), pode ser expressa em termos da constante de tempo do sistema τ , como é apresentado na equação

$$Z = R_\infty + \frac{R_0 - R_\infty}{1 + (j \cdot \omega \cdot \tau)^{(1-\alpha)}} \quad (4-14)$$

Quando o valor da constante α é igual a zero ($\alpha = 0$) na equação (4-14), o modelo de COLE-COLE pode ser representado como um circuito elétrico conformado por resistências e capacitâncias como é mostrado na Figura 4-2 o diagrama de Nyquist correspondente com essa consideração ($\alpha = 0$) é uma circunferência com centro no ponto $C(h, 0)$, ou seja, centro localizado sobre o eixo x, e o raio tem o valor apresentado na equação (4-15). O diagrama de Nyquist para o modelo de COLE-COLE com o valor $\alpha = 0$ é mostrado na Figura 4-3.

$$R = \frac{R_0 - R_\infty}{2} \quad (4-15)$$

Figura 4-2. Representação Circuito Elétrico do Modelo COLE-COLE com o valor do parâmetro $\alpha = 0$.

Fonte: Autor

Figura 4-3. Digrama de Nyquist do Modelo COLE-COLE com o valor do parâmetro $\alpha = 0$.

Fonte: Autor

Quando o valor do parâmetro α é diferente de zero ($\alpha \neq 0$) na equação (4-14) a equação do modelo COLE-COLE poder ser representada por um circuito elétrico que contém resistências e um elemento de fase constante (*Constant Phase Element* - CPE) como é mostrado na Figura 4-4.

Figura 4-4. Representação Circuito Elétrico do Modelo COLE-COLE com o valor do parâmetro $\alpha \neq 0$.

Fonte: Autor

E o digrama de Nyquist corresponde a uma circunferência com centro no ponto $c(h, k)$, ou seja num ponto qualquer e raio como é indicado na equação (4-18), o qual significa que podem-se aplicar métodos de ajuste circular para obter a melhor estimação dos parâmetros do modelo COLE-COLE, como é apresentado a seguir.

A impedância pode-se expressar em termos das suas componentes real e imaginaria:

$$Z(\omega) = R_{\infty} + \frac{(R_0 - R_{\infty}) \cdot \left[1 + (\omega\tau)^c \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) \right]}{\left[1 + 2(\omega\tau)^c \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) + (\omega\tau)^{2c} \right]} - j \frac{(R_0 - R_{\infty}) \cdot (\omega\tau)^c \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)}{\left[1 + 2(\omega\tau)^c \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) + (\omega\tau)^{2c} \right]} \quad (4-16)$$

Onde: $c = 1 - \alpha$. A equação (4-16), pode-se processar algebricamente para obter uma relação entre a parte imaginária da impedância $y(\omega)$ e a parte real da impedância $x(\omega)$, como é apresentado por meio da equação (4-17).

$$\left[x(\omega) - \frac{(R_0 + R_{\infty})}{2} \right]^2 + \left[y(\omega) + \frac{(R_0 - R_{\infty})}{2} \cdot \frac{\cos\left(\frac{\pi}{2}c\right)}{\sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)} \right]^2 = \left[\frac{(R_0 - R_{\infty})}{2 \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)} \right]^2 \quad (4-17)$$

O que permite concluir que o diagrama de nyquist da Impedância (parte imaginária vs. Parte real) representa uma circunferência, como é mostrado na Figura 4-5, com centro no ponto $C(h, k)$ e raio R , dados por:

$$h = \frac{(R_0 + R_{\infty})}{2}, \quad k = -\frac{(R_0 - R_{\infty})}{2} \cdot \frac{\cos\left(\frac{\pi}{2}c\right)}{\sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)} \quad e \quad R = \frac{(R_0 - R_{\infty})}{2 \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)} \quad (4-18)$$

Figura 4-5. Diagrama de Nyquist correspondente à equação do modelo COLE-COLE com o valor do parâmetro $\alpha \neq 0$.

Fonte: Autor.

Os parâmetros da circunferência podem ser obtidos usando uma função objetivo ou função custo $S(h, k)$ expressa por meio da equação (4-19), na qual procura-se minimizar a variância do raio

$$S(h, k) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[(x_i - h)^2 + (y_i - k)^2 - \frac{1}{N} \sum_{m=1}^N [(x_m - h)^2 + (y_m - k)^2] \right]^2 \quad (4-19)$$

Desta maneira, aplica-se uma regressão por mínimos quadrados em termos da variância do raio para cada conjunto de dados obtendo os valores de h , k e R . Da resolução dessa regressão circular obtêm-se os parâmetros correspondentes a R_0 , R_∞ e c por meio da equação (4-18). A partir dessa solução consideram-se todos os valores de frequência utilizados para obter o valor do parâmetro da constante de tempo τ aplicando o método da secção áurea minimizando o erro global do modelo COLE-COLE nos valores de impedância.

A constante de tempo τ pode ser calculada aplicando uma regressão por mínimos quadrados da equação de impedância COLE-COLE (4-14). A equação (4-14) para a k -ésima medição pode ser expressa por meio da equação (4-20) :

$$1 + \omega_k^c \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2} c\right) \cdot \tau^c + j \omega_k^c \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2} c\right) \cdot \tau^c = \frac{(R_0 - R_\infty)}{(Z_k - R_\infty)} \quad (4-20)$$

Adotando as definições apresentadas na equação (4-21)

$$X = \tau^c \quad \text{and} \quad \frac{(R_0 - R_\infty)}{(Z_k - R_\infty)} = P_k + jH_k \quad (4-21)$$

E na equação (4-22)

$$F_k = \omega_k^c \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2} c\right) \quad \text{and} \quad G_k = \omega_k^c \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2} c\right) \quad (4-22)$$

Obtem-se a expressão (4-23)

$$1 + F_k \cdot X + jG_k \cdot X = P_k + jH_k \quad (4-23)$$

A solução para todas as k medições pode ser aproximada por meio de uma regressão por mínimos quadrados para minimizar a função custo $S(X)$:

$$S(X) = \sum_{k=1}^N [1 + F_k \cdot X - P_k]^2 + \sum_{k=1}^N [G_k X - H_k]^2 \quad (4-24)$$

A solução analítica resultante que minimiza a função custo (4-24) é obtida em termos da variável X e expressa por meio da equação (4-25).

$$X = \frac{\sum_{k=1}^N [P_k \cdot F_k - F_k + H_k \cdot G_k]}{\sum_{k=1}^N [F_k^2 + G_k^2]} \quad (4-25)$$

Com a solução obtida para a variável X , o parâmetro τ pode ser calculado por meio da equação (4-21).

Análise comparativa com trabalhos de referência:

O algoritmo proposto foi comparado com trabalhos de pesquisa relacionados com a Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica, tais como: (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009), (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999), (XIANG, CHENG, *et al.*, 2003), (MIRANDA e LÓPEZ RIVERA, 2008) and (YANG, NI, *et al.*, 2013).

Tabela 4-1. Comparação com (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009).

Parametros de Erro	[AYLLÓN, David. 2008]		Método Proposto
	$R(\omega) + jX(\omega)$	Z_{PLANE}	
S_{EER}	0.153	0.152	0.128
S_{EEX}	0.153	0.129	0.008
$S_{EE Z }$	0.150	0.153	0.129

A análise comparativa com os resultados apresentados em (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009), foram gerados um conjunto de dados com desvio padrão do ruído de $\sigma_{NOISE} = 0.04$ [%] em relação ao valor medido. O ruído foi adicionado às partes real e imaginária de valores gerados de impedância com os valores dos parâmetros: $R_0 = 750$ [Ω], $R_\infty = 560$ [Ω], $c = 0.68$ and $\tau = 3.55$ [μs], como foi apresentado em (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009). Foi desenvolvido um *script* no MATLAB para gerar os dados e adicionar o ruído. Com 100 valores, Foi calculado o *Standard Error Estimate – SEE* para a resistência, reatância e o modulo da impedância como é mostrado na Tabela 4-1. Os resultados obtidos por meio do algoritmo proposto para os dados com ruído gerados com os parâmetros utilizados em (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009) são apresentados graficamente para o modulo da impedância na Figura 4-6.

Com o objetivo de avaliar o resultado da mínima variância foram selecionados os dados apresentados em (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999) e com valores do desvio padrão mostrados na Tabela 4-2. Dessa maneira, foram considerados os parâmetros de referência com valores: $R_0 = 60$ [Ω], $R_\infty = 25$ [Ω], $c = 0.8$ and $\tau = 2.5$ [μs]. Com 100 dados com ruído, foram estimados os valores do desvio padrão para cada parâmetro; os quais são apresentados na Tabela 4-3. Os resultados obtidos em relação aos valores apresentados em (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999) e mostrados na Tabela 4-3 são melhores em termos do desvio padrão em porcentagem.

Figura 4-6. Bode diagram for modulus of impedance generated data noisy for comparison with (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009) .

Fonte: Autor.

Tabela 4-2. Valores do desvio padrão de cada parâmetro apresentados em (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999).

$\sigma_{NOISE} [\%]$	$\sigma_{R_0} [\%]$	$\sigma_{R_\infty} [\%]$	$\sigma_c [\%]$	$\sigma_\tau [\%]$
0.0	0.07	0.14	0.40	0.01
0.2	0.08	0.15	0.42	0.11
0.4	0.12	0.17	0.47	0.23
0.6	0.16	0.21	0.55	0.37
0.8	0.21	0.26	0.65	0.52
1.0	0.26	0.31	0.76	0.70
2.0	0.53	0.60	1.52	2.17
3.0	0.87	1.00	2.68	4.90
4.0	1.27	1.55	4.27	11.07
5.0	1.86	2.29	6.56	19.32

Fonte: Autor.

Tabela 4-3. Resultados obtidos com o algoritmo proposto para comparação com (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999).

$\sigma_{NOISE} [\%]$	$\sigma_{R_0} [\%]$	$\sigma_{R_{\infty}} [\%]$	$\sigma_c [\%]$	$\sigma_{\tau} [\%]$
0.0	1.66e-13	1.86e-13	1.53e-13	1.7e-14
0.2	0.0213	0.0353	0.0598	0.1406
0.4	0.0445	0.0756	0.1306	0.3044
0.6	0.0649	0.1104	0.1756	0.4302
0.8	0.0721	0.1261	0.2057	0.4864
1.0	0.1064	0.1901	0.3086	0.6921
2.0	0.2160	0.3670	0.5870	1.3829
3.0	0.2528	0.4575	0.7245	1.6878
4.0	0.4369	0.6718	1.2060	2.707
5.0	0.5177	0.8253	1.3300	3.1578

O algoritmo proposto foi também comparado com o algoritmo de referência apresentado em (XIANG, CHENG, *et al.*, 2003) e (MIRANDA e LÓPEZ RIVERA, 2008) com o conjunto de dados apresentados por JAGGAR and FELL no ano 1998 com N=19 (Consideraram-se todos os dados) e analisando também os N primeiros dados com rejeição estatística do 18-th e 19-th dado, como é mostrado em (XIANG, CHENG, *et al.*, 2003).

Tabela 4-4. Comparação do erro dos modelos com todos os dados.

N	[XIANG, 2003]	[MIRANDA, 2008]	Algoritmo Proposto
12	0.3250	---	0.8256
13	0.1684	0.1821	0.2098
14	0.3732	---	0.3750
15	0.3595	0.1827	0.3541
16	0.1682	0.1834	0.2260
17	0.1930	0.1832	0.2028
18	---	0.1894	1.9634
19	---	---	4.8746

Como pode-se observar na Tabela 4-4, (MIRANDA e LÓPEZ RIVERA, 2008) apresenta o melhor resultado em termos do erro global (*overall error*), porque os quatro parâmetros do modelo COLE-COLE foram calculados utilizando algoritmos genéticos e a inversão direta do algoritmo de Xiang, a função objetivo utilizada foi minimizar o erro global e não fizeram um ajuste circular. Adicionalmente, a complexidade computacional (contabilizada em termos do número de operações matemáticas) do algoritmo proposto é mais simples do que os algoritmos de referência. Não entanto, para o conjunto de dados confiáveis o desempenho do algoritmo

proposto em geral é melhor do que o algoritmo de referência (XIANG, JONES, *et al.*, 2001) como é mostrado na Tabela 4-5.

Tabela 4-5. Comparação do erro dos modelos com dados confiáveis

N	[XIANG, 2001]	Algoritmo Proposto
12	0.0378	0.0033
13	0.0387	0.0045
14	0.0460	0.0090
15	0.0416	0.0154
16	0.0191	0.0296
17	0.0567	0.0153

Para validar o algoritmo diretamente tomaram-se dados experimentais por meio de equipamento medidor de impedância eletroquímica Reference 600 de Gamry Instruments e por meio do software EIS300 Electrical Impedance Spectroscopy da empresa Gamry extraíu-se os valores de impedância parte real e parte imaginária. Esses valores foram fornecidos para o algoritmo obtendo resultados adequados em termos dos valores calculados da célula dummy.

Os valores considerados correspondem para a célula Dummy comercial *Universal Dummy Cell 4 – UDC4* da empresa *Gamry Instruments Inc.*

Figura 4-7 – Foto da célula Dummy comercial *Universal Dummy Cell 4 – UDC4*

Figura 4-8 - Fotografia da célula Dummy com os eletrodos ligados

Os valores obtidos por meio de uma análise adequada, de acordo com o fabricante da célula dummy, devem estar nas seguintes faixas de valores dado na Tabela 4-6:

Tabela 4-6. Comparação dos valores obtidos por médio do algoritmo de regressão circular.

Parâmetro	Valores de Referência	Valores Obtidos
R_p	2,95 k Ω – 3,07 k Ω	3,007 k Ω
R_s	196 Ω – 204 Ω	199,42 Ω
C_f	0,90 μF – 1,10 μF	0,992 μF

Os gráficos resultantes da aplicação do algoritmo são as seguintes:

Figura 4-9. Diagrama de Bode $|Z(\omega)|$ da Célula Dummy UDC-4.

Figura 4-10. Diagrama de Bode **$\text{Angle}[Z(\omega)]$** Célula Dummy UDC-4.

Figura 4-11. Diagrama de Nyquist Célula Dummy UDC-4.

Os quais demonstram uma grande aproximação aos valores medidos.

Foram implementados algoritmos para aplicação da regressão sinusoidal dos dados de tensão e corrente para obter o melhor estimado da bioimpedância elétrica e algoritmo para aplicação da regressão circular na estimação dos parâmetros do modelo COLE-COLE, os quais possibilitam a diagnóstico precoce do câncer no colo do útero.

Como produtos dessa contribuição trabalhou-se na co-orientação de um trabalho de formatura intitulado “**Protótipo de medição de bioimpedância elétrica para detecção de câncer no colo do útero**” apresentado pelos alunos de Engenharia Elétrica da USP: Marcia Naomi Fujiwara, Edgar Aoki Yamagata e Leilson José de Araujo e sob a orientação do Professor Wilhelmus Van Noije e co-orientação do autor desta tese. Anexa-se o pôster apresentado. Adicionalmente escreveu-se um artigo, ainda não publicado, intitulado “*Alternative Algorithm to calculate the COLE-COLE Circuit Model Parameters of Electrical Impedance Spectroscopy*”. Anexa-se o artigo escrito.

