TALLES BATISTA RATTIS SANTOS

**SISTEMA DE TRIAGEM DE PERICÁRDIO BOVINO
PARA MANUFATURA DE VÁLVULAS CARDÍACAS
POR TOMOGRAFIA DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA**

São Paulo

2015

TALLES BATISTA RATTIS SANTOS

**SISTEMA DE TRIAGEM DE PERICÁRDIO BOVINO PARA
MANUFATURA DE VÁLVULAS CARDÍACAS POR TOMOGRAFIA
DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA**

Dissertação apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de mestre em engenharia

São Paulo

2015

TALLES BATISTA RATTIS SANTOS

**SISTEMA DE TRIAGEM DE PERICÁRDIO BOVINO PARA
MANUFATURA DE VÁLVULAS CARDÍACAS POR TOMOGRAFIA
DE IMPEDÂNCIA ELÉTRICA**

Dissertação apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de mestre em engenharia

Área de Concentração: Engenharia
Mecânica

Orientador: Prof. Dr. Raul Gonzalez Lima

São Paulo

2015

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

Santos, Talles Batista Rattis

Sistema de triagem de pericárdio bovino para manufatura de válvulas cardíacas por Tomografia de Impedância Elétrica / T. B. R. Santos -- versão corr. -- São Paulo, 2015.
70 p.

Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia Mecânica.

1.Tomografia 2.Pericárdio animal 3.Triagem 4.Bioprótese I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia Mecânica II.t.

Dedicatória

Para meus pais João e Míriam, minha irmã Vanessa e minha futura esposa Glenda. Sem o amor de vocês eu nada seria.

Agradecimentos

Inicialmente gostaria de agradecer ao meu orientador Raul Gonzalez Lima por seus conselhos e críticas construtivas que tanto me ajudaram ao longo deste trabalho e também por compartilhar admiráveis lições e reflexões sobre a vida que levarei comigo para sempre.

Agradeço também à Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), ao Laboratório de Bioengenharia da Universidade Federal de Minas Gerais (LABBIO-UFMG), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Escola Politécnica da Universidade de São Paulo (Poli-USP) pelo apoio financeiro e suporte dado a este trabalho.

Aos professores Marcelo Amato e Jennifer Mueller agradeço por todos os ensinamentos, mas também apoio e oportunidades imensuráveis que me proporcionaram nesta jornada.

Um agradecimento especial aos meus amigos da *Batcaverna* Erick Leon, Fernando Moura, Michelle Mellenthin e Olavo Luppi pelo apoio, amizade e generosidade em dividir conhecimentos e experiências. Expresso aqui o meu carinho e consideração.

Não posso me esquecer dos meus colegas de laboratório Ana Isabel, André, Isadora, Paulo, Sérgio e Thais e dos meus amigos de Capitólio do "G8" André, L. Gustavo, Rafael G., Rafael L. , Lucas G., Lucas R., Thales, Bruno e Henrique. Fica aqui o meu muito obrigado.

Por fim, agradeço o carinho incondicional e irrestrito dado pelos meus pais João e Míriam, pela minha irmã Vanessa, pela minha namorada Glenda e por seus pais Arnaldo e Mariana.

" If I have been able to see farther than others, it was because I stood on the shoulders of giants. "

Isaac Newton

Resumo

Durante a triagem do pericárdio bovino, utilizado em válvulas cardíacas artificiais, procura-se determinar a direção das fibras de colágeno e identificar regiões mais homogêneas. Estas características influenciam o comportamento mecânico e a durabilidade destas válvulas. Neste contexto, a tomografia de impedância elétrica (TIE) poderia ser utilizada como ferramenta para avaliar o pericárdio, a partir da estimação da direção média das fibras e da identificação das regiões mais homogêneas. O objetivo deste trabalho é investigar a possibilidade de utilização da técnica de TIE para análise e seleção de pericárdios, melhorando os critérios de seleção deste tecido. Com este propósito, foi desenvolvido um reservatório, para acondicionamento do pericárdio e coleta de dados, e implementado um algoritmo de Gauss-Newton para estimar a distribuição de resistividade no tecido. Para regularização do problema inverso mal-posto foi desenvolvido e utilizado um *prior* baseado em amostras. E para avaliar o desempenho do reservatório e do algoritmo de imagem, fantasmas e testes *in vitro* foram realizados. Detectou-se um furo de 2.0 mm de raio provocado no tecido. Portanto, os experimentos mostraram que é possível detectar imperfeições no pericárdio utilizando a técnica de TIE. No entanto, a necessidade de aperfeiçoamento dos eletrodos, fonte de corrente, reservatório e algoritmo (malhas e *priors*) esta clara se o objetivo final for a seleção de pericárdios para válvulas cardíaca artificiais.

Palavras-chave: Tomografia de impedância elétrica, pericárdio bovino, biopróteses cardíacas, triagem de tecidos biológicos.

Abstract

During the selection of bovine pericardium for use in artificial heart valves, one of the goals is to determine the direction of the collagen fibers and to identify more homogeneous regions. These characteristics influence the mechanical behavior and the durability of these valves. In this context, the electrical impedance tomography (EIT) could be employed as a tool to evaluate the pericardium, from the estimation of the mean fiber direction and the identification of homogeneous regions. The objective of this work is to investigate the possibility of using EIT technique for analysis and selection of pericardium, improving the selection criteria of this tissue. With this purpose in mind, it was developed a test bench, to accommodate the pericardium and to collect data, and it was implemented a Gauss-Newton based algorithm to estimate the resistivity distribution map of this tissue. For regularizing this ill-posed problem, it was developed and applied a *prior* models sample-based. And for quality evaluation of the test bench and of the image algorithm, phantom experiments and *in vitro* tests were performed. It was detected a hole of 2.0 mm radius at the tissue. Therefore, the experiments showed that it is possible to detect defects on pericardium using EIT technique. However, the need of improvements on electrodes, current source, test bench and algorithm (meshes and priors) is clear if the final aim is the selection of pericardium for artificial heart valves.

keywords: electrical impedance tomography, bovine pericardium, artificial heart valves, sorting of biological tissues.

Sumário

Lista de Figuras	11
Lista de Tabelas	13
1 Introdução	14
1.1 Objetivos	15
1.2 Revisão bibliográfica	15
1.2.1 Biopróteses valvulares cardíacas	15
1.2.2 Tomografia de impedância elétrica	19
1.2.3 Análise e seleção de tecidos biológicos utilizando TIE	20
2 Método	22
2.1 Fundamentação teórica e especificações	22
2.1.1 Reservatório	23
2.1.2 Tomógrafo L.A.B.	25
2.1.3 Algoritmo de estimação	27
2.2 Ensaios	36
2.2.1 Fonte e padrões de corrente	37
2.2.2 Fantoma	38
2.2.3 Teste <i>in vitro</i>	39
3 Resultados e discussões	41
3.1 Fonte e padrões de corrente	41
3.2 Fantoma	43
3.2.1 Parâmetros de entrada e regularizações	43
3.2.2 Fantoma numérico	45

3.2.3	Fantoma experimental	47
3.3	Teste <i>in vitro</i>	53
3.3.1	Parâmetros de entrada e regularizações	53
3.3.2	Preparação do PB	53
3.3.3	Testes realizados	54
3.3.4	Desempenho dos eletrodos	57
4	Conclusões	61
4.1	Testes realizados	61
4.2	Algoritmo e reservatório implementados	62
5	Trabalhos Futuros	63
5.1	Triagem do pericárdio	63
5.2	Eletrodos	64
5.3	Regularizações	64
5.4	<i>Tomógrafo L.A.B.</i>	65
	Referências Bibliográficas	67

Lista de Figuras

1.1	Válvulas artificiais cardíacas. Extraído de [7].	16
1.2	Pericárdio <i>in natura</i> , modelo <i>Edwards Bovine Pericardial Patch 4700</i> . Extraído de [14].	17
1.3	Diagrama ilustrativo do tratamento do PB com soluções de GA em concentrações elevada. Extraído de [19].	18
1.4	Dispositivo de estimação de impedância. Extraído de [4].	21
2.1	Diagrama de blocos dos módulos que compõem o método de TIE.	22
2.2	Diagrama ilustrativo do reservatório.	23
2.3	Desenho ilustrativo em CAD do reservatório desenvolvido.	24
2.4	Reservatório em acrílico.	24
2.5	Diagrama de blocos do Tomógrafo L.A.B..	25
2.6	Diagrama de funcionamento do comutador de corrente.	26
2.7	Diagrama de blocos do algoritmo de reconstrução.	35
2.8	Numeração dos terminais no reservatório desenvolvido.	38
3.1	Sistema de medição/excitação acoplado ao reservatório.	41
3.2	Padrão de excitação <i>posição-diagonal</i> para o reservatório desenvolvido.	43
3.3	Malha fantoma numérico e experimental.	44
3.4	Distribuição das resistividade para fantoma numérico proposto.	45
3.5	Resultado fantoma numérico regularizado apenas com F	46
3.6	Resultado fantoma numérico regularizado apenas com Γ	47
3.7	Resultado fantoma numérico regularizado com F e Γ	48
3.8	Resultado teste basal.	49
3.9	Resultado fantoma experimental com objeto de 5 mm de raio posicionado no centro do reservatório.	50

3.10	Resultado fantoma experimental com objeto de 5 mm de raio posicionado na parte superior direita do reservatório.	51
3.11	Resultado fantoma experimental com objeto de 2 mm de raio posicionado na parte superior direita do reservatório.	52
3.12	Malha teste <i>in vitro</i>	54
3.13	Tamanho e disposição do pericárdio utilizado.	55
3.14	Eletrodos do <i>Tomógrafo L.A.B.</i> conectados aos terminais do reservatório durante os teste <i>in vitro</i>	56
3.15	Teste <i>in vitro</i> basal.	57
3.16	Dimensão e posição do maior furo, raio 5,0 mm.	58
3.17	Teste <i>in vitro</i> maior furo, raio 5,0 mm.	59
3.18	Dimensão e posição do menor furo, raio 2,0 mm.	59
3.19	Teste <i>in vitro</i> menor furo, raio 2,0 mm.	60
3.20	Danos causados pelos eletrodos durante o contato com o pericárdio. . .	60

Lista de Tabelas

- 3.1 Valores calculados da impedância vista pela fonte para diferentes $\vec{P}_k$. . . 42

Capítulo 1

Introdução

Há cerca de trinta anos, o pericárdio bovino é um dos materiais biológicos que compõem as biopróteses valvulares cardíacas. Utiliza-se tal tecido na composição dos folhetos dessas válvulas. Todos esses pericárdios devem, antes da confecção das válvulas, passar por um controle de qualidade através de exames histológicos e histoquímicos e testes físicos de resistência mecânica e durabilidade.

Segundo Braille [1], desde a coleta dos pericárdios até a sua liberação para confecção das válvulas, o índice de rejeição pode atingir 90%. Mesmo assim, a taxa de falhas em biopróteses nesse tipo de válvula cardíaca tem se mostrado relativamente alta depois de 10 anos de uso, e muitas dessas falhas estão diretamente ligadas a problemas na seleção do pericárdio usado em sua fabricação [2]. Logo, o desenvolvimento de novos equipamentos que possam melhorar os critérios de seleção e avaliação desse tipo de tecido poderiam, conseqüentemente, diminuir as falhas nas válvulas cardíacas implantadas.

A tomografia de impedância elétrica (TIE) é um método que estima a distribuição de impeditividade no interior de uma região a partir de medidas de potenciais elétricos realizadas em sua superfície. Essa técnica é utilizada, por exemplo, na obtenção de imagens médicas para monitoramento de tecidos biológicos [3]. Em Silva [4], foi mostrado que é possível observar anisotropia em tecidos biológicos através da TIE, pois notou-se que a resistividade do músculo varia segundo a direção da fibra muscular.

No conhecimento do autor, até o presente momento, não existem trabalhos publicados empregando TIE para avaliar tecidos biológicos utilizados em válvulas cardíacas. No entanto, seu uso se justifica pela necessidade em melhorar a seleção desses tecidos

e pela possibilidade da TIE identificar a disposição (direção média) das fibras de colágeno que compõem o pericárdio, que tem direta relação com a qualidade do tecido [2]. Durante a seleção do pericárdio, também procura-se obter tiras de tecido mais homogêneas, sendo que, neste caso, a aplicação da TIE também se mostra plausível.

Portanto, o uso da TIE como ferramenta para a avaliação de tecidos é promissor pois possibilitaria determinar a disposição das fibras e a homogeneidade do tecido.

1.1 Objetivos

O objetivo deste trabalho é investigar a possibilidade de utilização da técnica de TIE para análise e seleção de pericárdios bovinos, o que poderia melhorar os critérios de seleção deste tecido.

1.2 Revisão bibliográfica

1.2.1 Biopróteses valvulares cardíacas

As válvulas cardíacas são responsáveis pelo direcionamento do fluxo sanguíneo dentro do coração, permitindo que este tenha apenas uma direção durante as contrações do músculo cardíaco. Muitas vezes essas válvulas podem apresentar mau funcionamento, levando à necessidade de serem substituídas por válvulas artificiais mecânicas ou biológicas.

