



**Dispositivo eletrónico para controlo e monitorização da
atividade epilética**

Daniela Domingues Salgueiro

UMinho | 2022



Universidade do Minho
Escola de Engenharia

Daniela Domingues Salgueiro

**Dispositivo eletrónico para controlo e
monitorização da atividade epilética**

outubro 2022



Universidade do Minho

Escola de Engenharia

Daniela Domingues Salgueiro

**Dispositivo eletrónico para monitorização e
controlo da atividade epiléptica**

Dissertação de Mestrado
Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica
Ramo de Eletrónica Médica

Trabalho efetuado sob orientação do:
Professor Doutor Paulo Mateus Mendes

outubro 2022

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

Licença concedida aos utilizadores deste trabalho



Atribuição-NãoComercial-SemDerivações
CC BY-NC-ND

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação foi desenvolvida na Escola de Engenharia da Universidade do Minho, em Braga, em colaboração com o *Grenoble Institute of Neuroscience* (GIN), em Grenoble, França. Desta forma, gostaria de agradecer, primeiramente, ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Mateus Mendes por todo o apoio, disponibilidade e prontidão demonstrados, certificando-se sempre que todo o trabalho estava a correr da melhor maneira possível. Gostaria também de agradecer a todos os que acompanharam a minha experiência no GIN, em especial às Doutoradas Véronique e Isabelle, com as quais tive oportunidade de estagiar e desenvolver novas competências. Gostaria de deixar também uma palavra de agradecimento aos professores e colaboradores do departamento de mecânica pelo auxílio no desenvolvimento e construção dos dissipadores. E, não menos importante, gostaria ainda de agradecer ao Doutor Hugo por toda a ajuda e paciência ao longo deste ano e pelo seu dom de colocar as coisas a funcionar só por aparecer.

Aos meus pais e à minha irmã, quero agradecer todo o apoio, não só neste ano, mas durante toda a vida. Tem sido uma jornada atribulada e sem vocês nada disto seria possível. Agradeço ainda a educação que me deram e os valores que me transmitiram, faço tudo para vos orgulhar. Obrigada por serem o meu pilar, tudo o que sou devo-vos a vós.

Ao Francisco, agradeço todo o amor e paciência ao longo destes anos. Obrigada por seres o meu porto seguro, o meu confidente, por me incentivares e acreditares em mim, por vezes mais do que eu mesma.

Ao tio Tiago e à tia Tânia agradeço todo o carinho, sei que me querem bem como a uma filha, torcendo sempre para que eu alcance grandes coisas. Ao Martin e ao Andrezinho, um beijinho muito especial, eles não sabem, mas são um grande pilar de união da família.

Gostaria de agradecer a todos os amigos, que são a família que escolhemos. Por isso, deixo uma palavra especial à minha Barbarusca, a minha companheira de mestrado, por me ter aturado durante todo o quarto ano, por ter passado quase dezoito horas por dia em chamada comigo e por me ter mostrado que as amizades mais antigas não são necessariamente as melhores. Um obrigada de coração à minha Happy, a companheira do laboratório, do gym, dos churros e de tudo, preferencialmente se incluir doces ehehe. E um agradecimento especial à minha Marie, a amiga de todas as horas, com quem tive o privilégio de passar dois dos meses mais desafiantes da minha vida.

Agradeço ainda a toda a minha família, avós, tios e primos, por todo o carinho, apoio e confiança demonstrados hoje e sempre.

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

RESUMO

A Epilepsia consiste num distúrbio neurológico cerebral que afeta uma elevada população a nível mundial. Estima-se que cerca de 30% dos pacientes com essa patologia apresentam resistência a fármacos antiepiléticos, sendo estes a principal forma de controlo da epilepsia. Neste sentido, têm sido estudadas novas técnicas para colmatar a ineficácia dos fármacos em pacientes com epilepsia refratária. Estudos demonstram que o arrefecimento do cérebro até temperaturas entre 10 °C e 25 °C tem a capacidade de interromper a atividade elétrica neuronal e, por consequência, modular eventos epiléticos sem causar danos cerebrais. Desta forma, a presente Dissertação tem como objetivo o desenvolvimento de um dispositivo eletrónico para o arrefecimento focal cerebral de pacientes com epilepsia refratária, tendo em vista a modulação térmica da atividade epilética focal.

Deste modo, procedeu-se, numa fase inicial, ao estudo das diversas técnicas de neuromodulação térmica, onde se deu especial ênfase ao arrefecimento focal e à análise dos dispositivos que o implementam. Após essa investigação alargada, optou-se pelo desenvolvimento de um sistema com recurso a dispositivos termoelétricos, os *peltiers*, devido à sua elevada capacidade de bombear calor. Visto que se pretende desenvolver um dispositivo para utilização em pessoas, foi ainda necessário ter em consideração o tipo de materiais a utilizar e a legislação atualmente em vigor, de maneira a desenvolver um protótipo que tem por base as diretrizes relativas a dispositivos médicos. Numa primeira etapa de execução do sistema, desenvolveu-se então um protótipo de um dispositivo de arrefecimento cerebral para utilização em humanos.

Em seguida, por forma a testar o dispositivo desenvolvido e avaliar a sua eficácia, foi construído um fantoma que replicasse termicamente o cérebro. Para tal, foi selecionado um material que mimetizasse as propriedades térmicas do cérebro e o fantoma foi implementado de maneira a simular a temperatura média do cérebro, aproximadamente 37 °C, e a sua resposta térmica ao arrefecimento.

Para finalizar, foi testado todo o sistema para comprovar a sua eficácia. Aqui, concluiu-se que o fantoma desenvolvido se assemelha termicamente ao cérebro, como era expectável. Além disso, o sistema desenvolvido, apesar de poder ser melhorado, de acordo com os testes realizados, arrefeceu até à temperatura indicada num intervalo de tempo inferior ao de um ataque epilético, que pode durar até 2 minutos, pelo que permite controlar a atividade epilética. Em suma, foi cumprido o objetivo proposto.

Palavras-chave: arrefecimento focal cerebral, dispositivo eletrónico, epilepsia, neuromodulação térmica.

Title: Electronic device to monitor and control focal epileptic seizures

ABSTRACT

Epilepsy is a neurological brain disorder that affects a large population worldwide. Studies demonstrate that approximately 30% of patients with this pathology are resistant to antiepileptic drugs, which are the main way of controlling epilepsy. In this sense, new techniques have been studied to overcome the inefficacy of drugs in patients with refractory epilepsy. Research has shown that cooling the brain to temperatures between 10°C and 25°C has the potential to interrupt neuronal electrical activity and, consequently, modulate epileptic events without causing brain lesions. Thus, this dissertation aims to develop an electronic device for focal brain cooling in patients with refractory epilepsy to thermally modulate focal epileptic activity.

Therefore, initially, the various thermal neuromodulation techniques were studied, namely the focal cooling and the devices used to implement it. Subsequently, it was developed a system using thermoelectric devices, the peltiers, because of their great capacity to pump heat. In order to develop a device for human use, it was also necessary to consider the type of materials that should be used and the applicable legislation, to develop a prototype based on the guidelines for medical devices. In a first step of the system implementation, a prototype of a brain cooling device was developed for human use.

To test the developed device and evaluate its performance, a phantom was built to thermally reflect the brain. For that, was selected a material that simulates the brains thermal properties, and the phantom was implemented to reproduce the brains temperature, approximately 37 °C, and its thermal response to cooling.

Finally, the whole system was tested to prove its effectiveness. It was concluded that the developed phantom thermally represents the brain, as expected. Additionally, although the developed system could be improved, according to the performed tests, it cools down to the required temperature in a smaller time frame than an epileptic seizure, which can last up to 2 minutes, so it is possible to control the epileptic activity. In summary, the proposed objective was achieved.

Key words: electronic device, epilepsy, focal brain cooling, thermal neuromodulation.

ÍNDICE

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vi
Índice	vii
Índice de Figuras	x
Índice de Tabelas	xii
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xiii
CAPÍTULO 1. Introdução.....	2
1.1 Epilepsia.....	2
1.1.1 Classificações.....	3
1.2 Tratamento	5
1.3 Dispositivos Eletrônicos.....	6
1.3.1 Estimulação do nervo vago	7
1.3.2 Estimulação cerebral profunda.....	8
1.3.3 Neuroestimulação responsiva	8
1.3.4 Optogenética	9
1.3.5 Estimulação magnética transcraniana	9
1.3.6 Neuromodulação Térmica.....	10
1.4 Motivação e Objetivo.....	11
1.5 Contribuições	12
1.6 Estrutura.....	13
CAPÍTULO 2. Sistemas para Neuromodulação Térmica.....	15
2.1 Arrefecimento Focal Cerebral.....	15
2.2 Arrefecimento Focal Cerebral em Humanos	16
2.2.1 Técnicas não invasivas	17
2.2.2 Técnicas Invasivas.....	19
2.2.3 Parâmetros de Arrefecimento.....	25
CAPÍTULO 3. Sistema implementado.....	27
3.1 Sistema de arrefecimento.....	27

3.1.1	Sistema de Aquisição e monitorização.....	27
3.1.2	Suporte do dispositivo.....	28
3.1.3	Arrefecimento.....	29
3.1.4	Dissipador.....	30
3.1.5	Líquido Circulante.....	33
3.1.6	Materiais para uso humano.....	34
3.2	Fantoma.....	35
3.3	Controlo.....	36
3.3.1	Controlador PID.....	37
3.3.2	Circuito Controlador de corrente.....	39
3.3.3	Demultiplexer.....	45
CAPÍTULO 4.	Programa Desenvolvido.....	48
4.1	MATLAB.....	48
4.1.1	Interface.....	49
4.2	Arduíno IDE.....	50
4.3	Aplicação.....	51
4.3.1	Fantoma.....	54
4.3.2	Peltier.....	57
CAPÍTULO 5.	Resultados.....	58
5.1	Resultados do Fantoma.....	59
5.2	Resultados do <i>Peltier</i>.....	60
5.2.1	Região de arrefecimento.....	61
5.2.2	Região Quente e Dissipador.....	66
CAPÍTULO 6.	Conclusão e Trabalho Futuro.....	69
6.1	Conclusão.....	69
6.1.1	Fantoma.....	70
6.1.2	Peltier.....	70
6.1.3	Dissipador.....	71
6.2	Trabalho Futuro.....	71
6.2.1	Dimensões.....	72
6.2.2	Corrente do peltier.....	72
6.2.3	Resposta térmica do fantoma.....	72
6.2.4	Controlo.....	73
6.2.5	Materiais para teste e implementação em humanos.....	73

6.2.6 Sistema de Monitorização	74
Referências	76
Anexo I - Legislação	84
Anexo II - Testes <i>Peltier</i>	88
Anexo III - Dissipadores	92
Anexo IV – Controlo	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação multinível da epilepsia e respetiva etiologia.	3
Figura 2 - Estimulação do nervo vago [18].....	7
Figura 3 - Estimulação cerebral profunda [22].....	8
Figura 4 - Estimulação magnética transcraniana [27].	9
Figura 5 - Protótipo desenvolvido.....	13
Figura 6 - Protótipos de arrefecimento das vias superiores. À esquerda através de gases e à direita com auxílio de líquidos.	17
Figura 7 - Capacete de arrefecimento [39].	18
Figura 8 - a) Aplicação do dispositivo proposto por Fujii et al. no córtex humano; b) Gráficos de ECoG e da temperatura cerebral [4].	20
Figura 9 - Dispositivo de arrefecimento proposto por Bakken et al [41].	21
Figura 10 - Dispositivo proposto por Smyth et al [49].	22
Figura 11 - Dispositivo proposto por K. Hata et al [32].....	23
Figura 12 - a) Canal mais simples; b) Canal intermédio; c) Canal complexo [32].....	23
Figura 13 - Sistema proposto por T. Abe et al [13].	24
Figura 14 - Figura 10 - a) Canal inicial; b) Canal otimizado [13].....	25
Figura 15 - Protótipo do suporte 3D e <i>Solidworks</i> à direita e protótipo impresso à esquerda.....	28
Figura 16 - Dimensões do suporte.	29
Figura 17 - Composição de um peltier [55].	30
Figura 18 - Dissipador em L.....	32
Figura 19 - Dissipador acoplado ao peltier.....	32
Figura 20 - Sistema de extração do calor do <i>peltier</i> , inclui bomba e respetiva alimentação, tubos, adaptadores, e o próprio <i>peltier</i>	33
Figura 21 - À esquerda, o fantoma com o <i>peltier</i> acoplado, à direita, o fantoma com o polímero no interior.	36
Figura 22 - Diagrama esquemático do sistema de controlo de Temperatura.....	38
Figura 23 - Circuito controlador de corrente desenhado no Software Tina.	39
Figura 24 - Resposta à saída do filtro perante uma entrada quadrada [69].....	41
Figura 25 - Transistor de <i>Darlington</i> [72].....	42

Figura 26 - Resposta da corrente ao <i>duty cycle</i> . À esquerda a resposta do <i>peltier</i> de arrefecimento, e à direita do utilizado no fantoma.	43
Figura 27 - Tensão VBE do transistor ligado, à direita, e em saturação, à esquerda.....	44
Figura 28 - Circuito e respetivos componentes utilizados.	45
Figura 29 – Demultiplexer [76].	46
Figura 30 - Esquemático das ligações ao <i>demultiplexer</i>	47
Figura 31 - Circuito implementado na <i>veroboard</i>	47
Figura 32 - Representação geral do programa implementado.	48
Figura 33 - <i>Layout</i> da interface desenvolvida.	49
Figura 34 - Esquema correspondente à implementação do controlo PID.	50
Figura 35 - Fluxograma relativo ao código implementado.....	52
Figura 36 - Erro relativo à introdução da temperatura.	53
Figura 37 - Momento em que a temperatura do fantoma atinge a temperatura alvo, 37 °C.	54
Figura 38 - Sistema Completo.....	58
Figura 39 - Resposta do fantoma na interface implementada.....	59
Figura 40 - Temperatura do <i>peltier</i> em função da corrente.	60
Figura 41 - Resposta do <i>peltier</i> até ser atingida a temperatura de 20 °C.	65
Figura 42 - Resposta do <i>peltier</i> até ser atingida a temperatura de 15 °C.	65
Figura 43 - Resposta do <i>peltier</i> até ser atingida a temperatura de 10 °C.	66
Figura 44 - Medições da temperatura do dissipador com a câmara térmica	67
Figura 45 - Imagem obtida na câmara térmica.	67
Figura 46 - Temperatura lida no dissipador pela câmara térmica.	68
Figura 47 - Etapas necessárias para disponibilizar um dispositivo no mercado de acordo com a EMA, à esquerda, e com a FDA, à direita. (Figura da esquerda adaptada de: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices#medical-devices-leg)..	84
Figura 48 - a) Dissipador em serpentina. b) Dissipador em forma de caixa.....	93
Figura 49 - Dissipador final.	94

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Variação do sinal mediante o valor de PWM.	40
Tabela 2 - Resposta do filtro a diferentes ciclos de trabalho à entrada.....	41
Tabela 3 - Resposta do fantoma à variação dos parâmetros PID.	55
Tabela 4 - Resposta do <i>peltier</i> à alteração dos parâmetros PID até ser atingida uma temperatura de 20 °C.	62
Tabela 5 - Resposta do <i>peltier</i> a diferentes parâmetros até ser atingida a temperatura de 15 °C.	64
Tabela 6 - Condutividade térmica dos materiais [82].	74
Tabela 7 - Valores de temperatura tendo em consideração a forma de dissipar o calor gerado pelo <i>peltier</i>	88
Tabela 8 - Variação de corrente com o <i>peltier</i> na pele e o dissipador no ar.	89
Tabela 9 - Gráficos adquiridos com o <i>peltier</i> na pele e o dissipador em água à temperatura ambiente.	90
Tabela 10 - Valores de temperatura em função do tempo para diferentes valores de PWM.....	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AED	<i>Antiepileptic Drug</i>
CDRH	<i>Center for Devices and Radiological Health</i>
CE	<i>European Conformity</i>
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
ECoG	<i>Electrocorticography</i>
EEG	<i>Electroencephalogram</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FBC	<i>Focal Brain Cooling</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>
GAERS	<i>Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg</i>
GIN	<i>Grenoble Institute of Neuroscience</i>
HDU	<i>Humanitarian Use Device</i>
HDE	<i>Humanitarian Device Exemption</i>
IDE	<i>Investigation Device Exemption</i>
iEEG	<i>Intracranial electroencephalography</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
PCB	<i>Printed Circuit Board</i>
PDMS	<i>Polydimethylsiloxane</i>
PID	<i>Proportional, Integral and Derivative Controller</i>
PMA	<i>Premarket Approval</i>
PWM	<i>Pulse Width Modulation</i>
RNS	<i>Responsive Neurostimulation</i>
SAP	<i>Superabsorbent Polymer</i>
SWD	<i>Spike-and-wave discharge</i>
TEC	<i>Thermoelectric Cooler</i>
TMS	<i>Transcutaneous Magnetic Stimulation</i>
UDI	<i>Unique Device Identification</i>
VNS	<i>Vagus Nerve Stimulation</i>

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença do foro neurológico definida como sendo uma manifestação clínica da atividade elétrica anormal ao nível do cérebro, que tem como consequência eventos convulsivos com perda ou não de consciência [1]. A principal forma de controlo e monitorização da epilepsia consiste na administração de fármacos antiepiléticos (AEDs), porém estima-se que cerca de 30% dos doentes apresenta resistência a esses fármacos [2], [3].

Esta patologia afeta uma elevada população a nível mundial em todas as faixas etárias, pelo que é fulcral promover uma melhoria da qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária [1], [4]. Desta forma, têm sido desenvolvidas e estudadas novas tecnologias para estes pacientes, da qual se destaca o arrefecimento focal.

Neste sentido, este primeiro capítulo da presente Dissertação, tem como intuito providenciar uma introdução ao tema da epilepsia, mencionar as principais formas de diagnóstico e de tratamento da doença, destacando as novas técnicas que têm vindo a ser implementadas, dando especial ênfase à neuromodulação, nomeadamente ao arrefecimento focal como forma de interrupção da atividade epilética.

1.1 EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por combinações de eventos elétricos cerebrais e comportamentais. Esta patologia do sistema nervoso central pode estar associada a diversas áreas cerebrais pelo que, dependendo do seu foco, tem a capacidade de desencadear crises distintas [1].

O evento epilético pode ser fragmentado em diferentes fases. A fase prodromal constitui os dias ou horas que antecedem a crise caracterizados por alterações comportamentais e sintomas como medo e irritabilidade. A fase da aura tem início nos minutos ou segundos precedentes ao ataque e é seguida pela fase ictal, na qual ocorre a convulsão propriamente dita. Para finalizar, segue-se a fase pós-ictal que consiste num conjunto de comportamentos que ocorrem após a convulsão [1].

1.1.1 CLASSIFICAÇÕES

A existência de episódios convulsivos não é necessariamente sinónimo de epilepsia, devido ao facto de existirem outros eventos aos quais esta alteração pode estar associada, contudo esta é uma das manifestações da atividade epilética [5], [6]. As convulsões caracterizam-se por alterações ao nível do cérebro que promovem uma sincronização anormal da atividade elétrica neuronal que, por sua vez, potencia uma combinação de eventos elétricos e comportamentais [1], [6], [7].

Estudos referem que, para ser considerada epilepsia, um indivíduo tem que demonstrar uma predisposição contínua e duradoura para ter convulsões recorrentes. Segundo a liga internacional contra a epilepsia (ILAE), isso é comprovado caso o indivíduo tenha pelo menos duas crises não provocadas ou reflexas com um intervalo superior a 24 horas, tenha uma crise não provocada ou reflexa e apresente uma probabilidade de ter uma crise idêntica com um risco superior a 60%, após duas convulsões não provocadas, ou caso lhe tenha sido diagnosticado síndrome de epilepsia [5], [6].

Após a confirmação de que o evento convulsivo se deve à existência de epilepsia, para se proceder à classificação da patologia, é necessário seguir um sistema multinível, proposto pela ILAE, para completar o diagnóstico. Sistema este que está patente na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** e compreende a sequência seguinte: inicialmente, é averiguado o tipo de convulsão, posteriormente, o tipo de epilepsia e, por fim, o síndrome epilético [5], [6], [8].

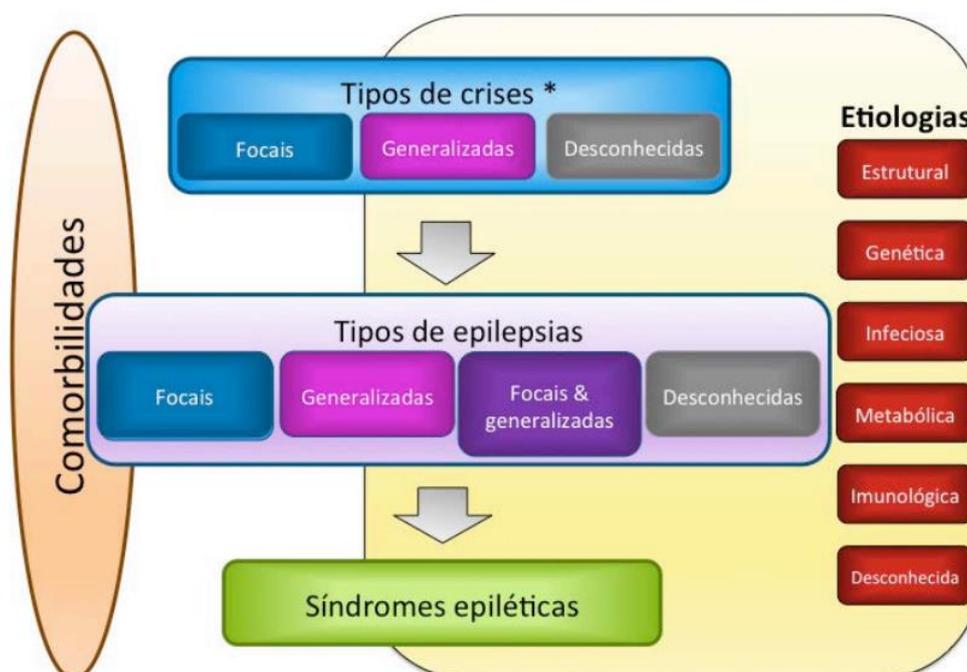


Figura 1 - Classificação multinível da epilepsia e respetiva etiologia.

No que concerne ao primeiro nível, as crises podem ser classificadas como [5], [9]:

- Início focal: Quando as crises epiléticas têm origem em redes limitadas a um único hemisfério.
- Início generalizado: No qual crise tem início em redes neuronais distribuídas bilateralmente, isto é, em ambos os hemisférios, porém não envolvem necessariamente todo o córtex.
- Início desconhecido: Esta classificação é atribuída quando ainda não é possível inferir se se trata de uma epilepsia de início focal ou generalizada, ou no caso dos resultados de neuroimagem necessários para a classificação serem ainda desconhecidos ou inconclusivos.

De salientar que, além do suprarreferido, as convulsões podem causar, ou não, perda de consciência independentemente da classificação do tipo de crise definida neste primeiro nível [1].

De maneira a seguir o sistema proposto pela ILAE, segue-se a determinação do segundo nível, que permite classificar o tipo de epilepsia [5], [6], [8]:

- Epilepsia focal: Encontra-se em pacientes que possuem crises do tipo focal e cujos achados de EEG são caracterizados por ondas focais agudas ou lentidão interictal (entre crises) focal.
- Epilepsia generalizada: É identificada em doentes com crises do tipo generalizadas e com atividade generalizada de pico e onda (*SWD - Spike and Wave Discharges*) nos achados de EEG.
- Epilepsia focal e generalizada: É encontrada em pacientes cujas crises são do tipo focal e generalizada, e os respectivos achados de EEG são característicos de ambos os tipos de crise. Isto ocorre em pacientes com síndrome de *Dravet* e de *Gastaut* que têm, simultaneamente, os dois tipos de epilepsia.
- Epilepsia Desconhecida: É atribuída esta classificação quando não é possível averiguar se se trata de algum dos tipos citados acima, apesar de ser evidente a presença de epilepsia. Isto pode dever-se a falta de informação nos estudos de imagem ou ausência dos mesmos.

O terceiro nível é o tipo de síndrome de epilepsia e refere-se a um conjunto de características que incorporam, em simultâneo, o tipo de crise, as características do EEG e a idade típica de início das crises. Esta informação é relevante, dado que pode fornecer informações relativas à etiologia subjacente e também à terapia medicamentosa a seguir. Posto isto, as síndromes podem ser divididas em [6], [8]:

- Neonatal/Infantil
- Infantil
- Adolescente/Adulto
- Qualquer idade

No que diz respeito à etiologia da epilepsia, existem diversas possibilidades [5], [6], [8]:

- Estrutural: Na qual a epilepsia provém de uma anormalidade estrutural do cérebro que pode ser de origem genética ou adquirida, como é o caso de AVC, trauma, infecção, entre outros.
- Genética: Presente em pacientes cuja natureza da epilepsia é resultado de defeitos genéticos/ mutações a nível cromossômico ou molecular.
- Infeciosa: Cujas epilepsias foram desenvolvidas no decorrer de uma inflamação inicial, como malária cerebral, tuberculose, HIV, toxoplasmose cerebral, entre outras.
- Metabólica: No caso de uma anormalidade metabólica evoluir para epilepsia.
- Imunológica: Quando a epilepsia está relacionada com um problema imunológico que promove a inflamação do sistema nervoso central e, por sua vez, o desenvolvimento de epilepsia.
- Desconhecida: Sempre que a origem epilética ainda não seja conhecida e, por sua vez, não seja possível atribuir nenhuma das etiologias supracitadas.

Neste sentido, tendo em consideração as possíveis causas originárias da epilepsia, é possível afirmar que, em muitos casos, esta doença está adicionalmente relacionada a outros problemas médicos, do foro imunológico, infeccioso, psicológico ou neurológico [1].

Atendendo à análise dos vários tipos de epilepsia existentes, na presente Dissertação pretende-se dar mais ênfase ao estudo da epilepsia focal, na qual as crises são, também elas, focais e, portanto, afetam somente uma determinada região cerebral, o foco epilético. Para isso, procedeu-se à investigação das técnicas de tratamento utilizadas até ao momento e, naquelas em que existem, os dispositivos eletrónicos utilizados para tal.

1.2 TRATAMENTO

Atualmente, o controlo e monitorização dos ataques epiléticos inicia-se com uma abordagem farmacológica, através da ingestão de um único fármaco antiepilético (AED - *Antiepileptic Drug*). Na maioria das vezes a dose inicial não é suficiente, pelo que é combinada com outros medicamentos para travar as crises. Apesar da existência de uma multiplicidade de fármacos, a sua utilização depende de um conjunto de fatores, como o tipo de crise epilética, o tipo de epilepsia, o sexo, a faixa etária, entre outros. Assim, embora seja prática comum os clínicos iniciarem a terapia pela administração de fármacos, cerca de 30% dos pacientes faz resistência aos mesmos e as crises mantêm-se, sendo

denominados de pacientes com epilepsia refratária. Neste sentido, é crucial o desenvolvimento de novas técnicas [2], [9].

Uma das técnicas atualmente aplicadas quando existe resistência farmacológica é a ressecção cirúrgica, que consiste na remoção de uma região circunscrita no cérebro, de maneira a eliminar ou reduzir as crises epiléticas. Porém esta cirurgia pode provocar danos irreversíveis nos pacientes, visto que o local onde residem as crises pode encontrar-se numa região cuja remoção pode provocar défices cognitivos, motores ou neurológico, pelo que apenas 5% dos pacientes têm a possibilidade de realizar esta cirurgia. Assim, foram surgindo novas abordagens baseadas em neuromodulação [2], [10].

A neuromodulação consiste, tal como a própria nomenclatura sugere, na modulação da atividade neuronal através da estimulação ou inibição do sistema nervoso [1]. Geralmente, associam-se técnicas de neuromodulação a estimulação elétrica, no entanto, o sistema nervoso pode ser estimulado com auxílio de metodologias elétricas, optogenéticas, acústicas, químicas, eletromagnéticas e até térmicas [11].

Além dessas, também têm sido estudadas e implementadas outras abordagens. A dieta cetogénica, é uma delas, e trata-se de uma dieta rica em gorduras boas e pobre em hidratos de carbono e proteínas, cujo objetivo assenta na produção de corpos cetónicos e posterior utilização como fonte de energia para atenuar os estímulos elétricos [10], [12]. Apesar da simplicidade desta abordagem, esta não é tão eficaz como as anteriores, no entanto pode ser realizada em conjunto com as restantes.

Tendo em consideração as diversas metodologias de tratamento supracitadas, foram estudadas as formas de implementação das mesmas, isto é, os dispositivos e materiais utilizados para o desenvolvimento de sistemas para controlo e monitorização das crises.

1.3 DISPOSITIVOS ELETRÓNICOS

Devido à existência de inúmeras e distintas técnicas para monitorização e controlo da epilepsia, e também de outras doenças, têm vindo a ser desenvolvidos diversos dispositivos para aplicação das mesmas.

A maioria dos sistemas propostos recentemente, têm em comum o facto de serem ligados somente aquando da existência da crise, pelo que são considerados sistemas em malha fechada. Além disso, utilizam algoritmos de previsão e/ou deteção de atividade epilética, geralmente baseados em sinais de EEG (eletroencefalograma) ou ECoG (eletrocardiografia), dado que são estas as principais formas de diagnóstico e avaliação da doença [13], [14].

Em seguida serão descritos alguns dos dispositivos mais utilizados em técnicas de neuromodulação.

1.3.1 ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO

A estimulação do nervo vago (VNS – *Vagus Nerve Stimulation*) foi uma das primeiras tecnologias aprovada para utilização em epilepsia refratária. Esta consiste na implantação de elétrodos junto ao nervo vago esquerdo, seguida da transmissão de impulsos através de um gerador de pulso, o que permite suprimir os circuitos elétricos cerebrais responsáveis pelas convulsões, aumentando assim o intervalo entre crises [10], [15], [16].

Como demonstrado na Figura 2, o gerador de impulsos é implantado, geralmente no peito, e é conectado ao nervo vago esquerdo que, por sua vez, envia os sinais elétricos até ao tronco cerebral, onde, posteriormente, a informação é enviada a todo o cérebro. De notar que não é utilizado o nervo vago direito uma vez que há mais possibilidade de este transportar fibras que inervam o coração [10], [17], [18].

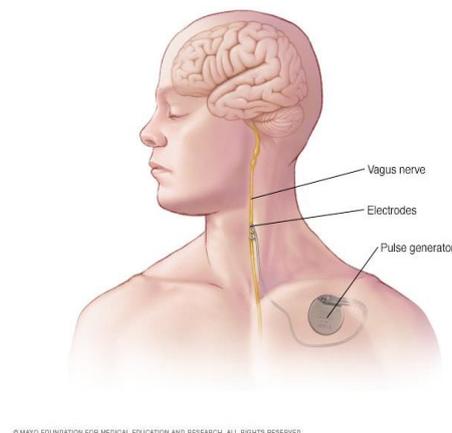


Figura 2 - Estimulação do nervo vago [18].

Nos últimos anos têm vindo a ser desenvolvidas novas formas não-invasivas de estimulação do nervo vago, que se baseiam em elétrodos intra-auriculares aplicados na orelha capazes de estimular uma região, a *cymba conchea*, cujas fibras pertencem ao ramo auricular do nervo vago e que, seguidamente, leva os impulsos até ao cérebro [17].

1.3.2 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA

A estimulação cerebral profunda (DBS – *Deep Brain Stimulation*) é mais invasiva que a anterior, dado que se baseia numa cirurgia intracraniana para a implantação de eléctodos cerebrais profundos e posterior estimulação cerebral, apesar disso, também já foi aprovada a sua utilização [15], [16], [19].

Este é uma técnica implementada há dezenas de anos. Antes, os dispositivos utilizados para aplicação a sua aplicação possuíam, simultaneamente, componentes implantáveis e não implantáveis. Os implantáveis consistiam em eléctodos no cérebro profundos e recetores de radiofrequência, já os componentes externos incluíam transmissores de radiofrequência, uma bateria como fonte de alimentação e uma antena ligada ao estimulador. Atualmente já têm sido propostos e aprovados sistemas totalmente implantáveis, como se pode verificar pela Figura 3. Nestes, existe um gerador de impulsos conectado aos eléctodos profundos que recebem os impulsos eléctricos e os transmitem ao cérebro [20]–[22].

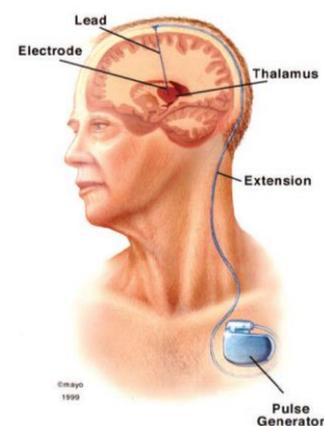


Figura 3 - Estimulação cerebral profunda [22].

1.3.3 NEUROESTIMULAÇÃO RESPONSIVA

Também a neuroestimulação responsiva (RNS – *Responsive Neurostimulation*) já é utilizada para supressão da atividade epiléptica, no entanto, contrariamente ao verificado nas técnicas supramencionadas, os eléctodos são implantados na região do foco epiléptico e a estimulação eléctrica ocorre em resposta à atividade convulsiva, isto é, de forma intermitente [10], [15], [16], [19].

Os sistemas que empregam a técnica de neuroestimulação responsiva, são idênticos aos apresentados nas técnicas supracitadas e consistem, igualmente, em eléctodos implantados que se encontram conectados a um gerador de impulsos. Contudo, nesta, os eléctodos encontram-se diretamente no foco da atividade epiléptica e atuam em resposta às crises, pelo que é necessário um

algoritmo de detecção das crises. Neste sentido, a eficácia da técnica depende do algoritmo utilizado e da eficácia do mesmo [10], [23].

1.3.4 OPTOGENÉTICA

A optogenética baseia-se no controlo da atividade das células cerebrais através de luz [19]. Esta técnica combina métodos óticos e genéticos e consiste na utilização de genes de opsinas que possibilitam a excitação ou inibição dos neurónios em resposta à luz, controlando assim os eventos epiléticos. Para tal, é necessário um dispositivo que forneça luz ao foco epilético. No caso de se tratar de um sistema em circuito fechado, é requerido um algoritmo de detecção de crises que forneça luz em resposta à atividade epilética detetada [19], [24], [25].

1.3.5 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

A estimulação magnética transcraniana (TMS – *Transcranial Magnetic Stimulation*), trata-se de uma técnica menos invasiva que permite gerar correntes através de campos magnéticos e também é utilizada para controlar a atividade epilética [15], [19].

Esta técnica, representada na Figura 4, utiliza geradores de impulsos e bobines de estimulação sobre o alvo neuronal. Estas bobines geram campos magnéticos que, posteriormente, estimulam os neurónios de forma não-invasiva, evocam potenciais de ação e modelam os circuitos neuronais através de campos elétricos. Vários desenvolvimentos têm sido feitos de maneira a otimizar estes componentes, nomeadamente melhorar as características temporais da onda de pulso e a distribuição espacial do campo magnético gerado pela bobine e, conseqüentemente do campo elétrico induzido e do fluxo de corrente a nível cerebral [26].

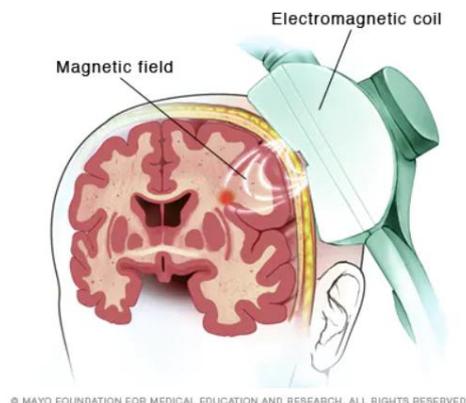


Figura 4 - Estimulação magnética transcraniana [27].