5 CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO

As principais conclusões do trabalho desenvolvido são apresentadas a seguir.

No presente trabalho foram abordados os blocos principais para a implementação de um gerador de sinais para aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica na Detecção do Câncer no colo do útero, esses blocos são: a) Oscilador Controlado Numericamente – NCO baseado na estrutura iterativa do Algoritmo de CORDIC, b) Conversor Digital – Analógico de 10 bits *Current Steering* Segmentada 6-4, e c) Fonte de Corrente Controlada por Tensão – VCCS.

O NCO foi implementado na Tecnologia CMOS TSMC 180 nm por meio do fluxo digital baseado em células padrões. Foi configurado na arquitetura iterativa do algoritmo de CORDIC para operação com 10 bits e otimizado em termos da área. Foi especificado para atender os requerimentos da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica em relação à estabilidade e frequência. A área final obtida foi de 0,017 mm². Foi implementada, adicionalmente, a arquitetura em cascata (*Unrolled*) do Algoritmo de CORDIC com fim de comparar o desempenho e uso de recursos utilizados, a área da arquitetura em cascata foi de 0,078 mm². As duas arquiteturas foram implementadas em uma FPGA Cyclone III de Altera, a arquitetura em cascata utilizou 639 elementos LC e a arquitetura iterativa 218 elementos LC, representando apenas 34,12% dos elementos usados na arquitetura em cascata. O desempenho no sinal de saída foi avaliado por meio de simulações post-layout e implementação em FPGA usando um filtro passa-baixos na placa de circuito impresso da FPGA obtendo-se uma SFDR de 53,31 dB. Adicionalmente, a arquitetura iterativa do NCO inclui um gerador de valores angulares programável com 32 valores de frequência de 72 Hz até 1 MHz. Os valores de frequência experimentais obtidos comparados com os valores de simulação apresentaram um erro máximo de 0,00623 %. Os valores de redução da área representam uma diminuição de 78% em termos de área. O NCO implementado baseado na arquitetura iterativa do algoritmo de CORDIC constitui uma solução eficiente em termos de área para gerar sinais sinusoidais com seleção digital da frequência.

Desenvolveu-se em tecnologia CMOS 130 nm da TSMC um o Conversor Digital Analógico de 10 Bits baseado na arquitetura *Current Steering* Semengntada na proporção 6 - 4. Testou-se em nível de esquemático avaliando as especificações estáticas (DNL e INL) e dinâmicas (SFDR) por meio de uma análise de corners (ff, ss, fs e sf), obtendo-se os seguintes valores: $DNL < 0,2 \cdot LSB$, $INL < 0,2 \cdot LSB$ e $SFDR > 62,98 [dB]$. Estes resultados consideram-se adequados em termos do desempenho esperado.

Foi apresentado o projeto, os resultados experimentais e de simulação post-layout do circuito integrado da implementação da Fonte de Corrente Controlada por Tensão – VCCS em tecnologia CMOS 130 nm da TSMC. As principais características desse circuito são: amplitude de pico da corrente de saída de $10 \pm 0,335 \mu A$ com variação na impedância de carga de 10Ω até $5 k\Omega$, linearidade de simulação post-layout com erro máximo de 1% para faixa de valores na tensão de entrada de -300 mV até 300 mV com impedância e carga de 1 k Ω , não-linearidade experimental com erro máximo de 2% da escala plena com variação da tensão de entrada na faixa de -300mV até 300 mV. O valor da impedância de saída do bloco VCCS foi maior do que 1,6 M Ω para frequências até de 1 MHz. Desta maneira, considerando os valores da tensão de polarização (+0,65V e -0,65V), o bloco VCCS apresenta um valor elevado de impedância de saída, o qual é um resultado importante e superior do que outros valores reportados na literatura que é do nosso conhecimento. A área do bloco VCCS foi de $900 \times 754 \mu m^2$ (0,679 mm²). As características de desempenho do bloco VCCS são compatíveis com a aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica na detecção do Câncer no Colo do Útero.

A principal desvantagem do circuito integrado do VCCS implementado foi a presença de um alto valor de tensão do *Off-Set* na saída, aspecto que foi compensado com a aplicação da fonte de polarização com o fim de minimizar seu efeito.

Os algoritmos implementados para a obtenção dos parâmetros do modelo COLE-COLE, por meio da Espectroscopia de Bioimpedância Elétrica, foram adequados e apresentaram baixa complexidade computacional em relação à outros algoritmos avaliados e principalmente por se compor de operações simples pode ser implementado facilmente num microprocessador oferecendo um cálculo em tempo real dos parâmetros do modelo COLE-COLE. O cálculo da constante de tempo é realizado usando todos os dados na frequência por meio da regressão dos mínimos quadrados, o qual apresenta um resultado melhor em relação aos métodos que utilizam

para o cálculo um só valor de frequência (no caso onde o valor da reatância é máximo). Em termos do desvio padrão, para dados com ruído $\sigma_{NOISE} = 5\%$ para um total de 100 experiências os valores obtidos foram: $\sigma_{R_0} = 0,52\%$, $\sigma_{R_\infty} = 0,83\%$, $\sigma_c = 1,33\%$ e $\sigma_\tau = 3,16\%$. Em termos do Erro Padrão na Estimação – SEE do módulo da impedância, o valor obtido pelo método proposto neste trabalho foi $SEE_{|Z|} = 0,129$, aproximadamente 14% melhor do que o método de referência apresentado em (AYLLON, SEOANE E GIL-PITA, 2009). O algoritmo proposto foi melhorado aplicando o método da seção áurea para fazer a estimação da constante de tempo.

O trabalho futuro consiste em desenvolver o circuito gerador de sinal completo, ou seja, completar os blocos de Conversor Digital-Analógico e um amplificador completamente diferencial para ligar o DAC com o bloco da Fonte de Corrente Controlada por Tensão de tal maneira que se possa garantir a estabilidade no valor da corrente. Está em desenvolvimento, um amplificador de instrumentação para fazer a medição dos sinais e calcular o valor da bioimpedância. Finalmente, o desenvolvimento de um equipamento que possa aplicar Espectroscopia da bioimpedância elétrica e testá-lo em conjunto com pessoal médico na detecção do Câncer de Colo no útero e fazer a comparação dos resultados com as técnicas utilizadas atualmente, será muito importante para auxiliar na detecção de câncer no colo do útero de forma precoce.

Referências Bibliográficas

ABDUL, S. et al. The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. **International journal of gynecological cancer**, v. 16, n. 5, p. 1823-1832, #oct# 2006. ISSN ISSN: 1048-891X DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00651.x. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00651.x>>.

AMAYA PALACIO, J. A.; VAN NOIJE, W. A. High stability voltage controlled current source for cervical cancer detection using electrical impedance spectroscopy. **Analog Integrated Circuits and Signal Processing**, p. 1-7, 2016. ISSN DOI: 10.1007/s10470-016-0828-8. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10470-016-0828-8>>.

ANSARI, M. S. **Multiphase sinusoidal oscillator with digital control**. Power, Control and Embedded Systems (ICPCES), 2010 International Conference on. [S.l.]: [s.n.]. 2010. p. 1-5.

APONTE, G.; CARO, J. **Medición de Espectro de Impedancia Eléctrica de Tejido Cervico-Uterino sano y displásico In-Vitro. Segunda Fase**. Bucaramanga, Santander, Colombia.: Trabajo de formatura - Universidad Industrial de Santander, 2006.

AYLLÓN, D.; SEOANE, F.; GIL-PITA, R. **Cole Equation and Parameter Estimation from Electrical Bioimpedance Spectroscopy Measurements - A Comparative Study**. 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS. Minneapolis, Minnesota, USA.: [s.n.]. 2009.

BAKER, T. S. et al. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. **Biophys.**, v. 60, p. 1445-1456., 1991.

BALASUBRAMANIAN, S.; KHALIL,. Architectural Trends in Current-Steering Digital-to-Analog Converters. **Analog Integrated Circuits and Signal Processing**, New York, v. 2, n. 77, p. 55-67, May 2013. ISSN DOI 10.1007/s10470-013-0082-2.

BARRERA, V.; CANOVA, J. **Diseño e Implementación de um Impedanciômetro para Medición del Espectro de Impedancia Eléctrica**. Bucaramanga, Santander, Colombia.: Trabajo de Formatura - Universidad Industrial de Santander, 2008.

BARROW, A. J.; WU, S. M. Impedance measurements for cervical cancer diagnosis. **Gynecologic Oncology**, v. 107, n. 1, Supplement, p. S40 - S43, 2007. ISSN ISSN: 0090-8258 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.030>. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009082580700501X>>. 5th International Conference on Cervical Cancer.

BERTEMES-FILHO, P. et al. Low power current sources for bioimpedance measurements: a comparison between Howland and OTA-based CMOS circuits. **Journal of Electrical Impedance**, www.bioimpedance.net, 23 October 2012. 66-73.

- BERTHEMES-FILHO, P.; BROWN, B. H.; WILSON, A. J. A comparison of a modified Howland Circuits as current generators with current mirror type circuits. **Physiol. Meas.**, 2000. 1-6.
- BROWN, B. et al. Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia., Lanect, Marzo 2000.
- BROWN, B. et al. Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia using Impedance Spectroscopy: a properspective study. **BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Vol. 112, June 2005. 802-896.
- BROWN, B. H. et al. Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia. **The Lancet** , v. 355, n. 9207, p. 892-895, 2000. ISSN ISSN: 0140-6736 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)09095-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)09095-9). Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673699090959>>.
- CARVALHO, P. R. B. **Projeto de Circuito Oscilador Controlado Numericamente implementado em CMOS com otimização de área**. Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 92. 2016. (Dissertação de Mestrado).
- CARVALHO, P. R.; PALACIO, J. A. A.; VAN NOIJE, W. **Area Optimized CORDIC-Based Numerically Controlled Oscillator for Electrical Bioimpedance Spectroscopy**. 2016 IEEE International Frequency Control Symposium Proceedings. New Orleans: IEEE Proceedings. 2016. p. 802-806.
- COLE, K.; COLE, R. "Dispersion and Absorption in Dielectrics". **Jounal of Chemical Physics.**, Abril 1941. 341-351.
- DAL FABRO, P. A.; DOS REIS-FILHO, C. A. An Integrated CMOS Instrumentation Amplifier with Improved CMRR. **IEEE Computer Society**, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, setembro 2002. 57-61.
- DALZIEL, C. F. Effects of Electric Shock on Man. **Medical Electronics, IRE Transactions on**, v. PGME-5, p. 44-62, 1956. ISSN ISSN: 0097-1049.
- D'AMICO, S.; BASCHIROTTI, A. **An active-Gm-RC continuous-time biquad low-pass cell**. Electronics, Circuits and Systems, 2003. ICECS 2003. Proceedings of the 2003 10th IEEE International Conference on. Sharjah, United Arab Emirates: ICECS 2003. 2003. p. 551--554 Vol.2.
- DE OLIVEIRA, A. M. **Sistema transmissor CMOS de Radar UWB por varredura eletrônica com arranjo de antenas Vivaldi**. Universidade de São Paulo, SÃO PAULO. [S.l.]. 2012.
- DE OLIVEIRA, A. M. et al. **A CMOS UWB pulse beamforming transmitter with Vivaldi array antenna for vital signals monitoring applications**. Circuits and Systems (LASCAS), 2012 IEEE Third Latin American Symposium on. [S.l.]: [s.n.]. 2012. p. 1-4.
- DUA, R. et al. "Detection of Basal Cell Carcinoma using Electrical Impedance and Neural Networks". **IEEE**, v. 51, n. 1, p. 66 - 71, Febrero 2004.
- EL-GABALY, A. **Pulsed RF Circuits for Ultra Wideband Communications and Radar Applications**. [S.l.], p. --. 2012.
- FEAR, E. C. et al. Enhancing Breast Tumor Detection with Near-Field Imaging. **IEEE Microwave Magazine**, v. 3, p. 48-56, March 2002.

- FRANCO NETO, M. F. **Técnica para o Projeto de um Amplificador Operacional Folded Cascode, Classe AB, em Tecnologia CMOS.** São Paulo: Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo., 2006.
- FRAZER, I. H. Prevention of Cervical Cancer Through Papillomavirus Vaccination. **Nature Reviews Immunology**, v. 4, p. 46-54, Janeiro 2004.
- FREIRE MAIA JÚNIOR, C. A.; SOUZA ALVES DA SILVA, N. **Minimização dos riscos de choque elétrico e danos a equipamentos por meio de aterramento adequado.** Universidade de Brasília. Brasília, p. 3-34. 2004.
- GABRIEL, S.; LAU, R. W.; GABRIEL, C. The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. **Physics in Medicine and Biology**, London - UK, v. 41, p. 2271-2293, 1996.
- GOSTNER, T. **The design of current-steering digital to analog converter DAC in 0.13 um CMOS technology.** Fachhochschule Technikum Karnten. [S.l.]. 2000.
- GRIMNES, S. A. M. O. **Bioimpedance and Bioelectricity Basics.** London: Great Britain: Academic Press., 2000.
- HE, J.; ZHANG, Y. P. A CMOS Differential Fifth-Derivative Gaussian Pulse Generator for UWB Applications. **Microwave and Optical Technology Letters**, v. 52, n. 8, p. 1849-1852, August 2010.
- HERNÁNDEZ HERRERA, H. D. **Noise and PSRR improvement technique for TPC readout front-end in CMOS technology.** São Paulo: Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, v. Tese de Doutorado em Microeletrônica., 2015. Disponível em:<.>.
- HERNÁNDEZ, H. D. **Projeto de um Conversor Digital-Analógico para um transmissor Blue-Tooth em Tecnologia CMOS.** Dissertação Tese de Mestrado. ed. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2008.
- HERNÁNDEZ, H. et al. A small area 8 bits 50 MHz CMOS DAC for Bluetooth transmitter, v. 57, n. 1-2, p. 69-77, 2008. ISSN: 0925-1030. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10470-008-9198-1>>.
- HONG, H. et al. Comparison of a new integrated current source with the modified Howland circuit for EIT applications. **Physiological Measurement**, United Kingdom, 2009. 999-1007.
- HONG, H. et al. A High Output Impedance CMOS Current Driver for Bioimpedance Measurements. **IEEE**, London, 2010. 230-233.
- HU, S.; LI, H.; HUANG, J. **An Optimal Algorithm for Designing NCO Circuit in Mobile Communication Systems.** Communications and Mobile Computing, 2009. CMC '09. WRI International Conference on. [S.l.]: [s.n.]. 2009. p. 372-376.
- HUANG, C.-Y. et al. **Design of 12-bit 100-MHz current-steering DAC for SOC applications.** System-on-Chip for Real-Time Applications, 2005. Proceedings. Fifth International Workshop on. [S.l.]: [s.n.]. 2005. p. 117-122.
- HYUNSEOK, K.; YOUNGJOONG, J. Fifth-Derivative Gaussian Pulse Generator for UWB Systems. **IEEE Radio Frequency Integrated Circuits Symposium**, p. 671-674, 2005.
- IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. **Human Papillomaviruses**, v. 90, 2007.