Válvulas artificiais cardíacas

Problemas relacionados à disfunção dessas válvulas causam enfermidades e mortalidade de muitos pacientes em todo o mundo. Apenas nos Estados Unidos, aproximadamente 20 mil pessoas morrem por ano devido à problemas diretamente ligados a essas enfermidades e cerca de 60 mil operações são realizadas por ano para a troca dessas válvulas [5].

Existem dois tipos de próteses valvulares cardíacas, as válvulas artificiais mecânicas e as válvulas artificiais biológicas, mostradas na Figura 1.1, sendo a durabilidade o critério mais importante para a escolha [6]. Contudo, deve-se levar em conta as in-

dicações clínicas individuais de cada paciente, como faixa etária e contra-indicações à administração de anticoagulantes, por exemplo.

(a) Válvula mecânica. (b) Válvula biológica.

Figura 1.1: Válvulas artificiais cardíacas. Extraído de [7].

Muitas vezes, a troca por válvulas artificiais melhora a função cardíaca, proporcionando o aumento da sobrevida e melhoria da qualidade de vida do paciente [8]. No entanto, essas próteses valvulares possuem suas limitações, que incluem a administração de anticoagulantes, no caso das próteses mecânicas, e deterioração, para válvulas artificiais biológicas [7].

As válvulas mecânicas são feitas de materiais sintéticos projetados para não se deteriorarem ao longo do tempo e têm maior durabilidade quando comparadas com válvulas biológicas. Apesar de serem compostas por materiais inertes e biocompatíveis, esses tipos de válvulas apresentam maior probabilidade de causar infecções. Sua maior desvantagem está relacionada à alta taxa de tromboembolismo, sendo comumente necessárias terapias com anticoagulantes, que por sua vez podem ocasionar processos hemorrágicos [7, 9].

As válvulas biológicas ou biopróteses são manufaturadas com materiais biológicos, em especial valvas aórticas porcinas e pericárdios bovinos (PB), tratados com glutaraldeído (GA) [9]. As válvulas derivadas de tecidos biológicos têm melhor desempenho hemodinâmico, não necessitando tratamento com anticoagulantes na maioria dos casos [10]. No entanto, biopróteses têm durabilidade limitada, o que aumenta a chance de troca em 10 ou 15 anos [11, 7]. O aumento na durabilidade destas válvulas depende do desenvolvimento de tecnologias que mantenham a integridade estrutural e diminuam a calcificação das mesmas ao longo do tempo [10].

Pericárdio bovino

Dentre os tecidos biológicos utilizados na fabricação de válvulas artificiais cardíacas, destaca-se a utilização do pericárdio bovino tratado com GA [12]. O PB *in natura* (Figura 1.2) é rico em tecido conectivo, principalmente colágeno, que apresenta rápida degeneração e necessita de tratamento químico para manter a estrutura e integridade mecânica, só então podendo ser empregado em biopróteses [13].

Figura 1.2: Pericárdio *in natura*, modelo *Edwards Bovine Pericardial Patch 4700*. Extraído de [14].

A utilização do PB para manufatura de biopróteses apresenta vários benefícios quando comparados aos materiais sintéticos que também podem ser utilizados, destacando-se maior biocompatibilidade, menor tromboembolismo e redução dos riscos de infecções [15?]. No entanto, as biopróteses valvulares apresentam maior probabilidade de uma nova intervenção cirúrgica [6].

Os tecidos que compõem as biopróteses são tipicamente tratados com GA [16], agente químico fixador de tecidos biológicos mais empregado comercialmente. Quando em contato com as moléculas de colágeno, ele cria ligações suplementares durante um processo de estabilização, constituindo novas ligações intra e intermoleculares, que impedem a degeneração do tecido [13]. O GA torna o tecido inerte, não-biodegradável e biocompatível, características adequadas para um tecido biológico utilizado em biopróteses [17].

Problemas relacionados ao pericárdio bovino

Apesar do PB quimicamente tratado com GA ser adequado à fabricação de válvulas cardíacas, os problemas pós-operatórios com válvulas biológicas são fundamental-

mente relacionados ao tecido utilizado. Durante o processo de fixação do tecido, a solução de glutaraldeído muitas vezes provoca uma reação heterogênea, onde as regiões mais internas do PB ainda mantém o tecido conectivo, o que pode desencadear um processo de calcificação, caso essa parte interna entre em contato com o paciente após a válvula ser implantada [8, 18].

A concentração da solução de GA e o tempo de fixação são os principais fatores que contribuem para a homogeneidade do PB tratado. Altas concentrações de GA favorecem a esperada formação das ligações cruzadas durante o tratamento químico do PB, porém também contribuem na formação de uma película de material já fixado nas camadas mais externas do tecido, impedindo a ação do GA dentro do PB, conforme a Figura 1.3.

Figura 1.3: Diagrama ilustrativo do tratamento do PB com soluções de GA em concentrações elevadas. Extraído de [19].

A calcificação é uma das principais causas de falha das válvulas biológicas [9], devido ao comprometimento mecânico de abertura e fechamento da válvula ocasionado pelo depósito mineral em sua estrutura. Sua origem está ligada às micro trincas geradas durante o esforço mecânico da válvula. Quando o PB é exposto a um tratamento químico inadequado, as micro trincas expõem o colágeno não-reticulado presente no interior do tecido e proporcionam a formação de calcificações na bioprótese. Outro fator que intensifica o processo de calcificação é a idade do paciente, uma vez que pacientes jovens têm maior capacidade metabólica de crescimento ósseo [9].

Outro aspecto importante do PB, que deve ser levado em consideração na manufatura de uma válvula biológica, é a orientação das fibras de colágeno. Procura-se utilizar folhetos menos anisotrópicos na composição das biopróteses, contudo as tiras de PB utilizada tem se mostrado anisotrópicas quanto às propriedades mecânicas em

função do ângulo de orientação das fibras. O padrão assimétrico dessas fibras provoca a variação da resistência à tração e da rigidez do tecido, que contribui para o aparecimento de micro trincas [20].

Segundo Zioupos and Barbenel [20], a geometria e a configuração das fibras de colágeno têm papel importante no comportamento mecânico do tecido, portanto, a identificação da direção preferencial das fibras de colágeno pode contribuir na fabricação de folhetos que minimizem os efeitos de anisotropia intrínseco do tecido, melhorando assim a durabilidade das biopróteses.

Seleção do pericárdio

Vários métodos já foram utilizados para identificar a disposição das fibras de colágeno em tecidos biológicos e correlacioná-la com suas propriedades mecânicas. Para o PB destacam-se o microscópico óptico, a microscopia eletrônica e o *Small Angle Light Scattering* (SALS) [21]. Os dois primeiros são ensaios destrutivos pois necessitam que o tecido seja tratado para análise. Já o SALS, apesar de não-destrutivo, requer uma intervenção manual intensa e um grande consumo de tempo, o que não seria aplicável para seleção de PB em larga escala [22].

Segundo Simionescu et al. [23], a falha mecânica nas biopróteses está diretamente ligada à variabilidade estrutural imprevisível de cada PB utilizado na construção dessas válvulas artificiais. As características relacionadas ao tecido, como a orientação das fibras de colágeno, somada às características relacionadas ao tratamento químico, como a formação de regiões heterogêneas no PB, contribuem para a construção de válvulas com durabilidade reduzida. Portanto, métodos que sejam capazes de identificar imperfeições e selecionar o PB podem aumentar a durabilidade dessa válvulas.

1.2.2 Tomografia de impedância elétrica

A TIE é um método de observação não invasivo que baseia-se na imposição de correntes elétricas (ou potenciais) em eletrodos alocados na fronteira externa da região e na medição de potenciais elétricos (ou correntes) através desses mesmos eletrodos. Com estes dados, estima-se a distribuição de impeditividade elétrica no interior desta região [4].

Através da TIE é possível estimar a distribuição de impeditividade elétrica de um

tecido. Esta tecnologia pode ser aplicada quando existe uma relação entre a propriedade investigada e a distribuição da impeditividade elétrica no domínio [24]. Existe uma gama de aplicações conhecidas para a TIE [25], divididas em aplicações clínicas e não clínicas. Entre as aplicações não clínicas, destacam-se o monitoramento de escoamento multifásico e ensaios não destrutivos para detecção de falhas em componentes mecânicos, enquanto que para as aplicações clínicas, pode-se citar o monitoramento das funções pulmonares e identificação de câncer de mama.

A TIE apresenta algumas vantagens quando comparada a outros métodos de obtenção de imagens [26, 25]:

- Baixo custo, em detrimento de um equipamento relativamente simples;
- Não invasiva e sem riscos conhecidos à saúde, contanto que sejam garantidos os limites de segurança;
- Não destrutiva;
- Alta resolução temporal;
- Portabilidade.

A principal desvantagem desse método está relacionada à resolução espacial das imagens obtidas. Atualmente, a tomografia computadorizada por raio-x e ressonância magnética apresentam melhores resoluções espaciais em imagens clínicas. No caso de tecidos biológicos, as imagens feitas por microscopia ou SALS também demonstram essa vantagem quando comparadas às de TIE.

1.2.3 Análise e seleção de tecidos biológicos utilizando TIE

Tecidos biológicos conduzem eletricidade através dos íons livres presentes nas soluções eletrolíticas. Os diferentes compostos que estão presentes no tecido interagem entre si e conduzem eletricidade de acordo com o número de íons e a facilidade com que eles conseguem se mover quando o tecido é exposto a uma diferença de potencial elétrico. A impeditividade é a propriedade elétrica que caracteriza a capacidade de um material se opor a um fluxo elétrico, a unidade no sistema *SI* é Ωm .

Em Silva [4], foi utilizado um aparelho que estima a resistividade média de um tecido. A Figura 1.4(b) mostra o sensor tetrapolar (*probe*) composto por quatro agulhas e a Figura 1.4(a) mostra o espaçamento destas. Admitindo-se que a resistividade do tecido ao redor do *probe* de medição é uniforme e isotrópica, o valor da resistividade média do tecido pode ser obtida através do método de Gauss-Newton.

Em um experimento, as quatro agulhas que compõem o *probe* foram inseridas de duas formas distintas no músculo peitoral de um suíno em repouso. Na primeira, o *probe* foi colocado na direção transversal em relação às fibras do músculo e então calculada a resistividade média, enquanto que em um segundo momento foi realizado o mesmo experimento inserindo o *probe* longitudinalmente.

Para a primeira resistividade calculada, os valores variaram entre $1,88 \Omega\text{m}$ e $1,90 \Omega\text{m}$ ao longo dos 20 s de medição, e para a segunda resistividade calculada o valor oscilou entre $2,51 \Omega\text{m}$ e $2,54 \Omega\text{m}$. Através desse experimento foi possível observar que a resistividade média do músculo variou segundo a direção das fibras musculares, portanto seria possível avaliar a anisotropia através da TIE.

(a) Dimensões do *probe* utilizado, em mm.

(b) *Probe* utilizado.

Figura 1.4: Dispositivo de estimação de impedância. Extraído de [4].

Na Seção 1.2.1 foi destacada a importância da seleção de PB mais homogêneos para composição dos folhetos valvulares. Admitindo-se que a resistividade de regiões não reticuladas no interior de tecidos tratados inadequadamente com GA (Figura 1.3) tenham uma resistividade diferente do tecido reticulado, então existe a possibilidade de ser observada e identificada, através da TIE, regiões das tiras do pericárdio tratado que apresentam internamente o tecido não-reticulado indesejável.

Neste contexto, a TIE poderia ser utilizada como ferramenta para avaliar o PB que compõe biopróteses, determinando a direção média das fibras de colágeno e identificando regiões homogêneas das tiras de PB tratadas quimicamente.

Capítulo 2

Método

2.1 Fundamentação teórica e especificações

Figura 2.1: Diagrama de blocos dos módulos que compõem o método de TIE.

O método de obtenção de imagens utilizando a TIE percorre uma série de etapas até que seja possível estimar a distribuição de impeditividade¹ de um domínio. O diagrama apresentado na Figura 2.1 mostra como pode ser dividido o processo de obtenção da imagem de PB a partir do uso da técnica de TIE.

O método proposto está dividido em 3 módulos: o Módulo 1 (Reservatório) contém a parte relacionada ao aparato em que o tecido será acomodado e também onde o procedimento de estimulação e medição será feito; o Módulo 2 (*Hardware*) compreende a parte física do equipamento, ou seja, todos os dispositivos de excitação do sistema e

¹ Neste trabalho apenas a parte real (resistividade) da impeditividade será estimada.

medição dos dados, bem como o condicionamento do sinal e demodulação dos dados medidos; e o Módulo 3 (Estimação da imagem) abrange o algoritmo de estimação, que calcula uma distribuição de resistividade do PB a partir dos dados medidos no Módulo 2.