A técnica de neuromodulação térmica, juntamente com as supracitadas, tem sido estudada para o tratamento de epilepsia refratária. Esta tem o intuito de controlar, ou até suprimir, as descargas epiléticas cerebrais em doentes resistentes a AED sem afetar a função neurológica normal do cérebro através do arrefecimento cerebral [13], [28], [29]. Para tal, o arrefecimento focal deve ocorrer na substância cinzenta, devido ao facto de as atividades neuronais serem propagadas nas camadas II e III da substância cinzenta, isto é, nas camadas mais superficiais do córtex. Vários estudos sugerem que, a frequência e duração das crises diminuem quando o cérebro arrefece a uma temperatura inferior a 25°C, uma vez que o arrefecimento promove a redução das transmissões sinápticas no cérebro, afetando a neurotransmissão por meio de mecanismos pré e pós-sinápticos. Este facto já foi comprovado através de experiências em modelos animais e em humanos. Atualmente, em contexto cirúrgico, por exemplo, é colocada uma solução salina para atenuar as crises, porém, têm vindo a ser desenvolvidos novos dispositivos que têm por base esta metodologia. O arrefecimento pode ser providenciado de diversas formas, através de dispositivos termoelétricos, nos quais é gerada uma diferença de temperaturas após a aplicação de uma corrente elétrica; através do efeito magnetocalórico, que consiste em alterações de temperatura de um material magnético quando exposto a um campo magnético externo; entre outros [13], [14], [30].

Apesar das vantagens das técnicas de arrefecimento, uma das limitações consiste na necessidade de dissipar o calor gerado, uma vez que, para ser gerado frio, é gerado também calor. Caso a temperatura interna corporal atinja um valor superior a 42°C, começam a desnaturar-se algumas enzimas e proteínas, pelo que é fundamental evitar que se atinjam esses valores de temperatura através de uma remoção efetiva do calor [31].

No que concerne aos dispositivos utilizados para arrefecimento focal, a maioria dos sistemas propostos recentemente utilizam algoritmos de deteção das crises e dispositivos de arrefecimento, acoplados a dissipadores de calor. Estes dissipadores podem ter várias origens, desde placas de alumínio, cobre ou outro metal até fluidos circulantes. No caso de serem utilizados líquidos como dissipadores ou mesmo como forma direta de arrefecimento, podem ser necessários mais componentes, como uma bomba e tubos para que eles fluam até ao local pretendido. Para o funcionamento dos dispositivos, na maioria das vezes é necessária corrente elétrica, pelo que é essencial uma bateria ou outra fonte de alimentação idêntica, preferencialmente portátil [13], [32].

O tipo de epilepsia sob o qual se pretende atuar é a epilepsia focal, portanto, para tal, é necessário utilizar uma técnica que atue ao nível do foco epilético. Na presente Dissertação será

desenvolvido um dispositivo eletrônico que se baseia em neuromodulação térmica, nomeadamente um dispositivo de arrefecimento focal cerebral com recurso a dispositivos termoelétricos passível de arrefecer o cérebro até uma temperatura inferior a 25 °C, diminuindo assim a frequência e duração das crises. Neste sentido, serão descritos em mais pormenor os diversos dispositivos que têm sido desenvolvidos com esta técnica e a forma como cada um deles providencia o arrefecimento focal cerebral.

1.4 MOTIVAÇÃO E OBJETIVO

O objetivo da presente Dissertação consiste em desenvolver um dispositivo eletrônico a fim de controlar a atividade epilética focal em pacientes com epilepsia focal do tipo refratária. Dispositivo este baseado em neuromodulação térmica e que tem como intuito arrefecer localmente o cérebro até uma temperatura entre 10 °C e 25 °C. Esse intervalo de valores é o ideal para não causar efeitos adversos nem danos cerebrais e, ainda assim, cessar as crises de início focal, que têm origem num só hemisfério cerebral. Desta forma, este dispositivo tem como objetivo monitorizar e controlar a atividade epilética, devolvendo a qualidade de vida aos doentes através de um conjunto de ferramentas e *softwares* que auxiliam na construção do dispositivo, no circuito de controlo a implementar, bem como na exibição dos resultados obtidos, através de uma interface.

Sendo que o dispositivo proposto se trata de um protótipo, uma das finalidades do presente trabalho consiste em testá-lo e comprovar a sua eficácia. Neste sentido, foram analisados os diversos sistemas utilizados para repercutir o cérebro, dado que é este o local no qual se pretende colocar o dispositivo desenvolvido. Como se desenvolveu um dispositivo de arrefecimento focal cerebral, é necessário simular a temperatura do cérebro, cerca de 37 °C, e a resposta térmica do mesmo. Posto isto, foi então elaborado um fantoma que permite mimetizar termicamente o cérebro.

Sendo este um dispositivo que tem em vista a utilização em pessoas, um dos objetivos passa também por analisar os conceitos teóricos, avaliar as técnicas existentes até ao momento e, além disso, ter em consideração a legislação atualmente em vigor, de maneira a desenvolver um protótipo que tem por base as diretrizes relativas a dispositivos médicos.

Estudos demonstram que o arrefecimento tem a capacidade de interromper a atividade elétrica neuronal e, por consequência, modular a atividade epilética focal. Desta forma, a motivação deste trabalho consiste na utilização de arrefecimento focal do cérebro humano, com o intuito de modular eventos epiléticos.

Tendo por base o objetivo e motivação citados, foi então projetado um dispositivo eletrônico para monitorização e controlo da atividade epiléptica focal.

1.5 CONTRIBUIÇÕES

A investigação desenvolvida no âmbito desta Dissertação de Mestrado contribuiu para a elaboração de um protótipo de um sistema de arrefecimento focal cerebral em humanos.

Para a implementação deste sistema foi necessário recorrer à investigação e estudo de diversas técnicas que aliam a área médica à eletrónica. Inicialmente, foi essencial entender a problemática da epilepsia e as várias formas de tratamento utilizadas para a atenuação das crises. Em seguida, foram estudados os diversos tipos de neuromodulação, onde se destacou a técnica de neuromodulação térmica. Após análise das várias metodologias utilizadas para neuromodulação térmica optou-se pelo desenvolvimento de um dispositivo que possibilita o arrefecimento focal.

Um ataque epiléptico pode durar até cerca de 2 minutos e, para o interromper, utilizando a técnica de arrefecimento focal, é necessário arrefecer o foco epiléptico cerebral até uma temperatura entre 10 °C e 25 °C. Portanto, sabendo que, na literatura, existem vários sistemas de arrefecimento focal cerebral e diversas estratégias de arrefecimento, procurou-se desenvolver um sistema que cumprisse ambos os parâmetros, de tempo e temperatura. No que concerne ao dispositivo de arrefecimento, constatou-se que os dispositivos termoelétricos eram os mais eficazes, pelo que se avançou com a sua utilização. Apesar das suas várias vantagens, uma das dificuldades encontradas no uso destes dispositivos prende-se com a extração do calor gerado. Neste sentido, foram estudadas e testadas várias formas de dissipação do calor. No decorrer das experiências, concluiu-se que havia necessidade de utilizar um líquido para auxiliar o dissipador a retirar mais eficazmente o calor gerado, pelo que foram introduzidos mais componentes ao sistema que permitiram a circulação desse fluido. Também foi necessário construir um dissipador que permitisse a entrada e saída de líquido. Ademais, foram ainda executados um código em Arduino IDE e uma interface em MATLAB que possibilitam o controlo do arrefecimento e permitem traçar um gráfico da temperatura atingida na superfície fria do dispositivo em função do tempo.

Com o intuito de testar o sistema supracitado, foi analisada a literatura e investigados os fantasmas passíveis de mimetizar o tecido cerebral, tendo-se focado a pesquisa naqueles que o replicavam termicamente. Consequentemente, foi construído um fantoma que permite testar o sistema de arrefecimento desenvolvido, analisar a temperatura mínima atingida num local termicamente semelhante ao cérebro, e compreender a que velocidade ocorre o arrefecimento. Os *softwares* descritos, também

permitem controlar o aquecimento do fantoma até à temperatura média do cérebro, cerca de 37 °C e manter essa temperatura nas imediações do local de arrefecimento, possibilitando assim a obtenção de uma resposta térmica idêntica à do cérebro.

Após o desenvolvimento de ambos os sistemas estes foram testados para averiguar a sua eficácia. Os testes do fantoma permitiram confirmar que este possuiu uma resposta térmica idêntica à do cérebro, mantendo a sua temperatura a cerca de 37 °C. Os resultados do sistema de arrefecimento permitiram comprovar que a temperatura atingida pelo dispositivo de arrefecimento quando em contacto com o fantoma é suficiente para interromper a atividade epilética focal e que o tempo de arrefecimento até uma temperatura de 20 °C, por exemplo, é cerca de 25 segundos e, portanto, inferior a 2 minutos, duração máxima do ataque epilético.

O protótipo desenvolvido encontra-se apresentado na Figura 5, na qual estão patentes o sistema de arrefecimento e o fantoma que repercute o cérebro.

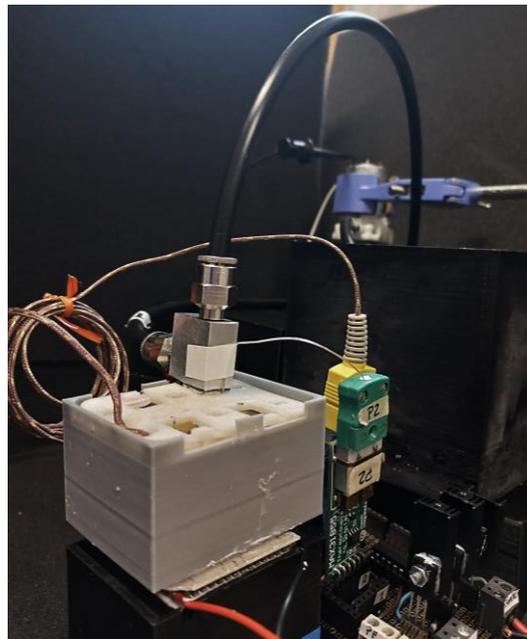


Figura 5 - Protótipo desenvolvido.

1.6 ESTRUTURA

A presente Dissertação encontra-se organizada em seis capítulos, sendo que cada um deles possui informação relativa a cada uma das etapas de desenvolvimento do trabalho.

O primeiro capítulo é designado de “Introdução”, e dispõe uma visão geral dos conceitos base necessários para compreender mais aprofundadamente a problemática da epilepsia. Ademais, contém uma fundamentação teórica que explicita as metodologias de tratamento, dando especial destaque à

técnica de arrefecimento focal que será empregue no decorrer do restante trabalho. Este capítulo contém ainda as motivações e objetivos que sustentaram a escolha do tema em questão.

O segundo capítulo consiste numa revisão da literatura, denominada de “Sistemas para neuromodulação térmica”. Este providencia uma perspetiva atual das técnicas aplicadas até ao momento, com o intuito de perceber o ponto de situação das investigações e desenvolvimentos realizados no âmbito do arrefecimento focal para controlo e/ou interrupção da atividade epiléptica.

O terceiro capítulo é denominado de “Sistema Implementado” e tem como intuito demonstrar as técnicas utilizadas para o desenvolvimento do dispositivo implementado bem como a sequência de elaboração e aperfeiçoamento do mesmo.

O quarto capítulo, cujo título é “Programa Desenvolvido”, permite demonstrar os *softwares* utilizados para o desenvolvimento do código, que têm por objetivo o controlo e apresentação da temperatura. Assim, através de uma interface onde é colocada a temperatura alvo e de um Arduino, o controlador conduz o sistema a atingir essa temperatura. Os gráficos da temperatura registada e do tempo são exibidos nessa interface.

O quinto capítulo é intitulado de “Resultados” e, tal como o próprio nome indica, menciona os resultados obtidos para comprovar a eficácia do dispositivo desenvolvido.

O sexto e último capítulo desta Dissertação inclui as conclusões e trabalhos a realizar futuramente de modo a melhorar o dispositivo desenvolvido.

Para finalizar, nos Anexos encontram-se as normas necessárias para disponibilizar um dispositivo médico no mercado e para realizar experiências em humanos. Além disso, estão ainda patentes os resultados das diversas experiências que comprovam a necessidade dos vários componentes para a implementação do dispositivo em questão.

CAPÍTULO 2. SISTEMAS PARA NEUROMODULAÇÃO TÉRMICA

Neuromodulação térmica é a técnica de neuromodulação que consiste em alterações térmicas reversíveis que promovem a estimulação ou inibição cerebral. Existem diversas formas de induzir alterações térmicas, sendo que o aquecimento promove a estimulação neuronal e o arrefecimento possibilita a inibição.

É possível e benéfico combinar várias técnicas. No que diz respeito à neuromodulação térmica, esta pode ser combinada, por exemplo, com o efeito magnético, originando o efeito magneto-térmico. Esta metodologia recorre à estimulação térmica que é impulsionada por um campo magnético e consiste na implantação de nanopartículas magnéticas e consequente excitação das mesmas por um campo magnético. A excitação destas partículas gera calor, o que leva à abertura de canais termossensíveis. Também é possível combinar a técnica de neuromodulação térmica com a optogenética, dando origem à opto-térmica. O princípio desta é idêntico ao da metodologia anterior, sendo que, aqui, o aquecimento de nanopartículas ocorre devido à excitação das mesma através de luz [33], [34].

Note-se que, apesar da sua utilidade, as técnicas mencionadas são vantajosas somente para estimulação cerebral. No entanto, o objetivo da aplicação da neuromodulação térmica para controlar, ou até suprimir, as descargas epiléticas cerebrais, consiste em inibir a atividade cerebral através do arrefecimento cerebral.

Neste sentido, foi estudado de que forma o arrefecimento focal cerebral é útil para a atenuação das crises epiléticas e o efeito do arrefecimento no cérebro humano. Além disso, foram realizados testes em modelos animais para comprovar a eficácia desta técnica. Para finalizar, foram investigados os dispositivos implementados para uso em humanos e as metodologias de arrefecimento utilizadas.

2.1 ARREFECIMENTO FOCAL CEREBRAL

O arrefecimento focal cerebral (*FBC - Focal Brain Cooling*) tem sido estudado para o tratamento de epilepsia refratária. Desta forma, têm sido realizados estudos no âmbito da epilepsia com o intuito de desenvolver alternativas à administração de fármacos antiepiléticos e, também, de maneira a entender mais aprofundadamente a doença e as suas consequências a nível cerebral e comportamental. Neste sentido, para o desenvolvimento desses estudos recorrem-se a modelos animais capazes de repercutir a patologia em causa, uma vez que, geralmente, as técnicas a aplicar em humanos são primeiramente testadas em animais para provar a sua eficácia.

De maneira a comprovar os efeitos da técnica de arrefecimento focal para atenuar ou até interromper as crises epiléticas, foram realizados testes de arrefecimento cerebral em GAERS (*Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg*) no GIN (*Grenoble Institute of Neuroscience*) no âmbito de um estágio de Erasmus. As experiências realizadas permitiram compreender as dificuldades presentes no desenvolvimento deste tipo de dispositivos e concluir que é possível diminuir as crises epiléticas através do arrefecimento do córtex somatossensorial. Neste sentido, pode-se constatar que os estudos em modelos animais são bastante importantes para entender a aplicação e eficácia de uma determinada técnica, neste caso, do arrefecimento focal cerebral. Contudo, é necessário prosseguir com os desenvolvimentos e investigações em humanos, dado que, apesar das semelhanças dos modelos animais com os humanos, existem variações genéticas, alterações na frequência das crises, entre outras [7], [35].

É importante salientar que, contrariamente ao que se verifica em animais, nos quais as técnicas de arrefecimento focal foram amplamente estudadas, documentadas e testadas, em humanos existe um limitado número de ensaios clínicos [36]. Isto verifica-se porque existem um conjunto normas e aprovações que têm de ser cumpridas para que esses testes possam ser realizados (Anexo I - Legislação). Além disso, é ainda necessário que as pessoas se predisponham a experimentar tais técnicas.

2.2 ARREFECIMENTO FOCAL CEREBRAL EM HUMANOS

Estudos comprovam que o arrefecimento focal cerebral em humanos permite diminuir as concentrações de glutamato, um neurotransmissor excitatório, e GABA (ácido c-aminobutírico) [37]. Ademais, altera o fluxo sanguíneo cerebral, suprime o metabolismo da glicose no cérebro e reduz a libertação de neurotransmissores terminando a excitação neuronal e, conseqüentemente, a propagação das crises, dado que induz um bloqueio na sincronização da rede que é necessária para gerar as descargas epiléticas. Além disso, descobriu-se que o arrefecimento também causa alterações das propriedades eletrofisiológicas das membranas neuronais, o que pode levar ao término das descargas epiléticas. Para finalizar, o arrefecimento proporciona ainda um efeito neuroprotetor, desacelera processos catabólicos e altera a cinética de ativação-inativação em canais iónicos dependentes de tensão, que, por sua vez alteram a transmissão sináptica [4], [36], [38].

Existem diversas técnicas de arrefecimento focal cerebral em humanos. Apesar de todas elas terem por base o mesmo princípio, o de arrefecer o cérebro numa região específica, nomeadamente no foco epilético, esse arrefecimento pode ser providenciado de diferentes formas, utilizando diferentes

dispositivos. Desta forma, nesta secção serão descritos alguns dispositivos e técnicas de arrefecimento focal que foram propostos para aplicação em humanos, nomeadamente em pacientes com epilepsia refratária. Além disso, serão referidos os ensaios clínicos efetuados com os sistemas desenvolvidos e os parâmetros utilizados nos mesmos, nomeadamente o tempo e temperatura a que o cérebro foi sujeito a arrefecimento focal.

2.2.1 TÉCNICAS NÃO INVASIVAS

Os dispositivos que utilizam técnicas não invasivas têm como vantagem o facto de não recorrerem a nenhuma cirurgia ou corte para colocação do mesmo e, portanto, evitam diversas complicações que daí advêm.

Existem dois métodos de arrefecimento não invasivo do cérebro, através das vias aéreas superiores e através do crânio [39]. Em seguida, serão brevemente descritos os métodos utilizados neste tipo de dispositivos e serão dados alguns exemplos dos mesmos.

2.2.1.1 ARREFECIMENTO DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

O arrefecimento das vias aéreas superiores trata-se de uma abordagem que permite o arrefecimento do cérebro. Isto é possível, dado que o seu posicionamento anatómico permite a troca de calor eficaz com os vasos sanguíneos e líquido cefalorraquidiano que atinge o cérebro [39].

Existem diversas formas de arrefecimento destas vias, através de gases ou com auxílio de líquidos. No que diz respeito aos gases, pode ser utilizado o oxigénio ou o ar comprimido, porém, o uso desta abordagem não permite controlar eficazmente a temperatura de arrefecimento. A utilização de líquidos circulantes, como a água, permitem uma troca de calor superior e possuem ainda a capacidade de controlar mais eficazmente a temperatura. Exemplos de dispositivos propostos para utilização desta técnica de arrefecimento encontram-se na Figura 6 [39], [40].

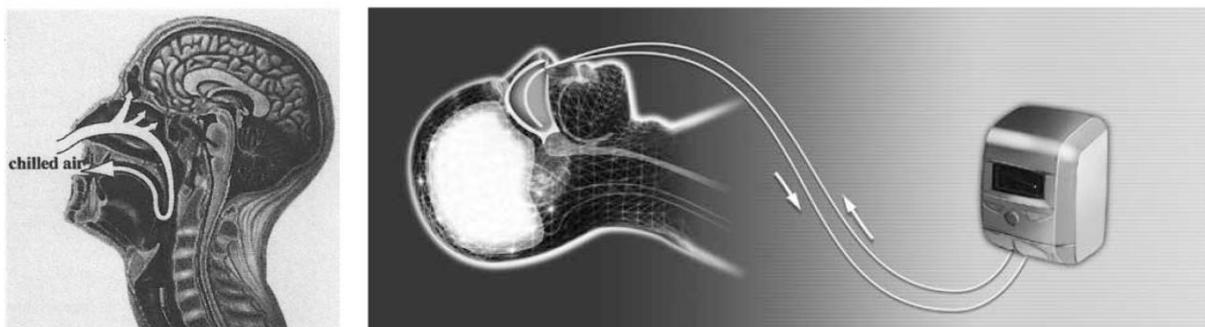


Figura 6 - Protótipos de arrefecimento das vias superiores. À esquerda através de gases e à direita com auxílio de líquidos.

Apesar das possíveis vantagens deste tipo de arrefecimento, esta técnica é bastante recente, pelo que existem poucos estudos e ensaios clínicos em humanos a demonstrar a eficácia da mesma e ainda não foi possível comprovar as consequências da sua utilização [39], [40].

2.2.1.2 ARREFECIMENTO DO CRÂNIO

À semelhança da abordagem anterior, o arrefecimento do crânio também pode ser implementado através da utilização de um gás ou líquido refrigerante.

Um dos sistemas utilizados para arrefecer o cérebro consiste em utilizar capacetes/chapéus de arrefecimento (Figura 7) e, para comprovar a sua eficácia, foram realizadas várias experiências em humanos.



Figura 7 - Capacete de arrefecimento [39].

Num ensaio clínico a temperatura do cérebro foi continuamente monitorizada durante 48 a 72 horas e o cérebro foi arrefecido durante várias horas. No final da experiência constatou-se que não se desenvolveram complicações na sequência da utilização do capacete [41].

Também foi desenvolvido outro ensaio no qual foram realizadas quatro sessões de 1 hora, uma vez por semana e, a cada 5 minutos foi verificada a temperatura cerebral. Neste estudo, a temperatura focal até ao fim da sessão foi reduzida em 12,2 °C e a temperatura central foi reduzida 1,7 °C durante uma hora, uma vez por semana [41].

Noutra experiência maior, com 90 participantes, foi colocado um chapéu de arrefecimento e uma faixa para o pescoço de cada paciente, com água a circular a 4 °C [41].

De uma forma geral, nas experiências realizadas em humanos, o número e frequência das crises diminuíram quando comparados com o número obtido nas semanas que antecederam os estudos, pelo que o objetivo deste sistema foi cumprido. Ademais, não se verificaram alterações físicas nos pacientes após o arrefecimento nem se desenvolveram quaisquer complicações na sequência da utilização do

capacete. Além das vantagens citadas, a principal vantagem desta técnica consiste no facto de os dispositivos utilizados não serem invasivos.

Apesar dos benefícios citados, este método não é tão focal quanto os mais invasivos, mesmo que o dispositivo seja colocado o mais próximo possível do cérebro. Além disso, tem a desvantagem de, por vezes, poder ser necessário algum aquecimento do tronco para contrariar os efeitos do arrefecimento. Desta forma foram estudados os dispositivos invasivos utilizados para arrefecimento cerebral [39], [41].

2.2.2 TÉCNICAS INVASIVAS

Embora os dispositivos não-invasivos apresentem diversas vantagens, existem mais estudos e ensaios relativamente aos invasivos dado que providenciam um arrefecimento mais focalizado ao nível do cérebro.

Deste modo, serão investigadas as técnicas de arrefecimento invasivas e os dispositivos utilizados para a aplicação das mesmas.

2.2.2.1 IRRIGAÇÃO COM SOLUÇÃO SALINA REFRIGERADA

A irrigação da superfície do cérebro com uma solução salina fria, nomeadamente com soro fisiológico ou solução de Ringer é, como referido em tópicos anteriores, prática comum para interromper a atividade epiléptica durante operações a doentes com descargas epilépticas. Esta é uma intervenção prática e rápida realizada durante uma neurocirurgia e possibilita o arrefecimento local e eficaz, durante poucos minutos, da área pretendida [41].

Embora tenham sido comprovados o efeito desta metodologia em ensaios clínicos, esta técnica não é uma solução a longo prazo, nem pode ser aplicada noutras circunstâncias além da cirurgia. Assim, foram desenvolvidas outras abordagens de arrefecimento [41].

2.2.2.2 DISPOSITIVOS TERMOELÉTRICOS

Os dispositivos termoelétricos aplicam, como o próprio nome sugere, o efeito termoelétrico. Este efeito permitem converter energia elétrica num gradiente de temperatura. O efeito termoelétrico engloba três efeitos, o *Seebeck*, o *Thomson* e o *Peltier* [42].

O efeito *Seebeck* permite gerar uma diferença de potencial em resposta à aplicação de uma diferença de temperatura num condutor, pelo que é o efeito utilizado nos termopares. Um gradiente de temperatura tem como resultado o aumento da energia cinética dos portadores de carga do lado quente, fazendo que eles se difundam para o lado frio do material, gerando uma força eletromotriz, a tensão

de *Seebeck*. Esta tensão gerada é proporcional à diferença de temperatura, sendo que a constante de proporcionalidade é denominada de coeficiente de *Seebeck*. e é intrínseca de cada material. Dependendo do tipo de portadores de carga, elétrons ou lacunas, este coeficiente pode ser positivo ou negativo [43]–[45].

O efeito *Thomson* encontra-se relacionado com o anterior e consiste numa variação de temperatura num material condutor quando um flui uma carga elétrica através dele [46].

O efeito *Peltier* surgiu mais tarde e explicita o fenómeno que ocorre quando uma corrente passa numa junção de dois materiais diferentes. Este efeito é semelhante ao efeito de *Thomson*, difere somente no condutor, aqui existem dois materiais distintos. Note-se que o aquecimento e arrefecimento podem ser revertidos através da alteração da direção da corrente aplicada, pelo que os dispositivos que utilizam este efeito podem ser usados para ambos os processos, aquecimento e arrefecimento [43], [44].

O efeito *peltier* é a base dos dispositivos termoelétricos de arrefecimento modernos, os TEC (*Thermoelectric Cooler*) comumente designados de *peltiers*. Estes dispositivos têm sido cada vez mais utilizados em técnicas de arrefecimento focal, têm uma excelente capacidade de bombear calor [32][14].

Assim, têm surgido diversos sistemas de arrefecimento utilizam *peltiers* e têm sido feitos vários testes em humanos com que estes sistemas.

As experiências de Fujii *et al.*, consistiram em utilizar um dispositivo termoelétrico para arrefecimento focal (Figura 8 a)). Este permitiu arrefecer, durante a cirurgia, a região do córtex onde se haviam registado descargas epiléticas até atingir uma temperatura entre 20 e 25 °C. No momento em que o cérebro foi arrefecido verificou-se uma diminuição da atividade elétrica cerebral, como se pode verificar na Figura 8 b)). Porém, os autores sugerem que este sistema deve ser otimizado com um equipamento que dissipe melhor o calor, deve ser miniaturizado e, idealmente, implantado [4].

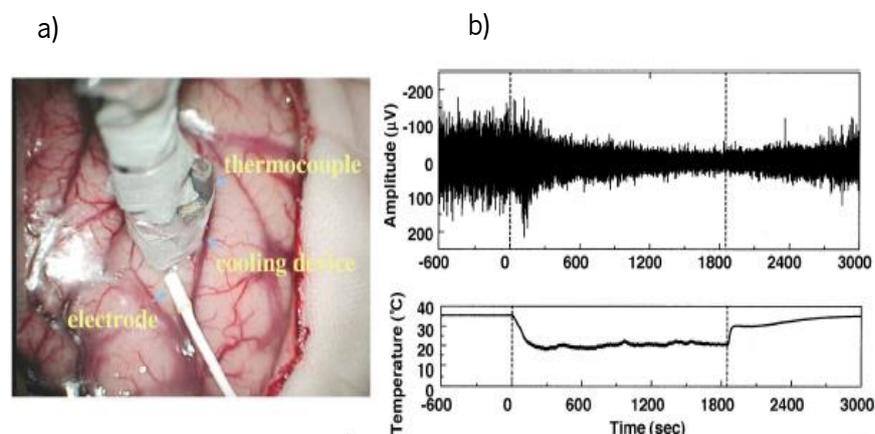


Figura 8 - a) Aplicação do dispositivo proposto por Fujii et al. no córtex humano; b) Gráficos de ECoG e da temperatura cerebral [4].

Também S. Nomura *et al.* desenvolveram um sistema de arrefecimento com um controlador PID e um chip termoeletrónico revestido com prata ao qual foi acoplado um termopar. O calor produzido por este chip era dissipado por dois canais de água que se encontravam no seu interior e que foram conectados através de cateteres. Este dispositivo foi testado em pacientes com epilepsia refratária onde se procedeu ao arrefecimento cortical e hipocampal. Foi atingida uma temperatura de 15 °C em 5 minutos que foi mantida durante 30 minutos. Após o arrefecimento, verificou-se uma supressão das descargas epiléticas, libertação de neurotransmissores e redução dos níveis de glutamato [37].

2.2.2.3 REFRIGERAÇÃO POR RECIRCULAÇÃO (RCC)

Outra abordagem presente em dispositivos de arrefecimento focal cerebral prende-se com a utilização de líquido refrigerante circulante como forma de arrefecimento. Neste sentido, foram desenvolvidos e testados diversos dispositivos que aplicam esta técnica.

B. Csernyus *et al.* mencionam um conjunto de dispositivos de arrefecimento focal que utilizam líquido refrigerante como forma de arrefecimento. Um dos sistemas referidos encontra-se na Figura 9, e, a fim de o testar em humanos, procedeu-se à implantação do mesmo em dezoito pacientes. O sistema implantado foi utilizado para observar os efeitos da interrupção temporária da atividade cerebral focal em pacientes com epilepsia que iriam ser submetidos a cirurgia de remoção do foco epilético. O dispositivo consiste numa câmara de aço inoxidável com soro fisiológico no interior que arrefece até uma temperatura entre 0 °C e 3 °C. A temperatura e a atividade epilética foram analisadas durante o processo e verificou-se um arrefecimento de toda a matéria cinzenta em contacto com o equipamento de arrefecimento. Apesar de terem sido interrompidas as atividades sinápticas, verificou-se disfunção na fala quando se atingiu essa temperatura, porém, após o reaquecimento voltaram ao normal [41], [47].

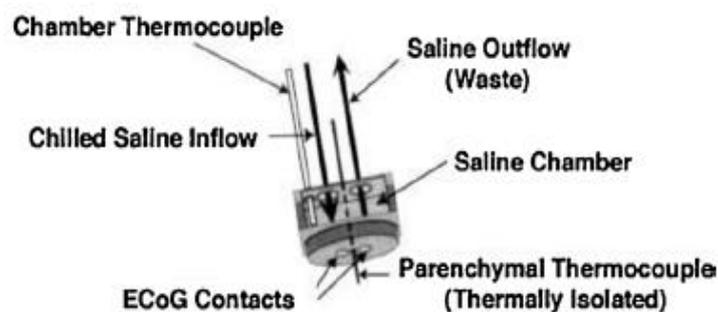


Figura 9 - Dispositivo de arrefecimento proposto por Bakken et al [41].

Smyth *et al.* desenvolveram o aparelho de arrefecimento que se encontra presente na Figura 10. Este trata-se de um sistema de arrefecimento com uma solução salina circulante que integra uma grelha

de ECoG (Eletrocorticografia) com o intuito de serem registados os sinais cerebrais através de elétrodos à superfície cortical e examinadas as características térmicas do cérebro [48]. Aqui, os testes foram efetuados antes da resseção do foco epilético dos pacientes e o cérebro foi arrefecido, tendo-se reduzido a temperatura focal entre 0,6 °C a 2 °C durante 5 minutos a uma profundidade entre 10 a 15 mm da superfície cortical. Esta investigação permitiu verificar que a diferença de temperatura atingida bem como o tempo para atingir uma dada temperatura varia consoante a profundidade da probe relativamente à superfície cortical. Ademais, comprovou que o arrefecimento através de um líquido em circulação pode resultar em diminuições de temperatura idênticas às de um *peltier*. Além disso, tem como vantagem relativamente ao *peltier* o facto de não necessitar de dissipadores de calor, porém tem como desvantagem a necessidade de equipamento adicional como reservatórios e bombas de arrefecimento que o tornam menos móvel [41], [49].

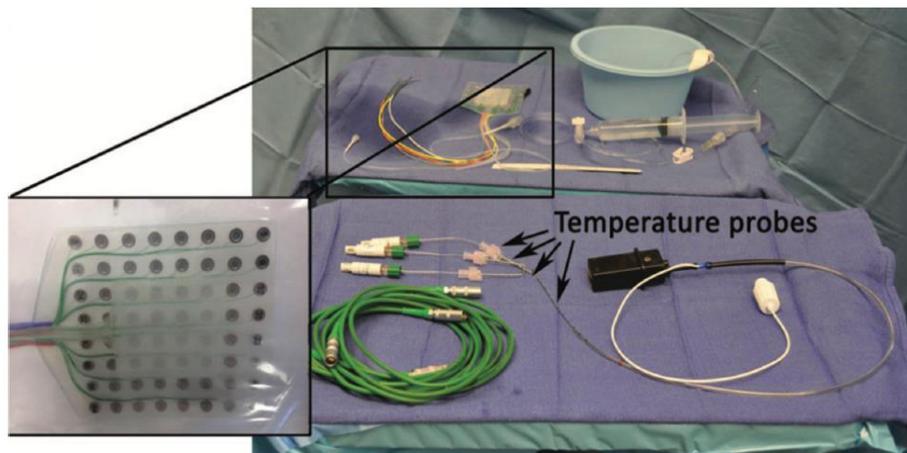


Figura 10 - Dispositivo proposto por Smyth et al [49].

Também K. Hata *et al.* projetaram um dispositivo para colmatar os problemas apresentados pelos *peltiers*. Este dispositivo encontra-se presente na Figura 11 e trata-se de um sistema de refrigeração por recirculação invasivo, extracorporal e vestível. Este é destinado a pacientes com epilepsia refratária cujo foco se encontra no giro, visto ser uma zona do cérebro facilmente arrefecida com um sistema à superfície do mesmo, apesar de ser difícil a remoção, por cirurgia, de um foco epilético nessa região. Este dispositivo consiste numa estrutura de três camadas, a camada superior possui uma entrada e saída para a solução salina, a intermédia tem um canal e a camada inferior encontra-se em contacto direto com o cérebro, sobre o foco epilético, e possui ainda uma placa de arrefecimento de titânio. Um *peltier* encontra-se num dos bolsos do casaco e tem como intuito arrefecer um reservatório de solução salina que está conectado ao dispositivo de titânio. A fim de dissipar o calor do dispositivo em contacto

com o cérebro, a solução é arrefecida pelo *peltier* e flui para o dispositivo de arrefecimento sob pressão com auxílio de uma bomba e uma bateria localizadas extracorporalmente [32].

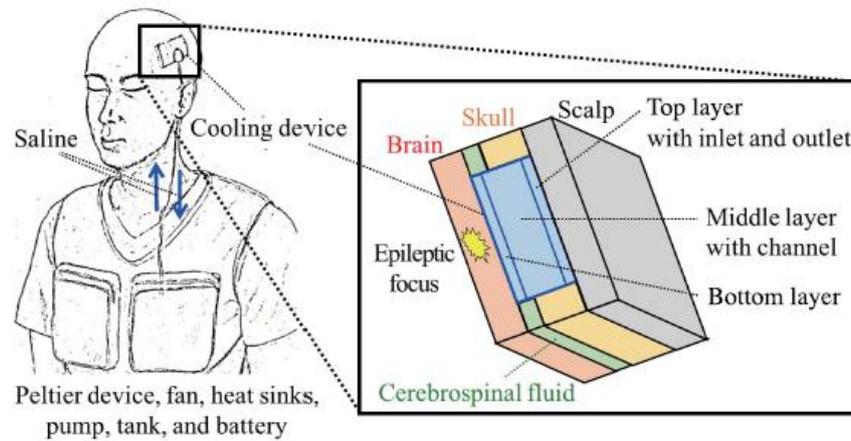


Figura 11 - Dispositivo proposto por K. Hata et al [32].