- IARC. IARC Monographs: A review of human carcinogens - Part B: biological agents. **Lancet Oncol.**, v. 10, p. 321-322, 2009.
- INCA. **Estimativa 2010 - Incidência de Câncer no Brasil**. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2009.
- INCA. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero**. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2011.
- IN-GI, L.; WHAN-WOO, K. A Numerically Controlled Oscillator with a Fine Phase Tuner and Rounding Processor. **ETRI**, December 2004.
- JONES, D. et al. Modeling of epithelial tissue impedance measured using three designs of probe. **Physiol. Meas.**, v. 24, 2003.
- KADAM, S. et al. **Comparison of various numerically controlled oscillators**. Circuits and Systems, 2002. MWSCAS-2002. The 2002 45th Midwest Symposium on. [S.l.]: [s.n.]. 2002. p. III-200--III-202 vol.3.
- KARNIK, S.; KUMAR JAIN, P.; AJNAR, D. S. Design of CMOS Instrumentation Amplifier for ECG Monitoring System Using 0.18 μ m Technology. **International Journal of Engineering Research and Applications - IJERA**. Vol. 2, May-Jun 2012. 708-711.
- KIM, H.; PARK, D.; JOO, Y. All Digital low-power CMOS Pulse Generator for UWB System. **IEEE Electronics Letter**, v. 40, n. 24, p. 1534-1535, November 2004.
- KITCHENER, H. C.; CASTLE, P. E.; COX, J. T. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. In: _____ **Vaccine**. [S.l.]: [s.n.], v. Supplement 3, 2006. p. S63-S60.
- KUN, S. et al. Real-time extraction of tissue impedance model parameters for electrical impedance spectrometer. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 37, n. 4, p. 428-432, 1999.
- LAY, J. C. Y. et al. UWB Microwave Imaging for Breast Cancer Detection - Experiments with Heterogeneous Breast Phantoms. **Progress In Electromagnetics Research M**, v. 16, p. 19-29, 2011.
- LI, X.; HAGNES, S. C. A Confocal Microwave Imaging Algorithm for Breast Cancer Detection. **IEEE Microwave and Wireless Components Letters**, v. 11, n. No. 3, p. 130-132, March 2001.
- MCMURRAY, H. R. et al. Biology of human papillomaviruses. **Int J Exp Path.**, v. 82, p. 15-33, 2001.
- MIRANDA, D. A. **Detección Precoz de Cancer de Cuello Uterino basada en Espectro de Impedancia Eléctrica**. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, p. 121. 2005.
- MIRANDA, D.; BARRERO, J.; ECHEVERRI, J. **Estudio para la detección temprana de Cáncer de Cuello Uterino**. 1. ed. Bucaramanga: Sic - Proyecto Cultural de Sistemas y Computadores S.A., v. No. 1, 2007.
- MIRANDA, D.; LÓPEZ RIVERA, S. Determination of Cole-Cole parameters using only the real part of electrical impeditivity measurements. **Physiological Measurement**, v. 29, p. 669-683, 2008.
- MOREIRA, L. C. et al. **A 5-th Derivative Gaussian Pulse CMOS IR-UWB Generator using a Phase Detector**. German Microwave Conference. [S.l.]: [s.n.]. 2010. p. 154-157.

NANDA, C. et al. 1 V CMOS Instrumentation Amplifier with High DC Electrode Offset Cancellation for ECG Acquisition Systems. **Proceedings of the 2010 IEEE Student's Technology Symposium**, IIT Kharagpur, p. 21-25, Abril 2010. ISSN TH01145.

NISKIER, J. A. J. M. **Instalações Elétricas**. 4. ed. Rio de Janeiro: LTC, v. 1, 2000.

OLARTE ECHEVERRI, G. et al. Espectroscopia de impedancia eléctrica en cáncer invasivo del cuello uterino en mujeres de Caldas (Colombia), 2008-2009. **Fecolsog**, 15 jun. 2012. Disponível em: <http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista_Vol61No1_Enero_Marzo_2010/v61n1a04.htm>.

OLIVEIRA ALMERINDO DE SOUZA, C. **Estudo e Projeto de um Conversor D/A de Alta Velocidade em Tecnologia CMOS**. Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 120. 2005.

OLIVEIRA, C. A. D. S. **Estudo e projeto de um conversor D/A de alta velocidade em tecnologia CMOS**. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2005.

OLIVEIRA, C. M. D. **Existe câncer cervical HPV negativo?** São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, v. Tese de Doutorado, 2011.

OLIVER, L. M. **An impedimetric sensor for monitoring the growth of staphylococcus epidermidis**. Engineering and Medicine and Biology Society. 28 th annual international conference of IEEE. [S.l.]: [s.n.]. 2006. p. 535-538.

OLIVEROS, J. H. **Aplicação da programação geométrica no projeto de filtros Gm-C para receptores RF CMOS**. Engenharia Elétrica. ed. São Paulo: Universidade de São Paulo, v. Dissestração (Mestrado), 2010.

PATERNIO, A.; NEGRI, L. H.; BERTEMES-FILHO, P.. **Efficient Computational Techniques in Bioimpedance Spectroscopy, Applied Biological Engineering - Principles and Practice**. ISBN: 978-953-51-0412-4. ed. In Tech.China: Ganesh R. Naik (Ed.), v. <http://www.intechopen.com/books/applied-biological-engineering-principles-and-practice/efficient-computational-techniques-in-bioimpedance-spectroscopy>, 2012.

PRADHAN, A. K.; ROUTHAY, A. Applying distance relay for voltage sag source detection. **Power Delivery, IEEE Transactions on**, v. 20, n. 1, p. 529-531, 2005.

RAIRIGH, D. et al. **Sinusoid signal generator for on-chip impedance spectroscopy**. Circuits and Systems, 2009. ISCAS 2009. IEEE International Symposium on. [S.l.]: [s.n.]. 2009. p. 1961-1964.

RICHART, R. M. Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Pathol Annu.**, v. 8, p. 301-328, 1973.

RIGAUD, B.; MORUCCI, J. P.; CHAUVEAU, N. Bioelectrical Impedance Techniques in Medicine, Part I: Bioimpedance Measurement. **Critical Review in Biomedical Engineering**, Nathsvile: Editorial Advisory Board, v. 24, p. 257-351, 1996.

ROBLES, A.; CHÁVEZ, J. **Medición de Impedancia Eléctrica en Tejido Cervico-Uterino in-vitro**. Bucaramanga, Santander, Colombia: Trabalho de Formatura - Universidad Industrial de Santander, 2005.

SALEHI-ABARI, O.; PLETT, C. A Differential 5th Derivative Gaussian Pulse Generator for UWB Transceivers. **IEEE International Symposium on Circuits and Systems**, ISCAS, p. 1089-1092, 2010.

SALEHI-ABARI, O.; PLETT, C. **A differential 5-th derivative Gaussian pulse generator for UWB transceivers**. Circuits and Systems (ISCAS), Proceedings of 2010 IEEE International Symposium on. [S.l.]: [s.n.]. 2010. p. 1089-1092.

SCHWAN, H. **Electrical properties of tissue and cell suspensions**. New York: Academic Press, v. 5, 1957.

SCHWEERS, R. J. **Descrição em VHDL de arquiteturas para implementar o algoritmo CORDIC**. Faculdade de Informática. ed. [S.l.]: Universidad Nacional de la Plata, v. Dissertação de Mestrado, 2002.

SEOANE MARTINEZ, F. **Electrical Bioimpedance Cerebral Monitoring: Fundamentals Steps towards Clinical Application**. Boras, Sweden: Chalmers University of Technology. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy, v. ISBN 978-91-7291-971-6, 2007.

SEOANE, F.; BRAGOS, R.; LINDECRANTZ, K. **Current Source for Multifrequency Broadband Electrical Bioimpedance Spectroscopy Systems. A Novel Approach**. Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE. [S.l.]: [s.n.]. 2006. p. 5121-5125.

SILVERIO, A.; SILVERIO, A. A high output impedance current source for wideband bioimpedance spectroscopy using 0.35 μm TSMC CMOS Technology. **International Journal of Engineering and Applied Sciences**, dez. 2012.

SINGER, A. et al. "A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: A multicenter evaluation". **Gynecol Cancer**, v. 13, p. 804 - 811, 2003.

SOLOMON, D. et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. **Journal of the American Medical Association - JAMA**, 2002. 2114-2119.

SONG, B. G. et al. **A 1.8 V self-biased complementary folded cascode amplifier**. ASICs, 1999. AP-ASIC '99. The First IEEE Asia Pacific Conference on. [S.l.]: [s.n.]. 1999. p. 63-65.

STIZ, R. A. et al. Wide Band Howland Bipolar Current Source using AGC Amplifier. **Latin America Transactions, IEEE (Revista IEEE America Latina)**, v. 7, n. 5, p. 514-518, 2009. ISSN ISSN: 1548-0992.

TSAI, C.-C. et al. 10-bit switched-current digital-to-analogue converter. **Circuits, Devices and Systems, IEE Proceedings -**, v. 152, n. 3, p. 287-290, 2005. ISSN ISSN: 1350-2409.

TSUNAMI, D. et al. **Variable Frequency Bioimpedance Instrumentation**. Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS. San Francisco, CA, USA: [s.n.]. 2004. p. 2386-2389.

TUCKER, A. S.; FOX, R. M.; SADLEIR, R. J. Biocompatible, High Precision, Wideband, Improved Howland Current Source With Lead-Lag Compensation. **Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on**, v. 7, n. 1, p. 63-70, 2013. ISSN ISSN: 1932-4545.

TUMER, K. et al. Ensembles of Radial Basis Function Networks for Spectroscopic Detection of Cervical Precancer. **IEEE Bio. Med. Eng.**, v. 45, n. 8, 1998.

URQUIZA, M. et al. Two L1-peptides are excellent tools for serological detection of HPV-associated cervical carcinoma lesion. **Biochemical and Biophysical Research Communication.**, v. 332, p. 224 - 232, 2005.

- VAN DER PLAS, G. et al. **Systematic design of a 14-bit 150-MS/s CMOS current-steering dia converter**. Design Automation Conference, 2000. Proceedings 2000. [S.l.]: [s.n.]. 2000. p. 452-457.
- VILLA, L.; DENNY, L. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. In: _____ **Intern J Gynecol Obstet**. [S.l.]: [s.n.], v. Supplement 1., 2006. Cap. 7, p. S71-80.
- VOLDER, J. E. The CORDIC Trigonometric Computing Technique. **Electronic Computers, IRE Transactions on**, v. EC-8, n. 3, p. 330-334, 1959. ISSN ISSN: 0367-9950.
- VOLDER, J. E. The CORDIC Trigonometric Computing Technique. **IRE Transactions on Electronic Computers**, San Francisco, California, v. EC-8, p. 330-334, September 1959.
- WANG, X.; DINH, A.; TENG, D. **Ultra wide-band high-order pulse digital transmitter IC in 90nm CMOS for biomedical radar sensing**. Ultra-Wideband (ICUWB), 2011 IEEE International Conference on. [S.l.]: [s.n.]. 2011. p. 336-340.
- WENTZLOFF, D. D. **Pulse-Based Ultra-Wideband Transmitters for Digital Communication**. Departamento de Engenharia Elétrica e Ciências da Computação do Massachusetts Institute of Technology, Cambridge. USA. 2007.
- WHO. World Health Organization. **The World's Health Organization fight against Cancer: Strategies That Prevent, Cure and Care.**, 2007.
- WORAPISEK, A.; DEMOSTHENOUS, A.; LIU, X. A CMOS Instrumentation Amplifier With 90-dB CMRR at 2-MHz Using Capacitive Neutralization: Analysis, Design Considerations, and Implementation. **IEEE Transactions on Circuits and Systems**, London, v. 58, n. No. 4, p. 699-710, April 2010. ISSN 1549-8328.
- XIANG, J. et al. Direct Inversion of the apparent complex-resistivity spectrum. **Geophysics**, v. 66, n. No. 5, p. 1399-1404, September - October 2001.
- XIANG, J. et al. On the adequacy of identified cole--cole models. **Comput. Geosci.**, v. 29, n. 5, p. 647-654, 2003. ISSN DOI: 10.1016/S0098-3004(03)00032-3.
- XIE, H. et al. A varying Pulse Width 5th-Derivative Gaussian Pulse Generator for UWB Transceivers in CMOS. **IEEE Radio Wireless Symposium**, p. 171-174, January 2008.
- YANG, C.; MASON, A. J. Fully Integrated Seven-Order Frequency-Range Quadrature Sinusoid Signal Generator. **Instrumentation and Measurement, IEEE Transactions on**, v. 58, n. 10, p. 3481-3489, 2009. ISSN ISSN: 0018-9456.
- YANG, Y. et al. Improved Cole parameter extraction based on the least absolute deviation method. **Physiological Measurements**, v. 34, n. -, p. 1239-1252, 2013.
- YUFERA, A.; RUEDA, A. **Design of A CMOS closed-loop system useful for bio-impedance measurements**. Electronics, Circuits, and Systems, 2009. ICECS 2009. 16th IEEE International Conference on. [S.l.]: [s.n.]. 2009. p. 948-951.
- ZAKI, TAREK H. **A Compact 12-bit Current-Steering D/A Converter for HDRC Camera Systems**. Institut fur Mikoelektronik Stuttgart. Stuttgart, p. 87. 2010.
- ZHAO, Y.-Q.; DEMOSTHENOUS, A.; BAYFORD, R. H. **A CMOS instrumentation amplifier for wideband bioimpedance spectroscopy systems**. Circuits and Systems, 2006. ISCAS 2006. Proceedings. 2006 IEEE International Symposium on. [S.l.]: [s.n.]. 2006. p. 4 pp.--5082.

APÉNDICES

**A.1. Artigo apresentado no IEEE-LASCAS 2015.
VI LATIN-AMERICAN SYMPOSIUM ON CIRCUITS
AND SYSTEMS. IEEEXplore, 2015. p. 1-5. DOI:
[10.1109/LASCAS.2015.7250456](https://doi.org/10.1109/LASCAS.2015.7250456) ISBN: 978-1-4799-
8331-5.**

High Stability Voltage Controlled Current Source for Cervical Cancer Detection using Electrical Impedance Spectroscopy

José Alejandro Amaya Palacio

PhD. Student - Integrated Systems Laboratory
Polytechnic School of University of Sao Paulo - USP
Sao Paulo, Brazil
jamaya@usp.br

Wilhelmus Adrianus Maria Van Noije

Titular Professor - Integrated Systems Laboratory
Polytechnic School of University of Sao Paulo - USP
Sao Paulo, Brazil
noiye@lsi.usp.br

Abstract—The design of a High Stability Voltage Controlled Current Source (VCCS) for Cervical Cancer Detection (CCD) applying Electrical Bio-Impedance Spectroscopy (EBS) is presented. The circuit was designed, simulated and fabricated in TSMC 130 nm CMOS technology at 1.3V power supply. The proposed Howland Current Source is based on Self-Biased Complementary Folded Cascode (SB-CFC) Operational Amplifier (OA). Complying with the requirements for medical electrical equipment of international standard ABNT-NBR-IEC-60601-1 the sinusoidal current peak amplitude was settled at 10 μ A. In accordance with the requirements of the EBS for CCD, the specifications for the SB-CFC-OA were calculated to meet the 100 Hz to 1 MHz frequency range for the sinusoidal output current and the output impedance higher than 1 M Ω at 1 MHz frequency. Post-layout simulations were run and the main results were: $10 \pm 0.0335 \mu$ A for the output current peak amplitude over the specified frequency range and with 5 k Ω load impedance; values above 1.6 M Ω output impedance @ 1 MHz; nominal current amplitude variations lower than 0.4% for load impedances in the range of 10 Ω up to 5 k Ω . And the experimental result for maximum non-linearity was 2% of full scale. From these results, the performance of the VCCS is adequate for EBS-CCD applications.