2.1.1 Reservatório

A Figura 2.2 mostra o Módulo 1, que representa o PB acondicionado para a coleta de dados.

Figura 2.2: Diagrama ilustrativo do reservatório.

O dispositivo para o acondicionamento do PB durante a coleta de dados foi desenvolvido com o objetivo de manter o PB em contato elétrico com os eletrodos sem danificar o mesmo.

O dispositivo tem um número fixo de eletrodos, regularmente espaçados em um quadrado de 100 mm de lado, de tal forma que estes não se movimentam durante o experimento. No entanto, o tecido pode ser reposicionado para que seja possível analisar todas as partes de uma amostra de PB que apresente dimensões maiores do que o quadrado estipulado.

A Figura 2.3 apresenta o desenho CAD do dispositivo que tem um volume útil para o espécime de 95 mm de raio por 3 mm de altura (Figura 2.3(a)). Esse volume é fechado por uma tampa (Figura 2.3(b)) de acrílico de mesmo raio que contém os eletrodos. Os terminais dos eletrodos ficam à disposição para conectar os canais de medida e injeção de corrente.

Os eletrodos são acoplados à tampa que então é fechada com 4 parafusos sextava-

Figura 2.3: Desenho ilustrativo em CAD do reservatório desenvolvido.

dos para unir a tampa à base e garantir o contato elétrico dos eletrodos com o tecido, conforme pode ser visto na Figura 2.4(b). Com o fechamento da tampa e fixação dos parafusos, garante-se que os eletrodos estarão em contato com o PB.

O protótipo do dispositivo foi usinado em acrílico (Figura 2.4) conforme as especificações descritas². O número de eletrodos, no caso 32, foi escolhido conforme as especificações apresentadas na Seção 2.1.2.

Figura 2.4: Reservatório em acrílico.

Neste protótipo, utilizam-se pregos para fazer o papel de eletrodos. Estes pregos são dispostos de forma que suas cabeças entram em contato com o tecido e parte dos seus corpos ficam expostos sobre a tampa para conexão com o equipamento de injeção e medição. Foram utilizados pregos de aço com diâmetro de 3,0 mm (cabeça) e tamanho 23,0 mm (corpo), que podem ser vistos, na posição empregada, através da Figura 2.4(b).

² O reservatório foi desenvolvido e fabricado no Laboratório de Bioengenharia da Universidade Federal de Minas Gerais (LABBIO-UFMG) e contou com apoio financeiro da FINEP.

2.1.2 Tomógrafo L.A.B.

Figura 2.5: Diagrama de blocos do Tomógrafo L.A.B..

O Módulo 2 compreende o *hardware* do equipamento em desenvolvimento, incluindo a excitação do tecido, a medição dos potenciais e conversão analógica-digital. Neste trabalho, a aquisição de dados foi feita utilizando o tomógrafo de testes desenvolvido pelo grupo de pesquisa L.A.B.³. Esse tomógrafo por ser dividido em duas partes que trabalham em sincronismo, uma relacionada à excitação do domínio e a outra relacionada à medição e tratamento dos dados.

O *Tomógrafo L.A.B.*, apresentado na Figura 2.5, é composto pelos seguintes subsistemas:

- fonte de corrente monopolar, tipo *Howland*, acoplada a um gerador de funções⁴;
- comutador de corrente, para selecionar os eletrodos do padrão de corrente⁵;
- sistema de condicionamento do sinal analógico, que prepara o sinal para a digitalização;
- placa de aquisição de dados, que digitaliza o sinal medido;

³ Laboratório de Engenharia Ambiental e Biomédica, Departamento de Engenharia Mecânica, Poli-USP.

⁴ Modelo do gerador de função: Ultra Low Distortion Waveform Generator, Model DS-360; Stanford Research Systems, 1290-D Reamwood Ave., Sunnyvale, CA 94089.

⁵ Padrão de corrente é o termo utilizado para indicar o eletrodo em que a corrente será imposta e o eletrodo que será aterrado, no caso de fontes monopolares.

- computador que sincroniza a comutação dos padrões de corrente e demodula e armazena os sinais coletados.

A partir do padrão de corrente selecionado pelo Módulo 3, o algoritmo de controle do tomógrafo aciona a porta paralela do computador que envia a informação ao comutador de corrente, que por sua vez impõe a injeção de corrente e o terra nos eletrodo especificados. A arquitetura do comutador de corrente, Figura 2.6, é baseada na utilização de multiplexadores. Neles estão ligados os terminais dos eletrodos, a fonte de corrente e a porta paralela. Os multiplexadores são controlados pela porta paralela e conectam um dos eletrodos na saída da fonte de corrente e um outro no terra do circuito. A corrente senoidal imposta tem frequência de 125 kHz, frequência esta que diminui os efeitos da impedância de contato⁶.

Figura 2.6: Diagrama de funcionamento do comutador de corrente.

Enquanto o tecido é excitado através dos eletrodos ligados ao comutador de corrente, o algoritmo de controle dá início à medição dos potenciais elétricos. Após a comutação do eletrodo de injeção, o algoritmo determina que o dado já pode ser medido e aciona a placa de aquisição. Esta placa inicia simultaneamente a digitalização do sinal de tensão aplicado em cada um dos seus terminais. Vale ressaltar que o potencial elétrico provindo dos eletrodos deve passar por um condicionamento antes de ser digitalizado. Esse condicionamento é feito através de um seguidor de tensão acompanhado por um filtro passa-faixa centralizado na frequência da fonte de corrente.

⁶ É dado o nome de impedância de contato à impedância que surge entre o eletrodo e o tecido devido à transdução da corrente elétrica entre fluxo iônico e eletrônico [27].

A placa de aquisição utilizada no *Tomógrafo L.A.B.* é uma ICS-645 (*Interactive Circuits and Systems LTD, 5430 Canotek Rd, Gloucester ON, 1J 9G2, Canada*), com 32 conversores analógico-digital, cada um com 16 bits de precisão e taxa de amostragem de 2,5 MHz. No protótipo desenvolvido são utilizados os 32 canais da placa de aquisição.

A placa ICS-645 é ativada pelo algoritmo de controle, que define também o número de amostras que serão digitalizados. Os dados digitalizados pela placa de captura são armazenados em um *buffer* interno e posteriormente copiados para memória do computador. Após a digitalização das amostras, o algoritmo de controle troca o padrão de excitação do tecido iniciando todo o processo novamente, repetindo o processo até que todos os 32 padrões sejam aplicados⁷.

Chama-se *vetor de medidas* um vetor contendo o módulo e a fase dos potenciais elétricos em todos os eletrodos e para todos os padrões de corrente. Em um sistema com 32 padrões de corrente e 32 eletrodos de medição, o vetor de medidas terá 1024 valores de amplitude e fase. Os valores de amplitude e fase do vetor de medidas são obtidos através de um processo de demodulação do sinal digitalizado. Sob o ponto de vista de construção da imagem de PB, cada vetor de medidas (*frame*) é utilizada para a determinação de uma imagem.

2.1.3 Algoritmo de estimação

Equacionamento do problema eletromagnético

A partir das equações de Maxwell do eletromagnetismo e assumindo algumas considerações acerca do domínio analisado é possível mostrar que a distribuição de potencial elétrico $\phi(x, y, z)$ no interior de um domínio Ω pode ser modelado através da equação generalizada de Laplace

$$\nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho} \nabla \phi \right) = 0 \quad (2.1)$$

onde ρ é a resistividade. A solução desta equação necessita de condições de contorno⁸ em seu bordo $\partial\Omega$. O *Modelo Contínuo* considera que a densidade de corrente pode

⁷ A discussão sobre o número de padrões que é utilizado para excitar os tecidos e a disposição dos eletrodos de injeção está descrita adiante nesta seção.

⁸ A demonstração completa do modelo do domínio e condições de contorno utilizadas, bem como considerações e simplificações aplicadas são apresentadas em [24, 28].

atravessar o domínio por qualquer parte da fronteira. A equação deste modelo é dada por

$$\frac{1}{\rho} \frac{\partial \phi}{\partial \hat{\mathbf{n}}} = -\mathbf{J} \cdot \hat{\mathbf{n}} \quad (2.2)$$

onde $\mathbf{J}$ é a densidade de corrente e $\hat{\mathbf{n}}$ é um versor normal apontando para fora do meio Ω

Entretanto sabe-se que a estimulação do tecido é feita através de eletrodos, isto é, será injetada uma corrente elétrica em seguimentos finitos da fronteira do domínio Ω . Neste caso, um modelo melhorado é o chamado *Gap model* que leva em consideração a existência de eletrodos na fronteira[27].

Neste modelo, a corrente total I_e que atravessa o eletrodo é conhecida. Sejam $\mathbf{J}$ a densidade de corrente, assumida contínua por partes, e S_e a superfície do eletrodo por onde $\mathbf{J}$ é injetada no meio, (2.2) pode ser reescrita como

$$\int_{S_e} \frac{1}{\rho} \frac{\partial \phi}{\partial \hat{\mathbf{n}}} dS = I_e \quad (2.3)$$

$$I_e = \int_{S_e} -\mathbf{J} \cdot \hat{\mathbf{n}} dS \quad (2.4)$$

Pode-se resolver (2.1) para ϕ , dada a condição de contorno ρ . No entanto, a solução analítica é conhecida apenas para algumas geometrias, sendo necessária a utilização de métodos numéricos para distribuições de resistividade e geometria arbitrárias.

O problema direto

Dentre os vários métodos numéricos que podem ser utilizados, foi utilizado o Método dos Elementos Finitos (MEF), por tratar-se de um método flexível para representar geometrias arbitrárias [4]. Esse método encontra aplicações em diversos campos, como mecânica estrutural, mecânica dos fluidos e eletromagnetismo.

O pericárdio é modelado por uma malha de elementos finitos composta por m elementos triangulares. Essa malha é utilizada para encontrar a solução do problema dito direto, que consiste em calcular o valor dos potenciais ao longo de todo o domínio através de (2.5), escolhidas a discretização do domínio e a distribuição de resistividade no pericárdio [29]

$$\vec{V}_1 = [Y(\vec{\rho})]^{-1} \cdot \vec{C} \quad (2.5)$$

onde $\vec{V}_1 \in \mathbb{R}^n$ é o vetor de potenciais nos nós da malha de elementos finitos, $[Y(\vec{\rho})] \in \mathbb{R}^{n \times n}$ é a matriz de condutividade⁹ calculada através do MEF, $\vec{C} \in \mathbb{R}^n$ é o vetor de correntes nodais injetadas no tecido, $\vec{\rho} \in \mathbb{R}^m$ é o vetor de resistividades dos elementos da malha e n é o número de nós que compõem a malha. A obtenção da matriz $[Y]$ para elementos triangulares e do vetor $\vec{C}$ estão descritos em Miranda [29].

Os potenciais elétricos nos nós da malha de elementos finitos podem ser calculados através de (2.5). Porém, a matriz $[Y]$ possui núcleo não trivial [24], o que na prática implica na necessidade de escolher um nó e zerar todos os valores da linha e coluna e modificar para o valor unitário o elemento na diagonal principal desse nó antes da matriz $[Y]$ ser invertida¹⁰.

Modelo de eletrodo

Quando é utilizado apenas (2.5) para solução do problema direto, admite-se que os eletrodos que estão injetando e retirando corrente são na verdade um dos pontos da malha, isto é, toda a densidade de corrente que entra no domínio Ω está primeiramente concentrada em um ponto infinitesimal. Essa proposição é conhecida por *modelo de eletrodo nodal*, porém, segundo Hua et al. [28], a escolha desse modelo causa um efeito indesejado, devido à alta densidade de corrente que se concentra nos nós de injeção, onde foi observado que o potencial elétrico calculado neste caso é muito maior que o encontrado em experimentos reais.

Para evitar que o potencial elétrico nos eletrodos seja superestimado, Hua et al. [28] propôs um modelo de interface do eletrodo com o domínio chamado de *modelo de eletrodo completo*¹¹. O modelo de eletrodo utilizado nesse trabalho é composto por um conjunto de elementos prismáticos de base triangular, a base do prisma é conectada aos elementos triangulares que compõem a malha e entram em contato direto com o eletrodo, enquanto os nós da base oposta são utilizados para injetar e retirar corrente.

A partir das coordenadas dos nós que compõem os prismas adicionados à malha de elementos finitos e do valor estimado para a impedância de contato, o *modelo de eletrodo completo* altera a matriz de condutividade adicionando nós *virtuais*, que são utilizados

⁹ Apesar do nome condutividade, a matriz pode ser calculada através de uma distribuição de resistividade, que é o inverso da condutividade (σ) para valores reais.

¹⁰ Fisicamente essa ação representa aterrar o nó escolhido.