A solução salina necessita de um canal pelo qual circula. Assim, foram realizadas simulações para perceber qual a estrutura ideal. Na Figura 12 encontram-se as três estruturas estudadas. Segundo as simulações, a estrutura ideal é a mais complexa dado que, uma estrutura mais complexa, como a apresentada na Figura 12 c), permite uma maior uniformidade da temperatura à superfície do cérebro e uma menor queda de pressão durante a circulação da solução salina do que num canal mais simples semelhante aos da Figura 12 a) e b). No que concerne ao procedimento de arrefecimento propõe-se a utilização de um método de previsão de atividade epiléptica através de algoritmos baseados em EEG [32].

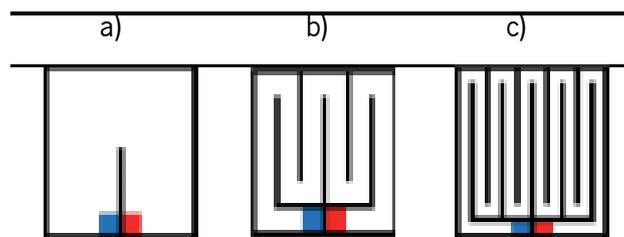


Figura 12 - a) Canal mais simples; b) Canal intermédio; c) Canal complexo [32].

De salientar que este dispositivo não foi testado em pacientes, mas foram realizadas simulações para que a temperatura do dispositivo de arrefecimento atingisse 25 °C e foi necessário um período inferior a 10 minutos para tal [32]. Realizaram-se simulações de arrefecimento até essa temperatura dado que os estudos de Fujii *et al.* referiam que o arrefecimento focal cerebral a uma temperatura à superfície do córtex de 20 °C a 25 °C permitia eliminar as descargas epilépticas sem causar danos neuronais no tecido cerebral nem disfunções neurofisiológicas irreversíveis [4], [32]. Assim, apesar desta ser uma técnica promissora e, teoricamente funcionar, são necessários testes clínicos que o comprovem.

Contudo, apresenta como desvantagem o facto de possuir componentes intra e extracorporais, o que pode provocar infeção na zona do cérebro com abertura, apesar de terem sido aprovados inúmeros dispositivos que são implantados mas possuem simultaneamente equipamento dentro e fora do corpo [32].

Mais tarde T. Abe *et al.* propuseram um sistema, idêntico ao anterior, para tratamento de epilepsia refratária, capaz de suprimir descargas epiléticas aquando do arrefecimento do foco epilético. Este consiste num sistema vestível que utiliza uma bateria instalada extracorporalmente e um líquido refrigerante de recirculação associado a um dispositivo de arrefecimento de titânio implantado no crânio com canais de água no interior, como se pode verificar na Figura 13.

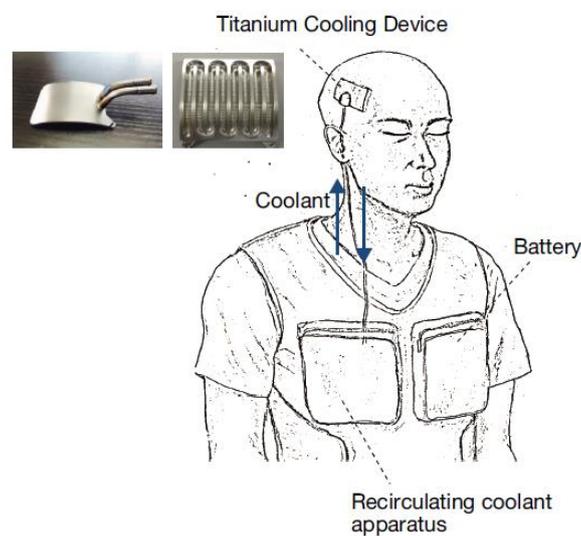


Figura 13 - Sistema proposto por T. Abe et al [13].

De forma idêntica ao artigo supracitado, este sistema não foi testado em humanos, porém foram realizadas simulações para comprovar a sua eficácia. Aqui, foi simulado o arrefecimento durante 900 segundos, no entanto, os 10 °C foram atingidos em 12 segundos. Uma das abordagens deste estudo prendeu-se com a otimização do canal de água de maneira a minimizar a queda de pressão, tendo-se melhorado o canal da Figura 14 a) e obtido o canal da Figura 14 b), uma vez que a queda de pressão diminui com o aumento da largura dos canais de fluxo. Também nas imagens da Figura 14 é possível verificar a distribuição de velocidades por cores, tendo-se alcançado velocidades mais elevadas na estrutura otimizada, o que se traduz numa menor perda de energia neste último [13].

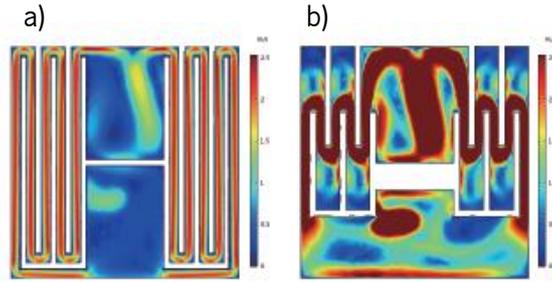


Figura 14 - Figura 10 - a) Canal inicial; b) Canal otimizado [13].

Outros dispositivos foram desenvolvidos, porém, a maioria foi somente testado em simulação ou em modelos animais, dado que, como referido, é necessário comprovar uma série de conceitos e seguir diversas normas para serem realizados testes em humanos.

2.2.3 PARÂMETROS DE ARREFECIMENTO

Como foi possível averiguar pelas experiências realizadas, os parâmetros de arrefecimento, nomeadamente a temperatura e o tempo de arrefecimento variam consoante o tipo de técnica utilizada, da temperatura da superfície cortical e da profundidade do dispositivo de arrefecimento [49].

No que diz respeito aos capacetes/chapéus de arrefecimento, numa das experiências a temperatura focal foi reduzida em 12,2 °C e noutra experiência foi colocado um chapéu de arrefecimento, com água a circular a 4 °C [41]. Note-se que, nestes dispositivos reduziu-se bastante a temperatura do capacete dado que este não se encontrava em contacto direto com o cérebro, pelo que era necessário um arrefecimento superior para que se atingisse o córtex.

No que concerne aos dispositivos termoelétricos, utilizaram-se *peltiers* para arrefecimento cerebral. Numa das experiências, Fujii *et al.* arrefeceu o cérebro até uma temperatura entre 20 e 25 °C [4]. S. Nomura *et al.* desenvolveu um dispositivo que permitiu arrefecer até uma temperatura de 15 °C em 5 minutos que foi mantida durante 30 minutos. [37]. Note-se que estes dispositivos foram implantados, pelo que as temperaturas de arrefecimento não foram muito baixas.

Relativamente aos dispositivos que utilizam líquidos refrigerantes circulantes como forma de arrefecimento também foram realizadas experiências e simulações. Numa das experiências referidas, arrefeceu-se o cérebro com uma solução salina circulante e verificou-se uma redução da temperatura focal entre 0,6 °C a 2 °C durante 5 minutos. [41], [49]. No que diz respeito às simulações, numa delas, a temperatura do dispositivo de arrefecimento atingiu 25 °C e foi necessário um período inferior a 10 minutos para tal [32]. Noutra, o arrefecimento ocorreu durante 900 segundos, no entanto, os 10 °C foram atingidos em 12 segundos. [13].

Assim, pode-se concluir que não existe um padrão de arrefecimento comum a todos os dispositivos, mesmo que utilizem a mesma técnica. No entanto, sabe-se que as descargas epiléticas diminuem quando o cérebro é arrefecido a uma temperatura inferior a 25 °C, por outro lado algumas atividades neuronais são inibidas quando é atingida uma temperatura inferior a 10 °C. Neste sentido, a margem recomendada para a temperatura do cérebro durante o arrefecimento seria entre 10 °C e 25 °C [4], [13]

CAPÍTULO 3. SISTEMA IMPLEMENTADO

Após a análise dos dispositivos de arrefecimento focal cerebral estudados até ao momento e com o intuito de desenvolver um dispositivo passível de ser utilizado em pacientes com epilepsia focal, foram selecionadas as técnicas a implementar. Assim, neste capítulo encontra-se explicitado o sistema de arrefecimento utilizado. Apesar dos esforços para desenvolver um dispositivo para uso clínico, o sistema implementado não possui todas as diretrizes para ser considerado um dispositivo médico, pelo que, de maneira a testar o equipamento desenvolvido, foi necessário utilizar um fantoma que repercutisse, termicamente, o cérebro. Desta forma, neste capítulo encontra-se descrito o fantoma desenvolvido. Ademais, encontra-se ainda descrita a metodologia de controlo da temperatura e o circuito elaborado para o controlo da mesma.

Visto tratar-se de um dispositivo para uso clínico, além de ser eficaz, este deve ser seguro e biocompatível e seguir as normas que regem os dispositivos médicos, presentes no Anexo I - Legislação.

3.1 SISTEMA DE ARREFECIMENTO

O sistema desenvolvido é composto por diferentes componentes que, em conjunto, possibilitam o arrefecimento focal cerebral. Neste sentido, serão descritos os diversos segmentos que compõem o sistema de arrefecimento.

3.1.1 SISTEMA DE AQUISIÇÃO E MONITORIZAÇÃO

Existem diversas formas de deteção, aquisição e monitorização dos ataques epiléticos, contudo as melhores e mais utilizadas baseiam-se em eletroencefalograma (EEG) e eletrocorticografia (ECoG). Ambas as técnicas possibilitam, através de um sistema de aquisição, a deteção de atividade epilética em diversas zonas do cérebro.

O EEG é uma técnica que permite avaliar a atividade elétrica cerebral através de elétrodos no couro cabeludo e, por conseguinte, averiguar o tipo de convulsão e o tipo de epilepsia devido às descargas elétricas que ocorrem aquando das convulsões [1], [50]. Apesar das muitas vantagens da técnica de EEG, esta apresenta baixa resolução temporal e sensibilidade e também possui algum ruído, uma vez que a aquisição é realizada no couro cabeludo e o sinal elétrico resultante da atividade epilética é emitido no córtex, pelo que necessita de atravessar a *dura matter*, o crânio e o couro cabeludo até alcançar os elétrodos [51], [52].

O ECoG consiste num tipo específico de eletroencefalograma, no qual os eléctodos se colocam diretamente na superfície cortical, razão pela qual também pode ser intitulado de EEG intracraniano (iEEG). Este procedimento é sobretudo utilizado para auxílio imagiológico da ressecção cirúrgica do foco epilético e tem com o intuito o mapeamento de regiões cerebrais. A colocação de eléctodos subdurais no córtex, geralmente sob a forma de grelha, permite a identificação da região de foco [51]–[53]. Apesar de se tratar de uma técnica invasiva que tem como desvantagem o facto de expor a superfície cortical, isso pode traduzir-se numa vantagem, dado que permite localizar o foco epilético com mais precisão e obter sinais menos suscetíveis a ruído e a artefactos, visto que os eléctodos se encontram em contacto direto com o cérebro.

Neste sentido, para o sistema em questão, seria proveitosa a utilização de uma grelha de ECoG, ou similar, na superfície do cérebro com o intuito de localizar, com precisão, o foco epilético, uma vez que, para o arrefecimento, já seria necessário expor a superfície cortical.

3.1.2 SUPORTE DO DISPOSITIVO

O dispositivo em questão tem por objetivo o arrefecimento focal cerebral, como tal, é essencial que este seja projetado de maneira a estar em contacto com a superfície cerebral, pelo que foi desenhada, em *Solidworks*, um suporte 3D (Figura 15), que se baseia numa grelha de ECoG.

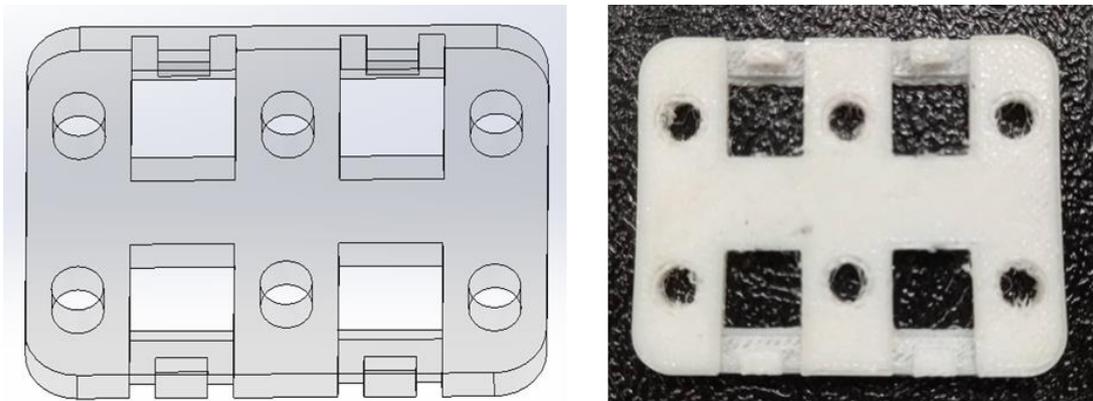


Figura 15 - Protótipo do suporte 3D e *Solidworks* à direita e protótipo impresso à esquerda.

Além de apresentar a possibilidade de colocação de eléctodos de ECoG para permitir a identificação da região de foco, permite o arrefecimento focal cerebral nessa região. Assim, o suporte inclui, simultaneamente, orifícios redondos nos quais podem ser, posteriormente, posicionados os eléctodos e aberturas quadradas para colocar os dispositivos de arrefecimento.

De notar que, o cérebro humano possui uma curvatura característica, razão pela qual, devido ao facto de o dispositivo de arrefecimento ser plano, serem necessários vários dispositivos de pequenas

dimensões e adaptáveis a essa curvatura. Além disso, pela mesma razão, o suporte 3D deve ser impresso em filamento flexível para ser adaptável à curvatura cerebral. O filamento selecionado para a impressão deste suporte, além de flexível, possui certificações médicas, o que o torna ideal para esta aplicação.

Num cérebro adulto, pode ser implantado um dispositivo de arrefecimento de dimensão até 50 mm², no entanto, o foco epilético é geralmente pequeno, com um volume inferior a 10 mm³ [13], [54]. Desta forma, optou-se por desenvolver um suporte no qual é possível colocar vários dispositivos de arrefecimento de 10 mm² que podem ser acionados mediante a localização do foco epilético.

O suporte desenvolvido assemelha-se a uma grelha de ECoG, deste modo, foram analisadas as grelhas existentes. Apesar de se encontrarem diversos tipos de grelhas de ECoG no mercado estas possuem padrões predefinidos e os eléctodos distam entre si de um intervalo fixo. Tipicamente, o diâmetro dos eléctodos é cerca de 5 mm e a distância entre eles é 10 mm, porém, devido ao facto de ser necessário colocar dispositivos de arrefecimento entre os eléctodos cuja largura é 10 mm, a distância colocada entre os orifícios redondos do suporte foi de 15 mm, como se pode averiguar na Figura 16 [51].

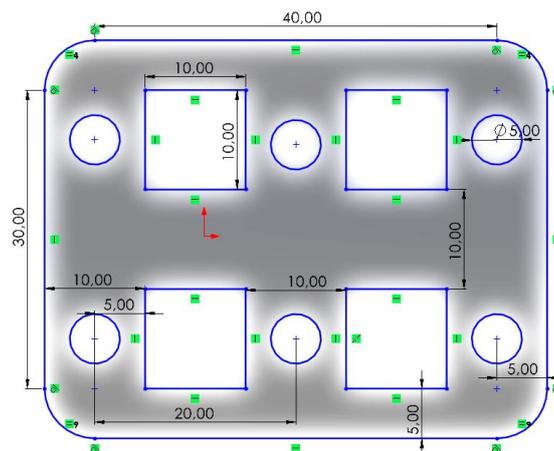


Figura 16 - Dimensões do suporte.

3.1.3 ARREFECIMENTO

Os *peltiers*, representados na Figura 17, são dispositivos termoelétricos, amplamente utilizados nas técnicas de arrefecimento focal, capazes de gerar um gradiente de temperaturas na junção de dois condutores diferentes aquando da aplicação de uma corrente eléctrica. Assim, os *peltiers* permitem gerar energia térmica através de energia eléctrica, o que promove arrefecimento de um face e aquecimento da face oposta dos *peltiers*. Dependendo da direcção da corrente, os dispositivos podem trabalhar como arrefecedor ou gerador de calor. Geralmente, são constituídos por pares de semicondutores do tipo N e P conectados entre placas isolantes, normalmente cerâmicas para proporcionar rigidez e isolamento

térmico. Estes semicondutores permitem um arranjo elétrico em série e térmico em paralelo. O semicondutor do tipo N apresenta um excesso de eletrões e, portanto, tem carga negativa, e o do tipo P contém um défice destas partículas, ou seja, tem carga positiva. Em conjunto, estes dois elementos criam o efeito termoelétrico, um efeito termoelétrico, o efeito *peltier*, para produzir uma diferença de temperaturas entre as duas superfícies do módulo em resposta a uma aplicação de corrente.

Como explicitado anteriormente, a margem de a temperatura cerebral após o arrefecimento deve ser entre 10 °C e 25 °C. No entanto, como as atividades neuronais são propagadas nos neurónios da substância cinzenta do cérebro, e o ECoG é colocado à superfície, é necessário diminuir a superfície até cerca de 20 °C para que os neurónios atinjam 25 °C [4], [13]. Desta forma, foi selecionado um *peltier* da “Advanced Thermal Solutions”, o ATS-TEC10-47-012, com 10 x 10 mm, para suprir as necessidades identificadas anteriormente, e com uma corrente máxima de 4 A, permitindo assim a passagem de 2 A, corrente essa, essencial para atingir as temperaturas citadas, segundo testes presentes no Anexo II - Testes *Peltier*.

A capacidade de bombear calor e a eficácia dos *peltiers* tornam-nos ideais para uso em dispositivos médicos. No entanto, apesar de os dispositivos termoelétricos gerarem grandes diferenças de temperatura entre ambos os lados que os constituem, para que isso seja sinónimo de arrefecimento, o calor deve ser convenientemente removido da face quente, deste modo, a dificuldade em dissipar o calor pode dificultar a sua aplicação. Neste sentido, é crucial acoplar um dissipador na região quente do *peltier* de maneira a extrair, eficazmente, o calor por ele gerado [14], [55], [56].

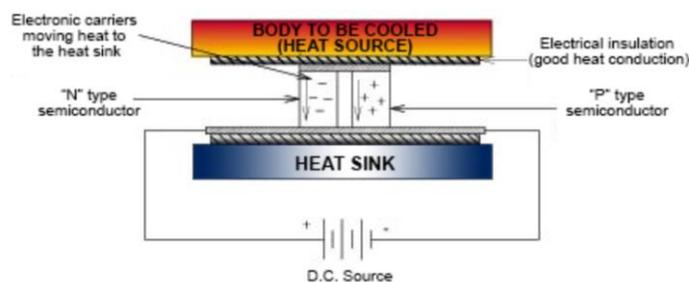


Figura 17 - Composição de um peltier [55].

3.1.4 DISSIPADOR

O objetivo do dissipador consiste, como o próprio nome indica, em dissipar o calor gerado por uma dada superfície, no caso, na superfície quente do *peltier*. Para tal, é essencial uma transferência de calor eficaz do *peltier* para o dissipador. A transferência de calor ocorre devido a uma diferença de temperaturas, na qual existe uma deslocação de calor de uma região mais quente para outra a uma

temperatura inferior. A transferência de calor é alterada por diversas variáveis, a geometria, a área, a condutividade térmica, o coeficiente convectivo e de condução, a difusividade térmica e as temperaturas das superfícies envolvidas. O calor pode ser transferido de três formas distintas, condução, convecção ou radiação, sendo que, aqui, serão apenas consideradas as duas primeiras, visto que a radiação é desprezável. A condução é a transferência de energia de uma substância mais energética para uma menos energética. Sendo a temperatura uma medida de energia cinética das partículas, quando duas moléculas com energia diferente colidem, parte da energia da molécula mais energética e, portanto, de maior temperatura, é transferida para a menos energética. Já a convecção é a forma de transferência de calor que ocorre entre uma superfície sólida e a superfície adjacente líquida ou gasosa ocorrendo movimento fluido [57], [58].

Testaram-se várias formas de dissipar o calor, com o dissipador em contacto com o ar, com água à temperatura ambiente e com água fria. Os vários testes realizados encontram-se no Anexo II - Testes *Peltier*, e permitiram concluir que existe necessidade de um líquido circulante, como a água, para extrair eficazmente o calor do lado quente do *peltier*. Esta conclusão deve-se ao facto de que, caso não exista esse líquido, não se consegue manter a temperatura desejada em regime permanente, uma vez que, apesar de se manter ligado o dispositivo que arrefece a pele e este arrefecer até à temperatura pretendida, passados poucos minutos, a temperatura acaba por subir. Com auxílio do líquido, a pele arrefece até uma dada temperatura e mantém-se, havendo uma remoção de calor eficaz por parte do dissipador.

Assim, para o dispositivo em questão existem simultaneamente duas formas de transferência de calor, condução e convecção. A condução ocorre do *peltier* para o dissipador e nas paredes do próprio dissipador e a convecção surge do dissipador para o líquido que ele contém no seu interior. Neste contexto, a convecção é do tipo forçada, dado que a transferência de energia ocorre entre o sólido e um fluido que se encontra em movimento forçado, isto é, através de algo externo, no caso, uma bomba. De notar que, devido ao facto de a temperatura do sistema variar ao longo do tempo, o sistema encontra-se em estado não estacionário.

Com o intuito de determinar o melhor dissipador para a aplicação em causa foram desenhados diversos protótipos distintos para dissipar o calor gerado pelo lado quente do *peltier*. Os diferentes modelos propostos encontram-se no Anexo III - Dissipadores, tendo-se chegado à conclusão de que não era necessário um dissipador muito complexo e otimizado para retirar a quantidade de calor necessária ao *peltier*, uma vez que, como explicitado, era somente necessário retirar cerca de 15 a 20 °C. Neste

sentido, foi desenvolvido um dissipador de alumínio com um único canal em “L”, com uma entrada e uma saída de água, como verificado na Figura 18.

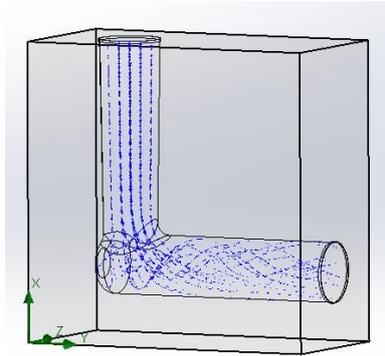


Figura 18 - Dissipador em L.

Apesar do *peltier* medir apenas 10 x 10 mm, para permitir aumentar a quantidade de água e assim aumentar a transferência de calor, optou-se por desenvolver um dissipador com uma área ligeiramente superior. Note-se que, para obter o dispositivo presente na Figura 19, foi necessário um perfil de alumínio de 10 x 20 mm com cerca de 1 m de comprimento. Esse perfil foi cortado, tendo-se adquirido um paralelepípedo com 10 x 20 x 20 mm. De maneira a colocar água no interior do dissipador, realizaram-se duas perfurações, o que fez surgir um canal em “L”. Como demonstrado na Figura 18, não foi possível perfurar perfeitamente o metal, o que gera alguma turbulência no líquido na união dos dois furos.

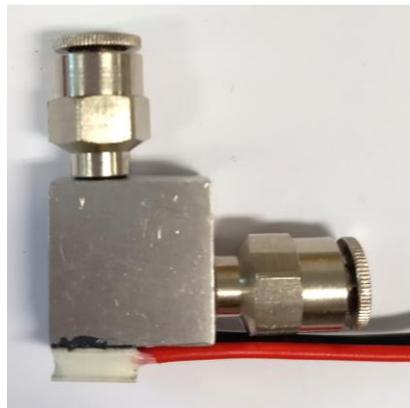


Figura 19 - Dissipador acoplado ao peltier.

Apesar da utilidade e benefício significativos do uso de líquido para auxiliar a dissipar o calor, existem alguns inconvenientes nisso. O equipamento e instalação terão de ser bastante mais complexos do que seriam sem o líquido. O dispositivo, além do próprio *peltier*, do dissipador e da fonte de alimentação, necessita ainda de tubos, uma bomba e um reservatório que possibilitam a circulação e depósito de líquido.

3.1.5 LÍQUIDO CIRCULANTE

Os líquidos circulantes são frequentemente utilizados em técnicas de arrefecimento focal cerebral e podem atuar diretamente como dispositivo de arrefecimento, substituindo o *peltier*, ou estar contidos nos dissipadores e auxiliar a extração do calor da região quente do *peltier*. No dispositivo em questão o fluido atuará em conjunto com o dissipador.

O uso de líquido requer a necessidade de um conjunto de equipamento associado, uma vez que este tem de entrar e sair do dissipador. Neste sentido, o fluido circula no interior de tubos através de uma bomba que impulsiona a sua movimentação. Por sua vez, estes tubos têm acoplados adaptadores que os ligam ao dissipador, permitindo que o fluido circule no seu interior e extraia o calor. Assim, tendo em consideração o que foi descrito, adquiriu-se todo o equipamento necessário, obtendo-se, simplificada, o sistema com os componentes presentes na Figura 20.

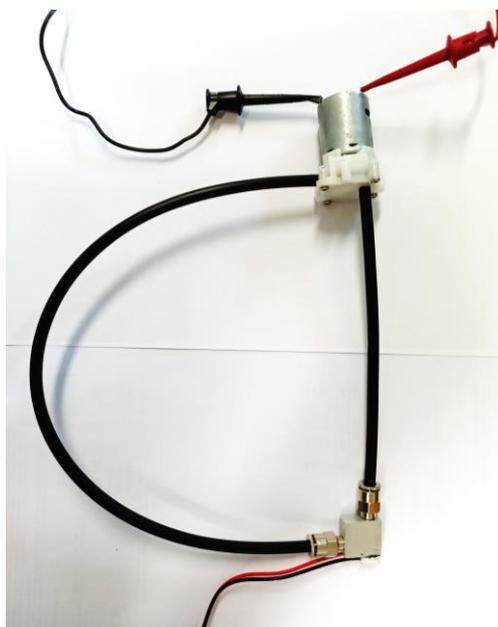


Figura 20 - Sistema de extração do calor do *peltier*, inclui bomba e respetiva alimentação, tubos, adaptadores, e o próprio *peltier*.

Apesar de ter sido comprovada a utilidade de um líquido circulante, existem diversos tipos diferentes de líquidos passíveis de serem utilizados na presente aplicação. Segundo vários autores, o líquido pode ser, por exemplo, uma solução salina, como soro fisiológico, ou simplesmente água. Todos os fluidos descritos são biocompatíveis e proporcionam uma boa transferência de calor, no entanto, seria benéfico o uso de uma solução estéril. No que concerne às soluções salinas, quanto maior a percentagem de cloreto de sódio na sua constituição, menor a temperatura a que congelam, portanto seriam extremamente úteis se fosse necessário que o líquido atingisse temperaturas negativas. Porém, como se

concluiu que bastava um líquido à temperatura ambiente, cerca de 25 °C, e por uma questão de disponibilidade e facilidade, optou-se pela escolha de água como fluido circulante [13], [14], [32], [41].

3.1.6 MATERIAIS PARA USO HUMANO

De acordo com o explicitado, aquando da escolha dos materiais constituintes para a construção do dispositivo, foi necessário ter em consideração que este foi desenhado com o intuito de arrefecer o cérebro humano tendo em vista o controlo e até supressão dos ataques epiléticos. Neste sentido, foi essencial seleccionar materiais passíveis de serem utilizados em humanos, biocompatíveis e que não causassem qualquer dano no indivíduo.

Relativamente ao suporte do dispositivo, este tem por objetivo permanecer em contacto directo com o cérebro, portanto é crucial a utilização de um material biocompatível. Desta forma, como se encontra supra, seleccionou-se um filamento flexível com certificação médica para que o suporte fosse impresso numa impressora 3D.

No que diz respeito ao arrefecimento, optou-se pelo uso de *peltiers*, que são materiais ideais para utilização em dispositivos médicos devido à sua capacidade de bombear calor e a eficácia. Os *peltiers* seleccionados são fabricados em cerâmica de alumina, uma biocerâmica, conferindo-lhes biocompatibilidade. Além disso, possuem um silicone entre ambos os lados quente e frio para proteger os semicondutores contra a humidade, o que é fundamental dado que o cérebro é composto por cerca de 75 a 95% de água. Ademais, encontra-se descrito no *datasheet* que uma das aplicações dos *peltiers* consiste em equipamento biomédico. Ademais, os *peltiers* em questão têm um tamanho idêntico ao do foco epilético, cerca de 10 x 10 mm, e permitem arrefecer até uma temperatura entre 25 °C e 10 °C, o que está comprovado que não causa dano ao cérebro. Portanto, é possível afirmar que são indicados para a aplicação em causa e para a utilização em pessoas [55], [59], [60].

No entanto, como explicitado, para remover o calor gerado na face quente do *peltier* foi necessário acoplar um dissipador. Apesar de o dissipador não ter sido projetado para estar em contacto com o cérebro foi tido em consideração na escolha do líquido circulante a seleção de um fluido biocompatível, a água. Sabe-se que existem fluidos que transferem mais rapidamente o calor, como os utilizados para arrefecimento de motores para carros e para arrefecimento de computadores, porém, optou-se pela escolha da água.

Assim, apesar de este dispositivo não poder ser implementado em pessoas dado que não se encontra esterilizado e pode ainda ser melhorado, como vai ser descrito mais à frente, a seleção de

materiais teve em vista essa implementação de modo que os testes realizados tivessem resultados mais idênticos ao que seria expectável caso fosse utilizado no cérebro.

3.2 FANTOMA

Um fantoma é uma estrutura artificial que pode ser utilizada para representar as propriedades de um tecido/órgão. Neste caso, o material do fantoma deve mimetizar termicamente o tecido cerebral, uma vez que será usado com o intuito de simular a eficácia do dispositivo desenvolvido em condições idênticas às do cérebro [59], [61].

O cérebro humano é revestido por um conjunto de elementos, desde a pele, passando pelo osso até às meninges, porém, o dispositivo seria colocado junto à superfície do cérebro, pelo que, para simplificação, serão considerados apenas a composição térmica do tecido cortical e do sangue. Considera-se o sangue porque é ele quem distribui por todo o corpo o calor que advém do metabolismo celular, deste modo, para replicar os efeitos térmicos no corpo humano é necessário ter em consideração a circulação sanguínea. A área mais significativa da vasculatura cerebral encontra-se no círculo/polígono de *Willis*, um anel de vasos sanguíneos, que fornece o fluxo de sangue entre as circulações anterior e posterior do cérebro [59], [62].

O tecido cerebral é composto por 75 a 95% de água e o sangue possui 51% de água na sua composição, pelo que é possível afirmar que a densidade e condutividade térmica do cérebro são idênticas às da água, uma vez que a sua constituição é maioritariamente água. Portanto, foi investigado um produto cujas propriedades se assemelhassem às da água, dado que a utilização direta de água iria dificultar o manuseamento do fantoma. O produto a ser utilizado no fantoma para mimetizar o tecido cerebral, além das características supracitadas tem que se manter a uma temperatura de cerca de 37 °C, pelo que, não era aconselhável um material como a gelatina, mas sim algo como o ágar-ágar ou um polímero hidrogel [59], [61].

O polímero superabsorvente, SAP, é um polímero constituído por ácido acrílico que tem sido cada vez mais utilizado na área médica. Tal como o próprio nome indica, o seu elevado poder de absorção permite que, quando colocado em água, este polímero consiga absorver centenas de vezes o seu próprio peso sem se dissolver. O SAP tem a capacidade de absorção tal que os grãos, após a assimilação da água, têm cerca de 99% de água por volume, pelo que as suas propriedades térmicas são semelhantes às da água [59], [63].

Segundo leituras térmicas realizadas em pacientes em repouso, a temperatura cerebral global registada é idêntica à temperatura central corporal, aproximadamente 37 °C. Neste sentido, para aquecer o fantoma até uma temperatura de 37 °C, utilizou-se um *peltier* de 4 cm de largura no qual se acoplou um dissipador que se colocou em contacto com o polímero SAP para manter a temperatura a 37 °C [59], [64].

De modo a realizar os testes no fantoma foi desenhada e impressa a 3D uma caixa, presente na Figura 21 na qual, na parte inferior, encaixa o dissipador do *peltier* utilizado para aquecer. No interior é colocado o polímero após a absorção de água, e na parte superior é colocado o suporte com os dispositivos de arrefecimento. No interior da caixa é fundamental a existência de, pelo menos, um termopar para registar a temperatura no interior do fantoma, de modo que esta permaneça a uma temperatura idêntica ao cérebro, cerca de 37 °C.



Figura 21 - À esquerda, o fantoma com o *peltier* acoplado, à direita, o fantoma com o polímero no interior.

3.3 CONTROLO

Após o desenvolvimento do dispositivo de arrefecimento e da estrutura para análise do mesmo foi necessário implementar uma estratégia de controlo do dispositivo desenvolvido. Deste modo, foram investigadas as técnicas de controlo mais utilizadas em aplicações semelhantes.

Note-se que este controlo não foi executado somente para o dispositivo de arrefecimento. O fantoma também utiliza um *peltier* para manter a sua temperatura a uma temperatura alvo, cerca de 37 °C, portanto, as técnicas utilizadas no controlo de temperatura também lhe foram aplicadas.

A fim de otimizar o desempenho do *peltier* e controlar a temperatura que se pretende atingir, procedeu-se à implementação de um controlador. Existem diferentes estratégias de controlo, em malha aberta ou em malha fechada, porém constatou-se que é desejável que o sistema possua realimentação, pelo que é necessário um sistema em malha fechada que permita que a sua entrada tenha em consideração a saída anterior. No que diz respeito à lei de controlo, esta pode ser do tipo On-Off ou PID. Na primeira é definido um valor de referência e, quando o valor lido é superior ao de referência, a saída do controlador é desligada, quando é inferior é ligada, promovendo uma oscilação do valor da variável em torno do valor de referência. Apesar de simples e prático, este controlador não é muito preciso, portanto, geralmente, utiliza-se um controlo do tipo PID para sistemas que necessitam de um controlo mais rigoroso. A ação de controlo PID é definida, em função do tempo, “t”, pela Equação 1 e implementa ações de controlo proporcional (P), integral (I) e derivativa (D). O parâmetro “ C_{est} ” é ação de controlo em estado estacionário, “ K_c ” é o ganho proporcional do controlador, “e” corresponde ao erro, e τ_i e τ_d correspondem, respetivamente, à constante de tempo integral e derivativa. Como se pode ver, a primeira equação pode ser simplificada em três parcelas, cada uma correspondente a cada ação, onde a variável “ K_p ” representa o ganho proporcional, “ K_i ” o integral e “ K_d ” o derivativo [65], [66].

Equação 1 - Ação de controlo.

$$c(t) = C_{est} + K_c \left(e(t) + \frac{1}{\tau_i} \int_0^t e(t') dt' + \tau_d \frac{de}{dt} \right) = C_{est} + K_p \times e(t) + K_i \int_a^t e dt + K_d \frac{de}{dt}$$

Assim, a ação proporcional origina uma diminuição do erro em regime permanente à custa de uma maior tendência de oscilação. A ação integral elimina o erro, mas pode criar situações de instabilidade. A ação derivativa melhora a estabilidade do sistema, porém não é adequada quando existe ruído, porque ele é amplificado [65], [66].