Keywords—Current Source; Cervical Cancer Detection; Electrical Bioimpedance; CMOS; Howland Current Source.

I. INTRODUCTION

At frequencies of a few kHz to 1 MHz, sometimes referred to as the β dispersion region, cell structures are the main determinant of tissue impedance [1], [2] and [3]. This is a basic fundamental of Electrical Bio-Impedance Spectroscopy – EBS, which has a significant importance as a screening tool for Cervical Cancer Detection - CCD as reported in [1], [3] and [4].

EBS consists in the measurements of Electrical Impedance of cervical tissue at different values of frequency. The difference of behavior of impedance value in the frequency of normal tissue and cancerous tissue is used to detect the level of neoplasia.

An important block of EBS System is the block signal generator, which is mainly composed of: a) Numerically Controlled Oscillator - NCO, b) Digital to Analog Converter - DAC and c) Voltage Controlled Current Source – VCCS. The characteristics of VCCS are important for the adequate performance of block signal generator. For this reason, in the

present research work, the goal is to design an integrated circuit VCCS with values of frequency over a range of 100 Hz up to 1 MHz that satisfies specifications for Cervical Cancer Detection.

The most common configuration for VCCS in EBS applications is the Improved Howland Current Source - HCS. For VCCS, there are modified configurations to implement the Howland Current Source – (HCS), as reported in [5], [6] and [7]. In order to obtain the required characteristics of VCCS, the configuration presented in [7] was selected, because the required especifications for the Operational Amplifiers are not excessive and are reachable. The selected configuration is illustrated in Figure 1.

Figure 1. Howland Current Source with two Operational Amplifiers presented in [7].

There are several architectures to implement Operational Amplifiers, as reported in [8]. The Self-Biased Complementary Folded Cascode (SB-CFC) architecture was defined for this applications considering it is tolerant to process variations and bias voltages are less susceptible to noise and cross talk [9], [10].

In this paper, a VCCS is designed and simulated in standard TSMC 0.13 μ m CMOS technology process based on SB-CFC OA with four transistors operating in weak inversion. Measurements results demonstrate adequate performance in accordance with the requirements of Electrical Impedance Spectroscopy for Cervical Cancer Detection.

The remainder of this paper is organized as follows. In section II, the fundamental concepts of the design are presented. The Methods and Materials employed for this work are presented in section III. Results and measurements are shown

in Section IV. Finally, a summary of the conclusions is presented in section V.

II. ANALYSIS AND DISCUSSION

○ Design of Howland Current Source

There are different versions of Howland Current Source (HCS); a simple and adequate configuration is presented in [7] and it is considered for this work. It is shown in Figure 1.

The expression for the Output Current I_{out} in function of circuit parameters, is given by (1)

$$I_{out} = - \frac{\left(1 + \frac{R_{3a}}{R_2}\right) \cdot V_{in}}{\left\{ \frac{R_1 R_{3b}}{R_4} \left[1 + \frac{R_{3a}}{R_2}\right] + Z_L \left[\frac{R_1 (R_{3a} + R_{3b})}{R_2 R_4} - 1 \right] \right\}} \quad (1)$$

In order to minimize the load impedance effect, the following relation is considered between parameters of circuits:

$$R_1 = R_4 \quad (2)$$

And

$$R_2 = R_{3a} + R_{3b} \quad (3)$$

Applying the considerations in (2) and (3), the output current I_{out} can be expressed approximately by (4):

$$I_{out} = - \frac{V_{in}}{R_{3b}} \quad (4)$$

In that reasoning line, the HCS was designed considering $R_1 = R_4 = 12 \text{ k}\Omega$ and $R_2 = R_{3a} + R_{3b}$, with $R_{3a} = R_{3b} = 10 \text{ k}\Omega$. The values of resistors R_1 and R_4 are slightly higher than the value of resistors R_{3a} and R_{3b} to ensure stability in the operation of OA.

In accordance with the criteria design of Howland Current Source reported in [11], the main specifications of Operational Amplifier are calculated. The expression for the open-loop gain of the Operational Amplifier A_v in terms of the output impedance of the Howland Current Source Z_{out} is presented in (5)

$$A_v \geq \frac{8\sqrt{2}|Z_{out}|}{3 \cdot R_{3b}} \quad (5)$$

In which, R_{3b} is the resistance indicated for the Howland Current Source in the Figure 1. Because the value of the squamous tissue impedance in reported works [4] and [1] is lower than 100 Ohms, in this work is considered 100 Ohms the expected maximum value for load impedance. The output impedance of current source is specified as 1 M Ω for frequency up to 1 MHz. The resistance R_{3b} is defined in 10 K Ω in order to generate the value of current of 10 μA with values of input voltage in the range of cents of millivolts. With these value the open-loop gain of OA can be calculated resulting in 377.12 [V/V].

Considering the required bandwidth for OA ω_b in terms of the bandwidth of the HCS ω_H as reported in [11]:

$$\omega_b \geq 2 \frac{[3 \cdot R_{3b} + 4 \cdot R_L]}{[3 \cdot R_{3b}(A_v + 2) + 8 \cdot R_L]} \cdot \omega_H \quad (6)$$

The calculations show that the bandwidth of the OA must be higher than 75100 [rad/s] or 12 [kHz] resulting in a required Gain-Bandwidth (GBW) of 4.51 [MHz].

○ Design of Self-Biased Complementary Folded Cascode Operational Amplifier (SB-CFC OA).

The operational amplifier specifications obtained of HCS analysis are mainly: open-loop gain 377.12 [V/V] and bandwidth 12 [kHz]. The Operational Amplifier Self-Biased Complementary Folded Cascode SB-CFC overcomes drawbacks of other configurations, such as separate circuit bias with additional area, increased power consumption and susceptibility of the bias lines to noise and cross-talk [12]. In the OA SB-CFC, the operating point is less sensitive to process variations [13]. The architecture SB-CFC is illustrated in Figure 2.

Figure 2. Self-Biased Complementary Folded Cascode architecture.

It is important for the OA SB-CFC to keep all the transistors in the saturation region of operation. However, with low power supply voltage, as in this case, 1.3 V, four transistors (M6, M7, M8 and M9) will be operating in saturation with weak inversion polarization or subthreshold operation region.

The gain of SB-CFC OA [14] can be expressed by (7)

$$A_v = g_{mT} \cdot R_O \quad (7)$$

With the following relations:

$$g_{mT} = g_{mn} + g_{mp} = g_{m1} + g_{m1A} \quad (8)$$

And,

$$R_O = (g_{m7}r_{o7}r_{o5})/(g_{m9}r_{o9}r_{o11}) \quad (9)$$

Because, the transistors M7 and M9 operate in the subthreshold region, the values of their transconductances

(g_{m7} and g_{m9} and g_{m9}) are high. This is adequate for high gain and high output impedance.

The post layout results for the SB-CFC OA were Gain=442.081 [V/V] or 52.91 [dB] and GBW=47.985 [MHz], which are better than the expected specifications.

The channel length was defined as $L=520$ nm for all transistors in order to limit noise level. The obtained transistors dimensions are listed in Table I.

I. METHODS AND MATERIALS

The design of the VCCS was made using software CADENCE 6.0 with the Process Design Kit TSMC 0.13 μm . Schematics, Layout and Simulation were made with the *Virtuoso*, *Assura* and *Spectre* software tools.

Considering the international standard for electrical medical equipment ABNT-NBR-IEC 60601-1:2010 the allowable value for patient leakage current with type CF applied parts in Normal Condition is 10 μArms , which has a probability of 0.002 for causing ventricular fibrillation. In accordance with these, the value 10 $\mu\text{A}_{\text{peak}}$ was selected as the nominal value of VCCS. The range of frequency was defined based on the β dispersion region for electrical impedance spectroscopy from 100 Hz to 1 MHz.

TABLE I. VALUE OF TRANSISTORS DIMENSIONS FOR SB-CFC OA OF FIGURE 2.

	Finger Width [μm]	Number of Fingers	Total Width [μm]
$W_1=W_2$	24	10	240
$W_{1A}=W_{2A}$	24	16	384
W_3	24	12	288
W_{3A}	24	16	384
$W_4=W_5$	24	16	384
$W_6=W_7$	24	16	384
$W_8=W_9$	16	10	160
$W_{10}=W_{11}$	9	8	72

Considering the HCS illustrated in Figure 1, the resistors value were calculated and the specifications for the OA defined.

Based on the SB-CFC shown in Figure 2, the dimensions of transistors (W and L) were calculated in order to meet the OA specifications and current source performance parameters such as linearity and stability.

The Layout was implemented considering the match between pairs of transistors. In this reasoning line, an even number of fingers was defined for all transistors to allocate the fingers uniformly twisted. Finally, post-layout simulations were run to evaluate the behavior of HCS with variation in load impedance and frequency. A microphotograph of fabricated prototype VCCS is illustrated in Figure 3

Figure 3. Microphotograph of fabricated prototype VCCS.

II. SIMULATION AND EXPERIMENTAL RESULTS

The simulation results for the HCS are the following: Output impedance above 1.6 M Ω up to 1 MHz as illustrated in Figure 4, current peak amplitude of 10 ± 0.335 μA over range of frequency 100 Hz – 1 MHz and with 5 k Ω of load impedance, nominal output current variations lower than 0.4 % of nominal value for load impedance from 10 Ω up to 5 k Ω . Similarly, for load impedance of 1 k Ω , simulations considering the process variation were carried out obtaining current variation of 0,36 % for typical, 0,43 % for fast-fast and 0,04% for slow-slow corners. The obtained PSSR value in terms of output current was -102 dB at frequency of 1 MHz.

The stability of implemented VCCS was evaluated considering ten values of load impedance from 10 Ω to 5000 Ω . For that variation of load impedance a high stability was obtained, as showed in Figure 5.

The comparison with other reported works, in terms of output impedance and bandwidth, is presented in TABLE II.

TABLE II. COMPARISON WITH OTHER REPORTED WORKS.

Param.	Present work	[Zanganeh,2013] [7]	[Silverio,2012] [15]
Techn.	0.13 μm	0.18 μm	0.35 μm
VDD [V]	1.3	1.8	3.3
Zout [Ω]	1.6M@1 MHz	33k@1MHz	48k@1MHz
Band Width	1 MHz	1 MHz	1 MHz

Figure 4. Output Impedance vs. frequency of Implemented HCS.

Figure 5. Stability of VCCS for load impedance variation from 10 Ω to 5000 Ω for a frequency input signal of 1 MHz. The different waveforms are practically overlapped

The linearity was evaluated for output current signal in relation with the input signal variation of -300 mV to 300 mV, resulting in a maximum nonlinearity error of 0.98 % of full scale. The load impedance was fixed in 1 k Ω for linearity test. Experimental test for fabricated the integrated circuit results in a maximum nonlinearity error of 2%. In Figure 6 is illustrated the obtained linearity graph.

Figure 6. Linearity Graph Output Current vs. Input Voltage for load impedance of 1 k Ω .

V. CONCLUSION

In this paper, the design, post-layout simulations and experimental results of an integrated circuit Voltage Controlled Current Source for Cervical Cancer Detection applying Electrical Bioimpedance Spectroscopy was presented. The circuit was designed in TSMC $0.13\mu\text{m}$ CMOS technology. The main characteristics of this circuit are: current output signal of 10 ± 0.335 μA with load impedance variation from 10 Ω to 5 k Ω over a frequency range of 100 Hz to 1 MHz, excellent linearity, better than 1 % of full scale over input voltage variation of -300 mV to 300 mV and 1 k Ω of load impedance; and output impedance higher than 1.6 M Ω up to 1 MHz. Thus, considering the used voltage supply (± 0.65 V), the implemented VCCS registered a high output impedance, which is a very important result and superior to that reported in the literature, to our knowledge. The area of the circuit is 900×754 μm^2 or 0.679 mm^2 . Finally, we conclude that the designed VCCS based on SB- CFC can be used in EBS applications to detect cervical cancer, since the performance characteristics obtained are compatible with the required specifications. The fabricated prototypes at this time is under test and measurements will be presented.

• ACKNOWLEDGMENT

The authors wish thank CNPq – Brazilian National Council of Scientific and Technological Development for support and collaboration.

• REFERENCES

- [1] S. Abdul, B. H. Brown, P. Milnes y J. A. Tidy, «The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia.», International journal of gynecological cancer, vol. 16, n° 5, pp. 1823-1832, oct 2006.
- [2] B. Brown, J. Tidy, A. Blackett, R. Smallwood y F. Sharp, «Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia.», Marzo 2000.

- [3] D. A. Miranda, Detección Precoz de Cancer de Cuello Uterino basada en Espectro de Impedancia Eléctrica, U. I. d. Santander, Ed., Bucaramanga: Disertación Tesis de Maestría, 2005.
- [4] A. J. Barrow y S. M. Wu, «Impedance measurements for cervical cancer diagnosis,» *Gynecologic Oncology*, vol. 107, n° 1, Supplement, pp. S40-S43, #oct# 2007.
- [5] A. Tucker, R. Fox y R. Sadleir, «Biocompatible, High Precision, Wideband, Improved Howland Current Source With Lead-Lag Compensation,» *Biomedical Circuits and Systems*, IEEE Transactions on, vol. 7, n° 1, pp. 63-70, 2013.
- [6] P. Bertemes-Filho, A. Felipe y V. Vincence, «High Accurate Howland Current Source: Output Constraints Analysis,» *Circuits and Systems*, vol. 4, n° 7, pp. 451-458, 2013.
- [7] M. Zanganeh, «A New High Output Wideband AC Current Source with High Current Swing Authority for Electrical Impedance Tomography Applications,» *International Journal of Computing and Network Technology*, vol. 1, n° 3, pp. 205-213, 01 September 2013.
- [8] P. E. Allen y D. R. Holberg, *CMOS Analog Circuit Design*, Third ed., New York: Oxford University Press, 2012.
- [9] G. Sai Praneeth y A. Saini, «A self biased operational amplifier at ultra low power supply voltage,» de *Electronics, Circuits, and Systems*, 2009. ICECS 2009. 16th IEEE International Conference on, 2009.
- [10] L. Magnelli, F. A. Amoroso, F. Crupi, G. Capuccino y G. Iannaccone, «Design of a 75-nW, 0.5-V Subthreshold Complementary Metal-Oxide-Semiconductor Operational Amplifier,» *International Journal of Circuit Theory and Applications*, 2012.
- [11] O. Aguilera, O. Bayona y D. Miranda, «Design Criteria of Howland Current Source,» *UIS Ingenierías*, vol. 6, n° 1, pp. 59-68, 2007.
- [12] V. Ceperic, Z. Butkovic y A. Baric, «Design and Optimization of Self-Biased Complementary Folded Cascode,» de *Electrotechnical Conference*, 2006. MELECON 2006. IEEE Mediterranean, 2006.
- [13] P. Mandal y V. Visvanathan, «A self-biased high performance folded cascode CMOS op-amp,» de *VLSI Design*, 1997. Proceedings., Tenth International Conference on, 1997.
- [14] B. Song, O. J. Kwon, I. Chang, H. J. Song y K. Kwack, «A 1.8 V self-biased complementary folded cascode amplifier,» de *ASICs*, 1999. AP-ASIC '99. The First IEEE Asia Pacific Conference on, 1999.
- [15] A. Silverio y A. Silverio, «A High Output Impedance Current Source for Wideband Bioimpedance Spectroscopy using 0.35 um TSMC CMOS Technology,» *Interantional Journal of Engineering and Applied Sciences*, vol. 1, n° 2, pp. 68-75, December 2012.