¹¹ Mais informações acerca do *Modelo de eletrodo completo* proposto, bem como as hipóteses utilizadas podem ser encontradas em [28, 24].

para injeção e retirada de correntes. Adotando esses nós *virtuais*, diminui-se as sobre-tensões que aparecem no *modelo nodal* e aproxima-se as tensões calculadas pelo modelo descrito das tensões encontradas em experimentos *in vivo* e *in vitro*. A formulação das equações do *modelo de eletrodo completo*, bem como as informações sobre a expansão da matriz $[Y]$ podem ser encontrados em Moura [24].

Erro de discretização

Em análise numérica, o erro de discretização pode ser definido como o erro decorrente da utilização de modelos discretos para representar modelos contínuos. Uma forma de reduzir o erro de discretização é utilizar malhas mais refinadas, no entanto o custo computacional deve ser avaliado.

Foi mostrado em Silva [4] e Camargo [27] que o número de elementos que compõem a malha de elementos finitos influencia significativamente no valor do potencial elétrico calculado utilizando o MEF, uma vez que as malhas mais discretizadas representam melhor a distribuição de potencial elétrico ϕ no domínio Ω . Foi então sugerido nesses trabalhos aumentar a discretização da malha e especialmente próximo dos eletrodos, onde existe a maior variação dessa densidade de corrente.

Em Silva [4] foi mostrado que os potenciais elétricos calculados para malhas cada vez mais refinadas, até 6 milhões de elementos, aumentam até convergirem para um certo valor assintótico. No entanto a utilização de malhas com um número maior de elementos aumenta consideravelmente o custo computacional, o que dificulta que as malhas onde os potenciais elétricos convergiram sejam utilizadas durante as iterações do algoritmo de reconstrução.

Uma forma de reduzir a influência do erro de discretização das malhas, que de fato serão utilizadas, é a adição de um vetor $\vec{v}$ no vetor de potenciais elétricos $\vec{V}_1$ calculados em (2.5). A equação (2.6) mostra como o vetor de potenciais elétricos $\vec{V}$ será calculado para cada um dos padrões de corrente,

$$\vec{V} = [Y(\vec{\rho})]^{-1} \cdot \vec{C} + \vec{v} \quad (2.6)$$

onde $\vec{C}$ e $[Y(\vec{\rho})]^{-1}$ são os mesmos de (2.5) e $\vec{V} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ é o novo vetor de potenciais elétricos calculados e $\vec{v} \in \mathbb{R}^n$ o vetor adicionado.

O cálculo de $\vec{v}$ pode ser feito através de (2.7), onde $[Y^c] \in \mathbb{R}^{n \times n}$ representa a matriz

de condutividade calculada a partir de uma malha refinada, na qual convergiram os valores de tensão¹², e $[Y^u] \in \mathbb{R}^{n \times n}$ a matriz de condutividade calculada com a malha que será utilizada no problema inverso,

$$\vec{v} = [Y^c(\vec{\rho})]^{-1} \cdot \vec{C} - [Y^u(\vec{\rho})]^{-1} \cdot \vec{C} \quad (2.7)$$

Desta forma, é preciso calcular os valores de tensão com a malha muito refinada apenas uma vez para cada padrão de corrente que será utilizado. Vale ressaltar que $\vec{v}$ depende de $\vec{\rho}$, logo deve-se encontrar uma distribuição de resistividade que seja próxima dos valores que são esperados, por exemplo como foi feito em Camargo [27] através do *atlas anatômico*[30].

Para considerar o erro de discretização no modelo, será calculado $\vec{v}$ para os padrões de corrente segundo o método proposto nessa seção. Será utilizada uma distribuição de resistividade constante ρ_{medio} medido em pericárdios.

O problema inverso

A TIE é considerada um problema inverso. São conhecidas as tensões ao longo do domínio e as correntes injetadas e procura-se estimar a distribuição de condutividades por um método computacional. Será utilizado como base o método iterativo de Newton, por ser um método de convergência relativamente rápida, quando satisfeitos os critérios de convergência, e por ser um método robusto para a estimação da resistividade através do MEF [29].

O método de Newton tem como objetivo estimar as raízes $x = x_0$, de uma função $f(x)$ através de um processo iterativo. Para x um escalar, toma-se um ponto qualquer x_k , calcula-se o valor da função nesse ponto $f(x_k)$, bem como o valor da tangente (derivada) nesse mesmo ponto $f'(x_k)$. Admitindo que $f(x)$ não é estacionário e suas derivadas parciais existem e são contínuas ao redor da raiz, é possível, através de (2.8), calcular uma melhor aproximação x_{k+1} ,

$$x_{k+1} = x_k - \alpha_k \cdot \Delta x_k, \quad (2.8)$$

$$\Delta x_k = \frac{f(x_k)}{f'(x_k)}, \quad (2.9)$$

¹² Foi assumido que o valor de tensão converge quando a diferença da média da tensão calculada nos eletrodos, para duas malhas com diferença de 10% no número de elementos, é menor que 2%.

onde a divisão de $f(x_k)$ por $f'(x_k)$, (2.9), indicará a direção oposta de convergência em x_0 e α_k é o tamanho do passo que será dado na iteração para atualizar o valor de x_k .

Baseado no método de Newton, o algoritmo do problema inverso busca estimar a distribuição da resistividade no domínio estimando valores de $\vec{\rho}$ que minimize a função $r_1(\vec{\rho})$ descrita em (2.10). Em outras palavras, o algoritmo procura uma distribuição de resistividade $\vec{\rho}$ tal que minimize a diferença entre os potenciais calculados através da solução do problema direto $\vec{\phi}_c(\vec{\rho}) \in \mathbb{R}^e$ e os potenciais medidos nos eletrodos $\vec{\phi}_m \in \mathbb{R}^e$.

$$r_1(\vec{\rho}) = \frac{1}{2} \|\vec{\phi}_m - \vec{\phi}_c(\vec{\rho})\|_2^2 \quad (2.10)$$

Sob o ponto de vista matemático, este problema de minimização proposto é não linear e mal posto [27]. Neste caso, a solução do método dos mínimos quadrados proposto se torna relativamente instável e com um número infinito de distribuições de $\vec{\rho}$ que satisfazem (2.10). Para que o problema admita solução única e estável, pode ser usado o método de *regularização de Tikhonov generalizada*¹³, onde é adicionado um termo à (2.10). A nova função a ser minimizada¹⁴ passa a ser

$$r_2(\vec{\rho}) = \|\vec{\phi}_m - \vec{\phi}_c(\vec{\rho})\|_2^2 + \lambda^2 \|[F](\vec{\rho} - \vec{\rho}^*)\|_2^2, \quad (2.11)$$

onde λ é o *parâmetro de regularização*, $\vec{\rho}^* \in \mathbb{R}^m$ o vetor de resistividade da distribuição esperada do problema e $[F] \in \mathbb{R}^{m \times m}$ uma matriz de regularização. O valor de λ controla o peso da regularização que será utilizada, enquanto a matriz $[F]$ é um filtro espacial gaussiano passa-altas, que penaliza soluções que não têm uma distribuição de resistividade suave.

Vauhkonen [31] mostra que as iterações do algoritmo de Gauss-Newton para o funcional (2.11) é dado por

$$\vec{\rho}_{k+1} = \vec{\rho}_k + \Delta \vec{\rho}_k, \quad (2.12)$$

$$\Delta \vec{\rho}_k = \alpha_k [K] \left([J_k]^t (\vec{\phi}_m - \vec{\phi}_c(\vec{\rho}_k)) - \lambda^2 [F]^t [F] (\vec{\rho}_k - \vec{\rho}^*) \right), \quad (2.13)$$

$$[K] = ([J_k]^t [J_k] + \lambda^2 [F]^t [F])^{-1}, \quad (2.14)$$

¹³ O método de *regularização de Tikhonov generalizada* utilizado está explicado em detalhes em Vauhkonen [31].

¹⁴ Minimizar $2r_1(\vec{\rho})$ resulta no mesmo que minimizar $r_1(\vec{\rho})$, neste caso o termo $\frac{1}{2}$ será desconsiderado.

onde $[J_k]$ é a matriz jacobiana de $\vec{\phi}_c(\vec{\rho}_k)$ e α_k ¹⁵ é o tamanho do passo utilizado na iteração k .

Regularização utilizando *prior* baseado em amostras

Segundo Kaipio and Somersalo [32], um dos passos mais cruciais na teoria estatística dos problemas inversos é a construção de *priors* para regularização do sistema. Em Camargo [27] mostrou-se que, para a obtenção de imagens absolutas de TIE de tórax, a inclusão de informação *a priori* melhora significativamente a qualidade da imagem. Neste caso, a implementação e utilização de um atlas anatômico¹⁶ para a regularização do problema inverso mostrou-se eficiente para a obtenção e melhoria de imagens absolutas de TIE.

Kaipio and Somersalo [32] mencionam que é possível construir uma função densidade de probabilidade *a priori* baseada em um grande número de amostras obtidas previamente. No caso de imagens médicas a construção do *prior* pode ser feita utilizando imagens de outros tipos de modalidade, tais como tomografia computadorizada de raio-x ou ressonância magnética. Outra forma possível de obter amostras é através de simulações computacionais, neste caso o conjunto de imagens utilizado para construir o *prior* é gerado a partir da simulação de possíveis distribuições de resistividade para o domínio segundo parâmetros estatísticos fisiológicos e anatômicos conhecidos.

Admitindo-se que a densidade de probabilidade da distribuição de resistividade tem uma distribuição gaussiana, é possível adicionar mais uma regularização a equação (2.11). Com esta nova regularização a função a ser minimizada é dada por

$$r(\vec{\rho}) = \|\vec{\phi}_m - \vec{\phi}_c(\vec{\rho})\|_2^2 + \lambda^2 \| [F](\vec{\rho} - \vec{\rho}^*) \|_2^2 + \beta^2 \| \sqrt{[\Gamma]^{-1}}(\vec{\rho} - \bar{\rho}) \|_2^2, \quad (2.15)$$

onde Γ é a matriz de covariância e $\bar{\rho}$ a distribuição de resistividade média, calculadas através do conjunto de amostras disponível.

Para o novo funcional apresentado a iteração do algoritmo de Gauss-Newton é

¹⁵ Será utilizado o tamanho de passo variável mostrado em Vauhkonen [31].

¹⁶ Segundo Kaipio and Somersalo [32] o *prior* baseado em amostras utilizado em imagens médicas pode ser chamado de atlas anatômico.

calculada por

$$\rho_{k+1} = \rho_k + \Delta\rho_k \quad (2.16)$$

$$\Delta\rho_k = \alpha_k[K] \left([J_k]^t(\vec{\phi}_m - \vec{\phi}_c(\vec{\rho}_k)) - \lambda^2[F]^t[F](\vec{\rho}_k - \vec{\rho}^*) - \beta^2[\Gamma]^{-1}(\vec{\rho} - \bar{\rho}) \right), \quad (2.17)$$

$$[K] = ([J_k]^t[J_k] + \lambda^2[F]^t[F] + \beta^2[\Gamma]^{-1})^{-1} \quad (2.18)$$

onde β é o parametro de regularização do *prior* baseado em amostras.

Padrões de corrente

Sob o ponto de vista da forma de excitação do sistema, o número de medidas independentes e a densidade de corrente local destacam-se entre os inúmeros fatores que contribuem para a qualidade da imagem de TIE. O número de medidas independentes influencia a resolução espacial dessas imagens [33], enquanto a densidade de corrente local tem papel importante na sensibilidade das medidas em relação a resistividade em uma sub-região [24].

O padrão de corrente é o termo utilizado para exprimir o modo como as correntes elétricas são impostas. Para domínio circulares, onde os eletrodos estão dispostos no entorno do domínio, é comum utilizar duas formas de excitação do sistema: padrão de corrente *trigonométrico* e o *pula-m*¹⁷.

Para o tomógrafo que utiliza fonte de corrente monopolar, monta-se os Np padrões de excitação $\vec{P}_k \in \mathbb{R}^e$ para cada padrão de corrente, (2.19). Posteriormente, cada vetor $\vec{P}_k$ compõe uma das colunas da matriz $[I]$, conforme (2.20),

$$\vec{P}_k = \begin{cases} A, & \text{eletrodo de injeção de corrente.} \\ -A, & \text{eletrodo aterrado.} \\ 0, & \text{demais} \end{cases} \quad (2.19)$$

onde A é a amplitude da corrente injetada e k enumera o padrão de excitação.

$$[I] = \begin{bmatrix} \{P_1\} & \{P_2\} & \{P_3\} & \dots & \{P_{Np-1}\} & \{P_{Np}\} \end{bmatrix} \quad (2.20)$$

O posto da matriz $[I]$ indica o número de medidas linearmente independentes do

¹⁷ Em Malmivuo and Plonsey [34] foi descrito esses padrões, apresentando vantagens e desvantagens de cada um.

conjunto de padrões escolhidos e, a partir deste conceito, Moura [24] mostra que o padrão de corrente *pula-3* tem 28 padrões de medidas independentes.