Neste sentido, tendo em consideração o suprarreferido, optou-se por um controlador PID para controlar a temperatura do *peltier*, no entanto, o controlo de temperatura não depende exclusivamente do controlador, depende também do atuador, do sistema, do sensor e das perturbações, como se pode verificar na Figura 22.

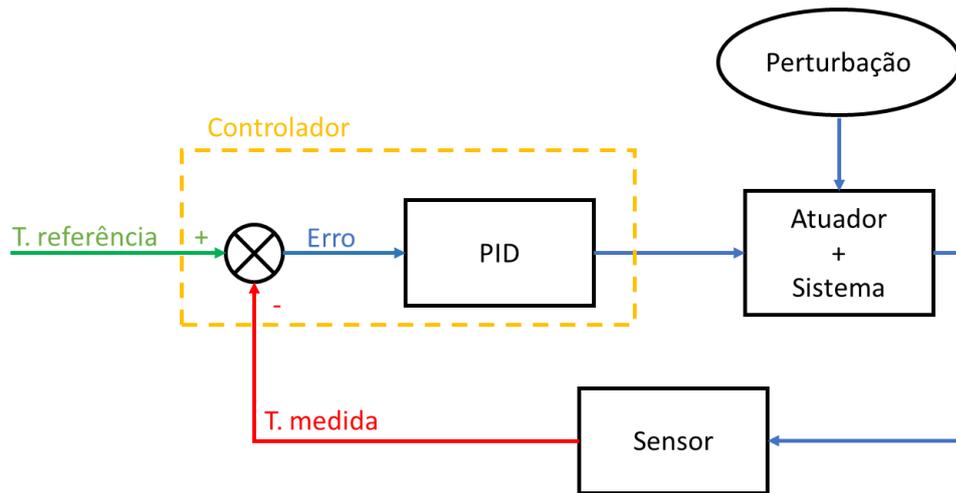


Figura 22 - Diagrama esquemático do sistema de controlo de Temperatura.

À entrada do controlador chegam a temperatura de referência e a temperatura medida, no momento, pelo sensor, o termopar. Assim, a primeira tarefa do controlador consiste em, com esses dois valores, calcular o erro entre ambos, e verificar quão longe a temperatura medida se encontra da referência. A segunda tarefa, que consiste em, através de uma lei de controlo PID, mediante o valor do erro, calcular e estabelecer qual a ação enviar para o atuador para que haja uma alteração da temperatura do sistema.

O *peltier* é o atuador que age sobre o sistema, o cérebro. Para que o *peltier* varie a forma como atua e para que a superfície cerebral em contacto com a região fria do *peltier* atinja a temperatura de referência, é necessário ajustar os parâmetros das três ações do controlador PID. De igual forma, foram ajustados os parâmetros para o *peltier* utilizado no fantoma. Estes parâmetros alteram uma variável que irá modificar a corrente que atinge o *peltier*. Desta forma, ao modificar a corrente, a temperatura do *peltier* vai modificar em concordância, fazendo com que a temperatura do cérebro se altere. Após essa alteração, o termopar vai averiguar novamente a temperatura do sistema para que esta seja comparada com a temperatura de referência. Este ciclo ocorre continuamente até que o erro seja praticamente nulo, isto é, que a temperatura medida seja igual à de referência. A velocidade com que isso se sucede depende dos parâmetros P, I e D definidos inicialmente.

De salientar que a temperatura medida não depende somente do controlador e do atuador, por vezes, podem existir perturbações que atingem o sistema, dificultando o controlo. Um exemplo de perturbação que pode ocorrer ao nível cerebral consiste no calor distribuído pelo sangue. Como supracitado, o sangue tem por objetivo enviar para todo o corpo o calor proveniente do metabolismo celular, pelo que, além de manter a temperatura corporal, tem tendência a aquecer a região que se pretende arrefecer, atuando como uma resistência ao arrefecimento.

Note-se que, apesar de, teoricamente, no que diz respeito ao arrefecimento, o sistema ser o cérebro, como explicitado, nas experiências realizadas foi utilizada a pele ou o fantoma para mimetizar o cérebro, portanto, mediante a situação, será um deles considerado o sistema.

3.3.2 CIRCUITO CONTROLADOR DE CORRENTE

Compreendida a estratégia de controlo a implementar, foi necessário desenvolver uma metodologia que permitisse que o controlador agisse sobre atuador e, por sua vez, sobre o sistema. Assim, foi proposto um circuito idêntico ao da Figura 23, que permite que uma variação no controlador se traduza numa variação de corrente que chega ao *peltier*, possibilitando o controlo eletrónico da corrente. Assim, com este circuito, o controlador atua através da modulação de largura de pulso, o que permite variar a corrente aplicada ao *peltiere*, desta maneira, modificar a diferença de temperaturas por ele gerada, o que se traduz num maior ou menor arrefecimento. Em seguida serão descritos todos os componentes presentes no circuito e a sua utilidade.

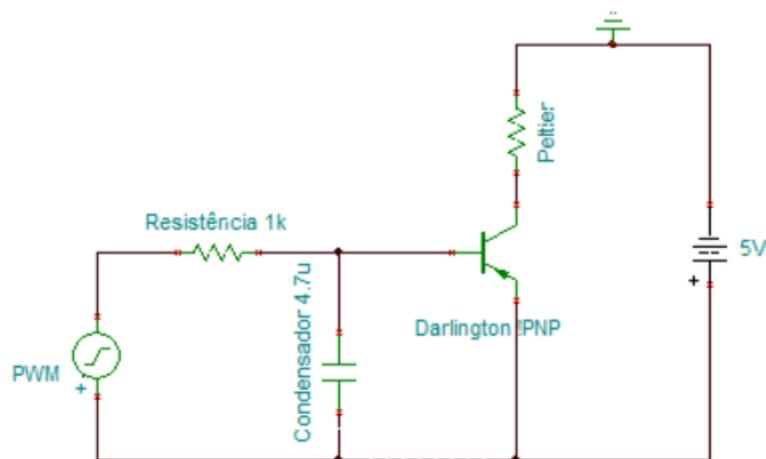


Figura 23 - Circuito controlador de corrente desenhado no Software Tina.

3.3.2.1 ALIMENTAÇÃO DO CIRCUITO

Como referido e comprovado no Anexo II - Testes *Peltier*, de modo a possibilitar um arrefecimento significativo da pele, foi necessária a aplicação de uma corrente máxima de cerca de 2 A, pelo que foi essencial ter em atenção a possibilidade de uma corrente tão elevada chegar aos componentes do circuito.

Note-se que, para os testes realizados foi utilizada uma fonte de alimentação, porém, é possível utilizar uma ou mais baterias para alimentar o circuito, o que permitiria que este fosse portátil. Como é necessária uma corrente elevada, pode ser necessário colocar duas baterias idênticas em paralelo para

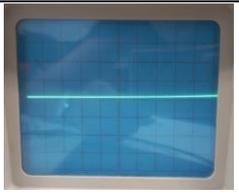
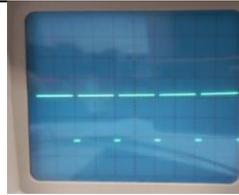
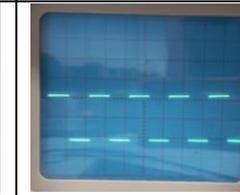
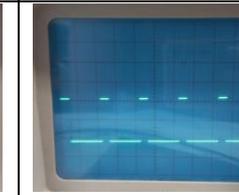
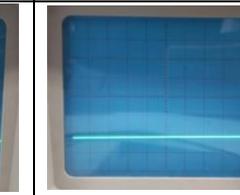
ser fornecida uma corrente hora superior. Por exemplo, se forem posicionadas duas baterias de 6 V e 4.5 Ah em paralelo, tem-se uma alimentação com a mesma tensão, 6 V, e o dobro da corrente, 9 Ah.

3.3.2.2 PWM

A fim de modificar a corrente que chega ao *peltier* sem alterar a voltagem e a corrente diretamente na fonte, foi utilizado um mecanismo através da modulação da largura de pulso, do inglês *pulse width modulation* (PWM). A PWM é uma técnica que consiste em obter sinais analógicos a partir de valores digitais que permitem alterar largura de pulso de uma onda quadrada. Mediante o valor dado à PWM determina-se a quantidade de tempo em que o sinal está ligado e desligado respetivamente, isto é, quando a onda quadrada se encontra no nível alto ou baixo [67], [68].

De maneira a gerar uma PWM, foi utilizado um Arduino UNO. Este microcontrolador possui pinos assinalados com '~', passíveis de serem utilizados como saídas analógicas através de uma função, 'analogWrite()', na qual se coloca o pino que gera a PWM como primeiro parâmetro e o valor analógico correspondente como parâmetro seguinte. O valor a colocar tem de estar compreendido entre 0 e 255, sendo que 0 significa 100% do ciclo de trabalho, do inglês, *duty cycle*, e 255 corresponde a 0%, como se pode verificar na Tabela 1. Assim, foi utilizado o pino 6 do Arduino que gera uma PWM cuja frequência é 980 Hz, o que equivale a um período de, aproximadamente, 1 ms.

Tabela 1 - Variação do sinal mediante o valor de PWM.

<i>Duty cycle</i> = 0%	<i>Duty cycle</i> = 20%	<i>Duty cycle</i> = 50%	<i>Duty cycle</i> = 86%	<i>Duty cycle</i> = 100%
PWM = 0	PWM = 50	PWM = 127	PWM = 220	PWM = 255
				

Note-se que se colocou como referência na ponta de prova os 5 V, razão pela qual a tensão medida é negativa e a onda vai dos 0 V aos 5 V e o osciloscópio encontrava-se com 2 V por divisão e 1 ms por divisão.

3.3.2.3 FILTRO

Um filtro passa baixo foi ainda adicionado ao circuito com o intuito de, como o próprio nome indica, filtrar o sinal. A PWM é uma onda quadrada, porém, para controlar a corrente, à entrada do

transistor é necessário ter um valor DC. Assim, o filtro permite converter uma onda quadrada num valor DC.

O filtro é composto por um condensador e uma resistência, e a tensão à saída (V_{out}) do filtro depende da rapidez com que esse condensador carrega e descarrega. Isto é, a forma e amplitude da onda de saída dependem da constante de tempo do circuito em comparação com o período da onda, como se pode verificar pela Figura 24.

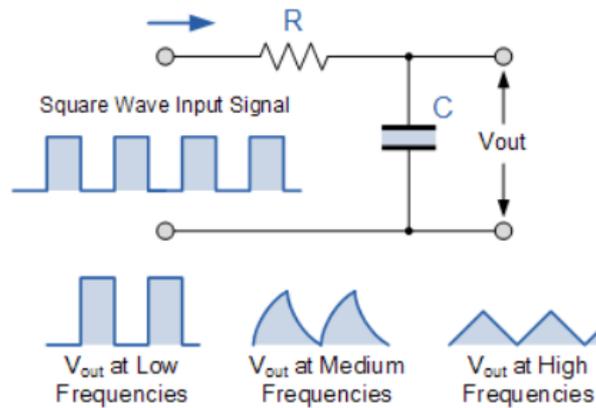


Figura 24 - Resposta à saída do filtro perante uma entrada quadrada [69].

Neste sentido, mediante o valor atribuído à PWM e, portanto, mediante a forma da onda de entrada, é possível obter uma saída próxima de um valor DC. Para um ciclo de trabalho superior, maior será o valor à saída do filtro, da mesma forma, um valor de ciclo de trabalho mais baixo corresponde a uma saída do filtro inferior, como se verifica na Tabela 2.

Tabela 2 - Resposta do filtro a diferentes ciclos de trabalho à entrada.

<i>Duty cycle = 0%</i>	<i>Duty cycle = 20%</i>	<i>Duty cycle = 50%</i>	<i>Duty cycle = 86%</i>	<i>Duty cycle = 100%</i>

Apesar de a resposta à saída do filtro ser, teoricamente, um valor entre 0 V e -5 V, o filtro encontra-se ligado a um outro componente, o transistor, o que faz com que a saída seja limitada por este a uma tensão inferior, em módulo, a - 2 V.

3.3.2.1 TRANSÍSTOR DE DARLINGTON

O transistor de *Darlington* é um componente constituído por dois transistores bipolares conectados entre si, com o emissor de um transistor é ligado à base de outro e com os coletores ligados entre si. Um par *Darlington* comporta-se como um só transistor, com apenas uma base, um coletor e um emissor. Existem dois tipos de transistores bipolares, PNP e NPN, o comportamento de ambos é idêntico, apenas se inverte a polaridade das tensões e o sentido das correntes. O transistor utilizado no circuito implementado (Figura 25) é do tipo PNP, portanto, para que o transistor conduza, deve ser deviamente polarizado, isto é, o potencial do coletor e da base deve ser inferior ao do emissor, caso contrário, não há condução. Assim, se se colocarem 0V na base, a corrente a fluir do emissor para o coletor é máxima, porém, se forem aplicados 5V, o transistor não conduz e, como tal, a corrente não flui [70], [71].

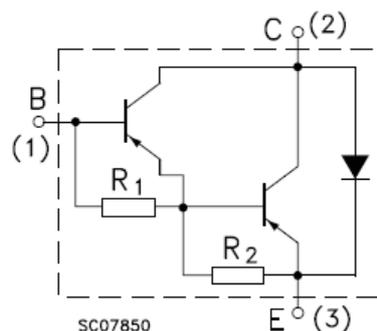


Figura 25 - Transistor de *Darlington* [72].

Uma das principais vantagens deste componente consiste no seu elevado ganho de corrente, que permite que seja utilizado em circuitos de alta corrente como regulador para controlo de diversos dispositivos. Neste sentido, foi colocado um transistor de *Darlington*, no caso PNP, para auxiliar no controlo da corrente fornecida ao *peltier*.

Note-se que, supostamente, o valor mínimo de PWM corresponderia ao valor mínimo do ciclo de trabalho ou seja, a 0, porém como se utiliza um transistor do tipo PNP ligado ao *peltier* verifica-se o oposto, a menor PWM equivale a 100%.

Desta forma, se forem aplicados, por exemplo, 2 A na fonte, quando a PWM se encontra a 0 (*duty cycle* de 100%) a corrente que atinge o *peltier* é máxima, 2 A, e quando, apesar da fonte se manter igual, a PWM for 255 (*duty cycle* de 0%), ao *peltier* chegam 0A. Todos os valores intermédios de *duty*

cycle correspondem a correntes entre 0 e 2 A, como demonstrado na Figura 26, uma vez que quanto mais tempo a onda se encontra no nível alto mais corrente atinge o *peltier* e vice-versa. De salientar que, no que diz respeito ao *peltier* do fantoma não atinge uma corrente superior dado que apresenta uma resistência superior, pelo que é limitado pela voltagem a 5 V.

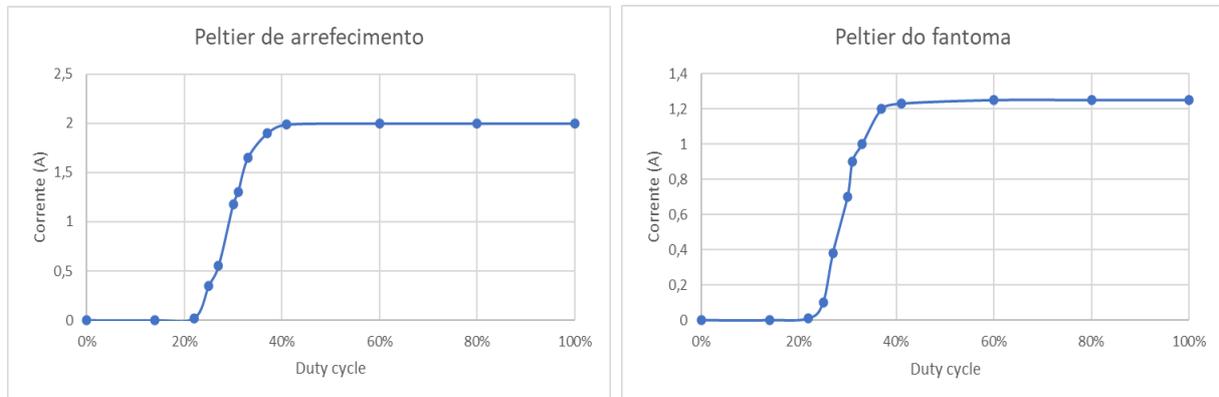


Figura 26 - Resposta da corrente ao *duty cycle*. À esquerda a resposta do *peltier* de arrefecimento, e à direita do utilizado no fantoma.

Sabendo, aproximadamente, o valor de corrente a que corresponde cada *duty cycle*, é possível definir qual a temperatura mínima atingida à superfície do cérebro mediante o valor de PWM colocada, uma vez que o objetivo é variar a temperatura em função da PWM. Para tal, foram realizados vários testes com o *peltier* em contacto com a pele para valores distintos de PWM. Os resultados obtidos nessas experiências encontram-se nos gráficos do Anexo IV – Controlo.

Atribuir à PWM o valor de 255 corresponde a uma onda com *duty cycle* de 0%, o que é idêntico a que a fonte de alimentação se mantenha desligada dado que não existe corrente a fluir aos terminais do *peltier*, portanto, a temperatura obtida é, aproximadamente a temperatura da superfície da pele, cerca de 30 °C.

Por outro lado, um *duty cycle* de 100%, ou seja, uma PWM a 0, significa que toda a corrente que foi colocada na fonte de alimentação chega aos terminais do *peltier*. Desta forma é atingida uma temperatura menor comparando com os restantes valores de PWM e, para atingir a mesma temperatura que outro valor de PWM, é necessário um intervalo de tempo inferior.

Como referido, o transistor limita a tensão de saída do filtro. Isto ocorre devido ao facto de que, como se pode ver na Figura 23, a medição à saída do filtro corresponde à tensão V_{BE} e esta tensão é cerca de - 1.75 V tanto com o transistor em saturação ou não, como se pode ver pela Figura 27. Isto considerando uma corrente I_c de -2 A, como é o caso, e uma temperatura, T_c , cerca de 25 °C, próximo da temperatura ambiente.

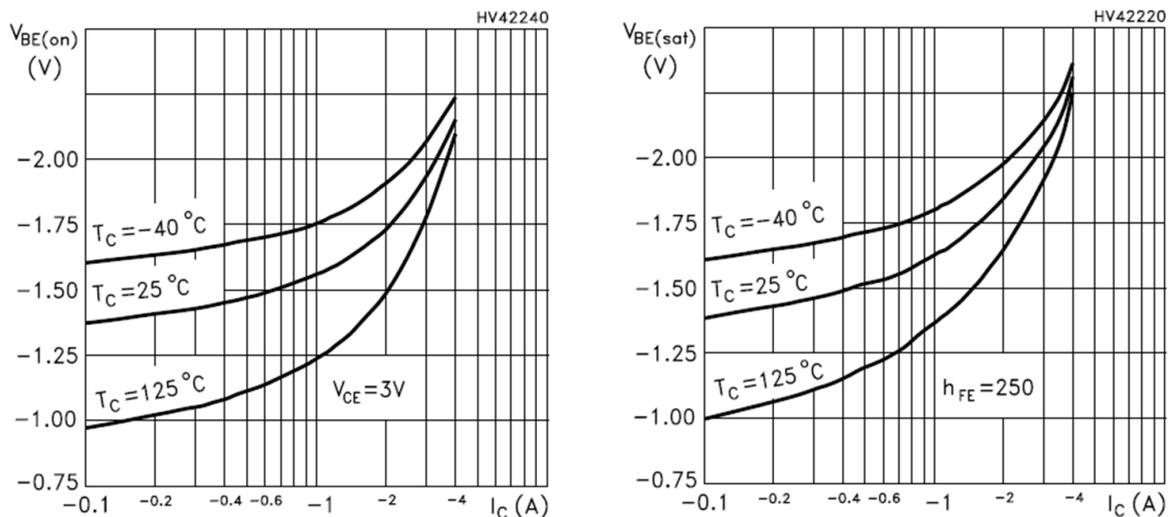


Figura 27 - Tensão VBE do transistor ligado, à direita, e em saturação, à esquerda.

Apesar de ter sido colocado um dissipador no transistor, este acaba por aquecer bastante, o que promove uma diminuição da tensão V_{BE} ao longo do tempo. Esta alteração no transistor faz com que a corrente que este permite passar para uma dada tensão V_{BE} altere com o tempo. Para minimizar estes efeitos, podia ser colocada uma ventoinha para evitar tal aumento de temperatura no transistor, porém, isso interferia no aquecimento do fantoma, pelo que se optou por não o fazer.

3.3.2.2 CIRCUITO COMPLETO

Além dos diversos componentes explicitados nesta secção, foi ainda necessário um termopar, um Arduino UNO e, obviamente, um *peltier*.

Como referido, o Arduino UNO foi essencial para gerar uma PWM, no entanto, essa não é a sua única função no circuito implementado. Esta placa programável foi útil para conectar os 5 V da fonte de alimentação e do Arduino de modo a controlar a corrente e para auxiliar na medição de temperatura do *peltier*.

O termopar foi o sensor selecionado para medir a temperatura, como referido anteriormente. Este consiste em dois metais distintos que unidos formam uma junção, denominada de junção quente, na qual a temperatura é medida. A junção fria é aquela na qual as extremidades dos metais se encontram separadas. Quando ocorre uma variação de temperatura na junção quente relativamente à junção fria, de referência, surge uma diferença de potencial que, por sua vez, pode ser novamente convertida em temperatura. Este fenómeno no qual uma diferença de temperatura promove uma diferença de potencial é denominado de efeito de *Seebeck*, como explicitado anteriormente [73], [74].

Para adquirir os valores de temperatura medidos utilizou-se um módulo periférico, o MAX31855. Este é um conversor do sinal que advém do termopar e que executa a compensação da junção fria e digitaliza o sinal.

Neste sentido, o Arduino, através do software Arduino IDE, gera uma PWM. O sinal que daí advém é filtrado e a onda quadrada é convertida num valor DC. Em seguida, este valor passa no transistor de *Darlington*, de maneira a controlar a corrente enviada ao *peltier*. Este, por sua vez, além de estar ligado ao controlador, encontra-se conectado à fonte de alimentação. Em seguida, o termopar mede a temperatura do *peltier* através do módulo MAX31855, regista-a e exibe-a no computador através do Arduino UNO.

Todas as conexões entre os vários componentes utilizados encontram-se expostos no esquemático da Figura 28.

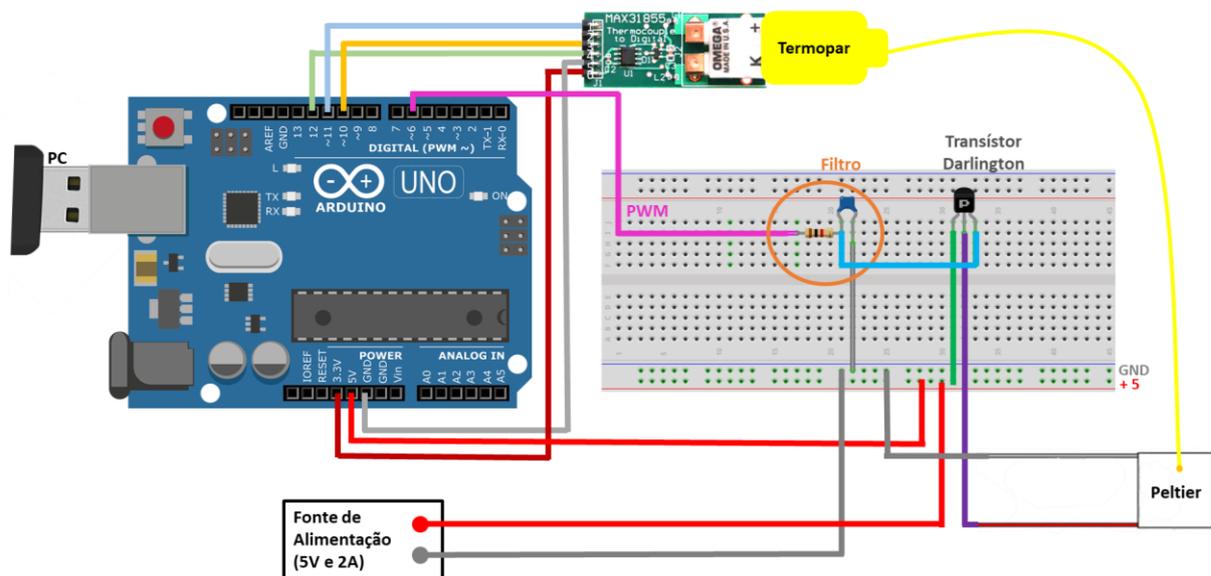


Figura 28 - Circuito e respetivos componentes utilizados.

3.3.3 DEMULTIPLEXER

O circuito desenhado tem em consideração o uso de um único *peltier*, porém, o suporte desenvolvido pode sustentar até quatro *peltiers*, além do *peltier* utilizado para o fantoma. Desta forma, é útil poder controlar eletronicamente cada um dos *peltiers*.

Dependendo da localização do foco epilético, pode ser relevante o controlo individual dos *peltiers*, de modo que se liguem somente o/os *peltier*/s que se encontram sob a zona de atividade epilética para que possa, assim, arrefecê-la e cessar o ataque, razão pela qual foi introduzido um *demultiplexer*. Apesar

de terem sido ligados somente três *peltiers*, sendo que um deles é o do fantoma, é importante perceber como poderiam ter sido conectados os quatro *peltiers* de arrefecimento e o do fantoma.

Um *demultiplexer* é um componente que permite distribuir dados. A função deste componente prende-se com distribuir o sinal através de uma entrada comum para uma das múltiplas saídas [75]. O *demultiplexer* escolhido, presente na Figura 29, possui uma entrada comum para colocar o sinal que advém do filtro e oito saídas, sendo que apenas parte delas precisam de ser utilizadas, visto existirem unicamente cinco *peltiers* para alimentar.

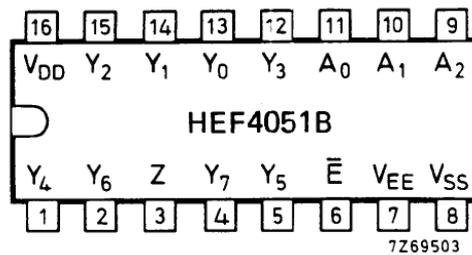


Figura 29 – Demultiplexer [76].

Como se pode verifica na Figura 29 existem, além da entrada comum, representada pela letra “Z”, e das oito saídas, representadas pela letra “Y” e respetivos números, outros pinos. Os três pinos identificados pela letra “A” permitem seleccionar, de acordo com a tabela de verdade presente no *datasheet*, a saída para a qual a entrada é conduzida. Esta seleção é efetuada eletronicamente através do Arduino, no qual é atribuído o valor digital, “HIGH” ou “LOW”, do inglês, alto ou baixo, aos pinos de seleção, “A₁”, “A₂” e “A₃”. Se um pino for colocado no nível alto significa que a tensão, nesse pino, se encontra próxima da tensão máxima, por exemplo 5V, se lhe for atribuído o nível baixo indica que a tensão é próxima de 0 V. A letra “E” corresponde ao pino de “enable” que possibilita, ou não, que o valor de entrada seja encaminhado para a saída, isto é, se for atribuído um nível alto a este pino, independentemente dos valores de “A₁”, “A₂” e “A₃”, não irá sair nada em nenhuma das saídas do *demultiplexer*. Os pinos identificados por “V_{DD}” e “V_{SS}” alimentam o componente e serão conectados, por exemplo, a 5 V e à massa, respetivamente. No caso de se operar de modo digital, o “V_{EE}” é conectado a “V_{SS}”, que geralmente é a massa, porém se se operar analogicamente, as saídas podem variar entre “V_{DD}” e “V_{EE}” sendo que no primeiro é colocado o limite de voltagem positivo e no segundo o negativo [76].

Note-se que é bastante difícil colocar o *demultiplexer* imediatamente a seguir à fonte de alimentação uma vez que, para isso, era necessário um componente que permitisse a passagem de correntes muito elevadas. Além disso, eram ainda necessários quatro pinos do Arduino com PWM e quatro filtros. Portanto, colocou-se o *demultiplexer* imediatamente antes da base do transistor para que

o sinal seguisse para cada um dos *peltiers*. Para tal, foram necessários transistores no mesmo número dos *peltiers* utilizados.

Esquemáticamente obteve-se algo idêntico à Figura 30.

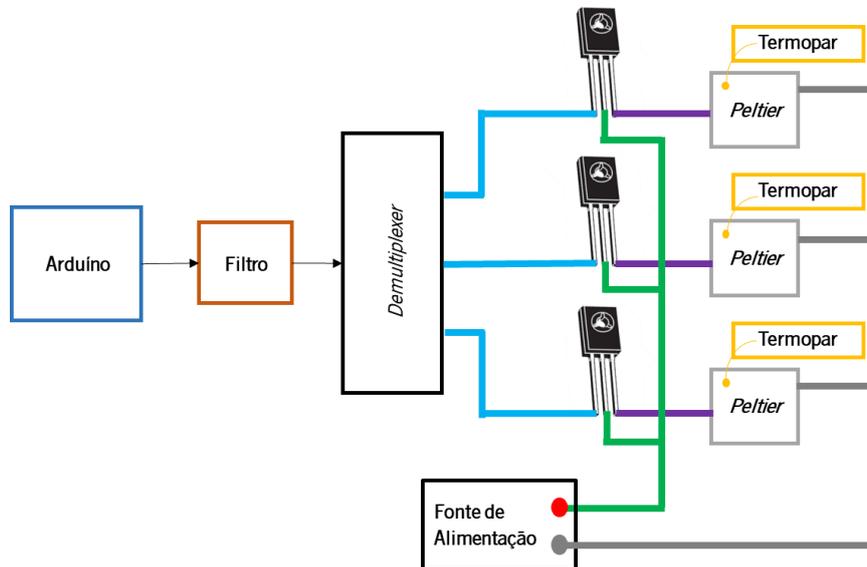


Figura 30 - Esquemático das ligações ao *demultiplexador*.

De modo a melhorar esteticamente o circuito e evitar que movimentações de fios afetem a resposta do circuito implementado, os componentes foram transferidos da *breadboard* para uma *veroboard*, tendo-se obtido o circuito exibido na Figura 31.

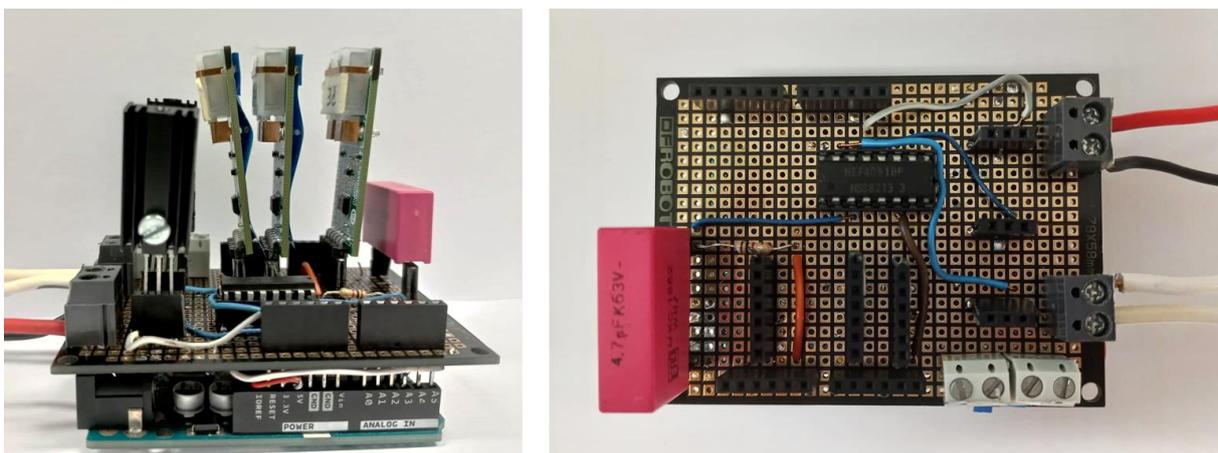


Figura 31 - Circuito implementado na *veroboard*.

CAPÍTULO 4. PROGRAMA DESENVOLVIDO

De maneira a controlar a corrente que atinge o *peltier* com base na temperatura que o utilizador pretende que o cérebro alcance para terminar a atividade epilética, foi desenvolvida uma aplicação em MATLAB, nomeadamente na App Designer, na qual o utilizador pode interagir. Apesar da utilidade do *software* MATLAB, foi necessário utilizar ainda o Arduíno IDE no qual são escritas as instruções dadas à placa, o Arduíno UNO. É relevante salientar que, apesar de o programa desenvolvido poder ser utilizado para implementação no cérebro, foi necessário ajustar o mesmo para a utilização de um fantoma, que simula o cérebro.

Neste sentido, foi implementado um programa cujas etapas essenciais se encontram na Figura 32. Inicialmente, é requerido que o utilizador defina, na interface, a temperatura à qual quer arrefecer e o tempo que deve permanecer a essa temperatura. Esses valores são comunicados ao microcontrolador, onde é realizado o controlo da temperatura, identificado a verde na Figura 32. No final, os valores de tempo e temperatura são comunicados de volta à aplicação, onde são observados sob a forma de gráficos de temperatura em função do tempo.

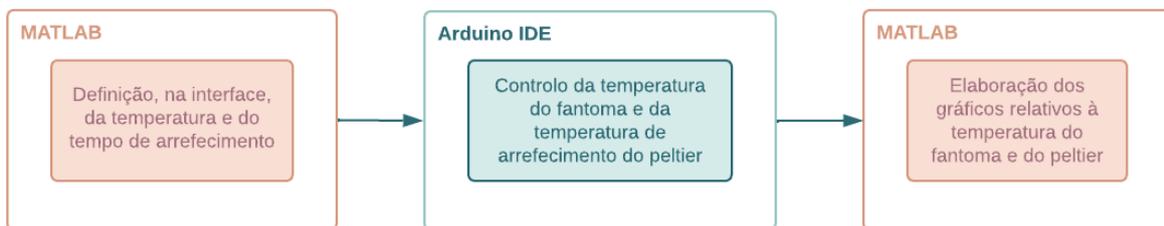


Figura 32 - Representação geral do programa implementado.

Antes de compreender o sistema desenvolvido e o código implementado é necessário perceber, individualmente, cada um dos *softwares* utilizados, o MATLAB e o Arduíno IDE.

4.1 MATLAB

O MATLAB, é uma plataforma de programação de alto nível, o que se repercute numa facilidade de interpretação do código, diminuindo a compreensão do que se encontra por trás das instruções dadas, razão pela qual é bastante útil para a construção e exibição de gráficos e outras ferramentas visuais.

Esta plataforma consegue comunicar com a placa através de um outro *software*, o Arduíno IDE. A transmissão de informação entre ambos ocorre através de comunicação série. O Arduíno UNO utiliza

os pinos 0 (RX) e 1 (TX) para comunicar com o computador, sendo que o RX representa o pino de receção e o TX o de transmissão de dados [77].

Para a execução da aplicação utilizou-se a App Designer do MATLAB que possibilita o desenvolvimento de uma interface através da representação de gráficos, botões, texto e figuras.

4.1.1 INTERFACE

O App Designer consiste num ambiente de desenvolvimento interativo que permite projetar o *layout* da interface pretendida e programar o seu comportamento.

Assim, foi desenhado o *layout*, de acordo com os objetivos pretendidos. Primeiramente foi colocado um botão para selecionar o *peltier* a arrefecer, foram definidos locais para colocação da temperatura de arrefecimento e o tempo durante o qual se mantém essa temperatura. Ademais, foram ainda aplicados dois outros botões que determinam o início e o término da leitura. Para finalizar, colocaram-se dois separadores onde se encontram os gráficos referentes à temperatura em função do tempo, do *peltier* e do fantoma.