A.2. Artigo Publicado nos *Proceedings* do IEEE- IFCS-2016. 2016 IEEE International Frequency Control Symposium Proceedings. New Orleans: IEEE Proceedings. 2016. p. 64-69. IEEE Catalog Number: CFP16FRE-ART. ISBN: 978-1-5090-2091-1.

Area optimized CORDIC-based Numerically Controlled Oscillator for Electrical Bio-impedance Spectroscopy

Paulo Roberto Bueno de Carvalho, José Alejandro Amaya Palacio and Wilhelmus Van Noije

Integrated Systems Laboratory LSI
Polytechnic School – University of Sao Paulo
São Paulo, Brazil.

E-mail: paulo_carvalho@usp.br, jamaya@usp.br, noije@lsi.usp.br

Abstract—A 10-bit Numerically Controlled Oscillator (NCO) based on the iterative architecture of COordinate Rotation Digital Computer (CORDIC) optimized in terms of area is presented. The NCO was implemented in a TSMC CMOS 180 nm technology process. The design specifications were obtained from the requirements for applying Electrical Bio-Impedance Spectroscopy (EBS) to Cervical Cancer Detection (CCD). The architecture proposed is basically composed of: 5-bit frequency selector, angle generator, pre-rotator block, CORDIC Arithmetic Unit, Control Unit and lookup table for arctangent reference. In terms of architecture, the area optimization was implemented by applying the resource sharing technique in Register Transfer Level description (RTL) using Verilog Language. The IC area for the CORE circuit was $133\mu\text{m} \times 133\mu\text{m}$, 0.017689 mm^2 . It was configured to generate 32 different frequencies for sinusoidal, output signals in the frequency range of 100Hz up to 1MHz, with maximum error of 0.00623% for frequency values obtained from the comparison of theoretical and experimental results. The circuit was developed using the digital implementation flow with standard cell based middle-out methodology. At this time, the designed IC was sent to fabrication (March 2015). For this reason, only post-layout and mixed-signal simulations are presented herein. For implementing comparative analysis in Altera FPGA EP3C5e144C8 - Cyclone III, experimental tests were carried out. A 78% area reduction was obtained with the implementation in the CMOS 180 nm TSMC process of Iterative Architecture in relation to the unrolled Architecture for CORDIC based NCO. Additionally, in the FPGA implementation, the number of logic cells in the iterative architecture represent 34.12% of the unrolled architecture, which demonstrates the efficiency of a resource sharing technique.

Keywords—CORDIC; Numerically Controlled Oscillator; Resources Sharing Technique, RTL optimization, Bio-Impedance Spectroscopy; FPGA.

• INTRODUCTION

In the frequency range of a few kHz to 1 MHz, sometimes referred to as the β dispersion region, cell structures are the main determinant of the tissue impedance [1], [2] and [3]. That is a basic fundament of Electrical Bio-Impedance Spectroscopy – EBS, which has significant importance as a screening tool for Cervical Cancer Detection - CCD, as reported in [1], [3] and [4].

EBS consists of the measurements of Electrical Impedance of cervical tissue at different values of frequency. The difference in behavior of the impedance value in the frequency of normal tissue and cancerous tissue is used to detect the level of neoplasia [1].

An important block of the EBS System is the signal generator, mainly composed of: a) Numerically Controlled Oscillator - NCO, b) Digital to Analog Converter - DAC and c) Voltage Controlled Current Source – VCCS. The NCO is important because it generates the digital value of the signal that will be converted to analogical by DAC.

Direct Digital Synthesizers (DDS) or NCO's in relation to analog oscillators present several advantages in terms of precise tuning resolution of the output frequency, lower phase related errors and better quadrature output matches [5].

As the implementation of NCO by the sine Look-Up Table requires high logic resources, the scheme considered in this work contains a CORDIC (COordinate Rotation Digital Computer), which is an algorithm to generate sine and cosine values. Several architectures were evaluated aiming to minimize area and power resources.

The CORDIC algorithm can be implemented to the hardware using architectures such as, Iterative Bit-parallel, Iterative Bit-serial, or Unrolled Bit-Parallel [6]. The Iterative Bit-parallel architecture is efficient because it shares resources and reiteratively uses the same structures based on the techniques of area optimization applied at Register Transfer Level (RTL) [7, 8].

The implementation of the Iterative bit-parallel architecture with standard-cell based flow was executed using Verilog language in order to define the blocks that constitute the NCO and considering the specifications for signal generation in the frequency range of 100 Hz – 1 MHz, with stability in terms of amplitude. The main characteristics of the implemented RTL description are:

- 32 Programmable Frequencies from 76Hz up to 1MHz;
- Pre Rotation module to control the quadrant position;
- Optimized area using Sharing Resources Technique at RTL level;
- Power optimization multiplexer control on angle - generator implemented at RTL Level;
 - Clock system 100-MHz;
- Output selector control to select outputs to be sin or cos waveforms;

An Area-Optimized Iterative CORDIC-Based NCO is designed and simulated at standard TSMC 180 nm CMOS

technology, also implemented and tested on a FPGA Altera EP3C5e144C8 - Cyclone III to verify functionality and performance. Measurements results of the FPGA implementation and post-layout simulation (gate level) results demonstrated adequate performance in accordance with the requirements of the Electrical Impedance Spectroscopy for Cervical Cancer Detection.

The remainder of this paper is organized as follows. Section II presents the fundamental concepts of the design. The Methods and Materials employed are presented in section III. Results and measurements are shown in section IV. Finally, a summary of the conclusions is given in section V.

• ANALYSIS AND DISCUSSION

○ CORDIC Algorithm

The CORDIC algorithm uses only adders and shift-registers to evaluate elementary functions. They are adequate to design VLSI integrated circuits due to their simple implementation.

The COordinate Rotation Digital Computer (CORDIC) was invented in 1959 by Volder [9]. It is an iterative fixed point technique that approximately achieves a precision bit for each iteration step. Notwithstanding its linear convergence, the indoor loop is constituted by simple operations of shifts and additions. It is competitive in relation to the floating point technique of quadratic convergence for the required precision in 2-D graphics. The CORDIC algorithm derives from general transformations of rotations, described by the equations:

$$x_{i+1} = \cos(\alpha_i)[x_i - y_i \lambda_i \tan(\alpha_i)] \quad (0-1)$$

$$y_{i+1} = \cos(\alpha_i)[x_i \lambda_i \tan(\alpha_i) + y_i]. \quad (0-2)$$

If the rotation angles are restricted to values such as

$$\tan(\alpha_i) = \pm 2^i \quad (0-3)$$

The phase-accumulator adds a third difference equation to the CORDIC algorithm:

$$z_{i+1} = z_i - \lambda_i \tan^{-1}(2^{-i}); \quad (0-4)$$

$$\lambda_i = \begin{cases} -1 & \text{if } z_i < 0 \\ +1 & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$\begin{aligned} x_{i+1} &= x_i - \lambda_i y_i 2^{-i} \\ y_{i+1} &= \lambda_i x_i 2^{-i} + y_i \\ z_{i+1} &= z_i - \alpha_i = z_i - \lambda_i \tan^{-1}(2^{-i}) \\ \lambda_i &= f(\text{sign}(z_i)) \end{aligned} \quad (0-5)$$

And applying the equations presented in (0-5) the following results are obtained:

$$\begin{aligned} x_R &= \cos\theta \\ y_R &= \sin\theta \end{aligned} \quad (0-6)$$

○ CORDIC Architectures

There are several hardware architectures to implement the CORDIC algorithm, mainly a) Iterative Bit-Serial, b) Iterative Bit-Parallel and c) Unrolled Bit-Parallel [6].

To select an adequate architecture for the CORDIC algorithm is a challenging task because the main parameters of an application must be evaluated, such as: speed, accuracy, resolution and area.

In accordance with [10], due to its lower area and hardware resources, the Iterative Bit-Parallel architecture is the best in terms of area for implementing the CORDIC algorithm in the hardware. Registers, multiplexers, shift-registers and adders are re-used at each iteration, as is illustrated in Fig. 1.

Fig. 1. Iterative Bit-Parallel CORDIC Architecture.

○ NCO Structure

The NCO basic structure includes an Angle generator module composed of frequency selector, a phase accumulator, a pre-rotator module and a sine/cosine converter. To minimize the number of pins of the integrated circuit, we used a 5-bit frequency selector and an output function selector. The Angle generator is composed of a 5-bit frequency selector and a phase accumulator. The next stage is the pre-rotator block, which was designed to fit the angles value into the range of $-\pi/2$ to $\pi/2$, which ensures the convergence of the CORDIC algorithm. The sine/cosine converter was implemented using the Iterative CORDIC architecture with the minimization of the area at RTL level. Fig. 2 illustrates the proposed NCO structure.

Fig. 2. Proposed NCO Structure.

The control, input and output signals of NCO are summarized in TABLE I.

TABLE I. DESCRIPTION INPUT/OUTPUT CONTROL SIGNALS.

Port	Bits	I/O	Description
freq_sel_i	5	I	Input 5-bit width frequency selector Range: 0 up to 31
signal_sel_i	1	I	Input signal output selector 0 – signal_gen_o = sin waveform 1 – signal_gen_o = cos waveform
signal_gen_o	10	O	Output 10-bit width sine/cosine calculated value
done_o	1	O	Output flag to indicate that a new values of sin and cos are available
clk	1	I	Input clock signal (Nominal 100 MHz)
rst_n	1	I	Input reset signal active-low.

Angle generator. The angle generator module is composed of a 5-bit frequency selector and a phase accumulator. The block diagram is represented in Fig. 3. The frequency selector was designed using 32 tuning 10-bit numbers for phase increment. Those values were calculated to obtain the step value of the increment for the phase accumulator aiming to provide a resolution for the number of angles calculated by the phase accumulator generating a mod 2^N sawtooth waveform that represents angles values from 0 up to 360 degrees at each clock. To optimize the power dissipation and to control the phase accumulator, a multiplexer was implemented at RTL level using the *done* signal generated by the Iteration Control module, to control when the phase accumulator should provide the new

angle value of the pre-rotator module and the CORDIC Arithmetic Unit.

Fig. 3. Angle Generator Block.

The conversion of the angle value to a 10-bit representation was obtained by expression (0-7)

$$(Angle)_2 = \frac{(Angle)_{10} * 2^{10}}{360} \quad (0-7)$$

The distribution of the step increment values was dimensioned to provide the number of angles calculated (number of samples) in the range of 360 degrees, to cover the output frequency range of NCO from 76 Hz up to 1 MHz. As the system works with a 100-MHz clock of, the Angle generator only provides a new angle each *done* signal generated. *Done* is sent to 10-cycles due to the number of iterations that the CORDIC Arithmetic Unit needs to complete the iteration of the actual angle value provided. In this way, a new angle is generated at a 10-MHz rate.

The phase accumulator internally has 17-bit width buses to allow the representation of a minimum angle step increment value for integer representations.

Therefore, to obtain the binary representation of 360 degrees in 17-bit, the following equation was used (0-8):

$$(Angle)_2 = \frac{(Angle)_{10} * 2^{17}}{360} \quad (0-8)$$

For 17-bit, 360 degrees represent $(131071)_{10}$. Considering that a new angle is calculated at each 10 MHz, to provide an output signal of 1 MHz, the angle generator needs to provide 10 samples per period. For this condition, the step calculated is $(13107)_{10}$. With 17-bit, the lower step $(1)_{10}$ provides 131071 samples, generating an output of 76 Hz. The frequency distribution for this 32 range implemented by a step factor of $(409)_{10}$ is calculated dividing the maximum step value by the range of steps (32).

The final angle calculated for the 17-bit representation is rounded to 10-bit to be sent to the pre-rotator, obtaining the 10 Most Significant Bits (MSB).

The smooth saw count from 0 up to 360 degrees covers a complete rotation of the trigonometric circle. This complete rotation generates one period of the output converted sinusoidal waveform.

The relation between the phase increments with the output waveform generated by CORDIC is represented in Fig. 4.

Fig. 4. Angle phase representation.

Pre-rotator Module. This module checks the value of the input angle and calculates the initial values of x_0 and y_0 , and pre-rotate the input angle. The quadrant is determined by the two MSB bits of the input angle. By converting the angle values, ranging from 0 up to 360 degrees to 10-bit, it is possible to identify that the 2 MSB of an angle word is the same in each quadrant as shown in TABLE II.

TABLE II. BINARY REPRESENTATION OF QUADRANTS

Input Angle Range (degrees)	Two MSB value
0-89	00_XXXX_XXXX
90-179	01_XXXX_XXXX
180-269	10_XXXX_XXXX
270-359	11_XXXX_XXXX

When the bit angles [9:8] are equal to (00)₂ or (11)₂, the input angle is on quadrant 0 – 90 degrees or 270 degrees – 0 respectively. For this condition, the input angle stays the same and the register X_{reg_in} is initiated with constant input of 0.60725, while Y_{reg_in} register is equal to '0'.

When the MSB bit angles are equal to “01”, the angle is in the second quadrant (90 degrees – 180 degrees). In this condition, the input angle is pre-rotated to the first quadrant and X_{reg_in} starts at '0', while Y_{reg_in} , with the constant 0.607253.

When the MSB bits of input angle are equal to (10)₂, the angle is in the third quadrant (180 degrees – 270 degrees). In this condition, the input angle is pre-rotated to the fourth quadrant, X_{reg_in} is loaded with “0” and Y_{reg_in} with -0.60725.

The constant 0.60725 is transformed into 10-bit using the following conversion:

$$X_{reg_in} = 0.60725 \times 2^{10} = (621.824)_{10} \quad (0-9)$$

CORDIC Arithmetic Unit module. The CORDIC arithmetic unit performs the actual CORDIC algorithm introduced in Section II. The architecture implemented is iterative (with multiple-cycle throughput).

Fig. 5. CORDIC Arithmetic Unit.