Pode-se utilizar para estimulação do PB uma adaptação do padrão de injeção de corrente *pula-3*, uma vez que o tomógrafo utilizado (*Tomógrafo L.A.B.*) está configurado para estimular nesse padrão. Para o padrão *pula-3* a matriz $[I]$ pode ser construída,

$$[I]_{ij} = \begin{cases} A, & i = k, \\ -A, & j = \text{mod}(j + 3, e) + 1 \\ 0, & \text{demais} \end{cases} \quad (2.21)$$

para $e = 32, i = [1, e], j = [1, Np], \forall i, j \in \mathbb{N}$.

O número de padrões de excitação e o padrão de corrente foram escolhidos pela facilidade de adaptar o reservatório ao *Tomógrafo L.A.B.*, no entanto os resultados obtidos em [4, 27, 24] mostram que a escolha desta configuração atende as exigências do problema proposto e se mostra oportuna sob do ponto de vista do *hardware* utilizado.

Algoritmo de estimação

Figura 2.7: Diagrama de blocos do algoritmo de reconstrução.

A partir do vetor de medidas $\vec{\phi}_m$, obtido na Etapa 2, e um vetor de potenciais calculados $\vec{\phi}_c(\rho)$, calculado através do problema direto, o critério de parada avalia se a estimativa inicial ρ utilizada pelo problema direto de fato atende aos critérios estabelecidos e determina se interrompe ou não o algoritmo. O critério de parada interromperá o processo e indicará que ρ estimado será ρ_{final} quando os critérios estabelecidos forem

atendidos. A equação (2.22) mostra o critério de parada utilizado. Para a primeira iteração, o critério de parada será desconsiderado, uma vez que ainda não foi estimado nenhum $r(\vec{\rho}_{k+1})$.

$$\text{Parar se} = \begin{cases} r(\vec{\rho}_k) < r(\vec{\rho}_{k+1}) \text{ ou} \\ k > k_{max} \end{cases} \quad (2.22)$$

Quando o critério de parada não é atendido, calcula-se, através da solução do problema inverso, um novo $\Delta\rho_k$, esse vetor calculado é somado ao vetor ρ_k e a estimativa inicial ρ é atualizada com o valor de ρ_{k+1} . Dando continuidade ao processo, é então recalculado, através do problema direto, o vetor de potenciais $\vec{\phi}_c(\rho_{k+1})$ para cada padrão de corrente.

O bloco *Malha GMSH* representa a malha de elementos finitos gerada pelo *software GMSH* e contém as informações sobre os elementos e nós que compõem a malha que será utilizada tanto na solução do problema direto, quanto na solução do problema inverso. Para o cálculo do problema direto, também é necessário fornecer os padrões de excitação que o PB será estimulado, para que o potencial calculado seja coerente com o potencial medido em cada padrão de corrente.

Como regularização, pode ser utilizado um filtro espacial gaussiano passa-altas e o *prior* baseado em amostras. Um algoritmo será implementado, segundo as especificações que foram descritas ao longo dessa seção, e através dos ensaios propostos posteriormente na Seção 2.2 testa-se e avalia-se o algoritmo de estimação.

2.2 Ensaios

Utilizam-se ensaios para avaliar o desempenho do reservatório de fixação, tomógrafo e algoritmo que irão compor o procedimento de análise do tecido biológico. Procura-se um reservatório que garanta contato entre eletrodos e espécime e que define a posição dos eletrodos. O tomógrafo deve impor correntes de amplitude e frequência conhecidas e seus circuitos de medida de potencial elétrico devem apresentar elevada impedância de entrada, para citar alguns aspectos. Já o algoritmo de estimação de imagens deve permitir incorporar informação a priori e deve gerar imagens com o máximo possível de resolução espacial e em resistividade.

2.2.1 Fonte e padrões de corrente

Idealmente, uma fonte de corrente senoidal deve manter a amplitude da corrente constante independente da carga em que ela está conectada, isto é, a variação da impedância vista pela fonte de corrente não deve interferir na amplitude, frequência e forma do sinal imposto por ela. Fontes de corrente têm impedância de saída finita, é um aspecto não-ideal destes circuitos. Deseja-se a maior impedância de saída possível.

Para medições onde os eletrodos são alocados ao redor do domínio, tais como cubas circulares e tórax humanos e suínos, a distância entre os eletrodos que estão excitando e as suas impedâncias de contato são os principais fatores que alteram a impedância vista pela fonte de corrente em cada padrão de excitação. Para cada *frame* admite-se que a impedância média do domínio varia pouco durante o intervalo de medidas de um *frame*. Quando a distância entre os eletrodos que estão injetando corrente, na injeção bipolar, não varia muito e, com a impedância de contato relativamente constante no tempo e relativamente uniforme entre eletrodos, a impedância vista pela fonte de corrente, a carga, também permanece em uma mesma faixa de valores.

Por vezes, numa das versões *Tomógrafo L.A.B.*, apenas o valor da corrente em $\vec{P}_1$ é medida e considera-se que todos os outros $\vec{P}_k$ terão mesma amplitude e frequência. Admite-se que a distância entre os eletrodos que injetam corrente e as impedâncias de contato não variam significativamente, admite-se que todos os outros padrões terão correntes de mesma amplitude e frequência, mesmo para uma fonte de corrente não ideal.

Para o reservatório proposto na Seção 2.1.1 espera-se que, utilizando o padrão de correntes *pula-3*, a impedância vista pela fonte de corrente mude consideravelmente devido a não uniformidade das distâncias entre eletrodos de injeção. Posicionando os eletrodos nos cabos de forma a respeitar coincidência de numeração entre cabo e eletrodos conforme a Figura 2.8, doravante denominada de *posição-inicial*, a distância entre os eletrodos de injeção muda para cada padrão de excitação, $\vec{P}_k$, logo a carga da fonte de corrente, soma das duas impedâncias de contato e do domínio, também deve variar significativamente.

O procedimento usual para quantificar a estabilidade da corrente em função da impedância consiste em comparar a corrente quando a carga varia de um valor baixo para um valor elevado. Inspirados neste procedimento propõe-se manter os eletrodos

Figura 2.8: Numeração dos terminais no reservatório desenvolvido.

conectados conforme a Figura 2.8, medir a corrente e as tensões e calcular a impedância vista pela fonte. Posteriormente, deve-se impor corrente noutro par de eletrodos, medir a corrente e as tensões e calcular a impedância vista pela fonte no novo par de injeção, sucessivamente para vários pares de eletrodos. Desta forma pode-se avaliar a estabilidade da corrente na faixa de impedâncias que ocorrem no pericárdio.

2.2.2 Fantoma

Para avaliação do algoritmo e do reservatório implementados propõe-se a utilização de fantasmas numéricos e experimentais¹⁸. Após os dados serem coletados, ou calculados, e processados, a qualidade da imagem gerada é analisada qualitativamente quanto a erro de posicionamento e erro entre diâmetro do objeto na imagem e diâmetro real do objeto.

Fantoma numérico

O fantoma numérico simula numericamente o fantoma experimental, entretanto, os dados de potencial elétrico são calculados com o auxílio de um modelo numérico, por vezes obtido pelo Método dos Elementos Finitos. A obtenção destes potenciais é com frequência denominado *problema direto*. Este tipo de simulação é de grande valia durante a implementação do algoritmo de estimação de imagem, uma vez que, utilizando os resultados de potencial elétrico, é possível identificar e corrigir eventuais erros no

¹⁸ Fantoma experimental é um termo usado para descrever testes onde objetos que tem geometria e propriedades conhecidas são colocados em um recipiente com condições controladas para que somente algumas condições que ocorrem em testes reais sejam observadas.

algoritmo de estimação de imagem, antes mesmo do início dos testes experimentais, que, normalmente, são de análise mais complexa.

Através do problema direto é possível simular a existência de um objeto de resistividade maior que um meio homogêneo e utilizar os potenciais elétricos calculados $\vec{\phi}_c$ como dados de entrada para a solução do problema inverso. A partir de uma distribuição hipotética de resistividade, são calculados os potenciais elétricos nos eletrodos e os mesmos são fornecidos como dados de entrada para o algoritmo de estimação.

O algoritmo de estimação gera, em cada iteração k de busca de Newton, uma correção de distribuição de resistividade $\Delta\rho_k$ e em cada iteração calcula-se o índice de erro $r(\vec{\rho})$, equação (2.15). O processo iterativo de busca é interrompido quando o critério de parada, equação (2.22), for satisfeito, então o penúltimo vetor ρ_k calculado é considerado a melhor estimativa e resultado do ensaio.

Fantoma experimental

O fantoma experimental é constituído do reservatório de fixação, do *Tomógrafo L.A.B.*, de um meio salino e um objeto. O reservatório é preenchido com uma solução salina de resistividade conhecida e é introduzido um objeto cilíndrico, mais resistivo que o meio salino, em algum ponto do domínio. O conjunto é excitado através dos eletrodos e os potenciais elétricos são medidos. Os dados de potencial elétrico obtidos são utilizados pelo algoritmo de estimação. É utilizado o mesmo critério de parada proposto no teste do fantoma numérico.

2.2.3 Teste *in vitro*

Utiliza-se o reservatório de fixação, o *Tomógrafo L.A.B.* e um pericárdio tratado com glutaraldeído. O PB é acomodado no reservatório de fixação que então é conectado ao *Tomógrafo L.A.B.*. Excita-se o PB através dos eletrodos que estão em contato com o tecido e os potenciais elétricos resultantes são medidos. Posteriormente furos de diâmetro e posição conhecidos são provocados no tecido e realiza-se novamente a excitação e medição das tensões. A partir dos dados medidos é estimado pelo método de Gauss-Newton a distribuição de resistividade do tecido avaliado. Pode ser utilizado o mesmo critério de parada proposto na Seção 2.1.3.

Através de testes *in vitro* avalia-se a qualidade da imagem segundo os mesmos

critérios adotados para os fantasmas, Seção 2.2.2. A análise da qualidade das imagens deve indicar resolução espacial e resolução em resistividade do conjunto reservatório de fixação, software e hardware implementados.

Com o intuito de desenvolver ensaios não-destrutivos para seleção de pericárdios deve-se garantir que o eletrodo que entra em contato com o tecido não o danifique, isto é, durante o processo de avaliação não deve ser provocado nenhum tipo de dano físico ao tecido. Para verificar se isto ocorre deve ser utilizado um microscópio para avaliar as regiões onde o eletrodo entrou em contato com o PB.

Capítulo 3

Resultados e discussões

3.1 Fonte e padrões de corrente

O pericárdio foi acomodado no reservatório desenvolvido. Os eletrodos foram conectados segundo a numeração mostrada na Figura 2.8 (*posição-inicial*) e o reservatório foi excitado através do *Tomógrafo L.A.B.* com o padrão de corrente *pula-3* e frequência de 125 kHz, Figura 3.1. A amplitude da corrente elétrica que passa pelo eletrodo 1 (I_1) foi medida juntamente com as tensões dos eletrodos 1 e 5, V_1 e V_5 , para o padrão de excitação $\vec{P}_1$.

Figura 3.1: Sistema de medição/excitação acoplado ao reservatório.

Para medir a corrente e a impedância vista pela fonte de corrente no k -ésimo padrão de corrente *pula-3*, $\vec{P}_k$, posicionou-se os canais de medida 1 e 5 nos terminais k e $k + 4$ do reservatório, e realizou-se a medida da corrente através do terminal k e as tensões nos terminais k e $k + 4$. Realizou-se este procedimento para medir corrente e tensões relativos a $\vec{P}_1$, $\vec{P}_5$, $\vec{P}_6$ e $\vec{P}_{29}$. Foram escolhidos padrões onde a distância entre os

eletrodos de excitação variavam.

A partir dos dados medidos de tensão e corrente, calculou-se, através da equação (3.1), a impedância vista pela fonte de corrente (Z)¹ para cada um dos 4 casos. A Tabela 3.1 mostra as medidas ordenadas segundo a distância (d) entre os terminais em que os eletrodos 1 e 5 foram posicionados.

$$Z = \frac{|V_1| - |V_5|}{|I_1|} \quad (3.1)$$

Caso	Eletrodos 1 e 5	$ I_1 $ (mA)	Z (Ω)	d (mm)
$\vec{P}_1$	Terminais 1 e 5	0,2665	2,01k	32
$\vec{P}_6$	Terminais 6 e 10	0,2634	2,18k	55
$\vec{P}_5$	Terminais 5 e 9	0,2123	3,48k	57
$\vec{P}_{29}$	Terminais 1 e 29	0,1914	4,21k	110

Tabela 3.1: Valores calculados da impedância vista pela fonte para diferentes $\vec{P}_k$.

Através da Tabela 3.1 pode-se observar que a fonte de corrente oscila mais de 25% entre os padrões de excitação testados, mostrando que seu comportamento está longe do ideal para testes com eletrodos conectados ao reservatório na *posição-inicial*. Para os padrões $\vec{P}_5$ e $\vec{P}_6$ a impedância vista pela fonte aumentou mesmo para distâncias semelhantes, mostrando que a variação da impedância de contato entre os eletrodos é significativa. A maior impedância vista pela fonte de corrente foi calculada para a maior distância, consistente com a dependência da impedância com a distância entre eletrodos.