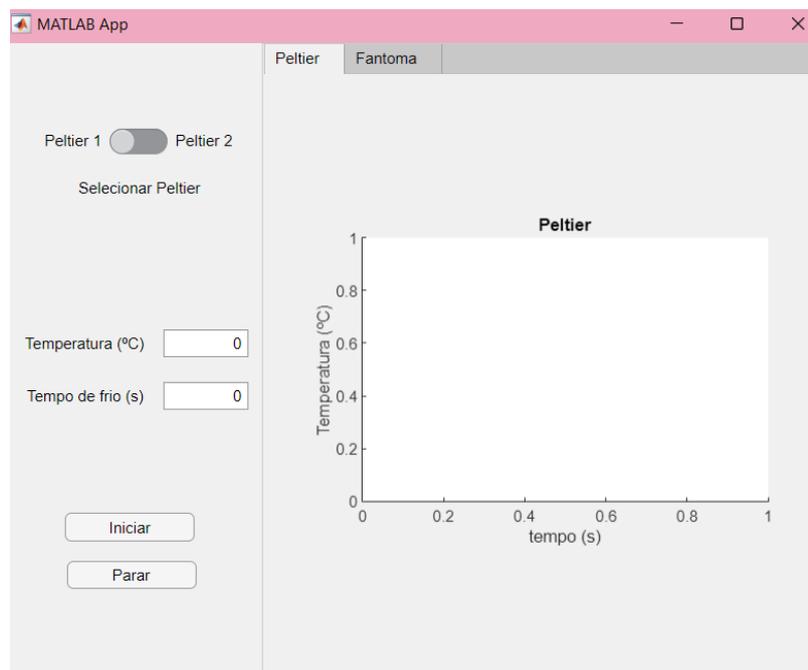


Figura 33 - *Layout* da interface desenvolvida.

Após o desenvolvimento do *layout*, foi então desenvolvido o código que permite comunicar com o Arduino, enviar a temperatura e o tempo alvos, e receber a temperatura e o tempo atuais, tanto do *peltier* como do fantoma, para a projeção dos mesmos em cada um dos gráficos correspondentes.

4.2 ARDUÍNO IDE

Como se encontra descrito, o *software* Arduino IDE foi utilizado para a execução do código de controlo de temperatura, visto que facilita a escrita do código e o envio do mesmo para a placa, o Arduino Uno.

Neste *software* existem dois locais para a escrita do código, o “*setup*” e o “*loop*”. No primeiro são colocadas as configurações do Arduino que são executadas somente uma vez, quando a placa é ligada. No “*loop*” são colocadas as instruções que sucedem repetidamente, isto é, o programa entra num ciclo contínuo que não termina. Além da página principal, onde se encontra o código, o *software* permite ainda acrescentar outras páginas com as quais a principal pode comunicar. Neste sentido, foram incluídas as bibliotecas que permitem a leitura da temperatura por parte dos termopares e, por forma a simplificar o código principal, as variáveis globais foram colocadas num ficheiro à parte.

O Arduino IDE foi fulcral para a implementação de um controlo PID em malha fechada e ajustar o valor de temperatura em função da temperatura colocada anteriormente, visto que em cada ciclo é determinado o novo valor de PWM que por sua vez determina a corrente a colocar no *peltier*, ou no fantoma, em função da temperatura registada anteriormente. Para a implementação do controlo PID foi necessário seguir as etapas descritas no esquema da Figura 34.

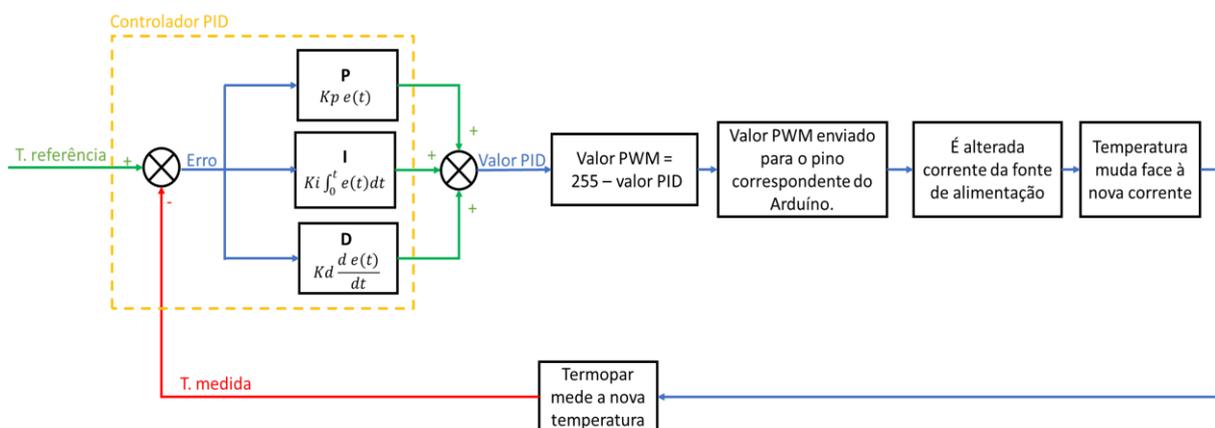


Figura 34 - Esquema correspondente à implementação do controlo PID.

Primeiramente, foi essencial determinar o erro, isto é, a diferença entre a temperatura de referência, também denominada de *setpoint*, e a temperatura lida pelo termopar, que se pretende controlar. Note-se que, no caso do *peltier*, como o objetivo é diminuir a temperatura, essa diferença é negativa, pelo que se utilizou o módulo, obtendo-se assim um número positivo. Em seguida, foram calculados os valores referentes a cada um dos parâmetros, proporcional, integral e derivativo. O primeiro resulta somente do erro e do valor definido para o ganho proporcional. O valor integral além de depender

do ganho integral e do erro, depende ainda do valor da constante integral anterior. O valor derivativo, tal como o próprio nome sugere, implementa uma derivada, ou seja, uma taxa de variação, no caso, da velocidade com que a temperatura varia em cada ciclo. Portanto, para o cálculo é necessário o ganho derivativo, o erro atual, o erro anterior e o tempo que passou entre ambos. Sabidos os três valores, somam-se e o valor da soma é retirado a 255, obtendo-se assim o valor de PWM a colocar no pino para enviar uma dada corrente e assim alterar a temperatura.

No que diz respeito à leitura da temperatura, de maneira a melhorar a precisão da temperatura enviada foi implementado um filtro passa-baixo. Ao invés de ser enviada cada uma das temperaturas lidas, fez-se a soma de várias temperaturas e a média das mesmas, enviando somente esta média para o gráfico da interface.

4.3 APLICAÇÃO

Assim, foi possível determinar e controlar a temperatura a atingir através das contribuições de cada um dos *softwares*. O código implementado por ambos e a comunicação entre eles encontram-se descritos em pormenor no fluxograma da Figura 35, sendo que, a laranja, estão patentes os processos que tiveram origem no MATLAB e a verde os do Arduino IDE.

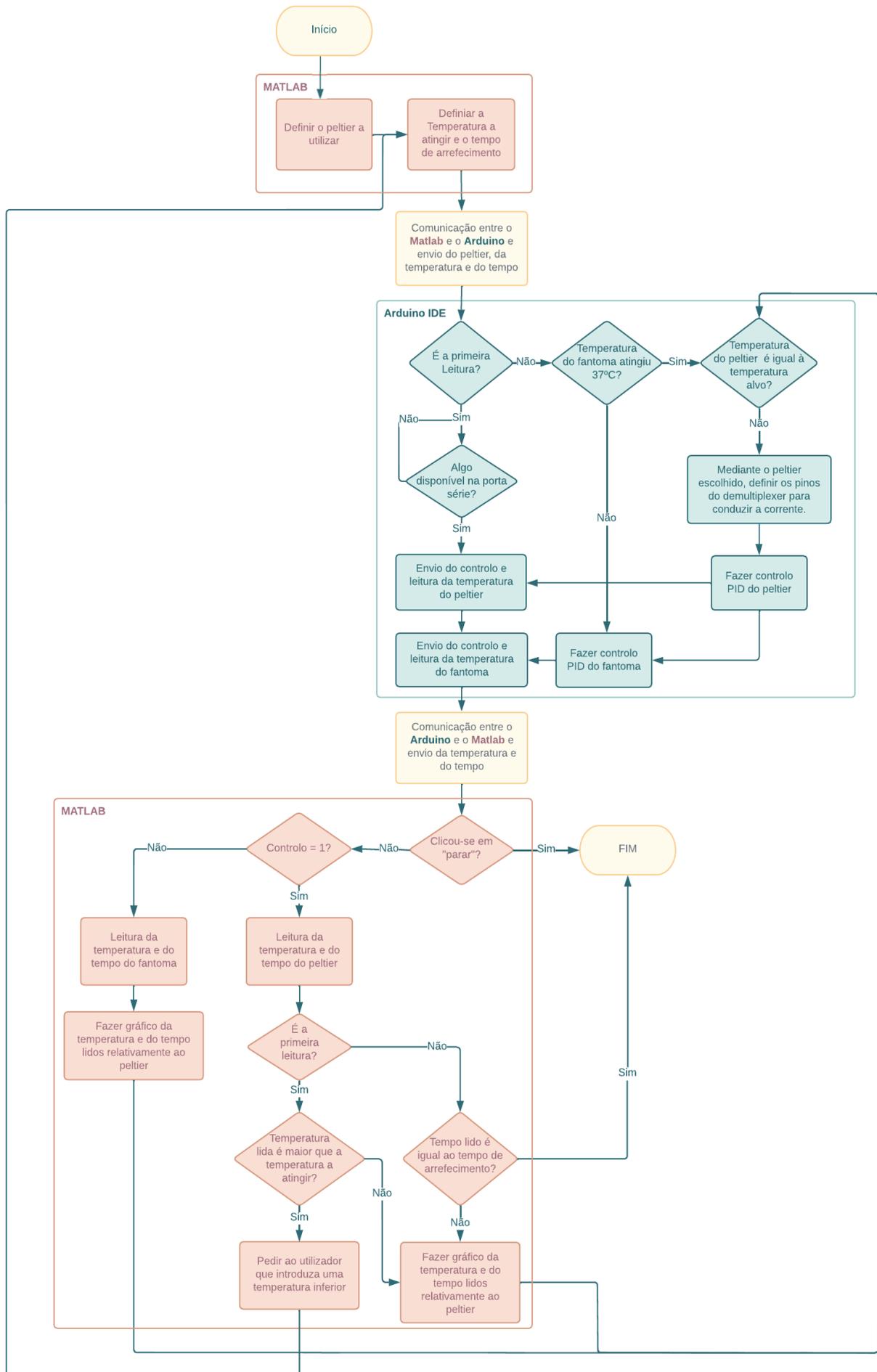


Figura 35 - Fluxograma relativo ao código implementado.

Inicialmente, foi necessário determinar o *peltier* a arrefecer, a temperatura a atingir e o tempo de arrefecimento. Após serem definidos os parâmetros a atingir e antes de iniciar o processo de arrefecimento é importante ter em atenção algumas questões. Todos os parâmetros relativos ao *peltier* apresentam-se com o controlo indicado pelo número “1” e os referentes ao fantoma com o controlo número “0”. Desta forma, cada uma das temperaturas e tempos recebidos são associados ao gráfico correspondente. Além disso, é essencial garantir que o utilizador não se enganou ao introduzir a temperatura à qual pretende que o *peltier* arrefeça, portanto, se este introduzir uma temperatura superior à temperatura ambiente, é-lhe notificado que precisa de reintroduzir a temperatura de arrefecimento. Como se pode verificar pela Figura 36, introduziu-se a temperatura de 40 °C (à esquerda), porém, a temperatura do *peltier* era, por exemplo, 29.04 °C (à direita), razão pela qual foi dado um aviso, visto que não é possível arrefecer algo quando se tenta introduzir uma temperatura superior à atual.

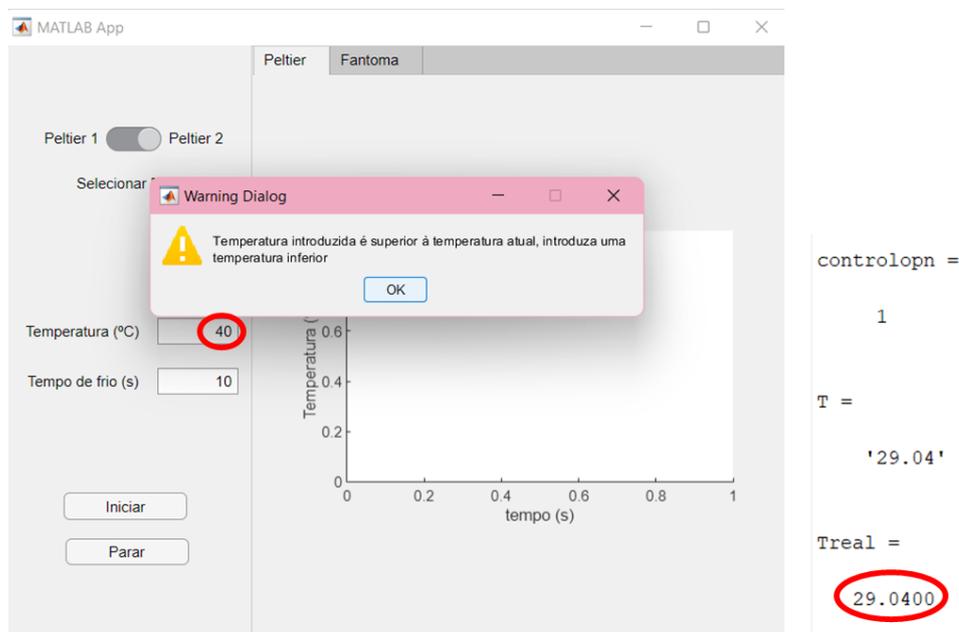


Figura 36 - Erro relativo à introdução da temperatura.

Tendo-se garantido que os valores introduzidos são positivos e cumprem os requisitos supracitados é necessário confirmar que o fantoma atinge a temperatura pretendida, cerca de 37 °C, antes de iniciar o arrefecimento do *peltier*.

Nos gráficos, a cor azul encontra-se a temperatura lida pelo termopar e a vermelho a temperatura alvo. Assim, a vermelho, no gráfico do *peltier*, encontra-se a temperatura de arrefecimento introduzida inicialmente, e no gráfico do fantoma, a temperatura do cérebro, cerca de 37 °C. Neste sentido, o *peltier* só começa a arrefecer quando ambas as linhas do gráfico do fantoma se cruzam (Figura 37).

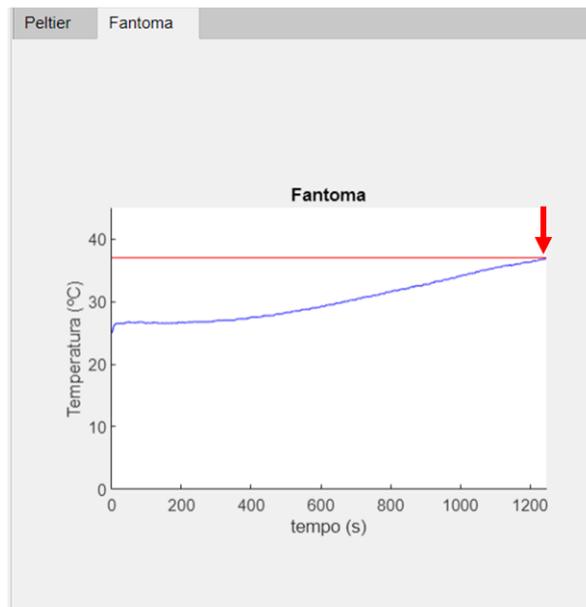


Figura 37 - Momento em que a temperatura do fantoma atinge a temperatura alvo, 37 °C.

Após serem garantidas as condições descritas inicia então o processo de arrefecimento, iniciando, em simultâneo, a aquisição de valores de temperatura e tempo referentes ao *peltier*.

Note-se que a lei de controlo usada, tanto para aquecimento do fantoma como para arrefecimento do *peltier* é a lei de controlo PID, que tem por base os três parâmetros proporcional, integral e derivativo. Como explicitado, este controlo é útil para ajustar a PWM de modo que esta altere a corrente que chega ao *peltier* ou ao fantoma. Após cada um dos ajustes de PWM haverá uma alteração de temperatura, que será avaliada por um termopar. Os valores que advêm do termopar são registados em função do tempo e exibidos em cada um dos gráficos correspondentes. A leitura da temperatura e, por sua vez, o registo nos gráficos termina, no momento em que é atingido o tempo de frio definido inicialmente pelo utilizador, ou quando é pressionado o botão “Parar”, sendo que, em ambas as circunstâncias, é comunicado ao utilizador o término da leitura.

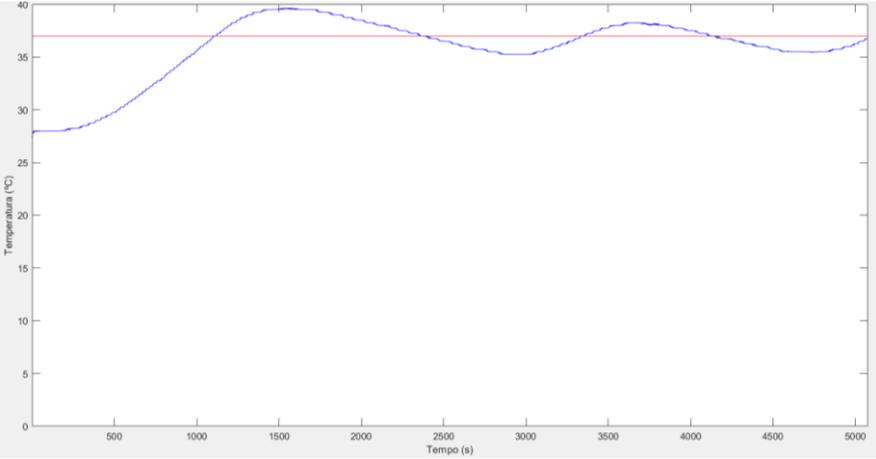
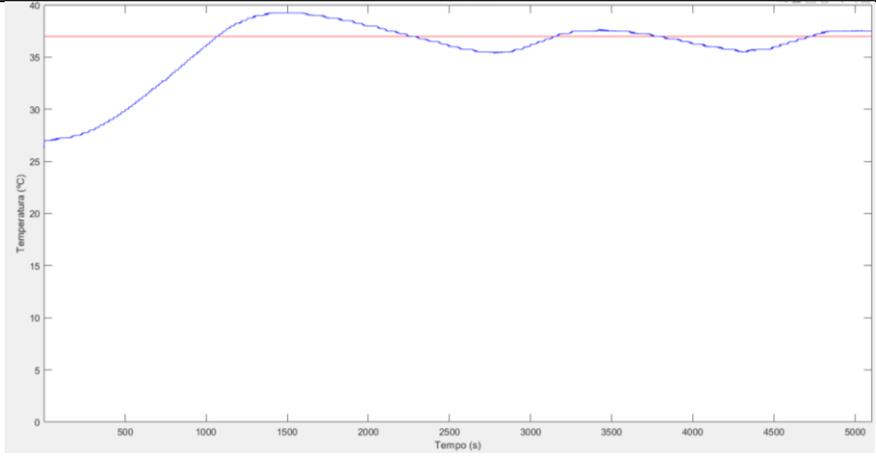
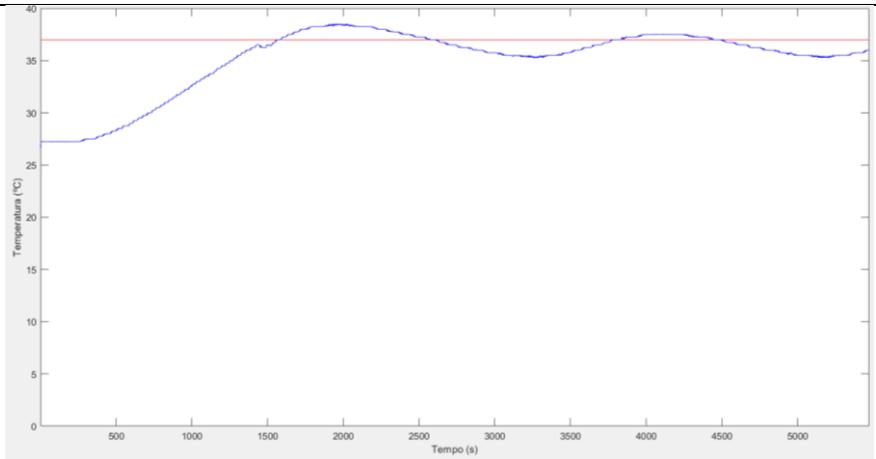
4.3.1 FANTOMA

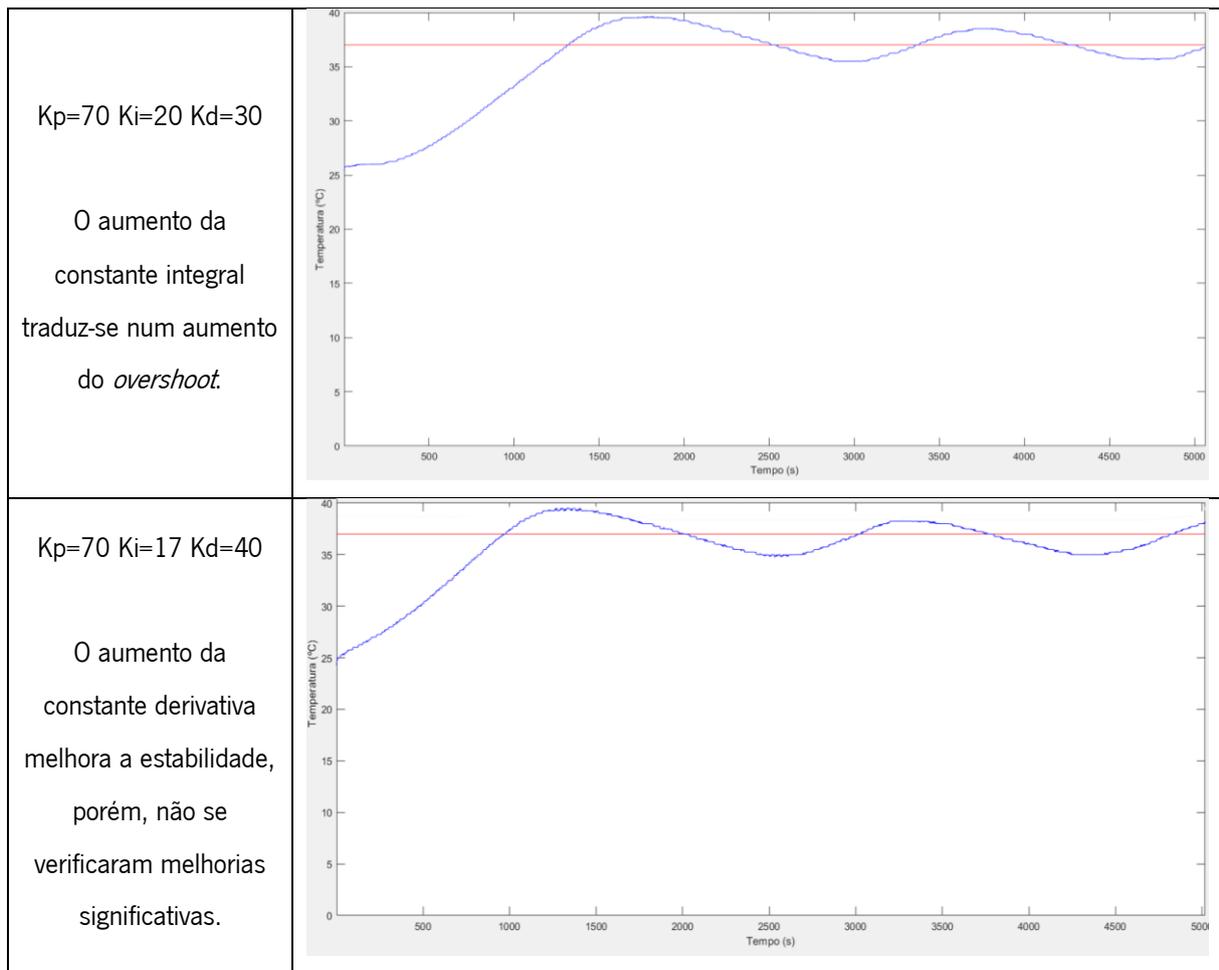
De maneira a averiguar se o fantoma atinge a temperatura objetivo, os 37 °C, foi necessário determinar os valores de cada um dos parâmetros PID necessários para efetuar o controlo. Neste sentido, foram testados vários conjuntos de valores distintos e combinadas de forma diferente a ação de cada um dos parâmetros.

Sabe-se que a ação proporcional diminui o erro em regime permanente à custa de uma maior tendência de oscilação. Por outro lado, a ação integral elimina o erro, no entanto, pode criar situações de instabilidade, assim, se se aumentar o ganho integral mais rapidamente o sistema responde, porém,

maior será o *overshoot*, isto é, maior o número de ocorrências acima do alvo. Já a ação derivativa melhora a estabilidade do sistema, porém, não é adequada quando existe ruído, dado que este é amplificado. Assim, tendo este conhecimento, realizaram-se várias das tentativas de ajuste dos ganhos de cada um dos parâmetros. Os resultados de cada uma delas encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Resposta do fantoma à variação dos parâmetros PID.

Parâmetros	Gráfico
<p>$K_p=80$ $K_i=17$ $K_d=30$</p> <p>Valores iniciais.</p>	
<p>$K_p=80$ $K_i=17$ $K_d=40$</p> <p>Ao aumentar a constante derivativa verificou-se uma melhoria da estabilidade do sistema.</p>	
<p>$K_p=70$ $K_i=17$ $K_d=30$</p> <p>A diminuição da constante proporcional promove uma diminuição da oscilação.</p>	



Note-se que, para uma temperatura inicial de cerca de 25 °C, o fantoma demora entre 1000 e 1500 segundos a aquecer até 37 °C, o que equivale entre 15 e 25 minutos. Além disso, cada um dos testes durou aproximadamente 1 hora e 45 min. Portanto, não era viável testar cada um dos valores de ganho desde 0 e ir aumentando cada um individualmente até obter a melhor combinação. Desta forma, sabendo a fórmula de cálculo de cada um dos parâmetros e, tendo em consideração que a soma de cada um deles resulta num valor que é dado à PWM que, por sua vez, faz variar a corrente, os testes foram realizados com valores mais próximos dos valores finais.

Após terem sido testadas várias combinações distintas, concluiu-se então que todos eles tendem para o valor alvo, no entanto o que parece ter os valores mais adequados são aqueles cuja contribuição do ganho proporcional é 70 e do integral é 17. Relativamente ao ganho derivativo optou-se pela escolha do valor 30, dado que, apesar da sua alteração não ser tão significativa como as restantes, o gráfico com esses parâmetros foi o que mais se aproximou do esperado.

Encontrados os parâmetros PID mais apropriados para o fantoma é necessário perceber que valores são mais indicados para o controlo do arrefecimento do *peltier*. Porém, contrariamente ao que se verificou no fantoma, onde existia uma única temperatura alvo, no *peltier*, os melhores parâmetros PID dependem da temperatura que o utilizador pretende atingir e da velocidade com que pretende que isso ocorra.

Neste sentido, sabendo que a corrente fornecida ao *peltier* depende da PWM calculada no controlo e, por sua vez, esta depende dos parâmetros PID que advêm dos ganhos de cada um dos parâmetros introduzidos, foi possível determinar, inicialmente, uns valores de ganho proporcional, integral e derivativo. Para tal, foi necessário ter em consideração que diferentes valores de PWM correspondem a determinado *duty cycle* que, por sua vez, equivale a uma dada corrente (Figura 26). Assim, através do supracitado determinaram-se os valores iniciais. No entanto, estes valores foram úteis somente para ter um ponto de partida, tendo sido ajustados mediante a temperatura a atingir e a taxa de arrefecimento, como vai ser possível analisar no capítulo seguinte.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

Com o intuito de testar o sistema implementado foi necessário unir todos os componentes que lhe pertencem, como se encontra na Figura 38. Ao *peltier* foi colado, com cola térmica, um termopar e um dissipador e a este último foram aplicados adaptadores para que a água circulasse, por meio de tubos, no interior do dissipador. De modo a manter a água em circulação foi necessário colocar uma bomba e um reservatório a partir do qual água entra na bomba e no qual é depositada a água que regressa do dissipador. No suporte do fantoma foi colocado um *peltier* de maiores dimensões para o aquecer e um polímero no seu interior. Além disso, foram ainda acoplados os termopares aos seus adaptadores que, por sua vez, se encontram fixos ao circuito controlador junto com o Arduino. Para finalizar, apesar de não se encontrar na Figura 38, foi ainda necessária uma fonte de alimentação para alimentar o circuito e a bomba e um computador no qual se expõe a interface.

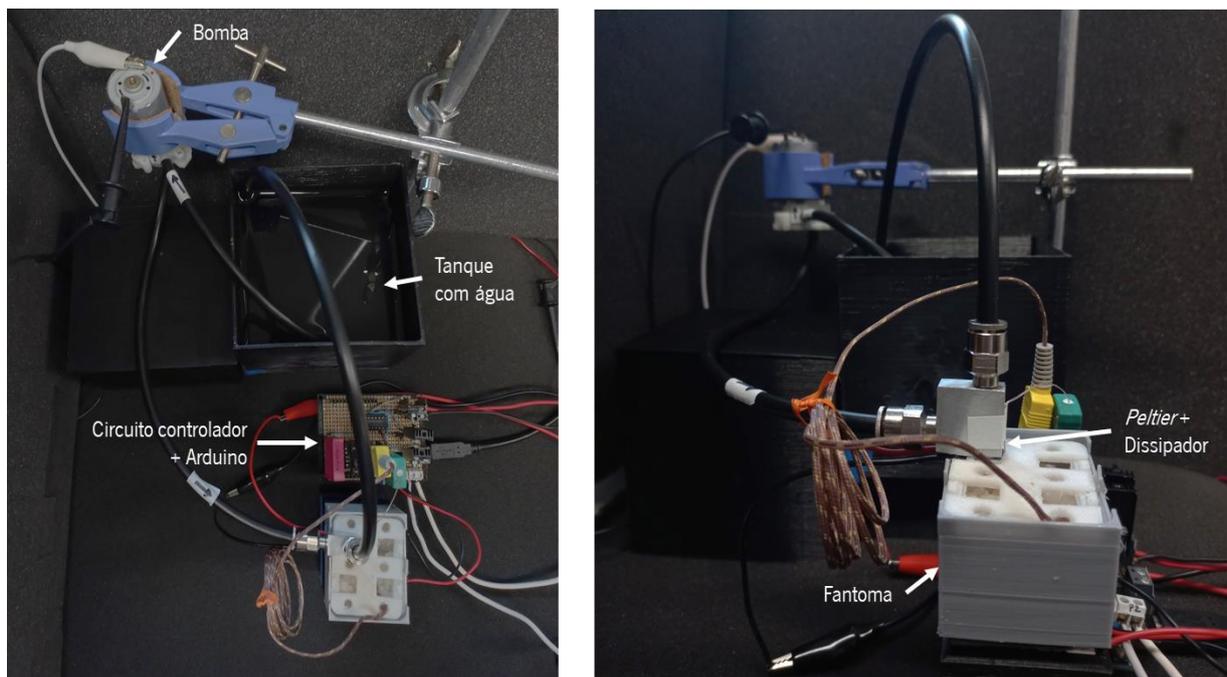


Figura 38 - Sistema Completo.

Após ter sido montado todo o sistema, foi então necessário testá-lo de maneira a comprovar a sua eficácia. Estes testes consistiram no estudo da temperatura do fantoma e da sua resposta ao arrefecimento do peltier e ainda na análise da temperatura atingida pelo peltier e da taxa de arrefecimento.

5.1 RESULTADOS DO FANTOMA

O fantoma tem como propósito a representação térmica do cérebro. Neste sentido é essencial que este seja termicamente semelhante ao cérebro. Para tal, é fulcral garantir que o fantoma atinge a temperatura cerebral, cerca de 37 °C. Como explicitado anteriormente, essa questão fica assegurada se se utilizarem os parâmetros PID descritos. Na Figura 39 pode-se verificar, na interface implementada, exibido, em tempo real, o gráfico da temperatura do fantoma. Como era expectável tendo em consideração os parâmetros de controlo seleccionados, além de ser atingida a temperatura desejada, é alcançada uma temperatura superior.

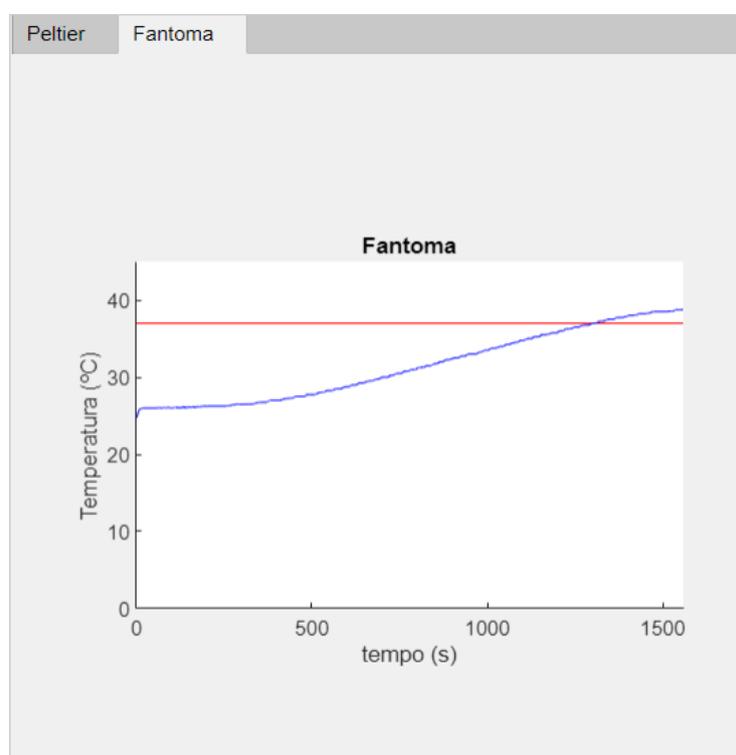


Figura 39 - Resposta do fantoma na interface implementada.

Apesar de o fantoma atingir os 37 °C, é necessário garantir que a resposta térmica é semelhante, ou seja, que, tal como o cérebro, o fantoma tende a aquecer em resposta ao arrefecimento do peltier. Isto é garantido a partir do momento que, mesmo durante o arrefecimento do *peltier*, se avalia a temperatura do fantoma e se realiza um controlo PID para que seja mantida a temperatura de 37 °C nas imediações do local de arrefecimento. Ademais, o fantoma é aquecido na zona inferior, porém, o termopar encontra-se à superfície, o que significa que, no local onde é aquecido, a temperatura seja superior. Assim, mesmo que o fantoma não esteja a ser aquecido, é emanado calor da parte inferior do mesmo, uma vez que o calor tem tendência a subir. Esta é também a razão pela qual, mesmo depois de ser alcançada a temperatura alvo, o fantoma continue a aquecer.