Iterative architecture produces a new output every N cycles. Here, N is defined by the bit-resolution of the angle word (10-bit). The input initialization values of x_0 and y_0 were internally fixed to the CORDIC

The CORDIC rotation algorithm is limited to rotation angles between $-\pi/2$ and $\pi/2$. This limitation is due to the use of 20 for/as? the tangent in the first iteration. For composite rotation angles larger than $\pi/2$, an additional rotation is required. For this architecture, an additional module was designed, a pre-rotator at the input of the system.

Arc Tangent Table or Look-Up Table Arctangent Reference. The arc tangent table stores the $\tan^{-1}(2^{-i})$ values. Its data width is fixed to a 10-bit word and its depth is 10 due to the number of iterations.

Iteration Controller. This module generates the address for each arctangent element in the table to be loaded to the Arithmetic Unit module to calculate the angle. The number of iterations generated by this module is 10. In the last iteration, the control asserts the “done” output signal.

• METHODS AND MATERIALS

The NCO structure illustrated in Fig. 2 was implemented by standard cell based digital flow using RTL description in Verilog language. The structure presented was described applying the middle-out methodology that initially defined the NCO system top RTL description, instantiating the diagram presented blocks, and briefly executed the functional description for each sub-block.

The system was validated by digital simulation, in which a Verilog described testbench was implemented. The simulation was carried out using the Cadence tool Incisive Unified Simulation – IUS to execute the functional verification of the NCO system.

Afterwards, the logic synthesis process was performed using a Cadence Encounter RTL Compiler tool (RC 14.2). The testbench was configured with the netlist generated and a gate level simulation was made using the Standard cell Verilog models.

The layout was made in Cadence Encounter Digital Implementation (EDI 14.2) using the design kit of the TSMC 180 nm CMOS process following the ASIC digital flow. The NCO was manufactured using the CMOS 180 nm TSMC process.

The NCO layout and RTL view were imported to the Cadence IC6.1.5 Virtuoso tool, where the simulations of the NCO performance with an ideal 10-bit DAC using ADE-L tool were made.

The layout implemented is shown in Fig. 6.

Fig. 6. Layout of the NCO implemented.

The NCO was synthesized in Altera FPGA Cyclone III EP3C5E144C8 using the software Quartus II version 11.0. The simulations were performed in ModelSIM before the synthesis. To evaluate the output signal of NCO, this circuit was synthesized with the output mapped for the built-in 10-bit DAC AD5433YRU and a filter low-pass of the FPGA board. For comparing performance and resource element usage, two NCOs were implemented: one version using 10-bit CORDIC Iterative architecture and the other using 10-bit CORDIC Unrolled architecture. The measurements at filter output were performed using an Agilent Infiniium 54852A oscilloscope, to collect the data regarding time and frequency domain. To change the NCO output frequency, the inputs of the frequency selector were mapped to a 5-bit DIP Switch mounted on a FPGA board. The results measured for the time and frequency domains will be shown in Section IV.

• SIMULATIONS AND EXPERIMENTAL RESULTS

The layout of the circuits (Iterative and Unrolled CORDIC architectures) were developed using the digital implementation flow with standard cell based middle-out methodology in a standard CMOS 180 nm process, obtaining the physical

dimensions of the resulting area. The values obtained are summarized in TABLE III.

TABLE III. COMPARATIVE ANALYSIS OF IMPLEMENTED ARCHITECTURES ITERATIVE AND UNROLLED

Sub-block	Area (mm ²)	
	NCO-CORDIC Iterative	NCO-CORDIC Unrolled
CORDIC	0.0040	0.0730
Angle Generator	0.0050	0.0004
Control blocks/ATan Table	0.0080	0.0046
Total Area	0.0170	0.0780

In TABLE III, results from the comparative analysis of the Iterative and Unrolled architectures are given. Thus, a 78 % area reduction of was obtained with the Implementation of the iterative architecture.

In terms of logic cells number, the iterative and unrolled architectures were evaluated in a FPGA Cyclone III Altera. A resource utilization summary is shown in TABLE IV.

TABLE IV. COMPARATIVE ANALYSIS ITERATIVE AND UNROLLED CORDIC ARCHITECTURES.

Synthesis Results FPGA Cyclone III			
CORDIC Unrolled		CORDIC Iterative	
LC Combinational	383	LC Combinational	164
LC Registers	256	LC Registers	54
Total Elements	639	Total Elements	218

In the CORDIC Iterative architecture, was not possible to determine only the logic elements of the arithmetic unity, once it includes the control iteration module, pre-rotator module and the initialization x_0 and y_0 variables. Nevertheless, the total number of elements in the iterative CORDIC architecture is lower than in the unrolled case. As shown in TABLE IV, the number of logic cells in the iterative architecture represent 34.12% of the unrolled architecture, demonstrating the efficiency of the resource sharing technique.

The performance of iterative CORDIC based NCO was evaluated in terms of SFDR of output signal. Fig. 7 presents an example of output signal for frequency of 156.11 kHz. The corresponding experimental SFDR was 53.31 dB as illustrated in Fig. 9. The simulated SFDR was 52.47 dB and Fig. 8 features a comparative graph of theoretical and experimental values of frequency for the output signal.

Fig. 7. Example of Experimental Acquired signal for frequency configuration (00101)₂.

Fig. 8. Comparative analysis between Theoretical and Experimental frequency values. Experimental values were obtained from oscilloscope measurements.

Fig. 9. SFDR measurements of the Simulation Tests.

• CONCLUSIONS

A 10-bit Numerically Controlled Oscillator (NCO) based on the iterative architecture of COordinate Rotation DIgital Computer (CORDIC) and optimized in terms of area was presented. The NCO was specified to meet the requirements for Electrical Bio-Impedance Spectroscopy application. The CORDIC Iterative Bit-Parallel architecture was selected to be implemented since its structure can be designed in RTL using area optimization by sharing resources, besides iteratively using the same structures. The NCO based on Bit Parallel Iterative CORDIC was implemented in a TSMC CMOS 180 nm technology using the digital standard cell based flow. The final area obtained was 0.017 mm². The CORDIC Bit Parallel Unrolled Architecture was designed to compare the performance and resource elements use. The Unrolled architecture was synthesized in the same process and the area obtained was 0.078 mm². Those architectures were implemented in FPGA using Altera Cyclone III. The Unrolled architecture used 639 LC elements and the Iterative architecture used 218 LC, representing 34.12% of the elements used in unrolled structure. The performance of the output signal were evaluated at post-layout simulations (gate-level) and in FPGA using a filter low-pass from the FPGA board. The proposed design has a 53.31 dB SFDR. In addition, the Iterative architecture includes a programmable angle generator that allows generating 32 frequencies from 76 Hz up to 1 MHz. The frequencies of sinusoidal output signals were compared theoretical and experimental results, showing a maximum error of 0.00623%. The total area includes cells and nets routing, considering that net routing in the iterative case is higher. Hence, the ratio of the area values is not at a 10:1 proportion. However, the area values obtained represent a noteworthy gain (a 78% area reduction and, consequently, less power).

The implemented NCO based on the CORDIC Bit-Parallel iterative architecture constitutes an area efficient solution for generating sinusoidal signal with digital frequency selection.

• REFERENCES

- [1] S. ABDUL, B. H. BROWN, P. MILNES e J. A. TIDY, “The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia,” *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 16, nº 5, pp. 1823-1832, 2006.
- [2] B. H. Brown, J. A. Tidy, K. Boston, A. D. Blackett, R. H. Smallwood e F. Sharp, “Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia,” *The Lancet*, vol. 355, nº 9207, pp. 892-895, 2000.
- [3] D. A. Miranda, “Detección Precoz de Cancer de Cuello Uterino basada en Espectro de Impedancia Eléctrica,” Bucaramanga, 2005.
- [4] A. J. Barrow e S. M. Wu, “Impedance measurements for cervical cancer diagnosis,” *Gynecologic Oncology*, vol. 107, nº 1, Supplement, pp. S40 - S43, 2007.
- [5] N. Prasad, A. K. Swain e K. Mahapatra, “FPGA implementation of pipelined CORDIC based quadrature direct digital synthesizer with improved SFDR,” em *Circuits, Power and Computing Technologies (ICCPCT), 2013 International Conference on*, 2013.
- [6] S. Hu, H. Li e J. Huang, “An Optimal Algorithm for Designing NCO Circuit in Mobile Communication Systems,” em *Communications and Mobile Computing, 2009. CMC '09. WRI International Conference on*, 2009.
- [7] N. Dahan, “Adventures in ASIC: Digital Design,” 15 June 2007. [Online]. Available: <https://asicdigitaldesign.wordpress.com/2007/06/15/low-power-techniques-reducing-switching/>. [Acesso em 13 April 2015].
- [8] M. Arora, *The Art of Hardware Architecture: Design Methods and Techniques for Digital Circuits*, 1 ed., L. Springer Science+Business Media, Ed., New York: Springer-Verlag, 2012, p. 221.
- [9] J. E. Volder, “The CORDIC Trigonometric Computing Technique,” *Electronic Computers, IRE Transactions on*, Vols. %1 de %2EC-8, nº 3, pp. 330-334, 1959.
- [10] R. J. Schweers, *Descrição em VHDL de arquiteturas para implementar o algoritmo CORDIC*, Faculdade de Informática ed., vol. Dissertação de Mestrado, UNLP, Ed., Universidad Nacional de la Plata, 2002.
- [11] B. Brown, P. Milnes, S. Abdul e J. Tidy, “Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia using Impedance Spectroscopy: a prospective study,” *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, pp. 802-896, June 2005.

A.3. Artigo Publicado na Revista Científica “Analog Integrated Circuits and Signal Processing- Springer”. Analog Integrated Circuits and Signal Processing, p. 1-7, 2016. ISSN 0925-1030 DOI: 10.1007/s10470-016-0828-8. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10470-016-0828-8>>.

High Stability Voltage Controlled Current Source for Cervical Cancer Detection using Electrical Impedance Spectroscopy

José Alejandro Amaya Palacio

PhD. Student - Integrated Systems Laboratory
Polytechnic School of University of Sao Paulo - USP
Sao Paulo, Brazil
jamaya@usp.br

Wilhelmus Adrianus Maria Van Noije

Titular Professor - Integrated Systems Laboratory
Polytechnic School of University of Sao Paulo - USP
Sao Paulo, Brazil
noije@lsi.usp.br

Abstract—The design of a High Stability Voltage Controlled Current Source (VCCS) for Cervical Cancer Detection (CCD) applying Electrical Bio-Impedance Spectroscopy (EBS) is presented. The circuit was designed, simulated and fabricated in TSMC 130 nm CMOS technology at 1.3V power supply. The proposed Howland Current Source is based on Self-Biased Complementary Folded Cascode (SB-CFC) Operational Amplifier (OA). Complying with the requirements for medical electrical equipment of international standard ABNT-NBR-IEC-60601-1 the sinusoidal current peak amplitude was settled at 10 μ A. In accordance with the requirements of the EBS for CCD, the specifications for the SB-CFC-OA were calculated to meet the 100 Hz to 1 MHz frequency range for the sinusoidal output current and the output impedance higher than 1 M Ω at 1 MHz frequency. Post-layout simulations were run and the main results were: 10 ± 0.0335 μ A for the output current peak amplitude over the specified frequency range and with 5 k Ω load impedance; values above 1.6 M Ω output impedance @ 1 MHz; nominal current amplitude variations lower than 0.4% for load impedances in the range of 10 Ω up to 5 k Ω . And the experimental result for maximum non-linearity was 2,19% of full scale. From these results, the performance of the VCCS is adequate for EBS-CCD applications.

Keywords—Current Source; Cervical Cancer Detection; Electrical Bioimpedance; CMOS; Howland Current Source.

III. INTRODUCTION

Invasive cervical cancer is the second most common cancer among women worldwide, affecting 471,000 women per year and causing 233,000 deaths per year [1]. It is caused by ‘high-risk’ human papillomaviruses HPV, especially HPV-16 and HPV-18 [2] and [3].

Screening programs based on the Papanicolaou smear to detect CIN have been shown to reduce the incidence of and mortality from Cervical Cancer, resulting in thousands of lives being saved every year. Such screening programs are highly costly, with an estimated cost of US\$240 million a year in the UK (United Kingdom) alone [1].

There is therefore a need to develop other tests for detecting CIN that may improve both the efficiency and reliability of screening, but in addition may also provide instant results.

Biologic tissue has electrical impedance, which is a function of frequency of the electrical current applied.

At frequencies of a few kHz to 1 MHz, sometimes referred to as the β dispersion region, cell structures are the main determinant of tissue impedance [1], [2] and [3]. This is a basic fundamental of Electrical Bio-Impedance Spectroscopy – EBS, which has a significant importance as a diagnostic tool for Cervical Cancer Detection - CCD as reported in [1], [3] and [4].

EBS consists in the measurements of Electrical Impedance of cervical tissue at different values of frequency. The measurements are made using a pencil probe with four gold electrodes. Two electrodes for injecting electric current into the cervical tissue and two other electrodes for measuring voltage. The difference of behavior of impedance value in the frequency of normal tissue and cancerous tissue is used to detect the level of neoplasia.

An important block of EBS System is the block signal generator, which is composed mainly of: a) Numerically Controlled Oscillator, b) Digital to Analog Converter - DAC and c) Voltage Controlled Current Source – VCCS. The characteristics of VCCS are important for the adequate performance of block signal generator. For this reason, in the present research work, the goal is to design an integrated circuit VCCS with values of frequency over a range of 100 Hz up to 1 MHz that satisfies specifications for Cervical Cancer Detection.

The most common configuration for VCCS in EBS applications is the Improved Howland Current Source - HCS. For VCCS, there are modified configurations to implement the Howland Current Source – (HCS), as reported in [5], [6] and [7]. In order to obtain the required characteristics of VCCS, the configuration presented in [7] was selected, because the required especifications for the Operational Amplifiers are not excessive and are reachable. The selected configuration is illustrated in Figure 1.

There are several architectures to implement Operational Amplifiers, as reported in [8]. The Self-Biased Complementary Folded Cascode (SB-CFC) architecture was defined for this applications considering it is tolerant to process variations and bias voltages are less susceptible to noise and cross talk [9], [10].

In this paper, a VCCS is designed and simulated in standard TSMC 0.13 μm CMOS technology process based on SB-CFC OA with four transistors operating in weak inversion. Measurements results demonstrate adequate performance in accordance with the requirements of Electrical Impedance Spectroscopy for Cervical Cancer Detection.

Figure 1. Howland Current Source with two Operational Amplifiers presented in [7].

The remainder of this paper is organized as follows. In section II, the fundamental concepts of the design are presented. The Methods and Materials employed for this work are presented in section III. Results and measurements are shown in Section IV. Finally, a summary of the conclusions is presented in section V.

IV. ANALYSIS AND DISCUSSION

○ Design of Howland Current Source

There are different versions of Howland Current Source (HCS); a simple and adequate configuration is presented in [7] and it is considered for this work. It is shown in Figure 1. In Figure 2 is illustrated a basic configuration of HCS used to indicate design considerations.

Figure 2. Basic Howland Current Source Configuration.