Nesta versão do *Tomógrafo L.A.B.* a medida da corrente não é automática e convencionou-se medir a corrente em um único padrão, por exemplo $\vec{P}_1$. Foi proposto um novo arranjo para os eletrodos serem conectados no reservatório utilizado. A nova posição mostrada na Figura 3.2 e nomeada de *posição-diagonal* tem como principal característica a distância d entre os eletrodos de injeção de corrente ser constante para todos os padrões $\vec{P}_k$, salvo $k=29,30,31,32$. Para a *posição-diagonal* espera-se que a amplitude de corrente efetivamente injetada pela fonte de corrente varie menos em função de k , uma vez que a distância entre eletrodos de injeção varia menos.

¹ Neste trabalho admite-se que a impedância da solução salina e as impedâncias de contato são puramente resistivas, logo $Z = |Z|$

Figura 3.2: Padrão de excitação *posição-diagonal* para o reservatório desenvolvido.

3.2 Fantoma

Foi desenvolvido o algoritmo de estimação proposto na Seção 2.1.3. As malhas utilizadas foram geradas através do *software* GMSH². Uma ferramenta auxiliar foi desenvolvida para o ambiente GMSH para visualização de imagens a partir das distribuições de resistividade estimadas.

O algoritmo de estimação de resistividade foi implementado em linguagem C e testado com auxílio do fantoma numérico, do fantoma experimental e do teste *in vitro*. No fantoma experimental e no teste *in vitro* o reservatório de fixação foi acoplado ao Tomógrafo L.A.B..

Foi desenvolvido um modelo refinado do domínio e foi calculado o erro de discretização, conforme proposto na Seção 2.1.3. Também foram calculadas as matrizes filtro espacial gaussiano passa-altas (F) e o *prior* baseado em amostras (Γ) utilizados na regularização do problema inverso.

3.2.1 Parâmetros de entrada e regularizações

Para a estimação e apresentação das imagens dos fantasmas numérico e experimental foi utilizado uma malha de 4212 elementos triangulares, Figura 3.3(a). Como estimativa inicial utilizou-se resistividade uniforme para os dois tipos de fantoma.

O modelo de eletrodo descrito na Seção 2.1.3 foi conectado à região dos nós destacados (em verde) na Figura 3.3(b). Como estimativa inicial para a impedância de contato, utilizou-se uma de tensão em cada eletrodo de $\approx 20\%$ da tensão máxima do

² GMSH é um software livre capaz de gerar diferentes tipos de malhas de elementos finitos [35].

(a) Malha utilizada na solução do problema inverso para os fantasmas. (b) Elementos em destaque (verde) conectados ao modelo de eletrodo.

Figura 3.3: Malha fantoma numérico e experimental.

vetor de medidas $\vec{\phi}_m$.

Como forma de diminuir o erro de discretização, abordado em 2.1.3, a malha desenvolvida em *GMSH* tem um maior grau de refinamento próximo aos eletrodos, Figura 3.3(b). A malha refinada de 190 k elementos foi utilizada para o cálculo das tensões do erro de discretização ($\vec{v}$), assumindo-se a mesma distribuição de resistividade inicial utilizada nos fantasmas.

Para o cálculo do filtro espacial gaussiano passa-altas, utilizou-se um desvio-padrão de 3,5 mm e limite de corte de 6x o valor do desvio-padrão.

Para implementar o *prior* baseado em amostras foram simulados 200 k eventos. Para cada evento foi sorteado a posição e raio de um objeto circular na malha utilizada. A resistividade média do meio foi de 0,545 Ωm e desvio-padrão de 15 % do valor médio. E o para o objeto, seu raio teve uma distribuição normal entre 2 mm e 15 mm, resistividade média 100x maior que o meio e desvio-padrão de 15 % do seu valor médio. Para cada amostra sorteou-se uma posição aleatória dentro do quadrado formado pelos eletrodos 1, 8, 25 e 32 (Figura 2.8), locais aonde o objeto poderia ser encontrado. A partir das amostras simuladas, foi calculada a matriz de covariância Γ e o vetor de resistividade $\bar{\rho}$ utilizados na equação (2.11).

3.2.2 Fantoma numérico

Para este teste, utilizou-se uma malha de 12 k elementos (Figura 3.4) de resistividade basal $0,545 \Omega\text{m}$ e uma região com 7 elementos de resistividade $5,45 \Omega\text{m}$, simulando o objeto a ser identificado. O objeto tem $2,5 \text{ mm}$ de raio e está equidistante dos eletrodos 23, 24, 25 e 26 segundo a *posição-inicial*, Figura 2.8.

Figura 3.4: Distribuição das resistividade para fantoma numérico proposto.

A partir da malha apresentada e utilizando o *padrão-diagonal* foram calculados os potenciais dos eletrodos $\vec{\phi}_c$ através do problema direto. O vetor $\vec{\phi}_c$ calculado foi usado como entrada $\vec{\phi}_m$ para o algoritmo de estimação de imagem e utilizou-se como critério de parada a equação (2.22), para $k_{max} = 10$.

A Figura 3.5(a) mostra a distribuição da resistividade estimada para o fantoma numérico apresentado utilizando na regularização apenas o filtro espacial gaussiano passa-altas F , enquanto a Figura 3.5(b) mostra a evolução do índice de erro ($r(\vec{\rho}_k)$) ao longo das iterações. O critério de parada foi satisfeito na 10^a iteração e o parâmetro λ utilizado foi $1,0 \times 10^{-04}$.

A Figura 3.6(a) mostra a distribuição da resistividade estimada para o fantoma numérico apresentado utilizando na regularização apenas a matriz de covariância Γ , enquanto a Figura 3.6(b) mostra a evolução de $r(\vec{\rho}_k)$ ao longo das iterações. O critério de parada foi satisfeito 10^a iteração e o parâmetro β utilizado foi $5,0 \times 10^{-04}$.

A Figura 3.7(b) mostra a distribuição da resistividade estimada para o fantoma numérico apresentado utilizando na regularização o filtro espacial gaussiano passa-altas

(a) Estimativa da distribuição de resistividade após critério de parada satisfeito. (b) Convergência do índice de erro (IE).

Figura 3.5: Resultado fantoma numérico regularizado apenas com F .

F e a matriz de covariância Γ , enquanto a Figura 3.7(b) mostra a evolução de $r(\vec{\rho}_k)$ ao longo das iterações. O critério de parada foi satisfeito 10ª iteração e os parâmetros λ e β utilizados foram $1, 0 \times 10^{-04}$ e $5, 0 \times 10^{-04}$, respectivamente.

Para as três distribuições de resistividade estimadas foi possível observar que o objeto simulado foi encontrado e a sua posição foi identificada corretamente. No entanto o tamanho real do objeto foi superestimado e houve o aparecimento de artefatos, principalmente nas bordas da estimação que utilizou apenas F como regularização (Figura 3.5). Neste caso o aparecimento de artefatos nas bordas acontece devido ao distanciamento destas regiões em relação aos eletrodos de excitação, o que provoca nestas áreas uma menor densidade de corrente prejudicando a estimação da resistividade nestas sub-regiões.

Quando utilizado apenas a regularização *prior* baseado em amostras é possível observar que os artefatos nas bordas foram eliminados. Neste caso a utilização de informações *a priori* indicando que fora da área povoada pelos eletrodos era homogênea evitou o aparecimento de artefatos nesta região e priorizou o aumento de resistividade no objeto estimado. Por este motivo as maiores resistividade encontradas nas três imagens estão localizadas no elemento mais ao centro do objeto identificado que utilizou

(a) Estimativa da distribuição de resistividade após critério de parada satisfeito. (b) Convergência do índice de erro (IE).

Figura 3.6: Resultado fantoma numérico regularizado apenas com Γ .

apenas a matriz Γ como regularização.

Por fim, pode-se observar que a utilização das duas regularizações combinadas proporcionou a melhor entre as distribuições de resistividade estimadas. Adotando as duas regularizações foi possível estimar um objeto mais uniforme e com um contorno mais suave, proporcionando a imagem mais próxima do objeto simulado. Vale também observar que mesmo com $r(\vec{\rho}_k)$ calculados muito próximos as imagens possuem diferenças significativas.

3.2.3 Fantoma experimental

A bancada de testes desenvolvida foi preenchida com uma solução salina cuja a resistividade foi medida, $0,545 \Omega\text{m}$. Este valor simula a resistividade média de um tecido. O reservatório com apenas solução salina (ensaio *basal*) foi excitado, no padrão *pula-3* para as disposições de eletrodos *posição-inicial* e *posição-diagonal*, Figuras 2.8 e 3.2. Simultaneamente, foram medidos os potenciais nos 32 eletrodos conectados ao reservatório. Para a excitação do domínio utilizou-se uma corrente elétrica senoidal de frequência 125 kHz e amplitude 1,75 mA, medida no padrão de excitação $\vec{P}_1$.

Posteriormente um objeto de silicone, cuja resistividade é muito maior que a re-

(a) Estimativa da distribuição de resistividade após critério de parada satisfeito. (b) Convergência do índice de erro (IE).

Figura 3.7: Resultado fantoma numérico regularizado com F e Γ .

sistividade da solução, foi adicionado à solução salina em diferentes posições e com diferentes tamanhos. Estas novas configurações foram excitadas e medidas, conforme feito para o ensaio *basal*. Todas as medidas coletadas foram demoduladas e suas distribuições de resistividade estimadas. Para o algoritmo de estimação utilizou-se as regularizações propostas (F e Γ) e estabeleceu-se como critério de parada a equação (2.22), para $k_{max} = 10$.

Quando utilizada apenas uma das regularizações, conforme feito no fantoma numérico, não foi possível estimar distribuições de resistividade que indicassem a presença de um objeto na solução homogênea. Utilizando somente o filtro espacial os artefatos na borda impediram a visualização do objeto e quando utilizado apenas a matriz de covariância observou-se artefatos de alta resistividade ao redor dos eletrodos, que também impediram a identificação do objeto de silicone. Os parâmetros λ e β foram ajustados para todos casos em $2,0 \times 10^{-03}$ e $1,0 \times 10^{-02}$, respectivamente.

Para os testes em que foi utilizado o padrão de corrente *pula-3* com a *posição-inicial* dos eletrodos o algoritmo desenvolvido sempre obteve piores resultados comparados ao padrão de excitação *posição-diagonal*. Devido a maior oscilação dos valores da amplitude da corrente utilizando o *posição-inicial*, as imagens obtidas através do *posição-*

diagonal produziram melhores resultados. Por este motivo para todos os resultados mostrados adiante foi utilizado o *posição-diagonal* de excitação.

A Figura 3.8(b) mostra a distribuição da resistividade estimada para o a configuração basal, Figura 3.8(a). Enquanto a Figura 3.8(c) mostra a evolução do índice de erro $r(\vec{\rho})$ ao longo das iterações. O critério de parada foi satisfeito na 3^a iteração.

(a) Reservatório preenchido com solução (b) Estimativa da distribuição de resistividade após critério de parada satisfeito.

(c) Convergência do índice de erro (IE).

Figura 3.8: Resultado teste basal.

Para o primeiro fantoma realizado, chamado de *fantoma exp. centro*, obteve-se a Figura 3.9(b), que mostra a distribuição da resistividade estimada de um objeto de raio 5 mm posicionado próximo ao centro do reservatório, conforme a Figura 3.9(a). Enquanto a Figura 3.9(c) mostra a evolução de $r(\vec{\rho})$ ao longo das iterações. O critério de parada foi satisfeito na 3^a iteração.

(c) Convergência do índice de erro (IE).

Figura 3.9: Resultado fantoma experimental com objeto de 5 mm de raio posicionado no centro do reservatório.

A Figura 3.10(b) mostra a distribuição da resistividade estimada para um objeto de raio 5 mm posicionado no canto superior direito da malha de eletrodos, conforme a Figura 3.10(a). O objeto se encontra equidistante dos eletrodos 23, 24, 25 e 26, segundo a numeração da Figura 2.8. Na Figura 3.10(c) é apresentada a evolução de $r(\vec{\rho})$ ao longo das iterações. O critério de parada foi satisfeito na 3^a iteração. Este ensaio foi chamado de *fantoma exp. superior-direito*.

A Figura 3.11(b) mostra a distribuição da resistividade estimada para a mesma configuração utilizada em *fantoma exp. superior-direito* utilizando um objeto de raio 2,0 mm, conforme a Figura 3.11(a). Na Figura 3.11(c) é apresentado a evolução de $r(\vec{\rho})$ ao longo

Figura 3.10: Resultado fantoma experimental com objeto de 5 mm de raio posicionado na parte superior direita do reservatório.

das iterações. O critério de parada foi satisfeito na 3^a iteração. Este ensaio foi chamado de *fantoma exp. superior-direito pequeno*.