5.2 RESULTADOS DO PELTIER

Sabe-se que, de modo a diminuir a frequência e duração das crises ou até suprimir os ataques epiléticos, se deve arrefecer o cérebro, pelo menos, até uma temperatura de 20 °C ou 25 °C e, no mínimo, até cerca de 10 °C, dado que, se for utilizada uma temperatura inferior pode gerar danos cerebrais. Segundo a literatura, se o cérebro for arrefecido até cerca de 15 °C a 20 °C durante um período de 30 minutos não causa qualquer efeito adverso. Apesar desta informação, a maioria das experiências nos quais se explicita o tempo de arrefecimento foram realizadas num espaço de tempo inferior. No entanto, em muitos dos dispositivos desenvolvidos, simulados ou testados não se encontra documentado o tempo de arrefecimento e, naqueles em que sim, não existe um valor padrão de tempo de arrefecimento, uns arrefecem 60 segundos, outros 300 segundos e outros vários minutos. Por essa razão, a interface desenvolvida permite variar esse valor [13], [38], [49].

Desta forma, foram realizados testes para compreender de que forma responde o sistema desenvolvido. Inicialmente, antes de ser implementado o controlador, procedeu-se ao arrefecimento do *peltier* para várias correntes distintas a fluir aos terminais do mesmo, de modo a verificar a temperatura mínima por ele atingida e a taxa de arrefecimento, como se pode averiguar na Figura 40.

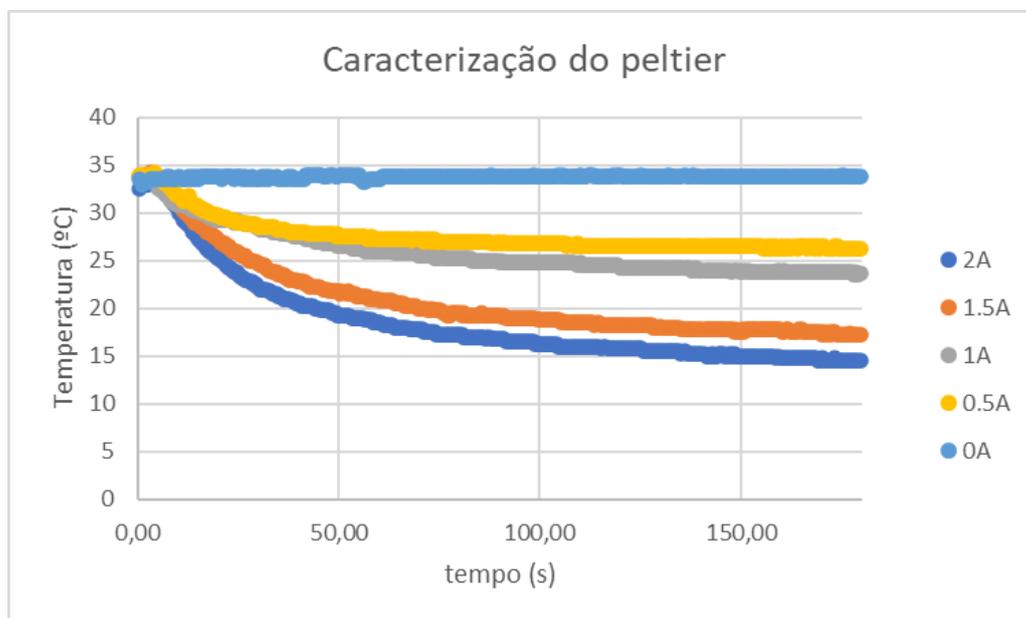


Figura 40 - Temperatura do *peltier* em função da corrente.

Os testes presentes no gráfico ocorreram durante 180 segundos, sendo que a fonte de alimentação foi ligada somente 5 segundos após o início de cada experiência.

Pela análise da curva a 0 A, com a fonte permanentemente desligada, é possível concluir que o dissipador permite manter a temperatura do *peltier* a cerca de 33 °C, apesar do fantoma se encontrar a

37 °C. Além disso, pela observação da resposta do sistema às diferentes correntes aos terminais do peltier, verifica-se que, de uma forma geral, nos instantes iniciais, a taxa de arrefecimento é bastante superior e no final a temperatura tende a estagnar. Isso ocorre devido ao facto de que o peltier não tem capacidade de arrefecer mais o fantoma e contrariar a sua temperatura. Para finalizar, é ainda possível verificar que, mesmo que se utilize continuamente a corrente máxima, 2 A, passados cerca de 3 minutos a temperatura é cerca de 14 °C. Portanto, pode-se afirmar que será difícil arrefecer até uma temperatura muito inferior a essa.

5.2.1 REGIÃO DE ARREFECIMENTO

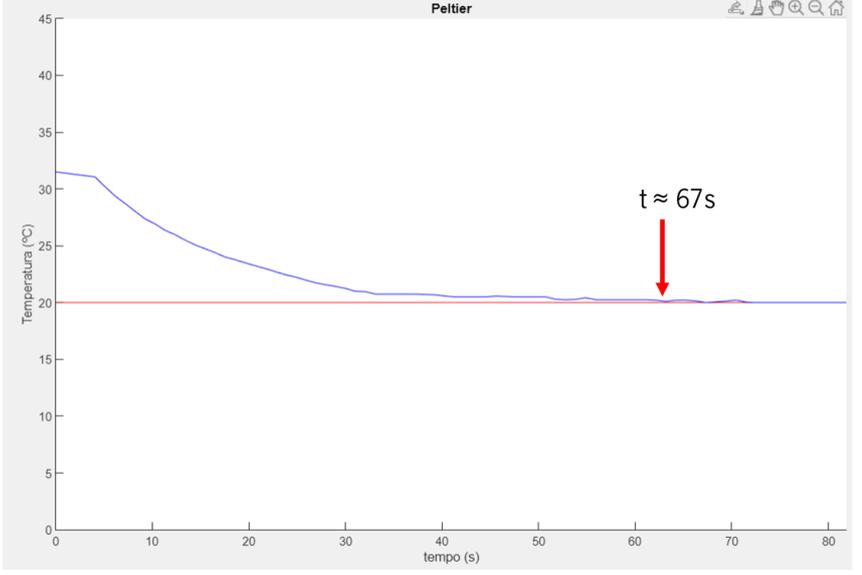
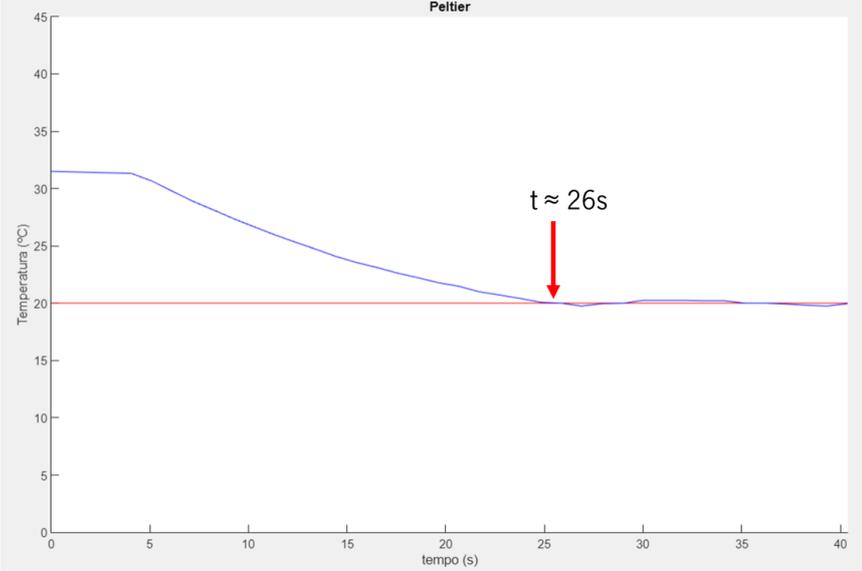
O sistema foi desenvolvido com o intuito de arrefecer o cérebro até uma dada temperatura alvo. Face ao supracitado, o cérebro deve arrefecer até valores entre 10 °C e 25 °C para serem suprimidos os ataques epiléticos, portanto, é essencial garantir que o *peltier* arrefece até à temperatura desejada. Neste sentido, utilizou-se como ponto de partida o valor de 20 °C, uma temperatura cerca de 17 °C abaixo da temperatura cerebral.

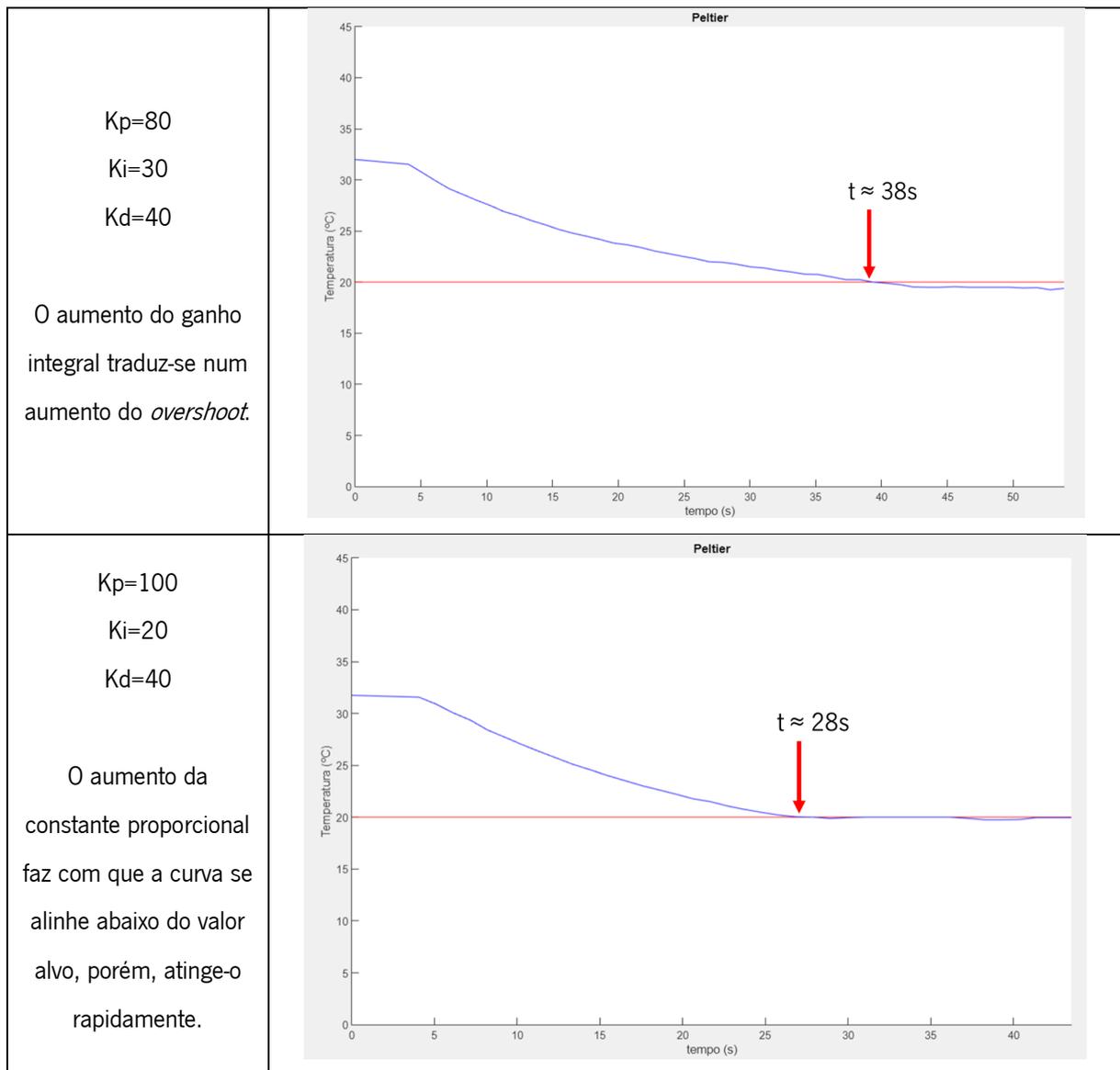
Assim, de maneira a comprovar o arrefecimento até à temperatura de 20 °C, foram realizados vários testes. Inicialmente, com o intuito de compreender a que taxa é possível arrefecer até essa temperatura, minimizando a oscilação, foram utilizados diversos parâmetros para os ganhos proporcional, integral e derivativo e estudou-se a influência de cada um deles na taxa de arrefecimento, na manutenção da temperatura alvo ao longo do tempo e na oscilação em torno da mesma. As experiências, presentes na Tabela 4, realizaram-se até 15 segundos após ter sido atingida a temperatura objetivo, de modo que fosse possível averiguar o comportamento da curva nos instantes seguintes ao alcance da mesma.

Nos gráficos, encontra-se identificado, com uma seta, o instante no qual foram atingidos, pela primeira vez, os 20 °C, sendo, desta forma, possível comparar os gráficos entre si, visto que não possuem os mesmos valores no eixo do tempo, porque demoram tempos diferentes a atingir a temperatura mediante os parâmetros. No entanto, em todos eles, o eixo relativo à temperatura possui os mesmos limites.

De forma análoga ao que se verifica ao nível do fantoma, nos gráficos relativos aos *peltiers*, a temperatura a atingir apresenta-se a vermelho e a temperatura lida possui cor azul.

Tabela 4 - Resposta do *peltier* à alteração dos parâmetros PID até ser atingida uma temperatura de 20 °C.

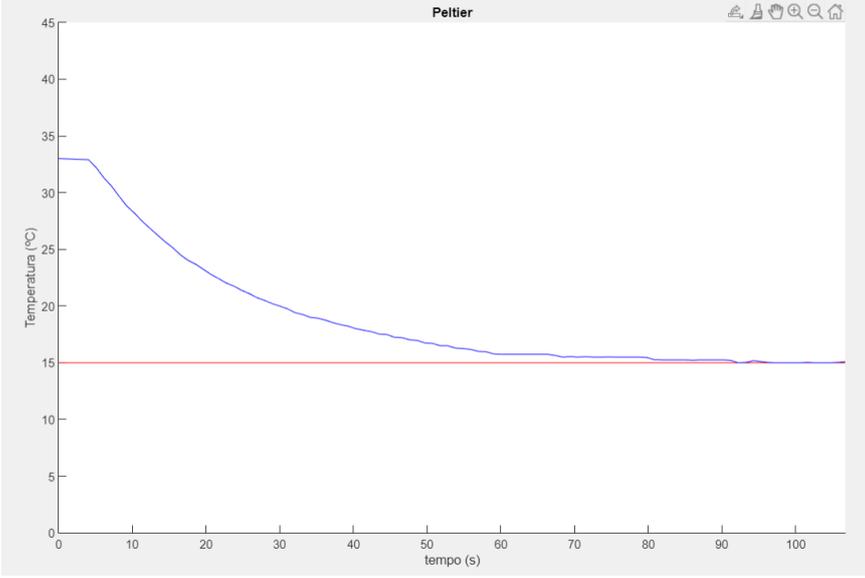
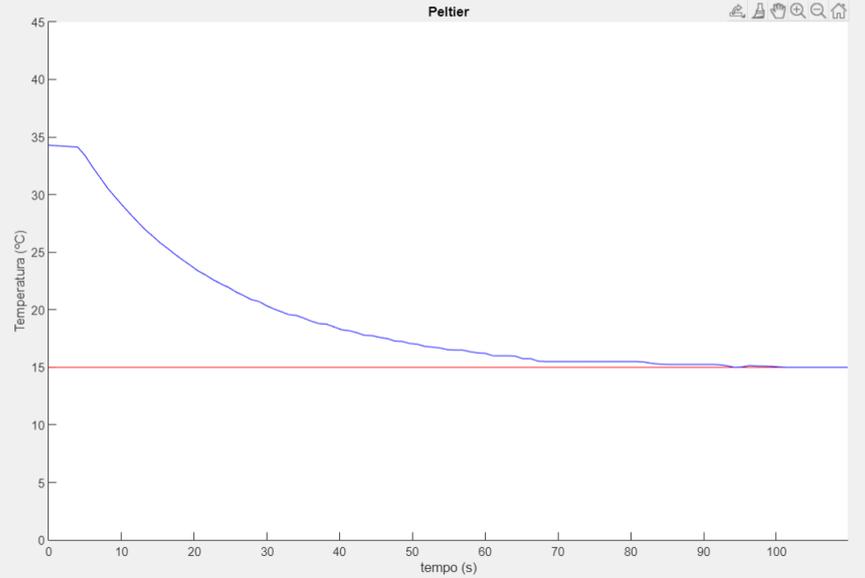
Parâmetros	Gráfico
<p> $K_p=50$ $K_i=20$ $K_d=40$ </p>	 <p>Gráfico de temperatura (°C) versus tempo (s) para os parâmetros $K_p=50$, $K_i=20$ e $K_d=40$. A temperatura inicial é de aproximadamente 32°C. O sistema converge para o valor alvo de 20°C em $t \approx 67s$.</p>
<p> $K_p=80$ $K_i=20$ $K_d=40$ </p> <p> Ao aumentar a constante proporcional é atingido mais rapidamente o valor alvo, porém, aumenta a oscilação. </p>	 <p>Gráfico de temperatura (°C) versus tempo (s) para os parâmetros $K_p=80$, $K_i=20$ e $K_d=40$. A temperatura inicial é de aproximadamente 32°C. O sistema converge para o valor alvo de 20°C em $t \approx 26s$.</p>



De salientar que não se alterou a constante derivativa dado que o sistema já se encontra bastante estável e esta variável tem como intuito melhorar a estabilidade do sistema. Isto ocorre dado que, apesar de o *peltier* arrefecer, o fantoma continua a aquecer, contrariando-o e, portanto, diminuindo a tendência de destabilização e oscilação da temperatura.

Assim, de acordo com os gráficos obtidos, é possível afirmar que os conjuntos de valores mais adequados são os que têm os seguintes parâmetros: $K_p=80$, $K_i=20$ e $K_d=40$ e o de $K_p=100$, $K_i=20$ e $K_d=40$. Assim, sendo que a sua resposta era semelhante, testaram-se ambos os conjuntos de parâmetros até ser atingida uma temperatura menor, 15 °C e não se verificaram alterações significativas na taxa de arrefecimento e na curva obtida (Tabela 5), pelo que se optou pela escolha do primeiro conjunto, onde $K_p=80$.

Tabela 5 - Resposta do *peltier* a diferentes parâmetros até ser atingida a temperatura de 15 °C.

Parâmetros	Gráfico
<p>Kp=80 Ki=20 Kd=40</p>	 <p>O gráfico mostra a temperatura em graus Celsius no eixo Y (de 0 a 45) e o tempo em segundos no eixo X (de 0 a 100). Uma linha horizontal vermelha indica o ponto de setpoint em 15°C. A curva azul representa a temperatura real, que começa em 35°C, permanece constante por cerca de 5 segundos, e então decai suavemente, cruzando o setpoint em aproximadamente 15 segundos e estabilizando-se em 15°C após cerca de 100 segundos.</p>
<p>Kp=100 Ki=20 Kd=40</p>	 <p>O gráfico mostra a temperatura em graus Celsius no eixo Y (de 0 a 45) e o tempo em segundos no eixo X (de 0 a 100). Uma linha horizontal vermelha indica o ponto de setpoint em 15°C. A curva azul representa a temperatura real, que começa em 35°C, permanece constante por cerca de 5 segundos, e então decai suavemente, cruzando o setpoint em aproximadamente 15 segundos e estabilizando-se em 15°C após cerca de 100 segundos.</p>

Neste sentido, tendo em consideração os parâmetros escolhidos, realizaram-se vários testes até serem atingidas temperaturas distintas, 20 °C e 15° C e, após ser alcançada a temperatura alvo, manteve-se essa temperatura durante mais 60 segundos para verificar o comportamento de cada uma das curvas ao longo do tempo, apresentadas respetivamente na Figura 41 e Figura 42.

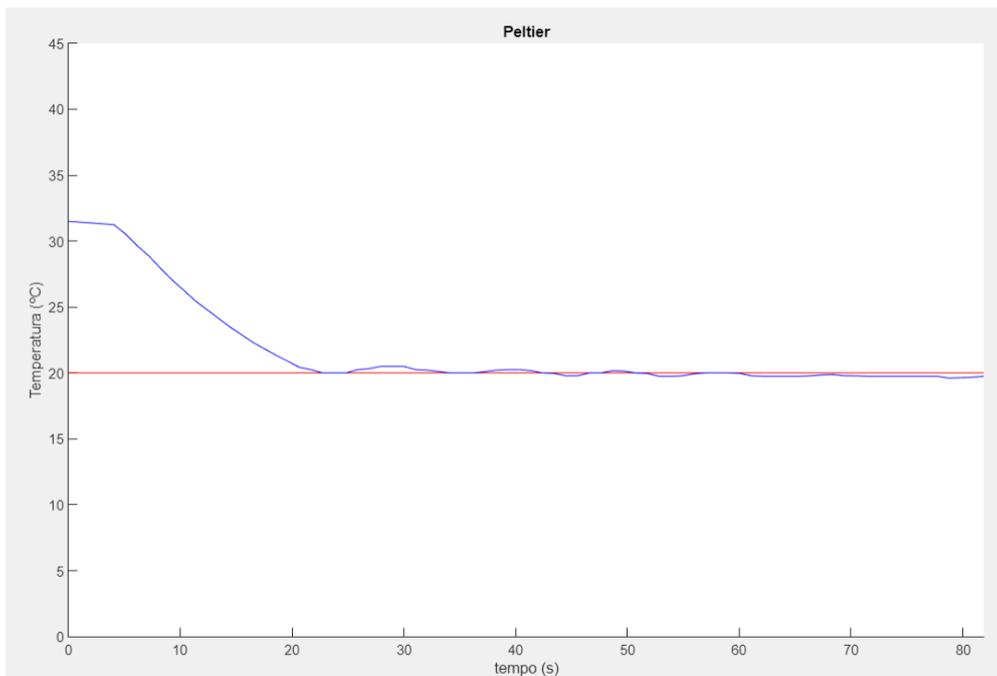


Figura 41 - Resposta do *peltier* até ser atingida a temperatura de 20 °C.

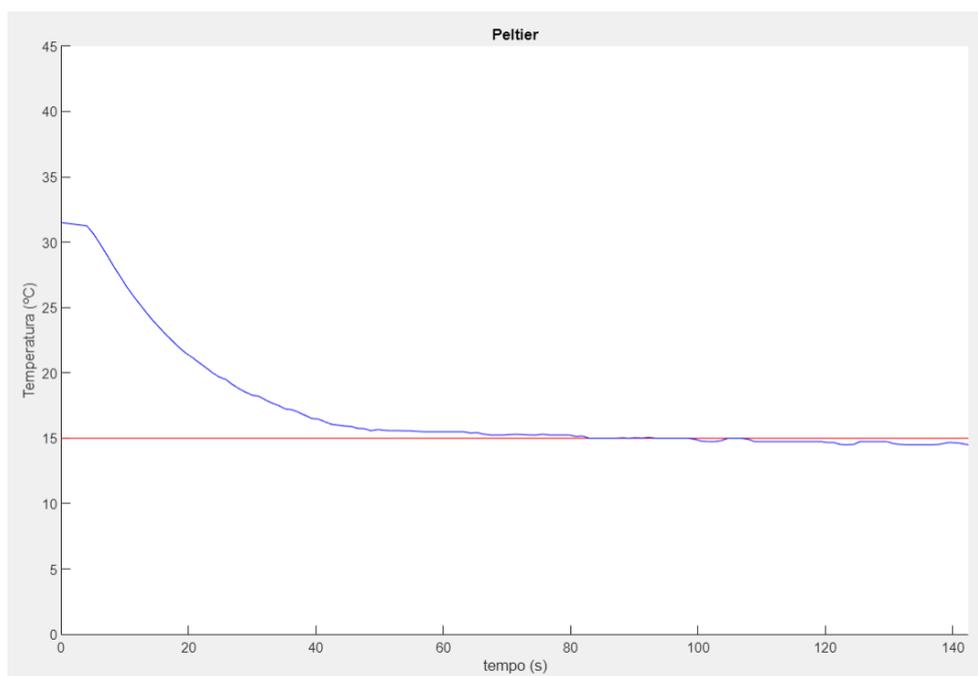


Figura 42 - Resposta do *peltier* até ser atingida a temperatura de 15 °C.

Pela análise das Figuras é possível confirmar que, após ser atingida a temperatura alvo o sistema consegue mantê-la durante, pelo menos, 60 segundos, tendo sido verificada somente uma oscilação de até 1 °C. Ademais, conclui-se também que, se se utilizasse um ganho proporcional superior a curva estabilizaria a um valor inferior à temperatura alvo, o que não é desejável.

Além disso, realizou-se uma experiência na qual se pretendia alcançar uma temperatura de 10 °C, demonstrada na Figura 43. No entanto, apesar de ter sido possível, demorou cerca de 10 minutos. Assim, é admissível afirmar que, muito dificilmente, é atingida uma temperatura inferior a 10 °C.

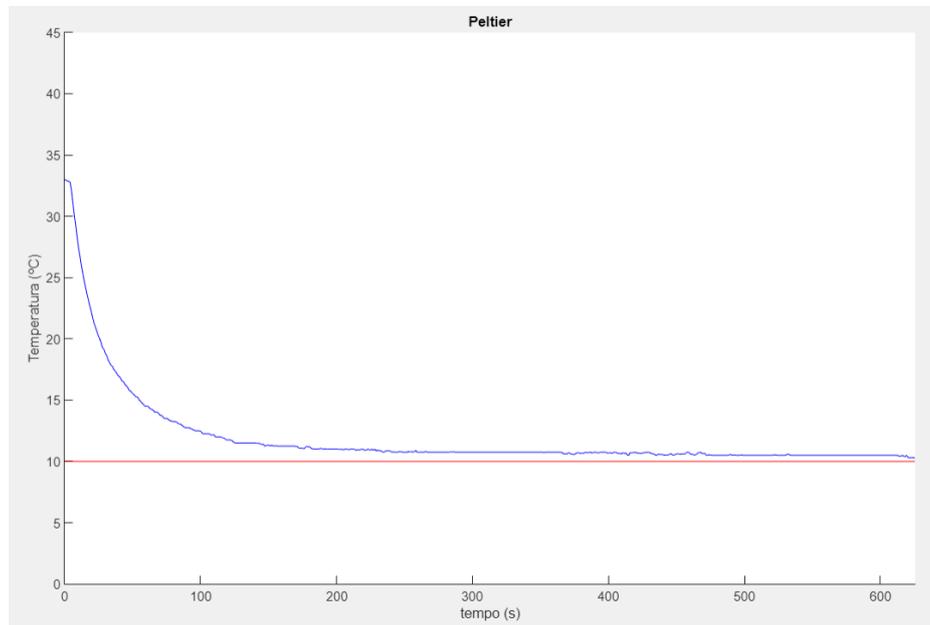


Figura 43 - Resposta do peltier até ser atingida a temperatura de 10 °C.

Note-se que, nas experiências realizadas, a temperatura inicial registada nos *peltiers* era entre 32 e 34 °C ao invés de 37 °C, a temperatura do fantoma. Pensa-se que isto ocorra dado que, no instante inicial, a bomba já se encontrava ligada e, como tal, já havia água a circular, fazendo com que o *peltier* arrefecesse.

5.2.2 REGIÃO QUENTE E DISSIPADOR

Um dos principais problemas subjacentes à técnica de arrefecimento focal prende-se com a dissipação do calor gerado pela região quente do *peltier* de maneira a extrair o calor por ele gerado. Além do dissipador ser crucial para evitar que o *peltier* aqueça, é também necessário para impedir que a região quente atinja uma temperatura superior a 42 °C, dado que, caso a temperatura interna corporal alcance um valor superior a 42 °C, começam a desnaturar-se algumas enzimas e proteínas. Neste sentido, é fundamental evitar que se atinjam esses valores de temperatura através de uma remoção efetiva do calor. Assim, de modo a confirmar que o dissipador não ultrapassa esse valor, foi colocada uma câmara térmica a medir a temperatura no mesmo, como se encontra na Figura 44.

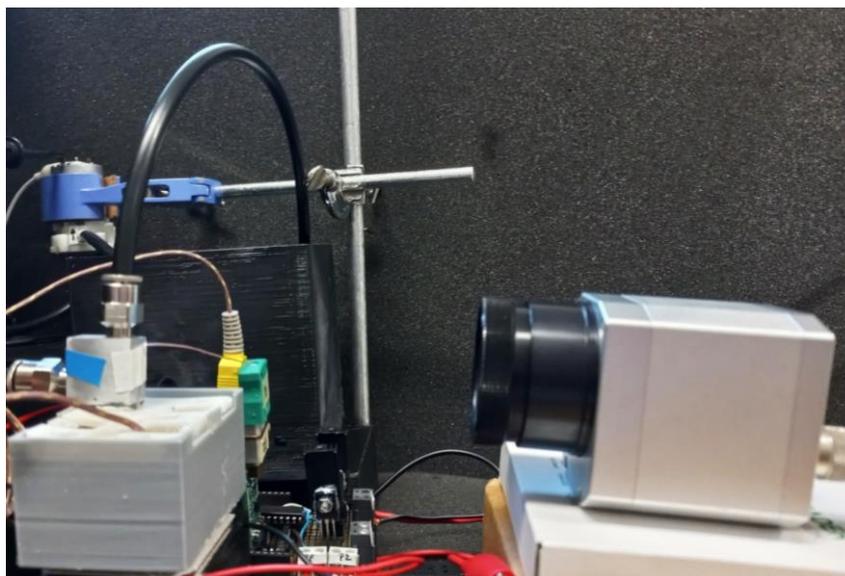


Figura 44 - Medições da temperatura do dissipador com a câmara térmica

Um exemplo do tipo de imagem registado pela câmara térmica encontra-se na Figura 45. Como é possível verificar, além de registar a temperatura da região seleccionada, permite, através de um código de cores, ter a percepção da temperatura de um dado objeto face às superfícies adjacentes. Assim, os objetos a temperaturas superiores possuem cores mais quentes, como o amarelo e o vermelho, já os objetos mais a temperaturas inferiores apresentam a cor azul ou violeta.

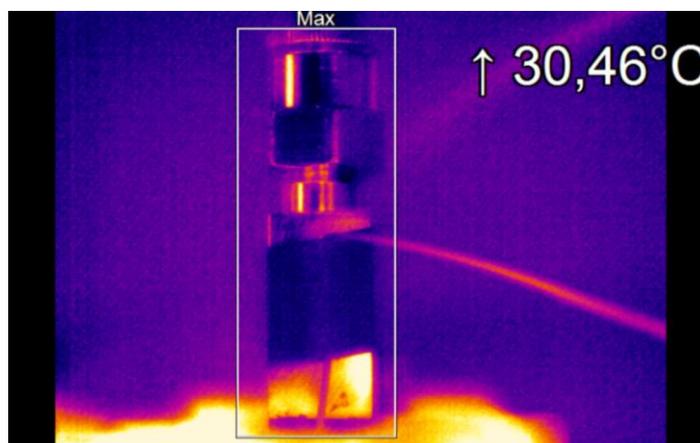


Figura 45 - Imagem obtida na câmara térmica.

É de salientar que foi seleccionada, na câmara térmica, a opção de visualizar a temperatura máxima da área seleccionada de maneira a comprovar que, em local algum, esta era superior a 42 °C.

Desta forma, os testes foram iniciados imediatamente antes de o *peltier* ser arrefecido, portanto já se encontrava água a circular no dissipador e a temperatura do fantoma era próxima de 37 °C. Os resultados de temperatura máxima obtidos na parede do dissipador, pela câmara térmica, encontram-se no gráfico da Figura 46.

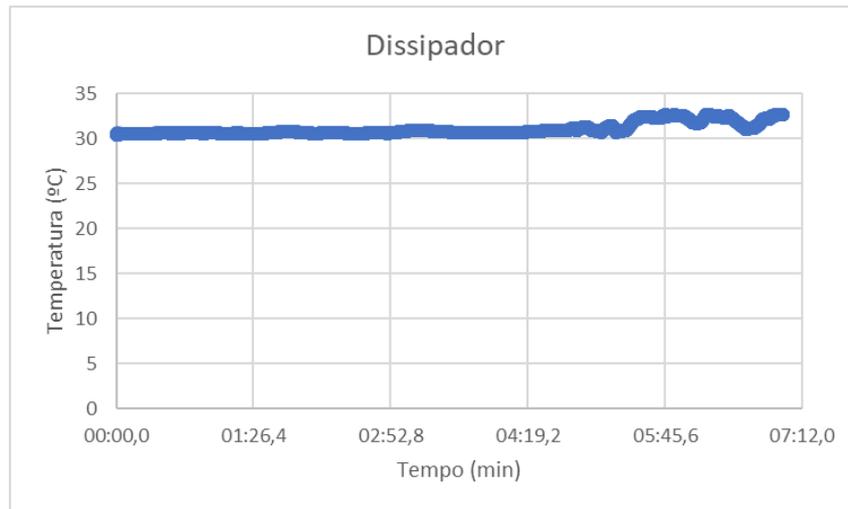


Figura 46 - Temperatura lida no dissipador pela câmara térmica.

Pela análise dos dados do gráfico, é possível confirmar que a temperatura máxima atingida foi 33.64 °C e a mínima foi 30.38 °C. Note-se que, aqui, o *peltier* foi mantido ligado com a corrente de 2A durante mais de 6 minutos e só na parte final da experiência é que a temperatura excedeu ligeiramente os 31 °C e alcançou valores entre 32 e 33 °C. Portanto, sendo que, nas experiências realizadas, o tempo, geralmente, não excedeu os 5 minutos, o dissipador não aqueceu até uma temperatura superior à atingida na experiência com a câmara térmica.

Assim, conclui-se que o dissipador funcionou de acordo com o que seria expectável, retirando eficazmente o calor gerado pelo *peltier*. Desta forma, o dissipador cumpre as funções para o qual foi desenhado visto que a temperatura máxima atingida foi bastante inferior a 42 °C.

Para finalizar, estes valores permitem também compreender a razão pela qual, no *peltier*, a temperatura inicial ronda os 33 a 34 °C ao invés de rondar os 37 °C, temperatura do fantoma.

CAPÍTULO 6. CONCLUSÃO E TRABALHO FUTURO

Nesta secção serão descritas, respetivamente, as conclusões retiradas ao longo da presente Dissertação e propostas alterações de melhoria ao sistema desenvolvido tendo em vista a aplicação do mesmo futuramente.

6.1 CONCLUSÃO

O sistema desenvolvido consiste num dispositivo eletrónico que tem como intuito o controlo e monitorização da epilepsia focal. A necessidade de um dispositivo assim prende-se com o facto de que, aproximadamente 30% dos doentes apresenta resistência a fármacos antiepiléticos. Sendo que a utilização de fármacos é a principal forma de controlo desta patologia, têm surgido novas técnicas para colmatar a sua ineficiência. A técnica de neuromodulação térmica foi a selecionada para suprimir a atividade epiléptica focal. Sabe-se que, se o cérebro for arrefecido até uma temperatura entre 10 °C e 25 °C, e, se for utilizada uma temperatura de 15 a 20 °C por um período inferior a 30 minutos, o arrefecimento não provoca efeitos adversos nem danos cerebrais, porém, está comprovado que permite suprimir a atividade elétrica neuronal. Neste sentido, utilizou-se a técnica mencionada para o desenvolvimento do dispositivo em questão.

A elaboração do sistema implementado combinou várias etapas. Inicialmente foi necessário construir um sistema de arrefecimento, no qual se utilizaram dispositivos termoelétricos, os *peltiers*. Apesar da sua ótima capacidade de bombear calor, os *peltiers* têm como desvantagem a necessidade de dissipar o calor gerado pelo lado quente, portanto, foi concebido um dissipador com um líquido circulante no interior para retirar esse calor. Em seguida, para o testar construiu-se um fantoma, que permite repercutir termicamente o cérebro, no que diz respeito à resposta térmica ao arrefecimento e à temperatura alvo atingida, sendo por isso mantido a uma temperatura de aproximadamente 37 °C, temperatura média do cérebro. No final, foi necessário comprovar que ambos funcionavam de acordo com o previsto e, para tal, foram realizados diversos testes. De modo a controlar a temperatura alvo, tanto do *peltier* como do fantoma, foi utilizado um controlador PID no qual os parâmetros foram ajustados mediante a velocidade de arrefecimento pretendida e a variação de temperatura obtida após ser alcançada pela primeira vez a temperatura alvo.