The expression for the Output Current I_{out} in function of circuit parameters, is given by (1)

$$I_{out} = - \frac{\left(1 + \frac{R_{3a}}{R_2}\right) \cdot V_{in}}{\left\{ \frac{R_1 R_{3b}}{R_4} \left[1 + \frac{R_{3a}}{R_2}\right] + Z_L \left[\frac{R_1 (R_{3a} + R_{3b})}{R_2 R_4} - 1 \right] \right\}} \quad (1)$$

In order to minimize the load impedance effect, the following relation is considered between parameters of circuits:

$$R_1 = R_4 \quad (2)$$

And

$$R_2 = R_{3a} + R_{3b} \quad (3)$$

Applying the considerations in (2) and (3), the output current I_{out} can be expressed approximately by (4):

$$I_{out} = - \frac{V_{in}}{R_{3b}} \quad (4)$$

In that reasoning line, the HCS was designed considering $R_1 = R_4 = 12 \text{ k}\Omega$ and $R_2 = R_{3a} + R_{3b}$, with $R_{3a} = R_{3b} = 10 \text{ k}\Omega$. The values of resistors R_1 and R_4 are slightly higher than the value of resistors R_{3a} and R_{3b} to ensure stability in the operation of OA.

In accordance with the criteria design of Howland Current Source reported in [11], the main specifications of Operational Amplifier are calculated. The expression for the open-loop gain of the Operational Amplifier A_v in terms of the output impedance of the Howland Current Source Z_{out} is presented in (5)

$$A_v \geq \frac{8\sqrt{2}|Z_{out}|}{3 \cdot R_{3b}} \quad (5)$$

In which, R_{3b} is the resistance indicated for the Howland Current Source in the Figure 2. Because the value of the squamous tissue impedance in reported works [4] and [1], is lower than 100 Ohms. In this work, 100 Ohms as the expected maximum value for load impedance is considered. The output impedance of current source is specified as 1 M Ω for frequency up to 1 MHz. In 10 K Ω the value of resistance R_{3b} was defined in order to generate the value of current of 10 μA with values of input voltage in the range of cents of millivolts. With these values, can be calculated the open-loop gain of OA resulting in 377.12 [V/V].

Considering the required bandwidth for OA ω_b in terms of the bandwidth of the HCS ω_H as reported in [11]:

$$\omega_b \geq 2 \frac{[3 \cdot R_{3b} + 4 \cdot R_L]}{[3 \cdot R_{3b}(A_v + 2) + 8 \cdot R_L]} \cdot \omega_H \quad (6)$$

The calculations show that the bandwidth of the OA must be higher than 75100 [rad/s] or 12 [kHz] resulting in a required Gain-Bandwidth (GBW) of 3.19 [MHz].

○ *Design of Self-Biased Complementary Folded Cascode Operational Amplifier (SB-CFC OA).*

The operational amplifier specifications obtained of HCS analysis are mainly: open-loop gain 377.12 [V/V] and bandwidth 12 [kHz]. The Operational Amplifier Self-Biased Complementary Folded Cascode SB-CFC overcomes drawbacks of other configurations, such as separate circuit bias with additional area, increased power consumption and susceptibility of the bias lines to noise and cross-talk [12]. In the OA SB-CFC, the operating point is less sensitive to process variations [13]. The architecture SB-CFC is illustrated in Figure 3.

Figure 3. Self-Biased Complementary Folded Cascode architecture.

It is important for the OA SB-CFC to keep all the transistors in the saturation region of operation. However, with low power supply voltage, as in this case, 1.3 V, four transistors (M6, M7, M8 and M9) will be operating in saturation with weak inversion polarization or subthreshold operation region.

The Self-Biased Complementary Folded Cascode Operational Amplifier, as regards the obtained specifications of gain and bandwidth of the OA, was designed. In accordance with the process design kit of TSMC 0.13 μm , the CMOS transistors operate with up to 1.3 V ($V_{DD}=0.65$ V and $V_{SS}=-0.65$ V). For this reason, some transistors of SB-CFC (M6, M7, M8 and M9) will be operating in weak inversion region of operation. For this operating point, the transistors in the output were selected to obtain high gain and adequate bandwidth.

The gain of SB-CFC OA [14] can be expressed by (7)

$$A_v = g_{mT} \cdot R_O \quad (7)$$

With the following relations:

$$g_{mT} = g_{mN} + g_{mP} = g_{m1} + g_{m1A} \quad (8)$$

And,

$$R_O = (g_{m7}r_{o7}r_{o5}) // (g_{m9}r_{o9}r_{o11}) \quad (9)$$

Because, the transistors M7 and M9 operate in the subthreshold region, the values of their transconductances (g_{m7} and g_{m9}) are high. This is adequate for high gain and high output impedance.

The post layout results for the SB-CFC OA were Gain=442.081 [V/V] or 52.91 [dB] and GBW=33.93 [MHz], which are better than the expected specifications.

The channel length was defined as $L=520$ nm for all transistors in order to limit noise level. The obtained transistors dimensions are listed in Table I.

VI. METHODS AND MATERIALS

The design of the VCCS was made using software CADENCE 6.0 with the Process Design Kit TSMC 0.13 μm . Schematics, Layout and Simulation were made with the *Virtuoso*, *Assura* and *Spectre* software tools.

Considering the international standard for electrical medical equipment ABNT-NBR-IEC 60601-1:2010 the allowable value for patient leakage current with type CF applied parts in Normal Condition is 10 μArms , which has a probability of 0.002 for causing ventricular fibrillation. In accordance with these, the value 10 μApeak was selected as the nominal value of VCCS. The range of frequency was defined based on the β dispersion region for electrical impedance spectroscopy from 100 Hz to 1 MHz.

TABLE I. VALUE OF TRANSISTORS DIMENSIONS FOR SB-CFC OA OF FIGURE 3.

	Finger Width [μm]	Number of Fingers	Total Width [μm]
$W_1=W_2$	24	10	240
$W_{1A}=W_{2A}$	24	16	384
W_3	24	12	288
W_{3A}	24	16	384
$W_4=W_5$	24	16	384
$W_6=W_7$	24	16	384
$W_8=W_9$	16	10	160
$W_{10}=W_{11}$	9	8	72

Considering the HCS illustrated in Figure 1, the resistors value were calculated and the specifications for the OA defined.

Based on the SB-CFC shown in Figure 3, the dimensions of transistors (W and L) were calculated in order to meet the OA specifications and current source performance parameters such as linearity and stability.

The Layout was implemented considering the match between pairs of transistors. In this reasoning line, an even number of fingers was defined for all transistors to allocate the fingers uniformly twisted. In this way, for example, if transistors A and B are required to be matched, the distribution of fingers was organized as indicated in Figure 4. The implemented VCCS layout is illustrated in Figure 5.

Finally, post-layout simulations were run to evaluate the behavior of HCS with variation in load impedance and frequency. A microphotograph of fabricated prototype VCCS is illustrated in Figure 6.

Figure 4. Transistors A and B fingers distribution to match.

Figure 5. Implemented Layout of VCCS.

Figure 6. Microphotograph of fabricated prototype VCCS.

VII. SIMULATION AND EXPERIMENTAL RESULTS

The simulation results for the HCS are the following: Output impedance above $1.6 \text{ M}\Omega$ up to 1 MHz as illustrated in Figure 7, current peak amplitude of $10 \pm 0.335 \text{ uA}$ over range of frequency $100 \text{ Hz} - 1 \text{ MHz}$ and with $5 \text{ k}\Omega$ of load impedance, nominal output current variations lower than 0.4% of nominal value for load impedance from 10Ω up to $5 \text{ k}\Omega$. Similarly, for load impedance of $1 \text{ k}\Omega$, simulations considering the process variation were carried out obtaining current variation of 0.36% for typical, 0.43% for fast-fast and 0.04% for slow-slow corners, it is illustrated in Figure 7. The obtained PSSR value in terms of output current was -102 dB at frequency of 1 MHz .

The stability of implemented VCCS was evaluated considering ten values of load impedance from 10Ω to 5000Ω . For that variation of load impedance a high stability was obtained, as showed in Figure 5.

The comparison with other reported works, in terms of output impedance and bandwidth, is presented in TABLE II.

TABLE II. COMPARISON WITH OTHER REPORTED WORKS.

Param.	Present work	[Zanganeh,2013] [7]	[Silverio,2012] [15]
Techn.	0.13 μm	0.18 μm	0.35 μm
VDD [V]	1.3	1.8	3.3
Zout [Ω]	1.6M@1 MHz	33k@1MHz	48k@1MHz
Band Width	1 MHz	1 MHz	1 MHz
Peak Current	10 $\pm$ 0.03 μA	1.0 mA	3.2 $\pm$ 0.18 μA

As observed in TABLE II., in terms of output impedance and current stability, the VCCS presented in this work has an adequate behavior for applications of Electrical Bio-Impedance Spectroscopy.

Figure 7. Output Impedance vs. frequency of Implemented HCS.

Figure 8. Stability of VCCS for load impedance variation from $10\ \Omega$ to $5000\ \Omega$ for a frequency input signal of 1 MHz. The different waveforms are practically overlapped

The linearity for output current signal in relation with the input signal variation of -300 mV to 300 mV , was evaluated, resulting in a maximum nonlinearity error of 0.98% of full scale. In Figure 9 is illustrated the obtained linearity graph for simulation. The load impedance was fixed in $1\text{ k}\Omega$ for linearity test. Experimental test for fabricated the integrated circuit results in a maximum nonlinearity error of **2,19%**. In Figure 10 experimental results about linearity is illustrated. The main drawback of implemented VCCS was the DC offset displacement as observed in Figure 10. This drawback will be improved by application of fully differential configuration and it will carry out in future implementations of proposed VCCS.

Figure 9. Simulation Linearity Graph Output Current vs. Input Voltage for load impedance of $1\text{ k}\Omega$.

Figure 10. Experimental Linearity Graph: Output Current vs. Input Voltage for load impedance of 1 kΩ.

VIII. CONCLUSION

In this paper, the design, post-layout simulations and experimental results of an integrated circuit Voltage Controlled Current Source for Cervical Cancer Detection applying Electrical Bioimpedance Spectroscopy was presented. The circuit was designed in TSMC 0.13μm CMOS technology. The main characteristics of this circuit are: current output signal of $10 \pm 0.335 \mu\text{A}$ with load impedance variation from 10Ω to $5 \text{ k}\Omega$ over a frequency range of 100 Hz to 1 MHz, excellent linearity, better than 1 % of full scale over input voltage variation of -300 mV to 300 mV and 1 kΩ of load impedance; and output impedance higher than 1.6 MΩ up to 1 MHz. Thus, considering the used voltage supply ($\pm 0.65 \text{ V}$), the implemented VCCS registered a high output impedance, which is a very important result and superior to that reported in the literature, to our knowledge. The area of the circuit is $900 \times 754 \mu\text{m}^2$ or 0.679 mm^2 . Finally, we conclude that the designed VCCS based on SB- CFC can be used in EBS applications to detect cervical cancer, since the performance characteristics obtained are compatible with the required specifications. The fabricated prototypes at this time is under test and measurements will be presented.

• ACKNOWLEDGMENT

The authors wish thank CNPq – Brazilian National Council of Scientific and Technological Development for support and collaboration.

• REFERENCES

- [1] S. Abdul, B. H. Brown, P. Milnes y J. A. Tidy, «The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia.,» International journal of gynecological cancer, vol. 16, n° 5, pp. 1823-1832, oct 2006.
- [2] B. Brown, J. Tidy, A. Blackett, R. Smallwood y F. Sharp, «Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia.,» Marzo 2000.
- [3] D. A. Miranda, Detección Precoz de Cancer de Cuello Uterino basada en Espectro de Impedancia Eléctrica, U. I. d. Santander, Ed., Bucaramanga: Disertación Tesis de Maestría, 2005.
- [4] A. J. Barrow y S. M. Wu, «Impedance measurements for cervical cancer diagnosis.,» Gynecologic Oncology, vol. 107, n° 1, Supplement, pp. S40--S43, #oct# 2007.
- [5] A. Tucker, R. Fox y R. Sadleir, «Biocompatible, High Precision, Wideband, Improved Howland Current Source With Lead-Lag Compensation.,» Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on, vol. 7, n° 1, pp. 63-70, 2013.
- [6] P. Bertemes-Filho, A. Felipe y V. Vincence, «High Accurate Howland Current Source: Output Constraints Analysis.,» Circuits and Systems, vol. 4, n° 7, pp. 451-458, 2013.
- [7] M. Zanganeh, «A New High Output Wideband AC Current Source with High Current Swing Authority for Electrical Impedance Tomography Applications.,» International Journal of Computing and Network Technology, vol. 1, n° 3, pp. 205-213, 01 September 2013.
- [8] P. E. Allen y D. R. Holberg, CMOS Analog Circuit Design, Third ed., New York: Oxford University Press, 2012.
- [9] G. Sai Praneeth y A. Saini, «A self biased operational amplifier at ultra low power supply voltage.,» de Electronics, Circuits, and Systems, 2009. ICECS 2009. 16th IEEE International Conference on, 2009.

- [10] L. Magnelli, F. A. Amoroso, F. Crupi, G. Capuccino y G. Iannaccone, «Design of a 75-nW, 0.5-V Subthreshold Complementary Metal-Oxide-Semiconductor Operational Amplifier,» *International Journal of Circuit Theory and Applications*, 2012.
- [11] O. Aguilera, O. Bayona y D. Miranda, «Design Criteria of Howland Current Source,» *UIS Ingenierías*, vol. 6, n° 1, pp. 59-68, 2007.
- [12] V. Ceperic, Z. Butkovic y A. Baric, «Design and Optimization of Self-Biased Complementary Folded Cascode,» de *Electrotechnical Conference, 2006. MELECON 2006. IEEE Mediterranean*, 2006.
- [13] P. Mandal y V. Visvanathan, «A self-biased high performance folded cascode CMOS op-amp,» de *VLSI Design, 1997. Proceedings., Tenth International Conference on*, 1997.
- [14] B. Song, O. J. Kwon, I. Chang, H. J. Song y K. Kwack, «A 1.8 V self-biased complementary folded cascode amplifier,» de *ASICs, 1999. AP-ASIC '99. The First IEEE Asia Pacific Conference on*, 1999.
- [15] A. Silverio y A. Silverio, «A High Output Impedance Current Source for Wideband Bioimpedance Spectroscopy using 0.35 μm TSMC CMOS Technology,» *Interantional Journal of Engineering and Applied Sciences*, vol. 1, n° 2, pp. 68-75, December 2012.

A.4. Artigo sobre algoritmos para estimação dos parâmetros do modelo COLE-COLE a partir dos dados da aplicação da Espectroscopia da Bioimpedância Elétrica. (Ainda não submetido).