Para os três fantasmas apresentados foi possível observar que o objeto de silicone foi encontrado. A sua posição foi identificada corretamente, no entanto o tamanho real do objeto foi superestimado principalmente nos ensaios *fantoma exp. superior-direito* e *fantoma exp. superior-direito pequeno*. Para o ensaio *fantoma exp. centro* o contorno do objeto ficou próximo do real. Em todas as imagens houve a aparecimento de artefatos especialmente próximo dos eletrodos.

Através dos resultados obtidos nos ensaios *basal* e *fantoma exp. superior-direito pe-*

Figura 3.11: Resultado fantoma experimental com objeto de 2 mm de raio posicionado na parte superior direita do reservatório.

queno é possível afirmar que objetos de raio 2 mm podem ser detectados através desta técnica. A Figura 3.11(b) mostra que o objeto foi detectado, no entanto com diâmetro superestimado e resistividade subestimada. Este fenômeno é provocado pelas regularizações ao F e Γ que levam em consideração o valor médio de resistividade dos elementos mais próximos. Como o objeto utilizado no *fantoma exp. superior-direito pequeno* está próximo da área de um único elemento e tem a resistividade muito maior que a solução salina este efeito fica mais evidente.

3.3 Teste *in vitro*

3.3.1 Parâmetros de entrada e regularizações

Para a estimação e apresentação das imagens do teste *in vitro* foi utilizada uma malha de 6056 elementos triangulares, Figura 3.12(a). Como estimativa inicial utilizou-se uma resistividade uniforme. A malha tem o tamanho do pericárdio avaliado.

O modelo de eletrodo descrito em 2.1.3, foi conectado aos nós destacados (em verde) na Figura 3.12(b). Como estimativa inicial para a impedância de contato, utilizou-se uma queda de tensão em cada eletrodo de $\approx 20\%$ da tensão máxima do vetor de medidas $\vec{\phi}_m$.

Como forma de diminuir o erro de discretização, abordado na Seção 2.1.3, a malha desenvolvida em *GMSH* tem um maior grau de refinamento próximo aos eletrodos, Figura 3.12(b). Uma outra malha de 220 k elementos foi utilizada para o cálculo das tensões do erro de discretização ($\vec{v}$), assumindo-se as mesmas estimativas iniciais utilizadas nas condições iniciais.

Para o cálculo do filtro espacial gaussiano passa-altas, utilizou-se um desvio-padrão de 3,5 mm e limite de corte de 6x do valor do desvio-padrão.

Para implementar o *prior* baseado em amostras foram simulados 250 k eventos. Para cada evento foi sorteado posição e raio de um objeto circular na malha utilizada. A resistividade média do meio foi de $0,35 \Omega\text{m}$ e desvio-padrão de 15% do valor médio. E o para o objeto, seu raio teve uma distribuição normal entre 2 mm e 5 mm, resistividade média 100x maior que o meio e desvio-padrão de 15% do seu valor médio. Para cada amostra sorteou-se uma posição aleatória para o centro do objeto na malha. A partir das amostras simuladas, foi calculado a matriz de covariância Γ utilizada na equação (2.11)

Para o algoritmo de estimação de imagem utilizou-se as regularizações propostas (F e Γ) e estabeleceu-se como critério de parada a equação (2.22), para $k_{max} = 10$.

3.3.2 Preparação do PB

Para avaliar o pericárdio estabilizado e armazenado em solução de GA foram levantadas 3 possibilidades para este ensaio, na primeira o reservatório fica preenchido com GA e o pericárdio permanece imerso na solução, na segunda o pericárdio é retirado

(a) Malha utilizada na solução do problema inverso para os testes *in vitro*. (b) Elementos em destaque (verde) conectados ao modelo de eletrodo.

Figura 3.12: Malha teste *in vitro*.

da solução e acomodado ainda úmido no centro do reservatório e por último além de retirá-lo do GA o tecido é levemente seco com papel-toalha. Dentre as possibilidades abordadas a opção utilizada nos testes foi com o pericárdio úmido.

Apesar de manter um bom contato entre tecido e a solução, as imagens com pericárdio imerso seriam fortemente influenciadas pela solução de GA. Como o pericárdio é mais resistivo que a solução uma parte da corrente passaria apenas pela solução e consequentemente a observação das imperfeições do pericárdio poderia ficar comprometida.

Para a terceira opção o pericárdio mais seco se mostrou muito resistivo o que provocou a saturação dos A/D 's da placa de captura quando utilizada corrente da ordem de 0,3 mA. A utilização de correntes de baixa amplitude diminuiu a densidade de corrente nos eletrodos passivos que estão mais distantes dos eletrodos de excitação, prejudicando a sensibilidade das medidas. Outro fator negativo para a terceira opção está relacionado a capacidade de reproduzir o mesmo teste, uma vez que a secagem com papel-toalha seria feita manualmente e dificilmente a quantidade de GA no tecido permaneceria a mesma em duas secagens diferentes.

3.3.3 Testes realizados

Para avaliar o algoritmo e reservatórios desenvolvidos foram realizados ensaios para identificar o menor furo possível. Em um primeiro momento foi realizado um

teste *basal*, onde o pericárdio de tamanho 115 x115 mm (Figura 3.13(a)) foi acomodado no centro do reservatório, Figura 3.13(b). O tecido foi excitado por uma corrente e os potenciais resultantes então medidos. Em seguida foi feito um furo de raio 1,0 mm no canto inferior esquerdo do tecido e realizado uma nova medição. Aumentou-se o raio do furo gradativamente em 1,0 mm e novas medições foram feitas até que o raio atingisse 5,0 mm.

Nestes testes o pericárdio foi excitado por uma corrente senoidal de 125 kHz e amplitude de até 0,3 mA³. Os eletrodos foram conectados aos terminais no reservatório, Figura 3.14, e cuidadosamente pressionados contra o tecido proporcionando melhor contato entre tecido e eletrodo.

Figura 3.13: Tamanho e disposição do pericárdio utilizado.

A Figura 3.15(a) mostra a distribuição de resistividade estimada pelo algoritmo para o pericárdio sem furo ou imperfeições aparentes. A evolução do índice de erro $r(\vec{\rho})$ ao longo das iterações esta mostrada na Figura 3.19(b). O critério de parada adotado foi alcançado na 3ª iteração.

As Figuras 3.16(a) e 3.16(b) mostram, respectivamente, a dimensão e posição do maior furo medido proposto (raio 5,0 mm). Para esta configuração a distribuição estimada esta disposta na Figura 3.17(a) e a evolução de $r(\vec{\rho})$ ao longo das iterações esta mostrada na Figura 3.17(b). O critério de parada adotado foi alcançado na iteração 5.

³ Com amplitude maiores que 0,5 mA alguns A/D's saturaram para os padrões de excitação $\vec{P}_{29}$ a $\vec{P}_{32}$ do padrão de excitação na *posição-diagonal*.

Figura 3.14: Eletrodos do *Tomógrafo L.A.B.* conectados aos terminais do reservatório durante os teste *in vitro*.

As Figuras 3.18(a) e 3.18(b) mostram, respectivamente, a dimensão e posição do menor furo medido (raio 2,0 mm). Para esta configuração a distribuição estimada está disposta na Figura 3.19(a) e a evolução de $r(\vec{\rho})$ ao longo das iterações está mostrado na Figura 3.19(b). O critério de parada foi alcançado na iteração 6.

Para os testes apresentados foi possível observar/identificar os furos realizados, no entanto o tamanho real foi superestimado e a posição exata do furo não pode ser definida. Para os testes com o furo de 2,0 mm e de 5,0 mm os elementos próximos do terminal 17 apresentaram maior resistividade quando comparado à regiões próximas dos outros eletrodos. Para o teste *basal*, observou-se uma região com artefatos próximo do local que os furos foram posteriormente feitos.

O aparecimento de artefatos próximos dos eletrodos está relacionado à variação da impedância de contato entre os eletrodos observada na Seção 3.1. Apesar do algoritmo estimar as impedâncias de contato, uma parte desta variação está sendo compensada através dos elementos próximos aos eletrodos.

Observando os artefatos próximos dos eletrodos julga-se que os valores das impedâncias de contato mudam de um ensaio para outro e de eletrodo para eletrodo. De fato, comparando as distribuições de resistividades mostradas nas Figuras 3.17 e 3.19 verifica-se que a resistividade próxima ao terminal 6 se difere, possivelmente ocasio-

(a) Estimativa da distribuição de resistividade após critério de parada satisfeito. (b) Convergência do índice de erro (IE).

Figura 3.15: Teste *in vitro* basal.

nado pelo pior contato entre tecido e eletrodo no teste *in vitro* com o furo de 2,0 mm.

3.3.4 Desempenho dos eletrodos

Comparando-se dados do fantoma experimental e teste *in vitro* observou-se que houve um aumento dos artefatos próximos dos eletrodos. Sabendo-se que no fantoma experimental os eletrodos estavam imersos na solução e no teste *in vitro* o tecido estava apenas em contato com umas das faces do eletrodo, pode-se inferir que uma das razões da presença deste tipo de artefato está relacionado com a qualidade do contato realizado entre eletrodo e domínio.

Durante o teste *in vitro* não se pôde garantir que toda a superfície da cabeça do prego estava em contato com o tecido, isto é, que a área de contato entre PB e eletrodo eram constantes. Através dos resultados obtidos observou-se que o contato entre os eletrodos e tecido não teve as mesmas características entre os experimentos realizados.

Considerando as características do eletrodo utilizado, pode-se perceber que o modelo de eletrodo e as regularizações utilizadas não foram capazes de ajustar as im-

(a) Dimensão furo feito no pericárdio.

(b) Posição do furo feito no pericárdio.

Figura 3.16: Dimensão e posição do maior furo, raio 5,0 mm.

perfeições dos eletrodos ao modelo. Foi utilizada apenas a regularização de *Tikhonov* clássica e o modelo de eletrodo mostrou-se frágil para este caso.

Para observar os danos físicos causados quando o eletrodo entra em contato com o PB observou-se, com o auxílio de um microscópio, as regiões em que o eletrodo foi pressionado contra o tecido. A Figura 3.20(a) mostra o PB sendo avaliado e a Figura 3.20(b) mostra os danos causados pelo contato. É possível observar que a cabeça do prego usado como eletrodo foi capaz de deformar o tecido, por tanto, o eletrodo na forma que foi utilizado não se mostra uma boa opção para a seleção de pericárdios.

(a) Estimativa da distribuição de resistividade após critério de parada satisfeito. (b) Convergência do índice de erro (IE).

Figura 3.17: Teste *in vitro* maior furo, raio 5,0 mm.

(a) Dimensão furo feito no pericárdio. (b) Posição do furo feito no pericárdio.

Figura 3.18: Dimensão e posição do menor furo, raio 2,0 mm.

(a) Estimativa da distribuição de resistividade após critério de parada satisfeito. (b) Convergência do índice de erro (IE).

Figura 3.19: Teste *in vitro* menor furo, raio 2,0 mm.

(a) Avaliação do PB utilizando microscópio. (b) Micro-deformações causadas no PB pelos eletrodos.

Figura 3.20: Danos causados pelos eletrodos durante o contato com o pericárdio.

Capítulo 4

Conclusões

O objetivo deste trabalho era investigar a possibilidade de utilização da técnica de TIE para avaliação de pericárdios como forma de melhorar os critérios de seleção utilizados. Os resultados obtidos mostram que no momento é possível identificar apenas imperfeições grandes no pericárdio e que para análise de características importantes na seleção do PB utilizado em válvulas artificiais cardíacas (Seção 1.2.1) é necessário que algoritmo de estimação, fonte de corrente, eletrodos e reservatório sejam aprimorados.

Através dos testes realizados foi possível detectar no tecido um furo de 2,0 mm de raio, apesar disto, para análise da homogeneidade e direção das fibras, características mais complexas de serem avaliadas, os resultados indicam que o sistema montado não é capaz de observar esses fenômenos. Recomenda-se o desenvolvimento de *priors* específicos para cada tipo de avaliação, um reprojeto do eletrodo e de seu modelo numérico e o desenvolvimento de uma fonte de corrente mais estável para casos com variação significativa da impedância entre eletrodos de injeção.

4.1 Testes realizados

Através do fantoma experimental foi possível observar um objeto de raio 2,0 mm e determinar o seu posicionamento. Comparando as imagens obtidas, pode-se perceber que quando o objeto está localizado mais ao centro o algoritmo foi capaz de estima-lo melhor. Para a configuração da malha de eletrodos (4 camadas de 8 eletrodos) presume-se que regiões mais centralizadas na malha são melhor observadas, devido a proximidade de mais eletrodos e consequentemente maior sensibilidade das

medidas.

Para o teste *in vitro* um furo de raio 2,0 mm também foi observado, no entanto não foi possível determinar com clareza o posicionamento central do furo. Ouve um aumento significativo na quantidade de artefatos, o que provocou uma degradação na qualidade da imagem estimada. A partir dos artefatos gerados próximos aos eletrodos e levando em consideração a variação da impedância de contato mostrada na Seção 3.1 verificou-se que os eletrodos e o seu modelo não foram adequados.