6.1.1 FANTOMA

O fantoma tem como intuito mimetizar termicamente o cérebro. O cérebro é composto por tecido cerebral e sangue, e estes possuem, respetivamente, entre 75 a 95% e 51% de água na sua composição. Neste sentido, pode-se afirmar que a densidade e condutividade térmica do cérebro são idênticas às da água. Assim, selecionou-se para material do fantoma um polímero superabsorvente (SAP) que possui uma elevada capacidade de absorção da água e, como tal, possui propriedades térmicas semelhantes às da água.

Além disso, o cérebro tem uma temperatura média de cerca de 37 °C, pelo que é fulcral que o fantoma permita atingir e manter essa temperatura. Segundo os gráficos de aquecimento do fantoma, é visível alguma oscilação, característica do próprio controlador, porém vê-se uma clara tendência para a temperatura alvo, os 37 °C. Apesar dessa oscilação, os testes de arrefecimento dos *peltiers* ocorreram somente quando a temperatura do fantoma assumia valores iguais ou superiores a 37 °C.

Outra das questões necessárias a considerar para mimetizar o cérebro consiste em assemelhar-se a ele em termos de resposta térmica. O fantoma tem tendência a aquecer em resposta ao arrefecimento do peltier, contrariando o arrefecimento, no entanto era possível melhorar este aspeto e simular os efeitos térmicos tendo em consideração a circulação sanguínea. Note-se que foi utilizado um fantoma de pequenas dimensões comparativamente ao tamanho do cérebro, dado que o objetivo consiste somente em arrefecer um foco epiléptico e, portanto, uma certa região de um dos hemisférios cerebrais. Porém, de modo a melhorar a resposta do fantoma ao arrefecimento poderia ser replicada a principal vasculatura cerebral, o círculo de *Willis*, que fornece o fluxo de sangue entre as circulações anterior e posterior do cérebro.

Neste sentido, apesar de poderem ser realizadas alterações para melhorar o fantoma, é possível afirmar que este cumpriu o seu objetivo, e foi possível replicar termicamente o cérebro.

6.1.2 PELTIER

O objetivo do dispositivo desenvolvido prende-se com o arrefecimento cerebral de pacientes com epilepsia focal até temperaturas entre 10 °C e 25 °C de modo a atenuar ou até suprimir a atividade epiléptica focal. Neste sentido, foi necessário garantir que o *peltier* alcançasse essas temperaturas.

De acordo com os resultados, foi atingida uma temperatura de 20 °C em cerca de 25 segundos, porém, para atingir uma temperatura de 10 °C foram necessários cerca de 10 minutos. Como seria expectável, a velocidade à qual é atingida uma dada temperatura varia consoante a temperatura a

alcançar, sendo que quanto menor a temperatura alvo, maior o tempo que é necessário para que o peltier arrefeça até essa temperatura. Note-se que, mesmo que o peltier continuasse ligado com a corrente máxima, dificilmente era atingida uma temperatura inferior a 10 °C.

Sabe-se que uma crise focal pode durar desde poucos segundos a cerca de 2 minutos [78], [79]. Portanto, apesar de ter sido atingida a temperatura necessária para suprimir a atividade epilética, se a crise for mais breve o dispositivo não permite parar a atividade através do arrefecimento. Porém, se for implementado um sistema de detecção de crises, independentemente da duração expectável da crise, é possível antever o ataque epilético, o que permite arrefecer o foco epilético e consequentemente interromper a atividade elétrica neuronal antes do ataque propriamente dito.

Assim, conclui-se que o dispositivo cumpre o objetivo proposto, permitindo arrefecer o cérebro até à temperatura indicada suprimindo a atividade elétrica.

6.1.3 DISSIPADOR

Relativamente ao dissipador é possível concluir que este cumpre o seu propósito, dado que permite retirar o calor do lado quente do peltier sem atingir uma temperatura superior a 42 °C, temperatura à qual desnaturam proteínas e enzimas. Ademais, concluiu-se ser necessário o uso de um líquido circulante, caso contrário não eram atingidas temperaturas tão baixas do lado frio e, possivelmente era alcançada uma temperatura superior do lado quente. Sabe-se que a temperatura do dissipador não foi superior a 34 °C devido à existência de água a circular no seu interior, fazendo com que essa temperatura se mantivesse aproximadamente constante, o que realça a importância da utilização de água para este sistema.

6.2 TRABALHO FUTURO

A presente Dissertação contribuiu, não só para o desenvolvimento de um dispositivo eletrónico, mas também para o teste e comprovação da eficácia do mesmo. No entanto, apesar de todo o trabalho desenvolvido, é possível melhorar diversos aspetos tendo em vista a utilização em pacientes.

6.2.1 DIMENSÕES

A principal questão estética a melhorar no sistema consiste em miniaturizá-lo tanto quanto possível, dado que, apesar de ser funcional e cumprir com o objetivo proposto, não é prático um sistema de grandes dimensões.

Apesar de se terem diminuído as dimensões do circuito de controlo ao colocá-lo na *veroboard*, idealmente, o circuito deveria ser implementado numa PCB (placa de circuito impresso) e esta, por sua vez, no interior de uma caixa ou algo que a protegesse.

Também o dissipador podia sofrer alterações relativas ao seu tamanho. Como explicitado, foram projetados, em modelos tridimensionais, dissipadores de menores dimensões, no entanto, por uma questão de disponibilidade e facilidade de obtenção, foi construído um maior.

6.2.2 CORRENTE DO PELTIER

Na secção anterior concluiu-se que, apesar de o dispositivo ter alcançado a temperatura indicada, entre 10 °C e 20 °C, comparando com a duração total de uma crise epiléptica focal, era interessante conseguir diminuir a taxa de arrefecimento do peltier. Isto pode ser conseguido através do aumento da corrente para valores superiores a 2 A e através da utilização de outros parâmetros de controlo. Porém, mesmo com a corrente de 2 A o dispositivo demora cerca de 25 segundos a atingir os 20 °C, portanto alterar somente os parâmetros PID não é solução, esta estratégia deve ser combinada com o aumento da corrente para se traduzir numa diminuição da velocidade de arrefecimento.

6.2.3 RESPOSTA TÉRMICA DO FANTOMA

Apesar de o fantoma ter sido controlado de maneira a aquecer durante o arrefecimento do dispositivo desenvolvido e manter a sua temperatura a 37 °C, é possível melhorar a sua resposta térmica. Desta forma, sabendo que o cérebro é constituído por tecido cerebral e sangue é necessário mimetizar ambos. Como se encontra supracitado, as semelhanças térmicas consideradas baseiam-se na percentagem de água dos componentes cerebrais. Porém, podia ser vantajoso replicar os efeitos de regulação térmica da circulação sanguínea. O círculo de *Willis* é o principal conjunto vasos sanguíneos no cérebro e distribui o calor vindo do metabolismo celular, portanto podia ser útil considerá-lo no fantoma. Para tal, pode ser construído um fantoma de maiores dimensões onde podem ser colocados tubos a bombear um fluido, por exemplo a água, à temperatura de 37 °C de modo a replicar a circulação de sangue.

6.2.4 CONTROLO

Outra das alterações a realizar de modo a melhorar o sistema consiste em aprimorar o controlo.

Relativamente ao fantoma, podem ser testados outros parâmetros PID de modo a tentar diminuir a oscilação de valores e melhorar a estabilidade do sistema.

No que concerne ao *peltier*, testaram-se vários parâmetros PID e, tendo em consideração os valores testados, seleccionou-se o que mais se adequava para ser atingida uma temperatura de 15 a 20 °C. No entanto, podia ser útil, tendo em consideração a corrente do *peltier* em função da temperatura atingida, fazer simulações numa ferramenta em MATLAB, o *Simulink*, para obter os melhores parâmetros.

Também era proveitoso, além de determinar somente a temperatura alvo a atingir, conseguir determinar a velocidade de arrefecimento. Para isso era necessário colocar na interface uma nova variável, o tempo até ser atingida a temperatura alvo. Em seguida, era essencial que o sistema respondesse em concordância, isto é, ajustasse os parâmetros PID de modo que, mediante a temperatura alvo e o tempo até essa temperatura fosse atingida, variasse a curva de arrefecimento.

Além disso, sabendo que o aumento de temperatura nos transístores de *Darlington* modifica a corrente fornecida aos peltiers, podia ser benéfico implementar um sistema de refrigeração ou alterar o dissipador acoplado ao transístor para que o controlo da temperatura não fosse influenciado por isso.

6.2.5 MATERIAIS PARA TESTE E IMPLEMENTAÇÃO EM HUMANOS

O dispositivo implementado tem como finalidade o uso em pacientes com epilepsia focal, pelo que é relevante ter em consideração algumas questões de biocompatibilidade para que tal seja possível. Apesar de terem sido estudados os materiais e equipamento necessários para a elaboração desse sistema, não foi possível cumprir todos os parâmetros para uso clínico.

Neste sentido, o dispositivo desenvolvido repercute a técnica, o aspeto e os parâmetros eletrónicos necessários para a implementação de um dispositivo médico, no entanto é necessário garantir ainda a biocompatibilidade e esterilização do sistema para que tal possa ser utilizado para terapêutica em pacientes com epilepsia.

Um material é biocompatível quando apresenta uma resposta apropriada do hospedeiro numa dada aplicação específica, isto é, quando em contacto com o corpo humano não provoca resposta inflamatória ou nenhum outro efeito adverso no ser humano. Assim, o termo biocompatibilidade é utilizado para descrever os requisitos biológicos de um biomaterial [80], [81].

Neste sentido, apesar de não estar em contacto direto com o cérebro, era indicado alterar o material do dissipador, de alumínio para outro metal biocompatível, como o aço inoxidável, o titânio, o irídio ou o ouro. Para tal alteração é essencial ter em consideração a condutividade térmica do material (Tabela 6), dado que esta tem de ser próxima do alumínio, cerca de 200 W/m K para ser retirado eficazmente o calor gerado pela parte quente do *peltier*.

Tabela 6 - Condutividade térmica dos materiais [82].

Material	Aço Inoxidável	Titânio puro	Ligas Titânio	Iridio	Ouro
Condutividade Térmica (W/m K)	13 - 15	20	7 - 9	147	318

Além disso, seria útil cobrir todo o sistema com um revestimento biocompatível. Apesar de terem sido selecionados materiais biocompatíveis, por exemplo, os fios da alimentação do *peltier*, se entrarem em contacto com o cérebro podem causar efeitos adversos. Portanto, era relevante revestir o sistema com PDMS (Polidimetilsiloxano) ou outro material biocompatível [83].

Se fossem realizadas as alterações citadas e fosse garantida a esterilização de todo o sistema que estaria em contacto com o cérebro, nomeadamente do suporte dos *peltiers*, o sistema encontrava-se apto para ser utilizado em humanos.

Apesar de, feitas estas alterações, estarem garantidas as questões de biocompatibilidade do dispositivo, era ainda necessário cumprir com a restante documentação determinada pela EMA, presente no Anexo I - Legislação. Cumprindo isso, seria então possível testar, em humanos, o dispositivo concebido.

6.2.6 SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO

Para garantir a monitorização das crises epiléticas e aquisição dos sinais elétricos neuronais, era necessário acoplar ainda um outro sistema, no entanto, apesar de terem sido estudadas todas as técnicas para tal e ter sido desenvolvido um protótipo que apresenta a possibilidade de o incorporar, tal sistema não foi implementado.

Como se encontra descrito, estudou-se a melhor técnica de monitorização da epilepsia, tendo-se concluído que o ECoG permite localizar, com mais precisão, o foco epilético e adquirir sinais menos suscetíveis a ruído e a artefactos, dado que os eléctrodos se encontram em contacto direto com o cérebro. E, visto que o dispositivo teria de estar, também ele, em contacto com o cérebro, fazia sentido optar por

esta abordagem mais invasiva. Além disso, na concessão do suporte do dispositivo foram colocados orifícios para colocação de elétrodos de ECoG (Figura 15). Contudo, não foi possível incorporar este sistema de aquisição no dispositivo desenvolvido, sendo assim sugerido para trabalho futuro.

Durante as fases prodromal e aura da crise que antecedem o ataque epilético, a fase ictal, existe uma alteração ao nível dos sinais elétricos neuronais. Assim, a deteção destes achados permitia antever a chegada das crises epiléticas e assim iniciar o arrefecimento antes da ocorrência do ataque, possibilitando que o mesmo fosse evitado.

Após serem realizadas todas as alterações supracitadas seria então possível obter um sistema de arrefecimento focal cerebral passível de utilizar em doentes com epilepsia refratária capaz de monitorizar e controlar a atividade epilética focal.

REFERÊNCIAS

- [1] B. Mayuri, "A Review on Epilepsy," *J. Med. Sci. Clin. Res.*, vol. 7, no. 3, pp. 1362–1369, 2019, doi: 10.18535/jmscr/v7i3.229.
- [2] F. J. López González *et al.*, "Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives," *Neurol. (English Ed.)*, vol. 30, no. 7, pp. 439–446, 2015, doi: 10.1016/j.nrleng.2014.04.002.
- [3] T. Oku *et al.*, "The influence of focal brain cooling on neurophysiopathology: Validation for clinical application - Laboratory investigation," *J. Neurosurg.*, vol. 110, no. 6, pp. 1209–1217, 2009, doi: 10.3171/2009.1.JNS08499.
- [4] F. Masami *et al.*, "Application of focal cerebral cooling for the treatment of intractable epilepsy," *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, vol. 50, no. 9, pp. 839–844, 2010, doi: 10.2176/nmc.50.839.
- [5] J. J. Falco-Walter, I. E. Scheffer, and R. S. Fisher, "The new definition and classification of seizures and epilepsy," *Epilepsy Res.*, vol. 139, no. November 2017, pp. 73–79, 2018, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.
- [6] "SEIZURE CLASSIFICATION." <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/seizure-classification-groupoverview.html> (accessed Nov. 20, 2021).
- [7] L. Kandratavicius *et al.*, "Animal models of epilepsy: Use and limitations," *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 10, no. September, pp. 1693–1705, 2014, doi: 10.2147/NDT.S50371.
- [8] I. E. Scheffer *et al.*, "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 512–521, 2017, doi: 10.1111/epi.13709.
- [9] P. Boon, S. Ferrao Santos, A. C. Jansen, L. Lagae, B. Legros, and S. Weckhuysen, "Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update," *Acta Neurol. Belg.*, vol. 121, no. 1, pp. 241–257, 2021, doi: 10.1007/s13760-020-01488-y.
- [10] A. F. Physician, "Epilepsy : Treatment Options," 2017.
- [11] S. Luan, I. Williams, K. Nikolic, and T. G. Constandinou, "Neuromodulation: Present and emerging methods," *Front. Neuroeng.*, vol. 7, no. JUL, p. 27, Jul. 2014, doi: 10.3389/FNENG.2014.00027/XML/NLM.
- [12] C. Ferreirinha, "Dieta cetogénica - em que consiste, alimentos a incluir e excluir." <https://www.saudebemestar.pt/pt/blog/nutricao/dieta-cetogenica/> (accessed Dec. 20, 2021).
- [13] T. Abe *et al.*, "Optimal Design of Neuroprotective Focal Brain Cooling Device Using Surrogate

- Model Approach,” *IEEE Trans. Med. Robot. Bionics*, vol. 2, no. 4, pp. 681–691, 2020, doi: 10.1109/TMRB.2020.3020687.
- [14] M. D. Smyth and S. M. Rothman, “Focal Cooling Devices for the Surgical Treatment of Epilepsy,” *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 22, no. 4, pp. 533–546, 2011, doi: 10.1016/j.nec.2011.07.011.
- [15] W. Löscher, A. J. Cole, and M. J. McLean, “Commentary: Physical Approaches for the Treatment of Epilepsy: Electrical and Magnetic Stimulation and Cooling,” *Neurotherapeutics*, vol. 6, no. 2, pp. 258–262, 2009, doi: 10.1016/j.nurt.2009.01.014.
- [16] P. Ryvlin and L. E. Jehi, “Neuromodulation for Refractory Epilepsy,” *Epilepsy Curr.*, p. 153575972110655, 2021, doi: 10.1177/15357597211065587.
- [17] A. Mertens, R. Raedt, S. Gadeyne, E. Carrette, P. Boon, and K. Vonck, “Recent advances in devices for vagus nerve stimulation,” *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 15, no. 8, pp. 527–539, 2018, doi: 10.1080/17434440.2018.1507732.
- [18] “Vagus nerve stimulation - Mayo Clinic.” <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/vagus-nerve-stimulation/about/pac-20384565> (accessed Jan. 16, 2022).
- [19] R. S. Fisher, “Therapeutic devices for epilepsy,” *Ann. Neurol.*, vol. 71, no. 2, pp. 157–168, 2012, doi: 10.1002/ana.22621.
- [20] A. Goyal *et al.*, “The development of an implantable deep brain stimulation device with simultaneous chronic electrophysiological recording and stimulation in humans,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 176, p. 112888, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.BIOS.2020.112888.
- [21] R. J. Coffey, “Deep brain stimulation devices: A brief technical history and review,” *Artif. Organs*, vol. 33, no. 3, pp. 208–220, 2009, doi: 10.1111/j.1525-1594.2008.00620.x.
- [22] M. K. Lyons, “Deep brain stimulation: Current and future clinical applications,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 86, no. 7, pp. 662–672, 2011, doi: 10.4065/mcp.2011.0045.
- [23] S. Carrette, P. Boon, M. Sprengers, R. Raedt, and K. Vonck, “Responsive neurostimulation in epilepsy,” *Expert Rev. Neurother.*, vol. 15, no. 12, pp. 1445–1454, 2015, doi: 10.1586/14737175.2015.1113875.
- [24] R. C. Wykes, D. M. Kullmann, I. Pavlov, and V. Magloire, “Optogenetic approaches to treat epilepsy,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 260, pp. 215–220, 2016, doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.06.004.
- [25] J. K. Tung, K. Berglund, and R. E. Gross, “Optogenetic Approaches for Controlling Seizure Activity,” *Brain Stimul.*, vol. 9, no. 6, pp. 801–810, 2016, doi: 10.1016/j.brs.2016.06.055.
- [26] S. M. Goetz and Z. De Deng, “The development and modelling of devices and paradigms for

- transcranial magnetic stimulation," *Int. Rev. Psychiatry*, vol. 29, no. 2, pp. 115–145, 2017, doi: 10.1080/09540261.2017.1305949.
- [27] "Estimulação magnética transcraniana - Mayo Clinic." <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/transcranial-magnetic-stimulation/about/pac-20384625> (accessed Aug. 29, 2022).
- [28] T. Prescott, B. Mitchinson, and R. Grant, "Vibrissal behavior and function," *Scholarpedia*, vol. 6, no. 10, p. 6642, 2011, doi: 10.4249/scholarpedia.6642.
- [29] J. Soriano *et al.*, "Differential temperature sensitivity of synaptic and firing processes in a neural mass model of epileptic discharges explains heterogeneous response of experimental epilepsy to focal brain cooling," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 13, no. 10, pp. 1–26, 2017, doi: 10.1371/journal.pcbi.1005736.
- [30] A. M. Tishin, Y. I. Spichkin, V. I. Zverev, and P. W. Egolf, "A review and new perspectives for the magnetocaloric effect: New materials and local heating and cooling inside the human body," *Int. J. Refrig.*, vol. 68, pp. 177–186, 2016, doi: 10.1016/j.ijrefrig.2016.04.020.
- [31] H. H. Zhang, Y. Liu, X. Y. Z. Xiong, G. M. Shi, C. Y. Wang, and W. E. I. Sha, "Investigating thermal cooling mechanisms of human body under exposure to electromagnetic radiation," *IEEE Access*, vol. 7, pp. 9697–9703, 2019, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2891696.
- [32] K. Hata *et al.*, "Epileptic Seizure Suppression by Focal Brain Cooling with Recirculating Coolant Cooling System: Modeling and Simulation," *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 27, no. 2, pp. 162–171, 2019, doi: 10.1109/TNSRE.2019.2891090.
- [33] P. E. V. Van Kerrebroeck, "NEUROMODULATION AND OTHER ELECTROSTIMULATORY TECHNIQUES," pp. 905–914, Feb. 2004, doi: 10.1142/9789812561763_0028.
- [34] F. Walton, E. McGlynn, R. Das, H. Zhong, H. Heidari, and P. Degenaar, "Magneto-Optogenetic Deep-Brain Multimodal Neurostimulation," *Adv. Intell. Syst.*, vol. 4, no. 3, p. 2100082, Mar. 2022, doi: 10.1002/AISY.202100082.
- [35] M. R. Islam and J. M. Abdullah, "Age-dependent electroencephalographic differences in the genetic absence epilepsy rats from strasbourg (GAERS) model of absence epilepsy," *Malaysian J. Med. Sci.*, vol. 21, pp. 33–39, 2014.
- [36] B. Csernyus *et al.*, "Recent antiepileptic and neuroprotective applications of brain cooling," *Seizure*, vol. 82, no. April, pp. 80–90, 2020, doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.018.
- [37] S. Nomura *et al.*, "Effects of focal brain cooling on extracellular concentrations of neurotransmitters in patients with epilepsy," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 627–634, 2017, doi: 10.1111/epi.13704.

- [38] S. Nomura *et al.*, “Reduction of spike generation frequency by cooling in brain slices from rats and from patients with epilepsy,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 39, no. 11, pp. 2286–2294, 2019, doi: 10.1177/0271678X18795365.
- [39] B. Harris, P. Andrews, G. Murray, J. Forbes, and O. Moseley, “Non-invasive head-cooling methods and devices,” 2012, Accessed: Sep. 19, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK127502/>.
- [40] B. L. C. de Paiva *et al.*, “Inducing Brain Cooling Without Core Temperature Reduction in Pigs Using a Novel Nasopharyngeal Method: An Effectiveness and Safety Study,” *Neurocrit. Care*, vol. 32, no. 2, pp. 564–574, 2020, doi: 10.1007/s12028-019-00789-2.
- [41] B. Csernyus *et al.*, “Recent antiepileptic and neuroprotective applications of brain cooling,” *Seizure*, vol. 82, no. September, pp. 80–90, 2020, doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.018.
- [42] F. Rossella, G. Pennelli, and S. Roddaro, *Measurement of the Thermoelectric Properties of Individual Nanostructures*, 1st ed., vol. 98. Elsevier Inc., 2018.
- [43] T. M. Tritt, “Thermoelectric Materials: Principles, Structure, Properties, and Applications,” *Encycl. Mater. Sci. Technol.*, pp. 1–11, 2002, doi: 10.1016/B0-08-043152-6/01822-2.
- [44] I. Terasaki, “Introduction to thermoelectricity,” *Mater. Energy Convers. Devices A Vol. Woodhead Publ. Ser. Electron. Opt. Mater.*, pp. 339–357, 2005, doi: 10.1533/9781845690915.3.339.
- [45] N. Moulitif, A. Divay, E. Joubert, and O. Latry, “Reliability Study of High-Power Mechatronic Components by Spectral Photoemission Microscopy,” *Reliab. High-Power Mechatron. Syst. 2 Aerosp. Automot. Appl. Issues, Test. Anal.*, pp. 241–271, 2017, doi: 10.1016/B978-1-78548-261-8.50008-5.
- [46] R. M. Carvalho and Física, “Desenvolvimento de Dispositivos Termoelétricos Impressos Flexíveis,” 2018.
- [47] H. E. Bakken, H. Kawasaki, H. Oya, J. D. W. Greenlee, and M. A. Howard, “A device for cooling localized regions of human cerebral cortex. Technical note,” *J. Neurosurg.*, vol. 99, no. 3, pp. 604–608, 2003, doi: 10.3171/jns.2003.99.3.0604.
- [48] W. L. Bi, O. Olubiyi, S. Tharin, and A. J. Golby, “Neurosurgical Treatment Planning,” *Handb. Neuro-Oncology Neuroimaging Second Ed.*, pp. 217–229, Apr. 2016, doi: 10.1016/B978-0-12-800945-1.00023-9.
- [49] M. D. Smyth *et al.*, “Temperatures Achieved in Human and Canine Neocortex During Intraoperative Passive or Active Focal Cooling,” *Ther. Hypothermia Temp. Manag.*, vol. 5, no. 2, pp. 95–103, 2015, doi: 10.1089/ther.2014.0025.

- [50] S. J. M. Smith, "EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy," *Neurol. Pract.*, vol. 76, no. 2, 2005, doi: 10.1136/jnnp.2005.069245.
- [51] T. Yang, S. Hakimian, and T. H. Schwartz, "Intraoperative electroCorticoGraphy (ECog): Indications, techniques, and utility in epilepsy surgery," *Epileptic Disord.*, vol. 16, no. 3, pp. 271–279, 2014, doi: 10.1684/epd.2014.0675.
- [52] N. Jeremy Hill *et al.*, "Recording human electrocorticographic (ECoG) signals for neuroscientific research and real-time functional cortical mapping," *J. Vis. Exp.*, no. 64, pp. 1–5, 2012, doi: 10.3791/3993.
- [53] J. Parvizi and S. Kastner, "Promises and limitations of human intracranial electroencephalography," *Nat. Neurosci.*, vol. 21, no. 4, pp. 474–483, 2018, doi: 10.1038/s41593-018-0108-2.
- [54] S. Fauser and A. Schulze-Bonhage, "How large must an epileptic focus be to cause an electrographic status epilepticus - A case report," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, no. 10, pp. 2274–2279, 2004, doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.016.
- [55] T. C. Modules, "Tec Modules Thermoelectric Cooler Modules."
- [56] H. Dinis, J. Fernandes, V. Silva, I. Colmiais, and P. M. Mendes, "Thermal modeling of an implantable brain focal cooling device," *ENBENG 2017 - 5th Port. Meet. Bioeng. Proc.*, 2017, doi: 10.1109/ENBENG.2017.7889425.
- [57] J. Azeredo, "Transferência de Calor e Massa," 2018.
- [58] Y. A. Cengel, *Heat Transference a Practical Approach*, vol. 4, no. 9. 2004.
- [59] R. D. M. Packett, P. J. Brown, G. S. S. Popli, and F. Scott Gayzik, "Development and Validation of a Brain Phantom for Therapeutic Cooling Devices," *J. Biomech. Eng.*, vol. 139, no. 5, 2017, doi: 10.1115/1.4036215.
- [60] C. Piconi, "Alumina," *Compr. Biomater.*, pp. 73–94, 2011, doi: 10.1016/B978-0-08-055294-1.00016-7.
- [61] J. M. Martínez and B. J. Jarosz, "3D perfused brain phantom for interstitial ultrasound thermal therapy and imaging: Design, construction and characterization," *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 5, pp. 1879–1900, 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/5/1879.
- [62] J. Rosner, V. Reddy, and F. Lui, "Neuroanatomy, Circle of Willis," *StatPearls*, Jul. 2021, Accessed: Aug. 08, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534861/>.
- [63] M. Zhang, S. Zhang, Z. Chen, M. Wang, J. Cao, and R. Wang, "Preparation and characterization of superabsorbent polymers based on sawdust," *Polymers (Basel)*, vol. 11, no. 11, 2019, doi:

- 10.3390/polym11111891.
- [64] H. Wang *et al.*, “Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists,” *Front. Neurosci.*, vol. 8, no. SEP, 2014, doi: 10.3389/FNINS.2014.00307.
- [65] P. Garrido, “Elementos de Controlo Automático,” *Licença Creat. Commons Attrib. Share Alike*, 2010, [Online]. Available: <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/pt/>.
- [66] B. Alves, F. Soares, and C. Leão, “Controlo Digital: da Teoria à Simulação Numérica 1.” .
- [67] R. D. Christ and R. L. Wernli, “Power and Telemetry,” *ROV Man.*, pp. 141–161, 2014, doi: 10.1016/B978-0-08-098288-5.00007-5.
- [68] D. Ibrahim, “Advanced PIC32 Projects,” *Des. Embed. Syst. with 32-Bit PIC Microcontrollers MikroC*, pp. 359–442, Jan. 2014, doi: 10.1016/B978-0-08-097786-7.00008-7.
- [69] “Passive Low Pass Filter - Passive RC Filter Tutorial.” https://www.electronicstutorials.ws/filter/filter_2.html (accessed Sep. 03, 2022).
- [70] D. A. Hodges, “Darlington’s contributions to transistor circuit design,” *IEEE Trans. Circuits Syst. I Fundam. Theory Appl.*, vol. 46, no. 1, pp. 102–104, 1999, doi: 10.1109/81.739258.
- [71] J. S. Martins, “Universidade do minho 1994, 1996, 2004,” 2004.
- [72] M. Darlington and T. January, “Complementary power Darlington transistors,” no. January, 2008.
- [73] “Thermocouple technical reference information.” <https://www.sterlingsensors.co.uk/thermocouples> (accessed Aug. 25, 2022).
- [74] “Thermocouple-Thermocouples-What is a thermocouple-Types of thermocouples.” <https://www.thermocoupleinfo.com/> (accessed Aug. 25, 2022).
- [75] “The Demultiplexer (DEMUX) Digital Decoder Tutorial.” https://www.electronicstutorials.ws/combinacion/comb_3.html (accessed Aug. 25, 2022).
- [76] A. Pcr and L. Kit, “Data Sheet Data Sheet,” *고생물학회지*, vol. 31402, no. September 2004. pp. 0–1, 2012, [Online]. Available: http://www.papersearch.net/view/detail.asp?detail_key=10000715.
- [77] “Serial - Documentação de Referência do Arduino.” <https://www.arduino.cc/reference/pt/language/functions/communication/serial/> (accessed Aug. 25, 2022).
- [78] “Focal seizures - Epilepsy Action.” <https://www.epilepsy.org.uk/info/seizures/focal-seizures> (accessed Oct. 17, 2022).
- [79] “Focal Onset Aware Seizures | Epilepsy Foundation.” <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/seizure-types/focal-onset-aware-seizures> (accessed Oct. 17, 2022).

- [80] “Glossary of Biocompatibility Terms | FDA.” <https://www.fda.gov/medical-devices/biocompatibility-assessment-resource-center/glossary-biocompatibility-terms> (accessed Oct. 20, 2022).
- [81] F. Cakir, F. M. Özkal, and E. Sensoz, “Performance Assessment of Biocompatible Metals Used in the Treatment of Femoral Neck Fractures,” *ACS Appl. Bio Mater.*, vol. 5, no. 6, pp. 3013–3022, Jun. 2022, doi: 10.1021/ACSABM.2C00321/ASSET/IMAGES/MEDIUM/MT2C00321_M007.GIF.
- [82] “Materials Database - Thermal Properties - Thermtest Inc.” <https://thermtest.com/thermal-resources/materials-database> (accessed Oct. 20, 2022).
- [83] I. Miranda *et al.*, “Properties and Applications of PDMS for Biomedical Engineering: A Review,” *J. Funct. Biomater.*, vol. 13, no. 1, Mar. 2022, doi: 10.3390/JFB13010002.
- [84] Parlamento Europeu, “Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos,” *J. Of. da União Eur.*, vol. 2013, no. 2, pp. 1–175, 2017.
- [85] “From lab to patient - Timeline | European Medicines Agency.” <https://www.ema.europa.eu/en/from-lab-to-patient-timeline#research-and-development> (accessed Jan. 07, 2022).
- [86] Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, “Regulamento (UE) n° 536/2014 de 16 de abril de 2014,” *J. Of. das Comunidades Eur.*, vol. L158, no. 4, pp. 1–79, 2014.
- [87] “Classificação e fronteiras - INFARMED, I.P.” <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras> (accessed Jan. 12, 2022).
- [88] “How to Study and Market Your Device | FDA.” <https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/how-study-and-market-your-device> (accessed Jan. 07, 2022).
- [89] B. Litt, “Evaluating devices for treating epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 44, no. SUPPL. 7, pp. 30–37, 2003, doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s7.3.x.
- [90] “Regulatory Controls | FDA.” <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/regulatory-controls> (accessed Jan. 11, 2022).
- [91] F. CDRH, “Draft Guidance for Industry , Clinical Investigators , Institutional Review Boards , and Food and Drug Administration Staff FDA Decisions for Investigational Device Exemption (IDE) Clinical Investigations,” *FDA Guid.*, pp. 1–19, 2011.

- [92] R. Beigzadeh, M. Hajialyani, and M. Rahimi, "Heat transfer and fluid flow modeling in serpentine microtubes using adaptive neuro-fuzzy approach," *Korean J. Chem. Eng.*, vol. 33, no. 5, pp. 1534–1550, 2016, doi: 10.1007/s11814-015-0281-x.
- [93] J. Zhang, T. Zhang, S. Prakash, and Y. Jaluria, "Experimental and numerical study of transient electronic chip cooling by liquid flow in microchannel heat sinks," *Numer. Heat Transf. Part A Appl.*, vol. 65, no. 7, pp. 627–643, 2014, doi: 10.1080/10407782.2013.846594.
- [94] K. Hata *et al.*, "CFD-Based Design of Focal Brain Cooling System for Suppressing Epileptic Seizures," *Comput. Aided Chem. Eng.*, vol. 44, pp. 2089–2094, 2018, doi: 10.1016/B978-0-444-64241-7.50343-8.

ANEXO I - LEGISLAÇÃO

De maneira a serem realizados ensaios clínicos em humanos para verificar os efeitos de dispositivos médicos experimentais, é necessário seguir um conjunto de trâmites legais e burocráticos. Além disso, para que os dispositivos sejam disponibilizados no mercado, também existem um conjunto de normas a seguir. Neste sentido, foram investigadas as regulamentações que o permitem fazer.

Na Europa, é a Agência Europeia do Medicamento (EMA – *European Medicines Agency*) que providencia as normas, porém, cada estado-membro da união europeia faculta as autorizações a nível nacional. Nos Estados Unidos da América, é a FDA (*Food and Drug Administration*) quem regulamenta os dispositivos médicos, pelo que os procedimentos são ligeiramente distintos dos aplicados na Europa. Na Figura 47 encontram-se as etapas para disponibilização de dispositivos médicos no mercado de acordo com cada uma das entidades.