Alternative Algorithm to calculate the COLE-COLE Circuit Model Parameters of Electrical Impedance Spectroscopy

José Alejandro Amaya Palacio

PhD. Student – Universidade de São Paulo
Professor - Universidad Industrial de Santander
São Paulo, Brazil
jamaya@usp.br

Wilhelmus Van Noije

PhD. Professor. – Universidade de São Paulo
Laboratório de Sistemas Integráveis
São Paulo, Brazil
noije@lsi.usp.br

Abstract—In this paper, an alternative algorithm with low computational complexity for COLE-COLE parameters calculation of Electrical Impedance Spectroscopy applied to Cervical Cancer Detection, is presented. The main characteristic is analytical development and represents the approximation of terms of other presented algorithms results. This approach does not need to execute iterations applying circular regression with minimum variance to obtain three parameters. Also, the least squares regressions of value of impedance to obtain the constant time over all data of frequency. The results were compared with five methods from the literature and presents adequate performance obtaining for 100 experiments with noisy data ($\sigma_{NOISE} = 5\%$) of measured signal standard deviation of parameters $\sigma_{R_0} = 0.52\%$, $\sigma_{R_\infty} = 0.83\%$, $\sigma_c = 1.33\%$ and $\sigma_\tau = 3.16\%$. In terms of Standard Error of Estimate – SEE for the modulus of impedance, the value obtained by the proposed method was $SEE_{|Z|} = 0.129$, approximately 14% better than one method of reference that applies impedance plane analysis.

Keywords—COLE-COLE model, Bioelectrical Impedance Analysis, electrical circuit model.

• INTRODUCTION

Electrical Impedance Spectroscopy – EIS is adequate for Cervical Cancer Detection. As presented in (ABDUL, BROWN, *et al.*, 2006), considering $\alpha=0$ in (0-10) which is in accordance with the COLE-COLE model (COLE, 1941), the tissue model can be represented by parameters as an electrical impedance, such as resistances and capacitances. For $\alpha \neq 0$ the electrical circuit model includes one Constant Phase Element - CPE, that represents the behavior of inhomogeneity of tissue. EIS has been widely used as a non-invasive technique for detecting cancerous tissue (**Unsupported source type (ElectronicSource) for source Pat12.**), since it considered fast, inexpensive, practical and an efficient technique (GRIMNES, 2000).

There is a need to implement algorithms to estimate rapidly the accurate equivalent electrical circuit parameters and adequate computational complexity. With the impedance value in frequency the parameters of electric circuit are obtained in order to model the cervical tissue applying circular regression with minimum variance (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009). The adequate parameters calculation is important because the correlation between tissue characteristics and cervical neoplasia. In addition, lower computational complexity and fast calculation are required considering the implementation in Digital Signal Processors – DSP's.

An EIS system consists of applying a sinusoidal current signal of constant amplitude into two electrodes for frequency range of 100 Hz to 1 MHz, measuring the resulting potential in other two electrodes, and then calculating the transfer impedance (**Unsupported source type (ElectronicSource) for source Pat12.**) and (GRIMNES, 2000). With value of transfer impedance in frequency can be to calculate parameters for correlation with cancerous tissue. The calculation of these parameters is realized by an algorithm that uses Nyquist-diagram-based circular regression for to obtain the value of resistive parameters (R_0 , R_∞ and α) and by least mean square fitting carry out the capacitive parameter (C) calculation.

A. COLE-COLE model equation

The COLE-COLE equation expressed in terms of impedance (0-10), is commonly used to characterize the experimental data of EIS.

$$Z(\omega) = R_\infty + \frac{(R_0 - R_\infty)}{[1 + (j\omega\tau)^{1-\alpha}]} \quad (0-10)$$

where, R_0 is the value of real part of the impedance for low frequency, R_∞ is the value of real part of impedance for high frequency, τ is the constant time and α is a parameter that represents inhomogeneity of the tissue.

When the value of parameter α is zero, the COLE-COLE equation can be modeled by an electrical circuit with resistances and capacitances, and the representation of the positive value of reactance as a function of value of resistance, or the Nyquist Diagram or COLE plot; is a circumference with center $C(h, 0)$ and radius $R = \left(\frac{R_0 - R_\infty}{2}\right)$.

With $\alpha \neq 0$, the COLE-COLE equation can be represented by electrical circuit model with resistors and Constant Phase Element – CPE as is presented in the Figure 1, and its COLE plot or Nyquist Diagram is represented by a semi-circle with center $C(h, k)$ and a radius R as is show in the Figure 2 .

Figure 1. Equivalent Electrical Circuit Model with Constant Phase Element for COLE-COLE equation.

Figure 2. COLE Plot or Nyquist Diagram for COLE-COLE equation.

In this way the COLE-COLE equation parameters can be estimated using circle fitting.

B. Circular Regression with minimum variance

The equation (0-10), with $c = 1 - \alpha$, can be expressed as in (0-11),

$$Z(\omega) = R_\infty + \frac{(R_0 - R_\infty)}{[1 + (j\omega\tau)^c]} \quad (0-11)$$

Considering the following identity (0-12):

$$j^c = e^{j\frac{\pi}{2}c} = \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) + j\sin\left(\frac{\pi}{2}c\right) \quad (0-12)$$

Processing algebraically the real and imaginary parts of $Z(\omega)$ the expression in (0-13) is obtained, that represents a circumference with depressed center $C(h, k)$ and radius R .

$$\left[x(\omega) - \left(\frac{R_0 + R_\infty}{2} \right) \right]^2 + \left[y(\omega) + \left(\frac{R_0 - R_\infty}{2} \right) \frac{\cos\left(\frac{\pi}{2}c\right)}{\sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)} \right]^2 = \left[\frac{R_0 - R_\infty}{2 \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)} \right]^2 \quad (0-13)$$

Compared with generic equation of circumference **(0-14)**,

$$\left[x(\omega) - h \right]^2 + \left[y(\omega) - k \right]^2 = [R]^2 \quad (0-14)$$

With the definitions presented in **(0-15)**

$$h = \left(\frac{R_0 + R_\infty}{2} \right), \quad k = -\frac{(R_0 - R_\infty) \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right)}{2 \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)} \quad \text{and} \quad R = \frac{(R_0 - R_\infty)}{2 \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right)}. \quad (0-15)$$

The circumference parameters can be obtained using as objective function $S(h, k)$ in **(0-16)** to minimize the variance:

$$S(h, k) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[(x_i - h)^2 + (y_i - k)^2 \right] - \frac{1}{N} \sum_{m=1}^N \left[(x_m - h)^2 + (y_m - k)^2 \right] \quad (0-16)$$

The minimizing process results in two algebraic equations with simples solution representing low computational complexity. In accordance with **(0-15)** with the value of (h, k, R) the value of COLE-COLE equation parameters (R_0, R_∞, c) can be calculated.

C. Least Squares Regression for COLE-COLE equation

The constant time parameter τ is then calculated applying least squares regression for the COLE-COLE impedance equation in **(0-11)**. The equation **(0-11)** can be expressed for k_{-th} measurement as:

$$1 + \omega_k^c \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) \cdot \tau^c + j\omega_k^c \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right) \cdot \tau^c = \frac{(R_0 - R_\infty)}{(Z_k - R_\infty)} \quad (0-17)$$

Considering the definitions in **(0-18)**

$$X = \tau^c \quad \text{and} \quad \frac{(R_0 - R_\infty)}{(Z_k - R_\infty)} = P_k + jH_k \quad (0-18)$$

And **(0-19)**

$$F_k = \omega_k^c \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}c\right) \quad \text{and} \quad G_k = \omega_k^c \cdot \sin\left(\frac{\pi}{2}c\right) \quad (0-19)$$

Resulting in an expression in **(0-20)**

$$1 + F_k \cdot X + jG_k \cdot X = P_k + jH_k \quad (0-20)$$

The solution for all k measurements can be approximated by the least squares regression to minimize the cost function $S(X)$:

$$S(X) = \sum_{k=1}^N [1 + F_k \cdot X - P_k]^2 + \sum_{k=1}^N [G_k X - H_k]^2 \quad (0-21)$$

The analytical solution for **(0-21)** is obtained and expressed in **(0-22)**.

$$X = \frac{\sum_{k=1}^N [P_k \cdot F_k - F_k + H_k \cdot G_k]}{\sum_{k=1}^N [F_k^2 + G_k^2]} \quad (0-22)$$

With the X solution, the c parameter can be calculated in accordance with (0-18).

D. Comparison with works of reference

The proposed method has been compared with research work of electrical bioimpedance spectroscopy such as (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009), (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999), (XIANG, CHENG, *et al.*, 2003), (MIRANDA e LÓPEZ RIVERA, 2008) and (YANG, NI, *et al.*, 2013).

Table 5. Comparison with (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009).

Error parameters	[AYLLÓN, David. 2008]		Proposed Method
	$R(\omega) + jX(\omega)$	Z_{PLANE}	
S_{EER}	0.153	0.152	0.128
S_{EEX}	0.153	0.129	0.008
$S_{EE Z }$	0.150	0.153	0.129

For comparison with the results presented in (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009), a set of noisy data were generated with standard deviation noise of $\sigma_{NOISE} = 0.04$ [%] in relation with the measured value. The noise was added to real and imaginary parts of generated value of impedance with the parameters: $R_0 = 750$ [Ω], $R_\infty = 560$ [Ω], $c = 0.68$ and $\tau = 3.55$ [μs], as was presented in (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009). A script in *MATLAB* for generate data and add noise was implemented. With 100 experiments, values of Standard Error Estimate – SEE were evaluated for resistance, reactance and modulus of impedance as is shown in Table 5. Results of proposed method for the noise data generated with the parameters in (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009) are presented graphically for modulus of impedance in the Figure 3.

With the aim of to evaluate the minimum variance was selected the results presented in (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999). For this purpose, was considered the parameters of reference: $R_0 = 60$ [Ω], $R_\infty = 25$ [Ω], $c = 0.8$ and $\tau = 2.5$ [μs]. For 100 experiments with noisy data, values of standard deviation for each parameter were estimated; are presented in Table 7. The results obtained as compared to the results obtained in (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999) and presented in the Table 8 show better values in terms of standard deviation in percentage.

Figure 3. Bode diagram for modulus of impedance generated data noisy for comparison with (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009) .

Table 6. Comparison with (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999).

$\sigma_{NOISE} [\%]$	$\sigma_{R_0} [\%]$	$\sigma_{R_{\infty}} [\%]$	$\sigma_c [\%]$	$\sigma_{\tau} [\%]$
0.0	0.07	0.14	0.40	0.01
0.2	0.08	0.15	0.42	0.11
0.4	0.12	0.17	0.47	0.23
0.6	0.16	0.21	0.55	0.37
0.8	0.21	0.26	0.65	0.52
1.0	0.26	0.31	0.76	0.70
2.0	0.53	0.60	1.52	2.17
3.0	0.87	1.00	2.68	4.90
4.0	1.27	1.55	4.27	11.07
5.0	1.86	2.29	6.56	19.32

Table 7. Results obtained with the proposed method for comparison with (KUN, RISTIC, *et al.*, 1999).

$\sigma_{NOISE} [\%]$	$\sigma_{R_0} [\%]$	$\sigma_{R_{\infty}} [\%]$	$\sigma_c [\%]$	$\sigma_{\tau} [\%]$
0.0	1.66e-13	1.86e-13	1.53e-13	1.7e-14
0.2	0.0213	0.0353	0.0598	0.1406
0.4	0.0445	0.0756	0.1306	0.3044
0.6	0.0649	0.1104	0.1756	0.4302
0.8	0.0721	0.1261	0.2057	0.4864
1.0	0.1064	0.1901	0.3086	0.6921
2.0	0.2160	0.3670	0.5870	1.3829
3.0	0.2528	0.4575	0.7245	1.6878
4.0	0.4369	0.6718	1.2060	2.707
5.0	0.5177	0.8253	1.3300	3.1578

The results obtained shown smaller values of standard deviation with the parameters estimated using the proposed method.

The proposed method was compared with (XIANG, CHENG, *et al.*, 2003) and (MIRANDA e LÓPEZ RIVERA, 2008) over all data presented by JAGGAR and FELL in 1998 with $N=19$ (all data) and considering N first data for statistical rejection of 18-th and 19-th data as is shown in (XIANG, CHENG, *et al.*, 2003).

Table 8. Comparison of the model errors for all data values

N	[XIANG, 2003]	[MIRANDA, 2008]	Method Proposed
12	0.3250	---	0.8256
13	0.1684	0.1821	0.2098
14	0.3732	---	0.3750
15	0.3595	0.1827	0.3541
16	0.1682	0.1834	0.2260
17	0.1930	0.1832	0.2028
18	---	0.1894	1.9634
19	---	---	4.8746

As is observed in Table 8, (MIRANDA e LÓPEZ RIVERA, 2008) presents the best results in terms of overall error, because the four parameters of COLE-COLE equation are estimated using genetic algorithms and direct inversion of Xiang with only the information about real part of impeditivity, the objective function is to minimize overall error rather than circle fitting. Additionally, the computational complexity of proposed method is lower than the referenced algorithms.

Conversely, for reliable data the performance of proposed method in general is better than (XIANG, JONES, *et al.*, 2001) as is shown in Table 5.

Table 9. Comparison of the model errors for reliable data

N	[XIANG, 2001]	Method Proposed
12	0.0378	0.0033
13	0.0387	0.0045
14	0.0460	0.0090
15	0.0416	0.0154
16	0.0191	0.0296
17	0.0567	0.0153

The results presented in (YANG, NI, *et al.*, 2013) are the best in terms of least absolute deviation; however the calculus of τ parameter or well f_c (the characteristic frequency) is made for only one measurement, in the value of frequency in which the reactance is maximum. This value in real measurements is not known. For this reason, is considered that the proposed method presents a better calculus of the τ parameter considering the all measurements in frequency.

In the Table 10, is presented the comparison with (YANG, NI, *et al.*, 2013) in terms of SEE. Considering the lower computational complexity of proposed method, the results were adequate in terms of SEE for the modulus of impedance.

Table 10. Comparison with [YANG et al, 2013] simulated data with noise in accordance D2 in (YANG, NI, *et al.*, 2013).

Error parameters	[YANG et al, 2013]	Proposed Method
S_{EER}	35.4616	35.6014
S_{EEX}	9.9915	10.0303
$S_{EE Z }$	34.8579	35.0294

• CONCLUSIONS

The proposed method is an adequate alternative method to calculate the circuit model parameter for EIS. With lower computational complexity and basic operations the proposed method is adequate for the implementation in Digital Signal Processors - DSP's and offers practically real-time COLE-COLE parameters calculation. The time constant calculation over all data in frequency employs least squares regression of the impedance, which offers better results as compared to with the calculus for only one value of frequency (in that case the reactance was maximum) or the calculus as a mean values for each value of frequency. In terms of standard deviation, for generated noisy data over 100 experiments with noise levels of $\sigma_{NOISE} = 5\%$ of the measured signal, the obtained values were $\sigma_{R_0} = 0.52\%$, $\sigma_{R_\infty} = 0.83\%$, $\sigma_c = 1.33\%$ and $\sigma_\tau = 3.16\%$. In terms of Standard Error of Estimate – SEE for the modulus of impedance, the value obtained by the proposed method was $SEE_{|Z|} = 0.129$, approximately 14% better than the method of reference in (AYLLÓN, SEOANE e GIL-PITA, 2009). Improve the performance of the proposed method for non-reliable data and with outliers using least absolute deviation regression can be achieved. Also, calculating the time constant in order to minimize the overall error, enhance the performance of the proposed method.

• ACKNOWLEDGMENT

- The authors wish thank CNPq – Brazilian National Council of Scientific and Technological Development for support and collaboration.

REFERENCES