Através do teste realizado com a fonte de corrente e pelos melhores resultados obtidos com o *padrão-diagonal* este trabalho mostra que a fonte de corrente empregada não é adequada para a utilização em domínios que tenham uma grande variação da impedância vista pela fonte de corrente. Se faz necessária uma fonte de corrente que tenha maior impedância de saída.

4.2 Algoritmo e reservatório implementados

A aplicação de um *prior* baseado em amostras foi essencial para que o algoritmo de estimação identificasse objeto e furo testados. A inclusão de *priors* se mostrou um recurso importante para obtenção de melhores imagens.

O eletrodo utilizado se mostrou inadequado para os teste *in vitro*. O terminal proposto promove um ineficiente e instável contato com o tecido o que provoca o aparecimento de artefatos que prejudicam a qualidade da imagem, além de danificar o pericárdio analisado.

Capítulo 5

Trabalhos Futuros

Para que a técnica de tomografia de impedância elétrica possa ser utilizada no processo de seleção do pericárdio é necessário que a qualidade da imagem produzida melhore consideravelmente. Ao longo deste trabalho algumas características da montagem e do algoritmo são destacadas para que possam ser aperfeiçoadas em trabalhos futuros. Neste último capítulo são apresentadas algumas ideias visando o desenvolvimento e aprimoramento do método proposto.

5.1 Triagem do pericárdio

Para aumentar a resolução espacial da imagem pode ser proposto um reservatório que avalie o tecido em pequenas áreas. Tanto a homogeneidade do tecido, quanto a direção das fibras podem ser melhor identificadas caso o reservatório faça uma varredura pelo tecido, mapeando pequenas áreas individualmente e interpolando-as.

Para avaliar a homogeneidade de resistividade o mapeamento pode ser feito estimando apenas a resistividade média de pequenas regiões e, posteriormente, as informações destas regiões podem ser interpoladas. Desta forma, regiões em que há menor variação da resistividade média poderão ser identificadas.

Para identificar a direção das fibras, pode-se realizar o mesmo procedimento avaliando-se a direção preferencial das fibras em pequenas regiões. Deve-se estimar a resistividade média do tecido em relação a uma direção x e em relação a uma direção y e ao final também interpolar as sub-regiões criando um mapa anisotrópico do tecido.

Outra forma de avaliar a direção das fibras localmente é utilizar medidas tetrapo-

lares como foi realizado em Silva [4]. Pode-se estimar várias resistividades médias do tecido posicionando um sensor tetrapolar centralizado em uma região e rotacionando-o, de forma que o ângulo possa ser correlacionado à cada resistividade média estimada. Por este método, pode-se observar em quais direções a resistividade aumenta ou diminui e assim inferir a direção das fibras sem a necessidade de estimação por um modelo anisotrópico.

5.2 Eletrodos

Avaliando os resultados obtidos compreende-se que o desenvolvimento do eletrodo é fundamental para que a TIE seja capaz de avaliar o pericárdio. Tanto o eletrodo utilizado no reservatório, quanto e o seu modelo empregado na reconstrução devem ser melhorados.

Para o parte física devem ser investigados tamanho e formato que busquem manter a impedância de contato constante e menor possível. Também deve ser utilizados materiais e formatos que proporcionem um contato estável entre tecido e eletrodo e ao mesmo tempo não danifique o PB analisado.

Um novo reservatório pode ser desenvolvido com eletrodos embutidos (*built-in*) e posicionados nas duas faces do reservatório (tampa e base). O uso de gel condutivo pode proporcionar um melhor contato elétrico, desde que este não comprometa ou inviabilize a utilização do tecido analisado.

Para o modelo do eletrodo, pode ser implementado o modelo *patacon*[4] e devem ser consideradas as capacitâncias parasitas de cada canal de medição. Regularizações específicas para os eletrodos também devem ser implementadas, características da impedância de contato e o fato da posição dos eletrodos ser fixa podem ser explorados.

5.3 Regularizações

A utilização do *prior* baseado em amostras foi decisivo para a que o algoritmo implementado fosse capaz de obter imagens para o teste *in vitro*. Investir no desenvolvimento de outras regularizações pode auxiliar na obtenção de distribuições de resistividades que de fato possam contribuir para a triagem do PB.

A coleta de informações fisiológicas do tecido se mostra um ponto de partida para a implementação de novos *priors*. Características fisiológicas médias como resistividade, espessura e direção preferencial das fibras de colágeno do tecido poderiam ser medidas em um número significativo de amostras de PB, modeladas e consideradas na regularização.

Outros métodos de imageamento também poderiam ser utilizados em conjunto com a TIE, acrescentando à regularização informações individualizadas do tecido sob análise. Neste caso, algum outro método forneceria informações para construção de um *prior* específico para aquela determinada amostra de PB.

5.4 Tomógrafo L.A.B.

Devido ao comportamento não ideal da fonte de corrente recomenda-se avaliar novas configurações. Deve-se garantir a maior estabilidade possível bem como a maior impedância de saída. Caso se utilize a fonte de corrente tipo *Howland* devem ser implementadas melhorias.

Para aumentar a impedância de saída podem ser utilizados *NICs*¹ no intuito de diminuir a impedância vista pela fonte de corrente [37]. É uma forma de contornar a variação da fonte de corrente é medir ou estimar o valor da corrente para todos os padrões de excitação $\vec{P}_k$.

¹ *Negative impedance converter* (NIC) é um design de circuito proposto em Hill [36] que trabalha com o conceito de resistência e/ou impedância negativas.

Referências Bibliográficas

- [1] Domingo Marcolino Braile. *Prótese valvular de pericárdio bovino: desenvolvimento e aplicação clínica em posição mitral*. Tese de doutorado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1990.
- [2] Jean Newton Lima Costa. *Comparação entre o pericárdio bovino decelularizado e o pericárdio bovino convencional utilizado na confecção de biopróteses valvares cardíacas*. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- [3] Cícero Ribeiro de Lima. *Estudo da obtenção de imagens de tomografia de impedância elétrica do pulmão pelo método de otimização topológica*. Tese de doutorado, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- [4] Olavo Luppi Silva. *Muscle contraction detection using electrical impedance tomography*. Tese de doutorado, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- [5] F J Schoen. Aortic valve structure-function correlations: role of elastic fibers no longer a stretch of the imagination. *The Journal of heart valve disease*, 6(1):1–6, 1997.
- [6] Pia SU Mykén and Odd Bech-Hansen. A 20-year experience of 1712 patients with the biocor porcine bioprosthesis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 137(1):76–81, 2009.
- [7] Simon Philipp Hoerstrup. *Autologous Heart Valve Tissue Engineering*. Technische Universiteit Eindhoven, 2005.
- [8] Marcos Antônio Piza. Reticulação de pericárdio bovino com glutaraldeído: efeito da temperatura, tempo de reação e concentrações. Dissertação de mestrado, 1997.

- [9] Sergio Akinobu Yoshioka. *Caracterização in vitro e in vivo do pericárdio bovino reticulado com acetais do glutaraldeído para manufatura de biopróteses valvulares cardíacas*. Tese de doutorado, 2000.
- [10] Tiffany L Sellaro, Daniel Hildebrand, Qijin Lu, Naren Vyavahare, Michael Scott, and Michael S Sacks. Effects of collagen fiber orientation on the response of biologically derived soft tissue biomaterials to cyclic loading. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 80(1):194–205, 2007.
- [11] Karl E Hammermeister, Gulshan K Sethi, William G Henderson, Charles Oprian, Tai Kim, and Shahbudin Rahimtoola. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *New England Journal of Medicine*, 328(18):1289–1296, 1993.
- [12] Erik D Hiester and Michael S Sacks. Optimal bovine pericardial tissue selection sites. i. fiber architecture and tissue thickness measurements. *Journal of biomedical materials research*, 39(2):207–214, 1998.
- [13] José Augusto Baucia. *Tratamentos anticalcificantes do pericárdio bovino fixado com glutaraldeído empregado na confecção de válvulas*. Tese de doutorado, 2005.
- [14] Edwards Lifesciences Corp. Bovine pericardial patch, July 2013. URL <http://www.edwards.com/>.
- [15] Santosh Mathapati, Dillip Kumar Bishi, Soma Guhathakurta, Kotturathu Mammen Cherian, Jayarama Reddy Venugopal, Seeram Ramakrishna, and Rama Shanker Verma. Biomimetic acellular detoxified glutaraldehyde cross-linked bovine pericardium for tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 2012.
- [16] G M Bemacca, W R Dimitri, A C Fisher, T G Mackay, and D J Wheatley. Chemical modification of bovine pericardium and its effect on calcification in the rat subdermal model. *Biomaterials*, 13(6):345–352, 1992.
- [17] Dan T Simionescu. Prevention of calcification in bioprosthetic heart valves: challenges and perspectives. *Expert opinion on biological therapy*, 4(12):1971–1985, 2004.
- [18] José Augusto Baucia, Ricardo Mendes Leal Neto, José Roberto Rogero, and Nanci do Nascimento. Anti-calcifying treatment of glutaraldehyde fixed bovine

- pericardium: comparisons and evaluation of possible synergic effects. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 21(2):180–187, 2006.
- [19] Gilberto Goissis, Sônia D Figueiró, Domingo M Braile, Renato B de Araujo, and Vladimir DA Ramirez. Reticulação progressiva de pericárdio bovino com glutaraldeído para confecção de válvulas cardíacas biológicas. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 8:46–54, 1998.
- [20] P Zioupos and JC Barbenel. Mechanics of native bovine pericardium: li. a structure based model for the anisotropic mechanical behaviour of the tissue. *Biomaterials*, 15(5):374–382, 1994.
- [21] Michel H J Koch, Patrice Vachette, and Dmitri I Svergun. Small-angle scattering: a view on the properties, structures and structural changes of biological macromolecules in solution. *Quarterly reviews of biophysics*, 36(02):147–227, 2003.
- [22] Michael S Sacks, David B Smith, and Erik D Hiester. A small angle light scattering device for planar connective tissue microstructural analysis. *Annals of biomedical engineering*, 25(4):678–689, 1997.
- [23] Dan Simionescu, Agneta Simionescu, and Radu Deac. Mapping of glutaraldehyde-treated bovine pericardium and tissue selection for bioprosthetic heart valves. *Journal of biomedical materials research*, 27(6):697–704, 1993.
- [24] Fernando Silva de Moura. *Estimação não linear de estado através do unscented kalman filter na tomografia por impedância elétrica*. Tese de doutorado, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- [25] Margaret Cheney, David Isaacson, and Jonathan C Newell. Electrical impedance tomography. *SIAM review*, 41(1):85–101, 1999.
- [26] B H Brown. Electrical impedance tomography (eit): a review. *Journal of medical engineering & technology*, 27(3):97–108, 2003.
- [27] Erick Darío León Bueno Camargo. *Desenvolvimento de algoritmo de imagens absolutas de Tomografia por Impedância Elétrica para uso clínico*. Tese de doutorado, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

- [28] Ping Hua, Eung Je Woo, John G Webster, and Willis J Tompkins. Finite element modeling of electrode-skin contact impedance in electrical impedance tomography. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 40(4):335–343, 1993.
- [29] Daniel Alix Aruca Miranda. Algoritmo de tomografia por impedância elétrica baseado em newton-raphson. Dissertação de mestrado, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
- [30] E. D. L. B. Camargo, F. S. Moura, O. L. Luppi, F. P. R. Martins, R. G. Lima, M. B. P. Amato, and A. C. B. C. F. Pinto. Converting ct scan images into impeditivity measurements to form an anatomical atlas for electrical impedance tomography. In *Proceedings of 21st International Congress of Mechanical Engineering*, 2011.
- [31] Paivi J. Vauhkonen. *Image reconstruction in three-dimensional electrical impedance tomography*. Tese de doutorado, University of Kuopio, 2004.
- [32] Jari Kaipio and Erkki Somersalo. *Statistical and computational inverse problems*, volume 160. Springer, 2005.
- [33] Pascal Olivier Gaggero. *Miniaturization and distinguishability limits of electrical impedance tomography for biomedical application*. Tese de doutorado, Faculty of Science of the University of Neuchâte, 2011.
- [34] Jaakko Malmivuo and Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, 1995.
- [35] Christophe Geuzaine and Jean-François Remacle. Gmsh: A 3-d finite element mesh generator with built-in pre-and post-processing facilities. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 79(11):1309–1331, 2009.
- [36] Winfield Hill. *The art of electronics*. University Press, Cambridge, 2nd ed edition, 1989.
- [37] Pedro Bertemes-Filho, Raul Gonzalez Lima, and Harki Tanaka. A current source using a negative impedance converter (nic) for electrical impedance tomography (eit). *Proceedings of the 17th International Congress on Mechanical Engineering*. São Paulo, pages 83–7, 2003.