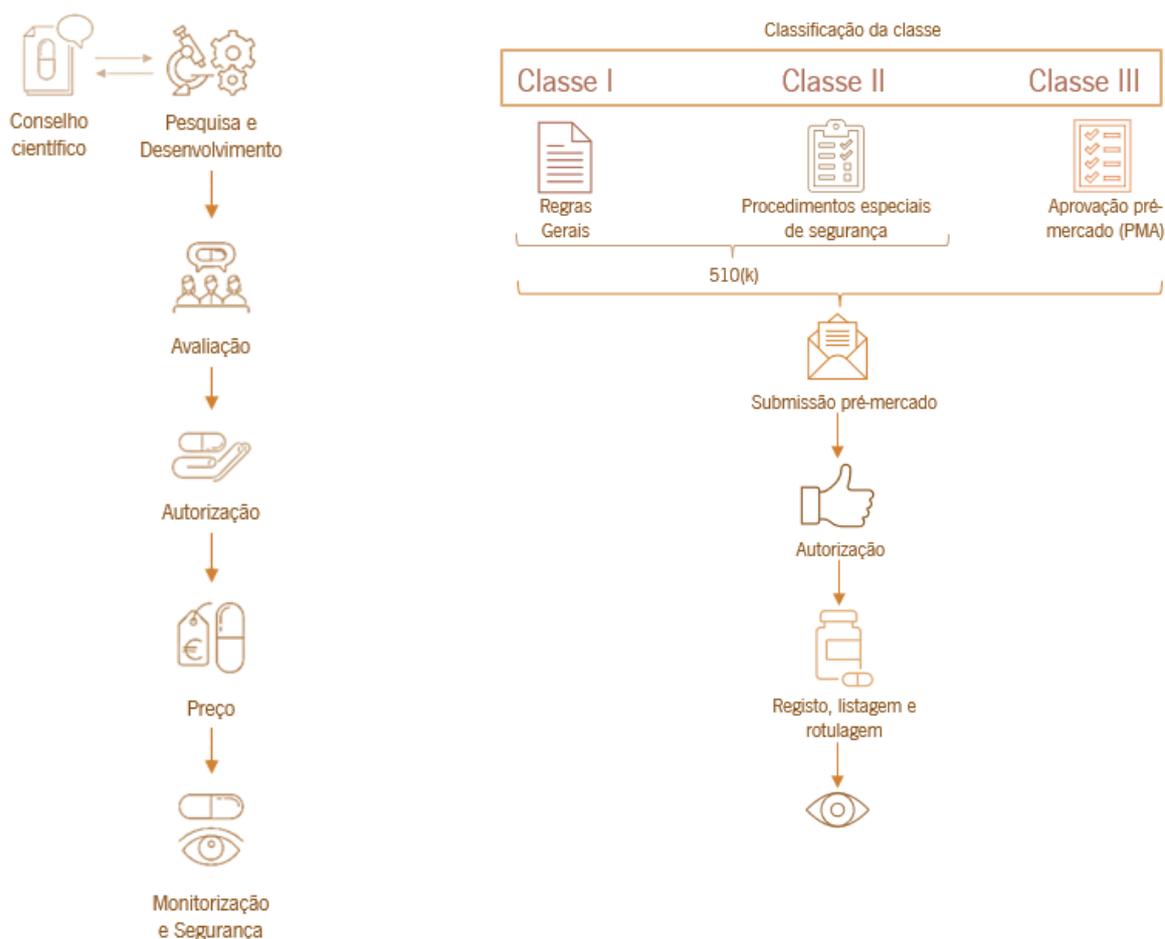


Figura 47 - Etapas necessárias para disponibilizar um dispositivo no mercado de acordo com a EMA, à esquerda, e com a FDA, à direita. (Figura da esquerda adaptada de: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices#medical-devices-leg>).

Segundo a EMA, são considerados dispositivos médicos, todo e qualquer equipamento destinado para fins médicos que possibilite o diagnóstico, prevenção, tratamento e monitorização de lesões ou doenças em humanos [84].

Na União Europeia, para serem disponibilizados no mercado e poderem ser amplamente utilizados, os dispositivos médicos devem passar por um conjunto de etapas, como se pôde verificar na Figura 47. O processo inicia-se com a pesquisa e desenvolvimento de novos dispositivos que suprimam as necessidades atuais. Esta etapa encontra-se associada a uma outra, de aconselhamento. Aquando da pesquisa e desenvolvimento, a EMA pode fornecer aconselhamento científico, orientando quem se encontra a desenvolver o dispositivo a demonstrar que este é eficaz e seguro para os doentes [85].

Em seguida, segue-se uma etapa de avaliação na sequência da requisição de uma autorização de marketing. Aqui, é realizada uma avaliação de conformidade que garanta o cumprimento dos requisitos de segurança e funcionamento legalmente exigidos. Esta avaliação clínica providencia aos dispositivos uma marca CE (conformidade europeia) que é geralmente facultada após uma auditoria do sistema de qualidade do fabricante e, se necessário, uma revisão da documentação técnica relativa à segurança e desempenho do dispositivo, analisando se o seu funcionamento vai de encontro ao esperado. Para tal, é necessário elaborar ensaios clínicos para estudar a eficácia e segurança dos dispositivos tendo em consideração os direitos, a dignidade, a segurança e o bem-estar dos participantes. A 31 de janeiro de 2022 entrará em vigor o novo regulamento de ensaios clínicos. Este contempla as normas a seguir para a realização de investigações em humanos. Inicialmente, os ensaios clínicos devem ser submetidos a uma análise científica e ética e, para a sua realização, deve ser concebida uma autorização. De maneira ser obtida essa autorização é necessário preencher um dossiê de pedido ao(s) Estado(s)-Membro(s) através do “portal da UE”. Em seguida, o Estado-Membro avalia o pedido de acordo com o nível de intervenção do ensaio, os benefícios esperados que devem superar os riscos e inconvenientes previstos, os materiais de fabrico e a rotulagem. No final, o relatório de avaliação declara se o ensaio é ou não aceite e se é necessário cumprir algumas condições específicas para além das citadas no regulamento [84][86].

Posteriormente, a comissão europeia concede a autorização de comercialização na União Europeia e as autoridades nacionais definem o preço dos dispositivos [85]. Após serem autorizados, os dispositivos médicos são inseridos numa base de dados europeia sobre dispositivos médicos (“Eudamed”) e é-lhes atribuído um sistema de identificação única (UDI – *Unique Device Identification*) que integrará uma outra base de dados, de UDIs. Isto, permite a identificação e facilita rastreabilidade dos dispositivos. Seguidamente, o dispositivo é registado e é criado um número único de registo. No caso

de se tratar de dispositivos implantáveis ou pertencentes à classe III, é ainda necessário que o fabricante faça um resumo da segurança e do desempenho clínico do dispositivo [84].

Após a comercialização, é realizada uma monitorização periódica do dispositivo de maneira a analisar continuamente se a sua segurança e eficácia se mantêm [84].

De acordo com a EMA, os dispositivos podem ser integrados nas classes I, IIa, IIb e III, de acordo com o potencial risco para os doentes. Sendo que, de uma forma generalizada, pertencem à classe I os dispositivos de baixo risco, à classe IIa e IIb os dispositivos de risco médio e à classe III os de risco elevado. Porém, esta classificação não é assim tão linear, depende ainda da duração do contacto com o corpo humano, do facto de se tratar ou não de um dispositivo invasivo e da região do organismo exposta ao dispositivo e/ou afetada por ele [84], [87].

Para ser aprovado um dispositivo médico e obter uma autorização de marketing por parte da FDA, nomeadamente do CDRH (*Center for Devices and Radiological Health*) é necessário seguir um protocolo que é constituído por quatro etapas, como se pode ver na Figura 47 **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** [88].

A primeira etapa consiste em classificar o dispositivo e perceber os procedimentos regulatórios aplicáveis. Isto é relevante dado que o processo de aprovação por parte da FDA depende da classe do dispositivo. Segundo a FDA, existem somente três classificações, I, II e III. Na primeira, classe I, englobam-se os dispositivos que representam risco diminuto aos seus utilizadores e apenas é necessário cumprir os procedimentos gerais, aplicados a todos os dispositivos médicos. Na classe II, agregam-se os dispositivos que podem ter algum risco associado à sua utilização, maior que os da classe I. Estes, além dos procedimentos gerais, precisam de cumprir procedimentos especiais que garantem a segurança e eficácia dos dispositivos, onde se incluem alguns requisitos específicos na rotulagem, nos dados pré-mercado, vigilância pós-mercado, entre outros. A classe III inclui os dispositivos que têm risco associado ao seu uso ou são implantáveis e aqueles que oferecem suporte à vida. Os dispositivos que têm esta classificação além do cumprimento das normas gerais, precisam ainda de uma aprovação pré-mercado (PMA – *Premarket Approval*) [88]–[90].

A etapa seguinte compreende a seleção e preparação da submissão pré-mercado. Aqui, pode ser necessária uma notificação pré-mercado, denominada de 510(k), no caso de serem dispositivos de classe I e II. No entanto estes podem estar isentos desta notificação caso não excedam as limitações de isenção estabelecidas. Como referido anteriormente, os dispositivos de classe III necessitam de uma PMA. E no caso de se tratar de pacientes com doenças raras, os dispositivos de classe III carecem da obtenção de uma designação de HDU (*Humanitarian Use Device*) para, posteriormente, serem elegíveis

para o HDE (*Humanitarian Device Exemption*), que providencia um conjunto de normas para estes dispositivos. Além disso, ainda nesta etapa, caso o dispositivo seja inovador e não haja nenhum com uma tecnologia idêntica no mercado, é necessário solicitar uma classificação nova. Para finalizar, podem ainda ser essenciais testes clínicos e não clínicos bem como controlos de design e rotulagem que devem ser igualmente preparados para submissão. No caso de ser necessária investigação clínica é exigida a submissão e posterior aprovação de um IDE (*Investigation Device Exemption*), para que um dispositivo experimental seja utilizado em estudos clínicos. Geralmente, os dispositivos que necessitam de estudos clínicos para corroborar a sua eficácia pertencem classe III, visto que estes estudos servem de apoio ao PMA. Além da aprovação do IDE, para a avaliação clínica dos dispositivos experimentais, é requerido o consentimento dos pacientes envolvidos, a correta rotulagem do dispositivo a informar que é somente para uso experimental, e dados e/ou relatórios da investigação [88], [91].

A terceira etapa consiste na preparação das informações para a submissão pré-mercado e envio da mesma [88].

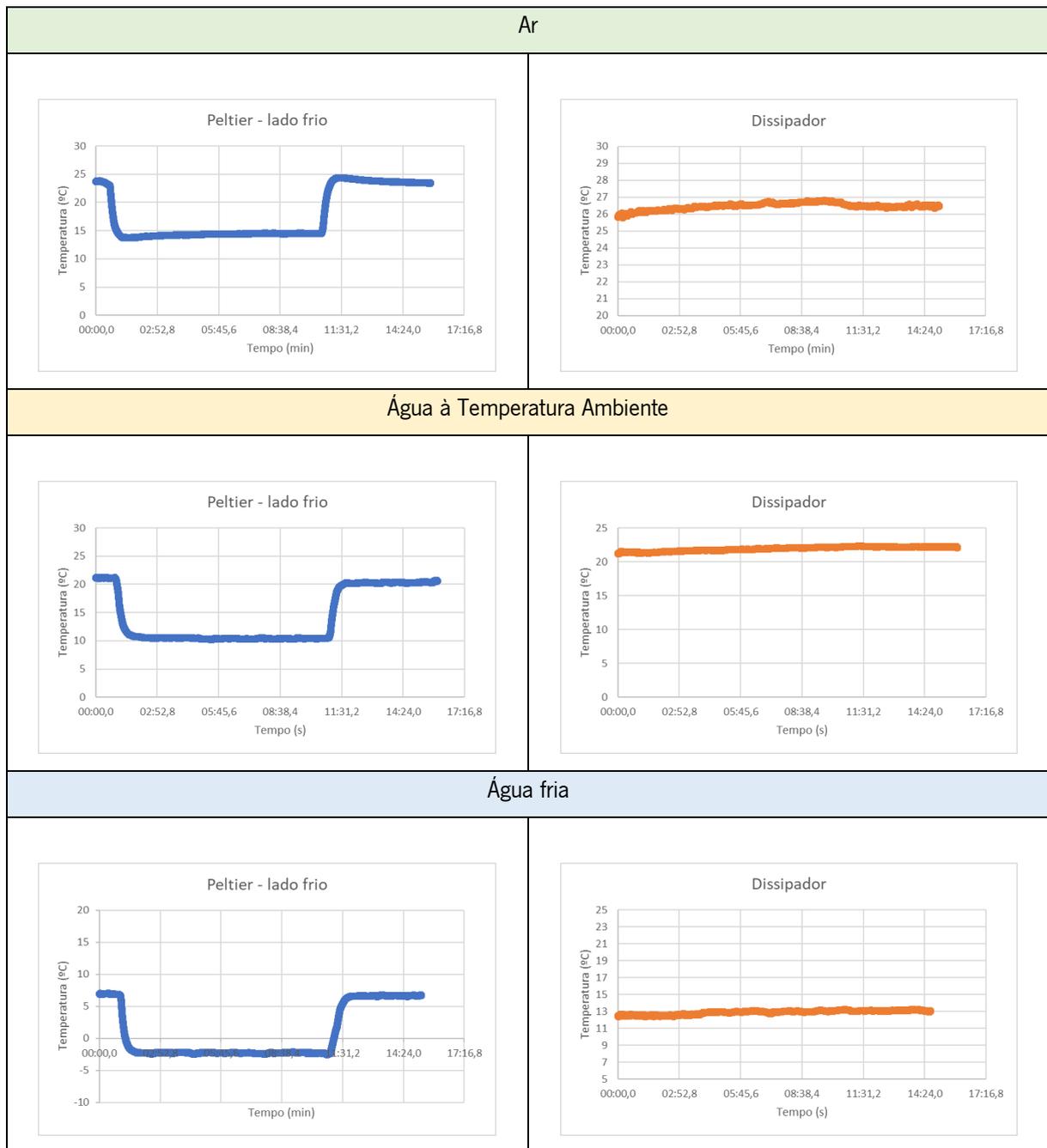
A quarta e última etapa consiste no cumprimento dos controlos regulamentares aplicáveis, incluindo o registo e listagem dos dispositivos e o fabrico e rotulagem dos dispositivos de acordo com as normas em vigor [88].

O cumprimento de todas as etapas estabelecidas pela EMA possibilita as experiências e o uso de dispositivos médicos em humanos na Europa e pela FDA nos Estados Unidos. Existem outras entidades reguladoras a nível mundial, porém estas são as mais relevantes e, geralmente, se os dispositivos cumprem as normas para estas facultarem as autorizações as outras também o fazem.

ANEXO II - TESTES *PELTIER*

Com auxílio da câmara térmica foi possível verificar o desempenho do *peltier* com diversas formas de dissipar o calor, com o dissipador ao ar, em água à temperatura ambiente e em água fria, como se pode ver na Tabela 7. De notar que, nesta experiência, o lado frio do *peltier* se encontrava no ar. Ao analisar a tabela é necessário ter em atenção que os eixos dos gráficos têm valores distintos.

Tabela 7 - Valores de temperatura tendo em consideração a forma de dissipar o calor gerado pelo *peltier*.

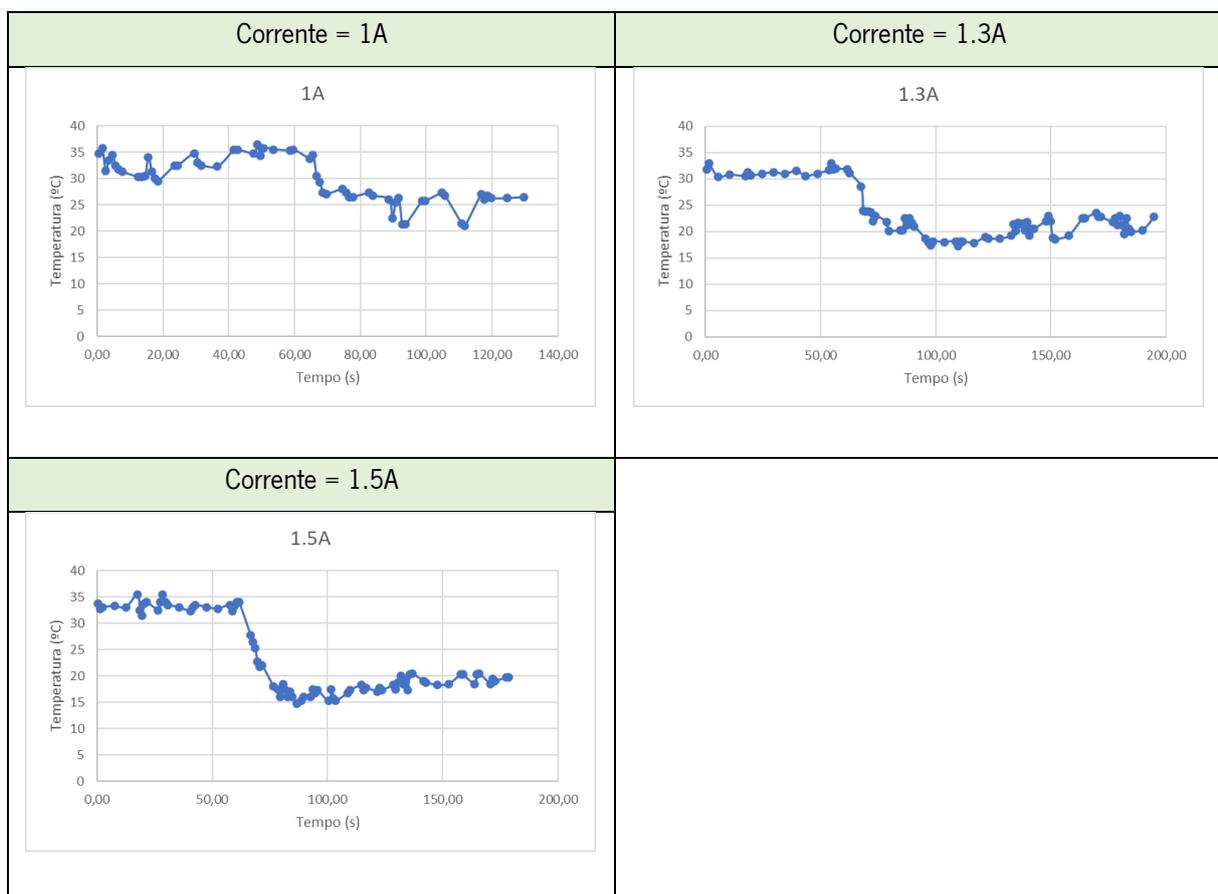


Através da Tabela 7, é possível averiguar que, quanto mais frio se encontra o lado quente do *peltier*, o dissipador, o lado frio consegue atingir uma temperatura menor, no entanto, a diferença de temperaturas entre a temperatura inicial e a temperatura mínima atingida é idêntica no ar, em água e em água fria

A tabela também permite confirmar que, quando o dissipador se encontra ao ar, isto é, nas primeiras linhas, o lado frio acaba por aquecer com o tempo, apesar de esse aquecimento ser de poucos graus. Este efeito verifica-se de forma ainda mais acentuado quando o lado frio se encontra do em contacto com a pele, dado que esta emana calor, portanto é mais difícil arrefecer uma superfície a, aproximadamente, 37 °C, do que o ar que se encontrava a cerca de 20/25 °C.

Assim, realizaram-se testes de arrefecimento com o lado frio do *peltier* em contacto com a pele e o dissipador no ar, como se pode verificar na Tabela 8. As temperaturas registadas foram adquiridas através de termopares colocados entre a superfície da pele e o *peltier*. Em todas as experiências desta tabela o dispositivo foi ativo aos 60 s, momento a partir do qual se começa a verificar uma diminuição de temperatura.

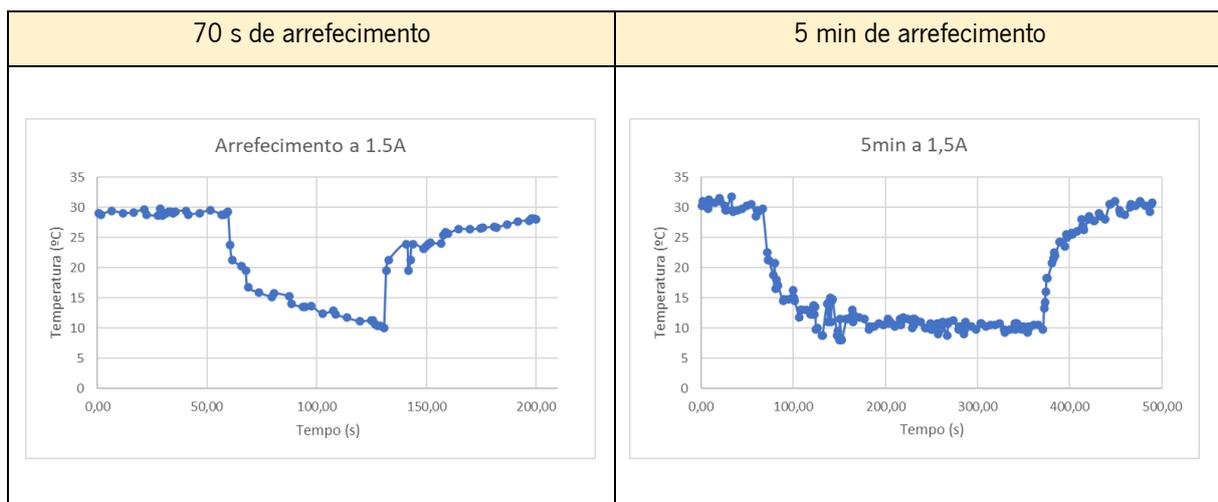
Tabela 8 - Variação de corrente com o *peltier* na pele e o dissipador no ar.



Pela análise da Tabela 8, conclui-se que, com uma corrente de 1 A o arrefecimento da pele é pouco significativo, a superfície da pele desce somente 5 a 10 °C e as temperaturas registadas variam bastante, são muito instáveis. Pensa-se que essas oscilações de temperatura ocorrem devido à passagem de sangue nos vasos sanguíneos, o que provoca um aquecimento da pele, apesar do dispositivo a tentar arrefecer. Com uma corrente de 1.3 A já é notório um arrefecimento de 10 a 12 °C, porém com o passar do tempo, a temperatura acaba por aumentar de cerca de 17 °C para valores superiores a 20 °C. Para uma corrente de 1.5 A verificou-se o mesmo fenómeno, apesar de a temperatura da pele diminuir cerca de 15 a 17 °C, essa diminuição é bastante lenta e, com o tempo, a temperatura volta a aumentar.

De maneira a ultrapassar o problema da subida de temperatura com o tempo colocou-se o dissipador em água à temperatura ambiente, tendo-se obtido os gráficos da Tabela 9. De forma análoga à experiência anterior, a fonte de alimentação foi ligada aos 60 s e as temperaturas registadas através de um termopar.

Tabela 9 - Gráficos adquiridos com o *peltier* na pele e o dissipador em água à temperatura ambiente.



Para obtenção do primeiro gráfico da Tabela 9 foi ligada a fonte de alimentação aos 60 s e desligada aos 130 s. Aqui, a temperatura ao invés de subir com o passar do tempo continua sempre a descer, portanto, apesar de, inicialmente, haver um decréscimo de cerca de 15 °C da temperatura, imediatamente antes de se desligar a fonte verifica-se uma diminuição de quase 20 °C face à temperatura inicial. Neste sentido, procedeu-se a outra experiência, presente no gráfico da direita, na qual se aumentou o tempo em que a fonte de alimentação estava ligada para verificar qual a temperatura mínima atingida e se essa temperatura se mantinha ao longo do tempo ou se voltava a subir como se verificava com o dissipador em contacto com o ar. Como se pode verificar pelo gráfico, a fonte de alimentação manteve-se ligada durante, aproximadamente 5 min. Através deste gráfico é possível constatar que a

temperatura acaba por estabilizar a cerca de 10 °C, o que significa um arrefecimento de, aproximadamente, 20 °C face à temperatura inicial.

Estas experiências permitem concluir a necessidade do uso de água, ou outro líquido circulante, para dissipar o calor gerado pelo lado quente do *peltier*, o que tem como desvantagem a utilização de um dispositivo com uma estrutura mais complexa e com diversos objetos além do próprio dispositivo de arrefecimento.

Apesar de estes testes, com uma corrente de 1.5 A, terem sido úteis, nas restantes experiências foi colocada uma corrente de 2 A, dado que, quanto maior a corrente aplicada menor a temperatura atingida e, para atingir a mesma temperatura é necessário um menor tempo.

ANEXO III - DISSIPADORES

Por forma a determinar o melhor dissipador para a aplicação em causa foram desenhados e testadas várias configurações e materiais diferentes para dissipar o calor gerado pelo lado quente do *peltier* com auxílio da ferramenta *Solidworks* e das simulações fluidicas por ele desenvolvidas.

Com base nos gráficos e conclusões obtidos no Anexo II - Testes *Peltier* foi comprovada a necessidade de um líquido para dissipar o calor, desta forma, foram estudados dissipadores que permitissem colocar fluidos no seu interior.

Os dissipadores podem ser elaborados em diversos materiais, porém todos têm que possuir em comum uma elevada condutividade térmica, com o intuito de obter uma transferência de calor mais eficaz. Os metais são os materiais mais adequados sendo que, geralmente, o mais utilizado é o alumínio, apesar de o cobre ter valores de condutividade térmica superiores, dado que o alumínio é mais acessível e fácil de manusear [4], [31].

Idealmente, o dissipador devia ser constituído por um material biocompatível, devido ao facto de poder contactar com o cérebro, portanto, era necessário outro material, como o titânio, que é biocompatível e extremamente utilizado em dispositivos médicos [13], [32]. No entanto, como não é possível implementar o dispositivo desenvolvido no cérebro e pelas questões mencionadas anteriormente criou-se um dissipador em alumínio.

No que concerne ao formato interno do dissipador, uso de configurações em serpentina é um dos métodos passivos para aumentar a taxa de transferência de calor. A estrutura do canal afeta o arrefecimento e a queda de pressão, assim, para a otimizar, é necessário minimizar a diferença entre as temperaturas mínima e máxima, isto é, idealmente, todo dissipador se deve encontrar à mesma temperatura, de maneira que a extração de calor seja uniforme ao longo de todo o *peltier*, caso contrário, nas imediações da entrada do dissipador vai ser retirado mais calor do que junto à saída, uma vez que o líquido circulante aquece ao extrair calor da superfície quente do *peltier* e, portanto, como a diferença de temperaturas entre o líquido e o *peltier* diminui, também a taxa de transferência de calor diminui. Outra otimização da estrutura do canal consiste na diminuição da queda de pressão durante a circulação do fluido. Esta diminuição ocorre com o aumento da largura dos canais e com a diminuição da velocidade do fluido, uma vez que o escoamento tende a ser menos turbulento [32], [51], [92]–[94].

Tendo em consideração a literatura, foi desenhado o dissipador da Figura 48 a). Este é um dissipador com configuração em serpentina, sendo por isso, o melhor, o mais apropriado e no qual existe mais transferência de calor, idealmente o dissipador selecionado teria uma configuração semelhante. No

entanto, apesar das vantagens, este arranjo utiliza canais de largura reduzida e, para aumentar a transferência de calor seriam necessárias mais dobras, o que diminuía ainda mais a largura dos canais e dificultava a passagem de água. Além disso, a principal razão para ter sido procurada outra solução e selecionado outro dissipador prendeu-se com a dificuldade de fabrico. Desenhou-se outro dissipador, o da Figura 48 b), este consiste numa caixa com uma entrada e uma saída que contém estruturas de metal no interior. Porém, apesar desta configuração possibilitar a entrada e saída de um maior caudal de líquido, como se pode ver na figura, existe muita área, essencialmente no interior, na qual a água vai ficar estagnada e, portanto, não vai ser retirado calor.

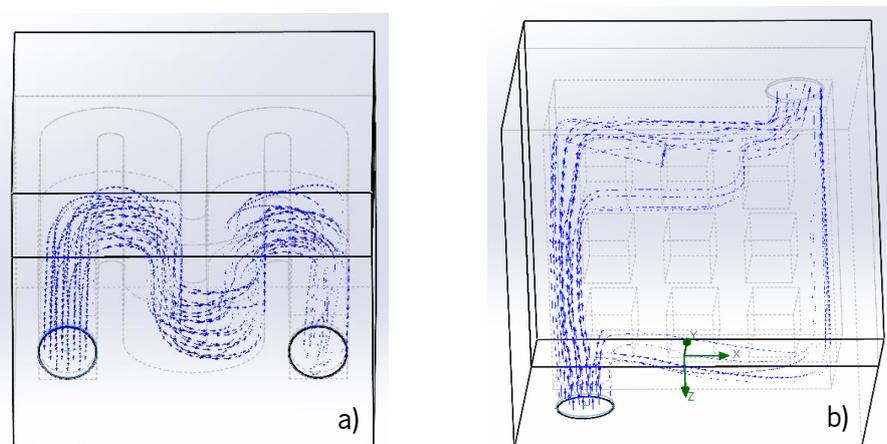


Figura 48 - a) Dissipador em serpentina. b) Dissipador em forma de caixa.

Neste sentido foi projetado outro dissipador, presente na Figura 49, que, apesar de mais simples, permite que seja utilizado um caudal fluídico superior aos anteriores e, portanto, uma queda de pressão menor. Ademais, esta configuração é facilmente implementável, dado que é somente necessário um perfil metálico no qual são perfuradas duas aberturas de maneira que estas se encontrem e formem um canal em “L”.

Nas configurações da Figura anterior era necessário maquinar o metal ou fazer uma inscrição a laser, o que se tornava mais complexo e moroso. Neste dissipador, o fluido tem uma única passagem e não existem dobras em forma de serpentina. Estas, apesar de serem úteis, essencialmente na zona em contacto com o *peltier*, para aumentar a transferência de calor, como o calor a retirar da superfície quente do *peltier* não é muito, não é necessária uma grande diferença de temperatura, isto é, uma elevada taxa de transferência de calor, portanto, basta um canal simples, com uma entrada e uma saída. O material a seleccionar para o fabrico do *peltier* por si só já é essencial na remoção do calor, como se verificou no Anexo II - Testes *Peltier*, porque tem de permitir a transferência de calor do *peltier* para ele

e dele para o líquido circulante, pelo que a escolha do dissipador, além de ter em consideração a geometria do canal de água, deve também ter em conta o material. Assim, o dissipador selecionado e fabricado foi o que se encontra presente na Figura 49.

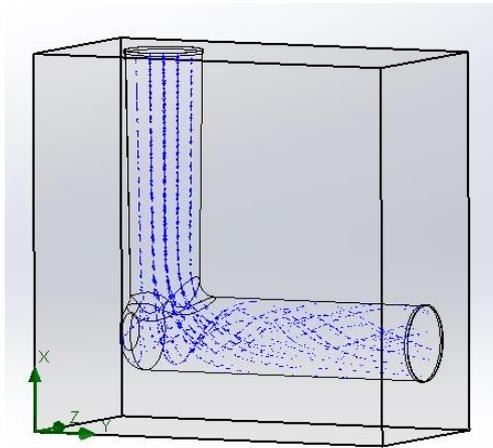


Figura 49 - Dissipador final.

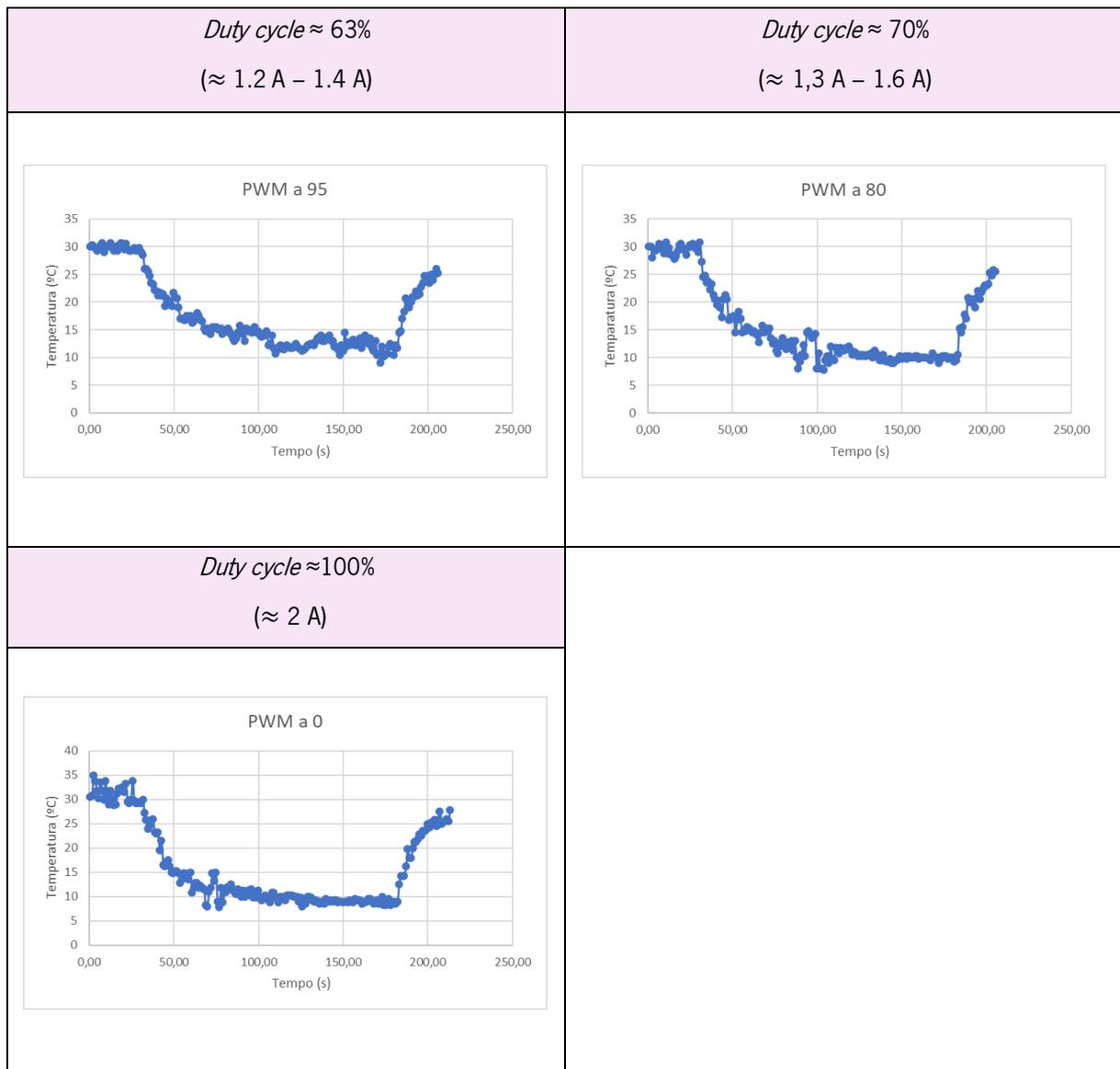
ANEXO IV – CONTROLO

De modo a verificar o arrefecimento promovido pela variação da PWM (que corresponde a uma alteração do *duty cycle*) foi conectada ao circuito uma fonte de alimentação de 5 V e 2 A.

Os testes realizados ocorreram com o *peltier* em contacto com a pele e o dissipador em água à temperatura ambiente e encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10 - Valores de temperatura em função do tempo para diferentes valores de PWM.

<p><i>Duty cycle</i> = 22% ($\approx 0,07$ A)</p>	<p><i>Duty cycle</i> $\approx 30\%$ ($\approx 0,25$ A – 0.3 A)</p>
<p>PWM a 200</p>	<p>PWM a 180</p>
<p><i>Duty cycle</i> $\approx 45\%$ ($\approx 0,7$ A – 1.1 A)</p>	<p><i>Duty cycle</i> $\approx 53\%$ (≈ 1.1 A – 1.3 A)</p>
<p>PWM a 140</p>	<p>PWM a 120</p>



A fonte de alimentação foi ligada aproximadamente aos 30 s em todas as medições e desligas aos 180 s, o que equivale a um arrefecimento de cerca de 3 min.

Como se pode verificar pela análise dos gráficos presentes na Tabela 10, uma PWM mais próxima de zero, ou seja, um *duty cycle* de 100%, possibilita um maior valor de corrente, no caso 2 A e uma PWM de 255 promove uma corrente de 0 A, dado que, como explicitado anteriormente, o circuito possui um transistor PNP, senão seria ao contrário, uma maior PWM corresponderia a um maior *duty cycle*.

Pela Tabela 10 é possível constatar que um *duty cycle* menor e, portanto, uma corrente menor, promove uma menor diferença de temperaturas entre a temperatura registada inicialmente e a temperatura mínima atingida. Assim, se se mantiver a temperatura inicial, um *duty cycle* maior permite atingir uma temperatura mais fria.